

沙库巴曲缬沙坦对高血压及肾损害的研究进展

张亚杰¹, 苏晓灵^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘要

高血压是临床上最常见的心血管疾病, 是导致心脑血管等靶器官损伤常见因素, 而沙库巴曲缬沙坦对于高血压所致心脑血管靶器官具有保护作用, 本文就高血压致肾损害机制、沙库巴曲缬沙坦对肾损害机制及临床应用作一综述。

关键词

沙库巴曲缬沙坦, 高血压, 肾损害

Research Progress on the Effects of Sacubitril Valsartan Sodium on Hypertension and Renal Damage

Yajie Zhang¹, Xiaoling Su^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

Hypertension is the most common cardiovascular disease in clinical practice, which is a common factor leading to damage to target organs such as cardio-cerebral kidney, and sacubitril valsartan sodium has a protective effect on cardio-cerebral renal target organs caused by hypertension. This article reviews the mechanism of kidney damage caused by hypertension, the mechanism of kidney damage caused by sacubitril valsartan sodium and its clinical application.

*通讯作者。

Keywords

Sacubitril Valsartan Sodium, Hypertension, Kidney Damage

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高血压病是临床上常见的心血管疾病, 高血压的患病率呈现出上升趋势[1], 患者发生高血压后易导致心脑肾及视网膜的靶器官损伤。而肾脏是高血压相关损害的重要靶器官之一, 高血压肾损害是高血压造成的肾脏结构和功能受损, 病理上表现为肾小血管病变导致的“肾脏缺血性改变”, 是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的重要病因之一[2], 沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲与缬沙坦以 1:1 摩尔比例组合而成, 具有沙库巴曲和缬沙坦两个作用靶点, 第一靶点是沙库巴曲可代谢成为有活性的脑啡肽酶抑制剂前药沙库巴曲的活性代谢产物(LBQ657), 它能够抑制脑啡肽酶释放, 第二靶点是沙库巴曲缬沙坦能够抑制 RASS [3]。

2. 高血压导致肾损害机制

随着我们对高血压及肾损害的研究进展, 我们将高血压肾损害的危险因素总结为收缩压升高、高尿酸血症、肾血浆流量与 GFR 的相关性等几个方面, 而高血压肾损害发病机制相对比较复杂, 主要是血流动力学、肾素血管紧张素醛固酮系统、氧化应激与炎症反应、遗传因素等作用相互影响[4]的结果。

2.1. 肾素血管紧张素醛固酮(RASS)作用

醛固酮(RASS)释放引起肾脏疾病发生及发展[5]。肾上腺皮质肾小球带的醛固酮释放是由 ANG II 和 $[K^+]$ 驱动的, 血管紧张素 II (Ang II) 直接作用于肾脏血管平滑肌细胞, 导致出球及入球动脉收缩, 肾小球内压力升高, 血流量减少。Ang II 可以促进内皮细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、平滑肌细胞的免疫炎症反应; 诱导肾脏系膜细胞增生, 产生转化生长因子(TGF)-B; 促进血管平滑肌细胞膜上的还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶活性增高, 活性氧(reactive oxygen, ROS)生成增加; Ang II 刺激醛固酮产生, 引起水钠潴留, 醛固酮通过 NADPH 氧化酶途径发挥促氧化作用, 通过核因子(NF)-KB 途径参与肾脏炎性及纤维化反应, 具有潜在的激活 TGF-B 的作用, 促进肾脏纤维化[6] [7]。在心衰患者, 特别是血压值较低的患者中, RAS 的激活和血管紧张素 II 介导的传出小动脉血管收缩导致肾小球血流动力学的机制是导致肾灌注减少。

足细胞是肾小球滤过膜分子屏障的结构基础, 其细胞膜上存在丰富的 Ang II 受体, 故高血压患者足细胞丢失可能与肾损害相关。Wang 等[8]发现, 在高血压肾损害患者中足细胞数量和足细胞相关分子基因表达减少, 足细胞的丧失可直接导致肾小球硬化和肾功能丧失。高血压肾损害可能是通过 Ang II 及 AT1 受体的上调、肌动蛋白细胞骨架的重组, TGF- β 增加和氧化应激引起足细胞丢失。而在其他肾脏疾病如糖尿病肾病、微小改变病中, 足细胞丢失倍证实与肾小球硬化直接相关。

