

## 降压药的研究进展

曹小倩<sup>1</sup> 张毅<sup>1</sup> 卢新政<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学附属逸夫医院心内科, 江苏 南京 211100; 2. 南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】** 高血压作为心血管疾病及死亡的一种常见危险因素, 严重威胁着人类健康。抗高血压药物治疗可有效降压, 减少靶器官损害, 有效预防心血管疾病事件。临床常用的降压药物包括钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂及  $\alpha$  受体阻滞剂等。近年随着药物研发进展, 产生一些新型降压药物。现综述新型降压药物进展, 以期为临床降压治疗提供新参考。

**【关键词】** 高血压; 新型抗高血压药物; 治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.008

## Novel Anti-hypertensive Drugs

CAO Xiaoqian<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, LU Xinzheng<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Hypertension is a leading risk factor for cardiovascular diseases and death, and being a threat for human health. Anti-hypertensive drugs including calcium channel blocker, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, diuretics,  $\beta$ -adrenoceptors and  $\alpha$ -adrenoceptors, are common used at present, which are effectively to control the high blood pressure, reduce target organ damage, and prevent the cardiovascular events. With the developing of drug research, novel anti-hypertensive drugs were produced. This paper summarizes the current advance of novel anti-hypertensive drugs, which may offer the help for clinical practice.

**【Key words】** Hypertension; Novel anti-hypertensive drugs; Treatment

高血压是一种常见心脑血管疾病危险因素, 血压水平与心脑血管发病及死亡风险之间呈明显的正相关<sup>[1]</sup>。有效控制血压可减少靶器官损害及不良心血管事件, 目前常用的降压药包括钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin receptor blockers, ARB)、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂及  $\alpha$  受体阻滞剂等, 这些药物各有利弊。近年, 一些针对新靶点、新机制的新型降压药物正在研发中, 为临床有效控制血压、提高难治性高血压的疗效、降低心血管事件提供新的降压药种类, 临床降压治疗提供新手段。现对近年新型抗高血压药物研究进展综述如下 (见表 1)。

### 1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统相关药物

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在人体血压调节及心血管重

构方面发挥重要作用, 成为高血压药物治疗的重要靶点之一。以 RAAS 为治疗靶点的抗高血压药物包括 ACEI、ARB、肾素抑制剂及醛固酮受体拮抗剂。目前 ACEI 及 ARB 类药物因其疗效确切, 心肾保护作用显著, 在临床广泛使用。

肾素抑制剂及盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 因其生物利用度低、合成费用高及副作用明显等因素, 限制其在临床的应用<sup>[2]</sup>。阿利吉仑是新型肾素抑制剂, 可抑制肾素活性, 减少血管紧张素 (angiotensin, Ang) II 和醛固酮生成, 不影响缓激肽和前列腺素代谢, 降压作用显著且不良反应轻。与第一代肾素抑制剂相比, 阿利吉仑口服有效、降压作用持续时间长。研究表明, 阿利吉仑能有效地降低轻中度高血压患者的血压, 并呈剂量依赖性, 也有一定降尿酸作用, 需注意高钾血症及肾功能不全等不良反应发生<sup>[3]</sup>。

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”资料项目 (2015-WSN-004)

通信作者: 卢新政, E-mail: xzlu@njmu.edu.cn

表 1 新型抗高血压药物作用机制及研究阶段

药物	作用机制	研究阶段
佐芬普利	ACEI	Ⅳ期临床研究
阿利沙坦酯、非马沙坦	ARB	Ⅳ期临床研究
阿利吉仑	肾素抑制剂	Ⅳ期临床研究
Finerenone	MRA	Ⅲ期临床研究
Aprocitentan	双重 ET 受体拮抗剂	Ⅲ期临床研究
Atrasentan	选择性 ETA 型受体拮抗剂	Ⅰ期临床研究
Entresto	ARB-脑啡肽酶抑制剂	Ⅲ期临床研究
Dagliutril	ET 转换酶-脑啡肽酶抑制剂	Ⅱ期临床研究
Tenapanor	钠-氢交换体抑制剂	Ⅰ期临床研究
达格列净、恩格列净、卡格列净	SGLT 抑制剂	Ⅲ期临床研究
利奥西呱、维利西呱	sGC 刺激剂	Ⅰ期临床研究
Firabastat	中枢氨基肽酶 A 抑制剂	Ⅰ期临床研究
PL-3994	利钠肽受体激动剂	Ⅱ期临床研究
Vasomera	血管活性肠肽受体激动剂	Ⅱ期临床研究
Etamicasta	多巴胺 $\beta$ 羟化酶抑制剂	Ⅰ期临床研究

