

脑啡肽酶抑制剂：心血管治疗领域的新利器

张峰¹ 王彦欧²

[摘要] 脑啡肽酶抑制剂(又称中性内肽酶抑制剂)是一种新型的,具有潜在改善患者心血管疾病转归的药物。脑啡肽酶抑制剂可增加钠尿肽系统活性,增加尿钠排泄、利尿以及抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)的作用。因此,该药对慢性心衰、高血压和慢性肾病的RAS激活状态具有治疗作用。早期的脑啡肽酶抑制剂与血管紧张素转化酶抑制剂结合物由于其无法接受的血管性水肿发生率而终止。然而,新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂——LCZ696,经大量的研究显示对心血管疾病具有有益作用。

[关键词] 脑啡肽酶抑制剂;钠尿肽系统;LCZ696

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.04.023

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Neprilysin inhibition-the new cardiovascular therapeutic weapon

ZHANG Feng WANG Yanou

(Department of Cardiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

Corresponding Author: WANG Yanou, Email:wyowys@126.com

Summary Neprilysin inhibition (NEPi), also known as neutral endopeptidase inhibition, is a new therapeutic strategy with potential to improve outcomes for patients with cardiovascular disease. NEPi enhances the activity of natriuretic peptide systems leading to natriuresis, diuresis and inhibition of the renin-angiotensin system (RAS), which could act as a potentially beneficial counter-regulatory system in states of RAS activation such as chronic heart failure (HF), hypertension and chronic kidney disease. Early NEPi drugs combined with angiotensin converting enzyme inhibitors were associated with unacceptable rates of angioedema and, therefore, withdrawn. However, a new class of drug called angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi) has been developed. One such drug, LCZ696, has shown substantial benefits in trials in cardiovascular disease.

Key words neprilysin inhibition; natriuretic peptide system; LCZ696

脑啡肽酶(Neprilysin)是钠尿肽降解的关键酶,广泛分布于脑、血管内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞以及中性粒细胞,尤其是肾小管近段刷状缘。抑制脑啡肽酶作用可使钠尿肽降解减少,钠尿肽水平升高,达到血管扩张和尿钠排泄作用。本文将对脑啡肽酶抑制剂的相关研究进行综述。

1 钠尿肽系统和脑啡肽酶抑制剂

钠尿肽系统(natriuretic peptide system, NPs)包括心房钠尿肽(ANP)、脑钠肽(BNP)以及C型钠尿肽(CNP)。静脉压升高可引起心房拉伸,导致心肌细胞合成和释放ANP、BNP增加,并且在肾脏表达的ANP前体可以产生一种来源于小管细胞远段的尿舒张肽(URO)。CNP主要是在内皮细胞和肾小球上皮细胞表达。3种钠尿肽都会经历多步分裂过程才能形成活性肽。NPs通过与NP受体(NPRs)结合发挥生理学作用,ANP、BNP与NPR-鸟苷酸环化酶A, CNP与NPR-鸟苷酸环化酶B结合引起环磷酸鸟苷(cGMP)信号转导,激活蛋白激酶G,从而发挥生理学效应^[1]。

脑啡肽酶是NPs降解的关键酶,其降解NPs的强度依次为CNP>ANP>BNP。然而,脑啡肽酶不仅可以降解NPs,还可降解与NPs作用相反

的物质,例如内皮素-1、激肽,阿片肽、P物质、乙型淀粉样蛋白以及胃泌素^[2]。重要的是,脑啡肽酶可将Ang I水解为Ang1-7,而Ang1-7可以拮抗Ang II,从这个方面上脑啡肽酶具有心血管保护作用。如果脑啡肽酶抑制剂靶向作用于NPs,具有增加血管扩张和尿钠排泄的作用。然而,事实上脑啡肽酶可分解代谢多种物质,这就意味着脑啡肽酶抑制剂会产生比预期差的作用。因此,为了使脑啡肽酶抑制剂起到人们预想的治疗作用,需要结合其他血管活性肽抑制剂。

