

· 综 述 ·

新型肾素抑制剂阿利吉仑临床应用的研究进展

吴黄辉¹, 胡 伟², 陈国忠^{1*}, 王玉同^{3*}

(¹南京军区福州总医院麻醉科, 福州 350025; 第四军医大学:²口腔医学系九队,³西京医院急诊科, 西安 710032)

【摘 要】许多心血管疾病和肾脏疾病的病理生理过程都伴有肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活。在高血压的治疗方案中, 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEIs)和血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)成为一线用药。长期以来肾素被认为是RAAS中最经典、最合乎逻辑的药物靶标, 然而, 首个肾素抑制剂阿利吉仑在2007年才被批准用于高血压疾病的治疗。近年来阿利吉仑良好的血压控制效果及脏器保护效应备受关注。因阿利吉仑能更完全地抑制RAAS, 以其为基础的联合用药方案对于预防高血压并发症已取得良好效果。本文就近年来阿利吉仑在临床应用中的研究进展进行综述。

【关键词】阿利吉仑; 肾素-血管紧张素系统; 临床应用

【中图分类号】 R972⁺.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00139

Progress of clinical application of a novel renin inhibitor: aliskiren

WU Huang-Hui¹, HU Wei², CHEN Guo-Zhong^{1*}, WANG Yu-Tong^{3*}

(¹Department of Anesthesiology, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China; ²No.9 Students' Team, Faculty of Stomatology, ³Department of Emergency, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 There is activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathophysiological process of many kinds of cardiovascular and renal diseases. So, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) become the first-line drugs for current antihypertensive therapies in medical practices. For a long period, rennin has been considered as the most classical and logical drug target. Aliskiren, however, as the first renin inhibitor, not until 2007, has been allowed for the treatment of hypertension. Nowadays, aliskiren attracts more and more attention because of its well-control in hypertension and greater protection from hypertensive complications. Since aliskiren has better effect on more complete RAAS inhibition, great achievements were made when it is used in combination therapy for its contribution to well-controlled baseline blood pressure and several cardioprotective and renoprotective effects. In this article, we reviewed extensively the progress of clinical application of aliskiren in recent years.

【Key words】 aliskiren; rennin-angiotensin system; clinical application

This work was supported by the Key Project of Fujian Province (2012Y0054) and the Tackling Project of Social Development of Shaanxi Province (2011K14-07-15).

Corresponding author: CHEN Guo-Zhong, E-mail: cgzssq2000@sina.com; WANG Yu-Tong, E-mail: wangyutong@fmmu.edu.cn

随着世界经济的发展和人口老龄化的不断加剧, 慢性病已成为威胁人类健康的第一大元凶, 而心血管疾病在其中占据了重要的份额。如何针对心血管疾病的发生和发展采取行之有效的预防和治疗措施, 提高心血管疾病患者的生活质量, 已成为当今心血管药物研发的又一重要课题。

众所周知, 心血管疾病和肾脏疾病的病理生理过程大多伴随有肾素-血管紧张素-醛固酮系统

(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活。肾素最早于1898年由Tigerstedt及Bergman发现。50多年前, Skeggs等^[1]提出了抑制RAAS活性的3种可能的药理学途径: (1) 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs); (2) 直接干扰血管紧张素(angiotensin, Ang) II作用的血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARBs); (3) 抑制肾素酶的作用。并认为

收稿日期: 2012-12-15; 修回日期: 2013-02-26

基金项目: 福建省重点课题(2012Y0054); 陕西省社发公关课题(2011K14-07-15)

通信作者: 陈国忠, Tel: 0591-24937084, E-mail: cgzssq2000@sina.com; 王玉同, Tel: 029-84775771, E-mail: wangyutong@fmmu.edu.cn

