

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识专家组¹

【摘要】慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是一个全球性公共卫生问题。心血管疾病是导致CKD患者死亡的首位病因,在CKD早期心血管事件的发病率和患病率已经显著升高,并随着肾功能下降呈指数升高,超过50%的我国透析患者死于心脑血管疾病。如何控制心血管事件发生的危险因素、改善预后是CKD的诊治重点。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial,SPRINT)研究也证实CKD患者通过强化降压在降低心脑血管事件上的获益。血压不佳不仅增加心血管事件发生风险,还会促进CKD进展。近年来,不断有研究证实在CKD患者中,首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor - neprilysin inhibitor,ARNI)沙库巴曲缬沙坦较肾素-血管紧张素系统抑制剂可进一步有效降低血压,改善合并心力衰竭患者的预后。在此,为更好地指导ARNI在CKD患者中的应用,减少CKD患者心血管事件的发生,由中关村肾病血液净化创新联盟专家组结合循证证据及临床使用经验,制定本共识。

【关键词】慢性肾脏病; 共识; 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂; 高血压

中图分类号:R692 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2023.04.001

Application of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Chronic Kidney Disease Patients: Chinese Expert Consensus Chinese Expert Group Consensus on Application of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor in Chronic Kidney Disease Patients¹ 'Zhongguancun Nephrology & Blood Purification Innovation Alliance, Beijing 100044, China

Corresponding author: ZUO Li, Email: ZuoLiMD@Hotmail.com

【Abstract】Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem, and cardiovascular disease is the most common cause of death in patients with CKD. The incidence and prevalence of cardiovascular events during the early stages of CKD increases significantly with a decline in renal function. More than 50% of dialysis patients die from cardiovascular disease. Therefore, developing effective methods to control risk factors and improve prognosis of cardiovascular disease is the primary focus during the diagnosis and treatment of CKD. For example, the Systolic blood pressure intervention trial (SPRINT) study demonstrated that CKD drugs are effective in reducing cardiovascular and cerebrovascular events by controlling blood pressure. Uncontrolled blood pressure not only increases the risk of these events but also accelerates the progression of CKD. Recent studies have repeatedly confirmed that the first and so far the only angiotensin receptor - neprilysin inhibitor (ARNI) sacubitril/valsartan can reduce blood pressure more effectively than renin - angiotensin system inhibitors and improve the prognosis of heart failure in patients with CKD. Here, to better guide the application of ARNI in patients with CKD, and reduce the occurrence of cardiovascular events, we formulate a consensus based on clinical evidence and experience.

【Key words】Chronic kidney disease; Consensus; Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; Hypertension

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是一个全球性的公共卫生问题^[1],近期研究表明我国CKD患病率为7.18%,现有CKD患者约1.32亿,占全球的1/5^[2]。CKD通常呈进展性,2012年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Glob-

al Outcomes,KDIGO)提出了结合病因估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)和尿白蛋白水平的CKD分期标准,其中eGFR水平与尿白蛋白/肌酐比均与不良预后相关^[3]。

CKD患者心血管事件风险明显升高,心血管疾

作者单位:100044 北京,¹中关村肾病血液净化创新联盟

通讯作者:左力 100044 北京,北京大学人民医院肾内科 Email: ZuoLiMD@Hotmail.com

病是导致CKD患者死亡的首位病因^[4]。与一般人群相比,心血管事件的发病率和患病率在CKD早期(CKD 1~3期)已经显著升高,并随着肾功能的下降,这种风险呈指数升高^[5]。在血液透析和腹膜透析患者中,心血管疾病患病率分别高达76.5%和65%^[6],超过50%的我国透析患者死于心脑血管疾病^[7]。

传统危险因素如高血压、高血糖和血脂异常等以及非传统危险因素如钙磷代谢异常和炎症等均参与了CKD患者的高心血管事件发生^[4]。其中高血压是CKD患者最常见的合并症之一^[8],且控制率不佳,如果以130/80mmHg(1mmHg=0.144kPa)作为血压控制的靶目标,控制率仅为11.9%^[9]。血压的升高不仅促进了CKD的进展^[10],还可导致CKD患者的心肌重构,增加心血管事件发生风险^[11]。在CKD患者中,心血管合并症包括冠心病、心力衰竭(heart failure, HF)、心律失常及猝死等。CKD患者所特异性的、较为典型的心肌改变,如早发的左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、明显的心肌纤维化、毛细血管稀疏等是导致这些心血管事件发生的病理基础^[4]。心力衰竭的发生还与由于CKD进展更加难以控制的高血压以及容量负荷增加等相关。

一般来说,伴高血压CKD患者的降压目标较普通高血压人群更加严格。收缩压干预试验(systolic blood pressure intervention trial, SPRINT)研究也证实了CKD患者通过强化降压在降低心脑血管事件上的获益^[12]。基于SPRINT研究及荟萃分析的结果,在基于标准血压测量方法的前提下,2021年KDIGO CKD高血压管理指南推荐将收缩压120mmHg作为最佳降压目标^[13]。CKD患者的降压治疗通常包括生活方式干预和药物治疗^[13]。5大类降压药物均可用于CKD患者的血压控制^[13],血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)除降低血压,还具有独立于降压作用的靶器官保护作用,尤其是其对肾内血流动力学的影响和降低尿蛋白的作用^[14],可延缓CKD进展,是CKD患者高血压管理的一线治疗选择^[13, 15]。但由于CKD患者高血压的发生机制复杂,大多数患者都需要使用2种或2种以上降压药物及使用更高剂量来控制血压,即便如此,我国流行病学调查显示仍有超过60%的患者血压不能达标^[16, 17]。此外,ACEI/ARB也是合并射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的CKD患者降低全因死亡和

心血管死亡的一线治疗药物^[18, 19]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂的使用,一方面要充分考虑对血钾的影响以及由于血流动力学改变导致的血肌酐波动即eGFR的下降^[18],另一方面,目前几乎没有证据表明RAAS抑制剂对用于合并射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)的CKD患者预后改善有利^[20]。

利钠肽是一组具有广泛生理效应的多肽,具有强大的利尿排钠,血管扩张,抑制RAAS,降低交感神经活性和抗增殖抗纤维化作用,主要包括心房肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和C型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)3种^[21]。沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂,是由脑啡肽酶抑制剂——沙库巴曲和血管紧张素受体阻滞剂——缬沙坦组成的共晶复合物^[22, 23]。一方面沙库巴曲可代谢为活性代谢产物LBQ657,有效抑制脑啡肽酶,从而抑制脑啡肽酶对利钠肽的降解,增强利钠肽系统的有益作用。另一方面,缬沙坦可阻断血管紧张素II-1(angiotensin II-1, AT1)受体从而抑制RAAS,这2种成分可协同作用发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和促尿钠排泄等作用^[23]。近年来,陆续有研究证实在CKD患者血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)可较RAAS抑制剂进一步有效降低血压,改善合并心力衰竭患者的预后^[24]。

基于当前CKD合并高血压及心力衰竭的诊治现状,为更好地指导ARNI在CKD患者中的应用,本中关村肾病血液净化创新联盟工作组结合循证证据及临床使用经验,制定本共识。本共识中,ARNI指的是沙库巴曲缬沙坦。本共识中将推荐强度表示为1级或2级,支持证据的质量基于KDIGO指南分为A、B、C或D级^[13]。

1 CKD对ARNI体内代谢的影响、剂量调整及药物相互作用

1.1 ARNI用于低蛋白血症患者时是否需要调整剂量?

建议1.1:当将ARNI用于低蛋白血症(血清白蛋白<25g/L)患者时,应从低剂量开始滴定,在剂量安全范围内找到适合患者的剂量及用药频次。若由肝功能不全所致低蛋白血症参见建议1.2。(2D)

原理:ARNI的蛋白结合率高^[16, 25],沙库巴曲、缬沙坦及沙库巴曲活性代谢产物LBQ657的蛋白结合

率分别为97%、96%和97%^[25]。因此在低蛋白血症时,常规剂量可导致较高的游离药物浓度、ARNI的药效增强,可能导致低血压、利尿、电解质紊乱、肌酐快速上升等副作用。另一方面,在低蛋白血症时,LBQ657及缬沙坦表观分布容积(apparent distribution volume,Vd)增大,药物清除率(drug clearance,CL)升高。药物更快地被排出体外,因此需根据实际情况调整用药频次。

1.2 肝功能不全时,是否需要调整剂量?

