

直接肾素抑制剂在糖尿病伴 高血压患者治疗中的作用

李娜¹, 严励¹, 潘长玉²

全球糖尿病的患病人数呈快速增加趋势, 估计到 2030 年将达 3.6 亿, 中华医学会糖尿病分会于 2007-06—2008-05 对我国 14 个省(市)进行调查, 结果显示, 目前我国大中城市和乡镇 20 岁以上人群中, 糖尿病的患病率接近 10%。糖尿病患者中 3/4 同时伴有高血压, 这将进一步增加糖尿病患者发生心血管事件或肾脏损害的风险。因此, 对糖尿病患者合理的降压治疗并保证血压控制达标显得尤为重要。

1 糖尿病患者肾素血管紧张素系统的特点

已证实, 糖尿病患者的肾素血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS), 尤其是肾组织内 RAS 呈过度激活状态, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 产生增多, 导致肾小球毛细血管内压增高, 进一步导致蛋白尿和肾脏损害。研究也发现, 糖尿病患者血浆肾素浓度 (plasma renin concentration, PRC) 和血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA) 却是降低的, 这是因为 Ang II 水平的升高通过负反馈作用抑制肾素的释放, 而降低 PRA。这就是糖尿病患者中的“高 RAS 活性, 低 PRA 水平”现象。这种现象的产生可能与前肾素有关。

研究发现, 尽管糖尿病患者 PRA 水平降低, 但前肾素水平却是升高的。导致前肾素水平升高的原因目前尚不明确, 可能与集合管中前肾素基因的表达增加和血糖升高有关。前肾素是肾素的前体, 在 N 末端有一个由 43 个氨基酸组成的前片断, 占据了酶的活性位点(闭合结构), 该前片断可阻止血管紧张素原与肾素的活性位点结合, 从而阻断血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I) 的生成。以往认为前肾素仅仅是肾素的前体, 没有活性。然而, 最近的研究发现, 前肾素在特定条件下也可将血管紧张素原转化为 Ang I, 而且组织中血管紧张素的生成可能更多的依赖于前肾素而不是

肾素。动物研究显示, 前肾素与前肾素/肾素受体结合可增加组织中 Ang I 和 Ang II 的生成, 进而导致肾脏、心脏和眼等靶器官损害。在糖尿病患者中发现, 前肾素水平的升高与微量白蛋白尿及视网膜病变的严重程度相关, 因此有学者认为前肾素可作为糖尿病微血管病变的预测因子。

前肾素/肾素受体在心脏、肝脏、胎盘、脑及肾脏均有表达, 并且可高亲和力地与肾素或前肾素结合。动物研究发现, 前肾素/肾素受体的过度表达可导致大鼠血压和血浆醛固酮水平升高, 肾皮质环氧化酶 2 基因表达增加。在糖尿病状况下, 由于 Ang II 和氧化应激的增加, 糖尿病大鼠肾脏的前肾素/肾素受体表达上调, 导致 Ang II 合成进一步增加, 引起肾脏局部 RAS 持续活化。

2 糖尿病患者的降压治疗现状

2007 年的《中国 2 型糖尿病防治指南》和美国糖尿病学会 2008 年的《糖尿病防治指南》均推荐 RAS 抑制剂——血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 和血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 作为糖尿病合并高血压患者首选药物。RAS 抑制剂以其良好的降压作用和可能的降压外的器官保护作用而在糖尿病伴高血压患者降压治疗中占据了重要地位。

目前糖尿病伴高血压患者的血压控制现状并不理想, 中国高血压控制的现状调查显示, 目前我国近一半糖尿病伴高血压患者的血压 $> 140/90$ mm Hg, 仅 14.9% 的患者血压控制 $< 130/80$ mm Hg。糖尿病患者血压控制不理想与多种因素有关, 其中 RAS 抑制剂作用不完全是其可能原因之一。目前最常使用的 RAS 抑制剂为 ACEI 类和 ARB 类, 由于负反馈作用, 用药后 PRA 往往出现代偿性增高, 可导致 ACEI 或 ARB 对 RAS 的抑制作用减弱, 降低疗效。因此, 更全面的 RAS 抑制剂可能会更有效地控制糖尿病的高血压并获得更好的器官保护作用。

