

直接肾素抑制剂的临床研究进展*

刘渔凯^{1,2} 周林^{1,2} 曾春雨^{1,2}

(1. 第三军医大学大坪医院(野战外科研究所)心血管病专科医院心血管内科, 重庆 400030; 2. 重庆市心血管病研究所, 重庆 400042)

Clinical Research Progress of Direct Renin Inhibitor

LU Yu kai^{1,2}, ZHOU Lin^{1,2}, ZENG Chun yu^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Daping Hospital & Institute of Surgery Research, The Third Military Medical University, Chongqing 400030, China; 2. Chongqing Institute of Cardiology, Chongqing 400042, China)

文章编号: 1004-3934(2011)01-0017-04

中图分类号: Q57

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2011.01.006

摘要: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的阻断剂,如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂等,在高血压和许多肾脏疾病的预防和治疗过程中已经取得了很好的效果。而作为一种新的肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂,直接肾素抑制剂能有效抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,同时有着较少的不良反应,因此有着极大的应用前景。

关键词: 肾素抑制剂; 高血压病; 糖尿病; 肾病

Abstract: The inhibitors of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), including angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers have been proved to be benefit for prevention and treatment of hypertension and cardio-renal diseases. As a new type of RAAS inhibitor, direct renin inhibitor might be widely used in patients with less adverse effects.

Key words: renin inhibitor; hypertension; diabetes mellitus; renal disease

大量研究证实,肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)对高血压、心血管疾病、糖尿病、慢性肾病等疾病的发生发展起着重要作用。为了有效的预防和治疗这些疾病,诸如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)等 RAAS的阻断剂已广泛的应用于临床,并且取得了良好的效果。尽管如此,这些疾病仍然有着很高的发病率和病死率。而一种新的 RAAS阻断剂——直接肾素抑制剂 (direct renin inhibitor, DR)有望发挥更大的作用。现对 DR 在高血压、糖尿病肾病以及心血管疾病等防治的研究进展做一综述。

1 经典的肾素-血管紧张素-醛固酮系统理论及肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂

根据经典的 RAAS肾素通过肾脏球旁细胞分泌入血,并且在血液中将来源于肝脏的血管紧张素原 (AOG)水解成血管紧张素 I (Ang I), Ang I 又在肺部由血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)转化成血管紧张素 II (Ang II),而后者可

以作用于肾上腺皮质,使之产生醛固酮。除血液分泌的 RAAS外,局部组织也可合成 RAAS的各个组分,近来的研究表明组织的 RAAS在疾病的发生发展过程中发挥更为重要的作用。最终 RAAS主要通过 Ang II 及其刺激产生的醛固酮对机体发挥各种作用。经典的 RAAS阻断剂 ACEI 和 ARB就是分别通过抑制的 ACE 的活性和阻断血管紧张素受体而发挥 RAAS的抑制作用。但是,由于肾素的释放会受到 Ang II 的反馈抑制,而使用 ACEI 后会造成血浆 Ang II 的减少,从而引起了肾素释放的增加和血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA)的升高,而 PRA 的升高则有可能对心血管系统造成损害^[1]。除此之外,长期使用 ACEI 还会发生“Ang II 逃逸”现象。这是因为长期使用 ACEI 会造成 Ang II 的蓄积,从而激活旁路途径,将大量 Ang II 重新转化成 Ang I,造成 Ang I 浓度逐渐回升到治疗前的水平,使得 ACEI 类药物在长期使用过程中发生治疗效果的减弱。

2 直接肾素抑制剂

* 基金项目: 国家杰出青年科学基金 (30925018); 重庆市杰出青年科学基金 (CSTC 2009BA5044)

通信作者: 重庆第三军医大学大坪医院心血管内科, 曾春雨, chunyuzenq1@163.com 周林, zhoulin@mail.tmmu.com.cn
©1994-2018 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

DR是一种新型的 RAAS阻断剂,它主要通过抑制肾素的催化活性中心,从源头上阻断了 RAAS的激活^[2]。由于 DR的使用不会增加 $AngII$ 的浓度,避免了“ $AngII$ 逃逸”发生。正是由于 DR能有效抑制 RAAS同时又有着较少的不良反应,因此 DR研究和应用得到了快速的发展。

