

直接肾素抑制剂(DRI)阿利吉仑在慢性肾脏疾病(CKD)中的应用进展

韩蕊(综述) 叶志斌^Δ(审校)

(复旦大学附属华东医院肾内科 上海 200040)

【摘要】 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的发生、发展过程中起重要作用,目前广泛应用的 RAS 抑制剂血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物不足以完全阻断肾脏局部的 RAS 激活。近年来研发成功的直接肾素抑制剂(direct renin inhibitor, DRI)阿利吉仑为更有效地阻断 RAS 系统提供了新的选择,许多基础和临床研究均证实了 DRI 在保护肾功能方面的独特优势,且耐受性好、安全性高,本文就这些研究作一综述。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统(RAS); 直接肾素抑制剂(DRI); 慢性肾脏疾病(CKD); 阿利吉仑

【中图分类号】 R 322.6⁺1 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2012.04.019

Advances in the application of direct renin inhibitors (DRI) aliskiren to chronic kidney disease (CKD)

HAN Rui, YE Zhi-bin^Δ

(Department of Nephrology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in the development of chronic kidney disease (CKD). Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) which have been commonly used in clinical practice do not result in complete suppression of the RAS. Aliskiren, a direct renin inhibitor (DRI), offers a new and novel approach to inhibit the RAS in chronic kidney disease. Many basic and clinical studies have proved that aliskiren is superior in protecting the renal function than ARBs or ACEIs. And aliskiren has higher safety and better tolerability. The focus of this review is to discuss recent researches about aliskiren on the prevention and management of chronic kidney disease.

【Key words】 renin-angiotensin system (RAS); direct renin inhibitors (DRI); chronic kidney disease (CKD); aliskiren

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的主要组织学特点包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化、肾小管萎缩、炎症细胞浸润和细胞外基质沉积

等,这些病理改变都与肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)各组分之间有着重要关系。目前,各国 CKD 治疗指南都将 RAS 抑制剂血

^ΔCorresponding author E-mail: yezhibin2003@yahoo.com.cn

管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blocker, ARB)列为首选药物,但现有的RAS抑制剂各有其作用机制上的弱点,因此并不能有效地阻断上述病理过程。近年来研制成功的直接肾素抑制剂(direct renin inhibitor, DRI)能够在更高层面上抑制RAS,其在CKD防治中的作用也备受关注。

RAS的病理生理及其在CKD发生发展中的作用 大量的基础和临床研究均证实了RAS系统活化在CKD发病机理中起着关键作用,活化的RAS是使各种肾脏疾病不断进展的共同途径。肾脏具有完整的RAS组分,早在20世纪70年代, Kimbrough就证明了肾脏内能够形成血管紧张素II(Ang II),其浓度远远高于在循环中的浓度,其作用是独立于循环中RAS的。

RAS是一个十分复杂的酶促反应链。肾素作为一种转移酶,催化血管紧张素原(angiotensin, Agt)转化成没有活性的血管紧张素I(Ang I),Ang I在血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)途径或非ACE依赖性途径作用下,生成Ang II。Ang II通过作用于靶细胞膜上的Ang II受体(AT1、AT2等)发挥一系列生物学效应,如血管收缩、血压升高和组织器官重塑等。

直到本世纪初,肾素仍被认为只具有催化酶的作用,然而, Nguyen等^[1]证明肾素及肾素原都具有独立于RAS酶链外的作用,这种作用系通过与肾素受体(renin receptor, RR)或者肾素原受体(prorenin receptor, PRR)结合而发挥作用的。在肾脏中, PRR存在于肾小球系膜细胞及肾血管平滑肌细胞中。刺激体外培养的肾小球系膜细胞上的PRR,能够迅速活化分裂原激活蛋白激酶1、EPK-1、EPK-2以及促进纤溶酶原激活物I和转化生长因子 β 的产生^[1]。肾素与RR的结合能大大地增加其酶促活性,产生更多的RAS活性成分,如Ang II等^[1]。

循环中的Agt是由肝脏产生的,而肾脏中的Agt则是由近端小管上皮细胞合成,并分泌至小管腔中。Agt的分子量较大,故很少经肾小球滤过^[2]。有研究表明,高血压患者体内的尿血管紧张素原/尿肌酐(UAgt/UCr)水平明显高于血压正常者($P=0.0208$),且应用RAS阻滞剂能够使UAgt/UCr降低($P=0.147$),表明了UAgt可能是反映高血压患者肾内RAS状态的一项生物标记物^[4]。在一个小样本