注:ET:内皮素;ETA:内皮素受体拮抗剂;SGLT:钠-葡萄糖同向转运体;sGC:可溶性鸟苷酸环化酶。

新型 ACEI 类药物佐芬普利富含巯基,亲脂性高,抗氧化特征,口服吸收迅速,降压作用强效而持久。研究表明,佐芬普利与厄贝沙坦相比对靶器官保护作用更强,同时改善局部炎症反应<sup>[4]</sup>。阿利沙坦酯和非马沙坦是新型 ARB,安全性及耐受性良好,降压疗效得到临床研究证实。

MRA 用于降压治疗已半个多世纪。盐皮质激素醛固酮,由 11-去氧皮质酮经醛固酮合酶合成,与盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)结合可产生血管收缩、水钠潴留、心肌肥厚及纤维化等;通过拮抗 MR,阻断这些效应,发挥舒张血管、利钠排水和逆转心室重塑等作用。螺内酯是第一个 MRA,主要用于难治性高血压及心力衰竭,因其 MR 选择性较差,与黄体酮有相似结构,类雌激素样副作用多,应用受到限制。依普利酮是第二代 MRA,对 MR 有高度选择性,不良反应轻。在降压方面,依普利酮与依那普利和氯沙坦疗效相当,能够有效降低原发性高血压患者的平均收缩压和舒张压水平,且降压效果平稳,安全性较好<sup>[5]</sup>。Finerenone 是一种新型 MRA,对 MR 的选择性比螺内酯高、亲和力比依普利酮高,其不良反应显著降低<sup>[6]</sup>。Finerenone 在改善心功能的同时不影响体内电解质平衡,在高血压相关心力衰竭和慢性肾病基础研究中,有良好的心肾等靶器官保护作用。该药已完成心力衰竭及糖尿病肾病的Ⅱ期临床试验,显示出较好的安全性及疗效,在进行Ⅲ期临床试验。

## 2 内皮素受体拮抗剂

内皮素(endothelin, ET)系统由 3 个肽段组成,分为 ET-1、ET-2 和 ET-3,三者激活 G 蛋白偶联受体(包括 A 型和 B 型受体)而发挥生物活性。其中 ET-1 可引起血管收缩、心肌细胞肥大及炎症反应等,促进心血管疾病发生进展<sup>[7]</sup>。ET 受体拮抗剂已用于治疗肺动脉高压,取得良效;近期研究表明,其在顽固性高血压、慢性肾病患者中也有一定治疗效果。波生坦作为第一个双重 ETA/ETB 受体拮抗剂,降低中度原发性高血压的舒张压优于安慰剂,因其安全性和耐受性如液体潴留、肝损伤等限制其在高血压患者中的降压治疗应用。Aprocitentan 是一种新型双重 ET 受体拮抗剂,已被批准用于治疗肺动脉高压,并作为降压药物。在 Aprocitentan 治疗高血压Ⅱ期临床研究中,Aprocitentan 耐受性及安全性良好,目前正在进行 Aprocitentan 用于治疗难治性高血压患者的Ⅲ期临床研究<sup>[8]</sup>。

