

直接肾素抑制剂阿利吉仑的药理作用及临床应用研究进展

胡晓娜, 刘方, 保志军 (复旦大学附属华东医院内科, 上海 200040)

【摘要】 肾素-血管紧张素系统(RAS)是人体血压和体液的重要调节系统,该系统的激活可导致高血压及靶器官损害。直接肾素抑制剂作用于RAS系统的起始环节,可明显降低血浆肾素活性和血管紧张素水平。阿利吉仑是首个口服有效的非肽类肾素抑制剂,在降压、改善胰岛素抵抗、抑制靶器官损害等方面疗效好,不良反应较少,是一安全、有效的临床新药。

【关键词】 肾素-血管紧张素系统; 直接肾素抑制剂; 阿利吉仑

【文献标志码】A

【文章编号】1007-4406(2011)06-0387-04

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是由肾素、血管紧张素及其相应受体构成,主要通过血管紧张素Ⅱ(angiotensin, AngⅡ)发挥作用。血浆中AngⅡ作用于AT1受体后引起血管收缩而升高血压,而组织中AngⅡ作用于相应受体后可引起组织细胞肥大,促进炎症因子的释放,介导组织炎症反应。目前临幊上常用的RAS抑制剂是血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制剂及AngⅡ拮抗剂(angiotensinⅡ receptor blocker, ARB),这两类药物在降压及抑制组织器官重构等方面具有一定的疗效,但仍有一定的局限性,因它们不能完全阻断AngⅠ、AngⅡ的生成,还可以导致血浆肾素活性升高。而直接肾素抑制剂(direct renin inhibitor, DRI)从源头上阻断RAS,降低血浆肾素活性,明显降低血浆及组织中AngⅠ、AngⅡ水平^[1]。阿利吉仑(aliskiren)作为一种新型口服非肽类肾素抑制剂,具有较好的药理学特性,早在2007年就被美国FDA批准为治疗高血压的新药,是第一个被FDA批准的口服非肽类肾素抑制剂^[2]。现就阿利吉仑的药理作用及临幊研究进展作一综述。

1 阿利吉仑的药理学特性

1.1 药动学特征 阿利吉仑生物活性受进食影响,平均生物学活性可达2.6%,与食物同服后其药峰浓度(ρ_{max})和药-时曲线下面积(AUC)会分别降低81%和62%^[3]。阿利吉仑的生物学活性与膳食种

类也相关,高脂进食可以使 ρ_{max} 和AUC分别下降85%和71%。因此建议空腹服用阿利吉仑,且服用后0.5 h以上方可进食;若在进食后服用,需注意膳食种类。

阿利吉仑的药物代谢速率与剂量成线性相关。国外许多临幊试验资料显示,阿利吉仑在服药1~2 h后血药浓度达高峰,半衰期约40 h,用药5~8 d后血药浓度达稳态。国内的一项随机、单盲、安慰剂对照试验^[4]也显示,阿利吉仑最适药物剂量是150~300 mg·d⁻¹,服药后0.5~2.0 h血药浓度达高峰,半衰期是29~48 h,连续服药7 d后血药浓度可达稳态。

由于阿利吉仑并非通过细胞色素P450代谢,故与缬沙坦、氢氯噻嗪、雷米普利等降压药无酶的竞争性抑制作用,也为药物的合用提供了一定的理论基础^[2]。Vaidyanathan等^[5]的临幊试验资料也显示,肝功能异常者的阿利吉仑药动学与肝功能正常者相比无明显差异,且该人群对阿利吉仑的耐受性较好,用药时无需调整药物剂量。

阿利吉仑极少通过肝酶代谢清除,主要是以原形通过胆汁分泌排泄,仅不到1%通过肾脏排泄,对肾素有明显抑制作用,口服后血浆肾素活性可在30 min内被迅速抑制^[3]。阿利吉仑硬胶囊和口服液剂型的生物利用度分别为2.6%和1.9%。

