基于临床药学智慧平台处方点评系统评价沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中的应用现状

王 宁，管滢芸，卞晓岚*
（上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科，上海 200025）

摘要：目的 了解沙库巴曲缬沙坦在我国高血压患者中的应用现状，并对其在临床应用中的合理性进行评价。**方法** 通过临床药学智慧平台处方点评系统抽取2021-06-01至2022-06-30期间，开具的诊断包含高血压且用药包含沙库巴曲缬沙坦的全部门诊处方，并对收集数据进行统计和分析。**结果** 共抽取符合条件的门诊处方17 100张，处方量排名前3的科室分别为高血压科、心脏科和肾内科，高血压合并疾病以心功能不全和肾功能不全为主。经系统初评和人工点评，发现不合理处方1 033张，占处方总数的6.04%，主要不合理问题为重复用药和联合用药不合理。**结论** 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中的应用数量日益增长，但用药合理性有待进一步提高，药师应加强对医生和患者的合理用药宣教，保障新型降压药物在临床应用的安全、有效。

关键词：沙库巴曲缬沙坦；高血压；合理用药；智慧点评系统
中图分类号：R972；R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0094-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.016

Evaluating the current status of the application of sacubitril valsartan in hypertensive patients based on clinical pharmacy intelligent prescription review system

WANG Ning, GUAN Yingyun, BIAN Xiaolan*
(*Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai JiaoTong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China*)

Abstract: ***Objecitve*** To understand the current status of the application of sacubitril valsartan in hypertensive patients in China and evaluate its rationality in clinical application. ***Methods*** Through the prescription review system of the clinical pharmacy intelligent platform, all outpatient prescriptions with hypertension diagnosed and Sacubitril Valsartan used during the period from June 1 2021 to June 30 2022 were extracted, and the collected data were statistically and analyzed. ***Results*** A total of 17 100 qualified prescriptions were extracted. The top three departments in the number of prescriptions were hypertension department, cardiology department and nephrology department. Hypertension combined diseases were mainly cardiac insufficiency and renal insufficiency. Through the initial system screen and manual review, 1 033 unreasonable prescriptions were found, accounting for 6.04% of the total number of prescriptions. The main unreasonable problems were repeated drugs and the unreasonable use of combined drugs. ***Conclusion*** The population of application of Sacubitril Valsartan in hypertensive patients is increasing day by day, but the rationality of medication needs to be further improved. Pharmacists should strengthen the publicity and education of rational medication for doctors and patients to ensure the safety and effectiveness of new antihypertensive drugs in clinical application.

Key words: sacubitril valsartan; hypertension; rational drug use; intelligent prescription review system

收稿日期：2022-08-17
作者简介：王宁，药师，研究方向：医院药学。
通信作者：卞晓岚，主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：药品临床综合评价与药物治疗路径研究项目（SHYXH-ZP-2021-002）

目前，我国心血管疾病患病率仍处于持续上升阶段，据《中国心血管健康与疾病报告 2020》[1] 推算，我国心血管现患病人数达 3.3 亿，其中高血压 2.45 亿，脑卒中 1 300 万，冠状动脉粥样硬化性心脏病 1139 万，心力衰竭 890 万。高血压与多种心血管疾病的发生存在明显相关性，全球疾病负担较重，且与欧美相比，亚洲地区的高血压患者有着更高的心血管事件发生风险 [2—3]。因此，积极治疗高血压对改善患者健康状态、降低地区乃至全球疾病负担具有重要意义。

生理性血压的维持受到肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renin angiotensin aldosterone system，RAAS）、交感神经系统、内皮素系统、利钠肽系统（natriuretic peptide system，NPS）和免疫系统等多个系统的共同调节。以往的降压药物多为单一降压机制，多数患者需要 2 种或以上药物才能控制血压。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotension receptor neprilysin inhibitor，ARNI），可同时增强 NPS 作用、抑制 RAAS 活性，发挥强效降压作用，并在高血压并发症中发挥多重保护作用 [4]。沙库巴曲缬沙坦在临床上已被广泛应用于射血分数降低型的心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF），《2020 中国动态血压监测指南》[5] 推荐将其用于夜间高血压的控制，2021 年中国专家建议 ARNI 用于原发性高血压的治疗 [6]，2021 年 6 月沙库巴曲缬沙坦在中国的高血压适应证获批，有望引领高血压治疗管理的新模式，即从单纯降压步入全程心血管事件风险管理和控制。