2.2. 氧化应激(ROS)和炎症反应

ROS 是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 从而导致细胞、组织损伤。肾脏是氧化应激高度敏

感器官之一, ROS 被认为是高血压致肾损害关键介质[9]。ROS 可以加速一氧化氮(NO)灭活, 导致血管内皮舒张功能受损, 增加血管内皮的通透性, 促进白细胞黏附, 降解肾小球基底膜, 最终损伤肾小球及肾小管功能[10] [11] [12]。相关研究证明巨噬细胞、炎症介质和趋化因子相互作用也可导致高血压肾损害。在 Ang II 微量灌注法诱导高血压肾损害大鼠模型中, CXC 型趋化因子配体 16 及其受体 CXC 型趋化因子受体 6 在肾小管上皮细胞表达上调, 使促炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β TGF- β 1 表达增加, 巨噬细胞、T 细胞浸润和募集成纤维细胞聚集, I 型胶原和纤连蛋白表达增加, 导致肾纤维化和肾硬化的发生[13] [14], 白细胞和巨细胞可以通过炎症介质反应产生 ROS, 进而引起氧化应激, 加重靶器官损伤。

2.3. 血流动力学因素

相关研究指出高动力循环状态是高血压肾损害的初始因素, 当长期高血压患者血管内压力超过肾血管自身调节, 而为适应这种高动力循环, 肾小动脉的顺应性下降, 管腔变窄, 继续发展而出现肾小动脉的组织学改变, 从而导致高血压肾损害, 另外血流动力学的改变还可使足细胞脱落, 基底膜裸露, 造成蛋白尿[15]。

2.4. 其他

非典型 RAS 系统、基因多态性、肥胖、铁代谢异常等相关因素也可引起高血压肾损害。

3. 沙库巴曲缬沙坦作用机制

3.1. 抑制 RASS 系统

沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂的前体和缬沙坦按摩尔比 1:1 组成的新型单一共晶体[16], 其中缬沙坦可直接阻断 Ang II 与受体结合, 直接抑制 RAAS, 一方面可减少醛固酮分泌, 调节肾脏对钠的重吸收, 从而起到降压作用和靶器官保护作用[17]。

3.2. 利钠肽系统

脑啡肽酶是一种中性内肽酶, 有多种活性底物, 可降解内源性利钠肽、肾上腺髓质素、缓激肽、血管紧张素、等多种血管活性肽。内源性利钠肽主要包括 A 型钠尿肽、B 型及 C 型钠尿肽。利钠肽(NPs)是一组肽激素, 在控制肾脏、心血管、内分泌和骨骼稳态中发挥重要作用[18]。研究指出利钠肽通过肾脏调节水和电解质的平衡, 促进利钠、利尿, 从而达到保护肾脏作用。除了这些作用外, NPs 通过直接放松血管肌来帮助进一步降低血压, 从而而引起血管舒张, 同时脑啡肽酶的作用可使体内利钠肽的水平降低, 同时降低 Ang II 的水平, 故沙库巴曲抑制脑啡肽酶使得体内利钠肽水平升高, 而且可能通过增强 GLP-1 受体通路, 抑制了钠的重吸收, 激活的管-球反馈引起传入小动脉血管收缩和肾小球血流量改善, 从而起到保护肾脏的作用[19] [20]。

3.3. 抗氧化应激作用

ARNI 含有沙库巴曲和缬沙坦 2 种成分, 沙库巴曲在肝脏经羧酸酯酶分解为脑啡肽酶抑制剂沙库比利拉(LBQ657) [21]。研究指出 LBQ657 其改变了多种活性肽水平, 从而达到抗氧化应激作用[22], 从而抑制钠在近端和远端肾单位的再吸收, 增加尿钠排泄和尿流量, 调节肾小管和肾小球反馈, 从而达到保护肾脏的作用。

