

肾素抑制剂阿利吉仑对心血管、肾脏、 肝脏病变改善作用的研究进展

张方怡 张岩

上海理工大学系统生物医学研究中心, 上海 200093

摘要 肾素抑制剂作为肾素-血管紧张素系统(RAS)的首步限速酶抑制剂,对控制RAS的活性起着关键性的作用。阿利吉仑作为第一个获准临床应用的肾素抑制剂,目前被广泛应用于高血压的治疗。本文主要综述了阿利吉仑除降压作用外,其对心血管、肾脏、肝脏病变的改善作用。

关键词 肾素-血管紧张素系统; 肾素抑制剂; 阿利吉仑

中图分类号: R54

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2015)07-0808-06

阿利吉仑(aliskiren)是一种新型研制出的相对分子量较小、理化性质稳定^[1]、高度水溶的、可口服的非肽类直接肾素抑制剂(DRI)。该药物由诺华制药公司首次研制成功,于2007年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。阿利吉仑采用分子模拟并结合结晶学结构分析法合成,化学名为N-5-氨基-4-羟基-2,7-二异丙基-半延胡索酸辛醇酯,相对分子量609.8^[2]。

经典的肾素-血管紧张素系统(RAS)是调控和维持体内内环境稳定的重要体液调节系统。1957年,Skeggs等^[3]首先提出以肾素为靶点进行药物研究,然而由于肾素活性具有种属特异性,肾

素抑制剂的抗高血压药效试验只能在灵长类动物进行等原因,该药物的开发技术难度大,进展十分缓慢,先后经历了以下4个阶段:特异性抗肾素抗体、血管紧张素原N末端8肽类似物、拟肽类肾素抑制剂和非肽类肾素抑制剂。早期研发的肾素抑制剂药效弱,代谢不稳定,口服生物利用度低,药物半衰期短,合成费用高等缺陷没能成功应用于临床。作为第三代能有效克服以上几方面缺点的非肽类肾素抑制剂^[4],阿利吉仑的问世成为了近年来国际上高血压治疗领域推出的首个具有直接抑制肾素活性的新型长效降压药物^[5]。它可以有效抑制血管紧张素原向血管紧张素I的转化^[6],继而有效减少RAS活性肽血管紧张素II(Ang II)的生成^[5]。经过大规模的临床研究,证实其无论是单独使用还是与其它降压药物联合使用,阿利吉仑都是一种潜力极大、选择性高、疗效佳的降血压药物^[7]。

近年来的研究,发现在多种组织器官如肾脏、心脏、脑、胰腺等独立存在RAS,而且组织RAS的高活性与组织的病理改变直接相关^[8],并且,使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)能够有效改善组织病变^[9-11]。然而,临床研究发现,ACEI或ARB类药物虽可改善组织病变,但未能有效抑制组织RAS高活性^[12]。本文综述了肾素抑制剂作为抑制RAS的首步肾素活性,对人体组织器官病变改善作用的研究进展。

1 心脏保护作用

90%的心脏衰竭患者都有高血压史^[13]。因此,利用抑制RAS活性的方法治疗心力衰竭^[14],

2014-05-14 收稿 2015-01-27 修回

国家自然科学基金资助项目(81202894)

张方怡,女,硕士研究生,研究方向:分子药理学。

张岩,通信作者,男,博士,副研究员,博导(特聘),研究方向:内分泌疾病、分子药理学与营养学。

Tel: 021-65710368 E-mail: medicineyan@aliyun.com

降低心脏猝死以及心肌梗死的死亡率有着十分重要的意义。ASPIRE HIGHER 心脏保护研究项目包括阿利吉仑治疗心力衰竭试验(ALOFT)、阿利吉仑治疗左心室肥厚试验(ALLAY)、阿利吉仑改善心肌梗死后患者心室重构试验(ASPIRE)、阿利吉仑和氯沙坦阻断 RAS 降低 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)试验(AVANT-GARDE)及阿利吉仑逆转动脉粥样硬化血管内超声研究(AQUARIUS)。其中 ALOFT、ALLAY 和 ASPIRE 研究的结果已公布。