为进一步了解沙库巴曲缬沙坦高血压适应证获批以来，在我国高血压患者中的应用现状，本研究对沙库巴曲缬沙坦门诊处方情况进行分析，并开展合理性点评，以期为新型降压药物在临床的合理应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究利用医院临床药学智慧平台处方点评系统（以下简称“点评系统”），抽取 2021-06-01 至 2022-06-30 某三级综合性医院（以下简称“我院”）门诊全部符合条件的处方数据。纳入标准：包含高血压诊断的处方，且处方中药品包含沙库巴曲缬沙坦。排除标准：信息不全处方。

1.2 研究方法

本研究通过点评系统，按限定要求抽取全部符合要求的处方后，由点评系统先进行自动点评，初筛出不合理处方后，再由临床药师进行人工点评。

点评系统以《处方管理办法》（卫生部令第 53 号）、《医院处方点评管理规范（试行）》[卫医管发 (2010)28 号] 中门诊处方 28 项问题及药品说明书等作为知识库，为门诊点评提供数据支撑功能。经点评系统自动点评后，可迅速筛选出问题药品、问题处方及问题代码 [根据《医院处方点评管理规范（试行）》中的问题处方分类，分为不规范处方、不适宜处方和超常处方，3 类 28 项]，点击处方可获取问题详情。通过“处方 - 药品 - 问题类型”维度，可快速呈现同一药品多个问题类型的所有记录，药师进一步对自动点评中的不合理处方进行评价，重点关注沙库巴曲缬沙坦处方及临床应用中的风险点，除以上述文件为依据外，关注药品说明书适应证更新、临床指南推荐等问题。随后将全部处方信息和点评结果以 Excel 格式导出，汇总、分析处方总体情况，本研究将处方队列分为年龄≥ 65 岁人群处方及年龄＜ 65 岁人群处方进行描述，再进一步对不合理处方问题进行相关分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件对数据进行分析整理，计数资料以 *n*(%) 表示。

2 结果

2.1 处方总体情况

如表 1 所示，共抽取得到符合条件的处方 17 100 张，其中年龄≥ 65 岁人群处方 7 802 张，年龄＜ 65 岁人群处方 9 298 张。年龄＜ 65 岁人群中，男性比例较高，占 70.5%；年龄≥ 65 岁人群中，男女比例接近 1 ： 1。处方科室占比最高的为高血压科

10 934 张处方（63.94%），其次为心脏科 2 546 张处方（14.89%）和肾脏科 1 477 张处方（8.64%）。

表 1 抽取沙库巴曲缬沙坦处方基本情况［*n*（%）］
Table 1 Basic information on the outpatient prescriptions of sacubitril valsartan［*n*（%）］

项目	≥65岁（*n*=7 802）	<65岁（*n*=9 298）	总计（*n*=17 100）
男性	3 872（49.63）	6 559（70.54）	10 431（61.00）
主要合并疾病			
心功能不全	1 172（15.02）	959（10.31）	2 131（12.46）
肾功能不全	565（7.24）	1 082（11.64）	1 647（9.63）
肝功能不全	7（0.09）	18（0.19）	25（0.15）
糖尿病	615（7.88）	649（6.98）	1 264（7.39）
冠状动脉疾病	742（9.51）	383（4.12）	1 125（6.58）
高脂血症	365（4.68）	567（6.10）	932（5.45）
心房颤动	355（4.55）	114（1.23）	469（2.74）
高血钾症	26（0.33）	16（0.17）	42（0.25）
沙库巴曲缬沙坦处方日剂量			
≤50 mg	133（1.70）	148（1.59）	281（1.64）
50～100 mg	2 460（31.53）	3 160（33.99）	5 620（32.87）
100～200 mg	4 358（55.86）	5 187（55.79）	9 545（55.82）
200～400 mg	831（10.65）	789（8.49）	1 620（9.47）
＞400 mg	20（0.26）	14（0.15）	34（0.20）
主要合并用药			
钙离子拮抗剂	4 025（51.59）	5 110（54.96）	9 135（53.42）
β受体阻断剂	2 152（27.58）	3 494（37.59）	5 645（33.01）
利尿剂（非保钾利尿药）	463（5.93）	265（2.85）	728（4.26）
利尿剂（保钾利尿药）	200（2.56）	180（1.94）	380（2.22）
血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）	25（0.32）	25（0.27）	50（0.29）
血管紧张素受体抑制剂（angiotensin receptor blockers，ARB）	192（2.46）	625（6.72）	817（4.78）
他汀类	1 087（13.93）	1 121（12.06）	2 208（12.91）
钾补充剂	35（0.45）	19（0.20）	54（0.32）
非甾体抗炎药	17（0.22）	3（0.03）	20（0.12）

