

· 综述 ·

## 脑啡肽酶及其抑制剂在心力衰竭治疗中的研究概述

赵玲, 马丹\*, 刘凤歧

(哈尔滨医科大学附属第一医院内科危重症病房, 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 脑啡肽酶(NEP)是一种普遍存在的金属肽酶,可以水解体内多种肽类物质。目前研究证明,NEP可以通过调节利钠肽系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和激肽-激肽释放酶系统等影响心力衰竭进展,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在临床应用的益处也得到证实,因此NEP可以作为治疗心力衰竭的新靶点。然而也正因为NEP作用的广泛性,引发了人们对其在心力衰竭患者临床治疗安全性方面的普遍关注。

**【关键词】** 心力衰竭;脑啡肽酶;利钠肽;交感神经的过度激活;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;认知功能

**【中图分类号】** R541.6

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.01.014

## Research progress of neprilysin and its inhibitor in treatment of heart failure

ZHAO Ling, MA Dan\*, LIU Feng-Qi

(Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**【Abstract】** Neprilysin (NEP) is a ubiquitous metallopeptidase that can hydrolyze a variety of peptides in the body. Current studies have shown that NEP can affect the progression of heart failure by regulating the natriuretic peptide system, renin-angiotensin-aldosterone system, and kinin-kallikrein system, *etc.* Because the benefits of angiotensin receptor neprilysin inhibitor has also been confirmed in clinical applications, NEP can be used as a new target for the treatment of heart failure. However, because of the wide application of NEP's effects, it has aroused widespread concern about its safety in the clinical treatment of heart failure.

**【Key words】** heart failure; neprilysin; natriuretic peptide; excessive activation of sympathetic nerves; angiotensin receptor neprilysin inhibitor; cognitive function

*This work was supported by the General Project of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (H201446).*

*Corresponding author: MA Dan, E-mail: madandoc@163.com*

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心脏疾病的终末阶段。目前显示>65岁老年人心力衰竭发病率可达6%~10%,显著高于年轻人<sup>[1]</sup>。目前抑制神经内分泌系统的过度激活是治疗HF的重要措施,而近年来发现,以血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)为基础的传统药物治疗具有“上限效应”,即某些长期用药患者出现药物有效性减退甚至缺乏,而导致临床效果降低<sup>[2]</sup>。HF仍是心血管研究领域的重点及难点课题之一。

脑啡肽酶(neprilysin, NEP)是一种肽酶M13家族的成员,属于锌依赖性II型整合膜金属肽酶,在人体中广泛分布,如肾脏、大脑、心脏及中性粒细胞膜表面等。NEP可以水解体内多种血管活性物质,

如利钠肽、缓激肽、血管紧张素I(angiotensin I, Ang I)、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、肾上腺髓质素、神经降压素、白细胞介素1 $\beta$ 及内皮素等,参与HF的发生及发展<sup>[3]</sup>。NEP还可以水解体内多种非血管活性物质<sup>[3,4]</sup>,如 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ 蛋白)、胃泌素及胰高血糖素等。正因为NEP作用的广泛性,也引发了人们对脑啡肽酶抑制剂使用安全性方面的高度关注。

### 1 NEP在HF临床研究中的意义

研究发现人体内的NEP可分为可溶性NEP(soluble NEP, sNEP)与膜结合NEP。sNEP被认为是由膜结合细胞外结构域脱落或外泌体分泌产生的,在血液、尿液和滑液中均可发现具有催化活性的sNEP。曾有研究人员采用改良的夹心免疫分析法

收稿日期:2020-11-20;接受日期:2021-01-11

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H201446)

通信作者:马丹, E-mail: madandoc@163.com

测定 HF 患者循环 sNEP 水平,结果显示 sNEP 水平与心血管死亡或心力衰竭住院( $HR=1.37$ )、心血管死亡( $HR=1.60$ )和全因死亡( $HR=1.27$ )的主要终点显著相关<sup>[5]</sup>。另有关于 sNEP 水平与 HF 患者生存率及最终无事件发生率的研究结果显示:sNEP 水平与 HF 患者复发以及死亡存在相关性<sup>[6]</sup>。还有研究显示血液样本中 sNEP 含量及活性呈正相关( $R^2=0.7017$ ),且 sNEP 在人血样本中较稳定,在 4℃ 环境中可以保存 24 h,在 -20℃ 中可以保存 28 d,且与 -80℃ 中保存的样本含量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[7]</sup>。以上研究均表明血液样本中 sNEP 水平有望成为 HF 诊断和预后评估的生物学标记。