的队列研究中,尿白蛋白阴性的1型糖尿病患者的尿Agt水平高于正常对照组^[4],表明在评价糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)方面,尿Agt比尿白蛋白更加敏感,尿Agt可能是反映DN患者肾内RAS系统活性较为敏感的一项生物标记物。

Ang II一向被认为是RAS系统的主要效应分子,目前已知的RAS系统所有的生物效应几乎均系通过Ang II与其受体结合而实现的,包括强大的血管收缩、刺激肾上腺分泌醛固酮促使水钠潴留、增加肾小球毛细血管压力以及介导一系列炎症、纤维化和细胞增生过程等^[5]。

现有RAS抑制剂的缺点 理论上讲,在RAS系统酶链反应中,RAS抑制剂可作用的位点有3个:抑制肾素活性、抑制ACE活性和阻断AT1受体。目前广泛应用的RAS抑制剂是针对后两者的,但均不能完全阻断RAS系统的作用。ACEI类药物只能阻断由ACE途径生成的Ang II,对于非ACE途径生成的Ang II则无能为力,且长期应用ACEI可导致Ang I堆积,促使旁路激活,循环及组织的Ang II浓度逐渐回升到治疗前水平,即出现所谓的“血管紧张素II逃逸”现象,从而影响其临床疗效。ARB类药物能高度特异性地拮抗血管紧张肽I型受体(AT1),阻断了Ang II绝大多数的生物学作用,但对于AT2、AT3、AT4受体介导的作用则没有明显影响。此外,长期应用此类制剂可导致血管紧张肽II型受体(AT2)等其他受体亚型的激活,而过度激活AT2能导致心脏肥大和血管纤维化等不良后果。ACEI和ARB均升高血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA),而PRA的升高不仅是高血压患者心梗的危险因素,还与肾功能不全、左室肥厚等靶器官受损密切相关。

DRI阿利吉仑 通过阻断Agt向AngI转化,DRI抑制了RAS酶链中最初的一步限速反应,从源头上减少RAS的主要活性肽——Ang II的生成,故理论上DRI具有比ACEI和ARB更多的潜在益处、更少的不良反应和更好的耐受性。

阿利吉仑及其药代动力学特点 阿利吉仑是第一个经美国FDA批准的口服非肽类DRI,具有吸收快、水溶性好、生物利用度高和半衰期长等特点,其对人类肾素有很高的专一性。近期我国进行的一项随机、单盲、安慰剂对照试验发现,阿利吉仑半衰期为29~48 h,血药浓度在服药后0.5~2.0 h达高峰,在连续服药后7天达稳态,最适药物剂量为150

~300 mg/d,这与国外一些临床研究的数据基本一致^[6]。

阿利吉仑对RAS的作用机制 阿利吉仑通过与肾素活性位点结合来阻断它的催化活性^[7]。由于阿利吉仑阻断的是RAS系统首步反应的限速酶,故相对于ACEI和ARB而言,阿利吉仑的主要作用优势为:(1)作用于RAS的初始环节,对RAS的阻断作用更为完全;(2)可显著、持续地降低PRA水平;(3)在阻止Ang I和Ang II生成的同时不会引起Agt水平增高;(4)不会激活任何亚型的血管紧张素受体;(5)减少血、尿醛固酮的生成,促进尿钠排泄,而尿钾排泄不变。故从理论上而言,阿利吉仑有着更好的降血压效果和靶器官保护作用。

阿利吉仑肾脏保护作用呈现剂量依赖性 Pilz等^[8]针对转染人肾素和血管紧张素原的双转基因大鼠(dTGR)的研究显示:高剂量缬沙坦、低高剂量阿利吉仑均能够有效降低肾脏内Ang I和Ang II水平,且在降低血浆Ang I的作用方面,阿利吉仑呈现出剂量依赖性。

Fisher等^[9]发现在血压正常的低盐饮食(<10 mmol/d)健康人群中,阿利吉仑75、150和300 mg的肾脏血浆流量(renal plasma flow, RPF)分别为(93±20)、(124±13)和(169±24) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,600 mg时RPF达到最大,即(197±27) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,每两组之间差异均有统计学意义($P<0.01$)。表明阿利吉仑的肾内血管舒张作用呈现剂量依赖性,25 mg卡托普利组的RPF为(92±20) mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,明显少于阿利吉仑600 mg组($P<0.01$)。