建议1.2:轻度肝功能损害(mild hepatic impairment,Child-Pugh A级)患者不需要调整起始剂量,中度肝功能损害(moderate hepatic impairment,Child-Pugh B级)的患者应将起始剂量减半,在能够耐受的情况下,逐渐增加给药剂量至最适合剂量。重度肝功能损害患者不建议使用。(1B)

原理:1项在轻中度肝功能受损患者中进行的药代动力学研究显示:与健康受试者相比较,在轻度肝功能受损患者中,沙库巴曲、LBQ657和缬沙坦的暴露量轻度增高,分别增高1.5倍、1.5倍、1.2倍;在中度肝功能受损患者中,沙库巴曲、LBQ657和缬沙坦的暴露量分别增高3.4倍、1.9倍、2.1倍^[16]。在另1项纳入32名轻中度肝功能不全患者的临床试验中,沙库巴曲的曲线下面积(AUC)在轻、中度肝功能不全患者中分别增加53%~245%,LBQ657 AUC在轻、中度肝功能不全患者中分别增加48%~90%,缬沙坦AUC在轻、中度肝功能不全患者中增加19%~109%。且LBQ657及缬沙坦在轻、中度肝功能不全患者中的药峰浓度(peak concentration,C_{max})并无显著改变^[26]。因此建议在轻度肝功能损伤患者中无需调整ARNI起始剂量,在中度肝功能损伤患者中,应将起始剂量减半。以上肝功能分期参考Child-Pugh分期,详见表1。目前尚无在重度肝损伤、胆汁性肝硬化或胆汁淤积患者中的药代动力学研究数据,因此不建议在重度肝损伤患者中使用^[16]。

1.3 在心力衰竭患者中怎样使用ARNI?

1.3.1 ARNI用于慢性心力衰竭患者

建议1.3.1:在慢性心力衰竭的患者中建议从小剂量起始,逐渐加量。在未服用过ACEI/ARB的患者中推荐起始剂量为50mg,每日2次。随后根据

耐受情况,每2~4周倍增1次,直至达到200mg每日2次的目标剂量。对已使用过ARB的患者,建议根据之前的剂量转换为合适的ARNI剂量。对于已使用过ACEI者,需停药36小时以上再参考原用的ACEI剂量进行转换。

原理:在心力衰竭患者ARNI通常建议以较低剂量起始治疗,以改善患者对初始治疗的耐受性。200mg每日2次给药的目标剂量是基于既往研究,200mgARNI可充分抑制脑啡肽酶,增强利钠肽活性^[27,28]。在前瞻性比较ARNI与ACEI以确定其对心力衰竭死亡率及发病率影响(prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial,PARADIGM-HF)研究中,ARNI治疗HFrEF患者的给药方案为100mg每日2次的剂量起始,逐步加量至200mg每日2次的目标剂量。至该研究结束时,仍有76%的患者可维持目标剂量治疗,提示该方案耐受性良好^[29]。在HFpEF患者中,ARNI和ARB对射血分数保留的心力衰竭患者临床结局影响的前瞻性比较(prospective comparison of ARNI with ARB global outcomes in HF with preserved ejection fraction,PARAGON-HF)研究中ARNI也采用了相同的给药方案。至该研究结束时,仍有82%的患者可维持目标剂量治疗,提示该方案耐受性良好^[30]。

1.3.2 急性心力衰竭后多长时间可启用ARNI?

建议1.3.2:建议在急性心力衰竭患者血流动力学稳定后从小剂量立即起始ARNI治疗。血流动力学稳定性标准详见表2。(1A)

原理:ARNI在急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure,ADHF)患者的应用(angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure,PIONEER-HF)研究和HFrEF患者血液动力学稳定后应用ARNI(initiation of Sacubitril/Valsartan in hospitalized patients with HFrEF after hemodynamic stabilization,TRANSITION)研究中评估了急性心力衰竭稳定后起始ARNI治疗的获益^[31,32]。PIONEER-

表1 Child-Pugh肝功能分级			
指标	1分	2分	3分
肝性脑病(分级)	无	1~2级	3~4级
腹水	无	轻度	中重度
总胆红素(μmol/L)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
凝血酶原时间延长(s)	<4	4~6	>6

注:A级:5~6分,B级:7~9分,C级:10~15分。

表2 TRANSITION和PIONEER-HF研究中血流动力学稳定的标准

血流动力学稳定的标准
1. 最近6~12小时内至少测量3次血压,SBP≥100mmHg;
2. 正常血容量;
3. 最近6~12小时内,静脉或口服利尿剂剂量不变;
4. 停用静脉血管扩张剂、静脉正性肌力药或血管升压药至少6~12小时内。

注:TRANSITION:射血分数减低心力衰竭患者血液动力学稳定后应用血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂研究;PIONEER-HF:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在急性失代偿性心力衰竭患者的应用研究;SBP:收缩压。

HF研究表明在急性心力衰竭血流动力学稳定后直接起始ARNI可显著降低复合临床终点(死亡、心力衰竭再住院、植入左心室辅助装置)发生风险达31% ($P<0.002$)^[32]。而在PIONEER-HF研究的高风险亚组分析(表3、4)中显示:在所有高风险亚组患者中,ARNI较ACEI降低心血管死亡或心力衰竭再住院的获益是一致的,且无论是在高风险或是低风险患者中,不良反应包括肾功能恶化、症状性低血压和高钾血症的发生风险是相似的^[33]。TRANSITION研究表明:在因ADHF而需住院治疗的HFrEF患者血流动力学稳定后院内早期起始ARNI治疗可降低出院后再住院率,使近一半的患者在10周内达到目标剂量,在出院前起始ARNI耐受性良好,较少患者因不良反应永久停用药物^[31]。因此血液动力学稳定的患者应及时使用ARNI,并早期进行剂量滴定。

表3 PIONEER-HF研究中高风险亚组的定义

高风险亚组指(满足以下任何一项即可)
基线SBP \leq 118mmHg;
基线NT-proBNP $>$ 2701pg/ml;
eGFR $<$ 60ml/(min \cdot 1.73m ²)或过去一年中因HF住院 \geq 1次的患者;
入住ICU;
住院期间使用强心药或严重充血(充血评分 \geq 4分)的患者。
注:PIONEER-HF:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在急性失代偿性心力衰竭患者的应用研究; SBP:收缩压; NT-proBNP:N端B型利钠肽原; eGFR:估算的肾小球滤过率; ICU:重症监护室。

表4 PIONEER-HF研究的充血性心力衰竭评分表

充血评分
端坐呼吸(无=0,很少=1,频繁=2,持续=3)
湿啰音(无=0,肺底=1, $>$ 1/3肺野=2)
外周水肿(无=0,轻度,脚/踝=1,腿/股=2,骶骨=3)
注:PIONEER-HF:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在急性失代偿性心力衰竭患者的应用研究。

1.4 ARNI的药物相互作用、合用时的注意事项

1.4.1 是否可与ACEI合用?

