

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.033

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.033

· 综述 ·

双重肾素-血管紧张素系统抑制策略在心肾血管疾病中的应用价值

梅玫, 张倩 综述 申兵冰 审校

(陆军军医大学第一附属医院肾科, 重庆 400038)

[摘要] 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的抑制剂包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEIs)、血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARBs)和肾素抑制剂, 都是心肾血管疾病的重要治疗药物。从药理机制上分析, 联用上述药物(即双重RAS抑制的策略)对于心肾血管疾病的治疗可能有协同作用, 并减少各自的不良反应。但前期一些临床研究报道显示双重RAS抑制方案对于很多心肾血管疾病的患者观察未发现显著受益, 反而使高血钾、低血压和肾功能损伤的风险有所增加。因此欧洲和美国药品监督管理局警告临床应慎重使用, 但此警告对个体化用药保留了肯定, 特别强调心力衰竭患者联合使用ACEI类和ARB类药物可能是有效的, 联用的前提是密切监测患者的肾功能、电解质以及血压。基于上述原因, 目前心血管疾病的临床指南往往对ACEIs和ARBs的联用持不推荐的态度。然而, 临床上也确有证据显示低剂量的ACEsI和ARBs联合使用可以获得更为有效的RAS阻断, 且不良反应极少, 尤其是在合并有蛋白尿的慢性肾脏病患者。

[关键词] 双重RAS抑制; 心肾血管疾病; 临床意义

Application value of dual renin-angiotensin system inhibition strategies in cardiovascular and renal vascular diseases

MEI Mei, ZHANG Qian, SHEN Bingbing

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract Renin-angiotensin system inhibitors (RASI) [including angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEIs), angiotensin II receptor blocker (ARBs), renin inhibitors] are important therapeutic drugs for cardiovascular and renal vascular diseases. From the pharmacological mechanism analysis, the combination of the above drugs (the strategy of dual RAS blockade) may have synergistic effect on the treatment of cardiovascular and renal vascular diseases, and reduce their respective adverse reactions. However, some previous clinical studies showed

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-03

通信作者 (Corresponding author): 申兵冰, Email: sbbiceme1234@sina.com

基金项目 (Foundation item): 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018MSXM123)。This work was supported by Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project, China (2018MSXM123).

that the dual RAS blockade did not significantly benefit patients with cardiovascular and renal vascular diseases, but increased the risk of hyperkalemia, hypotension and renal function damage. Therefore, the European and American drug regulatory agencies have warned that clinical use should be cautious, but this warning remains positive for individualized drug use, especially emphasizing that the combination of ACEI and ARB drugs in patients with heart failure may be effective, and the premise of the combination is to closely monitor the renal function, electrolyte and blood pressure of patients. Based on the above reasons, the current clinical guidelines for cardiovascular diseases often do not recommend the combination of ACEIs and ARBs. However, there were also evidence that low-dose ACEIs combined with ARBs can achieve more effective RAS blocking, and the adverse effects are rare, especially in patients with chronic kidney disease with proteinuria.

Keywords dual renin-angiotensin system blockade; cardiorenal vascular diseases; clinical value

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)自20世纪90年代被提出以来,一直是心肾血管领域的最重要的治疗靶点之一。RAS的抑制剂(RASi)的开发改进从未停止,从血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEIs)、血管紧张素2受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARBs)到肾素抑制剂,RASi在临床陆续投用了很多药物,各有特点,在心肾血管疾病的治疗中扮演了极为重要的角色。然而,RASi的联合使用策略却一直是临床上极富争议的话题。因为从药理机制上药物联用可能取得协同效应,但是临床观察的结果却争议很大。在慢性肾脏病领域,小范围临床研究资料显示联合使用ACEIs和ARBs药物对蛋白尿治疗效果更佳,故有学者提出假说联合使用RAS阻断药可以提高患者疗效^[1]。而事实上肾脏科的医生较心血管科医生对于联合治疗更多地持积极的态度。由于联合抑制方案可能带来的风险,使得2014年欧洲药品管理局明确对ARBs和ACEIs类药物的联合治疗提出了警示。同年,美国食品药品监督管理局^[2]也做出了同样的警告。此报告重点引用了ONTARGET, ALTITUDE, VANEPHRON-D等临床随机研究结果。由于这些研究^[3-5]的结果均表明对于具有心血管危险因素的患者(特别是糖尿病肾病)来说双重RAS抑制方案较单独使用,有可能加重恶性事件的发生率,包括高血钾、低血压和肾衰等。尽管如此,但仍有临床研究^[6]表明在一些特定人群中双重RAS抑制疗法可能获益明显,例如糖尿病肾病患者使用双重RAS抑制疗法后入院率显著降低。基于此,本文主要综述近年来在此领域的一些重要研究结果,分析评估双重RAS抑制策略的安全性问题和临床价值。