Persson等^[10]观察了不同剂量阿利吉仑对尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)的影响。将26例患糖尿病、蛋白尿和高血压的患者随机分为150、300和600 mg/d阿利吉仑治疗组和安慰剂对照组,2个月后,与对照组相比,不同剂量治疗组的24 h收缩压(systolic pressure, SBP)及舒张压(diastolic pressure, DBP)分别下降了4.5、8.0和9.2 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同 $P\leq 0.001$)以及3.0、4.1和4.4 mmHg($P=0.019, P=0.001, P<0.001$),UAER分别下降了36%、48%和52%,血浆前肾素浓度分别降低11%、12%和29%,血浆肾素浓度分别降低175%、355%和709%,PRA分别降低了63%、70%和82%(P 均 <0.001)。较300 mg组而言,600 mg组虽然在减

少UAER、降低24 h SBP和DBP等方面没有表现出更优的疗效(两者各项数值相比, P 均 >0.05),但其血浆前肾素、血浆肾素浓度均明显升高,PRA活性明显降低(P 均 <0.001),表明阿利吉仑阻断RAS系统活性的能力与其用量有关。

阿利吉仑肾脏保护作用的优势 Pilz等^[8]对比不同剂量的缬沙坦与阿利吉仑在增加dTGR存活率、降血压、降蛋白尿、保护肾功能、改善左室肥大等方面的作用。结果显示:高剂量缬沙坦、低剂量阿利吉仑治疗均能够显著降低24 h尿蛋白,而高剂量阿利吉仑能使蛋白尿转阴;高剂量缬沙坦,低、高剂量阿利吉仑均能够使血浆肌酐值、血压降至正常,使肾脏胶原蛋白IV水平降低。

Kelly等^[11]在针对糖尿病肾病大鼠模型的研究中发现,10 mg·kg⁻¹·d⁻¹阿利吉仑与0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹培哚普利有相似的降SBP、减少蛋白尿、减缓肾小球硬化的作用,但阿利吉仑在减少肾脏间质纤维化方面作用更优($P<0.05$)。

在链脲霉素诱导的转肾素基因糖尿病大鼠(mRen-2)模型中^[12],各组处理10周后,阿利吉仑组大鼠未出现蛋白尿,而对照组大鼠24 h UAER显著增加;阿利吉仑组大鼠肾脏胶原蛋白I、TGF- β 1和PRR的表达降低;阿利吉仑还能与肾素原的活性部位结合,表明阿利吉仑能够阻断肾素原与其受体结合以及由此引发的Ang II生成增多效应。此外,该实验还通过放射自显影法观察到阿利吉仑在肾小球和肾皮质小血管中均广泛分布,这或许能够解释Fisher等^[9]发现,在低盐饮食的血压正常人群中(RAS系统由低盐饮食激活)即使在血浆药物浓度无法检测的情况下,阿利吉仑仍能发挥持久的肾内血管舒张作用。

另一项针对转肾素基因大鼠(TGR)的研究^[13]显示,氯沙坦使TGR的尿蛋白下降了28%,阿利吉仑使得TGR蛋白尿转阴;与未用药组相比,两者均使肾皮质及乳突区的Ang II、ET-1水平减低($P<0.05$),且该种作用是通过相同的信号途径发挥的。

在2型糖尿病肾病(db/db)小鼠中观察到:阿利吉仑3 mg/kg、缬沙坦5 mg/kg及缬沙坦10 mg/kg均能在同等程度上显著改善肾小球系膜基质增生,减少肾小球巨噬细胞浸润、细胞增殖,减缓TGF- β 1/胶原IV表达,抑制肾小球过氧化物的形成等(P 均 <0.05),阿利吉仑单药治疗能显著降低db/db小鼠血浆Ang II水平($P<0.05$),缬沙坦则使得血浆Ang II

升高($P < 0.05$),而两者联合应用能够显著抑制缬沙坦引起的血浆 Ang II 升高效应($P < 0.05$)^[14]。

Persson 等^[15]针对有蛋白尿的 2 型糖尿病患者研究阿利吉仑降血压与降蛋白尿之间的时间关联性,研究对象的平均尿蛋白/肌酐比(urinary albumin creatinine ratio,UACR)为 173 mg/g,平均 24 h 血压为 143/75 mmHg,连续服用阿利吉仑 300 mg 2~4 天后,UACR 降低了 17% ($P = 0.04$),服用 8~10 天后降低了 31% ($P < 0.001$),服用 28 天后降低了 44% ($P < 0.001$);24 h SBP 在 7 天后降低了 6 mmHg ($P = 0.037$),14 天后降低了 8 mmHg ($P = 0.006$),28 天后 SBP 略有上升($P = 0.035$),表明阿利吉仑对 UACR 与 SBP 的影响在时间上不一致($r = 0.298$, $P = 0.347$);治疗 28 天后,阿利吉仑 300 mg 组血浆前肾素和肾素浓度分别增加了 27% 和 642%,血浆 Ang I 减少了 81%,Ang II 减少了 42%,PRA 降低了 68% (P 均 < 0.001)。