2.1 直接肾素抑制剂在高血压治疗方面的研究进展

高血压是一种以体循环动脉压升高为主要特点的全身性疾病,它能引起多种心血管、肾脏以及大脑的疾病,严重威胁人类的健康甚至生命。而造成高血压的直接因素主要是由于 RAAS的过度激活,使机体发生血管收缩以及水钠潴留,从而引起血压升高。因此针对血压升高的原因,现在常规的抗高血压药物主要有 ACEI ARB等 RAAS阻断剂以及利尿剂等,然而其控制血压的情况却并不理想,能达到血压控制标准的病人只有 25%左右^[3]。因此,作为一种新型的 RAAS阻断剂,DR成了一种控制血压的新的选择。

研究者们通过多个临床试验证明了每日一次的阿利吉伦(一种可口服的 DR)给药在对高血压患者的治疗中确实有效,而且降压效果与使用的剂量相关^[4-5]。Gradman等^[6]进行了一项随机双盲对照试验,他们将 8 481位高血压病人分别进行了 8~12周的阿利吉伦治疗。试验发现:与使用安慰剂的病人相比,每日一次给予 150~300 mg的阿利吉伦治疗,能显著降低病人的收缩压和舒张压。在随后的研究中,Oh等^[7]得到了相似的结果,而且发现阿利吉伦在撤药之后不会出现血压的反弹效应。DR不仅能有效降低血压,而且其安全性和耐受性也得到了研究者的肯定。White等^[8]对超过 12 000例高血压病人的临床试验数据进行了分析,他们发现在阿利吉伦的短期研究中(≤ 2 个月),每日 150 mg剂量和 300 mg剂量的不良反应发生率与安慰剂相当;在长期研究中(> 2 个月)与 ACEI ARB以及噻嗪类利尿药等传统降压药相比,虽然阿利吉伦的疗效相似,但不良反应发生率均明显小于传统降压药。

与单独用药相比,阿利吉伦与常规降压药联合使用能大幅增加药物的降压效能,同时又会不增加不良反应的发生率。Oparil等就在一项拥有 1 797例高血压患者的双盲实验中,研究了单独使用阿利吉伦或者缬沙坦以及两者联合使用的效果^[9]。结果显示,联合用药的效果比单独使用阿利吉伦或者缬沙坦都要好,而且与单独用药的耐受性相仿。Zheng等^[10]也在研究中发现阿利吉伦和 ARB联合用药的降压效果要明显优于这两种药的单独使用,而且联合用药所产生的不良反应发生率与单独使用一种药物的不良反应发生

率不具有统计学差异。此外,Villemi等^[11]在研究阿利吉伦与氢氯噻嗪的联合用药的效果时也发现,阿利吉伦和氢氯噻嗪的联合用药能极大增强其降低血压的能力,而且可降低因使用氢氯噻嗪而增加的血浆肾素活性。由此可见,DR类药物与其他降压药的联合使用能增加单一用药的降压效能,同时又不会增加不良反应的发生率。因此,以 DR类药物为基础的联合用药可能成为一个相对安全而且有效的控制血压的方法。

2.2 直接肾素抑制剂应用于糖尿病肾病的进展

糖尿病肾病(diabetic nephropathy DN)是糖尿病最严重的并发症之一。在西方国家中, DN已成为慢性肾功能衰竭最重要的致病原因,而由 DN引起的慢性肾功能衰竭,预后也明显比其他原因引起的肾功能衰竭差。有研究显示高血糖所引起的局部肾内的肾素血管紧张素系统激活是引起糖尿病患者肾脏组织损伤的主要因素^[12]。因此,目前的治疗主要是应用 ACE和 ARB等 RAAS阻断剂抑制局部肾内的肾素-血管紧张素系统激活,从而减缓 DN发展成终末期肾病的过程;但是使用这些常规的 RAAS阻断剂可能引起血浆肾素活性的增加,而这将有可能增加发生心血管事件的危险^[13],因此作为一种可以降低血浆肾素活性的 RAAS阻断剂,DR可能成为一种更安全有效的治疗 DN的药物^[14]。