2 脑啡肽酶抑制剂的发展历程

坎沙曲^[3]是第1个强效的口服脑啡肽酶抑制剂,剂量依赖性地增加血浆中ANP,增加尿钠排泄以及cGMP,同时也增加了循环中Ang II浓度,因此,其对高血压患者的降压作用被升高的Ang II所抵消。在一项严重心力衰竭(心衰)犬模型中,运用坎沙曲后尿钠排泄增加^[4]。临床研究显示,坎沙曲可增加ANP、BNP水平,促进尿钠排泄,但是,全身性和肺血管阻力无变化。脑啡肽酶抑制剂未达到预期治疗效果可能与其破坏Ang II降解,RAS和交感神经系统活性上调有关。为了克服这个不利因素,研究者们试图将脑啡肽酶抑制剂与RAS抑制剂合用以达到心肾保护作用。

2.1 脑啡肽酶抑制剂/血管紧张素转换酶抑制剂(NEPi/ACEI)

NEPi/ACEI又称为血管肽酶抑制剂(va-

¹天津市第一中心医院心内科(天津,300192)

²天津市第一中心医院健康查体科

通信作者:王彦欧, E-mail:wyowys@126.com

sopeptidase inhitors, VPIs)。近来人们研发了较多此种混合物,并将之运用于临床(表 1),其中奥马曲拉是研究较为深入的一种血管肽酶抑制剂。

奥马曲拉对 ACE 及 NP 抑制强度相当。临床前期研究显示奥马曲拉可以改善心功能不全、延缓心脏重构、改善生存率,并且可显著降低各种高血压模型的血压。健康受试者对奥马曲拉具有较好的耐受性,服用后 ANP 和 cGMP 增加,尿排泄显著增加^[5]。奥马曲拉还可以通过强效的血管紧张素转化酶抑制作用,降低 Ang II,降低血压。OC-TAVE 研究^[6]显示奥马曲拉组可显著降低收缩压,并且血压控制达标率明显优于依那普利。而 IMPRESS 研究^[7]显示,奥马曲拉减少了死亡复合终点和住院率,改善了纽约心功能分级Ⅲ-Ⅳ级患者的心功能。OVERTURE 研究^[8]比较了依那普利(10 mg,1 天两次)和奥马曲拉(40 mg,1 天 1 次)发生主要终点事件(死亡、因心衰住院)的差异,随访发现两组之间主要终点事件的发生无统计学差异,而奥马曲拉 1 天两次组较依那普利组主要终点事件发生率明显减少。此外,奥马曲拉的肾脏效应包括显著增加肾血流,减少滤过分数,因此,具有肾脏保护以及减慢慢性肾病进展的作用。

尽管奥马曲拉在心肾方面具有较好的保护作用,但是,在研究过程中,研究者们发现少部分受试对象服用奥马曲拉发生血管源性水肿,其机制可能与脑钠肽抑制剂减少缓激肽降解有关。

表 1 VPI 相关临床研究
Table 1 VPI related clinical research

VPI	研究对象	研究年份
MDL-100240	健康人群	2000
山帕曲拉	高血压人群	1998~1999
法西多曲	高血压人群	2000
奥马曲拉(BMS-186716)	高血压,心衰和心血管病	1999~2004

2.2 ACE、NEP 和内皮素转化酶三联抑制剂

内皮素(ET)-1 是一种多效能的血管收缩剂,能够加速心衰及其他心血管疾病进展。血浆中 ET-1 水平能强烈预示心血管疾病的死亡率,并且心衰患者 ET-1 产生明显增加。内皮素转化酶(ECE)抑制剂能够降低 ET-1 水平,心衰研究中 ECE 抑制剂(ECEi)不仅可以改善心肾功能,还可使其他重要神经内分泌激素(如 AngII,肾素,醛固酮)减少^[9]。以生理学关联角度来看,ECE 可以裂解 NPs,ECEi 可即刻增加 NPs 和抑制内皮素水平^[10]。