阿利吉仑联合 ACEI/ARB 的肾脏保护作用 针对 db/db 小鼠的研究^[14]显示,阿利吉仑 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 与缬沙坦联合缬沙坦 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 降蛋白尿、改善肾小球系膜基质增生、减少肾小球巨噬细胞浸润、减缓 TGF- β 1/胶原 IV 表达的效果均优于缬沙坦 $5,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和阿利吉仑 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 单药治疗(P 均 < 0.05),阿利吉仑联合缬沙坦治疗组与依那普利联合缬沙坦治疗组降低(UACR)的效果均较依那普利单药治疗更优(P 均 < 0.05),但两种联合治疗方案之间无显著差异。

在内皮一氧化氮合酶功能不全的小鼠中, $12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 阿利吉仑联合 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 缬沙坦治疗,在抑制心脏肥大、心肌纤维化、炎症反应和冠脉重塑及降低尿白蛋白排泄率、延缓肾小球硬化等方面都显示出优于 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 阿利吉仑及 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 缬沙坦单药治疗的效果(P 均 < 0.05)。阿利吉仑与缬沙坦联合应用在靶器官保护方面发挥了协同作用,从而有望成为治疗一氧化氮合酶功能不全所致的高血压靶器官损伤的一个颇有前景的用药方案^[16]。

Persson 等^[17]将 UAER 平均为 275 mg/d 的 26 例 2 型糖尿病患者随机分为对照组、阿利吉仑 300 mg 组、伊贝沙坦 300 mg 组和联合用药组(阿利吉仑 300 mg+伊贝沙坦 300 mg),2 个月后,与对照组的 UAER 相比,阿利吉仑组降低了 48%,伊贝沙坦组降低了 58%,两者相比差异无统计学意义。而

联合用药组下降了 71%,且与单独用药组相比差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P = 0.028$)。本研究证明阿利吉仑联合 ARB 有更优的肾脏保护作用,这可能与阿利吉仑能够抑制 ARB 所致的 Ang II 堆积作用有关。

AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) 研究^[18]是第一个评价阿利吉仑靶器官保护作用的随机多中心双盲 III 期临床研究,该研究共纳入 599 例高血压伴 2 型糖尿病肾病的患者。研究结果显示:阿利吉仑+氯沙坦治疗组与安慰剂+氯沙坦治疗组相比,UACR 下降了 20% ($P < 0.01$),而前组患者的 SBP 下降值与后组相比无显著差异($P = 0.07$),DBP 亦无显著差异($P = 0.08$),表明阿利吉仑的肾脏保护作用可能是独立于其降压疗效之外的。

在一项 AVOID 研究的后续研究^[19]中,研究者观察了不同的基础肾脏功能对阿利吉仑疗效的影响。该研究将 2 型糖尿病、高血压患者按照 CKD 分期进行分组,再分别给予药物干预。结果显示:阿利吉仑+氯沙坦治疗组中,CKD1~3 期的患者的 UACR 下降大于 50% 的比例分别为 29.0%、27.7% 和 20.5%,安慰剂+氯沙坦治疗组相对应的比例为 16.0%、14.4% 和 9.6% (P 值分别为 0.132、0.012 和 0.019)。在 CKD3 期患者中,阿利吉仑+氯沙坦治疗组肾功能下降(血肌酐水平上升至超过 $176.8 \mu\text{mol/L}$)的比例为 13.6%,低于安慰剂+氯沙坦治疗组 29.2% ($P = 0.032$);并且阿利吉仑联合氯沙坦降 UACR、减缓肾功能恶化的作用与 CKD 分期无关。

另一项 AVOID 研究的后续研究观察了阿利吉仑对不同血压水平 CKD 患者的肾脏保护作用^[20]。在平均血压为 121/71、132/78 及 145/81 mmHg 的 3 组患者中,阿利吉仑+氯沙坦降低蛋白尿的效果相仿,且均优于安慰剂+氯沙坦治疗组(比安慰剂+氯沙坦组平均降低 19%~22%),表明阿利吉仑的肾脏保护作用独立于降压效果的,在 145/81 mmHg 组,阿利吉仑+氯沙坦治疗后 eGFR 水平的降低程度明显缓于安慰剂对照组($P = 0.013$)。此外,该研究还证明了血压控制未达标时,阿利吉仑联合氯沙坦仍能起到较好的肾脏保护作用。