1 RAS 的概况

RAS是由一系列肽类激素及相应酶组成的重要的体液调节系统,既存在于循环系统中(约10%),也存在于血管壁、心脏、中枢、肾脏和肾上腺等组织内(约90%)。RAS成分主要包括肾素、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)、血管紧张素原和血管紧张素II(angiotensin II, AngII)等,但目前发现血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)、血管紧张素1-7(angiotensin 1-7, Ang1-7)等也是维持RAS平衡的重要组成成分^[7]。其中,AngII是目前已知最强的升压物质,可通过使全身小动脉平滑肌收缩,促进神经垂体释放血管升压素和催产素,强烈刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,促进肾小管重吸收水、钠、兴奋交感神经等多种机制升高血压^[8]。除全身性RAS外,在心血管、肾脏等器官组织中还存在相对独立的局部RAS,这种局部RAS可通过旁分泌和/或=自分泌方式,更直接、更重要地对心血管和肾脏活动进行调节,与慢性肾脏病的发生、发展有直接关系^[9]。

目前在RAS中的研究热点之一是ACE2/Ang1-7/MAS轴的作用^[7,10]。ACE2是单肽酶,能从底物的羧基端解离一个氨基酸,其重要作用是维持RAS的平衡。ACE2的底物包括AngI和AngII,它既能直接将AngII变为具有舒血管作用的Ang1-7,也能将AngI降解为Ang1-9。与缓激肽类似,Ang1-7也是一种舒张血管的物质,能起到平衡RAS的作用。值得注意的是,一些ACEIs具有调节ACE2活性,促进生成Ang1-7和缓激肽的作用,这也被认为是ACEIs比ARBs更适合于糖尿病及心血管疾病的理论基础之一。因此,ACE2的活性在调节RAS平衡中

起重要作用。但并非所有ACEIs都具备调节ACE2的能力。早期开发的如卡托普利、依那普利等对ACE2几乎无调节作用,而后上市上市的如培哌普利则具有上调ACE2的能力,可以通过ACE2/Ang1-7/MAS轴作用加强控制血压、保护心肾等靶器官的能力。

2 目前临床使用的RASi的特点

目前临床使用的RASi主要包括以下几种: 1)ACEIs; 2)ARBs; 3)肾素抑制剂(阿利吉仑等)^[11]。总的来说, RASi均具有相似的不良反应, 即低血压、高钾血症、肾功能恶化和胎儿畸形等。由于它们作用于RAS的不同环节, 理论上应当具有协同效应。例如ACEIs抑制血管紧张素转换酶活性, 减少AngII、醛固酮、血管加压素等生成, 并增加肾素分泌, 但其抑制效率不可能达到100%。部分早期上市的ACEIs还有AngII和醛固酮逃逸的现象。而ARBs阻断AngII与血管紧张素1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合, 直接阻断AT1受体后效应, 并相对激动AT2受体。但此时, 体内AngII的浓度其实是增加的。如前所述, 新上市的ACEIs如培哌普利能上调ACE2, 具备将AngII转化为Ang1-7的能力^[7]。那么ACEIs和ARBs的联用在理论上应当具有良好的协同作用, 因为ARBs直接阻断AT1R的效应, 而ACEIs将升高的AngII转化为舒张血管的Ang1-7。同时, 联用策略能够减少每种药物的剂量, 也有利于减少各自的不良反应。最近一项队列研究^[12]结果表明ACEI与肺癌危险增加相关, 其机制可能与ACEI增加缓激肽、P物质的蓄积有关。那么, 如果通过ACEIs和ARBs的联用并减少各自的剂量, 就有可能减少药物潜在的远期不良反应的。同理, 也有研究^[13]发现肾素抑制剂与ACEIs的联合治疗对内皮功能、动脉硬化和肾功能的影响也具有良好的协同效应。目前尚有学者^[14]提出AT1R阻断/AT2R激活的新RAS调节新策略能有效控制心脏的代谢紊乱。但为何联用在理论上可行, 目前临床观察的结果却充满争议呢?

