

## 新型 RAS 系统降压药物及疫苗研究进展

周子华<sup>1</sup> 邱志华<sup>1</sup> 廖玉华<sup>1</sup>

**[摘要]** 高血压是严重危害人类健康的慢性心血管疾病。目前中国成人高血压患病人数为 2.7 亿。高血压需要长期甚至终生治疗, 尽管高血压药物的种类较多且效果明确, 但治疗现状仍不容乐观。针对高血压治疗及控制的不足, 需要继续探索新型的降压药物及技术, 这对改变高血压的治疗现状、降低心脑血管病的患病率和病死率具有重要意义。本文将重点阐述近些年针对 RAS 新轴血管紧张素转换酶 2(ACE2)-血管紧张素(Ang)(1-7)-MasR 轴的药物及高血压疫苗的研究进展。

**[关键词]** 高血压; 药物; 疫苗; 治疗

doi: 10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.001

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** A

### New drugs of RAS in the treatment of hypertension

ZHOU Zihua QIU Zhihua LIAO Yuhua

(Key Laboratory of Biological Targeted Therapy of the Ministry of Education, Institute of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LIAO Yuhua, E-mail: liaoyh27@163.com

**Summary** Hypertension is a chronic cardiovascular disease, constituting a serious hazard to human health. At present, there is 270 million patients with high blood pressure in China, and the current situation of treatment is not optimistic. Aiming at the shortcomings of hypertension treatment and control, it's necessary to further explore new hypertension drugs and technology. These drugs will be beneficial to improve treatment compliance and the control rate of hypertension, and reduce the morbidity and mortality of coronary heart disease and stroke. This review will focus on the research progress of new drugs in ACE2-Ang(1-7)-MasR axis and hypertension vaccine in recent years.

**Key words** hypertension; drug; vaccine; treatment

高血压是严重危害人类健康的慢性心血管疾病, 目前中国成人高血压患病人数为 2.7 亿, 治疗率和控制率都很低。近年来, 肾素-血管紧张素系统(RAS)新轴[血管紧张素转换酶 2(ACE2)-血管紧张素(Ang)(1-7)-MasR 轴]的发现, 改变了对经典 RAS 轴[ACE-Ang II-血管紧张素 1 型受体(AT1R)轴]的认识<sup>[1]</sup>。针对高血压治疗及控制的不足, 探索 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴相关分子的新药研究和 RAS 疫苗研究取得一些进展。

#### 1 ACE2-Ang(1-7)-MasR 轴激动剂<sup>[2]</sup>

##### 1.1 ACE2

重组人的 rhACE2 已经显示出降低自发性高血压大鼠(SHR)血压、抑制 LPS 诱导的动物肺脏炎症及延缓动物模式糖尿病、肾病进展等类似 ACE2 的作用, 临床 I 期研究显示单个剂量的 rhACE2 输入后能够显著抑制健康志愿者 Ang II

的水平, 不影响血压, 无显著的不良效应。同时, 目前已发明 2 种小分子 ACE2 激动剂: XNT 和 DIZE, 均能有效降低 SHR 血压、改善心肌功能。

##### 1.2 AT2R

Ang(1-9)半衰期短, 易被 ACE2 进一步酶切转化, 因而发明了一种选择性的非肽类 AT2R 激动剂——复合物 21(C21), 动物实验显示 C21 具有抗炎、抗纤维化及抗凋亡的作用, 但不能降低血压, 在保护高血压靶器官损害方面可能更有意义。

##### 1.3 Ang(1-7)

考虑到 Ang(1-7)半衰期短不能有效应用于临床, 因而研发出了具有更长半衰期的环化的 Ang(1-7)类似物——HP-β-CD/Ang(1-7)。动物实验显示, HP-β-CD/Ang(1-7)对心肌梗死、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病模式动物的心脏具有保护作用。Ala-Ang(1-7)(alamandine)是新近从人血浆及大鼠心脏中发现的一种血管紧张素肽, 与 Ang(1-7)的结构差别在于 Ang(1-7)N 末端的 Asp 残基被 Ala 残基所替代。alamandine 作用于 Mas 相关 G 蛋白

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管病研究所  
教育部生物靶向治疗研究重点实验室(武汉, 430022)  
通信作者: 廖玉华, E-mail: liaoyh27@163.com

偶联受体(GPCR,D 群)发挥降压、抗纤维化及中枢心血管保护作用,而 alamandine 嵌合物——alamandine/HPβCD,具有良好的口服生物利用度,实验证实可以有效降低 SHR 血压,抑制异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化。