Feldman等^[15]利用转基因大鼠(mRen2)27研究了肾素抑制剂阿利吉伦对糖尿病大鼠的作用。结果显示阿利吉伦不仅能够防止大鼠产生白蛋白尿,而且可以抑制肾脏的转化生长因子- β 和 I型胶原的表达,降低肾小球、肾小管以及皮质血管的肾素受体表达,从而对糖尿病大鼠的肾脏起到保护作用。随后,Peresson等^[16]在一个小型的探索性研究中发现,对同时患有 2型糖尿病和白蛋白尿的患者使用阿利吉伦和呋塞米,而不联合使用其他 RAAS阻断剂,能显著降低尿白蛋白/肌酐比值,最高甚至能降低 44%。在新近的研究中,人们发现 DR联合使用其他的 RAAS阻断剂,不仅能更加有效的保护肾脏,减慢糖尿病肾病的发展,还能降低因为使用 ACE或 ARB而升高的血浆肾素活性,从而降低其不良反应的发生率^[17]。Peresson等^[18]在一项双盲随机实验中对 26位患有 2型糖尿病、高血压以及白蛋白尿病人的治疗中,阿利吉伦和厄贝沙坦的联合用药降低了 71%的尿白蛋白分泌率,明显高于阿利吉伦(48%)和厄贝沙坦(58%)单独使用时的尿白蛋白分泌率,而且在联合用药中,阿利吉伦也中和了单独使用厄贝沙坦而升高的血浆肾素活性。

2.3 直接肾素抑制剂在心血管系统保护的研究进展

目前心血管疾病已成为人类健康的第一杀手,而 RAAS 的过度激活在许多心血管疾病的发生发展过程中起着重要的作用。因此 RAAS 阻断剂能有效的预防和治疗心血管系统疾病。作为新型的 RAAS 阻断剂,DR 不仅有着防治心血管疾病的能力,而且能通过 ACE 或者 ARB 的联合用药,提高其防治心血管疾病的效果,降低不良反应发生的概率^[19]。

Pil 等^[20]利用转入人肾素基因和血管紧张素原基因的双转基因大鼠(double transgenic rat dTGR)作为动物模型,对阿利吉伦的作用进行了研究。研究发现与对照组相比,阿利吉伦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。2008年,McMurray 等^[21]对阿利吉伦在心力衰竭病人中的治疗效果进行了研究。他们将一直固定使用 ACE 和 β 受体阻滞剂的心力衰竭病人随机分成两组,在保持原来用药的基础上分别添加 150 mg/d 剂量的阿利吉伦和安慰剂,结果显示添加阿利吉伦能显著降低病人的血液中心房利钠肽的含量以及尿酸固酮的排泄,而且有着良好的耐受性。

最近有研究表明,DR 不仅对心脏本身的病变有保护和治疗作用,而且在防治动脉粥样硬化和粥样硬化血栓形成方面也有着极大的潜力。Ross 等^[22]研究发现阿利吉伦能预防粥样硬化病变的形成,减少小鼠主动脉粥样硬化斑块的面积。其原因可能是由于阿利吉伦有效的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。Dei Fiorentino 等^[23]用阿利吉伦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- α 刺激产生的组织因子在后者的表达明显下调;而组织因子是动脉粥样硬化血栓形成的起始因子,因此 DR 可能对预防动脉硬化血栓形成有着重要作用。

3 展望

作为一种新的 RAAS 阻断剂,DR 能有效的抑制 RAAS 的激活,而且在与传统 RAAS 阻断剂联合使用时不但能增强其作用效果,又能降低后者所产生的不良反应。尽管已有多个基础和临床实验肯定了 DR 的治疗效果,但其在应用过程中仍存在许多问题。首先,使用 DR 类药物会引起肾素分泌的增加,而且在和 ARB 等药物联用时增加更明显。由于 DR 只能阻断肾素约 75% 的催化活性^[24],大量升高的肾素浓度可能会造成绝对血浆肾素活性的升高,从而影响 DR 的治疗效果。另外,较高水平的肾素和肾素原还有可能激活纤维化的信号通路,引起心肾的纤维化^[25]。其次,由于目前关于 DR 的临床研究还多属于早期研究,因此 DR 的远期效果以及不良反应还有待更长期