## 2 NEP 在 HF 发生发展中的调节机制

### 2.1 NEP 与利钠肽系统

利钠肽系统(natriuretic peptide system, NPs)主要由 A 型利钠肽、B 型利钠肽和 C 型利钠肽等成员组成,由心脏、脉管系统、肾脏和中枢神经系统受到压力性牵张或其他刺激时产生。NPs 通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),发挥其促进利钠、利尿、血管舒张、抑制心肌肥大和心肌纤维化及延缓 HF 进展等作用<sup>[8]</sup>。

NEP 是 NPs 关键组成部分,是降解利钠肽的关键酶。研究显示,HF 时患者体内 NEP 的表达和活化增加<sup>[9]</sup>,会加速有活性的 NPs 降解速度,降低 NPs 生物活性。有研究证实 HF 患者血液中总免疫反应性 NPs 水平增高,但有活性的 NPs 水平下降,失去生物活性的 NPs 增多<sup>[8]</sup>。由此可见,HF 时 NEP 会降低 NPs 的有益作用,进一步加重水钠潴留,导致外周血管阻力增加,对 HF 产生不利影响。

### 2.2 NEP 与交感神经过度激活

目前研究表明,持续的交感神经激活可加剧 HF 患者心肌细胞损伤、心脏纤维化和左心室功能障碍的进展<sup>[10]</sup>。目前 NEP 与神经系统疾病的研究中发现<sup>[11]</sup>,NEP 是一种突触前膜相关的酶,缺氧会对神经元中的 NEP 表达产生影响。Polhemus 等<sup>[10]</sup>利用肾交感神经射频消融术(radiofrequency renal nerve denervation, RF-RDN)处理的心力衰竭大鼠模型发现:与假射频组大鼠(sham-RDN)相比,在 12 周研究结束时,伴随着循环 NP 的显著升高,经肾射频消融术处理的大鼠左室纤维化程度显著降低,心室功能及血管功能均得到改善。该研究进一步证实了在 HF 时 NEP 活性及表达增多,可能是交感神经过度激活的产物,从而加快了 NP 的水解,加重了 HF 的进展。

### 2.3 NEP 与 RAAS

NEP 作为一种多血管活性物质水解酶,可直接

水解 Ang I 和 Ang II,从而起到抑制 RAAS 系统的过度激活,减少水钠潴留,改善 HF 症状等作用。研究显示在替代 RAAS 轴中,NEP 是将 Ang I 代谢为 Ang-(1-7)的主要酶,Ang-(1-7)是 Ang II 的内源性反调节因子,可以激活 G 蛋白偶联受体 MAS1,促进 NO 释放和 Akt 磷酸化,发挥降压、抗炎及抗纤维化作用并对抗 AT1 受体的作用<sup>[12]</sup>。因此可以看出 NEP 参与 Ang-(1-7)和 Ang II 之间的不平衡的调节,而这种不平衡会加速心血管疾病和肾脏疾病的进展。由此可见 NEP 参与 HF 时 RAAS 系统的调控。

### 2.4 NEP 与激肽-激肽释放酶系统

激肽-激肽释放酶系统(kinin-kallikrein system, KKS)是一个复杂的内源性多酶系统,调控心血管、神经系统及肾脏等的生理功能。缓激肽与其受体结合可以发挥降低血压、改善心肌缺血及延缓 HF 等多种保护效应。目前研究显示 NEP 与缓激肽的水解有关,从而减少缓激肽的心脏保护效应。曾有研究学者利用敲除小鼠 NEP 基因观察到小鼠基础血管通透性增加,血压降低,以及心脏重量/体质量比降低,通过施用重组 NEP,可以逆转血管通透性。通过向野生型小鼠施用 NEP 抑制剂 thiorphan 和磷酰胺,可以再现出小鼠基础血管通透性增加。这些研究表明 NEP 在控制缓激肽介导的小鼠血管通透性和血压调节中起重要作用<sup>[13]</sup>。

