【应用评价】　　· 综 述 ·

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的应用

马　岚，潘晔生*

（同济大学附属东方医院心内科，上海 200120）

摘要：血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂（ARNI）是近年来心力衰竭治疗上最重要的发现，目前国内外 ARNI 的使用率仍很低。本文就 ARNI 的研发背景、作用机制以及临床研究结果等方面作一全面阐述。

关键词：血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂；沙库巴曲缬沙坦；心力衰竭

中图分类号：R541.6^{+}1；R972^{+}.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）09-S37-04

DOI：10.13683/j.wph.2018.09.016

Application of angiotensin receptor and neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure

MA Lan, PAN Ye-sheng*

(*Department of Cardiology, Oriental Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China*)

Abstract: Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor（ARNI） is the most important discovery in the treatment of heart failure in recent years, but the use of ARNI at home and abroad is still very low. In this paper, the background, mechanism and clinical research results of ARNI are discussed.

Key words: angiotensin receptor and neprilysin inhibitor; sacubitril valsartan; heart failure

心力衰竭（HF）的神经内分泌发病机制是一个里程碑式的发现，针对交感神经（SNS）激活的β受体阻断剂和针对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）的血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）、醛固酮拮抗剂能显著改善 HF 患者的预后，已成为 HF 治疗的基石。但即使给予了“最适治疗”，HF 的死亡率、致残率仍很高，新的治疗靶点研发依旧迫切[1]。血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂（ARNI）是近年来 HF 治疗上最重要的发现，本文就 ARNI 的研发背景、作用机制以及临床研究结果等方面作一全面阐述。

1　研究背景

近年来的研究发现，除了交感神经系统和 RAAS 系统激活之外，利钠肽系统（NPs）的失衡也是 HF 的重要发病机制。NPs 包括心房利钠肽（ANP）、B 型利钠肽（BNP）、C 型利钠肽（CNP）、树眼镜蛇属利钠肽（DNP）以及利尿素，其中 ANP 和 BNP 是最重要的利钠肽（NP），它们作用于利钠肽受体 -A（NPR-A），激活环磷酸鸟苷 / 蛋白激酶 G（cGMP/PKG）信号通路，产生利尿、扩血管、抑制 RAAS 和 SNS、抗凋亡、抗细胞增殖以及血管再生等一系列有益的心脏保护作用。NP 的代谢主要通过 NPR-C 和脑啡肽酶（NEP）途径，研究发现，NPR-C 主要承担 ANP 和 CNP 的代谢，而 BNP 多数由 NEP 途径代谢。NPR-C 和 NEP 降解途径的相互关系还存在争议，一般认为机体在正常情况下，NPR-C 代谢作用大于或等于 NEP 途径，但在病理情况下（如 HF），NEP 代谢会转变为主要途径[2]。

HF 进展时，NP 分泌激活，但这一反应并不足以对抗因 RAAS 和 SNS 激活的所产生血管收缩及水钠潴留效应。进一步研究发现，虽然重症 HF 患者采

收稿日期：2018-04-20；**修回日期：**2018-07-17

作者简介：马　岚，副主任医师，药物临床试验专业组质控员。专业特长：心力衰竭的药物治疗。

通信作者：潘晔生，副主任医师，医学博士。专业方向：起搏电生理，心力衰竭的药物/非药物治疗。

基金项目：上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助(PWZxq2017-05)。

用免疫法检测可检出血 BNP 水平明显升高，但采用逆向高效液相色谱法或质谱仪却只能检测到很低浓度的 BNP32，提示重症 HF 患者具生物活性的 BNP 分泌明显不足。此外，重症 HF 患者和 HF 动物模型均显示对内源性或外源性 NP 的反应性差，利尿、利钠作用减弱，提示存在 NP 抵抗。NP 抵抗的可能机制包括：① NEP 清除加速；② NPR-A 下降或受体后拮抗。因此，在 HF 的病程进展中可能存在与 2 型糖尿病胰岛素分泌类似的情况，即 NP 分泌相对不足，因此 NPs 的再平衡可能是 HF 治疗的另一重要靶点 [2-3]。

