

- alpha-adrenoceptor antagonist properties of nebivolol in rat thoracic aorta[J]. *Br J Pharmacol* 2006 147(7): 699-706.
- [22] de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, et al. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta[J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004 43(1): 148-153.
- [23] Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans[J]. *Circulation* 2005 112(24): 3795-3801.
- [24] Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure[J]. *Circulation* 1991 84(4): 1589-1596.
- [25] Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1990 323(1): 22-27.
- [26] López Farré A, Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction[J]. *Hypertension* 2001 38(6): 1400-1405.
- [27] Sharma R, Davidoff MN. Oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure[J]. *Congest Heart Fail* 2002 8(3): 165-172.
- [28] Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension[J]. *Clin Ther* 2009 31(3): 447-462.
- [29] Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents[J]. *Cardiovasc Ther* 2010 28(1): 15-22.

收稿日期: 2010-10-25 修回日期: 2011-03-16

直接肾素抑制剂的临床应用前景

吴光哲¹ 贾建华¹ 王岩¹ 综述 闫承慧² 审校

(1. 中国人民解放军第 406 医院 辽宁 大连 116041; 2. 沈阳军区总医院心内科心研所 辽宁 沈阳 110016)

Development Review of Direct Renin Inhibitors

WU Guang-zhe¹, JIA Jian-hua¹, WANG Yan¹, YAN Cheng-hui²

(1. No. 406 Hospital of PLA, Dalian 116041, Liaoning, China; 2. The Cardiovascular Research Institute and Department of Cardiology, Shenyang General Hospital, Shenyang Military Command Area, Shenyang 110016, Liaoning, China)

文章编号: 1004-3934(2011)04-0572-04

中图分类号: R972+.4; R335

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2011.04.034

摘要: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统是药物治疗心血管系统疾病的关键作用靶点。阻断肾素-血管紧张素系统的病理生理作用可以从三个位点进行: 血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和肾素抑制剂。近年研究表明直接肾素抑制剂比血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂具有更多的潜在获益和更好的耐受性。现就直接肾素抑制剂药物阿利吉伦的应用前景进行综述。

关键词: 直接肾素抑制剂; 阿利吉伦; 应用前景

Abstract: The renin-angiotensin aldosterone system is a target for drugs combating cardiovascular disease. Pharmacological interruption of the renin-angiotensin system is possible at three major sites, the angiotensin-converting enzyme, the AT₁ receptor and at the interaction of renin with its substrate. Direct renin inhibitors represent an alternative strategy for inhibiting the renin-angiotensin system. They have a mechanism of action different from that of angiotensin converting enzyme inhibitors and AT₁ receptor blockers. This article reviews the development of oral renin inhibitors and their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, with a focus on aliskiren.

Key words: direct renin inhibitors; aliskiren; clinical future

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)慢性持续激活是心血管疾病、肾脏病、糖尿病发生与发展的重要因素。因此,RAAS已成为干预上述疾病的主要病理生理目标。阻断RAAS的病理生理作用可以从三个位点进行:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)减少血管紧张素原向血管紧张素 I(Ang I)的转化;血管紧张素 II受体拮抗剂(ARB)阻断血管紧张素 II(Ang II)的作用;肾素抑制剂则从源头上阻断RAAS,有效减少Ang I、Ang II的生成。既往研究表明,ACEI或ARB阻断RAAS会导致血浆肾素活性的代偿性增加和Ang I的蓄积,反过来激活RAAS,出现“血管紧张

素 II 逃逸”现象^[1]。而抑制肾素可以阻滞并降低整个RAAS活性,可能成为潜在获益的合理治疗措施。因此,直接抑制肾素活性始终被认为是阻滞RAAS的理想途径,促进了直接肾素抑制剂(DRI)的研发。

1 肾素的病理生理机制

肾素是一种门冬氨酸蛋白酶,主要由肾脏球旁细胞合成,具有物种特异性。肾脏球旁细胞首先合成无生物活性的前肾素(prorenin),再经过细胞内的加工,去掉若干氨基酸转变成单链活性肾素,贮存在分泌颗粒内,在受到外界刺激时,释放到血液或组织中。RAAS慢性激活状态促使前肾素加速转换为肾素。肾