## 3 NEP 抑制剂在 HF 的临床研究进展

2006 年,首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)——沙库巴曲缬沙坦问世。目前大量的临床试验也证实了,ARNI 在治疗射血分数减低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HF<sub>rEF</sub>)、新发 HF 和急性失代偿 HF 等治疗及改善预后方面同样具有良好收益<sup>[14]</sup>。2019 欧洲心力衰竭协会(Heart Failure Association, HFA)/欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)专家共识指出,对于已使用 ACEI、 $\beta$  受体阻滞剂和盐皮质激素受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)进行了优化治疗,但对于仍然存在症状的门诊 HF<sub>rEF</sub> 患者,建议使用 ARNI 替代 ACEI/ARB,以降低患者住院及死亡风险;对于因新发 HF 或失代偿性慢性 HF 住院的患者,可考虑起始使用 ARNI 而不是 ACEI 或 ARB,以减少不良事件的短期发生风险并简化治疗流程<sup>[15]</sup>。

截至目前,ARNI 在射血分数保留心力衰竭

(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者中的应用尚未写入指南,但有试验数据和临床数据表明 ARNI 可能使 HFpEF 患者获得极大的受益。2019 年发表的 PARAGON-HF 研究显示<sup>[16]</sup>,与缬沙坦组相比,ARNI 组主要终点事件发生率降低了 13%,但差异无统计学意义( $P=0.059$ );且总体证据显示其对临床上异质性很高的慢性 HFpEF 患者类型仍然有很多临床获益,尤其对于 LVEF<57%和女性慢性 HFpEF 患者。由目前研究来看,仍需大型试验及研究来确定 ARNI 在 HFpEF 中的作用。

此外,目前研究显示 ARNI 还存在改善心功能以外的其他作用:(1)抗室性心律失常作用<sup>[17]</sup>。目前有研究认为 ARNI 可作为一种潜在的抗心律失常药物,通过减少心肌纤维化和心室壁伸长,从而降低室性心律失常的发生率,减少心力衰竭患者猝死的风险。de Diego 等<sup>[16]</sup>研究发现,与常规治疗组相比,经过 ARNI 治疗的患者室性期前收缩减少,非持续性室速发生率降低,除颤器放电减少。(2)肾脏保护作用。Damman 等<sup>[17]</sup>评估了 ARNI 对 8 339 例射血分数减少的 HF 患者肾脏影响,ARNI 治疗组的心力衰竭患者肾小球滤过率降低率要低于依那普利相。获益可能与抑制 NEP 后 NPs 浓度升高对 RASS 的对抗作用增加有关。(3)降糖作用。通过对 PARADIGM-HF 事后分析发现<sup>[18]</sup>,与依那普利组相比,ARNI 治疗组 HbA1c 长期降低作用更为明显,新增胰岛素注射率及新增口服降糖药的发生率也较低,表明 ARNI 可能增强 HFpEF 和糖尿病患者的血糖控制。推测获益可能与 ARNI 抑制 NEP 后导致的 NEP 作用底物胰岛素 B 或者胰高血糖素样肽 1 浓度增加有关。

基于以上研究,以 ARNI 为基石的“新三角”或将为 HF 的治疗带来新希望。

#### 4 NEP 作为药物靶点引发的争议

NEP 还可以降解多种非血管活性肽类如  $\text{A}\beta$  蛋白、神经肽、胃泌素及胰高血糖素等,参与机体疼痛、炎症反应、细胞有丝分裂、血管生成及消化系统等调节作用<sup>[3]</sup>。因此有学者将 NEP 作为一个实际的药物靶点的作用提出了质疑。如当心脏病学家对他们的工具箱里新药 ARNI 感到兴奋时,一些神经学家却在质疑 ARNI 是否会增加抗氧化药物的含量,长期的使用是否会增加阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的风险。目前研究已经证实 NEP 是降解  $\text{A}\beta$  蛋白最有效的蛋白酶<sup>[19]</sup>。 $\text{A}\beta$  蛋白是一种被