2 NP 治疗 HF 的临床探索

外源性 NP 如重组人脑钠肽（rhBNP，新活素）和重组人心钠肽（rhANP，Carpertitde）已应用于临床，分别获得美国食品药品管理局（FDA）和日本批准用于急性 HF 的治疗，但两者都只能改善患者的血流动力学状况和症状，对生存率改善并无益处，由于给药途径的问题，也不适合慢性 HF 患者的长期治疗 [2]。

通过抑制 NEP 以减少 NP 降解是可行的治疗方向，但由于 NEP 的作用底物很多，除了 NP 外，还包括血管紧张素Ⅰ、血管紧张素Ⅱ、缓激肽、P 物质、肾上腺髓质素、内皮素 -1 等多种活性物质，因此单纯抑制 NEP 可导致其他有害因子的增加从而抵消了 NP 的正性作用。第一个纯 NEP 抑制剂坎沙曲（candoxatril）的临床研究也的确未证实其能对高血压和 HF 患者产生临床获益 [4]。

为了对抗单纯 NEP 抑制所导致的血管紧张素增多，血管紧张素转化酶（ACE）/NEP 双重抑制是一个可尝试的解决方案。动物试验结果显示，奥马曲拉能显著改善心功能、降血压、抑制心室重构和心脏纤维化。然而 OVERTRUE 研究却发现，奥马曲拉与依那普利相比会明显增加 HF 患者血管性水肿及低血压的发生率而遭到 FDA 拒批，这是由于 ACE 和 NEP 都是缓激肽降解的重要途径，ACE/NEP 双重抑制必然导致缓激肽水平的明显上升，从而增加血管性水肿发生率 [5]。

ARB 作用于 AT1 受体，并不会导致缓激肽升高，因此联合 ARB 和 NEP 抑制剂治疗 HF 是一个合理的选择。沙库巴曲缬沙坦钠片（诺欣妥）是目前第一个也是惟一一个上市应用于临床的 ARNI，它是 NEP 抑制剂沙库巴曲和 ARB 缬沙坦的复方制剂。沙库巴曲是一种前体药物，在体内脱乙酯后成为有活性的 NEP 抑制剂 LBQ657 [6]。沙库巴曲大部分由肾脏代谢，对于慢性肾脏病（CKD）患者存在蓄积风险。和 ACEI 相比，ARNI 具有额外的升高 BNP 浓度、扩血管、利尿、利钠作用，并能降低蛋白尿、改善局灶 / 节段性肾小球硬化、改善微循环 [7]。目前还很难确认 ARNI 的额外获益是直接作用于心脏的结果，还是其扩血管、肾脏保护作用带来的间接心血管获益。

3 用于射血分数下降的心力衰竭（HFrEF）的临床研究

3.1 PARADIGM-HF 研究

ARNI 被认为是近十五年来 HF 治疗领域的重大突破，这主要是基于 PARADIGM-HF 研究的结果。PARADIGM-HF 是一项随机双盲对照研究，入选了 8 442 例 HFrEF 患者［左心室射血分数（LVEF）＜ 35% ～ 40%，NYHA Ⅱ～Ⅳ级］，研究组患者服用沙库巴曲缬沙坦（起始剂量：每次 100 mg，一日 2 次，靶剂量：每次 200 mg，一日 2 次），对照组患者服用依那普利（靶剂量：每次 10 mg，一日 2 次）。到 2014 年 3 月，由于研究组的终点事件明显低于依那普利组，研究被独立数据监测委员会提前终止。研究结果显示，在心血管死亡 / 首次 HF 住院联合终点以及全因死亡率上，沙库巴曲 / 缬沙坦明显优于依那普利 [8-10]。

在安全性方面，虽然研究组的低血压发生率高于依那普利组（14.0% 对 9.2%，$P < 0.001$），但两组低血压停药率并没有显著差异（0.9% 对 0.7%，$P = 0.38$）。研究组的肾功能不全及高血钾的发生率要低于对照组，而两组血管性水肿发生率都很低（＜ 0.5%）[11]。由于 NEP 只是 β 淀粉样蛋白 20 种代谢酶中的一个，尽管有学者担心长期使用沙库巴曲可能导致患者的认知功能障碍，但在 PARADIGM-HF 研究中并未观察到研究组有此趋势 [12]。