1.1 改善心力衰竭 心力衰竭时,体内血浆肾素活性(PRA)和醛固酮水平都会明显升高,从而形成体循环阻力,降低心脏指数,加重心力衰竭的恶性循环^[15]。ALOFT 研究^[16](Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment)旨在评估慢性心衰患者在接受 ACEI 或 ARB 和 β 受体阻滞剂联合治疗的基础上加用阿利吉仑(150 mg)对病情的改善作用。该研究是由 302 例伴高血压的心力衰竭患者参与的为期 3 个月的随机、双盲、对照试验。研究结果显示,伴有高血压的慢性心力衰竭患者在最佳治疗方案的基础上加用阿利吉仑可有效降低 PRA、BNP、血清 NT-proBNP 和醛固酮水平。Persson 等^[17]评价了阿利吉仑联合 ARB 氯沙坦对患者尿醛固酮、PRA、血浆肾素浓度水平的影响。结果显示,与安慰剂相比,阿利吉仑(150 mg 3 个月后剂量为 300 mg)显著降低患有 2 型糖尿病、高血压、肾病患者的尿醛固酮水平。由于降低 BNP 和 NT-proBNP 水平,可显著改善心力衰竭患者的预后,因此,提示在 ACEI 或 ARB 中增加阿利吉仑联合治疗比标准治疗能进一步降低心力衰竭指标,降低这类患者的长期病死率^[18]。

Manov 等^[19]进行的一项临床研究,对 45 位高血压合并舒张功能不全的患者进行为期 1 年的随访,通过心脏多普勒超声监测纵向应变和跨瓣血流评估心脏舒张功能,结果表明,合并阿利吉仑进行联合降压治疗,可有效改善心脏舒张功能。Seed 等^[20]对由 27 例心力衰竭患者参与的为期 6 周的试验研究,结果显示,肾素抑制剂阿利吉仑与 ACEI 雷米普利在抑制 RAS 活性方面有着同样有效的作用。以上实验结果说明,阿利吉仑无论单独使用,还是与其它抗心衰药物联用,都能起到改善心力衰竭的作用。

1.2 改善左心室肥厚 2008 年美国心脏病学会公布了 ALLAY(Aliskiren in Left Ventricular Assessment of Hypertrophy)研究结果^[21]。该研究是一项为期 9 个月的双盲、随机、对照研究,旨在探讨阿利吉仑单用及与氯沙坦联用对改善高血压患者左心室肥厚的疗效。Solomon 等进行的这项研究共纳入了 465 例左心室肥厚的高血压患者。研究结果显示,各组间平均坐位血压水平无统计学差异,药物处理组左室质量指数(LVMI)均较基线时显著下降,阿利吉仑降低 LVMI 的效果与氯沙坦相当,联合治疗组较氯沙坦单药治疗组进一步降低约 20%,但差异无统计学意义。实验结果说明,阿利吉仑与氯沙坦在改善左心室肥厚方面作用相当,并无明显优势。

De Mello 等^[22]利用转基因技术,发现阿利吉仑有效降低大鼠心肌组织局部 Ang II 水平,减少肥厚的左室室壁厚度,抑制心肌局部纤维组织增生及心肌重塑,改善左室舒张末期容积,增加射血分数,同时,改善心脏传导功能和心肌氧供需平衡,减少不良心血管事件的发生。Pilz 等^[23]利用转入人源肾素基因和血管紧张素原基因的双转基因大鼠(dTGR)作为动物模型。与对照组相比,阿利吉仑能逆转心脏肥大和左室壁肥厚,改善心脏收缩和舒张功能,降低心房利钠肽等心肌损伤标志物的浓度。以上实验结果表明,阿利吉仑对左心室肥厚、心脏功能有较好的改善作用。