建议1.4.1:ARNI应避免与ACEI合用(表5),建议在ACEI停药36小时后再使用ARNI。(1C)

原理:在抑制脑啡肽酶的同时应用ACEI可能会增加血管性水肿的发生风险^[16]。一种脑啡肽酶抑制剂与ACEI的合成制剂曾因严重的血管性水肿及明显增加的死亡率而被叫停^[34]。因此,建议在应用最后一剂ACEI后间隔36小时,再起始使用ARNI^[16]。

1.4.2 ARNI是否可与钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)合用?

建议1.4.2:ARNI可与SGLT2i联合用于心力衰竭患者,当与利尿剂合用时,需要注意调整剂量。(2B)

表5 禁用ARNI的情况与原因

禁用ARNI的情况与原因
与ACEI合用:可能增加血管性水肿的风险
有血管性水肿病史的患者:可能增加血管性水肿的风险
与阿利吉仑合用:可能增加不良反应的风险
妊娠妇女:可能造成胎儿损害
注:ARNI:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂。

原理:从机制上看,ARNI与SGLT2i的作用机制相对明确,ARNI作用于利钠肽系统和RAAS系统,在阻断RAAS不利作用的同时,增强利钠肽系统的有益作用,发挥逆转心脏重构、改善心力衰竭的作用^[35]。而SGLT2i可以增加尿糖排泄、尿钠排泄和渗透性利尿并作用于心肌细胞从而改善心功能^[36],两者通过不同的作用机制起效,无机制上的重叠,可以联用。在SGLT-2i达格列净的随机对照研究(the Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in heart failure trial, DAPA-HF)中,有11%的患者合并使用了ARNI,结果显示两者联合使用安全有效^[37]。因此,两者可联合用于心力衰竭患者。在1项多中心观察性研究显示在伴有HFrEF的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中,在SGLT2i基础上加用ARNI可更好地保护肾功能^[38]。另1项研究评估了ARNI+SGLT2i联合用于伴有糖尿病的HFrEF的疗效和安全性,结果显示:ARNI+SGLT2i较ACEI/ARB+其他降糖药物方案更显著改善临床和肾脏预后^[39]。且在ARNI的基础上,联合SGLT2i进一步降低了心力衰竭住院风险和主要复合终点(心力衰竭住院或全因死亡)发生风险,且该组合耐受性良好,肌酐升高和高钾血症风险均较使用ACEI/ARB更低^[39]。但临床需注意两者联用可能血容量不足的风险增高,在DAPA-HF研究中,SGLT2i联合ARNI导致10.8%的患者出现血容量不足^[37]。尤其在联合使用利尿剂时,利尿剂可能与ARNI、盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)和SGLT2i协同作用于肾单元从而增强利钠利尿效果,因此需注意及时调整利尿剂剂量,必要时再调整ARNI和SGLT2i剂量。

1.4.3 与其他药物的合用禁忌和注意事项

建议1.4.3.1:ARNI禁止用于既往有血管性水肿史的患者(表5)。(1C)

原理:既往有血管性水肿病史的患者在使用ARNI治疗时,血管性水肿风险可能增加^[16],这与缓激肽及物质P的灭活减少有关^[40]。因此在已知有ACEI/ARB治疗相关血管性水肿病史或遗传性血管性水肿的患者中禁止使用ARNI^[37]。在PARADIGM-HF

研究中,0.5%的ARNI治疗患者发生了血管性水肿^[37]。对于局限于面部和唇部的血管性水肿,一般无需治疗便可缓解,也可辅助使用抗组胺药物帮助缓解症状。伴有喉头水肿的血管性水肿可能危及患者生命,需要及时予以适当的治疗以确保患者气道通畅^[16]。

建议1.4.3.2:不建议ARNI与阿利吉仑联合使用(表5)。(1C)

原理:阿利吉仑是肾素直接抑制剂,与ACEI或ARB联用可能导致肾素-血管紧张素系统双重抑制,增加不良预后风险^[41]。欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)曾对多项使用阿利吉仑的随机对照试验(RCT)进行了分析,数据表明当阿利吉仑与ACEI/ARB联合使用时,尤其是在肾功能受损患者中,不良事件(如低血压、晕厥、高血钾、急性肾衰竭等)的发生风险增加^[42]。因此,建议避免将阿利吉仑与ACEI或ARB联用。尽管目前没有ARNI与阿利吉仑联用的证据,但从机制上来说,ARNI与阿利吉仑联用也可能导致肾素-血管紧张素系统双重抑制,增加不良反应风险,因此不建议联用^[16]。

建议1.4.3.3:ARNI与螺内酯、阿米洛利或钾盐联合使用增加高钾血症风险。(1A)

原理:ARNI可能引发高钾血症。在PARADIGM-HF研究中,12%接受ARNI治疗的患者和14%接受依那普利治疗的患者出现高钾血症。将螺内酯、阿米洛利或钾盐与ARNI一起使用可能会升高血钾水平。在严重的情况下高钾血症会导致肾功能衰竭、肌肉麻痹、心律不齐和心脏骤停。因此ARNI在与螺内酯、阿米洛利或钾盐联合使用时要密切关注血钾,避免出现高钾血症。

建议1.4.3.4:妊娠妇女禁止使用ARNI,以避免早期致畸风险以及后续药物调整所带来的不便和风险(表5)。(2C)

原理:妊娠妇女应用ARNI可能造成胎儿损害,孕中晚期应用抑制肾素-血管紧张素系统的药物可影响胎儿肾脏功能,增加胎儿和新生儿患病和死亡风险^[16]。在动物研究中,大鼠和家兔在器官形成期间使用ARNI导致胚胎-胎儿死亡率升高,且在兔中观察到致畸性^[16]。因此,不建议妊娠妇女使用ARNI,以避免早期致畸风险以及后续药物调整所带来的不便和风险。

1.5 与餐同服是否影响ARNI的疗效?

建议1.5:ARNI与食物一起服用对临床疗效无影响。(2B)

原理:ARNI随餐服用时可导致沙库巴曲和缬沙

坦的暴露量显著下降,而沙库巴曲的活性代谢产物LBQ657的暴露量无明显变化^[43]。虽然沙库巴曲和缬沙坦的暴露量均降低,但这一暴露量降低并未导致有临床意义的疗效减弱^[16,43]。因此,ARNI可与餐同服,也可不与餐同服^[16,43]。

2 ARNI在非透析CKD患者的使用

2.1 ARNI在非透析CKD患者的适应证是什么?

建议2.1.1:推荐ARNI用于伴有心力衰竭的非透析CKD患者。(1A)

原理:ARNI在伴有心力衰竭的非透析CKD患者中的疗效已经多项研究所证实。PARADIGM-HF研究CKD亚组[eGFR在30~60ml/(min·1.73m²)]分析显示ARNI较ACEI同样降低心血管事件风险,其中心血管(cardiovascular,CV)死亡风险降低24%,心力衰竭住院风险和全因死亡风险均降低21%,且预设的复合肾脏事件[首次发生eGFR较基线下降50%,或下降>30ml/(min·1.73m²)至<60ml/(min·1.73m²),或进展至终末期肾病]风险降低36%^[29,44]。同时,ARNI治疗组尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin-to-creatinine ratio,UACR)略有升高,eGFR下降有所延缓,提示心功能改善导致肾灌注改善可能是UACR升高的原因^[44]。我国台湾地区真实世界研究同样表明ARNI治疗不同eGFR水平的CKD合并HFrEF的患者[包括102例eGFR<30ml/(min·1.73m²)的患者],可显著降低CV死亡和心力衰竭住院风险^[45]。且意大利真实世界研究也显示ARNI治疗12个月可使CKD患者eGFR较基线显著升高($P=0.011$)^[46]。在伴有HFpEF的CKD患者中,PARAGON-HF研究CKD亚组[eGFR在30~60ml/(min·1.73m²)]分析显示ARNI较ARB更显著降低肾脏复合终点风险达50%^[30]。最近1项我国台湾地区回顾性队列研究显示:在伴有HFpEF的CKD患者中[平均eGFR为70.9ml/(min·1.73m²)],ARNI治疗的eGFR显著高于缬沙坦治疗($P<0.01$)^[47]。近期荟萃分析显示:与ACEI/ARBs相比,ARNI显著改善了eGFR,并显著降低了N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-BNP,NT-proBNP)水平^[48]。