3 双重RASi策略的临床研究的结果分析

如上所述, 3种RAS抑制剂分别针对RAS的不同靶点是其进行联合治疗的基础(肾素抑制剂抑制RAS链起始的特异性限速酶, 可抑制整个RAS的功能; ACEIs能增加缓激肽水平以及Ang1-7; ARBs能

更完全地阻断AngII的AT1效应并激动ATR2)^[15]。鉴于对RAS双重阻断作用寄予厚望, 早期学者们试图探讨ACEI与ARB的联合使用效果。ACEI和ARB联合治疗能更好地保护肾脏, 减少蛋白尿。联合治疗对慢性心力衰竭患者有益, 降低心力衰竭患者的再入院率。因此, 在其他特定人群如蛋白尿、心力衰竭患者中联合治疗有应用价值。但此类研究毕竟太少, 其试验中研究所收集的样本量也均较小, 其说服力有限。随后开展的多项临床试验, 包括ONTARGET研究、ALTITUDE研究、VANEPHRON-D研究^[3-5]等却发现未明显增加心肾的临床获益, 却增加了高血钾症、低血压和急性肾损伤的风险。因此目前心血管领域的各大指南(包括2017AHA指南及2018年ESC指南)^[16-17]均不推荐ACEI与ARB联用。另有荟萃分析^[18-19]结果也明确表明不推荐RAS双重阻断, 提出优化剂量的单药阻断仍是首选策略。ONTARGET研究^[3]比较了雷米普利和替米沙坦联合治疗对心血管高危者(近1万伴终末器官损害的高危糖尿病患者)的疗效, 最后发现联合治疗增加肾脏终点事件风险, 且增加低血压和肾损伤。而ALTITUDE研究^[4]是使用肾素抑制剂阿利吉仑联合ACEI/ARB治疗2型糖尿病合并高血压和肾脏损伤的心脑血管高危患者, 结果发现联合治疗未改善DKD患者的心肾终点事件, 但增加了不良事件的发生率。但是从上述这2个研究人群的纳入标准来看, 这些患者年龄偏大、病程多处于中后期且具有较高的危险因素, 本身即为使用RASi的高危人群, 出现不良反应的可能性本来就比较高。但这并不能排除联合治疗的策略在特定人群和特定疾病阶段的可行性。例如, 在糖尿病肾病早期即进行双重RAS抑制的策略, 是否患者就能得到更多的获益, 出现更少的不良反应?

4 双重RAS抑制策略的安全性

困扰双重RAS抑制策略的关键问题是不良反应的问题。目前临床上与双重RAS抑制策略相关的最主要安全问题是低血压, 可能导致患者晕厥、肾功能受损(间接导致急性肾损伤和高钾血症)。其次是高血钾, 研究^[20]表明没有高钾血症危险因素的高血压患者中单用RAS抑制剂治疗高钾血症(血清钾>5.5 mmol/L)的发生率高达2%, 双重RAS阻断治疗时高钾血症的发生率高达5%, 慢性肾脏病或心力衰竭患者高钾血症的发生率较之增加。Makani等^[21]在荟萃分析(包括33随机对照实验, 68 405例

患者)指出:与单独RAS抑制相比,双重RAS抑制即没有给患者带来显著收益,也没有降低患者心血管疾病病死率,但双重RAS抑制疗法可以降低心力衰竭患者的入院率约18%,增加患者高血钾发生风险约55%,增加患者低血压发生风险约66%,增加患者肾衰发生风险约41%。需要指出的是,虽然年轻患者使用双重RAS抑制疗法与单独抑制疗法后并发症发生率没有显著差异,但这可能因为年轻患者研究规模偏小且年龄因素难以与潜在共病分离、潜在共病现象在重视心血管风险和糖尿病肾病的老年患者临床实验中发生频率显著高于带有多囊肾的年轻患者^[22]。