1.3 改善心肌重构 ASPIRE 研究^[24]共纳入 820 例急性心肌梗死伴左心室收缩功能不全(LVSD)患者,评估在 ACEI 或 ARB 最佳治疗基础上加用阿利吉仑对患者改善左室重构的有效性,主要研究终点为左心室收缩末容积(LVESV)变化。结果显示,阿利吉仑组 LVESV 降低 4.4 mL,大于安慰剂组的 3.5 mL,但差异无统计学意义。此外,在 ACEI 或 ARB 治疗基础上加用阿利吉仑对改善患者左室重构没有明显作用。Westermann 等^[25]在小鼠中进行的实验后发现,在血压控制相似的情况下,阿利吉仑能够改善心肌梗死小鼠的心肌肥厚及促进心肌重构,同时心肌梗死小鼠心脏总重量、心排量、每搏量及心脏射血分数均较对照组明显改善,这与阿利吉仑改善心肌重构、心室肥厚、调控细胞凋亡、减轻氧化应激有关^[26]。Parodi-Rullan 等^[27]在后续实验中也

证实,阿利吉仑的这种心肌保护效应与其改善心肌细胞线粒体功能相关。

2 血管保护作用

2.1 促进血管舒张 血管紧张素 II 是血管重要的炎症介质,可引起血管收缩、细胞增长、移行和分化^[28]。最新的关于阿利吉仑对人类血管保护作用的初步试验,评价了 10 例无并发症的 1 型糖尿病患者,在药物干预下维持正常血糖或高血糖状态时,每天 300 mg 阿利吉仑对血管僵硬度和内皮功能的影响^[29]。在正常血糖下,使用阿利吉仑后,颈动脉扩张指数下降,而在高血糖状态下,阿利吉仑会使脉冲波传播速率减慢。无论在正常血糖或高血糖状态下,阿利吉仑均可引起内皮依赖性和非依赖性的血管舒张功能增强^[30]。还有研究表明,阿利吉仑可以通过加强纤维蛋白溶解以及一氧化氮和环前列腺素依赖机制抑制血小板的作用,从而,预防静脉血栓的形成^[31]。

2.2 防治动脉粥样硬化 斑块的不稳定是急性冠状动脉综合征发病的主要机制^[32]。阿利吉仑能够抗动脉粥样硬化、减少动脉粥样硬化斑块的面积,其原因可能是由于其有效地抑制了血管还原型辅酶 II 氧化酶的活性,降低了细胞内活性氧的产生,从而减少了内皮细胞的损伤^[33]。Del Fiorentino 等^[34]用阿利吉仑作用于体外培养的人脐静脉内皮细胞,使得由肿瘤坏死因子刺激产生的组织因子在药物处理组的表达明显下调。通过比较不同的抗高血压药在动脉粥样硬化尤其是在斑块稳定性方面的治疗作用,Nussberger 等^[35]发现直接肾素抑制剂能调节动脉粥样硬化斑块的稳定性,而 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂只是部分稳定对动脉粥样硬化形成有不同影响的斑块,ARB 药物则可调节动脉粥样硬化斑块的易损性。因此,比起其它抗高血压药物,肾素抑制剂可能对预防动脉硬化、血栓形成有着重要作用。

3 肾脏保护作用

蛋白尿在糖尿病或者非糖尿病肾病终末期的过程中是一个非常主要的危险因素。血管紧张素 II 在促进肾纤维化、蛋白尿以及肾衰竭等方面起了决定性的作用^[36]。因此,RAS 的药理学抑制可能对蛋白尿和慢性肾脏疾病的发生、发展具有改