2.1.1 主要合并疾病

主要合并疾病排名前 3 的分别为心功能不全、肾功能不全和糖尿病，分别占总处方人数的 12.5%、9.6% 和 7.4%。其中在合并心功能不全的患者中，年龄≥ 65 岁者占比较高（15.0%）；在合并肾功能不全的患者中，年龄＜ 65 岁者占比较高（11.6%）。

2.1.2 沙库巴曲缬沙坦处方日剂量

沙库巴曲缬沙坦说明书中，对于 HFrEF 患者推荐的起始剂量为一日 2 次，每次 50 mg，最高维持剂量为一日 2 次，每次 200 mg；对于高血压患者推荐的起始剂量为一日 1 次，每次 200 mg，最大推荐剂量为一日 1 次，每次 400 mg。本研究中，日剂量在 100 ～ 400 mg 的处方比例为 65.3%，日剂量＜ 100 mg 的处方占总处方数的 34.5%，有 0.2% 的处方日剂量＞ 400 mg。

2.1.3 主要合并用药

合并用药中，钙离子拮抗剂类降压药物的使用比例较高，达到 53.4%，其次为 β 受体阻断剂，为 33.0%，他汀类药物的合用比例也较高，为 12.9%。仍有 5.1% 的处方在沙库巴曲缬沙坦的基础上开具了 ACEI 或 ARB 类药物。

2.2 处方合理性分析

自动点评初筛得到不合理处方，共计 1 685 张，经药师人工点评复核后，沙库巴曲缬沙坦相关的不合理处方为 1 033 张。

2.2.1 不合理处方科室分布

不合理处方科室分布情况见表 2，不合理处方排名前 3 位的科室依次为高血压科、特需门诊和疼痛门诊，不合理处方数分别为 642 张（62.15%）、91 张（8.81%）和 81 张（7.84%）。不合理处方排名前 3 的科室不合理处方数分别占该科室开具沙库巴曲缬沙坦处方数的 5.87%、12.67% 和 28.93%，疼痛门诊、特需门诊开具的处方不合理率偏高，提示对于非高血压专科，新型降压药物的合理使用亟需引起重视。

2.2.2 不合理处方类型分析

不合理类型均为用药不适宜处方，包括遴选药品不适宜（2-2）、用法用量不适宜（2-5）、联合用药不适宜（2-6）和重复给药（2-7）4 种情形。遴选药品不适宜主要是由于高血钾患者选用了沙库巴曲缬沙坦，共有 42 张处方，占不合理处方的 4.07%，占总抽取处方的 0.25%，说明书中提及，对于血钾水平＞ 5.4 mmol/L 的患者不可应用沙库巴曲缬沙坦，因沙

表 2 沙库巴曲缬沙坦不合理处方数科室分布（前 10）
Table 2 Department distribution of inappropriate prescriptions (top 10)

科室	不合理处方数/张	占比/%
高血压科	642	62.15
特需门诊	91	8.81
疼痛科	81	7.84
肾脏科	76	7.36
心脏科	35	3.39
中医科	18	1.74
预防保健科	17	1.65
普内科	12	1.16
老年病科	9	0.87
质子中心	8	0.77