肾素是RAAS级联反应过程中起始与限速步骤,处在RAAS的源头环节。因此,肾素长期以来被认为是RAAS中最经典、最合乎逻辑的药物靶标,经过100多年漫长过程,在国内外众多学者的努力下,直到2007年,第三代非肽类肾素抑制剂阿利吉仑才被批准用于高血压的治疗。它的面世,为心血管疾病的药物治疗提供了新的靶点和更广阔的研究空间。

1 阿利吉仑的基本药理作用

1.1 抑制血浆肾素活性,降低血压

RAAS激活在高血压及其并发症的发生、发展中起着重要作用。Benjamin等^[2]将作用于RAAS各个环节的药物进行归纳分析,认为肾素抑制剂作用于RAAS源头环节,减少血管紧张素原(angiotonin, AGT)向Ang I的转化,从而减少Ang II的生成。ACEIs和ARBs作用于RAAS的中间步骤,相较之下,其阻断RAAS作用是不完全的,ACEIs无法阻断MAS轴旁路Ang I向Ang II的转化,而ARBs只能作用于AT-1受体,介导受体阻断作用,对AT-2~4受体作用没有明显影响(图1)。研究表明,Ang II从ACE经典途径生成仅占30%~40%,另外60%~70%是从旁路生成的,而ACEIs并不能抑制旁路生成的Ang II^[3,4]。此外,长期使用ACEIs可使Ang I积蓄,同时又激活

ACE旁路,引起循环和组织中的Ang II浓度逐渐回升到治疗前水平,即“Ang II逃逸”现象,而影响临床疗效。Alderman等^[5]研究表明,肾素抑制剂的独特疗效还在于其能降低血浆肾素活性(plasma rennin activity, PRA),而ACEIs和ARBs均增加PRA,后者不仅是高血压患者发生严重并发症的危险因素,还与靶器官损害密切相关。因而在此方面,肾素抑制剂相较于ACEIs和ARBs有明显的优势。

1.2 器官保护作用

1.2.1 对心血管的保护作用 心肌重构是多数心血管疾病最后共同的病理生理学改变,最终将导致心脏功能衰竭。此外,多数患者还可能伴有动脉粥样硬化和脂质斑块的形成。这些都是众多心血管疾病及并发症的不良预后因素。阿利吉仑具有全面的心血管保护效应。有研究^[6]表明,阿利吉仑的心脏保护作用的主要机制在于其能改善心肌重构;改善心肌电生理,降低QT间期离散程度的增加,减少折返性室性心动过速的发生;阿利吉仑对血管的保护作用体现在其能减少血管内膜巨噬细胞的浸润。提示阿利吉仑抗动脉粥样硬化、稳定内膜斑块的机制可能与抗炎性反应有关。De Mello等^[7]利用转基因技术证实,低剂量的阿利吉仑即可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