善作用^[37]。

3.1 降低蛋白尿 AVOID(Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) 研究^[38]是第一个评价阿利吉仑靶器官保护作用的随机双盲研究,旨在研究在服用降血压药物氯沙坦的同时,服用阿利吉仑对肾脏保护的作用。该研究共纳入 599 例高血压伴 2 型糖尿病肾病的患者,结果显示,同时服用阿利吉仑和氯沙坦治疗组与单独服用氯沙坦治疗组相比,尿微量白蛋白肌酐比下降了 20% ($P < 0.001$),而前组患者的收缩压/舒张压下降值与后组相比均无统计学差异。为了比较肾素抑制剂阿利吉仑与 ACEI 培哚普利在非糖尿病的慢性肾病患者中降蛋白尿的作用,Lizakowski 等^[34]通过一个随机双盲交叉试验,对 12 例非糖尿病肾病患者研究发现,阿利吉仑在抗蛋白尿作用方面与培哚普利相似,都能够有效降低蛋白尿。Feldman 等^[39]研究显示,阿利吉仑可以降低糖尿病肾病大鼠的蛋白尿,药物处理 10 周后,大鼠肾小球、肾小管、皮质血管的肾素受体表达减弱。以上研究结果表明,阿利吉仑无论单独使用或与 ARB 或 ACEI 联用,都可通过减少蛋白尿,起到对肾脏的保护作用,其中阿利吉仑有独立的肾脏保护作用。

3.2 抑制纤维化 研究显示,肾素抑制剂可以改善肾脏炎症和肾脏的纤维化现象^[40]。Sun 等^[41]研究了阿利吉仑对慢性缺血性肾脏的作用,发现阿利吉仑能够显著降低小鼠肾动脉收缩血压 [(92.1 ± 1.1) mm Hg vs (81.0 ± 1.8) mm Hg, $P < 0.05$]。阿利吉仑显著增加肾素在缺血性肾脏的分泌,但肾素受体的表达显著降低。阿利吉仑提高抗衰老基因 Klotho 的表达,同时降低了细胞凋亡蛋白酶的水平,显著改善了慢性缺血性肾脏肾小球硬化,减少 I 型胶原在肾间质的沉积。因此,阿利吉仑对肾脏纤维化具有较好的保护作用。

Zhang 等^[42]发现糖尿病小鼠的蛋白尿和肾小球硬化程度明显增加,而阿利吉仑治疗则能有效抑制蛋白尿的生成、改善肾小球硬化。在形态学上,阿利吉仑治疗能有效抑制肾小球基底膜的退化和足细胞的流失。在分子水平方面,阿利吉仑能有效抑制肾小球孔隔膜蛋白表达的下调,阻断细胞外基质的合成和肾脏的纤维化现象。

4 肝脏保护作用

为了研究阿利吉仑对肝脏的保护作用, Hsieh 等^[43]通过对胆管结扎导致肝硬化的大鼠一次性静脉注射(1 mg 或 3 mg) 或灌胃两日(20 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 阿利吉仑后, 发现阿利吉仑可有效降低肝硬化大鼠的门静脉压。由 CCl₄ 诱导小鼠肝损伤并经阿利吉仑治疗后, 药物处理组小鼠肝脏肾素、肾素受体表达以及纤维化和炎症因子的表达都下调, 肝细胞凋亡水平、脂质过氧化物的产生也都下降, 血管紧张素 II 水平降低^[44]。此外, 在对 ob/ob 肥胖小鼠^[45]、饮食诱导的非酒精性脂肪肝(NASH) 大鼠模型^[46] 研究中, 发现阿利吉仑通过抑制氧化应激、肝星型细胞活化而减缓 NASH 进程。由此可见, 阿利吉仑通过抑制肝脏 RAS, 不仅有效抑制肝内血管收缩, 降低肝内血流阻力, 还可以抑制由 Ang II 介导的炎症、纤维化进程, 从而达到综合、全面保护肝脏的作用。

5 小结

作为 RAS 首部限速酶抑制剂, 肾素抑制剂阿利吉仑是强效的、高度选择性的、口服有效的、长效的新一代抗高血压药物, 并且具有良好的靶器官保护作用(图 1), 具有良好的应用前景。目前, 对肾素抑制剂的研究还处于初级阶段, 从长远期的安全角度来看, 仍可能存在尚未被发现的潜在不良反应, 因此肾素抑制剂的远期效果以及不良反应还有待更长期的观察和研究。

