

- formed by microspheres in a poly(lactide-co-glycolide) film[J]. *J Microencapsulation* ,2000 ,17(6):721 - 731.
- [5] 季凤前,胡晋红,朱全刚,等.干粉未吸入环丙沙星缓释微球的制备及体外释药的调控[J].*中国药学杂志* 2002 ,37(2):110.
- [6] Truter E J , Aldina S S , Willem J E. Correlation between cell survival , clonogenic activity and micronuclei induction DMBA-OC-1R in cells treated with immunospecific albumin microspheres containing cisplatin and 5-fluorouraci[J]. *Cell Biology International* ,2002 ,26(5):505 - 516.
- [7] Callo J M , Hung C T , Perrier G. Analysis of albumin microsphere preparation[J]. *Inter J Pharmaceutics* ,1984 ,22(1):63 - 74.
- [8] Ozkan Y , Necati D , Askani I , et al . Clarithromycin targeting to lung : characterization , size distribution and in vivo evaluation of the human serum albumin microspheres[J]. *Il Farmaco* ,2000 ,55(3):303 - 307.
- [9] Coombers A G A , Breeze V , Wu L , et al . Lactic acid-stabilised albumin for microspheres formulation and biomedical coatings[J]. *Biomaterials* 2001 ,22(1):1 - 8.
- [10] Kyotani S , Nishioka Y. The development of embolizing materials for chemoembolization therapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Yakugaku Zasshi* ,2000 ,120(11):1173 - 1184.
- [11] Kindberg G M , Tolleshaug H , Skotland T. Uptake and degradation of radioactively labelled albumin microspheres as markers for Kupffer cell phagocytosis[J]. *Cell Tissue Res* ,2000 ,300(3):397 - 400.
- [12] Capote C P , Vallejo J A C , Avisbal M T , et al . Alteration in the biodistribution of ^{99m}Tc-albumin microspheres after its administration through a canalized umbilical vein[J]. *Rev Esp Med Nucl* ,2000 ,19(6):434 - 436.
- [13] Delgado A , Soriano I , Sanchez E , et al . Radiolabelled biodegradable microspheres for lung imaging[J]. *Eur J Pharm Biopharm* ,2000 ,50(2):227 - 236.
- [14] Brett A A , Ahmad R H , Shema T F , et al . Efficacy of mitoxantrone-loaded albumin microspheres for intratumoral chemotherapy of breast cancer[J]. *J Controlled Release* 2003 ,91(2):147 - 155.
- [15] 陆彬,熊素彬,王建.植入瘤体内的氟尿嘧啶微球[J].*药理学学报* 2002 ,37(12):971.
- [16] 单友亮,候连兵,陈志良,等.新型左心声学超声造影剂空气清蛋白微球制剂的研制[J].*中国药房* 2002 ,13(3):138.
- [17] Tulsani N B , Kumar A , Pasha Q , et al . Immobilization of hormones for drug targeting[J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* ,2000 ,28(6):503 - 519.
- [18] Macadam A B , Shafi Z B , Marriott C , et al . Antimucous polyclonal antibody production , purification and linkage to the surface of albumin microspheres[J]. *Int J Pharm* 2000 ,195(2):147 - 158.

血管紧张肽 II 受体拮抗药的药理作用与临床应用

蓝神林

(湖北省监利县人民医院心血管内科 433300)

[摘要] 综述血管紧张肽 II 受体拮抗药的药理作用,系统地论述其在心血管疾病方面的临床应用进展。

[关键词] 血管紧张肽 II 受体拮抗药;心血管疾病

[中图分类号] R972 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2005)01-0053-03

近年来,一系列大规模临床试验表明,血管紧张肽转换酶抑制药(ACEI)在治疗高血压、充血性心力衰竭以及改善心室重构方面取得了成功。但由于 ACEI 所催化的反应底物不专一,故在临床使用时不可避免地伴有一些不良反应,另因机体还存在肾素-血管紧张肽非经典途径,ACEI 不能抑制非经典途径的酶,故不能完全阻断血管紧张肽(Ang II)的产生。Ang II 受体拮抗药(angiotensin receptor blockers ARBs)的问世被认为是 20 世纪 90 年代心血管药物治疗的一个里程碑,即在受体水平拮抗循环中和局部组织中的 Ang II,对保护靶器官(心血管、肾脏、脑血管)起决定作用。笔者将介绍这类药物最新临床应用情况。