有专家指出 PARADIGM-HF 中研究组明显占优是否与对照组依那普利的靶剂量偏低（一日 20 mg

而非 40 mg）有关，然而 CONSENSUS 研究虽然依那普利靶剂量是 40 mg，但实际平均剂量仅为 18.6 mg，还低于 PARADIGM-HF 中对照组的实际平均剂量（18.9 mg）[13]。

3.2 指南推荐与用法用量

基于 PARADIGM-HF 研究的阳性结果，2015 年美国 FDA 和欧盟委员会（EC）都批准了沙库巴曲缬沙坦钠片用于 HFrEF 的治疗，2017 年 7 月，沙库巴曲缬沙坦钠片正式获国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准，用于 HFrEF 成年患者。2016 年美国心脏病学会 / 美国心脏协会 / 美国心力衰竭学会（ACC/AHA/HFSA）共同发布的“新药物治疗心力衰竭指南”将 ARNI 列为与 ACEI/ARB、β 受体阻断剂、醛固酮拮抗剂同等的慢性 HFrEF 首选药物（Ⅰ类推荐 B-R 证据）；并且对于有症状的 NYHA Ⅱ - Ⅲ级慢性 HFrEF 患者，指南推荐使用 ARNI 替代 ACEI 或 ARB 以期进一步降低死亡率和致残率（Ⅰ类推荐 B-R 证据）[14]。而 2016 年欧洲心脏病学会（ESC）“急慢性心力衰竭诊断和治疗指南”也推荐 ARNI 替代 ACEI 应用于经“最适治疗”后仍有 HF 症状的 HFrEF 患者（Ⅰ类推荐 B 级证据）[15]。

目前沙库巴曲缬沙坦片（诺欣妥）的处方适应证是降低 NYHA Ⅱ～Ⅳ级的慢性 HFrEF 患者心血管死亡和 HF 住院风险。国外剂型有 50 mg（沙库巴曲 24 mg/ 缬沙坦 26 mg），100 mg（沙库巴曲 49 mg/ 缬沙坦 51 mg）和 200 mg（沙库巴曲 97 mg/ 缬沙坦 103 mg）。推荐起始治疗剂量为每次 100 mg，一日 2 次，如患者既往没有或只服用低剂量 ACEI/ARB，则推荐起始剂量为每次 50 mg，一日 2 次。如能耐受，每 2 ～ 4 周倍增剂量直到靶剂量每次 200 mg，一日 2 次。如果是替代 ACEI 治疗，则建议在 ACEI 停用 36 h 后开始服用。禁忌证：①对沙库巴曲和缬沙坦任一成分有过敏史；②既往 ACEI/ARB 治疗后有血管性水肿病史；③联用 ACEI。不良反应有：低血压、高血钾、咳嗽、头晕和肾功能损害 [1]。

3.3 其他关于 ARNI 的临床研究

虽然 FDA 批准了沙库巴曲缬沙坦钠片用于 NYHA Ⅱ - Ⅳ级慢性 HFrEF 患者的治疗，但实际上 PARADIGM-HF 研究的入组患者中 NYHA Ⅳ级的仅占 0.8%，因此有必要开展进一步研究证实 ARNI 在严重 HF 患者中的治疗价值。LIFE 研究是一项随机双盲对照研究，拟入选 400 例 LVEF ＜ 35% 的 NYHA Ⅳ级患者，研究组和对照组分别给予沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦治疗，逐渐加量到最大可耐受剂量。主要研究终点是患者治疗后 4、8、12、24 周血 NT-proBNP 值与基线 NT-proBNP 值的差异。

PIONEER-HF 研究是一项多中心对照临床研究，旨在评估 ARNI 是否可作为初诊 HF 患者的首选治疗方案。入选对象是初次诊断的 HFrEF 住院患者，待病情稳定后分别给予沙库巴曲缬沙坦和依那普利，主要研究终点是治疗后 4 周和 8 周的 N 末端脑钠肽前体（NT-proBNP）变化值 [1]。

