

脑啡肽酶抑制剂治疗心力衰竭及高血压的研究进展

步 睿 吴建军 贾 静 韦 宏 陈延军

摘 要 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 仍然是世界各地人群发生率、病死率升高的主要原因。目前药物治疗尚不能十分有效地阻止疾病进展,这反映出对疾病机制的认识不全面,仍需要扩大对药物治疗的研究。CVD 中最严重的疾病——心力衰竭 (heart failure, HF) 及高血压,与神经激素系统的过度激活有关,例如肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS)。目前为止,RAAS 拮抗剂依然是治疗 HF 及高血压最有效的治疗方法。近年来金属肽酶脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 受到广泛研究。然而,单独的肽酶脑啡肽酶抑制剂 (neprilysin inhibitor, NEPI) 治疗不如标准化药物效果好。但近期新型 NEPI 联合药物力求充分发挥血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin - converting enzyme inhibitor, ACEI) 和 NEPI 介导利尿钠的临床疗效,并改善临床安全性,因而受到国际广泛关注。

关键词 脑啡肽酶抑制剂 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 心力衰竭 高血压

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.004

尽管心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 诊断和管理已得到显著改善,但是 CVD 的社会经济负担,特别是心力衰竭 (heart failure, HF) 及高血压,依旧是一个重大的公共健康问题。大约 1/2 的成年人患有高血压,但是一大部分高血压患者血压不能达标。血压升高通常没有症状,然而,如果忽略或不治疗可能会导致严重的后果:高血压是 HF、脑卒中、肾衰竭、失明和血管并发症、急性主动脉夹层的主要原因^[1]。目前治疗高血压的药物可能减慢疾病的进展,但不能彻底扭转基本病理过程。事实已证明,尽管应用当代治疗, HF 及高血压患者预后依旧较差,同时其相关的发生率逐年增高^[2]。神经内分泌系统的激活持续慢性过度激活经常诱导和维持 CVD 进展。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS), 交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 和内皮素 (endothelin, ET) 系统是主要的神经激素因素,不仅能够通过保钠保水升降血压 (blood pressure, BP), 也可直接促进 CVD 进程^[3]。因此,这些系统的阻滞剂是治疗疾病的重要方法。血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 是一种与膜结合的金属肽酶,其广泛分布在心血管组织,切割多种底物,表明其极有可能成为阻止神经内分泌系统过度激活的治疗药物^[4]。由于血管肽酶抑

制剂 (angiotensin - converting enzyme inhibitor, ACEI) 治疗 HF 及高血压获得成功,因此促进了大家对相似药物的研究,如单一或结合脑啡肽酶抑制剂 (neprilysin inhibitor, NEPI)^[3]。在此回顾 NEPI 独立和联合药物治疗 HF 及高血压的最新研究,并讨论其潜在有关的临床应用的疗效和安全性方面。

一、NEPI 生理及病理作用

水解利钠肽 (NP) 包括血管活性肽,如血管紧张素 - I (ANG I)、血管紧张素 II (ANG II)、内皮素 - 1 (ET - 1)、肾上腺髓质素^[5]。NP 是家族肽,是心脏与肾组织应对心室壁张力增加而产生的,如在控制高血压不良时。NP 半衰期较短,大多数 NP 会迅速被 NEP 降解^[6]。NEP, 也被称为中性内肽酶,是一种广泛分布的完整的 II 型锌依赖膜金属肽酶。NEP 在心血管和其他组织广泛存在,最重要生物学功能是水解利钠肽 (NP)。虽然多种 NEP 底物存在,但是最重要发挥生物学功能是水解利钠肽 (NP)。NP 包括血管活性肽,如血管紧张素 - I (ANG I)、血管紧张素 II、内皮素 - 1 (ET - 1)、脑啡肽和胃泌素等。NP 是一种家族肽,是心脏与肾组织为应对心室壁张力增加而产生的,如在控制 HF 及高血压不良时。NP 刺激肾分泌水、钠,因为身体企图将升高的心脏充盈压力和室壁张力降至正常。Dive 等^[4]发现在临床上晚期 CVD 和无症状性心功能不全的患者,这种容积负荷的钠反应可能会减弱,除了对肾脏作用外, NP 具有直接的抗心肌细胞增生和抗心肌细胞纤维化功效。同时, NP 活性降低会导致正常的心脏和肾脏的老化^[7]。

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目 (D201101)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院

通讯作者:陈延军,电子邮箱:chenyanjunhyd@163.com

NP 半衰期较短,会迅速被 NEP 降解^[6]。在 HF 及高血压中,NEP 活性会增加,因此更多的 NP 会被降解。由于 NEP 与其他酶调节心血管系相似,单独、双重和三重 NEPI 具有不同的神经内分泌和血流动力学的特征^[4]。