1 Ang II 受体

1990,1994 年两个会议先后确定将 Ang II 受体命名为 AT₁,以 1,2,3 等区分类型,再用 A,B,C 等表示不同亚型。如能被氯

沙坦(losartan,科素亚)等拮抗的 Ang II 受体称为 AT₁,被 D123177 等拮抗的定为 AT₂,迄今发现该受体有 4 型:AT₁~AT₄。AT₁ 属 G 蛋白受体超家族,由 357 个氨基酸组成,主要功能是介导血管平滑肌的收缩,促进醛甾酮分泌、肾小管对水及钠的重吸收,刺激成纤维细胞及肌细胞的生长引致细胞增殖肥大等。已知 Ang II 的生理效应,几乎都是由 AT₁ 介导的。AT₂ 属非 G 蛋白偶联受体,氨基酸序列有 34% 与 AT₁ 同源,目前对其了解远不如 AT₁,可能与血管扩张、抗增殖作用和凋亡有关。此外也可能参与胚胎组织发育、分化、肾小管重吸收,组织修复以及脑血流调节^[1]。有理论认为,AT₁ 与 AT₂ 是维持机体多种功能、相互制约的矛盾统一体。

随着 AT₁ 理论研究及对 AT₁ 拮抗药认识的不断加深,医药研究人员逐渐把侧重点放在这类药物的研制和开发上。氯沙坦是第一个上市的口服非肽类、高选择性、长效、低毒的 AT₁ 拮抗药,随后开发的还有伊贝沙坦(irbesartan)、依普沙坦(eprosartan)、他索沙坦(tasosartan)、缬沙坦(valsartan)以及坎地沙坦(candesartan)等,选择性 AT₂ 拮抗药则有四氢咪唑吡啶类

[收稿日期] 2004-02-10

[作者简介] 蓝神林(1975 -),男,湖北监利人,医师,学士,主要从事心血管内科工作。

的 PD123319 和肽类的 CGP4211A。因为 AT₁ 拮抗药对 Ang II 活性影响较大,故临床应用较广。

2 ARBs 的药理作用和临床研究

2.1 抗高血压作用

ARBs 是一类新型降压药,其在抗高血压方面作用最肯定,在国外得到广泛应用。今年美国颁布的 JNC7 指南把 ARBs 作为抗高血压第一线药物,是通过大量临床病例试验的结果。大量研究表明高血压病患者的收缩压水平(SBP)是评估心血管疾病致残率和降低总死亡率的一个较好指标。国外一项随机双盲、多中心、平行组的试验,对 >65 岁的原发性高血压患者口服缬沙坦 80 mg qd 4 周后与安慰药组比较,治疗组平均 SBP 下降 19.2 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),安慰药组平均 SBP 下降 8.8 mmHg($P < 0.01$)。同时平均舒张压下降 5.2 mmHg,安慰药组平均舒张压下降 1.2 mmHg($P < 0.01$)。而不良反应发生率无差异^[2]。在另一项与 ACEI 类药物疗效比较试验中,ARBs 治疗组平均 SBP 下降 18.8 mmHg,平均舒张压下降 8.7 mmHg,ACEI 治疗组平均 SBP 下降 15.8 mmHg,平均舒张压下降 6.2 mmHg。两者疗效差异无显著性^[3]。ARBs 在广泛的抗高血压试验中与 ACEI 类药物比较,虽没证明疗效优于 ACEI 类药物,但 ARBs 在具有抗高血压作用的同时,对肾功能有保护作用,可用于慢性肾衰竭患者和糖尿病肾病患者。在应用方面与 ACEI 类药物类似,且其不良反应发生率明显低于 ACEI 类药物,是不能耐受 ACEI 类药物高血压病患者的代替药物。并可与 ACEI 类药物合用,可增强抗高血压作用,亦可与其他抗高血压药物联用,但一般不主张与保钾类利尿药合用,因 ARBs 可降低血浆醛固酮的水平,两者合用可引起高钾。

ARBs 抗高血压作用的机制:一是对血流动力学的影响,ARBs 可与组织 AT₁ 受体结合,阻断血管紧张肽的直接收缩血管作用,并可降低全身血管阻力,维持心输出量和心率而降低动脉压,它的降压作用在一定程度上依赖肾素-血管紧张肽系统(RAS)的活性。其次是除经典的 RAS 外,血管壁和其他组织的非肾素酶或非 ACE 酶也能使血管紧张肽原或 Ang I 转换成 Ang II。长期应用 ACEI 后,会使原先被抑制的血浆 Ang II 水平再度升高,提示 ACE 抑制不完全或存在 Ang II 合成旁路,并可能影响 ACEI 的降压作用。ARBs 作用于受体水平,因不论 Ang II 来源和途径,比 ACEI 更选择和更有效地抑制 RAS。