达卢生坦是一种选择性 ETA 型受体拮抗剂。研究显示,顽固性高血压患者在接受达卢生坦治疗 14 周后行动态血压监测,24 h 平均收缩压降低 9 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa),明显优于安慰剂组和  $\alpha_2$  受体阻滞剂胍法辛,但液体潴留及水肿等并发症发生率相对较高<sup>[9]</sup>。荟萃分析表明,达卢生坦可显著降低顽固性高血压患者的 24 小时动态血压,但不良反应较安慰剂组增多<sup>[10]</sup>,因此尽管达卢生坦在顽固性高血压患者有显著降压作用,但其不良反应发生率高,限制该药的临床应用。Atrasentan 是一种新型选择性 ETA 型受

体拮抗剂,其可降低 RAAS 阻断所致的糖尿病肾病或慢性肾病事件风险,较安慰剂更易引起水肿和贫血<sup>[11]</sup>;Atrasentan 用于治疗高血压合并慢性肾病的获益与风险,尚需更多研究评价。

### 3 ACEI(ARB)/ET 转换酶-脑啡肽酶抑制剂

脑啡肽酶存在于人体各种器官中,可降解心房钠肽、脑钠肽及其他血管活性肽等。脑啡肽酶抑制剂通过抑制脑啡肽酶,增加体内利尿钠肽水平,也可减少其他血管活性肽如 Ang II、ET-1、缓激肽、P 物质等降解<sup>[12]</sup>。脑啡肽酶抑制剂的双重抑制效应,其与 RAAS 抑制剂及内皮转化酶抑制剂结合,并最大限度地发挥其生物学效应,如利尿、舒张血管和抗细胞增殖等,进而降低血压、改善心室重塑。

ACEI-脑啡肽酶抑制剂首个代表药物 Omapatrilat,降压作用明显;因其协同抑制缓激肽及 P 物质降解,血管神经性水肿风险显著增加,尤其在黑人种族更显,限制了其临床应用。随后开发的 Entresto(诺欣妥),由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和 ARB 类缬沙坦组成,因不抑制任何参与缓激肽分解酶,显著降低了血管神经性水肿发生率<sup>[13]</sup>,目前用于射血分数降低性心力衰竭的治疗。研究表明,Entresto 与安慰剂或单用缬沙坦及沙库巴曲相比能更有效降压,且耐受性良好,血管神经性水肿发生较少。荟萃分析表明,与单用缬沙坦或奥美沙坦相比,Entresto 400 mg/d 口服能更有效地降低血压,且耐受性相似;在不良事件发生率方面,Entresto 和 ARB 之间无显著差异<sup>[14]</sup>。现有证据表明,Entresto 在短期内能安全有效地降压,尚缺乏其在难治性高血压或无并发症高血压患者的应用证据。

ET 转化酶-脑啡肽酶抑制剂的代表药物是 Daglutril,其是一种前体药物,经口服吸收后可迅速水解为活性代谢产物 KC-12615<sup>[15]</sup>,从而发挥 ET 转化酶及脑啡肽酶的双重抑制作用。Daglutril 在糖尿病动物模型、高血压合并 2 型糖尿病患者中研究。在糖尿病动物模型中,Daglutril 可降压并减少尿蛋白,防止动脉硬化发生发展,疗效与卡托普利相当。在一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验中,证实 Daglutril 可降低 2 型糖尿病和肾病患者的血压,不影响 24 h 尿蛋白排泄量<sup>[16]</sup>,显示 Daglutril 具有良好降压效果,尚需更多试验证实其心肾保护作用 and 安全性。

### 4 钠-氢交换体抑制剂及钠-葡萄糖同向转运体抑制剂

钠摄入过多或排泄障碍在高血压发病机制中起重要作用。钠-氢交换体存在于肠粘膜上皮细胞顶端膜,将钠从肠道粘膜上皮腔转运入细胞内。Tenapanor 是一种钠-氢交换体抑制剂,可减少肠道钠吸收,增加粪

便中钠排泄,降低肾脏钠负荷。动物实验表明,在肾切除手术诱导的钠依赖型高血压大鼠模型中,Tenapanor 可逆转细胞外体积膨胀,降低血压,减少蛋白尿,从而防止心肾损伤<sup>[17]</sup>,发挥靶器官保护作用。因此,减少钠在肠道中转运,可能成为一个在治疗高血压和相关靶器官损伤的新靶点之一。