此外，中国的沙库巴曲 / 阿利沙坦钠片（S086，信立泰）绕开了专利保护，成功申请为抗 HF 1 类新药，已完成 Ⅲ 期临床 [1]。

4　用于射血分数正常的心力衰竭（HFpEF）的临床研究

PARAMOUNT 研究入选的是射血分数（EF）≥ 45% 的 HFpEF 患者，既往有 HF 临床表现且伴有 NT-proBNP 升高。研究入组了 301 例患者，双盲随机分为沙库巴曲缬沙坦组（149 例）和缬沙坦组（152 例）。研究结果显示，治疗 12 周后，两组的 NT-proBNP 值均较基线下降，继续治疗至 36 周时，虽然沙库巴曲缬沙坦组的 NT-proBNP 值有进一步下降，但未达到统计学差异（P ＝ 0.20）。此外，36 周时沙库巴曲缬沙坦组的左心房容积及直径较对照组有显著下降，心功能 NYHA 分级也有所改善，但 EF 值、心室容积以及其他舒张功能指标两组比较差异无统计学意义 [16]。PARAGON-HF 研究也是一项针对 HFpEF 的研究，入选了 4 800 例患者，计划随访 57 个月，主要研究终点是心血管死亡和 HF 住院，试验分组同样是沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组，其研究结果值得期待 [1]。

5　用于心肌梗死后的临床研究

既然 ACEI/ARB 都已被证实能够抑制心肌梗死后心室重构并降低死亡率，NPs 也具有心肌梗

死后心脏保护功效，那么血管紧张素受体和 NEP 双重抑制理应能改善心肌梗死后患者的临床结局。PARADISE-MI 是一项正在进行中的研究，入选的是急性心肌梗死合并 LVEF ≤ 40% 和 /（或）伴有需要静脉用药肺淤血的患者。随机双盲分组为沙库巴曲缬沙坦组和雷米普利组，主要研究终点是心血管死亡、HF 住院率及门诊 HF 治疗的联合终点[1]。

6 结论

ARNI 开辟了 HF 的一个新的治疗方向，即使已经给予了“最适治疗”（ACEI/ARB、β 受体阻断剂、醛固酮拮抗剂、伊伐布雷定），将慢性 HFrEF 患者的 ACEI/ARB 替换为 ARNI 仍能进一步降低心血管死亡率和其他终点事件。由于习惯和认识问题，目前国内外 ARNI 的使用率仍很低，随着进一步的临床研究和总结，ARNI 有望获得更多的适应证，挽救更多的 HF 患者。

参考文献：

[1] Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, *et al*. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(6): 963-972.

[2] Fu S, Ping P, Wang F, *et al*. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure[J]. J Biol Eng, 2018, 12: 2.

[3] Chen HH Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both![J]. JACC, 2007, 49(10): 1089-1091.

[4] Galli A, Lombardi F. Neprilysin inhibition for heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(24): 2335.

[5] Packer M, Califf RM, Konstam MA, *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(8): 920-926.

[6] Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(10): 1029-1041.

[7] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, *et al*. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(1): 71-78.

[8] JJ Mcmurray, M Packer, AS Desai, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. New Eng J Med, 2014, 371(11): 993-1004.

[9] Claggett B, Packer M, McMurray JJ, *et al*. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2289-2290.

[10] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, *et al*. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. Circulation, 2015, 131(1): 54-61.

[11] Bohm M, Young R, Jhund PS, *et al*. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan(LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF[J]. Eur Heart J, 2017, 38(15): 1132-1143.

[12] Feldman AM. Neprilysin inhibition in the time of precision medicine[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(16): 409-414.

[13] Packer M. Love of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the time of cholera[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(16): 403-408.

[14] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, *et al*. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 1476-1488.

[15] 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 J Heart Fail, 2016, 18(8): 891-975.

[16] Solomon SD, Zile M, Pieske B, *et al*. Prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction(PARAMOUNT) investigators. 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(9851): 1387-1395.

（责任编辑：赵绪韬）