库巴曲缬沙坦的使用可能进一步升高患者血钾水平，表现为乏力、四肢麻木等，严重时将导致心脏骤停等风险。用法用量不合理主要包括单次处方剂量过大（日剂量＞ 400 mg）和（或）用药频次不适宜（一日 3 次、一日 4 次、需要时），共 143 张处方，占不合理处方总数的 13.84%，占总抽取处方的 0.84%。联合用药不适宜主要为同时开具了 ACEI 类或 ARB 类（不包括含缬沙坦的制剂）处方，共 185 张处方，其中合用 ACEI 类 50 张，合用 ARB 类 135 张，占不合理处方总数的 17.91%，占总抽取处方的 1.08%。重复给药指处方中同时开具其他含缬沙坦制剂的处方，共 683 张，占不合理处方总数的 66.12%，占总抽取处方的 3.99%。

2.3 沙库巴曲缬沙坦经济性及可及性

自 2021 年 6 月，沙库巴曲缬沙坦原发性高血压适应证在我国获批以来，我院高血压患者的沙库巴曲缬沙坦处方数量平稳增涨，且同时含心功能不全诊断的处方仅占总处方数的 12.5%。2022 年 1 月，沙库巴曲缬沙坦药品价格大幅下调，规格为 200 mg/ 片 ×7 片 / 盒的药品价格从 118.44 元 / 盒下调至 37.87 元 / 盒；规格为 100 mg/ 片 ×14 片 / 盒的药品价格从 139.30 元 / 盒下调至 44.52 元 / 盒，降幅高达 68%。与此同时，我院 2022 年 1 月的沙库巴曲缬沙坦用量也呈现快速上涨，可能与沙库巴曲缬沙坦的药品价格下调相关，2022 年 3 ～ 5 月的用量回落，分析原因可能与上海新型冠状病毒肺炎疫情造成的门诊量下降相关，6 月沙库巴曲缬沙坦的门诊用量又显示出回升趋势。仅从我院沙库巴曲缬沙坦门诊处方量情况分析，由于沙库巴曲缬沙坦药品价格的显著下调，使其更具有经济性，且从一定程度上提高了该药品在高血压患者中的可及性。

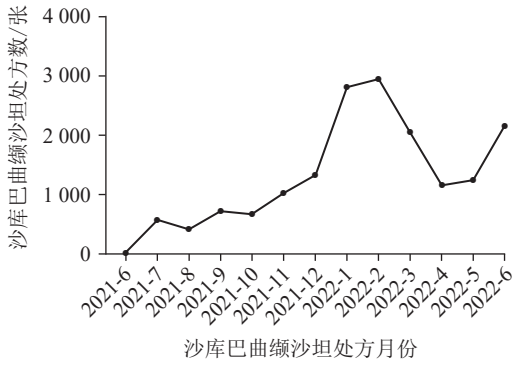


图 1 含高血压诊断的沙库巴曲缬沙坦门诊处方量情况
Figure 1 Trends in the number of prescriptions of sacubitril valsartan with diagnosis of hypertension

3 讨论

3.1 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中的使用合理性

从我院门诊处方情况来看，目前沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中使用最突出的不合理问题为重复用药和联用 ARB 或 ACEI 类药物。由于沙库巴曲缬沙坦可能导致血管神经性水肿，与 RAAS 抑制剂同时使用，对 RAAS 形成双重阻滞，可能进一步增加血管性水肿风险、增加肾功能损害以及引起低血压等，因此 ARNI 不建议与 ARB 或 ACEI 类药物合用。

在沙库巴曲缬沙坦用法用量方面，本研究中有 34 张处方日剂量超过 400 mg，均非高血压专科开具，ARNI 的超剂量使用可能增加相关不良反应的发生风险，如加重肾功能损害，引起高血钾等，需引起重视。

此外，处方中的一些合并用药与沙库巴曲缬沙坦具有潜在的药物相互作用，可能造成不良反应的发生风险升高。合并用药中降压药物合用比例最高，对于高血压 2 级及以上患者或有心血管合并疾病的

患者，联合用药通常是合理的。慢性心力衰竭治疗的金三角药物包括 RAAS 抑制剂、β 受体阻断剂和醛固酮受体拮抗剂，目前欧美及我国的指南均指出 ARNI 可替代 RAAS 抑制剂，作为心力衰竭治疗基石[7—9]。多药联合降压的患者，应每日监测血压水平，警惕低血压的发生。保钾利尿药和钾离子补充剂的使用可能导致血钾水平的升高，需定期监测血钾水平。老年患者、容量不足及肾功能不全患者，沙库巴曲缬沙坦与非甾体类抗炎药物同时使用可能导致肾功能的恶化，需定期监测肾功能。

