·综 述·

# 心力衰竭与脑啡肽酶的研究进展

黄樱硕,孙颖*
(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心心血管内科,北京 100050)

【摘 要】 心力衰竭是一种机制复杂的临床综合征。对心力衰竭病生理机制的深入认识提示脑啡肽酶在其发生发展中起重要作用,脑啡肽酶抑制为心力衰竭治疗提供了新的方向和证据。目前血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在射血分数减少心力衰竭中的治疗取得了较大进步,而射血分数保留心力衰竭尚无有效的治疗方法。2016年美国及欧洲心力衰竭指南已将血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂作为治疗慢性射血分数减少心力衰竭的推荐药物。本文将对心力衰竭与脑啡肽酶的研究进展作一综述。

【关键词】 心力衰竭;脑啡肽酶;利尿钠肽;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂
【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.016

# Research advance in heart failure and neprilysin

HUANG Ying-Shuo, SUN Ying*
(Department of Geriatric Cardiology, Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【**Abstract**】 Heart failure (HF) is a heterogeneous disorder with complex mechanisms. A thorough understanding of its pathophysiological mechanism reveals that neprilysin (NEP) plays an important role in its incidence and development. So inhibiting NEP provides a new direction and target for the treatment of HF. Recently, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) makes great progress in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), whereas no clinical trial to date has yet identified an effective therapy for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). In the 2016 updated HF guidelines of American Heart Association and European Association of Cardiology, ARNI is recommend as a drug for chronic HFrEF. This article reviewed the research advance in HF and NEP.

【**Key words**】 heart failure; neprilysin; natriuretic peptide; angiotensin receptor neprilysin inhibitor
*This work was supported by the Excellent Talents Training Program of Beijing* (2014000021469G265) *and the Starting Fund for Rising Stars from Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University* (yyqdkt2015-26).
*Corresponding author: SUN Ying, E-mail: ysun15@163.com*

心力衰竭(heart failure,HF)是一种复杂的临床综合征,是各种器质性心脏病的终末阶段。根据病理生理特点及射血分数的不同,HF可分为射血分数减少心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)和射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)[1],以及欧洲指南新提出的独立于上述两种心力衰竭的新分类——射血分数中间范围心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction,HFmrEF)[2]。脑啡肽酶(neprilysin,NEP)能够降解多种血管活性肽,参与HF的病理生理过程。近年来,血管紧张素脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor,ARNI)治疗HFrEF取得了巨大进展,但针对HFmrEF与HFpEF仍缺乏有效的治疗。本文对HF与NEP的研究进展作一综述。

## 1 NEP概述

NEP是一种属于M13含锌金属肽酶家族的90~110 kDa大小的质膜糖蛋白,也称为神经内分泌肽酶、CD10、普通型急性淋巴细胞白血病抗原(common acute lymphoblastic leukemia antigen,CALLA)以及神经内分泌肽酶24.11。NEP广泛表达于人体

收稿日期:2017-07-10;修回日期:2017-07-31
基金项目:北京市优秀人才青年骨干项目(2014000021469G265);首都医科大学附属北京友谊医院科研启动基金(yyqdkt2015-26)
通信作者:孙颖,E-mail:ysun15@163.com

的肾脏、肺、脑、内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞、中性粒细胞以及脂肪细胞等多个部位[3]。

由于NEP能够降解的肽类众多,因此与不同底物结合的催化部位大小及形态有所不同,从而保证在广谱的作用底物中催化特定的肽类。NEP内的结合位点并不多样,但针对每一底物都可能是对此种底物最优化的;NEP与各种底物的亲和力也有所不同:亲和力最高的是心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptides,ANP)、C型利尿钠肽(C-type natriuretic peptides,CNP)、血管紧张素Ⅰ和血管紧张素Ⅱ,亲和力最低的是脑钠肽(B-type natriuretic peptides,BNP)、内皮素-1和缓激肽。

## 2 NEP在HF中的病理生理作用

NEP能够催化多种血管扩张肽类的降解,包括尿钠肽、血管紧张素Ⅱ、缓激肽、P物质、肾上腺髓质素和内皮素-1等,但其作用均十分复杂,而且所降解的血管活性肽具有相反的生理作用(利尿钠肽和缓激肽均为舒血管作用,血管紧张素Ⅱ和内皮素-1均为收缩血管作用)[4]。NEP并不直接作用于N末端B型利尿钠肽前体(N-terminal-pro B-type natriuretic peptides,NT-proBNP),因为后者并非NEP作用的底物[5]。

NEP能够增加有活性的利尿钠肽,利尿钠肽信号通路通过跨膜受体鸟苷酸环化酶增加蛋白激酶G(protein kinase G,PKG)活性,发挥抗纤维化、抗心肌肥厚以及松弛心肌的作用[6]。因此,抑制NEP:一方面能增加心肌循环鸟苷酸3'5'单磷酸以增加利尿钠肽的量,从而刺激利尿、促进尿钠排泄以及血管舒张,减少心脏肥厚,还有额外的抗纤维化和抗交感效应[7];另一方面,NEP参与血管紧张素Ⅱ的降解,抑制NEP可增加循环中血管紧张素Ⅱ的水平,从而拮抗利尿钠肽对HF的益处。