证实与 AD 相关的蛋白。在神经元细胞中,NEP 的表达是通过抑制因子组蛋白去乙酰酶或转录激活因子 AICD 与其启动子竞争性结合来调控。AICD 是在淀粉样前体蛋白裂解的过程中与  $\text{A}\beta$  蛋白一起产生,提供了一个生理反馈机制控制  $\text{A}\beta$  蛋白水平。理论上 ARNI 可导致  $\text{A}\beta$  蛋白升高,并带来一些治疗风险。一些动物研究表明,抑制 NEP 对认知功能存在潜在不利影响<sup>[3]</sup>。然而目前依旧没有明确的证据表明 ARNI 会对人类的记忆和学习产生不利影响。Perlman 等<sup>[20]</sup>对 2015 年 7 月至 2017 年 3 月提交给食品药品监督管理局不良事件报告系统的不良事件病例进行分析,结果显示 ARNI 与不良反应中短期痴呆没有相关性。De Vecchis 等<sup>[21]</sup>对 51 例接受 ARNI 治疗的 CHF 患者和 51 例接受常规药物治疗的对照组进行了回顾性队列研究,结果表明,使用 ARNI 治疗的 CHF 患者和对照组之间认知影响差异无统计学意义。对于这些临床研究的阴性结果,认为一方面跟研究均属于短期研究、而认知功能的改变本就是一个慢性的过程有关;另一方面结果可能跟 ARNI 药理设计有关,其代谢产物 LBQ657 穿过血脑屏障的程度有限(脑脊液中浓度为血药浓度的 0.28%)<sup>[22]</sup>。然而部分专家认为预测 LBQ657 穿过血脑屏障的通透性是困难的,尤其是在 AD 患者中,AD 高危患者可能存在血脑屏障功能障碍,导致 LBQ657 能够通过血脑屏障,引起 AD 损伤或者其他脑淀粉样病变<sup>[20]</sup>。目前由于 HF 治疗方法的进步,HF 患者的生存年限延长,ARNI 长期使用是否会引起来认知功能障碍值得人们关注。此外研究还显示 NEP 参与细胞的有丝分裂,可能与肿瘤的抑制或者增殖有关<sup>[23]</sup>,这提示我们在研究 ARNI 中需要将肿瘤纳入长期监测范围中。

#### 5 结论与展望

目前大量的研究表明,在缺氧等 HF 情况下,人体内的 NEP 表达及活性可以增加,sNEP 有望成为 HF 诊断、治疗效果及预后评价新生物学的检测指标。而且随着 ARNI 在 HF 治疗中广泛使用,研究已证实其可以改善心脏结构和功能、降低 HF 标志物、延缓心室重构、降低患者的死亡及住院风险、提高生活质量。但是对于老年患者、单纯高血压患者、急性冠状动脉综合征、射血分数保留及射血分数中间值的患者,仍需要进行大量的研究,以期获得更大的适应症。同时因 NEP 分布及水解作用的广泛性,ARNI 长期使用的安全性受到了人们的质疑,需要更多的临床试验去证实。