建议2.1.2:推荐ARNI用于伴有高血压的非透析CKD患者。(1B)

原理:ARNI类药物可同时作用于RAAS和利钠肽系统,可多重机制降压,并对靶器官具有保护作用^[49]。现已有10余项随机对照研究证实了ARNI的降压疗效^[50]。1项纳入了5项随机对照研究的荟萃分析比较了ARNI较ARB在高血压患者中的疗效,结果显示ARNI治疗12周后较ARB(奥美沙坦或缬沙坦)进一步显著降低平均坐位收缩压(mean sitting

systolic blood pressure, msSBP)、平均坐位舒张压(mean sitting diastolic blood pressure, msDBP)、平均动态收缩压(mean ambulatory systolic blood pressure, maSBP)、平均动态舒张压(mean ambulatory diastolic blood pressure, maDBP) 达 5.41mmHg、1.22mmHg、4.58mmHg 和 2.17mmHg^[51]。ARNI 在 CKD 伴高血压患者中的疗效也已得到研究证实。在 1 项日本多中心、开放标签研究, 纳入了 32 例伴有高血压的 CKD 患者, 使用 ARNI 治疗 8 周可使 msSBP 和 msDBP 分别降低 (20.5 ± 11.3) mmHg 和 (8.3 ± 6.3) mmHg^[52]。血管紧张素受体-肾素抑制剂与血管紧张素阻滞剂测量老年人动脉僵硬的前瞻性比较 (prospective comparison of angiotensin receptor neprilysin inhibitor with angiotensin receptor blocker measuring arterial stiffness in the elderly, PARAMETER) 研究显示 ARNI 较奥美沙坦更好控制夜间血压, 由于 CKD 患者夜间高血压常见, 可作为伴有高血压的 CKD 患者优选治疗^[53]。

2.2 ARNI 用于肾功能减退的患者时, 如何进行剂量滴定?

建议 2.2.1: 在心力衰竭患者中, 如果伴有轻度肾功能损害, 无需减量; 在中度和重度肾功能损害患者中, 推荐 25~50mg, 每天 2 次起始 (根据患者血压情况而定)。如果患者可以耐受, 每 2~4 周倍增一次本品剂量, 直至达到 200mg BID 的目标维持剂量, 见表 6。(2B)

原理: 在肾功能损害患者中, 沙库巴曲活性代谢产物 LBQ657 的暴露量受肾功能的影响, 但沙库巴曲与缬沙坦的暴露量不受影响。LBQ657 的暴露量在轻度肾损害患者中无明显变化, 但在中度、重度和终末期肾病 (非透析) 患者中, 暴露量分别增加至 2.29 倍、2.90 倍和 3.27 倍^[54]。且其半衰期在轻度、中度、重度肾功能损害患者中从 12h 分别延长至 21.1h、23.7h 和 38.5h^[54]。因此, 在轻度肾功能损害患者中无需调整 ARNI 的剂量, 但在中度和重度肾功能损害患者中, 建议以 25~50mg, 每天 2 次起始, 逐步加量^[16]。轻度、中度和重度肾功能损害的诊断标准详见表 7。

表 7 轻、中、重度肾功能损害诊断标准

轻、中、重度肾功能损害诊断标准
轻度肾功能损害: eGFR 60~90ml/(min•1.73m ²)
中度肾功能损害: eGFR 30~60ml/(min•1.73m ²)
重度肾功能损害: eGFR <30ml/(min•1.73m ²)
注: eGFR: 估算的肾小球滤过率。

建议 2.2.2: 在原发性高血压患者中使用时, 常规起始剂量为每次 200mg, 每日 1 次 (q. d.), 在每日 1 次血压无法充分控制的患者中, 剂量可增加至 400mg q. d. (1B)。在 CKD 患者中, 也可采用每日 2 次的给药方案 (2C)。在轻度肾功能损害 [eGFR60~90ml/(min•1.73m²)] 的患者中, 无需调整剂量 (1B), 在中重度肾功能损害 [eGFR15~60ml/(min•1.73m²)] 的患者中, 建议降低起始剂量至 100mg q. d., 见表 6 (2C)。在终末期肾病患者中经验较少, 建议结合临床 (2C)。

原理: 从药代动力学来看, ARNI 单次 200mg 给药 LBQ657 半衰期长达 11.5h, 缬沙坦半衰期长达 9.9h^[55], 允许每日 1 次给药。在高血压患者中选择 200mg 或 400mg 每日 1 次给药方案是基于 2 项 II 期剂量探索研究, 发现这 2 种剂量每日 1 次给药均可较对照组更有效改善动态血压和诊室血压, 且安全可耐受^[28, 56]。在多个 ARNI 治疗高血压的 RCT 研究中, 均采用了每天 1 次的给药方案, 结果均显示 ARNI 较对照组更有效降压, 且在降低动态血压和夜间血压方面, ARNI 也优于对照组^[53, 57-60]。在肾功能损害患者中, 轻度肾功能损害不影响 ARNI 主要成分及代谢产物的暴露, 但在中重度肾功能损害患者中, LBQ657 的暴露量明显增高 2~3 倍。因此, 建议在中度和重度肾功能损害患者中, 可采用较低剂量起始, 逐步加量至合适的目标剂量^[54]。1 项日本研究纳入 eGFR 15~60ml/(min•1.73m²) 的 CKD 合并高血压患者, 根据血压, 给与 ARNI 100~400mg 每日 1 次治疗 8 周, 26 例患者最终接受 LCZ696 200mg q. d., 18 例患者接受 LCZ696 400mg q. d., 治疗 8 周内, 无严重不良反应, 结果显示该方案总体耐受性良好, 无低血压、血管性水肿等不良事件^[52]。目前尚无在 eGFR<15ml/(min•1.73m²) 的终末期肾病患者中的使用经验, 需结合临床情况评估患者获益风险。ARNI 每日 2 次给

表 6 CKD 患者中 ARNI 的剂量推荐

ARNI 治疗患者情况	eGFR	起始剂量	目标剂量
非透析 CKD 患者	心力衰竭	≥60ml/(min•1.73m ²)	50mg b. i. d.
		<60ml/(min•1.73m ²)	25~50mg b. i. d.
	高血压	≥60ml/(min•1.73m ²)	200mg q. d 或 100mg b. i. d.
		15~60ml/(min•1.73m ²)	100mg q. d 或 50mg b. i. d.
维持性透析 CKD 患者	心力衰竭或高血压	25~50mg q. d.	100~150mg q. d. 至 b. i. d.

注: CKD: 慢性肾脏病; ARNI: 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂; eGFR: 估算的肾小球滤过率; q. d.: 每日 1 次; b. i. d.: 每日 2 次。

药是否较每日1次给药能进一步改善夜间血压,目前尚无证据。但是CKD患者常合并夜间高血压,在CKD患者中,必要时也可采用每日2次的给药方案。

2.3 在滴定ARNI剂量的过程中,应注意哪些可能的副作用?