由于并无证据支持单独抑制NEP可治疗HF,已有研究均联合使用肾素血管紧张素醛固酮系统抑制剂。奥帕曲拉(omapatrilat)是一种联合抑制NEP、氨肽酶和血管紧张素转化酶的药物,由于可增加低血压及血管性水肿等风险未能进一步推广[8]。沙库巴曲/缬沙坦,即LCZ696,是目前已在欧洲美国上市的ARNI,由于阻断了血管紧张素Ⅱ的Ⅰ型受体和抑制了NEP,同时减少了血管性水肿的风险,在HF尤其是HFrEF的治疗中取得了瞩目的成果[9]。

## 3 NEP与HFrEF的研究

Antoni[10]的研究是首个针对较大规模HFrEF人群进行测量循环中NEP的观察性研究,进行了4.1年随访,1069例入选患者的中位NEP为0.642(0.385~1.219)ng/ml,并且NEP与年龄具有虽然很弱但是很显著的相关性($r=0.16$,$P<0.001$),且NEP与NT-proBNP、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHA)分级无相关性。随访中NEP水平与心血管死亡或HF住院的一级终点相关,在包含NT-proBNP的多变量分析中,NEP仍为心血管死亡及HF住院的复合一级终点的独立危险因素,但不与全因死亡相关。研究结果证明,NEP同其他HF的生化标志物一样,可用于HF的危险分层。但可能由于NT-proBNP并不是NEP的直接作用底物,故在该研究中二者并无直接相关性。

早期的OVERTURE研究[8]比较了奥帕曲拉(一种血管紧张素转化酶/脑啡肽酶双重抑制剂)与依那普利相比对减少HFrEF终点事件的影响(5770例,随访14.5个月),一级终点为死亡及HF住院,结果表明奥帕曲拉在减少一级终点上并不优于依那普利,而且由于低血压和头晕等多种不良反应发生率较高,该药物被撤回。

PARADIGM-HF研究是目前在HFrEF人群(LVEF≤40%)中应用ARNI(沙库巴曲/缬沙坦)治疗获益的最大规模的随机对照双盲临床研究[9]。对8442例患者随访27个月后,与单用依那普利相比,应用沙库巴曲/缬沙坦可有效减少心血管死亡、HF住院和全因死亡,提高生活质量,且药物耐受性较好[11]。

## 4 NEP与HFpEF的研究

在慢性HF中,将近50%为HFpEF[1],随着年龄增长其发生率逐渐增多[12]。HFpEF是一种机制复杂的异质性疾病,总体病死率和收缩功能不全的HF一样严重[13]。其病理生理机制尚不十分明确,目前已知包括:左室充盈压增加、左室松弛受损、左房功能受损和血管僵硬度增加等[14]。

PARAMOUNT试验[9]是一项随机双盲对照的多中心研究,比较了沙库巴曲/缬沙坦和缬沙坦单独治疗在LVEF>45%和NT-proBNP升高的301例HF患者中的差异,治疗12周时,同缬沙坦治疗组相比,沙库巴曲/缬沙坦治疗组的NT-proBNP的降低更加显著($P=0.005$),在治疗36周时,沙库巴曲/缬沙坦组的NT-proBNP水平仍低于基线水平,但组间差异并无统计学意义($P=0.20$)。沙库巴曲/缬沙坦组在36周时左房直径显著减小,并表现出改善NYHA分级的趋势。

一项小规模($n$=144)的对于HFpEF人群中循环NEP与HF预后的观察性研究[15]表明,NEP水平与HF住院或死亡均无明显相关性,并且与左室充盈压或心肌纤维化程度均无明显相关性。该研究是首个针对HFpEF人群测量循环NEP的研究,入院者平均年龄为72岁,女性偏多(65%),合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)比例较高(32%),研究者认为右心功能不全或肺血管疾病可能影响了NEP对HFpEF预后的评估价值。与此研究结果相反,在包含184例HFpEF患者的亚组研究中发现[16],NEP水平对心血管死亡或HF住院的联合一级终点(*HR*=1.28,95% *CI* 1.06~1.54,*P*=0.01)和心血管死亡的单独终点(*HR*=1.31,95% *CI* 1.04~1.65,*P*=0.02)均具有预测价值。两个研究结果的迥然不同与入选标准、检测NEP方法的差异有关:后者HF入选标准更加宽泛,而前者的排除标准和限制更加严格;后者检测的是血清NEP,前者检测的则为EDTA抗凝血浆中的NEP,两个研究的NEP中位水平分别为748和2862 pg/ml,差异较大。由于目前的研究结果难以一致,NEP在HFpEF人群的预测价值还有待更多的数据支持。

PARAGON-HF研究[17]是一项大规模的比较沙库巴曲/缬沙坦和单用缬沙坦的Ⅲ期临床试验,计划入选4300例HFpEF患者,随访57个月,比较心血管死亡及HF住院终点事件的差异,该试验仍在进行中。该研究结果将为沙库巴曲/缬沙坦的临床应用提供更多的证据。