二、单独 NEPI

NP 在 CVD 中过度代谢,为减轻 NP 缺乏的状态,抑制其主要降解酶 NEP 似乎顺理成章。单独 NEPI,如四氢噻吩并坎沙曲,已被评为潜在的心血管治疗药物。正如前文提到的 NEP 也水解各种血管收缩肽,如血管紧张素 II 和 ET-1。NEPI 诱导扩增多血管活性肽,单独的 NEPI 对血管张力产生了中性作用,而在某些情况下反而增强血管收缩。治疗 HF 及高血压时,发现 NEPI 尽管增加肾脏对钠和水的分泌,但未能改善血流动力学。因此,单独 NEPI 在临床医学前进中似乎不能成为主要角色。

三、NEPI - ACEI 组合药物

假设 RAAS 阻断剂与 NP 结合的药物有卓越的功效,因此提出了 NEPI - ACEI 的概念,也称为血管肽酶抑制剂 (VPI)。早期的数据显示,NEPI 加入到 ACEI 后,可以增加 NEPI 及 ACEI 的效益。最好的 VPI 是奥马曲拉;也包含其他化合物,如杰帕曲拉和山帕曲拉。HF 研究性实验,提供了有力的证据说明奥马曲拉可治疗心功能不全,改善心室重塑,并提高生存率^[8]。在 IMPRESS 中,与 573 例经赖诺普利治疗的 HF 患者 (NYHA 分级 III ~ IV) 相比,奥马曲拉组可显著降低复合终点事件 (全球病死率, HF 住院或 HF 恶化停药)。然而,随后的大组 ($n = 5770$) 的 III 期研究中,奥马曲拉与依那普利对比的随机试验中 (OVERTURE) 进行了类似的 HF 队列研究,主要对比的是减少需要静脉注射治疗的 HF 患者,并以死亡或住院为主的复合终点。笔者发现奥马曲拉组可降低 9% 风险心血管死亡或住院的复合主要终点事件 ($P = 0.024$)。在这些试验中,虽然并没有出现较高的血管性水肿率,但是一些问题突显出来,例如安全问题、同时疗效并没有超过标准药物治疗,因此结束了奥马曲拉的进一步研究。而高血压研究性实验也提供了有力的证据说明奥马曲拉可降低血压^[8]。在针对高血压的研究中,奥马曲拉与依那普利对比治疗心血管疾病 (OCTAVE) 是迄今为止规模最大的 CVD 药物治疗试验之一^[9]。OCTAVE 提供了证据说明在血压控制方面,VPI 比单用 ACEI 更佳有效。但是,OCTAVE 也提出了值得深思的安全问题:非常罕见但可能致命

的血管性水肿的速度是 ACEI 3 倍 (2.17% 和 0.68%),其中只有两个经过奥马曲拉治疗的受试者出现了显著气道梗阻。血管神经性水肿与过度的缓激肽释放有关,这可能由于 VPI 介导抑制多个缓激肽降解途径所致^[10]。较新的 VPI——艾尔帕曲作为治疗高血压潜在的方法正在进行临床评价^[11]。刚刚完成的 III 期研究包括近 2000 名高血压患者,研究数据有待于今后出版^[12]。

四、NEPI - ARB 组合药物 (ARNi)

由于 VPI 导致的缓激肽的积累相关的安全问题,研究者采用 NEPI 与 ARB 组合 (即 ARNi) 而不是 NEPI 与 ACEI (VIP) 组合。第 1 批 ARNi 是 LCZ696,一个可口服给药的单分子化合物。LCZ696 是缬沙坦与 NEPI 前药 AHU377 结合的药物,其可迅速水解并快速向全身提供这两种成分。在实验中,LCZ696 增加 cGMP、肾素浓度和活性,以及血管紧张素 II 的血浆水平^[13]。最新数据显示,ARNi 在心肌细胞中强效的抗增生和抗纤维化作用,优于任何单一 ARB^[14]。本课题组正在评估 LCZ696 对于 HF 的疗效,包括射血分数减低型 HF (HF - REF) 与射血分数保留型 HF (HF - PEF)。用于 HF - REF (也称为收缩性 HF) 的治疗方案是否有效仍有持续的争论。在随机对照试验中射血分数保留型 HF 前瞻性的数据很少。最近发表的前瞻性研究 PARAMOUNT,比较 LCZ696 与缬沙坦 (ARB) 对 301 例 HF (NYHA 分级 II ~ III) 患者的疗效。研究对象必须是射血分数保留型 HF,同时 NT - proBNP 的血浆水平较高。与等效剂量 ARB 缬沙坦比较,在 12 周时 LCZ696 改善 NT - proBNP 的血浆水平,即主要终点事件。此外,在 36 周时左心房大小减少了^[15]。PARADIGM - HF 是一个大型的临床随机对照试验,比较 LCZ696 与依那普利 (ACEI) 治疗 HF - REF 患者的功效和安全性,将进一步扩大现有对 ARNi 的认识^[16]。至 2013 年 1 月有 8436 例患者参与并随机分配。最近,该数据安全与监控委员会建议 PARADIGM 提前结束,因为主要终点已得到满足,即与依那普利相比,LCZ696 延缓 CVD 死亡,降低 HF 住院。

