

血管肽酶抑制剂新药研发的进展

梁艳^{1,2}, 徐向伟¹, 赵专友^{1*}

1. 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 血管肽酶抑制剂是单一结构的化合物分子, 具有双重的抑制作用, 即抑制血管紧张素转化酶和中性内肽酶的活性。能降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性, 减少血管紧张素 II 及醛固酮的生成; 阻止中性内肽酶降解心房钠利尿肽、脑钠利尿肽等钠利尿肽及缓激肽, 从而产生利尿排钠、增加血管舒张性的作用, 其作用比单用血管紧张素转化酶抑制剂或中性内肽酶抑制剂更有效。主要概述了血管肽酶抑制剂的药理作用及新药研发情况。

关键词: 血管肽酶抑制剂; 血管紧张素转化酶; 中性内肽酶; 药理作用; 新药研发

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)05-0493-05

Research progress in new drugs of vasopectidase inhibitors

LIANG Yan^{1,2}, XU Xiang-wei¹, ZHAO Zhuan-you¹

1. Tianjin Centre for New Drug Safety Assessment and Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Vasopectidase inhibitors are a series of single structure compounds with dual inhibition, that is the inhibition of both angiotensin-converting enzyme (ACE) and neutral endopeptidase (NEP). Vasopectidase inhibitors could decrease the activity of renin-angiotensin-aldosterone system and restrain the generation of angiotensin II and aldosterone, prevent the neutral endopeptidase from degradation against natriuretic peptide, such as atrial natriuretic peptide and bradykinin-related peptides, thereby causing diuretic and natriuretic, increasing blood vessel diastolic function. The functions are more effective than those of ACE inhibitors or NEP inhibitors. This article mainly summarizes the pharmacological functions and new drug development of vasopectidase inhibitors.

Key words: vasopectidase inhibitors; angiotensin-converting enzyme (ACE); neutral endopeptidase (NEP); pharmacological actions; new drug research and development

血管内皮细胞和神经体液系统在调节血管张力和产生血管活性物质的结构及调节血细胞黏附两方面发挥了重要的作用。虽然神经内分泌系统在血管稳态中是必不可少的, 但它们在如高血压、冠心病和心脏衰竭等情况下会成为不良反应。血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 阻断肾素-血管紧张素系统和 β -受体阻滞剂抑制交感神经系统的临床成功例子表明神经体液阻断的重要性。研究发现在一些患者中血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 或中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 抑制剂单药治疗高血压或充血性心力衰竭的

不足作用, 且看到了两者合用后所期望的效果, 导致同时抑制这两种酶系统的药物的开发。NEP 是内皮细胞表面的锌金属肽酶, 具有与 ACE 类似的结构和催化部位。NEP 是钠利尿肽降解主要的酶途径。钠利尿肽系统可以被看作为肾素-血管紧张素系统的内源性抑制剂。ACE 和 NEP 的双重金属肽酶抑制剂称为血管肽酶抑制剂, 其代表药有奥马曲拉、法西多曲、山帕曲拉、GW660511X、MDL-100240、格莫曲拉、GW796406、CGS35601、AVE7688、S21402、CGS30008、RB105 等。血管肽酶抑制剂为治疗心力衰竭和高血压等心血管疾病提供了新的、有利的治疗策略。

收稿日期: 2012-06-16

作者简介: 梁艳 (1986—), 女, 湖南省耒阳市人, 硕士研究生, 研究方向为心脑血管药理学。Tel: 13682066253 E-mail: shijianyu@126.com

*通讯作者 赵专友 (1964—), 男, 研究员, 硕士生导师。Tel: (024) 84845267 E-mail: zhaozy@tjipr.com

1 药理作用

血管肽酶抑制剂是一类具有双重抑制作用的单一结构化合物分子，能同时抑制 ACE 和 NEP 的活性^[1]。具有增加血管舒张性、降低肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（renal-angiotensin-aldosterone system, RAAS）活性、提高体内钠利尿肽及缓激肽的浓度及活性的作用。

1.1 抑制血管紧张素转化酶活性

ACE 是一种广泛分布于人体内的含锌金属的肽酶，是 RAAS 中的限速酶，能够催化血管紧张素 I（Ang I）转化成为血管紧张素 II（Ang II）。Ang II 是 RAAS 的主要活性物质，不但具有强的血管收缩作用，使心室后负荷增加，致使心肌肥厚、纤维化、心室重构，终致心肌细胞死亡，而且可促进去甲肾上腺素（NE）、肾上腺素、血管加压素和醛固酮的释放，而醛固酮过高可致使自主神经系统功能失调。ACE 与激肽酶 II 为同一酶，而后者可降解具有扩张血管、拮抗 Ang II、抑制血管及心肌细胞生长作用的缓激肽。血管肽酶抑制剂可通过抑制 ACE 的途径，抑制 Ang II 的产生、增高缓激肽水平而发挥扩血管作用、改善心功能^[2]。