4. 沙库巴曲缬沙坦在高血压及肾损害相关研究进展

sacubitril/缬沙坦提供肾保护作用, 除了将其归因于抗高血压疗效的潜在差异之外, 我们还假设

sacubitril/缬沙坦可能保护足细胞完整性, 肾小球血流动力学增强可能导致滤过率降低[23]。在高血压慢性肾病早期(1~2 期)患者, 及早使用沙库巴曲缬沙坦, 可以显著减少尿微量白蛋白/尿肌酐, 期望可以减少心血管事件, 减少死亡, 延缓向终末期肾病的发展。一项研究表明, 沙库巴曲缬沙坦对高血压合并慢性肾脏病[估算肾小球滤过率(eGFR) 15~60 mL/(min·1.73m²)]患者具有降血压作用, 沙库巴曲缬沙坦治疗 8 周后, 坐位平均收缩期舒张压较基线降低了(20.5 ± 11.3)/(8.3 ± 6.3) mmHg, 尿蛋白减少了 15%。

5. 沙库巴曲缬沙坦在高血压中的临床应用

《2020 年国际高血压学会全球高血压实践指南》指出, 沙库巴曲缬沙坦也适用于高血压的治疗[24] [25]鉴于 ARNI 优越的降压疗效和靶器官保护作用, 2021 年沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用中国专家建议提出, ARNI 可用于原发性高血压, 用于降压的常规剂量为 200 mg/d; 对于难治性高血压患者可增量至 300~400 mg/d, 根据患者具体血压和耐受情况调整用量。《沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用中国专家建议》也提出, 建议将沙库巴曲缬沙坦用于原发性高血压的降压治疗, 尤其是老年高血压、盐敏感性高血压、高血压合并心力衰竭、高血压合并左心室肥厚、高血压合并 CKD (1~3 期)以及高血压合并肥胖的患者[21]。

6. 总结和展望

高血压肾损害是终末期肾病的重要病因之一, 而在高血压肾损害方面一直缺少有效药物。ARNI 是高血压肾损害治疗研究领域最大的突破, 根据上述机制和临床研究进展, ARNI 可通过抑制 RASS 系统、氧化应激相关机制改善高血压肾损害的发生, 但在降低死亡率及控制率方面需要更多的循证医学证据, 仍需大量的前瞻性临床试验验证。

参考文献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] Collins, A.J., Foley, R.N., Chavers, B., *et al.* (2012) United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, **59**, e1-e420.
- [3] 卢辉耀, 徐训发, 郭佳音, 等. 沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死大鼠模型心肌重构和心功能的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(9): 1048-1052. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.09.022>
- [4] 高秀林. 高血压肾损害发病机制的研究进展[J]. 北京医学, 2007, 29(9): 559-561. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9713.2007.09.015>
- [5] Queisser, N., Oteiza, P.I., Stopper, H., Oli, R.G. and Schupp, N. (2011) Aldosterone Induces Oxidative Stress, Oxidative DNA Damage and NF-κB-Activation in Kidney Tubule Cells. *Molecular Carcinogenesis*, **50**, 123-135. <https://doi.org/10.1002/mc.20710>
- [6] Kawarazaki, H., Ando, K., Shibata, S., *et al.* (2012) Mineralocorticoid Receptor—Rac1 Activation and Oxidative Stress Play Major Roles in Salt-Induced Hypertension and Kidney Injury in Prepubertal Rats. *Journal of Hypertension*, **30**, 1977-1985. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283576904>
- [7] Kawarazaki, W., Nagase, M., Yoshida, S., *et al.* (2012) Angiotensin II- and Salt-Induced Kidney Injury through Rac1-Mediated Mineralocorticoid Receptor Activation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 997-1007. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070734>
- [8] Wang, G., Lai, F.M., Kwan, B.C., *et al.* (2009) Podocyte Loss in Human Hypertensive Nephrosclerosis. *American Journal of Hypertension*, **22**, 300-306. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.360>
- [9] Kim, S.M., Kim, Y.G., Jeong, K.H., *et al.* (2012) Angiotensin II-Induced Mitochondrial Nox4 Is a Major Endogenous Source of Oxidative Stress in Kidney Tubular Cells. *PLOS ONE*, **7**, e39739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039739>
- [10] Shankar, A., Li, J., Nieto, F.J., Klein, B.E.K. and Klein, R. (2007) Association between C-Reactive Protein Level and Peripheral Arterial Disease among US Adults without Cardiovascular Disease, Diabetes, or Hypertension. *American*