既往研究显示 ECEi 对急性心衰患者有有利的血流动力学改变,但无长期数据支持。双重 ECE/NEP 抑制剂可以改善心梗后心衰模型心室重构以

及功能不全。SLV-306^[11](ECE/NEP 抑制剂,又称达格鲁曲)能够降低心衰患者左室充盈压,并且随着时间推移能够减少血浆 ET-1 水平,以及逆转病理性心脏重构。近来的研究显示 SLV-338^[12](ECE/NEP 抑制剂)能够预防高血压性心肌纤维化。此后,三联的 ACE/ECE/NEP 抑制剂也被研发用于抑制 Ang-II,ET-1 合成以及增加血管舒张因子(NPs,缓激肽,肾上腺髓质素)。在一项心梗后心衰的大鼠模型中发现^[13],三联 ACE/ECE/NEP 抑制剂与单独的 ACEi 或 ECE/NEP 抑制剂相比可明显改善左室结构和功能。

尽管三联 ACE/ECE/NEP 抑制剂能够起到较好的作用,但仍缺乏随机临床研究支持。可能是由于研究者们对血管肽酶抑制剂安全性的考虑,使得这些研究止步不前。基于上述对血管肽酶抑制剂安全性的担忧,研究者在考虑有效性的同时兼顾安全性,将 NEPi 与血管紧张素受体拮抗剂(ARB)联用(ARNi),由诺华公司研发的第 1 个 NEPi/ARB-LCZ696 取得了可喜的临床效果。

3 LCZ696 的临床研究

ARB 由于对缓激肽的影响较小,因此发生血管源性水肿的概率明显低于 ACEi。基于这个原因,双重血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNi)应运而生。LCZ696 是第 1 个双重血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,它是 ARB 成分(缬沙坦)与 NEP 抑制剂前体药(AHU377)1:1 结合形成的复合物。口服 LCZ696 后可分成两种单独的成分,AHU377 的半衰期较短,经酶解后形成活性 NEPi-LBQ657^[14-15]。在健康受试者的研究中,AHU377 0.5~1.1 h 达到血浆峰浓度,而其活性产物 LBQ657 需 1.8~3.5 h 达到峰浓度。

3.1 高血压方面的研究

2010 年柳叶刀杂志^[16]发表了一项关于 LCZ696 治疗高血压的研究,该研究纳入 1 328 例高血压患者,比较不同剂量 LCZ696(100,200,400 mg)、缬沙坦(80,160,320 mg)、AHU377(200 mg)以及安慰剂之间的降压效果。主要终点事件设定为 8 周后平均坐位舒张压与基线血压的变化。随访 8 周后 LCZ696 三种不同剂量组的舒张压减低幅度明显优于 3 种不同剂量的缬沙坦组(平均下降值 2.17 mmHg,95% CI 1.06~3.28, P<0.000 1)。单剂量成对比较结果显示,每个剂量的 LCZ696 均比对应剂量的缬沙坦的收缩压和舒张压降低明显,随着 LCZ696 剂量增加,收缩压和舒张压降低的幅度增加。LCZ696 组血浆中 ANP, cGMP 水平显著升高。此外,LCZ696 组蛋白尿比安慰剂组明显减少,但与对应剂量缬沙坦组比较无明显差异。受试者对 LCZ696 的耐受性较好,无血管源性水肿发生。

近来正在进行一项关于 LCZ696 对亚洲高血压人群(中国、日本、韩国、泰国)影响的研究,研究对象选择单用 RAS 抑制剂不敏感的人群^[17]。该研究(PARAMETER)为多中心、前瞻性研究,预计结果将于 2015 年公布^[18],其目的在于比较 LCZ696 与奥美沙坦对老年人中心动脉血流动力学及动脉僵硬度的影响,共纳入了 432 例年龄 >60 岁收缩压 ≥ 150 且 <180 mmHg 的高血压患者。此外,近期公布的一项日本研究也显示 LCZ696 对高血压合并慢性肾病患者同样具有显著的降压作用,并且不损害肾功能^[19]。