3.2 沙库巴曲缬沙坦在高血压合并肾功能不全患者中的使用

沙库巴曲缬沙坦目前已被广泛应用于心力衰竭患者和高血压患者，由于其独特的作用机制，可同时发挥降压和靶器官保护作用，包括增加肾小球滤过率、抑制肾脏纤维化等。高血压是慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）的病因及并发症，据统计，我国住院 CKD 患者中高血压肾病占比高达 20.78%，因此新型降压药物是否能为肾功能不全患者带来获益，十分值得关注。UK HARP- Ⅲ研究的结果表明，在高血压合并 CKD 的患者中沙库巴曲缬沙坦较厄贝沙坦能进一步降低收缩压和舒张压[10—11]。一项日本开展的研究对沙库巴曲缬沙坦用于高血压合并 CKD3/4 期患者的有效性、安全性进行探究，结果显示，沙库巴曲缬沙坦具有良好的降压效果，且治疗后中、重度肾功能不全患者的尿白蛋白 / 肌酐比值降低 15.1%[12—13]。另一项临床研究表明，合并有肾脏疾病的患者在接受沙库巴曲缬沙坦后，因心血管死亡或心力衰竭住院率较接受标准治疗者显著降低[14]。基于良好的临床研究结果，沙库巴曲缬沙坦在高血压合并肾功能不全患者中已有较多应用。

本研究中，高血压合并肾功能不全患者的处方占抽取总处方数的 9.6%，且年龄＜ 65 岁人群高血压合并肾功能不全的占比高于年龄≥ 65 岁人群。目前的临床研究已基本证实了轻、中度肾功能不全患者使用沙库巴曲缬沙坦的安全性和有效性，对于肾小球滤过率估算值（estimated glomerular filtration rate，eGFR）≥ 60 ml/min 的患者，无需调整剂量，对于 eGFR 介于 15 ～ 60 ml/min 之间的患者，建议减少剂量，起始日剂量建议为 50 ～ 100 mg，再根据患者耐受情况和血压控制情况进行调整。本研究中高血压合并肾功能不全的患者处方中，沙库巴曲缬沙坦日剂量在 50 ～ 200 mg 之间的有 1 565 张处方，占该类患者处方总数的 95% 以上，总体合理，有 2 张处方日剂量超过 400 mg，且均为肾功能衰竭患者，目前尚缺乏充足的临床证据指导沙库巴曲缬沙坦在终末期肾病患者中的使用，但已有真实世界研究表明，在血液透析患者中，ARNI 的使用可显著改善心力衰竭症状，提高堪萨斯城心肌病调查问卷评分，且安全性良好，研究中患者沙库巴曲缬沙坦的平均日剂量从 135 mg 升高至 308 mg，Kaplan-Meier 分析提示 ARNI 剂量越大可能与更好的生存率相关[15]。因此，肾功能衰竭患者也可能从 ARNI 治疗中获益，在临床用药中需进一步做好该人群的用药监护，保障用药安全。

3.3 沙库巴曲缬沙坦经济性及可及性

本研究重点考察了高血压患者使用沙库巴曲缬沙坦的情况，自沙库巴曲缬沙坦高血压适应证获批以来，除合并心功能不全的患者，越来越多高血压患者也开始使用沙库巴曲缬沙坦进行治疗。本研究中不合并心功能不全相关诊断的处方占抽取处方总数的 87.5%。且沙库巴曲缬沙坦自 2022-01-01 降价以来，在高血压患者中的使用量显著提升，进一步提高该药物的可及性。多项研究表明，沙库巴曲缬沙坦具有降压疗效好、安全性高的特点，且更适用于控制老年高血压、对亚洲高血压患者的疗效更为显著，适用于盐敏感高血压和夜间高血压的治疗，以及合并 CKD、糖尿病等疾病患者的治疗[16—19]。基于此，针对具有这些特点的高血压患者，沙库巴曲缬沙坦可能是更好的治疗选择，但仍需考虑原有治疗方案是否已能满足患者需求，而不需要换用 ARNI 的情况。目前，已有较多沙库巴曲缬沙坦在心