同时,笔者评估了 LCZ696 对于高血压的疗效。对 LCZ696 各个组成部分降低血压的潜力进行比较,即 AHU377 和缬沙坦治疗 1328 例轻中度高血压^[17,18]。LCZ696 和缬沙坦提供相似的剂量以便评估对比 VPI 和 ARB 的作用。应用 LCZ696 治疗 8 周后,其减压效果比单独应用缬沙坦更有力,这说明添加 NEPI 可以增加 ARB 降低血压的效果。同时本研

究发现 AHU377 与安慰剂相比可以显著降低血压。总之,研究显示在治疗高血压方面,ARNi 疗效优于 ARB。笔者现在需要更大规模的研究评估 ARNi 对高血压和临床主要终点的影响。在 PARAMETER 中,对比了 LCZ696 与奥美沙坦治疗主动脉僵硬疗效及对大动脉血流动力学的影响^[17,18]。PARAMETER 评估 LCZ696 治疗年龄 ≥ 60 岁高血压患者及脉压(PP) ≥ 60 mmHg 的动脉硬化患者的疗效及安全性。主要终点是中心动脉收缩压(CASP)变化。次要终点是第 12 周时中心动脉压(CAPP)变化或第 52 周时 CASP 与 CAPP 变化。PARAMETER 于 2012 年 12 月启动,参选人数为 432 人,最终研究结果预计在近期公布。

鉴于临床应用 VPI 的经验,大家特别关注 ARNi 是否出现因增加激肽而出现血管性水肿的风险。Hegde 等^[10]表明,ARNi 可能比 VPI 安全。在 PARAMOUNT 中,仅有轻度血管神经性水肿,不需要住院治疗^[15,17]。临床研究表明,应用 ANRi 与标准药物相比,血管神经性水肿及其他显著安全问题发生率没有显著升高。到目前为止,与 VPI 对比,ARNi 的安全性提高了,但仍然需要大量的临床经验全面评估 ARNi 潜在的不良影响。

因为 HF 及高血压为社会增加了目前巨大的经济负担,所以需要继续研究更有效的治疗方法。NEPI 一直是临床研究超过 20 年的主题。由于研究者看到了 NEPI 的潜能,研究了 VPI 与 ARNi 的疗效。在一些临床试验中,VPI 比 RAAS 阻滞剂表现出更大的效能,但是增加不良事件。这些研究结果促使了 ARNi 的发展道路,因为新型药物,比 VP 有效而安全。实验证据表明,与 VPI 相比,激肽代谢较少受到 ARNi 的影响。新型 ARNi 可能在治疗 HF 及高血压方面比现有的药物有更大贡献。

参考文献

- Formentini I, Bobadilla M, Haefliger C, *et al.* Current drug development challenges in chronic kidney disease (CKD)—identification of individualized determinants of renal progression and premature cardiovascular disease (CVD) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (Suppl 3): 81–88
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, *et al.* Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people [J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 515–523
- von Lueder TG, Krum H. RAAS inhibitors and cardiovascular protection in large scale trials [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(2): 171–179
- Dive V, Chang CF, Yiotakis A, *et al.* Inhibition of zinc metalloproteinases in cardiovascular disease—from unity to trinity, or duality? [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(31): 3606–3621
- Campbell DJ. Vasoepitidase inhibition: a double-edged sword? [J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 383–389
- Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation [J]. *FEBS J*, 2011, 278(11): 1808–1817
- Sangaralingham SJ, Heublein DM, Grande JP, *et al.* Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(5): 943–952
- Weber MA. Vasoepitidase inhibitors [J]. *Lancet*, 2001, 358(9292): 1525–1532
- Kostis JB, Packer M, Black HR, *et al.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2): 103–111
- Hegde LG, Yu C, Renner T, *et al.* Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(4): 495–504
- Tabrizi R. Imapatril (AVE-7688), a vasoepitidase inhibitor for the treatment of hypertension [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(3): 301–309
- Sanofi – Aventis. AVE7688 in patients with mild to moderate blood pressure (RAVEL-1) [EB/OL] [2013-07-01]. [http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00284128?term=AVE7688&rank=1\(2013-07-01\)](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00284128?term=AVE7688&rank=1(2013-07-01))
- 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
- von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, *et al.* Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: Novel therapeutic concepts to combat heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 594–605
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, *et al.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387–1395
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the Prospective comparison of ARNi with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(9): 1062–1073
- Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, *et al.* (2010). 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
- 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

(收稿日期:2015-04-16)

(修回日期:2015-04-21)