阿利吉仑的耐受性和安全性 White 等^[21]总结了 12 项随机对照研究中的共 12 188 例高血压患者服用阿利吉仑后出现的不良反应,结果显示:在短期(< 2 个月)研究中,服用阿利吉仑 150、300 mg 的总体不良反应发生率类似,分别为 33.6% 和 31.6%,安慰剂

组为 36.8%。在长期(>2 个月)研究中,服用阿利吉仑 150、300 mg 总的不良反应发生率(分别为 33.7% 和 43.2%)小于 ACEI 组(60.1%)、ARB 组(53.9%) 和噻嗪类利尿剂组(48.9%)^[21]。服用阿利吉仑 150 mg 时不良反应发生率按高低排序依次为腹泻(1.4%)、咳嗽(1.4%)、低血压(1.3%)、肾功能不全(0.6%)、水肿(0.5%)、血管性水肿(0.2%)、胃肠道出血或溃疡(0.1%)、高钾血症(0%)^[21]。在 James 等^[22]进行的一项 Meta 分析中,因阿利吉仑的不良反应而终止治疗者占 1.7%~2.6%,故认为阿利吉仑单药治疗有较好的耐受性和安全性。

阿利吉仑与 ARB/ACEI 的联合治疗不增加不良反应发生率,AVOID 研究^[18]显示:氯沙坦/安慰剂治疗组总的不良反应发生率为 67.1%,氯沙坦/阿利吉仑联合治疗组为 66.8%,两者差异无统计学意义;高钾血症的发生率前者为 5.7%,后者为 5.0%,差异无统计学差异。此外,阿利吉仑与 ACEI 类药物合用可以减少 ACEI 药物用量,从而降低其引起的刺激性干咳和血管神经性水肿的发生率^[23]。其后续研究也显示:氯沙坦/阿利吉仑联合治疗组血钾升高(>5.5 mmol/L)的比例为 22.5%,氯沙坦/安慰剂治疗组为 13.6%($P=0.07$),差异无统计学意义;不同治疗组间的不良反应发生率相似,且与 CKD 分期无关^[19]。

一项双盲、多中心研究评估了阿利吉仑 75、150、300 mg/d 和赖诺普利 10 mg/d 对于 65 岁以上的高龄高血压患者的安全性和耐受性,研究过程中,仅 3.7% 的患者因为不能耐受的不良反应而退出研究,且各组间差异无统计学意义。31% 的患者出现了至少一种不良反应,不良反应发生率在 300 mg 组最少(24.5%),150 mg 组最多(40.5%),不良反应发生率未表现出与阿利吉仑用量成正相关。严重不良反应仅有 2 例,且未必与研究用药直接相关。在超高龄患者(>75 岁)中,阿利吉仑同样表现出了良好的耐受性,不良反应发生率较总体人群略低,且同样与阿利吉仑用量无正相关^[24]。

在肝功能受损的患者中,阿利吉仑同样具有良好的耐受性。轻、中、重度肝功能损害患者的药代动力学参数与相匹配的正常人群相比无明显差异,故而对于肝损患者,阿利吉仑无需调整用量^[25]。

阿利吉仑应用前景 目前正在开展的 ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints)是一项国际间合作的随机、双盲、平行的研究^[26],旨在评价在 2 型糖尿病肾病伴心血管高危

风险患者在接受最佳治疗的基础上加用阿利吉仑是否可改善其心肾终点事件。该研究拟纳入 8 600 名患者,主要随访治疗组(阿利吉仑 300 mg)与对照组(ARB/ACEI 类药物)的心血管、肾脏并发症的发病率、致死率有无差异,从而为评价阿利吉仑在防治 2 型糖尿病大血管和微血管病变中的作用提供依据。其中我国有 50 个中心约 1 200 例患者入组,该研究预计在 2012 年至 2013 年结束。