### 1.4 MasR

AVE0991 是非肽类的咪唑复合物,而 CGEN-856S 是小分子的 GPCR 激活肽,两者均是特异性的 MasR 激动剂,能显著降低高血压动物的血压,保护动物血管及肾脏。

## 2 高血压疫苗

提高治疗率和改善治疗的依从性是高血压防治的难题。治疗性疫苗是集疫苗的有效性、靶向药物的特异性、使用方便、治疗次数少、价格低廉等特点于一体的新制品,通过调节人体免疫应答,为治疗慢性疾病提供新途径。与传统化学药物相比,治疗性降压疫苗 1~3 个月注射一次,能够长期平稳有效地降压,这一优势将显著改善高血压治疗的依从性和控制率。鉴于 RAS 在高血压发生发展中的重要地位,目前疫苗的靶点均是针对 RAS 系统。

### 2.1 Ang II 疫苗

2007 年,Ang II 降压疫苗(CYT006-AngQβ)在 II a 期临床试验中显示出良好的降压效果和安全性,尤其对晨峰血压的降低程度[25/13 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]引人注目,被认为是极有希望的降压疫苗,但是后续研究发现针对该疫苗的抗体亲和力及反馈性的 Ang II 升高等问题限制了其降压作用<sup>[3]</sup>,进一步的研究仍在进行之中。近来,以 Ang II 为靶点的疫苗仍有多个团队在进行研发。Ang II-KLH 疫苗是将 Ang II 与匙孔血蓝素蛋白(KLH)进行化学耦联构成的疫苗,可显著降低高血压小鼠的血压<sup>[4]</sup>;pHAV-4Ang II s 疫苗则是将 4 个 Ang II 分子肽嵌合进 1 个甲肝病毒抗原分子(HAV)中构成嵌合蛋白疫苗,可有效降低高血压动物血压<sup>[5]</sup>。

### 2.2 AT1R 疫苗

2006 年,本团队发明了针对鼠 AT1R 的靶向短肽降压疫苗(ATR12181 降压疫苗),能够有效降低 SHR 的血压并显著逆转靶器官重构,延长其生存期,安全性良好<sup>[6-7]</sup>。2011 年,笔者发明了人 AT1R 降压疫苗(ATRQβ-001),发现 ATRQβ-001 疫苗能够有效降低 SHR 及高血压小鼠血压分别达 19 mmHg 和 35 mmHg;同时发现 ATRQβ-001 疫苗不引起循环和局部 RAS 的反馈激活,相比缬沙坦发挥出更佳的靶器官保护作用<sup>[8]</sup>。笔者近期的研究还发现,ATRQβ-001 疫苗对动脉粥样硬化、糖尿病肾病、L-NAME 诱导的高血压及肾病等慢性疾病均具有良好的治疗作用。

### 2.3 Ang II DNA 疫苗

新近发明的 HBc-Ang II 疫苗是一种高血压 DNA 疫苗,是将编码 Ang II 的基因嵌合重组至乙肝病毒核心抗原(HBc)基因中,免疫模式动物后表达 HBc-Ang II 分子,诱导机体产生针对 Ang II 的抗体,研究显示该疫苗有效降低 SHR 的血压可长达至少 6 个月,且显著改善高血压大鼠的生存率<sup>[9]</sup>。

随着高血压新靶点和新生物技术的发现,正在研发新型降压药物(表 1),新型降压药物的成功研发将改变高血压的治疗现状,对心脑血管病防治具有重要意义。

表 1 针对 RAS 的高血压治疗新药  
Table 1 New drugs of RAS for hypertension

| 药物名称               | 分子靶点              | 研发状态    |
|--------------------|-------------------|---------|
| rhACE2             | ACE2 激活剂          | 临床 I 期  |
| XNT                | ACE2 激活剂          | 临床前     |
| DIZE               | ACE2 激活剂          | 临床前     |
| C21                | AT2R 激动剂          | 临床前     |
| HP-β-CD/Ang1-7     | Ang1-7 类似物        | 临床前     |
| Alamandine /HPβCD  | Mas 相关 GPCR (D 群) | 临床前     |
| AVE0991            | MasR 非肽类激动剂       | 临床前     |
| CGEN-856S Vaccines | MasR 肽类激动剂        | 临床前     |
| CYT006-AngQβ       | Ang II 疫苗         | 临床 II 期 |
| Ang II-KLH         | Ang II 疫苗         | 临床前     |
| pHAV-4Ang II s     | Ang II 疫苗         | 临床前     |
| ATR12181           | AT1R 疫苗           | 临床前     |
| ATRQβ-001          | AT1R 疫苗           | 临床前     |
| HBc-Ang II         | Ang II DNA 疫苗     | 临床前     |