素释放受以下因素影响:低血压、低钠血症或体内容量减少可刺激肾脏球旁细胞释放肾素;肾脏交感神经兴奋(经肾脏 β_1 受体介导)增加肾素释放;血管紧张素 II 通过 AT_1 受体负反馈抑制肾素释放。

以前认为肾素只有催化血管紧张素原水解产生 Ang I 的功能。然而,随着肾素受体的发现,认识到肾素除了以游离形式发挥酶活性作用,促进血管紧张素产生外,又触发有别于血管紧张素 II 受体信号的新信号传导路径^[2]。当肾素与肾素受体结合后,催化血管紧张素原水解产生 Ang I 的能力明显增强。近年发现无活性的前肾素也能与肾素受体结合,发生构型改变,具有与肾素同样的酶活性。因此,肾素受体已更名为前肾素/肾素受体。前肾素/肾素受体广泛分布于肾脏、心脏、肝脏、胰腺、胎盘、视网膜、血管平滑肌细胞等组织^[3]。前肾素和前肾素/肾素受体结合激活有丝分裂原激活蛋白(MAP)激酶 ERK1(p44)和 ERK2(p42)磷酸化,上调促纤维化分子如转化生长因子 β (TGF- β)、纤溶酶原激活抑制因子-1(PAI-1)、I 型胶原和纤维连接蛋白的表达^[4],兴奋 p38 MAP 激酶/热休克蛋白 27 路径,导致肌动蛋白动力改变^[3]。这些独立于 Ang II 机制外的肾素受体激活导致组织纤维化和细胞肥大,可引起心血管和肾脏病变。

近 30 年来,有效阻滞 RAAS 的 ACEI 和 ARB 在高血压、冠心病、心肌梗死、糖尿病肾病以及收缩功能不全性心力衰竭等疾病中获得广泛应用。但是 ACEI 或 ARB 治疗后,由于负反馈作用使肾素活性急剧增加,出现血管紧张素 II 和醛固酮逃逸现象。试图通过联合 ACEI 和 ARB 治疗全面强化阻滞 RAAS,但未发现显著的临床效果。肾素是 RAAS 起始和限速的蛋白酶,肾素活性是调节整个 RAAS 状态的关键环节,起着调节血压及心血管功能的作用。直接抑制肾素活性能抵消 ACEI 或 ARB 引起的代偿性肾素活性增加,并且极少干扰其他生理途径,达到全面强化阻滞 RAAS。

2 肾素抑制剂的研究进展

1957 年, Skeggs 等首先提出以肾素为靶点进行药物研究,此后 DRI 的研发过程相当漫长,先后经历几个阶段:肾素抗体、血管紧张素原 N 末端 8 肽类似物、拟肽类肾素抑制剂和非肽类肾素抑制剂。早期研发的 DRI 作用很弱,代谢不稳定,口服生物利用度低、药物半衰期短、合成费用高等缺陷没能成功应用于临床。

阿利吉仑(aliskiren)是第三代能有效的克服以上几方面缺点^[5]、可口服的非肽类强效肾素阻滞药^[6]。阿利吉仑的研发是药物化学发展史上的一个重大突破,采用分子模拟并结合结晶学结构分析法合成的。阿利吉仑的化学名:N-5-氨基-4-羟基-2,7-二异丙基-半

延胡索酸辛醇酯,分子量 609.8,高度水溶性。阿利吉仑能与肾素活性部位的不同区域结合,尤其与烷基醚芳香基侧链与肾素活性位点 S3SP 结合,增强了与肾素结合的选择性和亲和力。阿利吉仑可显著而持续地降低血浆肾素活性,进而降低 Ang I、Ang II 的水平。在 Ang I 向 Ang II 转变的过程中除了通过血管紧张素转换酶作用生成 Ang II 外,还有旁路途径,ACEI 和 ARB 类药物在长期应用时,可导致 Ang I 的堆积,激活旁路途径,使得循环、组织中的 Ang II 浓度逐渐回升到治疗前的水平^[1],影响了临床治疗效果。而在组织中 60%~70%的 Ang II 由旁路途径产生^[7]。阿利吉仑可消除血液中 Ang I 受体拮抗剂致 Ang II 的堆积效应,还可降低血、尿中的醛固酮水平,促进尿钠排出,而不影响尿钾排泄。阿利吉仑也能抑制肾素或前肾素与前肾素/肾素受体结合后的催化活性^[8]。