除了在肾脏保护方面拥有极大的优势,DRI 在抗动脉粥样硬化^[27]、抑制心室重构^[28]、抑制腹膜、胰腺等组织纤维化^[29]、改善胰岛素抵抗^[30] 等方面都表现出了较为理想的效果。阿利吉仑具有可口服、高选择性、半衰期长、可单独与其他降压药(如噻嗪类利尿剂、钙拮抗剂或 ACEI/ARB 等)合用、耐受性好、不良反应少等特点,因而在治疗高血压、糖尿病及其靶器官损害方面具有良好的应用前景。

小结 DRI 阿利吉仑作为 RAS 系统的首步限速酶抑制剂,具有与 ACEI/ARB 类似的降压作用,但其同时可以降低 PRA、减少 Ang II 和醛固酮的生成、不影响缓激肽和前列腺素的代谢、减少炎症细胞浸润、降低炎症因子及补体表达等优势,可以更有效地抑制肾内 RAS 系统的活性,因此具有更优的肾脏保护作用。

参 考 文 献

[1] Nguyen G, Delarue F, Burckle C, *et al.* Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(11):1417-1427.

[2] Kobori H, Ozawa Y, Suzuki Y, *et al.* Intratubular angiotensinogen in hypertension and kidney diseases [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(5):541-550.

[3] Kobori H, Alper AB Jr, Shenava R, *et al.* Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal renin-angiotensin system status in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2009, 53(2):344-350.

[4] Saito T, Urushihara M, Kotani Y, *et al.* Increased urinary angiotensinogen is precedent to increased urinary albumin in patients with type 1 diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 2009, 338(6):478-480.

[5] Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(11):2985-2991.

[6] Hu P, Bartlett M, Karan RS, *et al.* Pharmacokinetics, Safety and tolerability of single and multiple oral doses of aliskiren in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Drug Investig*, 2010, 30(4):221-228.

- [7] Rahuell J, Rasetti V, Maibaum J, *et al.* Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin [J]. *Chem Biol*, 2000, 7(1):493-504.
- [8] Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, *et al.* Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3):569-576.
- [9] Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, *et al.* Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans [J]. *Circulation*, 2008, 117(25):3199-3205.
- [10] Persson F, Rossing P, Reinhard H. Optimal antiproteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomised crossover trial [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(8):1576-1580.
- [11] Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, *et al.* Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11):2398-2404.
- [12] 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.
- [13] Vanourková Z, Kramer Z, Husková Z, *et al.* Despite similar reduction of blood pressure and renal Ang II and ET-1 levels aliskiren but not losartan normalizes albuminuria in hypertensive ren-2 rats [J]. *Physiol Res*, 2010, 59(3):339-345.
- [14] Dong YF, Liu L, Lai ZF, *et al.* Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(7):1554-1565.
- [15] Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, *et al.* Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(12):1419-1425.
- [16] Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, *et al.* Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice [J]. *Hypertension*, 2009, 54(3):633-638.
- [17] Persson F, Rossing P, Reinhard H, *et al.* Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10):1873-1879.
- [18] Parving HH, Persson F, Lewis JB, *et al.* The combination of aliskiren, a direct renin inhibitor, and losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *New Engl J Med*, 2008, 358(23):2433-2446.
- [19] Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, *et al.* Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2304-2309.
- [20] Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, *et al.* Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5):1025-1031.
- [21] White WB, Bresalier R, Kaplan AP, *et al.* Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12,000 patients with hypertension [J]. *Clin Hypertens*, 2010, 12(10):765-775.
- [22] James L, Pool MD. Direct renin inhibition: focus on aliskiren [J]. *Manag Care Pharm*, 2007, 13(8):S21-S33.
- [23] Weir MR, Bush C, Anderson DR, *et al.* Antihypertensive efficacy, safety and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2007, 1(4):264-277.
- [24] Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, *et al.* Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension [J]. *Blood Press*, 2007, 16(6):381-391.
- [25] Vaidyanathan S, Warren V, Yeh C, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment [J]. *Clin Pharmacol*, 2007, 47(2):192-200.
- [26] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5):1663-1671.
- [27] Nussberger J, Aubert J F, Bouzourene K, *et al.* Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol and amlodipine [J]. *Hypertension*, 2008, 51(5):1306-1311.
- [28] Van Esch JH, Moltzer E, van Veghel R, *et al.* Beneficial cardiac effects of the renin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2010, 28(10):2145-2155.
- [29] Dong YF, Liu L, Kataoka K, *et al.* Aliskiren prevents cardiovascular complications and pancreatic injury in a mouse model of obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(1):180-191.
- [30] Kang YS, Lee MH, Song HK, *et al.* Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic vascular complications in db/db mice [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 26(4):1194-1204.

(收稿日期:2011-03-16;编辑:段佳)