3.2 心衰方面的研究

PARAMOUNT 是近来公布的比较 LCZ696 与缬沙坦对射血分数保留性心衰(HFpEF)影响的一项研究,该研究随机纳入了 301 例 HFpEF 患者^[20],研究的主要终点是 12 周后 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的变化。经过 12 周随访,LCZ696 组 NT-proBNP 明显下降(变化比值是 0.77,95% CI 0.64~0.92, $P=0.005$),并且显著改善了纽约心功能分级以及左房大小。该研究进一步证实了 LCZ696 较好的药物耐受性,无血管源性水肿发生。此外,LCZ696 可减少心衰患者高灵敏肌钙蛋白 T(TnT)水平,减少射血分数保留心衰患者的心肌损伤^[21]。

2014 年 ESC 年会上公布的 PARADIGM-HF 研究^[22-24]是一项多中心、随机双盲研究,比较了 LCZ696 与依那普利对心衰总体死亡率与发病率的影响,该研究共纳入 8 442 例纽约心功能分级 II~IV 级的心衰患者,射血分数 40%左右,服用最大耐受剂量的 LCZ696(200 mg,1 天两次)或依那普利(10 mg,1 天两次)。研究的主要终点是因心血管原因导致的死亡以及因心衰住院的复合事件,该研究主要比较了 LCZ696 与依那普利组因心血管事件导致的死亡率的差异。此研究因 LCZ696 压倒性的优势而提前终止。中位随访 27 个月的结果显示,LCZ696 组有 914 例(21.8%)患者,依那普利组有 1 117 例(26.5%)患者发生主要终点事件(LCZ696 的风险比是 0.80,95% CI 是 0.73~0.87, $P<0.001$);LCZ696 组与依那普利组分别有 711 例(17%)、835 例(19.8%)患者死亡(死亡风险比 0.84,95% CI 是 0.76~0.93, $P<0.001$),而在这些患者中,分别有 558(13%)例、693 例(16.5%)因心血管原因死亡(风险比 0.80,95% CI 0.71~0.89, $P<0.001$)。此外,与依那普利组相比,LCZ696 组减少 21% 因心衰住院的风险($P<0.001$)并且可以减少症状和因心衰导致的体力受限($P=0.001$)。近期,PARADIGM 的研究者发现,与依那普利组相比,LCZ696 显示了额外的临床益处,包括减少了心衰的强化治疗需求、因心衰急

诊入院的比例、正性肌力药物的使用以及心脏移植^[25]。

另一项比较 ARNi 与 ARB 对射血分数保留性心衰影响的前瞻性研究(PARAGON-HF)^[26]目前仍在进行中,该研究预计纳入 4 300 例 HFpEF 患者,比较 LCZ696 与缬沙坦的心血管死亡及因心衰再入院的复合终点事件。

3.3 慢性肾脏病方面的研究

目前尚无关于 ARNi 对慢性肾病的大型临床研究,关于 ARNi 对慢性肾病的数据主要来源于动物研究以及 ARNi 心衰研究肾脏转归的结果。

PARAMOUNT 研究 36 个月随访结果显示,LCZ696 组的 eGFR 较缬沙坦组降低,降低了 $1.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ($P=0.007$)。但是,LCZ696 组蛋白尿增加了 1 mg/mmol,缬沙坦组蛋白尿无变化($P=0.02$)。LCZ696 组尿蛋白/肌酐明显升高^[26-27]。

现有的研究结果已经显示了 ARNi 在慢性肾脏病方面的潜在优势,减慢慢性肾脏病的进程。因此,英国心肾保护 III 研究(UKHARP-III)设计比较 LCZ696 与厄贝沙坦对伴有蛋白尿的慢性肾脏病的影响,该研究预计入选 360 例伴有蛋白尿的慢性肾病患者(蛋白尿/肌酐比值 >20 mg/mmol 以及 eGFR ≥ 20 且 $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),旨在评估 LCZ696 治疗慢性肾脏病的短期安全性及有效性。