2.3.1 容量不足和低血压

建议2.3.1:对于出现症状性容量不足的患者需密切监测血压。SBP<100mmHg或有低血压症状的患者,建议优先调整利尿剂及合用的降压药剂量,治疗导致低血压的其他病因,并通过口服或静脉补液纠正血容量不足。(1C)

原理:在PARADIGM-HF研究中,14% ARNI治疗患者发生了症状性低血压(SBP<100mmHg),略高于依那普利组(9.2%)^[29]。在1项Meta分析中(纳入了3项比较ARNI与ACEI/ARB类药物的研究),尽管ARNI低血压发生率略高于ACEI/ARB,但差异无统计学意义^[48]。建议在起始ARNI之前应先纠正血容量不足或以较低剂量起始以降低低血压发生风险。在治疗过程中,如果出现低血压,建议优先调整利尿剂和合用的降压药剂量,并治疗导致低血压的其他病因^[16]。如果在采取了上述措施后仍存在低血压,可考虑降低ARNI的剂量或暂时停用^[16],通常不需要永久停止治疗。

2.3.2 高钾血症和其他电解质紊乱

建议2.3.2:对于出现高钾血症(≥ 5.0 mmol/L)的患者,建议停止补钾、停用MRA,并进行降钾处理,必要时可考虑降低ARNI剂量或停用ARNI。(1B)

原理:由于作用于RAAS,ARNI治疗可能导致血钾升高^[16]。在PARADIGM-HF研究中,12.3%ARNI治疗的患者报告了高钾血症(血钾 > 5 mmol/L),发生率略低于依那普利的13.5%^[61]。在英国心肾保护III期(United Kingdom heart and renal protection-III, UK HARP-III)研究中,ARNI或厄贝沙坦治疗CKD患者[GFR为20~60ml/(min \cdot 1.73m²)]的高钾血症发生率相似(32%比24%, $P=0.10$)^[62]。对于出现高钾血症的患者,需优先控制可能导致高钾的危险因素,停止补钾、停用MRA,必要时配合使用降钾药物,并根据情况考虑降低ARNI滴定剂量或停用ARNI^[16]。密切监测患者血钾水平,待血钾恢复至正常(< 5.0 mmol/L)后再考虑是否逐渐恢复ARNI治疗。

2.3.3 肾功能快速下降

建议2.3.3:对于出现肾功能快速下降的患者,目前尚无ARNI导致的肾功能快速下降的评价标准和处理方式的临床试验,处理方法参考RAAS抑制剂。首先需要明确肾功能下降的原因,在排除肾动

脉狭窄所致的肾功能下降后,如果患者血肌酐较基线值上升幅度 $< 30\%$,可继续使用,若超过基线水平30%,应及时减量或停药并寻找原因,若超过基线水平50%,建议停用ARNI。(1C)

原理:由于作用于RAAS,ARNI治疗可能发生肌酐升高现象。在PARADIGM-HF研究中,5%的ARNI治疗患者报告了肾功能衰竭^[63]。对于出现肾功能快速下降的患者,建议先纠正可能导致肾功能下降的其他因素(如影响肾功能的药物、容量不足或尿路感染等),再根据情况考虑降低ARNI滴定剂量,如果患者血肌酐较基线值上升幅度 $< 30\%$,可继续使用,若超过基线水平30%,应及时减量或停药并寻找原因^[64]。

2.3.4 降糖药物剂量调整

建议2.3.4:在CKD 3~5期患者中,需要根据肾功能调整降糖药物给药剂量。ARNI与常用口服降糖药物联用时,未观察到有临床意义的药物相互作用,但ARNI对血糖控制有改善作用,因此建议监测血糖,适当调整胰岛素促泌剂或胰岛素剂量。(2B)

原理:由于糖尿病患者合并肾功能不全时,肾糖异生作用减弱,且部分药物清除率降低,可使低血糖风险增加。另有部分降糖药物或其代谢产物可在肾脏蓄积,进一步加重肾功能不全,因此,需要根据CKD患者肾功能选择合适的降糖药物和使用剂量^[65]。目前仅观察到ARNI与二甲双胍联用时可能导致二甲双胍暴露量轻度下降,但对临床疗效无影响,因此无需调整二甲双胍剂量,且暂未发现ARNI与其他降糖药物之间的药物相互作用^[16]。但有研究显示使用ACEI-脑啡肽酶抑制剂治疗可改善胰岛素介导的葡萄糖处理,诱导胰岛素敏感化,改善血糖控制^[66,67]。因此,当ARNI与降糖药物联用时,建议密切监测血糖,在低血糖风险较高的患者中,适当降低胰岛素促泌剂或胰岛素的使用剂量,以降低低血糖风险。

2.4 正在使用ACEI/ARBs患者中,哪些人应替换为ARNI?

2.4.1 若合并心力衰竭,建议替换为ARNI

建议2.4.1:对于伴有心力衰竭的CKD患者,只要无禁忌就可以使用ARNI替代ACEI/ARB治疗,以改善eGFR、逆转心脏重构,降低终末期肾病和心血管事件发生风险。(1A)

原理:PARADIGM-HF研究显示与ACEI相比,ARNI显著延缓HFrEF患者eGFR下降速率达23.5%,并可降低合并CKD的HFrEF患者的心肾不良事件发生风险^[29]。PARAGON研究证实:在eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73m²)的HFpEF患者中,ARNI较ARB显著降低了肾脏不良

结局发生风险^[30]。ARNI与依那普利对HFrEF患者主动脉僵硬度的影响(study of effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on aortic stiffness in patients with mild to moderate HF with reduced ejection fraction, EVALUATE-HF)研究表明:相较于依那普利,ARNI治疗3个月后快速逆转心脏重构。UK HARP-III研究显示,对于CKD人群,ARNI较ARB可显著改善NT-proBNP及肌钙蛋白(troponin, TnI)水平,有效降低患者血压和蛋白尿。荟萃分析纳入3项RCT[UK HARP-III, PARADIGM-HF, 在HFpEF患者中ARNI和ARB疗效的前瞻性比较(prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction, PARAMOUNT)研究]的3640例心力衰竭合并CKD患者,显示与ACEI/ARB相比,ARNI显著改善了eGFR,并显著降低了血压及NT-proBNP水平^[48]。

2.4.2 若血压控制不佳,建议替换为ARNI

建议2.4.2.1:对于使用ACEI/ARB治疗全日血压仍控制不佳的CKD患者,建议使用ARNI替代ACEI/ARB,进一步改善血压控制。(1B)

原理:1项纳入了5项随机对照研究的Meta分析证实,与ACEI/ARB相比,ARNI更有效降低了平均坐位动脉压(加权均数差:-5.41mmHg, $P<0.01$)和舒张压(加权均数差:-1.22mmHg, $P<0.01$)^[68]。1项为期8周的多中心、开放标签试验显示ARNI治疗1周可使重度高血压患者诊室SBP、DBP和脉压(pulse pressure, PP)分别降低18.7mmHg、10.3mmHg和8.3mmHg,且治疗效果持续,第8周时降幅更明显^[69]。1项纳入12项研究,共计6064例高血压患者的荟萃分析,其中有4项研究对比了400mg ARNI与ARB治疗8周的降压作用,结果显示ARNI较ARB进一步显著降低了24h动态收缩压达4.31mmHg,降低动态舒张压达1.69mmHg^[50]。

建议2.4.2.2:对于使用ACEI/ARB治疗夜间血压控制不佳的CKD患者,建议使用ARNI替代ACEI/ARB进一步改善夜间血压控制。(1B)

原理:1项在亚洲高血压患者中进行的随机对照研究显示,使用ARNI治疗8周可有效降低夜间动态SBP,最高可达16.14mmHg^[56];另1项纳入了1328例高血压患者的随机、双盲、安慰剂及活性药物对照研究结果显示,与ARB相比,ARNI治疗后患者的夜间msSBP降低得更加明显:最高可多降低9.01mmHg^[28]。1项随机对照研究显示ARNI较奥美沙坦进一步降低老年高血压患者夜间段平均动态收缩压