钠-葡萄糖同向转运体(sodium-dependent glucose transporters, SGLT)存在于肾小管上皮细胞,介导肾脏对葡萄糖的重吸收过程,主要包括 SGLT1 和 SGLT2。其中,SGLT2 主要分布在肾脏近曲小管近端,具有高亲和力和高转运能力,介导肾小球滤过液中 90% 葡萄糖重吸收<sup>[18]</sup>。SGLT2 抑制剂通过减少近曲小管对葡萄糖的重吸收、增加尿糖排泄来降低血糖水平,已被批准用于治疗 2 型糖尿病,代表药物如达格列净、恩格列净和卡格列净<sup>[19]</sup>。研究证明,此类药物可减少 2 型糖尿病患者主要心血管事件,特别是心力衰竭的发生风险,同时对肾脏也有保护作用,降低约 45% 肾病进展风险<sup>[20]</sup>。除降糖及心肾保护作用外,SGLT2 抑制剂也能降低血压,其机制包括渗透性利尿、减轻体重及直接血管扩张作用等<sup>[21]</sup>。荟萃分析表明,SGLT2 抑制剂能使 24 h 平均收缩压降低 3.62 mm Hg、平均舒张压降低 1.70 mm Hg,且与剂量无关,其降压效果与低剂量氢氯噻嗪相当<sup>[22]</sup>,提示此类药物有明确的心血管及肾脏获益,用于治疗 2 型糖尿病伴高血压、心力衰竭和糖尿病肾病患者,改善心肾事件风险。

### 5 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂

可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)是 NO-sGC-cGMP 转导通路的关键酶,在心血管系统生理功能调节过程中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。研究表明,NO 的生物利用度降低或代谢紊乱使 NO-sGC-cGMP 通路受阻,导致高血压、心力衰竭和肺动脉高压等心血管疾病发生发展;sGC 刺激剂可不依赖 NO 直接激活 sGC,进而通过 cGMP 调节下游多种效应分子,发挥扩血管、抗纤维化和抗心肌重构作用<sup>[24]</sup>。利奥西呱作为第一种 sGC 刺激剂,已被批准用于治疗原发性肺动脉高压和慢性血栓栓塞性肺动脉高压<sup>[25]</sup>。临床 I 期和 II 期试验结果显示,利奥西呱 2.5 mg/d 具有良好的耐受性及安全性,可显著增加不同病因的肺动脉高压患者心脏指数、每搏输出量,提示其心血管的有效获益。经过药代动力学优化,在利奥西呱基础上研发了维利西呱,现已开展降压及治疗慢性心力衰竭的 III 期临床试验。

以利奥西呱为代表的 sGC 刺激剂的降压、心肾保护作用,在高肾素及低肾素大鼠模型中得到证实,目前尚未开展治疗高血压患者的临床试验。sGC 刺激剂通

过调节肾脏血流、肾素释放及体液和电解质转运改善肾功能。研究证实,利奥西呱具有肾脏保护作用,降低肾间质纤维化和肾小球硬化<sup>[26]</sup>,这些作用与血压变化无关,提示 sGC 刺激剂对肾脏纤维化病变有直接保护作用。高血压易合并肾脏纤维化及肾功能不全等,该机制可能对高血压患者有益。

## 6 中枢氨基肽酶 A 抑制剂

氨基肽酶 A 是一种金属蛋白酶,主要存在于脑内,催化其 Ang II 生成 Ang III。研究证明,Ang III 作为脑内 RAAS 的主要效应肽之一,对血压调控起紧张性刺激作用。研究表明,脑氨基肽酶 A 抑制剂可降低高水平脑氨基肽酶 A 活性的高血压模型大鼠的血压<sup>[27]</sup>,而对正常血压大鼠无降压作用。