## 参考文献

[1] 廖梦阳,程龙献,廖玉华. 肾素-血管紧张素系统的回顾[J]. 临床心血管病杂志,2012,28(2):83-87.  
[2] SUZANNE O, ROLAND E S. New Approaches in the Treatment of Hypertension[J]. Circ Res, 2015, 116:1074-1095.  
[3] TISSOT A C, MAURER P, NUSSBERGER J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II a study[J]. Lancet, 2008, 371:821-827.  
[4] NAKAGAMI F, KORIYAMA H, NAKAGAMI H, et al. Decrease in blood pressure and regression of cardiovascular complications by angiotensin II vaccine in mice[J]. PLoS One, 2013, 8:e60493.  
[5] OU X, GUO L, WU J, et al. Construction, expression and immunogenicity of a novel anti-hypertension angiotensin II vaccine based on hepatitis A virus-like

## Algisyl-LVR 在慢性心力衰竭中的研究进展\*

王辉波<sup>1</sup> 杨俊<sup>1△</sup>

**【摘要】** 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是大多数心血管疾病的最终归宿,因具有高发病率、高病死率而引起人们的关注。CHF 的标志是左心室进行性扩张、左室壁压力的增加,导致心肌耗氧量增加。根据拉普拉斯定律,运用一种组织工程技术增加室壁厚度、减少心室腔直径,从而减少室壁压力、改善左室功能,本文总结归纳了这种组织工程技术在治疗 CHF 中的作用机制和 Algisyl-LVR 相关的试验结果。

**【关键词】** Algisyl-LVR;慢性心力衰竭;作用机制

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2015.08.002

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A

### Research of Algisyl-LVR in chronic heart failure

WANG Huibo YANG Jun

(Department of Cardiology, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei, 443003, China)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

**Summary** Chronic heart failure (CHF) is the end result of various cardiovascular diseases. It has caused much concern because of its high morbidity and mortality. The hallmark of CHF is the progressive dilatation of the left ventricle, thinning of the left ventricular wall leading to increased wall stress and increased myocardial oxygen consumption. Applying Laplace's law, utilizes a tissue engineering strategy to increase wall thickness and reduce chamber volume, resulting in a decrease in wall stress and improved left ventricular function. The present review primarily focuses on the rationale for an tissue engineering approach for this treatment of CHF and experiment results of the Algisyl-LVR program are presented treatment of heart failure.

**Key words** Algisyl-LVR; chronic heart failure; mechanism

慢性心力衰竭(CHF)仍然是全球发病率和病死率较高的一类疾病,目前统计结果表明该病在全球45岁以上人群发病率为3%~5%<sup>[1]</sup>。我国由于人口老龄化问题突出,加上冠心病、高血压、糖尿

病等疾病的患病人群基数巨大,CHF的发病率还在快速增长<sup>[2]</sup>。

目前治疗CHF的主要方法有利尿剂降低心脏容量负荷、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻断剂(ARB)抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)激活、 $\beta$ 受体阻滞剂抑制交感神经活性、洋地黄正性肌力作用等<sup>[3]</sup>。对于终末期CHF的治疗,以上药物治疗效果有限,目前可以运用于临床的方法仅为心脏移植和左心室辅助装置,然而,心脏移植又因心脏供体稀缺而受到极大的限

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170133, 81200088, 81470387);宜昌市科技研究与开发项目(No: A12301-01);三峡大学研究生科研创新基金(2015CX098);湖北省首届医学领军人才基金

<sup>1</sup>三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院心内科(湖北宜昌,443003)

<sup>△</sup>审校者

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

- particle[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9:1191-1199.
- [6] ZHU F, LIAO Y H, LI L D, et al. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (AT1) vaccine ATR12181 in spontaneously hypertensive rats[J]. Cell Mol Immunol, 2006, 3:107-114.
- [7] LI LD, TIAN M, LIAO Y H, et al. Effect of active immunization against angiotensin II type 1 (AT1) receptor on hypertension & arterial remodelling in spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. Indian J Med Res, 2014, 139: 619-624.
- [8] CHEN X, QIU Z H, YANG S J, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against at1 receptor in hypertensive animals[J]. Hypertension, 2013, 61: 408-416.
- [9] KORIYAMA H, NAKAGAMI H, NAKAGAMI F, et al. Long-Term Reduction of High Blood Pressure by Angiotensin II DNA Vaccine in Spontaneously Hypertensive Rats[J]. Hypertension, 2015, 66:167-174.

(收稿日期:2015-06-30)