(mean ambulatory systolic blood pressure, MASBP)达5.9mmHg^[53]。

2.4.3 若心力衰竭患者血钾有升高趋势,建议血钾降至正常范围后替换为ARNI

建议2.4.3:对于使用ACEI/ARBs治疗血钾有升高趋势的伴心力衰竭的CKD患者,建议血钾降至正常范围后使用ARNI替代ACEI/ARB以降低高钾血症发生风险(2B)。

原理:使用ACEI/ARB会导致肾脏排钾减少,使血钾水平升高。在PARADIGM-HF研究中[该研究排除了 $eGFR<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者],与依那普利组相比,ARNI治疗组的血钾水平更低,高钾血症和严重高钾血症发生率均显著降低,且即使在联合MRA治疗的患者中,ARNI组的高钾血症发生风险也显著更低^[61,70]。并且ARNI组高钾血症发生率显著低于缬沙坦组(13.2%比15.3%, $P=0.048$)^[30]。1项纳入11个ARNI对比RAAS抑制剂的RCT研究的荟萃分析显示:与ACEI/ARB相比,ARNI治疗组的高钾血症发生风险略低($RR=0.95$, 95% CI : 0.88~1.02)^[71]。2020年美国肾脏病学会(American Society of Nephrology, ASN)上发表了1项荟萃分析显示了类似的结果^[72],但纳入这些研究的主要为心力衰竭患者,且都排除了 $eGFR<30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 或血肌酐 $>221\mu\text{mol}$ 的患者,目前尚无在更晚期的非心力衰竭患者中的数据。

2.4.4 若心力衰竭患者血肌酐大幅上升,建议停用ACEI/ARB替换为ARNI

建议2.4.4:对于使用ACEI/ARB治疗血肌酐大幅上升(升高 $>50\%$,或 $\geq 266\mu\text{mol/L}$)伴有心力衰竭的CKD患者,建议停用ACEI/ARB,监测肾功能,肾功能稳定或有改善后使用ARNI替代ACEI/ARB以降低进入终末期肾病的风险(1B)。

原理:2021年有综述指出:在心力衰竭患者中,交感系统强烈兴奋,单独使用RAAS抑制剂扩张出球小动脉可导致毛细血管内静水压显著降低,从而导致肌酐升高;使用ARNI时,出球小动脉和入球小动脉同步扩张,肾血浆流量增加,有效滤过面积增加且肾小球系膜细胞的滤过通透性增加,从而较RAAS抑制剂改善eGFR^[73]。在PARADIGM-HF研究中,ARNI治疗组血肌酐升高风险显著低于依那普利组。在2020ASN上发表的荟萃分析中观察到相同的优势,ARNI较ACEI/ARB降低了14%的血肌酐升高风险($OR=0.86$, 95% CI : 0.78~0.95, $P=0.002$)^[72]。

2.4.5 若合并水负荷过重,建议替换为ARNI

建议2.4.5:对于使用ACEI/ARB治疗仍存在容量过负荷的CKD患者,建议使用ARNI替代ACEI/ARB治疗以改善容量控制(2C)。

原理:ARNI在抑制RAAS系统的同时,还可以抑制脑啡肽酶增强利钠肽(natriuretic peptide, NP)系统。NP系统是肾脏疾病治疗的“潜在”靶点,可促进排钠排水,帮助减轻钠水潴留,改善容量控制^[73]。

2.5 可否用ARNI直接替代ACEI/ARB?

建议2.5:对于之前未使用过ACEI/ARB治疗的伴有HFrEF患者,可优先使用ARNI治疗以降低心血管死亡和心力衰竭住院风险(1B)。

原理:PIONEER-HF研究亚组分析证实,直接起始ARNI比从ACEI转换为ARNI临床获益更多,且在所有高风险亚组患者中,获益均是一致的(表3)。而无论是在高风险患者中还是在低风险患者中,不良反应发生风险是相似的。提示即使在高风险患者中,住院期间直接启用ARNI获益更多,且耐受性良好^[33]。TRANSITION研究也进一步证实住院期间早期起始ARNI安全有效^[31]。因此对这类心力衰竭患者,直接起始ARNI,可避免因先起始ACEI再转为ARNI而可能导致的病情延误。2021年美国《HFrEF患者管理专家共识》推荐在HFrEF患者中优先选择ARNI,而非ACEI/ARB^[74]。

3 ARNI用于维持性透析(血液透析和腹膜透析)患者

3.1 ARNI在维持性透析患者的适应证有哪些?

建议3.1.1:对于伴有心力衰竭的维持性透析患者,建议使用ARNI改善心肌重构、控制心力衰竭症状、保护残余肾功能及降低心血管事件风险。(1B)

原理:ARNI在伴有心力衰竭的维持性透析患者中已积累了一定的使用经验。我国1项在血液透析患者中开展的临床研究显示使用ARNI 100mg每日2次治疗HFrEF或射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)的血液透析患者, LBQ657的最大血药浓度均在安全的药物浓度范围内,此外ARNI还有效改善了患者的左心室射血分数($P<0.05$)^[75]。另1项纳入23例患者的回顾性研究同样证实ARNI可以改善透析合并HFrEF患者的左室射血分数和心肌标志物水平^[76]。在HFpEF患者中,1项纳入21例伴HFpEF的腹膜透析患者的中国研究证实ARNI也可明显改善伴HFpEF患者的心力衰竭症状和体征,并降低了心力衰竭标志物水平,同时有改善心功能分级及改善心脏舒张功能的趋势^[77]。

建议3.1.2:对于伴有高血压的维持性透析患者,可使用ARNI降低血压、保护心功能,降低心血管事件风险(2D)。

原理:我国透析患者中,90%以上合并高血压^[78]。透析患者血压管理大部分采用联合治疗^[79],但经降压治疗的患者血压控制率仅为25.5%^[78]。透析患者持续性高血压不仅与LVH有关,而且与缺血性心脏病、心力衰竭和心血管相关死亡率相关^[80]。因此,伴有高血压的维持性透析患者,可使用ARNI,以降低血压、保护心功能,降低心血管事件风险^[80]。目前关于ARNI用于透析高血压患者的数据较少,尚需结合临床经验。

3.2 ARNI在维持性透析患者的注意事项有哪些?

建议3.2:推荐在维持性透析患者中从小剂量(25~50mg QD)起始ARNI,治疗期间需注意血压,并根据耐受性逐步调整至100~150mg每日1次~到每日2次,见表6(1C)。

原理:在合理使用的情况下,ARNI在透析患者中耐受性良好。在1项回顾性研究中,23例从ACEI/ARB转换为ARNI治疗的患者,基线时ARNI平均剂量为(90±43)mg/d,中位随访132天后,末次随访时剂量为(123±62)mg/d,治疗期间最常见的不良反应为低血压(SBP<100mmHg),通常发生于血液透析期间或刚结束时。治疗期间约21.7%的患者因不良反应降低了ARNI剂量,但未导致停药^[76]。因此,建议透析患者从小剂量起始,治疗期间需注意监测血压,并根据耐受性逐步调整剂量。有研究显示血液透析患者中ARNI 100~150mg每日2次安全可耐受^[75, 81]。