阿利吉仑抑制肾素活性能力很强,抑制肾素活性 50%(IC₅₀)是 0.6 nmol/L,在 40~640 mg/d 剂量范围内,血药浓度与剂量呈正比。口服吸收迅速,服药 2.5~3.0 h 达到峰值,在一周内达到稳态血药浓度,血浆清除半衰期为 44 h。平均生物利用度为 2.5%,但是比较稳定。蛋白结合率为 47%~51%。阿利吉仑主要通过肝胆途径和氧化代谢清除,主要代谢酶是细胞色素 P450(CYP)3A4,不影响 CYP 同工酶的活性。极少与其他药物相互干扰,不影响华法林、洛伐他汀、地高辛、缬沙坦、氨氯地平、阿替洛尔、雷米普利和氢氯噻嗪等药物的代谢。

3 直接肾素抑制剂的应用研究

3.1 降压作用

RAAS 在高血压的发生发展过程中起着很重要的作用,DRI 与 ACEI 及 ARB 等抗高血压药物的作用机制不同,它作用于 RAAS 的限速步骤,通过抑制肾素系统的激活点,降低肾素活性,从而抑制 Ang I 和 Ang II 的生成,为高血压的药物治疗提供了新思路。在阿利吉仑的临床降压疗效研究中,显示无论是单独使用还是联合其他降压药物均有效降低血压,而且安全性和耐受性良好。对于伴有肥胖、代谢综合征、糖尿病或肾功能不全的高血压患者,也有明显的降压疗效。随着研究进展,证实阿利吉仑与其他类型降压药物联合治疗能明显改善血压控制和提供更大的器官保护,包括与 ACEI 或 ARB 联合,有益于优化降压治疗方案,处理顽固难治性高血压,提高血压控制达标率。

3.2 心脏保护作用

动物研究表明,DRI 有改善心功能指标的作用。在心力衰竭或心肌梗死动物模型中,DRI 能降低模型中总外周阻力和左室舒张末期压力等血流动力学指

标,也能显著减轻自发性高血压大鼠和双转基因小鼠模型的左室重量及逆转左室肥厚^[9]。在一项比较阿利吉伦和胍屈嗪治疗肥胖并发 2 型糖尿病小鼠模型效果的研究显示,阿利吉伦能显著减轻心肌纤维化、巨噬细胞浸润及冠状动脉重构,并改善血管内皮功能。阿利吉伦能防止心肌纤维化、血管周围纤维化,并使连接蛋白 43 分布标准化及缩短 QRS 间期^[10],意味着 DRI 可能通过减少心律失常的风险,从而起到保护心脏的作用。Solomon 等^[11]研究了 465 例患高血压和左室壁增厚超重患者随机接受阿利吉伦、氯沙坦或两药联合治疗,阿利吉伦降低左室质量指数与氯沙坦相似。McMurray 等^[12]试验观察 302 例心功能分级 II ~ IV 级且血浆 B 型利钠肽(BNP)浓度 > 100 pg/ml 的患者,接受 β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 治疗,加服阿利吉伦的病人血浆肾素活性、BNP 和 NT-proBNP、尿醛固酮浓度显著降低,且无不良反应。表明阿利吉伦无论是单用还是和其他 RAAS 阻滞剂联用,都能有效治疗心力衰竭。

3.3 抗动脉粥样硬化作用

动物实验已证明,阻断血管紧张素系统在药理学上有独立于降压之外的抗动脉粥样硬化作用。用阿利吉伦、依贝沙坦、阿替洛尔和氨氯地平处理肾血管性高血压 ApoE 敲除小鼠^[13],阿利吉伦、依贝沙坦可显著抑制易损型小鼠动脉粥样硬化发展,阿利吉伦增加平滑肌细胞含量的作用强于依贝沙坦。遗传性高脂血症兔子用阿利吉伦、缬沙坦及阿利吉伦 + 缬沙坦治疗 8 周,检测一氧化氮(NO)的生物利用度和动脉粥样硬化斑块面积,缬沙坦 + 阿利吉伦组合 NO 增多,血管内皮功能改善。联合治疗比任何单一疗法,斑块面积都显著减少^[14]。