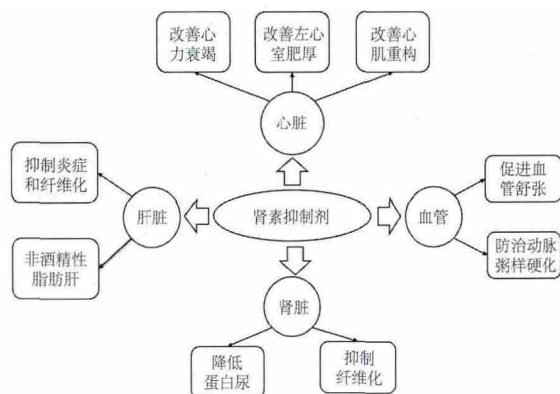


图 1 肾素抑制剂阿利吉仑对组织器官病变的保护作用

参 考 文 献

[1] Douša M, Bícháč J, Svoboda J, et al. Rapid HILIC method with fluorescence detection using derivatization

reaction utilizing o-phthalaldehyde for determination of degradation product of aliskiren [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 66: 359-364.

[2] Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308(4): 698-705.

[3] 吴光哲, 贾建华, 王岩, 等. 直接肾素抑制剂的临床应用前景 [J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4): 572-575.

[4] Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities [J]? J Am Soc Nephrol, 2005, 16(3): 592-599.

[5] Kathwate GH, Karuppaiyl SM. Antifungal properties of the anti-hypertensive drug: Aliskiren [J]. Arch Oral Biol, 2013, 58: 1109-1115.

[6] Danser AH. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50(2): 105-111.

[7] Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(5): 519-528.

[8] Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems [J]. Physiol Rev, 2006, 86(3): 747-803.

[9] Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited [J]. J Intern Med, 2008, 264(3): 224-236.

[10] Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2002, 3(4): 569-577.

[11] Touyz RM, Chen X, Tabet F, et al. Expression of a functionally active gp91phox-containing neutrophil-type NAD(P)H oxidase in smooth muscle cells from human resistance arteries: regulation by angiotensin II [J]. Circ Res, 2002, 90(11): 1205-1213.

[12] Lizakowski S, Tylicki L, Rutkowski B. Direct renin inhibition—a promising strategy for renal protection [J]? Med Sci Monit, 2013, 12(19): 451-457.

[13] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report [J]. AACC Curr J Rev, 2003, 12(4): 31-32.

[14] 申晨, 龚开政, 张振刚. 新型降压药—直接肾素抑制剂阿利吉仑的降压及靶器官保护效应 [J]. 心血管病学进展, 2013, 34(5): 675-678.