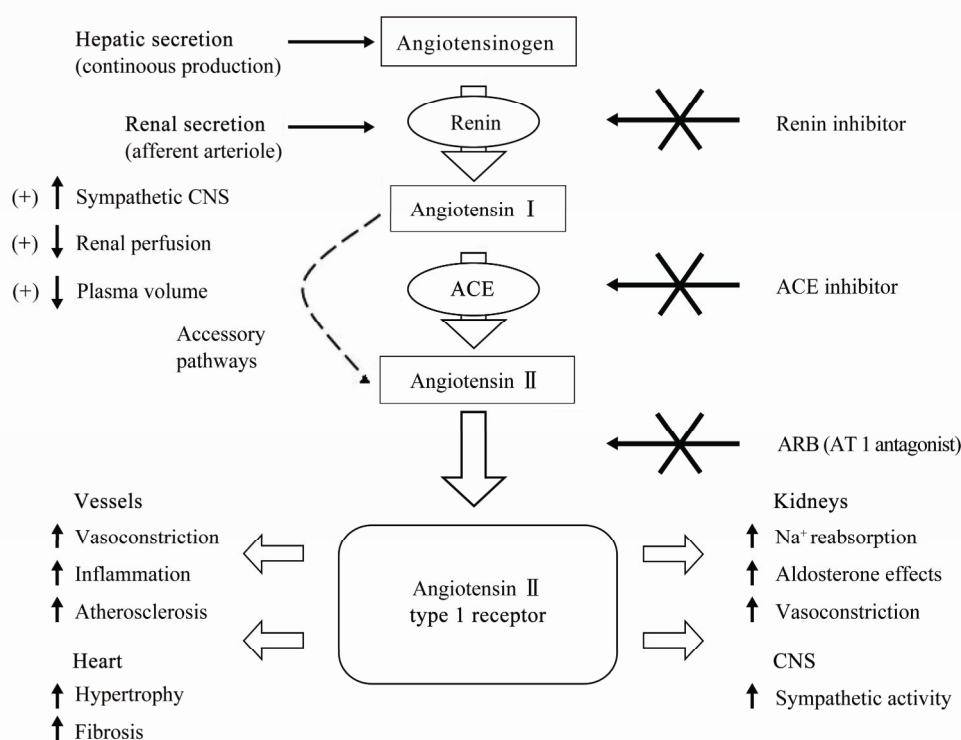


图1 作用于RAS系统药物的药理学途径及其作用^[2]

Figure 1 Pharmacological roles of drugs for rennin angiotensin system

ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; AT1: angiotensin II type I receptor; CNS: central nervous system

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,增加射血分数的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。Rashikh等^[8]进一步证实了阿利吉仑具有抑制心肌细胞凋亡、减轻氧化应激的作用。而Parodi-Rullan等^[9]在后续实验中也证实,这种心肌保护效应与其改善心肌细胞线粒体功能相关。

1.2.2 对肾的保护作用 Carey等^[10]研究表明,肾素抑制剂对肾保护作用的机制可能通过肾素原、肾素原受体(prorenin receptor, RPR)发挥作用。在转基因高血压大鼠上采用链霉素造模,阿利吉仑治疗10周,可降低血压、防止蛋白尿、抑制肾转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)和I型胶原表达、降低RPR受体在肾小球、肾小管和肾皮质血管中的表达。在培养人类肾系膜细胞上,阿利吉仑不改变肾素和肾素原与RPR受体的相互作用,但是可间接引起RPR受体的表达下调,提示其参与肾保护。Yen等^[11]证实了这种保护作用并非得益于其降压效应,低剂量的阿利吉仑在达到血压控制目标前,即能发挥其肾保护作用。多个针对非糖尿病性慢性肾病(non-diabetes related chronic kidney disease, non-DM CKD)的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[12-14]也已证实了阿利吉仑的肾保护作用。规范治疗后,与安慰剂组比较,阿利吉仑用药组患者蛋白尿症状明显改善,减轻了患者因联合使用ARBs所引起的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)降低,这种肾保护作用与局部TGF- β 表达下调相关。

2 阿利吉仑的临床应用

阿利吉仑于2007年在美国和欧盟被批准用于高血压的治疗,这是目前唯一批准的临床用途,其他临床应用尚在研发中。阿利吉仑与其他高血压药物合用可增强降压疗效、减少副作用,并且这种联合用药是合理的。阿利吉仑用于治疗糖尿病肾病、心力衰竭尚需进一步的临床研究,尤其是用药后的长期疗效和安全性考虑。

2.1 治疗高血压及联合用药

一项RCT^[15]显示,阿利吉仑组规范用药后,其改善坐位舒张压的效果显著优于雷米普利对照组,且降压效果存在剂量依赖性。在为期8周的治疗过程中,阿利吉仑各剂量组均未出现用药相关不良反应,患者耐受性良好。De Rosa等^[16]在极高危高血压患者中实施的一项RCT结果表明,阿利吉仑用于肥胖合并