1.2 抑制中性内肽酶活性

钠利尿肽是一组调节血容量和血压的多肽激素，主要包括心房利钠肽（ANP）、脑利钠肽（BNP）和 C 型利钠肽（CNP）^[3]，共组成一个心血管内分泌系统。心房利钠肽是在血管容量增加、心肌张力升高时由心房反应性产生和分泌的，通过动脉和静脉扩张及肾脏钠、氯与水的排出量增加从而降低血管内容量和压力。ANP 还可减少 Ang II、肾素及 Ang II 刺激的醛固酮的释放，抑制交感神经系统的活性^[4]。BNP 最初是从猪脑中分离出来的，研究发现在心室压增加或心室容量扩大时，其主要在心室的心肌细胞中合成，其作用与 ANP 相似，具有拮抗 RAAS、促进利尿排泄、减少水钠潴留、抑制交感神经系统活性等作用。BNP 还能特异性地调节压力负荷和心室的收缩功能^[5]。CNP 主要由血管内皮分泌，不仅能舒张血管，且不受一氧化氮合酶抑制和内皮迁移的影响，可能是内源性抗损伤因素之一，在心血管疾病的发生、发展中有着重要的病理、生理意义。钠利尿肽主要被存在于内皮细胞表面的锌金属肽酶 NEP 降解。

NEP 为钠利尿肽的降解酶，是一种含金属的肽类激素降解酶，其上带有的锌原子处于酶的活性部

位。NEP 可作用于多肽的氨基端，使多肽链水解。NEP 广泛分布于内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、肾脏上皮细胞、纤维母细胞。其还存在于肺、肠、肾上腺、脑等。钠利尿肽主要被 NEP 降解，而且 NEP 还能催化肾上腺髓质和缓激肽^[6]。NEP 选择性抑制剂在体内外均具有降解血管肽的生物活性。血管肽酶抑制剂抑制 NEP 的活性，可以提高钠利尿肽及缓激肽的浓度，使血管扩张，心排出量增加，醛固酮水平下降并抑制 RAAS，降低心脏前、后负荷，延缓心肌重构，改善心力衰竭患者的心功能^[7]。

1.3 其他

血管肽酶抑制剂还可以提高体内缓激肽的浓度，而后者能增加体内 NO 的含量，抑制内皮素的基础合成，从而抑制血管平滑肌和内皮细胞增殖及其缩血管作用。

2 研究开发

2.1 奥马曲拉

1999 年 11 月 8 日在美国亚特兰大召开的美国第 72 届学术会议的心脏协会（AHA）卫星会上介绍了血管肽酶抑制剂奥马曲拉（Omapatrilat）的研究情况，引起与会者的极大兴趣。奥马曲拉由美国百时美施贵宝公司开发，在美国等十几个国家完成了心衰和高血压的 III 期临床试验，正处于注册前阶段。奥马曲拉是一个强效的血管肽酶抑制剂，能同时抑制 NEP 和 ACE，具有相似的效能，且是第一个这类新型心血管药物^[8]。奥马曲拉抑制 NEP 和 ACE 的抑制常数 K_i 分别是 9、6 nmol/L^[9]。奥马曲拉可抑制缩血管物质如 Ang II 的产生，并升高内源性血管扩张肽类，如 ANP、BNP 及缓激肽。Ang II 的减少可抑制血管收缩、钠潴留及心肌肥厚的作用，增加活性肽类物质可使血管扩张、增加钠排出量及抗心肌肥厚。其综合作用是降压、改善心功能和保护靶器官。奥马曲拉口服吸收快，0.5~2 h 可以达到峰浓度。其体内半衰期是 14~19 h，3~4 d 可以达到稳定浓度。其药动学与药效学作用与每日一次剂量有关^[10]。Dong 等^[11]研究发现，奥马曲拉对自发性高血压大鼠（SHR）的降压、改善心肌肥厚和心功能的作用明显优于福辛普利。在大鼠心肌梗死模型研究中发现，奥马曲拉可减弱心脏肥大和心肌间质性纤维化的发展及降低心肌细胞凋亡的速度^[12]。OCTAVE（the omapatrilat cardiovascular treatment versus enalapril）实验结果显示，奥马曲拉