2.2 治疗心功能不全

在治疗心功能不全方面目前争论较多,日本一项随机、单中心、平行组的试验,对心功能 II-III 级且左室射血分数(LEVF) ≤ 45% 尚合并有高血压(SBP ≥ 140 mmHg 或 DBP ≥ 90 mmHg)的患者给予 ARBs 或 ACEI 治疗 24 周,前组 LEVF 平均从 34.4% 提高到 41.8%,后组 LEVF 平均从 34.2% 提高到 40.4%。结果认为两者均有利于改善心功能,两者差异无显著性。另 RESOLVD 和 VAL-HEFT 试验提示 ARBs 和 ACEI 合用虽未明显降低总病死率,但可降低心衰患者住院率 27.5%^[4]。一项随机双盲、氯沙坦在老年患者的评估试验(ELITE-I)结果提示,氯沙坦治疗心衰比卡托普利更安全有效,总死亡率降低^[5]。随后更大规模随机双盲氯沙坦生存评估试验(ELITE-II)对上述结论重新评价,结果氯沙坦治疗组总死亡率相关危险系数是卡托普利治疗组的 1.13(95% CI 0.95 ~

1.35),说明氯沙坦治疗效果并不优于卡托普利,但在实验中因咳嗽等副作用而停药的患者明显少于卡托普利 I 治疗组,表明氯沙坦有更好的依从性,可作为卡托普利的替代药物^[6]。至于两者联用目前认为虽不能明显降低总死亡率,但能明显降低住院率。更大规模两者联用实验正在进行,将会进一步指导医生用药。有试验表明氯沙坦与 β-受体拮抗药联用会增加总死亡率,分析认为两者联用可能过分抑制 RAS 的活性^[7]。ARBs 治疗心功能不全的机制在于其通过与 AT₁ 跨膜区内的氨基酸相互作用,并占居其螺旋状空间而阻止 Ang II 与其受体 AT₁ 结合,从而直接在受体水平阻断了 Ang II 的不利于心血管的效应;ARBs 对 AT₂ 没有直接作用,但由于其与 AT₁ 的结合消除了对 RAS 的负反馈,可能导致循环 Ang II 水平增高,而后者可能同向地作用于 AT₂,AT₂ 被激活可产生有利于心血管的良性作用^[8]。

此外,由于 ARBs 不抑制缓激肽的降解,故较少产生咳嗽、低血压等不良反应。有证据表明 ARBs 可使慢性 CHF 大鼠的 Ang II 受体下调并减少受体的表达,这对阻断 ACE 的作用(即使已形成较高水平)具有重要意义^[9]。一些临床的初步研究也表明 ARBs 对 CHF 患者可产生有益的血流动力学变化,如还可降低心衰患者的 N 端心房钠尿肽(心钠素)前体水平、肺毛细血管楔压和左心室舒张末期充盈压^[10]。

2.3 预防和逆转心肌肥厚和血管壁增生

左室肥厚(LVH)与心血管疾病预后不良有关,RAS 在 LVH 中起重要作用,它的活性肽 Ang II 是其发挥作用的主要递质,Ang II 具有促进心血管系统细胞的生长和复制作用,可使一些受试者出现心肌肥厚和血管增生。这些效应通过 Ang II 受体(AT₁)实现,激活 AT₁ 后再激活 G 蛋白、磷脂酶 C、乙酰基甘油、三磷酸肌醇旁道,增加原癌基因和生长因子的表达。Kims 等对伴有左室肥厚的自发性高血压大鼠进行了研究,结果表明由高血压诱导的左室肥厚的分子变化可能至少由局部 Ang II 受体所介导。现已证明 Ang II AT₁ 受体拮抗药能逆转左室肥厚。动物实验表明氯沙坦在尚未改变全身血流动力学的前提下能预防和逆转心肌肥厚。Kaneko 等实验表明氯沙坦 10 或 30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,持续 3 周,两种剂量均能减轻原发性高血压大鼠的左心室重量。而且 ARBs 预防和逆转心肌肥厚的作用独立于血压的降低,最近一项氯沙坦与阿托洛尔的比较试验,两者血压降低程度相似,氯沙坦治疗组死于心血管疾病的相关危险系数是阿托洛尔治疗组的 0.63($P < 0.05$)。在与 ACEI 类药物比较试验中,两者逆转左室肥厚的作用相似,但患者对 ARBs 有更好的耐受性^[11]。

2.4 在心肌梗死后和心肌缺血-再灌注的作用

观察长期用依那普利和氯沙坦对心肌梗死后心肌重建的影响,结果认为它们有如下作用:减轻心脏肥厚;恢复心肌梗死反应性肥厚的冠状血管阻力;减弱左室梗塞区发生心肌纤维化。在心肌缺血动物模型中发现,ACEI 可明显降低血浆乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)的活性。减少再灌注期室性心律失常的产生及其持续时间。而 Fleetwood 等^[12]在大鼠心脏缺血再灌注实验中发现,如再灌注前和再灌注过程中给以氯沙坦、卡托普利或肾素抑制药,均可减少室性心律失常的持续时间,但如仅于再灌注