[15] Berra K, Houston-Miller N. Inhibiting the renin-angio-

- tensin system: Why and in which patients [J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009, 21: 66-75.
- [16] McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2008, 1: 17-24.
- [17] Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al. Impact of aliskiren treatment on urinary aldosterone levels in patients with type 2 diabetes and nephropathy: an AVOID substudy [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(1): 118-121.
- [18] 郭子宏, 喜杨, 孙宁玲. 肾素抑制剂阿利吉仑的降压及靶器官保护作用 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(4): 318-320.
- [19] Manov E, Shabani R, Naydenov SN, et al. Effects of aliskiren on blood pressure and myocardial function assessed by global longitudinal strain in patients with arterial hypertension and diastolic dysfunction [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2012, 54(3): 30-34.
- [20] Seed A, Gardner R, McMurray J, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(11): 1120-1127.
- [21] Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy [J]. *Circulation*, 2009, 119(4): 530-537.
- [22] De Mello W, Rivera M, Rabell A, et al. Aliskiren, at low doses, reduces the electrical remodeling in the heart of the TGR (mRen2) 27 rat independently of blood pressure [J]. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2013, 14(1): 23-33.
- [23] Pilz B, Shagdarsuren E, Wenner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats [J]. *Hypertension*, 2005, 46: 569-576.
- [24] Solomon SD, Shin SH, Shah A, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(10): 1227-1234.
- [25] Westermann D, Riad A, Lettau O, et al. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure [J]. *Hypertension*, 2008, 52(6): 1068-1075.
- [26] Rashikh A, Ahmad SJ, Pillai KK, et al. Aliskiren attenuates myocardial apoptosis and oxidative stress in chronic murine model of cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(2): 138-143.
- [27] Parodi-Rullan R, Barreto-Torres G, Ruiz L, et al. Direct renin inhibition exerts an anti-hypertrophic effect associated with improved mitochondrial function in post-infarction heart failure in diabetic rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(5/6): 841-850.
- [28] 袁永杰, 王安才. 肾素血管紧张素系统与高血压血管重构关系的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(4): 477-480.
- [29] 赵旋, 许丹焰, 杜建青. 直接肾素抑制剂阿利吉仑临床应用及研究进展 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(11): 979-981.
- [30] Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, et al. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 361-365.
- [31] Hermanowicz JM, Hermanowicz A, Buczek P, et al. Aliskiren inhibits experimental venous thrombosis in two-kidney one-clip hypertensive rats [J]. *Thromb Res*, 2013, 131: e39-e44.
- [32] 华锦胜, 马礼坤. 肾素抑制剂阿利吉仑在心血管疾病中应用的研究进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(8): 1214-1216.
- [33] Pöss J, Werner C, Lorenz D, et al. The renin inhibitor aliskiren upregulates pro-angiogenic cells and reduces atherogenesis in mice [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 725-735.
- [34] Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, et al. Aliskiren, a renin inhibitor, downregulates TNF- α -induced tissue factor expression in HUVECS [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11(4): 243-247.
- [35] Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, et al. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine [J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1306-1311.
- [36] Nakamura T, Fujiwara N, Sato E, et al. Renoprotective Effects of various angiotensin II receptor blockers in patients with early-stage diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33(3): 213-220.
- [37] Zhang Y, Deb DK, Kong J, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog Doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 recep-

- tor antagonist [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(3): F791-801.
- [38] Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, et al. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial [J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44: 1763-1770.
- [39] Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro) renin receptor expression in diabetic TG (mRen-2) 27 rats [J]. *Hypertension*, 2008, 52(1): 130-136.
- [40] Choi DE, Jeong JY, Lim BJ, et al. Aliskiren ameliorates renal inflammation and fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice [J]. *J Urol*, 2011, 186(2): 694-701.
- [41] Sun CY, Cherng WJ, Jian HZ, et al. Aliskiren reduced renal fibrosis in mice with chronic ischemic kidney injury—beyond the direct renin inhibition [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(3): 304-311.
- [42] Zhang Y, Wang Y, Chen Y, et al. Inhibition of renin activity by aliskiren ameliorates diabetic nephropathy in type 1 diabetes mouse model [J]. *J Diabetes Mellitus*, 2012, 2(3): 353-360.
- [43] Hsieh YC, Chan CC, Lee KC, et al. Aliskiren reduces portal pressure and intrahepatic resistance in biliary cirrhotic rats [J]. *J Chin Med Assoc*, 2012, 75: 501-508.
- [44] Lee KC, Chan CC, Yang YY, et al. Aliskiren attenuates chronic carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(12): 1261-1271.
- [45] Kishina M, Koda M, Kato J, et al. Therapeutic effects of the direct renin inhibitor, aliskiren, on non-alcoholic steatohepatitis in fatty liver Shionogi ob/ob male mice [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(8): 888-896.
- [46] Aihara Y, Yoshiji H, Noguchi R, et al. Direct renin inhibitor, aliskiren, attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis in the rat model [J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(11): 1241-1250.

Research progress of the beneficial effects of renin inhibitor aliskiren on cardiovascular, renal and hepatic diseases

ZHANG Fang-yi ZHANG Yan

Center for System Biomedical Sciences, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

ABSTRACT Renin inhibitor, inhibiting the rate-limiting enzyme of the first step in renin-angiotensin system (RAS), plays a key role in regulating RAS activity. Aliskiren, as the first approved renin inhibitor for clinical application, is currently and widely used in the treatment of hypertension. Here we reviewed the research progress of the beneficial effects

of aliskiren on cardiovascular, renal and hepatic diseases except its anti-hypertensive action.

KEY WORDS renin-angiotensin system; renin inhibitor; aliskiren

本文编辑: 李娟