1.2 药效学特性 阿利吉仑从源头上阻断RAS,可

【作者简介】胡晓娜(1987-),女,在读硕士研究生。Tel:13917654562;E-mail:huxn@chinaacc.com

【通信作者】保志军。E-mail:xinyi8681@sina.com

明显降低 Ang I 和 Ang II 浓度。Ang I、Ang II 浓度的减少与阿利吉仑的剂量呈正相关。有研究发现, 对 Ang II 抑制的效果, 160 mg 阿利吉仑与 20 mg 依那普利相当。

另外, 不同于 ACE 抑制剂和 ARB 类药物, 阿利吉仑阻断了 RAS 的起始环节, 还可明显降低血浆肾素活性 (plasma rennin activity, PRA)。PRA 可作为反映阿利吉仑药理学活性的重要指标。许多研究表明 PRA 的降低与阿利吉仑剂量呈正相关。一项以 18 例健康男性志愿者为受试对象的随机双盲试验结果显示, 阿利吉仑 40~640 mg 单剂量作用 1 h 后即可明显抑制 PRA, 640 mg 阿利吉仑可以抑制 PRA 长达 24 h^[6]。

因阿利吉仑可显著降低 Ang II 和醛固酮浓度, 又具有降低 PRA 的独特作用, 故可发挥多种药理学效应。

1.2.1 降压作用 Wood 等^[7] 动物实验表明, 阿利吉仑能有效降低绒猴和自发性高血压大鼠的血压, 降压作用至少与 ACE 抑制剂(苯那普利)和 ARB(缬沙坦)相似。统计分析资料显示, 在剂量 75~300 mg 内, 阿利吉仑降压疗效呈剂量依赖性。阿利吉仑 150 和 300 mg 可分别使收缩压/舒张压下降 13.0/10.3 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和 15.8/12.3 mm Hg, 但阿利吉仑 75 mg 并没有明显的降压疗效, 而阿利吉仑 600 mg 的降压疗效并不优于 300 mg^[8]。

1.2.2 靶器官保护作用 研究表明, 阿利吉仑可具有明显的心肾等靶器官保护作用, 这种作用是独立于降压作用之外的^[9]。有高血压大鼠的实验性研究发现, 阿利吉仑可改善内皮功能, 降低心血管组织中 Ang II 的浓度, 降低血浆水平, 短期疗程内抑制心室重构的作用与卡托普利、厄贝沙坦等其他 RAS 抑制剂相当; 但阿利吉仑可明显降低循环和组织中 Ang II 浓度, 降低 PRA, 持久抑制 RAS, 长期效应要优于 ACE 抑制剂和 ARB 类药物^[10]。Dong 等^[11] 对糖尿病大鼠的实验研究发现, 阿利吉仑可以抑制 2 型糖尿病大鼠的心脏及胰腺的纤维化, 抑制心血管重塑。Kelly 等^[12] 研究发现, 阿利吉仑皮下给药可以抑制糖尿病大鼠的肾小球及肾间质纤维化。

1.2.3 抗动脉粥样硬化作用 动物实验已证明, 阿利吉仑具有独立于降压之外的抗动脉粥样硬化作用。Nussberger 等^[13] 以阿利吉仑、依贝沙坦、阿替洛尔和氨氯地平干预治疗肾血管性高血压模型鼠, 发

现阿利吉仑、依贝沙坦可显著抑制易损型小鼠动脉粥样硬化发展, 与未处理组比较, 处理组斑块纤维帽变薄, 核心变小, 中膜退化, 分层和巨噬细胞含量减少, 平滑肌细胞含量增加, 差异均具有统计学意义。有研究发现, 用阿利吉仑、缬沙坦、阿利吉仑 + 缬沙坦作用于遗传性高脂血症兔 8 周后, 各治疗组一氧化氮 (NO) 浓度明显增加, 阿利吉仑 + 缬沙坦组 NO 浓度增加了 6.2 mmol·L⁻¹, 明显高于单药治疗组; 治疗组斑块面积均明显减少, 联合用药组更显著。该实验表明 DRI 具有保护内皮功能及抗动脉硬化作用^[14]。Poss 等^[15] 研究发现阿利吉仑可以使动脉粥样硬化模型鼠的 PAC(表达 Sea-1/VEGFR-2 的内皮祖细胞) 数量增加, 主动脉粥样硬化斑块面积减少, 血管内 NADPH 氧化活性下降。