糖耐量异常、胰岛素抵抗及左室舒张功能受损患者的血压控制优于传统治疗方案,其改善糖代谢、降低血浆及心肌局部肾素活性的作用与其降低左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI),预防心肌重塑相关。Chen等^[17]的一项meta分析显示,阿利吉仑对轻-中度高血压的血压控制情况与氢氯噻嗪相似,但短期降压效果略不及钙通道拮抗剂(calcium channel blockers, CCBs)。与ACEIs相比,阿利吉仑降低舒张压(diastolic blood pressure, DBP)的效果更佳,而降低收缩压(systolic blood pressure, SBP)的效果则相似。分析还表明,阿利吉仑干预组能够维持较安慰剂组低且平稳的血压控制水平,但与ARBs相比,差异并无统计学意义。

阿利吉仑与ACEIs^[18]、ARBs^[19]、CCBs^[20]、利尿药^[21]合用,均可增强降压效果。与各类抗高血压一线用药联合使用均是安全的,且能降低因联用ACEIs所引起的干咳发生率。但Toh等^[22]的一项系统回顾表明,与联合应用 β 受体阻滞剂相比,联用ACEIs或阿利吉仑发生血管性水肿的相对危险度(relative risk, RR)分别为3.04(95% CI 2.81~3.27)和2.85(95% CI 1.34~6.04)。

2.2 治疗糖尿病肾病及联合用药

多数糖尿病肾病患者的血浆肾素活性不高或受抑制。在糖尿病肾病,局部肾组织RAAS激活局部Ang II升高^[23]。RPR受体途径则是另一尚未被完全认识的肾局部Ang II生成途径。因此,糖尿病患者血浆中肾素原水平的增高,可以预测糖尿病患者微蛋白尿的发生。而且,肾生理与病理生理研究也表明,肾脏集合管可以合成肾素原,并通过其局部RPR受体发挥作用,这一作用不受Ang II的负反馈抑制调节。

一项针对阿利吉仑对糖尿病蛋白尿影响(AVOID)的研究^[24]表明,在糖尿病肾病的治疗方案(氯沙坦100mg/d)基础上加用阿利吉仑(150mg/d治疗3个月后,剂量加倍至300mg/d再治疗3个月)可进一步减少糖尿病患者的蛋白尿,且此效应与血压变化无关。研究显示24周后,阿利吉仑相对于安慰剂可使平均清晨尿白蛋白及肌酐比值(UACR)降低达20%($P=0.009$)。研究结束时阿利吉仑组有24.7%的患者平均尿白蛋白分泌率(UAER)下降50%(安慰剂组12.5%, $P=0.0002$),而且阿利吉仑组UAER显著降低($P=0.009$)。

对于合并II型糖尿病肾病的高血压患者,联合应用阿利吉仑则存在争议。Gandhi等^[25,26]的动物实验及Rizos等^[27]的系统回顾表明,合并II型糖尿病肾

病的高血压患者应用阿利吉仑更有利于血压控制,减少蛋白尿,其潜在的抗炎、抗纤维化效应有利于肾功能的保护,且无论单独应用或与ACEIs、ARBs联合使用均是安全有效的。相反,Angeli等^[28]的荟萃分析则显示,尽管阿利吉仑控制血压效果优于传统治疗药物,但对于合并Ⅱ型糖尿病和已发生肾功能损害的高血压患者,不推荐阿利吉仑与ACEIs或ARBs联合用药。Parving等^[29]的RCT也表明,合并Ⅱ型糖尿病肾病的高血压患者中,对于可能发生心、肾终末事件的高危患者并不推荐联合应用阿利吉仑。此外,Moist^[30]的系统回顾表明,与单独用药相比,阿利吉仑与ACEIs或ARBs联用,可增加发生高钾血症的风险,建议高危患者进行血钾水平的监测,但联合用药引起急性肾功能衰竭的发生率与单独用药相似。同样,Harel等^[31]的meta分析也表明,阿利吉仑与ACEIs或ARBs联合用药发生高钾血症的RR为1.58(95%CI 1.24~2.02),而与单独用药相比,其RR为1.67(95%CI 1.01~2.79)。

