

脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者认知功能的研究进展

王双 冯景辉 吴丽馨 付俊博 吴秀萍

(哈尔滨医科大学附属第一医院老年病科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】沙库巴曲/缬沙坦在治疗左室射血分数降低性慢性心力衰竭中,是通过抑制脑啡肽酶来提高利钠肽的浓度从而起到治疗作用。但同时它还增加了血管活性肽、神经肽和 β -淀粉样蛋白的水平。理论上讲,增加 β -淀粉样蛋白可以增加服用本药患者认知功能障碍的风险,现就长期使用脑啡肽酶抑制剂对心力衰竭患者认知功能影响的各种观点进行综述。

【关键词】心力衰竭;脑啡肽酶;脑啡肽酶抑制剂;认知功能;沙库巴曲/缬沙坦;阿尔茨海默病;血脑屏障; β -淀粉样蛋白

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.017

Enkephalase Inhibitors on Cognitive Function in Patients with Heart Failure

WANG Shuang, FENG Jinghui, WU Lixin, FU Junbo, WU Xiuping

(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】Sacubitril/valsartan is effective in treating chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction by inhibiting neprilysin and increasing the natriuretic peptides. However, it also increases levels of vasoactive peptides, neuropeptides, and β -amyloid ($A\beta$). In theory, elevated $A\beta$ could increase the risk of cognitive impairment in patients taking the drug. This article will review the effects of long-term neprilysin inhibition on cognitive function in patients with heart failure.

【Key words】Heart failure; Neprilysin; Neprilysin inhibitor; Cognitive function; Sacubitril/valsartan; Alzheimer's disease; Blood brain barrier; β -amyloid

1 前言

射血分数降低性心力衰竭(HFrEF)的治疗主要依靠利尿剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和盐皮质激素拮抗剂等药物治疗^[1],以及心脏同步化治疗、左室辅助装置等非药物治疗法。尽管有这些治疗方法,慢性心力衰竭仍然是一种进展性疾病,生存获益十分有限,其患病率和死亡率仍居高不下^[2-3],这表明需要新的、更有效的治疗策略。近年开发的一类药物沙库巴曲/缬沙坦(sacubitril/valsartan),是一种偶联分子,内含脑啡肽酶抑制剂(neprilysin inhibitor, NEPi),自 2017 年 3 月起在欧洲被批准用于治疗 NYHA II ~ III 级的 HFrEF。它通过抑制脑啡肽酶(neprilysin, NEP)来提高利钠肽的浓度从而起到治疗作用。现已经证明,在 HFrEF 患者中,可改善心功能,逆转心室重塑^[4],增加运动能力^[5],最重要的是,降低 HFrEF 患者的心血管死亡率和相关的住院率^[6-7]。

2 NEP 及其抑制剂

NEP 是一种循环蛋白酶,它能催化几种肽的降解,包括钠尿肽、缓激肽、血管活性肠肽、肾上腺髓质素、 β -淀粉样蛋白、脑啡肽、催产素和胃泌素^[5-8]。由于这些降解特性,NEP 已经成为一种对心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)管理有利的药物靶点。NEPi 能够影响的肽,包括淀粉样肽、促肾上腺皮质激素释放因子、促黄体生成素释放激素、催产素和神经紧张素^[9-10]。据推测,抑制 NEP 可能升高这些有益物质的水平,从而抵消全身系统过度活跃导致的心力衰竭症状,与此同时,这些肽能否引发其他作用尚不能确定。然而,NEP 作为药物靶点的作用受到了质疑,因为 CVD 和 AD 患者的群体是重叠的。

3 NEPi 与认知功能的关系

3.1 改善认知功能障碍

有研究表明,长期使用沙库巴曲/缬沙坦可能对

HFrEF 患者的认知功能产生有益影响,因为它改善了 HFrEF 患者的心血管功能,降低了患者的住院率^[11]。这种对认知功能的良好影响可能是由于沙库巴曲/缬沙坦的 ARB 成分缬沙坦,高血压等血管疾病是 AD 进展的危险因素,ARB 限制了该危险因素的影响^[12]。中枢神经系统中的局部肾素-血管紧张素系统,在许多中枢神经系统疾病的发病机制中发挥着重要作用。这主要是基于抗高血压的 ARB 在不同脑疾病实验模型中的有益作用,如脑卒中、AD 和帕金森病^[13]。ARB 和 ACEI 对认知功能的治疗潜力已在几项临床试验中得到证实,显示出使用 ARB 具有更大的认知改善效果。Bhat 等^[14]最近的研究表明,口服低剂量缬沙坦可在高血压肾动脉闭塞模型中增加海马神经活性,抑制神经炎症,而不影响血压。