1.2.4 改善胰岛素抵抗 Kang 等^[16] 研究发现, 阿利吉仑治疗后的 db/db 系的 2 型糖尿病小鼠, 其血脂、血胰岛素水平及胰岛素抵抗指数明显下降。Iwai 等^[17] 研究发现, 阿利吉仑治疗后的 KK-A(y) 系的 2 型糖尿病小鼠, 其血中胆固醇、三酰甘油、游离脂肪酸水平明显下降, 糖耐量试验及胰岛素耐量试验明显增强; 其脂肪组织中胰岛素受体底物 - 1、谷胱甘肽硫转移酶 - 4、脂肪链接因子、过氧化物酶增殖物受体 - γ、CCAAT 增强因子结合蛋白的表达增加。该实验进一步表明阿利吉仑通过增加胰岛素敏感性, 促进胰岛素分泌, 促进脂肪细胞的分化, 降低氧化应激来改善胰岛素抵抗和脂肪组织的功能障碍。Lastra 等^[18] 研究发现, 阿利吉仑可以通过降低体内骨骼肌组织中 Ang II、AT1 受体和盐皮质激素的表达, 抑制氧化应激、纤维化和改善线粒体的功能, 从而增加 Ren2 大鼠系统胰岛素的敏感性, 增加骨骼肌胰岛素信号的转导和葡萄糖的转运。

3 阿利吉仑的临床应用

3.1 高血压病 谷华公司的新药申请报告显示, 对 2 730 例患者给予阿利吉仑 75~600 mg, 在用药治疗的 2 周内, 血压下降者占 85%~90%。所有病例在应用剂量为 150~300 mg 时就可以观察到疗效。停药后疗效持续数周, 突然停药无反跳性高血压出现。Drummond 等^[19] 的一项随机双盲临床试验研究发现, 阿利吉仑 (150 mg·d⁻¹) 与氨氯地平 (5 mg·d⁻¹) 合用较氨氯地平 (10 mg·d⁻¹) 单用药相比, 血压明显下降, 平均收缩压分别降低了 11.5 和 5.0 mm Hg, 平均舒张压分别降低了 8.0 和 4.8 mm Hg ($P < 0.0001$)。还有大规模的临床研究发现, 阿利吉仑

与氢氯噻嗪、缬沙坦等其他降压药合用，均具有明显的降压疗效，不良反应并无相应的增加。

3.2 糖尿病肾病 Persson 等^[20]将一组合并糖尿病及蛋白尿的高血压患者，分别以阿利吉伦 150、300、600 mg·d⁻¹干预治疗 2 月后发现，24 h 尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER) 分别下降了 36%、42%、58%，肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) 分别下降了 3.0、5.1、6.5 mL·(min·1.73 m²)⁻¹，PRA 分别降低了 63%、70% 和 82%，差异均具有统计学意义。Parving 等^[21]对高血压合并糖尿病肾病患者的临床研究发现，氯沙坦 + 阿利吉伦治疗组与氯沙坦 + 安慰剂治疗组相比，尿蛋白/肌酐比下降了 20% (95% CI: 9% ~ 30%, P < 0.001)，而收缩压及舒张压仅降低了 1 ~ 2 mm Hg，血压下降值的差异不具有统计学意义，表明阿利吉伦的肾保护作用有可能是独立于降压之外的。DRI 可使糖尿病肾病患者获益，可能与其降低肾内肾素/肾素原受体的表达，抑制促纤维化因子的表达及抑制细胞因子促细胞凋亡作用有关。