3.4 肾脏保护作用

亚临床研究表明,阿利吉伦对糖尿病慢性肾病和非糖尿病慢性肾病模型均有肾脏保护作用。阿利吉伦的肾脏保护作用是由于其在肾组织广泛分布,服药 2 周,阿利吉伦的肾/血浆浓度比率超过 60%,表明阿利吉伦抑制了肾素/前肾素受体介导的前肾素激活和继发的 Ang II 活性形成,抑制肾脏纤维化,减轻组织损伤。在双转基因大鼠肾脏模型中,阿利吉伦减少蛋白尿和肌酐水平,阻止左心室肥厚,增加存活率^[15]。阿利吉伦还有抗炎作用,减少肾损害的标志物如 TGF- β 、III 型胶原、IV 型胶原的表达^[16]。在大鼠糖尿病肾病的研究中发现,阿利吉伦可以通过抑制 RAAS 减慢糖尿病肾病肾纤维化的进程,延缓终末期肾病的发生。Feldman 等^[17]研究显示,阿利吉伦可以降低大鼠糖尿病肾病的尿蛋白,并可以明显抑制肾素受体和 AT₁ 受

体在肾脏的表达,用药 10 周后肾小球、肾小管、皮质血管的肾素受体表达减弱,说明该药物对肾脏具有明显的保护作用。在糖尿病患者中也验证了阿利吉伦能通过减少蛋白尿起到肾脏保护作用。Parving 等^[18]研究了 599 例 2 型糖尿病伴高血压及蛋白尿患者,服用 ARB + 阿利吉伦,与单用 ARB 相比,平均尿蛋白/肌酐比例降低了 20%,血压降低不明显,表明阿利吉伦对 2 型糖尿病和肾病有独立的肾脏保护作用。

4 直接肾素抑制剂的治疗前景

目前的临床试验证明,DRI 阿利吉伦能够有效抑制 RAAS 的关键环节-肾素活性,特别与 ACEI 或 ARB 联合,全面强化阻滞 RAAS,治疗慢性心力衰竭、心肌梗死后治疗及糖尿病肾病有效,可以减少因 RAAS 激活所致的靶器官损害,具有良好的应用前景。正在进行的大规模硬终点事件的临床试验——ASPIRE HIGHER 研究,将验证全面强化阻滞 RAAS 对心力衰竭、冠心病、糖尿病、慢性肾病等的治疗效果,获得循证医学的证据。

前肾素和前肾素/肾素受体是近年来 RAAS 研究最活跃的领域^[19]。在许多疾病状态下,如心力衰竭、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、妊娠子痫及多囊卵巢综合征等,前肾素明显增高,前肾素和前肾素/肾素受体的结合发挥重要作用,而 DRI 能够阻止肾素或前肾素与受体结合,并抑制其催化活性。因此,DRI 可能对这些疾病具有特殊的治疗作用,这些发现将为 DRI 增添新的临床应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Sica DA. Combination angiotensin converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy: its role in clinical practice [J]. *J Clin Hypertens*, 2003, 5(6): 414-420.
- [2] Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro) renin receptor research [J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1259-1264.
- [3] Saris JJ, Hoen PA, Garrelds IM, et al. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II [J]. *Hypertension*, 2006, 48(4): 564-571.
- [4] Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix proteins through receptor mediated, angiotensin II independent mechanisms [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 105-113.
- [5] Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(3): 592-599.
- [6] Wood J, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor [J]. *Biol Biophys Res Commun*, 2003, 308(4): 698-705.
- [7] Cheng HF, Harris RC. Potential side effects of renin inhibitors mechanisms based on comparison with other renin angiotensin blockers [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(5): 631-641.
- [8] Batenburg WW, Bruin RJ, van Gool JM, et al. Aliskiren-binding increases the half life of renin and protein in rat aortic vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1151-1157.
- [9] Major TC, Olszewski B, Rosebury W, et al. A nonpeptide, piperidine renin inhibitor provides renal and cardiac protection in double-transgenic mice express-