收稿日期: 2010-08-27

作者单位: 1 中山大学附属第二医院内分泌科, 广东 广州 510120;

2 解放军总医院内分泌科, 北京 100853

通信作者: 严励, E-mail: hfxy1@163.net

3 直接肾素抑制剂在糖尿病伴高血压患者治疗中的作用

如前所述,糖尿病患者不但局部组织 RAS 过度激活,而且前肾素水平、前肾素/肾素受体的表达也明显升高,这些病理生理改变在糖尿病的发生发展过程中起重要作用。目前的研究证明,直接肾素抑制剂(direct renin inhibitor, DRI)可针对糖尿病时 RAS 的改变而起到有益的作用。首先, DRI 可与肾素的活性位点结合,抑制肾素活性,通过阻断 RAS 的起始也就是限速环节来全面抑制 RAS;其次,动物研究发现,前肾素与前肾素/肾素受体结合后暴露出活性位点, DRI 可以作用于该活性位点,抑制前肾素介导的血管紧张素的生成;另外, DRI 也可降低前肾素/肾素受体基因的过度表达。因此,对于糖尿病患者来说, DRI 的降压外器官保护作用可能优于 ACEI 或 ARB。

第一个被美国食品药品监督管理局批准用于治疗高血压的 DRI——阿利吉仑已于 2007 年上市。该药物可高选择性、高亲和力地与肾素的活性位点结合;血浆半衰期长达 40 h,且药物相互作用少。关于阿利吉仑目前国际上有一系列大规模前瞻性的临床研究正在进行,其中包括 4 个病死率的硬终点研究,这些研究将充分展示全面强化阻断 RAS 对糖尿病肾病、急慢性心力衰竭及老年高血压患者的治疗疗效。

目前已经完成的中期临床研究——阿利吉仑对糖尿病患者蛋白尿的作用(aliskiren in the evaluation of

proteinuria in diabetes, AVOID)研究为阿利吉仑对 2 型糖尿病伴高血压患者肾脏保护作用提供了初步的循证医学证据。AVOID 评价了阿利吉仑治疗 599 例高血压伴 2 型糖尿病肾病患者对尿蛋白的作用。结果发现,在最大推荐剂量 ARB(氯沙坦 100 mg, 1 次/d)和最佳降压治疗的基础上,加用阿利吉仑(150 mg/d, 治疗 3 月后,加量至 300 mg/d 再治疗 3 月)可进一步降低糖尿病肾病患者的尿蛋白;治疗 24 周后,阿利吉仑相对于安慰剂可使平均清晨尿白蛋白与肌酐比值降低达 20%,且该作用不依赖于血压的变化。

正在进行的阿利吉仑对 2 型糖尿病患者心肾终点事件的研究(aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints, ALTITUDE)旨在评价在接受最佳治疗的伴 2 型糖尿病肾病的心血管高危患者中,加用阿利吉仑是否可改善其心肾终点事件。该研究共纳入患者 8600 例,预计随访期为 4 年(患者 1620 例达到主要终点时结束)。其中,我国有 50 个中心患者约 1200 例入组,目前 ALTITUDE 研究已进入随访期,其结果值得期待。如果该研究能够证实阿利吉仑的肾脏保护作用,这无疑将优化现有糖尿病肾病的治疗方案而使患者获益。

综上所述, DRI 作为新的治疗手段,单药治疗或与其他抗高血压药物联用,全面优化阻滞 RAS,将可能改善糖尿病伴高血压患者的预后。

(本文编辑:陈小明)



本栏目由诺华制药有限公司协办