3.3 心力衰竭 慢性心力衰竭可致心室肥大。而心室肥大是大多数心血管疾病的终末期病理改变，与患者死亡率密切相关，RAS 抑制剂与其他降压药相比，可改善心功能，抑制心室重构。研究发现，有高血压病史，长期服用 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂，血浆脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) > 100 ng·L⁻¹，NYHA 分期为Ⅱ ~ Ⅳ 的心力衰竭患者，加用阿利吉伦治疗后，血浆 BNP 前体降低了 244 ~ 2 025 ng·L⁻¹ (P < 0.05)，BNP 及血浆醛固酮水平也明显降低。该试验表明 ACE 抑制剂及 β 受体阻滞剂与阿利吉伦合用，可以改善心衰患者预后^[22]。Solomon 等^[23]研究发现，在高血压合并左室肥大患者，DRI 与 ARB 类药物在抑制左室重构上疗效相当，这种作用是独立于降压之外的。

4 不良反应和安全性

目前关于阿利吉伦不良反应的报道较少，其不良反应主要是头痛、头晕等神经系统症状，腹泻、腹痛等胃肠道反应，也有乏力、血管神经性水肿所致呼吸困难等的报道。Pool 等^[2]对 7 项随机双盲对照试验资料中关于不良反应的报道进行 Meta 分析后指出，因阿利吉伦的不良反应而终止治疗的报道较少 (1.7% ~ 2.6%)；其不良反应发生率按高低排序依次为头痛 (5.7%)、鼻咽炎 (4.4%)、腹泻 (2.6%)、眩晕 (1.8%)、乏力 (1.6%)。该研究还提示，阿利吉

伦不良反应的发生可呈剂量相关性，如低剂量阿利吉伦腹泻的报道较少，而高剂量阿利吉伦 (600 mg·d⁻¹) 腹泻的发生率是明显增加的。一项针对老年人群的临床试验资料^[24]指出，阿利吉伦最常见的不良反应是以头痛为主的中枢神经系统功能紊乱，大多数患者用药后出现轻度脑电图异常，也有口干、腹痛、腹泻、血脂升高、淀粉酶升高等的个例报道。近年来，又有研究报告^[25]指出，阿利吉伦可以使心电图 QT 间期延长，因此患者在使用前及用药过程中建议随访心电图。

阿利吉伦与其他降压药合用可以降低不良反应的发生率。ACE 抑制剂类药物在抑制 ACE 的同时，激活缓激肽活性，导致咳嗽和血管神经性水肿，DRI 不抑制 ACE，与 ACE 抑制剂类药物合用，可以减少 ACE 抑制剂药物用量，降低其不良反应。有报道指出，雷米普利单药治疗刺激性干咳的发生率是 4.7%，加用阿利吉伦治疗后降低为 1.8%；雷米普利 (10 mg·d⁻¹) 血管神经性水肿的发生率是 11.2%，阿利吉伦 (150 mg·d⁻¹) 与雷米普利 (5 mg·d⁻¹) 合用后则降低到 2.1%^[26]。

阿利吉伦几乎不通过肝酶分解及肾排泄，因此对肝肾功能不全的患者安全性及耐受性较好。但作为临床新药，其不良反应及安全性还需大规模的实验和临床研究。

5 总结与展望

DRI 因其可平稳、持久降压，不良反应发生率低，与其他降压药合用可降低不良反应发生率等优点，已在欧美批准上市，用于高血压患者的治疗。

目前许多实验研究表明，DRI 可以抑制动物模型的心血管、肾脏、胰腺等组织的纤维化，降低促纤维化因子的表达，因此可改善心力衰竭及冠心病患者的预后，对治疗动脉粥样硬化、肾功能不全等也可能具有较好疗效。同时已有动物实验表明，DRI 具有改善胰岛素抵抗的作用，该类药物可能对糖尿病患者及非乙醇性脂肪肝患者具有特殊的治疗作用，但其具体的机制还有待于进一步研究。