能有效地降低血压,且作用比 ACE 抑制剂强。在 80 mg/d 奥马曲拉、10 mg/d 氨氯地平以及 20 mg/d 赖诺普利的临床试验中,高血压患者的血压可降至正常比率,Ⅰ期高血压分别为 71%、51%~60%和 51%,Ⅱ期高血压分别为 40%、17%~26%和 17%^[9]。临床研究表明,奥马曲拉的生物利用度良好,且有强效和长效的降压作用^[13],是很有前途的药物,能够更好地改善心力衰竭患者的心功能,有效延长心肌缺血患者运动持续时间。在与依那普利随机对照实验中,发现奥马曲拉能降低慢性心力衰竭及高血压患者的发病率及死亡率,但会出现血管性水肿不良反应^[14]。有研究表明,奥马曲拉在达到血浆药物峰浓度时可有效延长慢性稳定型心绞痛患者的运动持续时间,改善因需氧诱发的心肌缺血参数。

2.2 法西多曲

法西多曲(Fasidotril)由法国 Bioproject 公司开发,是 alat rioprilat 的口服前药。法西多曲抑制 ACE 和 NEP 的 IC₅₀ 值分别是 9.8、5.1 nmol/L^[15],目前处于Ⅲ期临床试验阶段。在心力衰竭模型中,用法西多曲进行长期治疗,能够改善心肌肥厚和提高存活率,且不降低血压^[16]。在动物实验中给转基因大鼠注射 alat rioprilat 能够降低血压,增加血浆 ANP、环磷酸鸟苷(cGMP)和肾素水平,增强肾脏排尿、排钠和 cGMP 的排泄,这些作用呈剂量相关性。可见法西多曲既能降压,又能显著改善肾功能。研究表明,法西多曲对肾素依赖性和容量依赖性高血压模型有很强效果,在轻、中度原发性高血压病人临床研究中,能持久降低血压^[17]。

2.3 山帕曲拉

山帕曲拉(Sampatrilat)是辉瑞和 Shire 公司开发的 ACE 和 NEP 双重抑制剂,正处于高血压和心衰的Ⅱ期临床研究阶段。山帕曲拉抑制 ACE 和 NEP 的 IC₅₀ 值分别是 1.2、8.0 nmol/L,是弱的 ACE 抑制剂,而对 NEP 有显著抑制作用。药理实验结果显示,其可通过抑制心室纤维化,缓解和逆转心室重构,并改善心衰时的血流动力学^[18],而且还能抑制 Ang I 的加压反应,降低平均动脉压,且能产生持久的利尿、利钠和 cGMP 的排泄作用。在Ⅱ期临床试验中,给予轻、中度高血压患者山帕曲拉后,呈现出剂量相关性的利尿及对 ACE 和 NEP 的抑制作用,且血压下降可维持至少 24 h。

2.4 GW660511X

GW660511X 由赞帮和葛兰素史克公司开发,

目前处于高血压和心力衰竭的Ⅱ期临床试验阶段。其具有良好的安全性和耐受性,并能同时抑制 ACE 和 NEP,增加血浆中 ANP、cGMP 和尿中 cGMP 的浓度^[19]。临床研究表明,当其剂量为 200 mg 时在轻、中度高血压患者中是一种有效的抗高血压作用,对 ACE 和 NEP 抑制的生物标志物有效^[20]。

2.5 MDL-100240

MDL-100240 由安内特公司开发,是 MDL100,173 的前药,目前正在进行高血压和心衰的Ⅲ期临床试验,其抑制 ACE 和 NEP 的 IC₅₀ 值分别是 0.08、0.11 nmol/L。临床研究表明,其能够减少 ACE 的活性及 Ang II 的浓度,同时增加血浆肾素活性和加强心房利钠肽的作用^[21]。注射本品后,尿钠排泄量增加,血管收缩压持续降低,能防止和逆转高血压引起的心室重构和代偿性心肌肥大。因此,MDL-100240 主要被开发用于高血压及充血性心力衰竭等心血管疾病的治疗。