双重RAS抑制可能带来的安全问题可以通过一系列措施得以改善,比如对患者、家人和医生进行细致的教育(熟悉饮食或药物钾的来源以及降低摄入钾含量的措施等),使用如口服降钾药物等附加药减少并发症的风险,对适合患者筛选更加精确(包括两方面含义,一是指筛选出更容易收益的患者,二是指筛选出不容易出现不良反应的患者)等^[23-24]。更为重要的是,相对于纠结究竟是ACEIs还是ARBs谁是更好的药物,临床医生更需要做的是了解每一种药物的药理特点,并根据患者的临床特征进行辩证施治。目前临床上先后上市的RASi,其理化性质和药理特点并不一致。决定具体选择的药物特性包括药物的半衰期、降压能力、组织亲和力、代谢途径、与其他药物的相互作用等。只有了解了药物的基本特点,才能根据患者的疾病特点进行个体化、精准化的用药选择。从药理特点来说,早期的卡托普利、福辛普利等由于组织亲和力较低、有RAS逃逸现象且无内在的提高ACE2活性的作用,就不宜作为双重RAS阻断的药物选择。而后期开发的培哚普利等药物则克服了上述缺陷,能够成为双重RAS阻断的药物选择,而减少可能的不良反应概率。而在ARBs中,我们可以着重考虑药物的AT1/AT2受体的选择性、半衰期以及代谢途径,以及和ACEIs的配合度。只有通过合理的联用,才能最大程度的扬长避短,达到双重RAS抑制治疗的目的。

5 双重RAS阻断疗法的临床价值

在慢性肾脏病中,充分的RAS阻断能减轻蛋白尿,改善肾疾病的预后。同时,早期的慢性肾脏患者在没有多靶器官损伤时,对RASi的耐受性较好。因此肾科医生对于双重RAS抑制策略

的运用更为积极,尤其是在IgA肾病中目前临床应用较多,但前提是必须采用个体化用药^[25]。Ruggenti等^[26]在非糖尿病肾病患者的治疗中使用个体化双重RAS阻断疗法方案,发现较单一RAS阻断疗法能更好地减轻蛋白尿和减缓肾病进程。双重RAS阻断疗法在调理蛋白尿方面较单一RAS疗法更有效率。而为了使患者得到更多收益,需要在治疗中选择个体化治疗、更高的蛋白尿标准(≥ 3 g/24 h)^[27-28]。但是,由于VANEPHRON-D研究^[5]因可能出现高钾和肾功能损伤的不良反应等安全原因而过早停止,导致许多肾脏病学家放弃了双重RAS阻断策略^[29]。

然而,在理论上RASi联用的多靶点治疗可以提高RAS抑制效率,并在保留其各自特有的肾保护机制的情况下减少各自的不良反应发生率。对于顾虑较多的低血压问题,有研究^[30]显示:低剂量的ACEI和ARB联合使用可以获得有效的RAS阻断,而没有造成血压过度下降,并且不良影响极少。一项荟萃分析^[31]的结果显示:对于RAS的双重阻断是防止糖尿病和肾脏疾病患者终末期肾病发生的最有效手段。随后,有研究^[32]明确提出了对于RAS的双重阻断策略的重新思考,首次报道了RAS双重阻断对人类的益处。且早期的临床研究^[33]虽然显示了更高的不良反应发生率,但其纳入人群年龄偏大,并且大多合并心血管并发症,这些人群本身就是RASi使用的高风险人群。而对于那些年龄较小,尚未合并出现心血管并发症的人群则缺乏系统评价。Esteras等^[34]系统评价了联合使用两类RASi出现高钾血症、低血压和肾功能受损的风险,发现如果选择恰当的患者并进行严密的监控,风险完全是可控的。另外一个来自德国疗养院的联合使用RASi药物的研究^[35]也得出了同样的结论:急性肾损伤的风险虽然存在,但是在技术上是可控的。最新的关于双重RAS抑制治疗心力衰竭和肾功能不全的系统评价及荟萃分析^[36]考察了接受双重RAS抑制的全因死亡、心血管死亡或心力衰竭住院和不良事件,结果发现:在与单药治疗相比,双重RAS抑制降低了所有个体的死亡危险比,显著降低了心血管死亡或心力衰竭住院率,降低了RD患者的心血管死亡或心力衰竭住院率,降低了患者的心血管住院率、高钾血症和低血压。这一结果提示双重RAS抑制治疗可降低心血管死亡或心力衰竭住院的风险,并未增加肾功能损伤的概率,但在治疗过程中可能需要对特定不良事件进行监测。

6 结语

最佳RAS阻断应被定义为能够达到最大阻断疗效的同时,患者不会引起高钾血症、低血压或肾衰等不良反应^[37]。RASi联合治疗这一策略可能是目前看来能够获得的最有效的手段,能安全降低或防止慢性蛋白尿肾病的进展,并提供个体化的剂量和容忍度。如果因为一些可能通过技术手段避免的不良反应而导致这一方案被搁置,无疑是因噎废食。而且,新一代的RASi具备了更为出色的药理特点,比如更好的组织渗透性,更好的调节ACE2的能力,更优的T/P比值和半衰期,有可能在很大程度上弥补早期药物的缺陷。因此,利用新一代的RASi药物重新进行头对头的RCT研究来再次评价双重RAS抑制的策略是一件非常重要的工作。如果临床工作者能通过细致的剂量调整和合理的用药人群选择实现个体化治疗,RASi的联合治疗将成为心肾血管保护的有效工具。