4 总结

ARNI用于CKD患者,应综合肾功能、心功能、有无低蛋白血症及有无肝功能异常等确定用药剂量和频率,在中重度肾功能损害患者中,是否需要起始小剂量,有待进一步研究(表8)。ARNI可与SGLT2i联合用于心力衰竭患者,能否与ARB联用有待进一步研究;与利尿剂合用时应注意调整剂量,与螺内酯、阿米洛利或钾盐联合使用时应密切关注血钾,应避免与ACEI、阿利吉仑联用。推荐ARNI用于伴有心力衰竭或伴有高血压的非透析CKD患者。正在使用ACEI/ARB的患者中,如合并心力衰竭、血压控制不佳等,建议替换为ARNI。对伴有心力衰竭的维持性透析患者,建议使用ARNI改善心脏结构及功能。在伴有高血压的透析患者中,ARNI的疗效有待进一步研究。

致谢:感谢刘靖、山纓、陈瑞珍、何兆初、张烁、刘

表8 对未来研究的建议

建	议
ARNI用于低蛋白血症患者	低蛋白血症在CKD患者中常见,ARNI在低蛋白血症患者中的药代动力学特点和药物使用方法,需要进一步研究明确。
ARNI与ARB联用的安全性和疗效	尚无ARNI与ARB联用的临床研究,ARNI与ARB联用,能否带来更强的心血管和远期预后保护作用,能否进一步加强减尿蛋白效果,有待进一步研究。
ARNI与SGLT2i联合用于非心力衰竭患者	SGLT2i可改善心力衰竭和肾衰竭风险及心血管和全因死亡,在非心力衰竭患者中,ARNI与SGLT2i联合使用能否带来更大获益,有待进一步研究。
中重度肾功能损害的高血压患者是否需要起始减量?	在中重度肾功能损害患者中,LBQ657的暴露量明显增高2~3倍,ARNI用于这些患者时是否需要减少起始剂量,有待进一步研究。
ARNI每日2次用于CKD高血压患者中的疗效和安全性?	CKD患者夜间高血压比例较普通人群更高,在CKD高血压患者中,ARNI每日2次用药的疗效和安全性有待进一步研究。
ARNI在伴有高血压的维持性透析患者中的应用效果?	ARNI在伴有高血压的维持性透析患者中是否较其他降压药物有更好的降压效果及靶器官保护作用等,有待进一步研究。

注:CKD:慢性肾脏病;ARNI:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;ARB:血管紧张素II受体拮抗剂;SGLT2i:钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂。

敏、蒋卫红、郑杨、孔祥清、叶涛、卜培莉、陈晓平、姚朱华、汪朝晖、牟建军、胡申江、胡立群等在共识编写和审查过程中提出的宝贵意见和建议。

作者贡献:血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识专家组:专家组组长:左力(北京大学人民医院肾内科);执笔专家:甘良英(北京大学人民医院肾内科);核心专家组成员:甘良英(北京大学人民医院肾内科),吕晓希(北京协和医院药物所),杨向东(山东齐鲁医院肾内科),赵占正(郑州大学第一附属医院肾内科),汤颖(南方医科大学附属第三医院肾内科),陈源汉(广东省人民医院肾内科),姚颖(武汉同济医院肾内科),洪富源(福建省立医院肾内科),许钟镐(吉林大学附属第一医院肾内科),陈继红(深圳宝安人民医院肾内科),顾乐怡(上海交通大学附属仁济医院肾内科),毛慧娟(江苏省人民医院肾内科),刘颖(大连医科大学附属第一医院肾内科),孙晶(山东省立医院肾内科),周竹(昆明医科大学第一附属医院肾内科),杜玄一(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科),姜鸿(新疆自治区人民医院肾内科),李勇(复旦大学附属华山医院心内科),孙宁玲(北京大学人民医院心内科),梁馨苓(广东省人民医院肾内科);专家组成员:卜培莉(山东齐鲁医院心内科),陈晓平(四川华西医院心内科),孔祥清(江苏省人民医院心内科),牟建军(西安交通大学附属第一医院心内科),山纓(复旦大学附属华山医院),陈朝生(温州医科大学附属第一医院肾内科),陈瑞珍(复旦大学附属中山医院心内科),何兆初(广州医科大学附属第一医院心内科),胡立群(中国科学技术大学附属第一医院心内科),胡申江(浙江大学附属第一医院心内科),蒋卫红(湖南中南大学湘雅三医院心内科),刘靖(北京大学人民医院心内科),刘敏(河南省人民医院心内科),汪朝晖(武汉协和医院心内科),姚朱华

(天津人民医院心内科),叶涛(厦门大学附属心血管病医院心内科),张烁(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科),郑杨(吉林大学附属第一医院心内科)。

利益冲突声明:本文作者无相关利益冲突。

参考文献

- [1] Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022[J]. *Kidney Int Suppl*, 2011, 12:7-11.
- [2] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):709-733.
- [3] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158:825-830.
- [4] Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options[J]. *Circulation*, 2021, 143(11): 1157-1172.
- [5] Ryu H, Kim J, Kang E, et al. Incidence of cardiovascular events and mortality in Korean patients with chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1131.
- [6] Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(4 Suppl 1): A7-A8.
- [7] Zhao X, Niu Q, Gan L, et al. Thrombocytopenia predicts mortality in Chinese hemodialysis patients-an analysis of the China DOPPS[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23:11.
- [8] Cai G, Zheng Y, Sun X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: results from the survey of prevalence, awareness, and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in China[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(12):2160-2167.
- [9] Zheng Y, Tang L, Zhang W, et al. Applying the new intensive blood pressure categories to a nondialysis chronic kidney disease population: the prevalence, awareness and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in China survey[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 155-161.

- [10] Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(8): 923-928.
- [11] Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, et al. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 271-279.
- [12] Group SR, Wright Jr JT, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- [13] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87.
- [14] Mishima E, Haruna Y, Arima H. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(4): 469-482.
- [15] Nagata D, Hishida E, Masuda T. Practical Strategy for Treating Chronic Kidney Disease(CKD)-Associated with Hypertension[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2020, 13: 171-178.
- [16] Medscape. sacubitril/valsartan(Rx) [DB/OL]. Available online at: <https://reference.medscape.com/drug/entresto-sacubitril-valsartan-1000010>.
- [17] Zheng Y, Cai GY, Chen XM, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the non-dialysis chronic kidney disease patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(12): 2276-2280.
- [18] Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(9): 853-871.
- [19] House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1304-1317.
- [20] Zhang R, Sun X, Li Y, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure patients: A review[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 10742484211058681.
- [21] Gondek A, Jagodzinska A, Pietrzak B, et al. Relevance of the assessment of natriuretic peptide plasma concentrations in hypertensive pregnant women[J]. *Biomarkers*, 2020, 25(6): 449-457.
- [22] Zhang Y, Du X, Wang H, et al. Sacubitril-valsartan co-crystal revisited: role of polymer excipients in the formulation[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, 18(4): 515-526.
- [23] McCormack PL. Sacubitril/Valsartan: A review in chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Drugs*, 2016, 76(3): 387-396.
- [24] Kuang H, Huang X, Zhou Z, et al. Sacubitril/valsartan in chronic kidney disease: From pharmacological mechanism to clinical application[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174288.
- [25] Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, et al. Erratum to: Clinical pharmacokinetics of sacubitril/valsartan (LCZ696): A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(1): 105-123.
- [26] Kulmatycki KM, Langenickel T, Ng WH, et al. Pharmacokinetics and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with mild and moderate hepatic impairment[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(9): 728-739.
- [27] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4): 401-414.
- [28] Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1255-1266.
- [29] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [30] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [31] Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSTITION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 998-1007.
- [32] Devore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: secondary analysis of the open-label extension of the PIONEER-HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(2): 202-207.
- [33] Berg DD, Samsky MD, Velazquez EJ, et al. Efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan in high-risk patients in the PIONEER-HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(2): e007034.
- [34] Zanchi A, Maillard M, Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(4): 346-352.
- [35] Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, et al. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin inhibition 5 years after PARADIGM-HF[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 800-810.
- [36] Pradhan A, Vohra S, Vishwakarma P, et al. Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure[J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(6): 1855-1862.
- [37] Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in patients with HFrEF treated with Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 811-818.
- [38] De La Espriella R, Bayes-Genis A, Morillas H, et al. Renal function dynamics following co-administration of sacubitril/valsartan and empagliflozin in patients with heart failure and type 2 diabetes[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6): 3792-3800.
- [39] Hsiao FC, Lin CP, Tung YC, et al. Combining sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction and diabetes mellitus: A multi-institutional study[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 330: 91-97.
- [40] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.
- [41] Ryu H, Kim J, Kang E, et al. Author Correction: Incidence of cardiovascular events and mortality in Korean patients with chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9488.
- [42] European Medicines Agency. Entresto : EPAR - Product Information. Novartis Pharma GmbH[J]. 2022.09.02.