2.6 格莫曲拉

格莫曲拉(Gemopatrilat)由百时美施贵宝公司开发,目前正处于高血压和心衰的Ⅱ期临床研究阶段。体外试验表明其能够强效且持久的抑制 ACE 和 NEP 的活性,降压效果良好^[22]。在低钠饮食期间,格莫曲拉呈肾保护作用,但效果比赖诺普利差^[23]。格莫曲拉以 49% 的生物利用度被人体所吸收。且在大鼠、狗、人 3 个种类的尿液和粪便样本中没有发现格莫曲拉,表明该化合物在体内代谢。在人尿和粪便中鉴定出的主要代谢产物也存在于大鼠和狗中,格莫曲拉在 3 个种类中的代谢非常相似^[24]。

2.7 艾尔帕曲

艾尔帕曲(Ilepatril, AVE7688)由赛诺菲-安万特公司开发,可改善神经血管和神经功能,目前正处于高血压的第Ⅱb/Ⅲ阶段的临床试验和糖尿病肾病的Ⅱ期临床试验。Coppey 等^[25]通过对糖尿病或饮食诱导的肥胖 C57B1/6J 小鼠或 NEP 缺乏的小鼠给以艾尔帕曲作用 12 周,发现其糖耐量增加,且表皮内的神经纤维性有所增加。Azizi 等^[26]研究发现,当艾尔帕曲的剂量为 25 mg 时,与其他肾素-血管紧张素系统阻断剂比较,具有良好的药效作用。该结果促进了对于原发性或顽固性高血压、慢性肾病蛋白尿、慢性心力衰竭的血管肽酶抑制剂长期作用的进一步临床研究。

2.8 CGS35601

CGS35601 是一个单分子的三重血管肽酶抑制

剂,即血管紧张素转化酶、中性内肽酶和内皮素转换酶-1 3 种酶的抑制剂,其各自的 IC₅₀ 值分别是 22、2、55 nmol/L。Battistini 等^[27]研究发现,CGS35601 在健康的正常血压、高血压及 2 型糖尿病大鼠中呈现出很好的短期安全性,且还能够有效地降低血压和调节对血管张力的调节起重要作用的血管活性肽类的血药浓度。

2.9 GW796406

GW796406 是一个血管肽酶抑制剂,在大鼠和人类酶的体外分析中,发现它对中性内肽酶与血管紧张素转化酶具有接近于 3 倍的选择性^[28]。

2.10 S21402

血管肽酶抑制剂 S21402 是 RB105 的活性代谢物,其抑制 ACE 和 NEP 的 IC₅₀ 值分别是 4.5、1.7 nmol/L。S21402 在健康的低血容量患者中呈现出尿钠排泄作用,且不影响血压或肾小球滤过率。在这些情况下,血管肽酶抑制剂对急性内分泌、血管和肾的作用不同于 ACE 抑制剂^[29]。

以上正在研究开发的血管肽酶抑制剂,特别是奥马曲拉,是该类心血管药物中研究得最多的药物,虽然处于不同的研究阶段,但都体现出对高血压和心力衰竭等心血管疾病的有利作用。

3 结语

血管肽酶抑制剂是同时具有抑制 NEP 和 ACE 活性的一类新型心衰及高血压治疗药物,通过减少 Ang II,增加体内钠利尿肽及缓激肽浓度,发挥血管扩张、防止和逆转心肌肥厚及心室重构的作用,改善心功能。其独特的作用机制及良好的临床效果使其将成为治疗心衰和高血压的重要药物。但血管肽酶抑制剂在治疗心血管疾病时,会产生血管性水肿不良反应,须进一步对目前已有的血管肽酶抑制剂类药物的安全性进行更准确的评价。随着深入的研究,相信可以使其不良反应越来越少,安全性更高,有效性更好,甚至可以研究开发出更多的三重抑制作用的血管肽酶抑制剂,有望使其成为治疗高血压及心衰等心血管疾病的主要药物。

参考文献

[1] 张立军,李晓慧,陈玉彬. 血管肽酶抑制剂的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(5): 328-334.
 [2] 罗辉. 近年抗高血压药物研究进展 [J]. 中外医疗, 2010, 29(5): 119.
 [3] Mukaddam-Daher S. Natriuretic peptides as therapeutic targets [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2006, 10(2):

239-252.