的观察和研究。

[参考文献]

- [1] de Silva L, Weir MR. Renin inhibition and microalbuminuria development: meaningful predictor of kidney disease progression. *J. Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010 19: 437-443.
- [2] Riccioni G. Aiskiren in the treatment of hypertension and organ damage. *J. Cardiovasc Ther* 2010 Nov 25; doi: 10.1111/j.1755-5922. Cardiovasc Ther 2010. 00230. x [Epub ahead of print].
- [3] Moutzouris E, Florentin M, Elisaf MS, et al. Aiskiren: a direct renin inhibitor in clinical practice: a new approach in the treatment of hypertension. *J. Curr Vasc Pharmacol* 2010 8: 344-362.
- [4] Riccioni G, Vitulano N, DOrazio N, et al. Aiskiren: the first approved renin inhibitor: clinical application and safety in the treatment of hypertension. *J. Adv Ther* 2009 26: 700-710.
- [5] Puig JG, Schunkert H, Taylor AA, et al. Evaluation of the dose-response relationship of aiskiren, a direct renin inhibitor, in an 8-week multicenter randomized double-blind parallel-group placebo-controlled study in adult patients with stage 1 or 2 essential hypertension. *J. Clin Ther* 2009 34: 2839-2850.
- [6] Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aiskiren: a novel orally effective renin inhibitor provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *J. Circulation* 2005 114: 1012-1018.
- [7] Oh BH, Mitchell J, Henon JR, et al. Aiskiren: an oral renin inhibitor provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J. Am Coll Cardiol* 2007 49: 1157-1163.
- [8] White WB, Bresalier R, Kaplan AP, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aiskiren: a pooled analysis of clinical experience in more than 12 000 patients with hypertension. *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2010 12: 765-775.
- [9] Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aiskiren: an orally effective renin inhibitor provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *J. Am J Hypertens* 2007 20: 11-20.
- [10] Zheng Z, Shi H, Jia J, et al. A systematic review and meta-analysis of aiskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010 Nov 8 [Epub ahead of print].
- [11] Villamil A, Chrysant SG, Calloun D, et al. Renin inhibition with aiskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J. J Hypertens* 2007 25: 217-226.
- [12] Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma J. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes: new concept. *J. Nephrol Dial Transplant* 2008 23: 3047-3049.
- [13] Iijima H, Osumi T, Koshinazu T. Development and analyses of evaluation criteria for meta-analysis: relationship between renin-angiotensin system inhibitor and diabetes mellitus. *J. Yakugaku Zasshi* 2010 130: 1215-1223.
- [14] Mendez CW. Application of direct renin inhibition to chronic kidney disease. *J. Cardiovasc Drugs Ther* 2010 24: 139-149.
- [15] Fekelman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aiskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen2)27 rats. *J. Hypertension* 2008 52: 130-136.
- [16] 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: 1419-1425.
- [17] Yarows SA. Aiskiren/valsartan combination for the treatment of cardiovascular and renal diseases. *J. Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010 8: 19-33.
- [18] Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Renal effects of aiskiren compared with and in combination with valsartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *J. Diabetes Care* 2009 32: 1873-1879.
- [19] Hottel K. Direct renin inhibitor aiskiren in the treatment of cardiovascular and renal diseases. *J. Vnitr Lek* 2010 56: 120-126.
- [20] Pilz B, Shegdersuren E, Welber M, et al. Aiskiren: a human renin inhibitor ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rat. *J. Hypertension* 2005 46: 569-576.
- [21] McMurray JJ, Pitt B, Latin R. Effects of the oral direct renin inhibitor

- aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *J. Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24
- [22] Boss J, Wemer C, Lorenz D, et al. The renin inhibitor aliskiren upregulates pro-angiogenic cells and reduces atherogenesis in mice. *J. Basic Res Cardiol* 2010; 105: 725-735
- [23] DeFronzo RA, Cianchetti S, Celi A, et al. Aliskiren, a renin inhibitor, downregulates TNF- α and -induced tissue factor expression in HUVECs. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11: 243-247
- [24] Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *J. Am J Hypertens* 2007; 20: 587-597
- [25] Shafiq MM, Menon DV, Victor RG. Oral direct renin inhibition: promise, promise, and potential limitations of a new class of antihypertensive drug. *J. Am J Med* 2008; 121: 265-271

收稿日期: 2010-12-13

钙通道阻滞剂联合血管紧张素 II 受体阻滞剂 在脑卒中预防中的临床意义

戴秋艳

(上海交通大学附属第一人民医院心内科, 上海 200080)

Preventive Effect of Combined Calcium Channel Blockers and Angiotensin Receptor Blockers in Stroke

DAI Qiyan

(Department of Cardiology, The First People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

文章编号: 1004-3934(2011)01-0020-05

中图分类号: R972 R743.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2011.01.007

摘要: 钙通道阻滞剂及血管紧张素 II 受体阻滞剂均为降压达标且具预防脑卒中发生作用的降压药物。两类药物联用降压作用更加明显且在预防终点事件尤其在脑卒中方面应具有符合逻辑的优势, 现综述两类药物预防脑卒中的循证证据、联合用药的作用及可能机制。

关键词: 钙通道阻滞剂; 血管紧张素 II 受体阻滞剂; 脑卒中

Abstract: Calcium channel blockers and angiotensin II receptor blockers represent the two antihypertensive drug classes with the strongest supportable data for the prevention of stroke. A combination of these two antihypertensive classes represents should be a logical approach. Here we review data of clinical evidence both the two kind of drugs in prevention of stroke and analysis the potential mechanism.

Key words: calcium channel blockers; angiotensin II receptor blockers; stroke

来自中国的统计数据显示: 脑血管病为中国头号杀手, 每年每 10 万人口中 13 664 人发生脑血管病。每年因脑卒中死亡 > 100 万人, 是因冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)死亡的 3 倍^[1]。2009 年全球脑卒中发生率报告^[2]显示经年龄调整后每 10 万人年自 1970~2008 年自然年分 4 阶段分析, 高收入国家脑卒中发生率降低 42%, 而低、中等收入国家, 脑卒中发生率增加 > 100%。美国哥伦比亚大学 Dhamoon 等^[3]从 PubMed、Cochrane 等数据库中检索了相关前瞻性研究或基于前瞻性研究的 Meta 分析, 得出结论: 脑卒中应被视为冠心病等危症, 脑卒中复发风险应被纳入血管疾病一级和二级预防风险评估。目前已有多家国际组织的指南将脑卒中纳入了风险评估中: 如欧洲脑血管病(CVD)预防临床实践指南、最新版 CVD 预防英国学会联合指南及最新版新西兰指南分别在风险评估中

增加了缺血性脑卒中、脑卒中(致死性和非致死性脑卒中和脑出血)或短暂性脑缺血发作(TIA)。

通过 APCSC^[4]的调研数据可以看到, 在澳洲(西方人为主)以及亚洲人群(中国人群为主)的数据显示, 收缩压(SBP)越高, 致死及非致死缺血性脑卒中发生率越高, 但是两个人群之间异质性有显著差异($P=0.001$), 亚洲人群, 随着 SBP 的增高, 致死及非致死缺血性脑卒中发生率更高, 远高于澳洲人群(西方人群), 这说明 SBP 对于亚洲人的脑卒中更相关、更敏感。NIERSIROKE 研究^[5]显示: 在高血压、吸烟、腰臀比、饮食评分、体力活动、糖尿病、酒精摄入、心源性因素、精神因素、脂蛋白 B 与脂蛋白 A1 比值等脑卒中危险因素中, 高血压是脑卒中首要危险因素, 而有效的降压治疗可以有效减少脑卒中和死亡。正如 2009 年发表的荟萃 147 项临床试验, 总纳入 958 000 人^[6]结