2.3 治疗心力衰竭及联合用药

如前述,阿利吉仑的心血管保护作用已被动物实验所证实。在体试验中,阿利吉仑治疗心力衰竭疗效观察(ALOFT)研究^[32]证实,阿利吉仑在心力衰竭患者中耐受性良好。无明显低血压或肾功能不全等不良反应,安全性好。该研究初步评估了阿利吉仑用于心力衰竭患者的疗效,与安慰剂组相比,阿利吉仑组患者血浆N末端BNP(NT-proBNP)、血浆BNP和尿醛固酮分别降低25%($P=0.0106$)、25%($P=0.0160$)和21%($P=0.0150$),而且心脏超声显示患者左心室充盈压减小。表明阿利吉仑无论是单独或是联合应用都能有效地治疗心力衰竭。

2.4 其他

阿利吉仑对于神经-内分泌-免疫系统的作用还有待深入研究。Makówka等^[33]证实阿利吉仑具有抗炎效应,且与其下调单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)相关。Dechend等^[34]进行实验证实,仅高剂量阿利吉仑可能参与了CD4⁺T细胞、CD86⁺、MHCⅡ类分子数量和功能的抑制,而小剂量应用时则无明显改变。

3 展望

尽管降压对于心血管的保护作用众所周知,但高血压的低控制率仍是全球性的问题,因此,作为新型、有效、特异的RAAS抑制剂,阿利吉仑为肾素抑制剂用于控制高血压开辟了光明的前景。基于

ACEIs和ARBs能有效降低糖尿病、心力衰竭、肾病、动脉粥样硬化的发病率和病死率,阿利吉仑可望在这些领域也发挥有益的作用。

由于阿利吉仑进入临床时间尚短,目前的临床试验已证实其在降压和靶器官保护方面作用显著,但仍有很多问题亟待解决,比如阿利吉仑与ACEIs或ARBs联合应用对RAAS强化抑制是否具有潜在不良反应;与钙拮抗剂联合使用引起水肿时微循环改变的影响;对神经内分泌和胰岛素敏感性的影响;以及其他潜在不良反应等都尚未被发现。阿利吉仑能否带来主要心血管事件和病死率等硬终点指标的变化还有待进一步大规模临床随机对照试验的证实。这些问题的解决,将更进一步拓展阿利吉仑在临床的应用前景,扩展心血管药物研发的新领域和新靶点。

【参考文献】

- [1] Skeggs LT, Kahn JR, Lentz KE, *et al.* Preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate[J]. *J Exp Med*, 1957, 106(3): 439-453.
- [2] Van Tassell BW, Munger MA. Aliskiren for renin inhibition: a new class of antihypertensives[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(3): 456-464.
- [3] Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: angiotensin II and thirst: therapeutic considerations[J]. *Congest Heart Fail*, 2001, 7(6): 325-328.
- [4] Sica DA. Combination ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy—future considerations[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(1): 78-86.
- [5] Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, *et al.* Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(1): 1-8.
- [6] 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进展研究[J]. *医学综述*, 2011, 17(8): 1214-1216.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Carey RM. Antihypertensives and renoprotective