3.2 引发认知功能障碍

NEPi 通过增加钠尿肽和血管活性肽在心力衰竭治疗中获益,同时 NEPi 可能导致 β -淀粉样蛋白水平增高,一些神经病学专家认为长期服用 NEPi 可能增加 AD 的风险^[15]。AD 是一种破坏性的神经退行性疾病,可导致行为、认知和记忆缺陷。AD 的病理特征是大脑淀粉样斑块沉积、神经纤维缠结。一般来说,在 AD 和脑淀粉样血管病中, β -淀粉样蛋白的沉积远在临床症状出现之前。在健康人群中,这种沉积能够被 β -淀粉样蛋白的降解酶,如 NEP、血管紧张素转换酶、内皮素转换酶和胰岛素降解酶等降解,其中 NEP 是最有效的蛋白酶。NEP 在 AD 中的作用可以通过 NEP 缺陷小鼠 AD 样疾病的发生和在脑内注射 NEPi 后 AD 样病变的发展来验证。此外,AD 患者大脑 NEP 表达较低,从这些证据中,可以预期长期使用 NEPi 可能减少大脑中 β -淀粉样蛋白的降解。因此,对于在基因^[16]或血管因素^[17]有高风险患 AD 的患者,可能加速 AD 和脑淀粉样血管病的进展。心力衰竭患者认知能力下降可能不仅仅是 AD 的结果,还可能是血管畸形和心功能下降的结果^[11,18-20]。此外,CVD 的患病率更高,如冠状动脉疾病、心房颤动和脑血管意外,患者表现出痴呆的不良事件。一些证据表明,有效地治疗 CVD,特别是 ARB 可能对认知功能有良好的影响^[18-20]。HFrEF 患者认知障碍的另一个可能且重要的因素是由于失代偿导致的非计划住院,因为这类重症发作通常与一段时间内的认知障碍有关^[21]。

3.3 对认知功能无影响

有研究认为,由于沙库巴曲/缬沙坦的结构设计影响了血脑屏障通透性。沙库巴曲/缬沙坦并不会通过血脑屏障进入大脑,抑制大脑中的 NEP,引起 β -淀粉样蛋白的沉淀和聚集,所以没有观察到认知功能障

碍发生率升高^[22-23]。也有研究认为在高危患者中产生这种有害影响的可能原因是 NEPi 能够穿过血脑屏障。因为,在动物模型中脑内灌注 NEPi 会引起 AD 病变。然而,很难预测 NEPi 穿过血脑屏障的通透性,尤其是在 AD 患者中,因为患者血脑屏障的通透性已经改变了。正如前面所述, β -淀粉样蛋白的积累发生在 AD 患者出现症状之前的几十年。那么在出现症状的时候患者可能已经有血脑屏障功能障碍。因此,很难评估这些患者血脑屏障的通透性。同样,血脑屏障功能障碍也存在于脑淀粉样血管病和其他神经病变中^[24]。McMurray 等^[7]用沙库巴曲/缬沙坦在猕猴身上进行试验, β -淀粉样蛋白 1~40 和 β -淀粉样蛋白 1~42 被发现在脑脊液中增加而不是大脑。另一方面,沙库巴曲/缬沙坦在健康志愿者中使用 2 周,并没有改变脑脊液中 β -淀粉样蛋白 1~40 和 β -淀粉样蛋白 1~42 的水平。这项在人类身上的发现可以支持沙库巴曲/缬沙坦短时间内给药的脑安全性。最近,Cannon 等^[11]分析了在 PARADIGM-HF 试验中认知和记忆相关副作用的报告。同时在 Val-HeFT、ATMOSPHERE 和 CORONA-HF 三项实验中分析了认知和记忆相关副作用。他们报告在 ATMOSPHERE 和 PARADIGM-HF 试验中,与痴呆症相关的不良事件的年发生率为每 100 个患者约有 1 例,而在年龄较大的 CORONA-HF 实验中,这一比率高出约 70%。此外,他们发现这些不良事件的患者明显比没有这些事件的患者年龄大。ATMOSPHERE、CORONA-HF 和 PARADIGM-HF 临床试验显示了相似的年龄调整率,但 Val-HeFT 试验显示与痴呆相关不良事件的年龄调整率更高。此外,由于心力衰竭临床试验均未发表与痴呆相关的不良事件,因此,很难将这些结果放在大背景下考虑。他们还报道担心在大脑中 NEPi 对 β -淀粉样蛋白的影响只是一个理论方面并没有临床和实验证据。此外,来自人类遗传学的数据并不支持 NEP 与 AD 之间的联系。