- ing human renin and angiotensinogen genes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008 , 22(6) : 469-478.
- [10] Fischer R , Dechend R , Qadri F , et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension[J]. *Hypertension* 2008 , 51(2) : 540-546.
- [11] 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) : 530-537.
- [12] 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) : 17-24.
- [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) : 1306-1311.
- [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) : 563-572.
- [15] Pilz B , Shagdarsuren E , Wellner M , et al. Aliskiren , a human renin inhibitor , ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats[J]. *Hypertension* , 2005 , 46(3) : 569-576.
- [16] 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) : 2398-2404.
- [17] Feldman DL , Jin L , Xuan H , et al. Effects of aliskiren on blood pressure , albuminuria , and (pro) renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2) 27 rats [J]. *Hypertension* 2008 , 52(1) : 130-136.
- [18] 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) : 2433-2446.
- [19] Danser AH , Batenberg WW , van Esch JH. Protein and the (pro) renin receptor: an update[J]. *Nephrol Dial Transplant* 2007 , 22(5) : 1288-1292.

收稿日期: 2010-10-25

新型口服抗凝药达比加群酯研究进展

肖宜超 综述 刘启明 审校

(中南大学湘雅二医院心血管内科 湖南 长沙 410011)

Research Progress in Novel Oral Anticoagulant: Dabigatran Etxilate

XIAO Yi-chao , LIU Qi-ming

(Department of Cardiology , The Second Xiangya Hospital of Central South University , Changsha 410011 , Hunan , China)

文章编号: 1004-3934(2011)04-0575-04

中图分类号: R973⁺.2

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2011.04.035

摘要: 达比加群酯是一种新型合成的直接凝血酶抑制剂,口服经胃肠吸收后,在体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。现主要对达比加群酯的药理学、相关临床研究、临床应用前景进行综述。

关键词: 抗凝药;达比加群酯;凝血酶抑制剂;心房颤动;静脉血栓栓塞

Abstract: Dabigatran etexilate is the prodrug of dabigatran , a potent , nonpeptidic small molecule that specifically and reversibly inhibits both free and clot-bound thrombin by binding to the active site of the thrombin molecule. This review provides an overview of the pharmacology of dabigatran etexilate , and describes the most recent published data on clinical trials with the new oral anticoagulants.

Key words: anticoagulant; dabigatran etexilate; direct thrombin inhibitor; atrial fibrillation; venous thromboembolism

目前临床上最常用的口服抗凝药华法林虽然抗凝疗效确切,但是其治疗窗较窄,量效关系不确切;疗效易受食物与其他药物影响;需要频繁检测凝血功能,增加患者经济负担,依从性差;起效慢,紧急情况下需要其他抗凝药物重叠使用;半衰期较长^[1];因此有必要研发新的有效口服抗凝药物替代华法林。理想的口服抗凝药物不仅能有效防止血栓形成,而且出血等不良反应少,使用安全、方便^[2]。

直接凝血酶抑制剂希美加群(ximelagatran)问世后一度被认为是理想的口服抗凝药,食物和其他药物极少影响其疗效,不需要抗凝监测,出血发生率与华法林相似^[3];但该药容易引起肝功能损害,甚至急性肝

功能衰竭导致死亡,因而退出市场^[4]。新一代口服抗凝剂达比加群(dabigatran)传承了希美加群的优点,且研究证明不会引起明显的肝功能损害,已经在欧美上市应用,有望取代华法林作为首选口服抗凝药。

1 药代动力学

1.1 吸收、分布、代谢和排泄

达比加群酯(dabigatran etexilate)经口服后在胃肠内迅速吸收,0.5~2.0 h达到峰浓度(C_{max}),餐后服用延迟2.0 h。半衰期14~17 h,多次给药3 d后血药浓度达稳态,生物利用度约为6.5%^[5-6]。酸性环境有助于达比加群酯溶解吸收,pH>4.0时几乎不溶,故其胶囊制剂为酒石酸颗粒^[7]。末相表观分布容积平均