- Available online at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_en.pdf
- [43] Ayalasomayajula S, Langenickel TH, Chandra P, et al. Effect of food on the oral bioavailability of the angiotensin receptor - neprilysin inhibitor Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in healthy subjects[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(12): 1012-1018.
 - [44] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin- neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6:489-498.
 - [45] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4): 372-380.
 - [46] Spannella F, Marini M, Giuliotti F, et al. Renal effects of Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(8): 1287-1297.
 - [47] Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4593.
 - [48] Kang H, Zhang J, Zhang X, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884: 173444.
 - [49] Kario K. The Sacubitril/Valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): Potential uses in hypertension, heart failure, and beyond[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1): 5.
 - [50] Geng Q, Yan R, Wang Z, et al. Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) on blood pressure in patients with hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiology*, 2020, 145(9): 589-598.
 - [51] De Vecchis R, Ariano C, Soreca S. Antihypertensive effect of sacubitril/valsartan: a meta-analysis[J]. *Minerva Cardioangiol*, 2019, 67(3): 214-222.
 - [52] Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(4): 269-275.
 - [53] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan versus Olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 411-420.
 - [54] Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(9): 1065-1073.
 - [55] Ayalasomayajula S, Langenickel T, Pal P, et al. Clinical pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1461-1478.
 - [56] Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 698-705.
 - [57] Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 150-158.
 - [58] Huo Y, Li W, Webb R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1): 67-76.
 - [59] Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3308-3317.
 - [60] Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) compared with Olmesartan in elderly asian patients(>=65years) with systolic hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12): 1163-1169.
 - [61] Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11): 2056-2064.
 - [62] Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan versus Irbesartan in patients with chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15): 1505-1514.
 - [63] Fala L. Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor FDA approved for patients with heart failure[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2015, 8(6): 330-334.
 - [64] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 1(37): 28-34.
 - [65] Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner GH. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly[J]? *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2044-2047.
 - [66] Gamarra E, Baffoni C, Borretta G, et al. Reduction of Insulin Requirement After Starting Treatment With Sacubitril/Valsartan in a Patient with Diabetes Treated With Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): A case report[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(6): 1254-1255.
 - [67] Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2): 254-263.
 - [68] De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-Hypertensive Effect of Sacubitril/Valsartan: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiol Res*, 2019, 10(1): 24-33.
 - [69] Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: The first clinical experience in patients with severe hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(4): 308-314.
 - [70] Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of Sacubitril/Valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(1): 79-85.
 - [71] Feng Y, Yin Y, Deng R, et al. Renal safety and efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1235-1243.
 - [72] Generoso, Eloisa Trina Cesante, St. Luke's Medical

- Center - Global City, et al. Renal Outcomes of Sacubitril-Valsartan vs. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Presented at ASN Congress (2020) [DB/OL]. Available online at: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/programabstract.aspx?controlId=3449363>.
- [73] Pontremoli R, Borghi C, Filardi PP. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 21, 7 (5):445-452.
- [74] Feng Z, Wang X, Zhang L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SacubitrilValsartan in maintenance hemodialysis patients with heart failure[J]. Blood Purif, 2022, 51:270-279.
- [75] Lee S, Oh J, Kim H, et al. Sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction with endstage of renal disease[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(3):1125-1129.
- [76] Fu S, Xu Z, Lin B, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan in heart failure with preserved ejection fraction in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 657067.
- [77] 林静, 丁小强, 林攀, 等. 上海市维持性血液透析患者高血压现状的多中心调查[J]. 中华内科杂志, 2010, 49:563-567.
- [78] Zhang W, Shi W, Liu Z, et al. A nationwide cross-sectional survey on prevalence, management and pharmacoepidemiology patterns on hypertension in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38768.
- [79] Maruyama T, Takashima H, Abe M. Blood pressure targets and pharmacotherapy for hypertensive patients on hemodialysis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (10): 1219-1240.
- [80] Lihua W, Chen L, Chen H, et al. Use of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor in Patients on Maintenance Hemodialysis with Reduced Cardiac Ejection Fraction, Real-World Experience From a Single Center. [J]. Iran J Kidney Dis, 2021, 15(4): 288-299.
- [81] Judge P, Haynes R, Landray MJ, et al. Nephilysin inhibition in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(5):738-743.
- (收稿日期:2022-09-26)
(本文编辑:苏华)

• 消息 •

2023年《中国血液净化》杂志投稿须知

《中国血液净化》是由国家卫生健康委员会主管,中国医院协会主办的中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中文生物医学期刊文献数据库、中国科学引文数据库(CSCD收录)、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、《中国学术期刊影响因子年报》统计源期刊。

本刊为月刊,面向从事肾脏替代治疗的肾脏内科、泌尿外科、人工肝、ICU、急诊科及相关学科的医师、护士、工程技术人员等,主要刊登与肾脏替代治疗(血液透析、腹膜透析、肾移植)相关的临床与基础研究,涉及各种急、慢性并发症的控制及流行病学、发病机制、透析模式、透析通路、心理学等,此外还有管理及持续性质量改进的研究,介绍血液净化领域的新进展、新产品以及最新指南的解读,透析查房等。刊登的形式有论著、短篇报道、病例报告、综述、专家述评等。

投稿须知:

1. 请访问《中国血液净化》网站<http://www.cjbp.org.cn>在线投稿系统,点击“在线投稿”,并按照提示与引导将稿件上传,并在正文后注明第一作者的Email、联系电话和作者单位及邮政编码。来稿应经作者所在单位审核,并寄正式介绍信原件及注明无一稿两投,不涉及保密,署名无争议等项。来稿一经录用,作者署名不得更改。临床试验研究还应说明试验程序是否经所在单位或地区伦理委员会的批准,并注明伦理批号,研究对象是否知情同意并签署知情同意书,并将伦理批件上传至中国血液净化杂志社官方邮箱,或传真、也可将其复印件邮寄至杂志社。另外,所有来稿均应注明作者贡献及利益冲突声明。

2. 来稿应具有科学性、实用性和创新性。文字准确、通顺、精炼、重点突出。论著、综述、讲座一般不要超过4000字;疑难病例讨论、透析查房不要超过3000字;短篇报道不要超过1400字。

3. 根据《著作权法》,凡来稿在接到本刊回执后3个月内未接到稿件处理通知者,系仍在审阅中,作者如欲投他刊,请先与本刊联系,切勿一稿两投。作者自收到回执6个月内未收到刊用通知者,可改投其他期刊。

4. 来稿一律文责自负。本刊对来稿有删改权,如作者不同意请在稿件首页注明。

5. 稿件确认刊载后须按通知数额付版面费。 版面费转帐户名:《中国血液净化》杂志社

帐号:0200065009200025680

开户行:中国工商银行北京西直门支行

6. 通信地址:北京市西城区阜成门内大街133号《中国血液净化》编辑部。

邮政编码:100034

电话:010-66583655

传真:010-66181900

Email: cjbp.cjbp@163.com

《中国血液净化》编辑部