4 总结及展望

NP 在心血管系统具有非常有益的作用。血管肽酶抑制剂可增加钠尿肽浓度,达到心肾保护作用,但由于其引起血管源性水肿,因此使得 VPi 的许多研究难以继续。近年来的 ARNi 克服了 VPi 不良反应的障碍,在高血压及心衰领域都取得了令人振奋的结果。但目前仍缺乏关于慢性肾病的大规模临床证据,需要在此方面进一步努力,并拓宽 ARNi 其他方面的适应证。

参考文献

- [1] MANGIAFICO S, COSTELLO-BOERRIGTER L C, ANDERSEN I A, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics[J]. Eur Heart J, 2013, 34:886-893c.
- [2] CAMPBELL D J. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? [J]. Hypertension, 2003, 41: 383-389.
- [3] ANDO S, RAHMAN M A, BUTLER G C, et al. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin [J]. Hypertension, 1995, 26:1160-1166.
- [4] MARTIN F L, STEVENS T L, CATALIOTTI A, et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure[J]. Kidney Int, 2005, 67: 1723-1730.
- [5] WEBER M A. Vasopeptidase inhibitors[J]. Lancet,

- 2001;358:1525—1532.
- [6] KOSTIS J B, PACKER M, BLACK H R, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension; the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17:103—111.
 - [7] ROULEAU J L, PFEFFER M A, STEWART D J, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure; IMPRESS randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356: 615—620.
 - [8] PACKER M, CALIFF R M, KONSTAM M A, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure; the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106: 920—926.
 - [9] WADA A, OHNISHI M, TSUTAMOTO T, et al. Chronic effects of an endothelin-converting enzyme inhibitor on cardiorenal and hormonal function in heart failure[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103 (Suppl 1): 254S—257S.
 - [10] NAKAYAMA K, EMOTO N, SUZUKI Y, et al. Physiological relevance of hydrolysis of atrial natriuretic peptide by endothelin-converting enzyme-1[J]. *Kobe J Med Sci*, 2012, 58: E12—18.
 - [11] EMOTO N, RAHARJO S B, ISAKA D, et al. Dual ECE/NEP inhibition on cardiac and neurohumoral function during the transition from hypertrophy to heart failure in rats[J]. *Hypertension*, 2005, 45: 1145—1152.
 - [12] KALK P, SHARKOVSKA Y, KASHINA E, et al. Endothelin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor SLV338 prevents hypertensive cardiac remodeling in a blood pressurein- dependent manner[J]. *Hypertension*, 2011, 57:755—763.
 - [13] MELLIN V, JENG A Y, MONTEIL C, et al. Triple ACE-ECE NEP inhibition in heart failure; a comparison with ACE and dual ECE-NEP inhibition[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 46:390—397.
 - [14] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure; rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15:1062—1073.
 - [15] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 401—414.
 - [16] RUILOPE L, DUKAT A, BÖHM M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. *Lancet*, 2010, 375:1255—1266.
 - [17] KARIO K, SUN N, CHIANG F T, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension; a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Hypertension*, 2014, 63:698—705.
 - [18] WILLIAMS B, COCKCROFT J R, KARIO K, et al. Rationale and study design of the prospective comparison of angiotensin receptor neprilysin inhibitor with angiotensin receptor blocker measuring arterial stiffness in the elderly (PARAMETER) study[J]. *BMJ Open*, 2014, 4:e004254.
 - [19] ITO S, SATOH M, TAMAKI Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction[J]. *Hypertens Res*, 2015, Feb 19, doi: 10.1038/hr.2015.1.
 - [20] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction; a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380:1387—1395.
 - [21] JHUND P S, CLAGGETT B L, VOORS A A, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7:953—959.
 - [22] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure; rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15:1062—1073.
 - [23] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:993—1004.
 - [24] VARDENY O, MILLER R, SOLOMON S D. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2:663—670.
 - [25] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131:54—61.
 - [26] VARDENY O, TACHENY T, SOLOMON S D. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94: 445—448.
 - [27] VOORS A A, GORI M, LIU L C, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17:510—517.
 - [28] JUDGE P, HAYNES R, LANDRAY M J, et al. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 18: 1—6.