## 【参考文献】

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j. issn. 1000 3614. 2019. 03. 001.
- Hu SS, Gao RL, Liu LS, *et al.* Summary of "Chinese Cardiovascular Disease Report 2018" [J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j. issn. 1000 3614. 2019. 03. 001.
- [2] Arundel C, Sheriff HM, Lam PH, *et al.* Renin-angiotensin inhibition and outcomes in nursing home residents with heart failure[J]. *Am J Ther*, 2020, 27(3): e235-e242. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000836.
- [3] Salazar J, Rojas-Quintero J, Cano C, *et al.* Nephrylsin: a potential therapeutic target of arterial hypertension? [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16(1): 25-35. DOI: 10.2174/1573403X15666190-625160352.
- [4] Beltrán P, Palau P, Domínguez E, *et al.* Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 252: 136-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.074.
- [5] Bayes-Genis A, Barallat J, Galán A, *et al.* Multimarker strategy for heart failure prognostication value of neurohormonal biomarkers: neprilysin vs NT-proBNP[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(12): 1075-1084. DOI: 10.1016/j.rec.2015.07.001.
- [6] 陈强, 李明亮, 黄新亮. 慢性心力衰竭患者血清脑啡肽酶水平与疾病复发的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 356-358+361. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-816x. 2020. 04. 006.
- Chen Q, Li ML, Huang XL. Correlation between serum enkephalinase level and disease recurrence in patients with chronic heart failure[J]. *Prev Treat Cardio-Cerebral-Vasc Dis*, 2020, 20(4): 356-358+361. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-816x. 2020. 04. 006.
- [7] 刘宁, 史永锋, 关一诺. 脑啡肽酶作为诊断心力衰竭生物学标记的研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(2): 300-302. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2019. 02. 041.
- Liu N, Shi YF, Guan YN. Study on enkephalinase as a biological marker for the diagnosis of heart failure[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2019, 23(2): 300-302. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287. 2019. 02. 041.
- [8] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
- [9] Knecht M, Pagel I, Langenickel T, *et al.* Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure[J]. *Life Sci*, 2002, 71(23): 2701-2712. DOI: 10.1016/s0024-3205(02)01990-2.
- [10] Polhemus DJ, Trivedi RK, Gao J, *et al.* Renal sympathetic denervation protects the failing heart *via* inhibition of neprilysin activity in the kidney[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17): 2139-2153. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.056.
- [11] Zhuravin IA, Dubrovskaya NM, Vasilev DS, *et al.* Regulation of neprilysin activity and cognitive functions in rats after prenatal hypoxia[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(6): 1387-1398. DOI: 10.1007/s11064-019-02796-3.
- [12] Domenig O, Manzel A, Grobe N, *et al.* Nephrylsin is a mediator of alternative renin-angiotensin-system activation in the murine and human kidney[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 11-21. DOI: 10.1038/srep33678.
- [13] 周春, 钟珍, 覃冰. 组织激肽释放酶与肾实质性高血压相关性研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(1): 129-135. DOI: 10.16190/j. cnki. 45-1211/r. 2020. 01. 023.
- Zhou C, Zhong Z, Qin B. Research progress on the relationship between tissue kallikrein and renal parenchymal hypertension[J]. *J Guangxi Med Univ*, 2020, 37(1): 129-135. DOI: 10.16190/j. cnki. 45-1211/r. 2020. 01. 023.
- [14] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1169-1186. DOI: 10.1002/ehf.1531.
- [15] Solomn SD, McMurray JJV, Anand IS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [16] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, *et al.* Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- [17] Damman K, Gori M, Claggett B, *et al.* Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489-498. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
- [18] Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan *versus* enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5): 333-340. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
- [19] Shah NN, Dogar MU, Shah PN, *et al.* Impact of prolonged utilization of neprilysin inhibition on the cognitive function of heart failure patients[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 12(5): 135-139. DOI: 10.1177/1753944718756563.
- [20] Perlman A, Hirsh Raccach B, Matok I, *et al.* Cognition- and dementia-related adverse effects with sacubitril-valsartan: analysis of the FDA adverse event report system database[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(8): 533-536. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.04.010.
- [21] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, *et al.* Cognitive performance of patients with chronic heart failure on sacubitril/valsartan: a retrospective cohort study[J]. *Herz*, 2019, 44(6): 534-540. DOI: 10.1007/s00059-018-4683-5.
- [22] 李欣, 雷兵团, 李超. 首创的双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制药沙库必曲/缬沙坦概述[J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1167-1169. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2016. 06. 045.
- Li X, Lei BT, Li C. Overview of the first dual-acting angiotensin receptor-enkephalinase inhibitor sacubitril/valsartan [J]. *China Pharm*, 2016, 19(6): 1167-1169. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-049X. 2016. 06. 045.
- [23] Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, *et al.* Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study [J]. *J Cardiol*, 2017, 70(3): 225-231. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.11.011.