## 5 指南推荐

2016年欧洲HF指南[2]指出,在有症状的HFrEF患者(NYHA Ⅱ~Ⅳ级)中,对于经过血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting anzyme inhibitior,ACEI)、β受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂充分治疗后仍有症状的非卧床患者,推荐使用ARNI(沙库巴曲/缬沙坦)替代ACEI,以降低HF住院和死亡风险(Ⅰ类B级)。

2016美国心脏病学会基金会/美国心脏学会(American College of Cardiology Foundation/American Heart Association,ACCF/AHA)指南更新[18]推荐与欧洲指南有所不同,指南推荐肾素-血管紧张素系统抑制剂[血管紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors,ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers,ARB)或ARNI]联合β受体阻滞剂和醛固酮拮抗剂治疗用于慢性HFrEF患者;对于NYHA Ⅱ或Ⅲ级的能够耐受ACEI或ARB的慢性有症状的HFrEF患者,推荐以ARNI替换ACEI或ARB,以进一步降低发病率和死亡率[18](均为Ⅰ类推荐)。此推荐不同于欧洲指南在充分治疗后再进行替代,而是推荐开始治疗即可联合应用,因此美国指南的推荐较欧洲指南更为积极,也符合PARADIGM-HF研究的结果。

2016年欧洲HF指南[2]提出了HFmrEF的概念,HFmrEF的LVEF值在40%~50%之间,主要具有轻度收缩功能受损及舒张功能不全的特点。有研究表明住院HFmrEF患者的短期死亡风险与HFpEF患者相似,临床特点也更为接近[19],但猝死及心血管死亡风险增高[20]。2016欧洲指南[2]认为,由于一般情况下HFmrEF包括在HFpEF的试验中,故HFpEF的推荐治疗适用于HFmrEF,但目前尚无一种治疗能够证明其可降低HFpEF和HFmrEF患者的发病率和死亡率。

综上,NEP能够降解多种血管活性肽类,在HF的病理生理过程中发挥了多种作用。循环中NEP对HF预后的预测价值目前结论不确定,尚需更大规模研究和更多的证据。尽管HFrEF的治疗取得了巨大进步,尤其是ARNI可显著降低HF住院或心血管死亡的终点[21],但HFpEF的治疗进展仍十分有限,目前尚无能够改善HFpEF及HFmrEF预后的有效治疗方法[2]。2016年美国及欧洲指南已将ARNI作为治疗慢性HFrEF患者的一类推荐用药,为慢性HFrEF患者的标准治疗提供了新的选择,在进一步降低HFrEF患者发病率和死亡风险方面取得了里程碑的进展。

**【参考文献】**


[1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al*. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.

[2] 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. DOI: 10.1002/ejhf.592.

[3] Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, *et al*. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics[J]. Eur Heart J,

2013, 34(12): 886c-893c. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs262.

[4] Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, *et al*. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels *in vivo*[J]. Circulation, 1998, 97(23): 2323-2330.

[5] Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation[J]. FEBS J, 2011, 278(11): 1808-1817. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x.

[6] Booz GW. Putting the brakes on cardiac hypertrophy: exploiting the NO-cGMP counter-regulatory system[J]. Hypertension, 2005, 45(3): 341-346. DOI: 10.1161/01.HYP.0000156878.17006.02.

[7] Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, *et al*. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension[J]. Hypertension, 2007, 49(3): 419-426. DOI: 10.1161/01.HYP.0000258532.07418.fa.

[8] 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.

[9] Solomon SD, 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(9851): 1387-1395. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

[10] Bayes-Genis A, Barallat J, Galan A, *et al*. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(7): 657-665. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.

[11] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition *versus* enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

[12] Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, *et al*. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved *vs*. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND[J]. Eur Heart J, 2013, 34(19): 1424-1431. DOI: 10.1093/eurheartj/eht066.

[13] Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, *et al*. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(39): 2714-2721. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu216.

[14] Tartiere-Kesri L, Tartiere JM, Logeart D, *et al*. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(5): 455-461. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.873.

[15] Goliasch G, Pavo N, Zotter-Tufaro C, *et al*. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 89-93. DOI: 10.1002/ejhf.435.

[16] Bayes-Genis A, Barallat J, Lupon J. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction? [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(5): 576. DOI: 10.1002/ejhf.538.

[17] Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, *et al*. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial[J]. JACC Heart failure, 2017, 5(7): 471-482. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.

[18] Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, *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]. Circulation, 2016, 134(13): e282-e293. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000435.

[19] Gomez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Roman A, *et al*. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(5): 338-346. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.016.

[20] Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, *et al*. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2017, 240: 265-270. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.032.

[21] 钱方毅. 治疗心力衰竭新药：血管紧张素受体拮抗剂及脑啡肽酶双重抑制剂 LCZ696[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(7): 553-557. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.131.

Qian FY. New drug for heart failure: ARB & NEP dual inhibitor LCZ696[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(7): 553-557. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.131.

（编辑：吕青远）