- mechanisms of rennin inhibition in diabetic rats[J]. Hypertension, 2008, 52(1): 63–64.
- [11] Yen TH, Yang HY, Yeh YH, *et al.* Aliskiren attenuates proteinuria in mice with lupus nephritis by a blood pressure-independent mechanism[J]. Lupus, 2013, 22(2): 180–189.
 - [12] 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(6): 1763–1770.
 - [13] Li SY, Chen YT, Yang WC, *et al.* Effect of add-on direct renin inhibitor aliskiren in patients with non-diabetes related chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2012, 23(13): 89.
 - [14] Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, *et al.* Aliskiren and perindopril reduce the levels of transforming growth factor- β in patients with non-diabetic kidney disease[J]. Am J Hypertens, 2012, 25(6): 636–639.
 - [15] 姚文静, 彭应心. 新型肾素抑制剂阿利吉仑降压疗效及安全性的试验研究[D]. 河北医科大学, 2009.
 - [16] De Rosa ML, Musella F, Ilardi F, *et al.* Effects of antihypertensive therapy on glucose, insulin metabolism, left ventricular diastolic dysfunction and renin system in overweight and obese hypertensives[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013 Feb 8. [Epub ahead of print].
 - [17] Chen Y, Meng L, Shao H, *et al.* Aliskiren vs other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis[J]. Hypertens Res, 2012 Nov 15. doi: 10.1038/hr.2012.185. [Epub ahead of print].
 - [18] Mazza A, Montemurro D, Zuin M, *et al.* Aliskiren improves blood pressure control and prevents cardiac damage in high-risk hypertensive subjects[J]. Minerva Cardioangiol, 2013 Feb 1. [Epub ahead of print].
 - [19] Whaley-Connell A, Habibi J, Rehmer N, *et al.* Renin inhibition and AT(1)R blockade improve metabolic signaling, oxidant stress and myocardial tissue remodeling[J]. Metabolism, 2013 Jan 23. pii: S0026-0495(12)00478-7.
 - [20] Sica DA. Calcium channel blockers: monotherapy and dual therapy considerations in the treatment of hypertension[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2007, 7(Suppl 1): 1–3.
 - [21] Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, *et al.* Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension and associated clinical conditions[J]. Curr Drug Saf, 2012, 7(1): 76–85.
 - [22] Toh S, Reichman ME, Houstoun M, *et al.* Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(20): 1582–1589.
 - [23] Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. Aliskiren in patients with diabetes: a systematic review[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(2): 140–146.
 - [24] Parving HH. Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes(AVOID) [A]. Late Breaker presentation at the American Society of Nephrology Renal Week 2007.
 - [25] Gandhi S, Srinivasan B, Akarte AS. Aliskiren improves insulin resistance and ameliorates diabetic renal vascular complications in STZ-induced diabetic rats[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013, 14(1): 3–13.
 - [26] Gandhi S, Srinivasan BP, Akarte AS. Effective blockade of RAAS by combination of aliskiren and olmesartan improves glucose homeostasis, glomerular filtration rate along with renal variables in streptozotocin induced diabetic rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 46(1-2): 32–42.
 - [27] Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. Aliskiren in patients with diabetes: a systematic review[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(2): 140–146.
 - [28] Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, *et al.* Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension: a systematic overview[J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(4): 659–670.
 - [29] Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Cardioresenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2204–2213.
 - [30] Moist L. Review: Aliskiren plus ACEIs or ARBs increases hyperkalemia more than aliskiren, ACEIs, or ARBs alone[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(12): JC6–9.
 - [31] Harel Z, Gilbert C, Wald R, *et al.* The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2012, 344: e42.
 - [32] McMurray J. ALOFT-A 12 week safety evaluation of Aliskiren 150mg vs placebo when added to standard therapy for stable heart failure [A]. Oral Presentation. Hotline I session at European Society of Cardiology Congress 2007.
 - [33] Makówka A, Olejniczak-Fortak M, Nowicki M. A comparison of the antihypertensive and anti-inflammatory effects of Aliskiren and Ramipril add-on therapy in peritoneal dialysis patients—a pilot open label study [J]. Kidney Blood Press Res, 2012, 36(1): 18–25.
 - [34] Dechend R, Shagdarsuren E, Petra Gratze P, *et al.* Low-dose renin inhibitor and low-dose AT1-receptorblocker therapy ameliorate target-organ damage in rats harbouring human renin and angiotensinogen genes[J]. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst, 2007, 8(2): 81–84.

(编辑: 王雪萍)