力衰竭患者治疗中的经济学评价，但高血压患者中的经济性评价仍然缺乏，由于高血压的治疗目的不仅是控制血压，更为重要的是对患者全程心血管事件风险管理和控制，因此高质量的经济学评价难度较大。期待有相关研究进一步指导沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中更经济、合理的使用。

3.4 智慧点评系统在门诊处方点评中的应用

临床药学智慧平台处方点评系统提升了处方点评的效率，可根据筛选需求快速抽取处方，便于各类专项点评工作的开展，通过点评系统内置知识库、规则库，可实现快速、批量点评，无需药师对处方进行逐条点评，大大减轻了点评的工作量。但其准确性依然有待提高，需及时维护点评规则，从而保证规则与现有说明书和临床指南的一致性。此外，将处方审核系统与点评系统进行整合、联动，可能进一步提升合理用药管理的效率。

4 结论

本研究为探索性的沙库巴曲缬沙坦在高血压患者中使用现状和合理性分析研究，通过智慧点评系统对高血压患者沙库巴曲缬沙坦门诊处方进行分析评价，认为该药物在门诊处方的合理性仍需进一步加强，尤其对于重复开具缬沙坦的情况，以及合并开具 ACEI 或 ARB 类药物的情况，需引起重视。此外，需关注患者的合并用药情况和合并疾病情况，个体化的指导患者调整沙库巴曲缬沙坦的剂量，以及用药相关的肝肾功能、血钾水平的监测。

由于本研究仅包含门诊处方，存在患者相关信息收集不全，无随访信息等问题，需进一步开展多维度、多中心研究，全面探讨沙库巴曲缬沙坦在我国高血压患者中使用的合理性和经济性等问题，为临床的合理使用提供依据。

参考文献：

[1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2020[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10): 1005-1009.

[2] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, *et al*. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific asociations in 1.25 milion people[J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1899-1911.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[4] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1115-1124.

[5] 中国高血压联盟《动态血压监测指南》委员会. 2020中国动态血压监测指南[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(4): 313-328.

[6] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(2): 108-114.

[7] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(17): 1757-1780.

[8] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36): 3599-3726.

[9] 中华医学会, 中华医学会临床药学分会, 中华医学会杂志社, 等. 慢性心力衰竭基层合理用药指南[J]. 中华全科医学杂志, 2021, 20(1): 42-49.

[10] Haynes R, Judge P, Staplin N, *et al*. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom heart and renal protection(HARP)-Ⅲ-rationale, trial design and baseline data[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(12): 2043-2051.

[11] Haynes R, Judge PK, Staplin N, *et al*. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease. a randomized double-blind trial[J]. Circulation, 2018, 138(15): 1505-1514.

[12] 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.

[13] Yandrapalli S, Khan MH, Rochlani Y, *et al*. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place

in therapy[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12(8): 217-231.

[14] 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.

[15] Wang LH, Cheng L, Chen HY, *et al*. Use of angiotensin receptor neprilysin 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.

[16] Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, *et al*. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan(LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy[J]. J Hypertens, 2017, 35(4): 877-885.

[17] 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.

[18] Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension[J]. Circulation, 1999, 100(15): 1635-1638.

[19] Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events[J]. Hypertens Res, 2010, 33(6): 515-520.

（编辑：王 佳）

（上接第58页）

[17] 夏莉花, 濮晓红, 付尧, 等. 免疫组织化学、荧光原位杂交及RNA原位杂交检测PD-L1的一致性比较[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1183-1186.

[18] 骆新兰, 罗陆侨, 何娇, 等. 免疫组织化学检测条件对PD-L1(22C3)染色结果的影响[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1108-1113.

[19] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室, 中央军委后勤保障部卫生局. 关于印发肿瘤诊疗质量提升行动计划的通知[EB/OL]. (2021-10-15)[2022-08-18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202110/dea7d84638db44e28001fbd7d6c6801a.shtml.

[20] 中共中央国务院. “健康中国2030”规划纲要[EB/OL]. (2016-10-25)[2022-08-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm.

[21] Joung KI, Song JH, Suh K, *et al*. Effect of treatment with the PD-1/PD-L1 inhibitors on key health outcomes of cancer patients[J]. BioDrugs, 2021, 35(1): 61-73.

（编辑：刘玲玲）