4 讨论

大多数慢性心力衰竭患者在死亡前可能没有表现出认知功能障碍,因为这些患者通常是老年人寿命有限。这一时间因素至关重要,因此很难分析 NEPi 对这类患者认知功能的潜在影响。然而,采用指南指导的最佳治疗方案的慢性心力衰竭患者的 5 年生存率提高了 40%~50%^[25]。相反,从沙库巴曲/缬沙坦中获益最大的患者并没有晚期慢性心力衰竭,因此预期这些患者的寿命更长,这可能进一步增加沙库巴曲/缬沙坦对认知功能的暴露。因此,在临床试验中评价 NEPi 对认知功能的影响至关重要。PARADIGM-HF 试验排除了 AD 患者,并没有正式评估认知功能^[7]。

然而,试验包括了与痴呆症相关的不良事件的报告。两组治疗组在痴呆相关不良事件方面无差异报道,目前正在进行的射血分数保留性心力衰竭患者的 PARAGON-HF 试验中将通过一系列认知测试进行认知评价^[7]。这种认知评估很关键,因为它不是 PARADIGM-HF 试验的一部分。PARAGON-HF 将评估沙库巴曲/缬沙坦与缬沙坦在射血分数保留性心力衰竭患者中的疗效和安全性^[26]。然而,很难说这个试验的持续时间是否足以评估认知功能,因为认知障碍的形成需要数年的时间。因此,即使在试验结束后,也应长期随访患者,评估沙库巴曲/缬沙坦的脑效应。总的来说,关于沙库巴曲/缬沙坦与可能的神经毒性副作用之间关系的研究^[22,27]似乎排除了通常的治疗剂量的沙库巴曲/缬沙坦可能产生神经或精神毒性作用。事实上,他们的特点往往是平均年龄较高(>70岁),其内在含义是,在这个年龄出现的任何认知功能缺陷都可以合理地归因于心智能力的老化。

5 结论与展望

虽然沙库巴曲/缬沙坦被发现不仅优于卡托普利治疗 HFrEF,它还增加了血管活性肽的水平,神经肽和 β -淀粉样蛋白通过 NEPi 的影响。理论上讲, β -淀粉样蛋白可以增加服用沙库巴曲/缬沙坦患者 AD 的风险。各种临床试验均提示沙库巴曲/缬沙坦患者可能发生与痴呆相关的不良事件,但 NEPi 的使用与认知功能障碍之间的关系尚待临床试验证实。心力衰竭患者的认知能力下降可能是由多种原因造成的,这些原因构成心力衰竭和痴呆的基础,包括血管疾病和老年。这一人群中造成认知障碍的另一个因素可能是由于心力衰竭失代偿导致住院而反复发作的危重疾病。相反,有证据表明沙库巴曲/缬沙坦甚至可以通过改善心血管功能和减少住院来改善认知功能。由于 AD 需要数年的发展,一个随访时间较长的临床试验对于评估沙库巴曲/缬沙坦的脑作用至关重要。该试验将包括通过一系列测试对认知能力进行评估,但尚不清楚试验的时间是否足以表明两者之间存在明确的关系。心力衰竭患者的数量在上升,换句话说这是由于治疗方法的进步提高了存活率,可以说有认知障碍风险的人群在上升。因此,有必要在未来的试验中解决 NEPi 对认知功能可能产生的不良影响。目前,沙库巴曲/缬沙坦是否透过血脑屏障尚无确切定论,若能找到 NEPi 通过外源性途径增加血中激素浓度或可以促进内源性 NEP 表达或者提高其活性,将成为 NEPi 对认知功能影响的新热点,也将成为认知功能障碍治疗的一条新渠道。