Firibastat 是一种活性前体的氨基肽酶抑制剂,口服吸收后进入大脑,被大脑还原酶裂解生成 2 分子活性 EC33,而 EC33 是一种特异性和选择性的氨基肽酶 A 抑制剂,可抑制人体内氨基肽酶 A 活性从而干扰 Ang III 生成,发挥降压作用。一项 Firibastat 对多种族肥胖高血压患者的有效性及安全性研究显示, Firibastat 可降低平均诊室收缩压 9.5 mm Hg、舒张压 4.2 mm Hg;所有亚组患者血压均明显降低,且不良反应轻微<sup>[28]</sup>。对中枢 RAAS 抑制,为难治性高血压或神经血管疾病患者的血压控制提供新途径。

## 7 利钠肽受体激动剂

利钠肽受体激动剂作为抑制内源性利钠肽降解的替代方法,用于顽固性高血压及心力衰竭的治疗,代表药物为 PL-3994。对 PL-3994 的 I 期临床试验显示,与安慰剂相比,接受单剂量皮下注射 PL-3994 的健康志愿者利钠、利尿作用增强,血浆中环磷鸟苷水平升高,血压显著降低<sup>[29]</sup>;目前该药已进入 II 期临床研究阶段。注射用药可能影响其临床应用,研发化学合成新类型有助于临床应用。

## 8 血管活性肠肽受体激动剂

血管活性肠肽是一种具有血管扩张及正性变时、变力特性的神经肽,主要通过 G 蛋白偶联受体(包括血管活性肠肽 C1 和血管活性肠肽 C2)介导产生作用。血管活性肠肽 C1 主要介导胃肠道副作用,血管活性肠肽 C2 介导产生有益的血流动力学效应<sup>[30]</sup>。Vasomera 是血管活性肠肽的类似物,对血管活性肠肽 C2 具有选择性,避免了胃肠道的副作用,且半衰期显著延长,用于高血压及心力衰竭的治疗。高血压和心力衰竭动物模型显示, Vasomera 可降压并改善心肌变时、变力特性。在原发性高血压 I 期临床研究中,单次皮下注射或静脉注射 Vasomera 显示出良好的安全性和耐受性<sup>[31]</sup>,现该药已进入 II 期临床研究阶段。

Vasomera 的半衰期长,每周一次皮下注射给药,可能有助于患者长期家庭使用。

## 9 多巴胺 β 羟化酶抑制剂

在交感神经系统中,多巴胺 β 羟化酶催化多巴胺形成去甲肾上腺素,因此多巴胺 β 羟化酶成为高血压及与交感神经兴奋相关性心血管疾病的潜在治疗靶点。多巴胺 β 羟化酶抑制剂对交感神经抑制作用缓慢且能增加多巴胺活性,发挥扩张肾动脉、排钠利尿作用,优于肾上腺素受体拮抗剂<sup>[32]</sup>。第一、二、三代多巴胺 β 羟化酶抑制剂因效能低下,缺乏选择性,并有严重中枢神经系统不良反应,无临床应用价值。Etamicastat 是新一代多巴胺 β 羟化酶抑制剂,口服吸收后不通过血脑屏障,抑制外周多巴胺 β 羟化酶,疗效显著而可逆。在原发性高血压大鼠模型中, Etamicastat 单药治疗具有剂量依赖性降压作用,且不引起反射性心动过速,与其他降压药联用时增强降压疗效<sup>[33]</sup>。在健康男性轻中度高血压患者中, Etamicastat 显示出良好耐受性,24 小时动态血压呈剂量依耐性降低。该药在更广人群中的降压疗效及不良反应仍需更多研究。

## 10 结语

高血压的心脑肾靶器官损害严重威胁着人类健康,高血压治疗任重道远。目前常用的五类降压药物可控制大部分患者血压,仍有部分难治性或顽固性高血压未得到有效控制,增加其致死致残率。新型抗高血压药物的研究有助于进一步提高降压达标率,减少靶器官损害,从而延长患者寿命。新型抗高血压药物的研究为临床高血压管理提供新手段。