参考文献

- Komers R, Plotkin H. Dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 in treatment of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(10): R877-R884.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines[EB/OL]. [2012-02-17], http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122913.pdf
- Yusuf S, Teo K, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559.
- Fried L, Emanuele N, Zhang J, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1892-1903.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(23): 2204-2213.
- Feng Y, Huang R, Kavanagh J, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic kidney disease: a Meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(3): 259-286.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- Chapman A, Gunning S. Real-world associations between renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy, hyperkalemia, and outcomes: a clinical and scientific call to action[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(22): e014845.
- Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, et al. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e026777.
- Stoll D, Yokota R, Sanches Aragão D, et al. Both aldosterone and spironolactone can modulate the intracellular ACE/ANG II/AT1 and ACE2/ANG (1-7)/MAS receptor axes in human mesangial cells[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(11): e14105.
- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 363-382.
- Hicks BM, Filion KB, Yin H, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 363: k4209.
- oksnoer LC, van Veghel R, van Groningen MC, et al. Blood pressure-independent renoprotection in diabetic rats treated with AT1 receptor-neprilysin inhibition compared with AT1 receptor blockade alone[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(14): 1209-1220.
- Paulis L, Foulquier S, Namsolleck P, et al. Combined angiotensin receptor modulation in the management of cardio-metabolic disorders[J]. *Drugs*, 2016, 76: 1-12.
- Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, et al. Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 539-570.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33): 3021-3104.
- Ingelfinger J. A new era for the treatment of hyperkalemia?[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 275-277.
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 211-221.
- Schrier R, Abebe K, Perrone R, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2014: 371: 2255-2266.
- Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: Meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: f360.

22. Makani H, Bangalore S, Messerli FH. Optimal renin-angiotensin system blockade-wishful thinking?[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10: 486.
23. Caravaca-Fontán F, Valladares J, Díaz-Campillejo R, et al. Detrimental effect of renin-angiotensin blockade on progression of chronic kidney disease at later stages: A matter of dosage adjustment?[J]. *Nefrologia*, 2020, 40(1): 38-45.
24. Harel Z, Harel S, Shah PS, et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review[J]. *Am J Med*, 2013, 126: 264.e9-24.
25. Zhao Y, Fan H, Bao BY. Efficacy and safety of renin-angiotensin aldosterone System inhibitor in patients with IgA nephropathy: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(9): 1577-1588.
26. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008: 19: 1213-1224.
27. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1917-1928.
28. Cheng J, Zhang X, Tian J, et al. Combination therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a Meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66: 917-923.
29. Epstein M. Mineralocorticoid receptor antagonists: part of an emerging treatment paradigm for chronic kidney disease[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(12): 925-927.
30. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 20-30.
31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2047-2056.
32. Ruggenenti P, Remuzzi G. RAS blockade: nephroprotection by dual RAS blockade—a welcome back[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(9): 507-508.
33. Jafar TH, Assam PN. Dual RAAS blockade for kidney failure: hope for the future[J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2018-2020.
34. Esteras R, Perez-Gomez MV, Rodriguez-Osorio L, et al. Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2015, 6(4): 166-176.
35. Dörks M, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F, et al. Combined use of drugs inhibiting the renin-angiotensin system: prescribing patterns and risk of acute kidney injury in German nursing home residents[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1035-1042.
36. Silva AR, Martini AG, Canto GL, et al. Effects of dual blockade in heart failure and renal dysfunction: Systematic review and Meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2019, 20(4): 1470320319882656.
37. Tocci G, Citoni B, Presta V, et al. Effects of dual inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system on cardiovascular and renal outcomes: balancing the risks and the benefits[J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(3): 373-379.

本文引用: 梅玫, 张倩, 申兵冰. 双重肾素-血管紧张素系统抑制策略在心肾血管疾病中的应用价值[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 3000-3005. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.033

Cite this article as: MEI Mei, ZHANG Qian, SHEN Bingbing. Application value of dual renin-angiotensin system inhibition strategies in cardiovascular and renal vascular diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 3000-3005. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.033