参考文献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused 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*, 2017, 68(13):1476-1488.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Correction to: heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 129(1):e28-92.
- [3] Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e38-360.
- [4] Almulleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6):108-113.
- [5] Beltrán P, Palau P, Domínguez E, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: a pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 252: 136-139.
- [6] Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to A° a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(10):816-822.
- [7] 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.
- [8] McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(3):242-247.
- [9] Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition – implications for ARNIs [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14:171-186.
- [10] Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context: neprilysin; function, inhibition, and biomarker [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(6): 639-653.
- [11] Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19: 129-137.
- [12] Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers [J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(3):289-299.
- [13] Danielyan L, Klein R, Hanson LR, et al. Protective effects of intranasal losartan in the APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *Rejuvenation Res*, 2010, 13(2-3):195-201.
- [14] Bhat SA, Goel R, Shukla S, et al. Angiotensin receptor blockade by inhibiting glial activation promotes hippocampal neurogenesis via activation of Wnt/ β -catenin signaling in hypertension [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 5282-5298.
- [15] 刘滔, 徐俊波, 吴镜. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):185-188.
- [16] Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease [J]. *CSH Perspect Med*, 2012, 2(10): 687-694.
- [17] Thorin E. Hypertension and Alzheimer's disease: another brick in the wall of awareness [J]. *Hypertension*, 2015, 65: 36-38.
- [18] Cannon JA, McMurray J, Quinn TJ. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1):22.
- [19] Valenti R, Pantoni L, Markus HS. Treatment of vascular risk factors in patients with a diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1):160.
- [20] Elkahoul AG, Hafko R, Saavedra JM. An integrative genome-wide transcriptome reveals that candesartan is neuroprotective and a candidate therapeutic for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8:5.

- [21] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1306-1316.
- [22] Schoenfeld HA, West T, Verghese PB, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 323:53-65.
- [23] Tyler JM, Teerlink JR. The safety of sacubitril-valsartan for the treatment of chronic heart failure[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2):257-263.
- [24] Shuko T, Naoyuki S, Ryuichi M. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:171.
- [25] Grodin JL, Hammad M, Fan Y, et al. Prognostic value of estimating functional capacity using the duke activity status index in stable patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(1):44-50.
- [26] 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 Fail*, 2017, 5(7):471.
- [27] Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):878-890.

收稿日期:2019-04-24

最新治疗进展——冠状静脉窦缩窄装置

茹铭 姚桂华 王颖翠

(山东大学齐鲁医院心内科, 山东 青岛 266035)

【摘要】 顽固性心绞痛是一种住院率高、医疗资源负担重的致残性疾病。研究显示,冠状静脉窦缩窄装置在治疗顽固性心绞痛患者中可以减轻心绞痛症状,提高生活质量,减少抗缺血药物应用,提高运动耐量级和减少心肌缺血负荷等。现以综述的形式对冠状静脉窦缩窄装置的安慰剂效应、微循环功能障碍、无反应者和潜在并发症等方面进行深入探讨,为顽固性心绞痛的临床治疗提供一种新的方法和思路。

【关键词】 冠心病;顽固性心绞痛;冠状静脉窦缩窄装置

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.018

Latest Treatment Progress: Coronary Sinus Reducer

RU Ming, YAO Guihua, WANG Yingcui

(Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao 266035, Shandong, China)

【Abstract】 Refractory angina is a disabled disease with high rate of hospitalization and heavy medical resources costs. Studies have shown that coronary sinus reducer can reduce angina symptoms, improve quality of life, decrease the use of anti-ischemic drugs, raise exercise tolerance and lower myocardial ischemic burden for refractory angina. In this review, we conduct a thorough discussion on the placebo effect, microvascular dysfunction, non-responders and potential complications of coronary sinus reducer, and provide a novel method and idea for refractory angina.

【Key words】 Coronary artery disease; Refractory angina; Coronary sinus reducer

几十年以来,经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗与药物洗脱支架以及新型抗心肌缺血药物的广泛应用成为冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)治疗的主要措施。尽管已成熟应用上述重大进展,顽固性心绞痛(refractory

angina, RFA)依然是一个极具挑战的健康问题。

1 RFA

RFA 被定义为持续时间 ≥ 3 个月,存在可逆性心肌缺血的客观证据,尽管进行了最佳药物治疗、PCI 或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671703);山东省重点研发计划(2015GSF118026);青岛市科技惠民重点项目(18-6-1-62-nsh);青岛市科技惠民专项(19-6-1-26-nsh)

通讯作者:王颖翠, E-mail: 13963975615@163.com