时给药,则仅氯沙坦具有明显减少室性心律失常持续时间的作用,提示氯沙坦在心肌梗死中的应用价值可能优于 ACEI。Optimal 试验表明氯沙坦比卡托普利降低总病死率 20%。正在进行的 Valiant 实验结果会更进一步比较两者的疗效^[13]。

2.5 其他 目前国内外有报道,ARBs 可改善动脉血管弹性。其机制可能是直接通过抑制血管壁的 RAS 或者通过自主神经抑制作用使升主动脉弹性增加,可改善血管内皮功能和血管重构。另对合并有左室功能不全的心房颤动(房颤)的患者,ARBs 可通过防止心房扩张或阻断 RAS 有益于房颤的转律和维持窦性心律^[14]。

总之,ARBs 作为一种新型药物,在心血管疾病方面有广泛的应用,目前虽不能取代 ACEI 类药物,但由于 ARBs 类药物的独特作用机制、良好的临床效果及耐受性,是临床有前途的药物。相信随着 ARBs 类药物作用机制的进一步阐明和同类新药物的出现,ARBs 会带给人们更大的益处。

[参考文献]

- [1] Schmitz D, Berk B C. Angiotensin II signal transduction stimulation of multiple mitogen activated protein kinase pathways[J]. *Trends Endocrinol Metab* 1997 8(2): 261-266.
- [2] Joel M, Neutel M D, Martin P *et al*. Efficacy of valsartan in patients aged ≥ 65 years with systolic hypertension[J]. *Clin Ther* 2000 22(8): 961-969.
- [3] Allen D, Charles B, David P. A retrospective electronic chart review of blood pressure changes in elderly patients treated with amlodipine or an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(6): 930-942.
- [4] Nobuo T, Nobuhisa A, Katsuhito T. A single-center, open-label, randomized, parallel-group study assessing the differences between an angiotensin II receptor antagonist and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in hypertensive patients with congestive heart failure: the research for efficacy of angiotensin II receptor antagonist in hypertensive patients with congestive heart failure study[J]. *Curr Ther Res*, 2003 64(2): 81-95.
- [5] Salim Y, Dphil. From the hope to the ontarget and the tran-scend studies: challenges in improving prognosis[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(2): 560-565.
- [6] Pitt B. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure(evaluation of losartan in the elderly *eliet* [J]. *Lancet*, 1997 349: 747.
- [7] Stephen G, Ball M D, William B *et al*. Debate: angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers-a gap in evidence-based medicine[J]. *Am J Cardiol* 2003 91(10): 15-21.
- [8] Coats A J. Angiotensin type-1 receptor blockers in heart failure[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002 44(4): 231-242.
- [9] 李庚山. 血管紧张肽转换酶抑制药及血管紧张肽受体拮抗药在心力衰竭治疗中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2000 6(3): 145-147.
- [10] Schiffrin E L. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers[J]. *Am J Med*, 2002, 113(5): 409-418.
- [11] William T, Abraham M D. Medical management of mild-to-moderate heart failure before the advent of beta blockers[J]. *Am J Med* 2001, 110(7): 47-62.
- [12] Fleetwood G, Boutinet S, Meier M *et al*. Involvement of the renin-angiotensin system in ischemic damage and reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 17(4): 351.
- [13] Jennifer M, Henry K. Role of valsartan and other angiotensin receptor blocking agents in the management of cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2002 46(3): 203-212.
- [14] Gerald V, Naccarelli M D, Deborah L. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials[J]. *Am J Cardiol* 2003 91(6): 15-26.

鱼腥草注射液致过敏性休克 1 例

魏文灵

(新疆维吾尔自治区伊犁州新华医院药剂科 835000)

[关键词] 鱼腥草注射液; 休克; 过敏性

[中图分类号] R286, R593.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2005)01-0055-01

患者,女,34岁。因患感冒,体温 39℃,全身不适,来我院门诊检查,诊断为上呼吸道感染伴高热,急诊治疗,青霉素皮试为阴性,给予鱼腥草注射液(江西银涛药业有限公司生产,批号:

040126)100 mL,加入 10% 葡萄糖注射液 250 mL 中,静脉滴注,2 min 后患者出现心悸,头晕,5 min 后面部、颈部的皮肤黏膜充血,潮红,伴有大汗,浑身无力,血压 60/20 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),立即停止静脉滴注,考虑为过敏性休克,给予抗休克治疗,皮下注射盐酸肾上腺素注射液 0.5 mL,让患者平卧保暖,1 h 后患者逐渐清醒且上述症状消失。

[收稿日期] 2004-07-14

[作者简介] 魏文灵(1972-),女,锡伯族,新疆伊宁人,药师,主要从事医院药学工作。