【参考文献】

- [1] Dalla VM, Simioni N, Masiero A. Aliskiren: a new inhibitor of renin-angiotensin aldosterone system activity [J]. Minerva Endocrinol, 2009, 34(4):333.
- [2] Pool JL. Direct renin inhibition: focus on aliskiren [J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(8 Suppl B):21.
- [3] 李华, 郭冀珍. 阿利吉伦——一种新型肾素抑制剂 [J]. 中国新

- 药与临床杂志, 2006(3): 216.
- [4] Hu P, Bartlett M, Karan RS, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single and multiple oral doses of aliskiren in healthy Chinese subjects: a randomized, single-blind, parallel-group, placebo-controlled study[J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(4): 221.
- [5] Vaidyanathan S, Warren V, Yeh C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(2): 192.
- [6] Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril[J]. Hypertension, 2002, 39(1): E1.
- [7] Wood JM, Schnell CR, Cumin F, et al. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2005, 23(2): 417.
- [8] Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis[J]. J Am Soc Hypertens, 2007, 1(4): 264.
- [9] Weintraub HS, Tran H, Schwartzbard A. Potential benefits of aliskiren beyond blood pressure reduction[J]. Cardiol Rev, 2011, 19(2): 90.
- [10] van Esch JH, Moltzer E, van Veghel R, et al. Beneficial cardiac effects of the renin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2010, 28(10): 2145.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes[J]. Hypertension, 2008, 52(3): 563.
- [15] Poss 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.
- [16] 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, 2011, 26(4): 1194.
- [17] Iwai M, Kanno H, Tomono Y, et al. Direct renin inhibition improved insulin resistance and adipose tissue dysfunction in type 2 diabetic KK-A(y) mice[J]. J Hypertens, 2010, 28(7): 1471.
- [18] Lastra G, Habibi J, Whaley-Connell AT, et al. Direct renin inhibition improves systemic insulin resistance and skeletal muscle glucose transport in a transgenic rodent model of tissue renin overexpression[J]. Endocrinology, 2009, 150(6): 2561.
- [19] Drummond W, Munger MA, Rafique EM, et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9(10): 742.
- [20] Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Optimal antiproteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomised crossover trial [J]. Diabetologia, 2010, 53(8): 1576.
- [21] Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(23): 2433.
- [22] 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(1): 17.
- [23] 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.
- [24] Vaidyanathan S, Reynolds C, Yeh CM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(4): 453.
- [25] Peitz GJ, Malesker MA, Sojka SG. Aliskiren-induced QT interval prolongation[J]. South Med J, 2009, 102(4): 411.
- [26] Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis[J]. J Am Soc Hypertens, 2007, 1(4): 264.

(2010-12-30 收稿)

·新书出版信息·

陈执中教授编著的《蛋白质组学研究的新分析技术及其应用》一书已由中国医药科技出版社出版,全国新华书店发行。全书共分21章,第1章绪论介绍蛋白质组学概念和人类蛋白质组学计划;第2~4章对蛋白质三维分离和快速鉴定进行了阐述;第5~15章分别对近代新的分析方法、分析技术及新的联用技术进行了较为详细的叙述;第16~21章分别对蛋白质-DNA相互作用、蛋白质复合体混合物的分析鉴定及蛋白质复合体相互作用以及其他分析鉴定新技术进行了讨论。

本书可供从事蛋白质组学研究、蛋白质分析工作者及从事蛋白质、肽类基因工程药物研究分析的技术人员,医药院校的教师、研究生和本科生参考。16开(710×1000mm)平装本22.3万字,定价35元。单位或个人如需要可向当地新华书店购买,也可向出版社邮购。地址:北京海淀区文慧园北路甲22号,中国医药科技出版社发行科,邮编:100082。邮购电话:010-62236938。

[本刊讯]