- [4] 李元春. 利钠肽及血管肽酶抑制剂的心肾保护作用 [J]. 世界临床药物, 2004, 25(9): 558-560.
 [5] 王素敏. 脑钠肽在心力衰竭中的临床意义 [J]. 中国医学文摘: 内科学, 2006, 27(4): 328-331.
 [6] 张伟光, 李树青. 高血压左心室肥厚药物治疗进展 [J]. 心脏杂志, 2007, 19(3): 345-346.
 [7] 谭红梅, 李玉英, 祝善俊. 中性内肽酶与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 心脏杂志, 2008, 20(1): 99-100.
 [8] Trippodo N C, Fox M, Monticello T M, *et al.* Vasopeptidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 34(6): 782-790.
 [9] Nathisuwan S, Talbert R L. A review of vasopeptidase inhibitors: A new modality in the treatment of hypertension and chronic heart failure [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(1): 27-42.
 [10] Liao W C, Vesterqvist O, Delaney C, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor, omapatrilat in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(4): 395-406.
 [11] Dong Y, Zhou H, Shaffer E, *et al.* The cardiovascular actions of omapatrilat in spontaneously hypertensive rats [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2001, 3(Suppl 2): S1-S5.
 [12] Bäcklund T, Palojoki E, Saraste A, *et al.* Effect of vasopeptidase inhibitor omapatrilat on cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling in rat myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(3): 727-737.
 [13] Palaniyappan A, Uwiera R R E, Idikio H, *et al.* Comparison of vasopeptidase inhibitor omapatrilat and angiotensin receptor blocker candesartan on extracellular matrix, myeloperoxidase, cytokines, and ventricular remodeling during healing after reperfused myocardial infarction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 321(1/2): 9-22.
 [14] Moreau M E, Garbacki N, Molinaro G, *et al.* The Kallikrein-Kinin system: current and future pharmacological targets [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 99 (1): 6-38.
 [15] Campbell D J. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? [J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 383-389.
 [16] Marie C, Mossiat C, Gros C, *et al.* Effect of long-term therapy with fasidotril, a mixed inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting-enzyme (ACE), on survival of rats after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 41(3): 544-553.
 [17] Bralet J, Marie C, Gros C J C, *et al.* Fasidotril: the first dual inhibitor of neprilysin and ACE [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2000, 18(1): 1-24.

- [18] Maki T, Nasa Y, Tanonaka K, *et al.* Beneficial effects of sampsatrilat, a novel vasopeptidase inhibitor, on cardiac remodeling and function of rat with chronic heart failure following left coronary artery ligation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(1): 97-105.
- [19] Bani M, Colantoni A, Guillaume M, *et al.* A double blind, placebo-controlled study to assess tolerability, pharmacokinetics and preliminary pharmacodynamics of single escalating doses of Z13752A, a novel dual inhibitor of the metalloproteases ACE and NEP, in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 50(4): 338-349.
- [20] Johnson A G, Pearce G L, Danoff T M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of dual ACE/NEP inhibitor GW660511X in mild-to-moderate hypertensive patients [J]. *J Hum Hypertension*, 2006, 20(7): 496-503.
- [21] Cirillo I, Martin N E, Brennan B, *et al.* The effect of food on the pharmacokinetics of a dual angiotensin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor, M100240 [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(12): 1379-1384.
- [22] Hubner R A, Kubota E, Casler D J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* inhibition of rat neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme with the vasopeptidase inhibitor gemopatrilat [J]. *J Hypertension*, 2001, 19(5): 941-946.
- [23] Laverman G D, Van Goor H, Henning R H, *et al.* Renoprotective effects of VPI versus ACEI in normotensive nephrotic rats on different sodium intakes [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(1): 64-71.
- [24] Wait J C, Vaccharajani N, Mitroka J, *et al.* Metabolism of [14C] gemopatrilat after oral administration to rats, dogs, and humans [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(6): 961-970.
- [25] Coppey L, Davidson E, Lu B, *et al.* Vasopeptidase inhibitor ilepatril (AVE7688) prevents obesity- and diabetes-induced neuropathy in C57Bl/6J mice [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2/3): 259-266.
- [26] Azizi M, Bissery A, Peyrard S, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the vasopeptidase inhibitor AVE7688 in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(1): 49-61.
- [27] Battistini B, Daull P, Jeng A Y. CGS 35601, a triple inhibitor of angiotensin converting enzyme, neutral endopeptidase and endothelin converting enzyme [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005, 23(4): 317-330.
- [28] Sulpizio A C, Pullen M A, Edwards R M, *et al.* Mechanism of vasopeptidase inhibitor-induced plasma extravasation: comparison of omapatrilat and the novel neutral endopeptidase 24.11/angiotensin-converting enzyme inhibitor GW796406 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(3):1306-1313.
- [29] Chodjania Y, Tharaux P L, Ragueneau I, *et al.* Renal and vascular effects of S21402, a dual inhibitor of angiotensin-converting enzyme and neutral endopeptidase, in healthy subjects with hypovolemia [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(6): 468-478.