- Heart Journal*, **154**, 495-501. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.060>
- [11] Okamura, A., Rakugi, H., Ohishi, M., *et al.* (1999) Upregulation of Renin-Angiotensin System during Differentiation of Monocytes to Macrophages. *Journal of Hypertension*, **17**, 537-545. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917040-00012>
- [12] Diet, F., Pratt, R.E., Berry, G.J., Momose, N., Gibbons, G.H. and Dzau, V.J. (1996) Increased Accumulation of Tissue ACE in Human Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Circulation*, **94**, 2756-2767. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2756>
- [13] Xia, Y., Entman, M.L. and Wang, Y. (2013) Critical Role of CXCL16 in Hypertensive Kidney Injury and Fibrosis. *Hypertension*, **62**, 1129-1137. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01837>
- [14] Xia, Y., Jin, X., Yan, J., *et al.* (2014) CXCR6 Plays a Critical Role in Angiotensin II-Induced Renal Injury and Fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **34**, 1422-1428. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01837>
- [15] Endlich, N. and Endlich, K. (2012) The Challenge and Response of Podocytes to Glomerular Hypertension. *Seminars in Nephrology*, **32**, 327-341. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.06.004>
- [16] Shi, J., Wang, X., Nguyen, J., *et al.* (2016) Sacubitril Is Selectively Activated by Carboxylesterase 1 (CES1) in the Liver and the Activation Is Affected by CES1 Genetic Variation. *Drug Metabolism and Disposition*, **44**, 554-559. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.068536>
- [17] Andersen, M.B., Simonsen, U., Wehland, M., *et al.* (2016) LCZ696 (Valsartan/Sacubitril)—A Possible New Treatment for Hypertension and Heart Failure. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **118**, 14-22. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12453>
- [18] Zietse, R. (2005) Atrial Natriuretic Peptide: A Regulator of Transvascular Fluid Transport in Dialysis? *Blood Purification*, **23**, 429-430. <https://doi.org/10.1159/000088213>
- [19] Esser, N. and Zraika, S. (2019) Neprilysin Inhibition: A New Therapeutic Option for Type 2 Diabetes? *Diabetologia*, **62**, 1113-1122. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4889-y>
- [20] Packer, M. (2018) Role of the Sodium-Hydrogen Exchanger in Mediating the Renal Effects of Drugs Commonly Used in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 800-811. <https://doi.org/10.1111/dom.13191>
- [21] Procopio, P.R., Gaubeur, M.A., Itezerote, A.M., *et al.* (2020) Anatomical Study of the Innervation of the Masseter Muscle and Its Correlation with Myofascial Trigger Points. *Journal of Pain Research*, **13**, 3217-3226. <https://doi.org/10.2147/JPR.S265717>
- [22] Lin, L.M., Wu, Y., Wu, M.F., *et al.* (2016) Focus on the Novel Cardiovascular Drug LZC696: from Evidence to Clinical Consideration. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **30**, 623-633. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6699-5>
- [23] Uijl, E., Roksnoer L, *et al.* (2020) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition Confers Renoprotection in Rats with Diabetes and Hypertension by Limiting Podocyte Injury. *Journal of Hypertension*, **38**, 755-764. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002326>
- [24] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., *et al.* (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Journal of Hypertension*, **38**, 982-1004. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>
- [25] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会心血管分会, 中国高血压联盟, 等. 沙库巴曲缬沙坦在高血压患者临床应用的中国专家建议[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(2): 108-114.