## 参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,中国高血压联盟,中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] 温改艳,袁洪,舒娟娟,等.抗高血压药物的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2017,33(24):2629-2632.
- [3] Okamura K, Takamiya Y, Mori K, et al. Add-on aliskiren treatment can decrease blood pressure but requires attention to risks of renal impairment and hyperkalemia Chikushi Anti-Hypertension Trial-Rasilez®(CHAT-Ras)[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(6):545-552.
- [4] Omboni S, Malacco E, Napoli C, et al. Efficacy of Zofenopril vs. Irbesartan in combination with a thiazide diuretic in hypertensive patients with multiple risk factors not controlled by a previous monotherapy: a review of the double-blind, randomized "Z" studies[J]. Adv Ther, 2017, 34(4):784-798.
- [5] 孟婷婷,赵福军,夏文胜,等.依普利酮与依那普利、氯沙坦降压效果比较的荟萃分析[J].北京医学,2015,37(10):970-973.
- [6] Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, et al. Finerenone: third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(8):1123-1135.

- [7] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8):491-502.
- [8] Burnier M. Update on endothelin receptor antagonists in hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6):51.
- [9] Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures; report of a darusentan-resistant hypertension trial[J]. *Hypertension*, 2010, 56(5):824-830.
- [10] Yuan W, Cheng G, Li B, et al. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension; a meta-analysis[J]. *Blood Press*, 2017, 26(3):139-149.
- [11] Heerspink H, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184):1937-1947.
- [12] Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1):5.
- [13] Wehland M, Simonsen U, Buus NH, et al. An evaluation of the fixed-dose combination sacubitril/valsartan for the treatment of arterial hypertension[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(10):1133-1143.
- [14] Zhao Y, Yu H, Zhao X, et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(5):447-457.
- [15] Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, et al. An update of the blockade of the renin angiotensin aldosterone system in clinical practice[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(15):2283-2292.
- [16] Parvanova A, van der Meer IM, Iliev I, et al. Effect on blood pressure of combined inhibition of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase with daglutril in patients with type 2 diabetes who have albuminuria: a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(1):19-27.
- [17] Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, et al. Intestinal inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na<sup>+</sup> uptake in humans[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(227):227ra36.
- [18] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10):2108-2117.
- [19] Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(15):1845-1855.
- [20] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):31-39.
- [21] 蒋昭隆, 刘剑雄. SGLT2 抑制剂在 2 型糖尿病患者心血管获益机制[J]. *海南医学*, 2019, 30(19):2557-2560.
- [22] Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):693-700.
- [23] 林春瑜, 郑志兵, 贾娴, 等. 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂的研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(8):575-581.
- [24] Sauzeau V, LeJeune H, Cario-Toumaniantz C, et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> sensitization of contraction in vascular smooth muscle[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(28):21722-21729.
- [25] Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, et al. Riociguat: mode of action and clinical development in pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2017, 151(2):468-480.
- [26] Geschka S, Kretschmer A, Sharkovska Y, et al. Soluble guanylate cyclase stimulation prevents fibrotic tissue remodeling and improves survival in salt-sensitive Dahl rats[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e21853.
- [27] Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, et al. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in deoxycorticosterone acetate-salt rats[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3):641-650.
- [28] Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):138-146.
- [29] Jordan R, Stark J, Huskey S, et al. Phase I study of the novel A-type natriuretic receptor agonist, PL-3994, in healthy volunteers[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(6):S70.
- [30] Couvineau A, Laburthe M. VPAC receptors: structure, molecular pharmacology and interaction with accessory proteins[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1):42-50.
- [31] Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 116(6):1074-1095.
- [32] Igreja B, Wright LC, Soares-da-Silva P. Sustained high blood pressure reduction with etamicastat, a peripheral selective dopamine beta-hydroxylase inhibitor[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(3):207-216.
- [33] Igreja B, Pires NM, Bonifacio MJ, et al. Blood pressure-decreasing effect of etamicastat alone and in combination with antihypertensive drugs in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(1):30-38.

收稿日期:2020-03-24