

- gioplasty for low-risk acute myocardial infarction in patients older than 80 years: a single-center, open, randomized trial. *Am Heart J*, 2002, 143:497-505.
- 8 Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*, 2001, 285:190-192.
- 9 Chauhan MS, Kuntz RE, Ho KL, et al. Coronary artery stenting in the aged. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:856-862.
- 10 Munoz JC, Alonso JJ, Duran JM, et al. Coronary stent implantation in patients older than 75 years of age: clinical profile and initial and long-term (3 years) outcome. *Am Heart J*, 2002, 143:620-626.
- 11 Voudris VA, Skoularigis JS, Malakos JS, et al. Long-term clinical outcome of coronary artery stenting in elderly patients. *Coronary Artery Dis*, 2002, 13:323-329.
- 12 Osswald BR, Blackstone EH, Tochtermann U, et al. Does the completeness of revascularization affect early survival after coronary artery bypass grafting in elderly patients? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20:120-126.
- 13 Tu JV, Naylor CD, Kumar D, et al. Coronary artery bypass graft surgery in Ontario and New York State: which rate is right? Steering Committee of the Cardiac Care Network of Ontario. *Ann Intern Med*, 1997, 126:13-19.
- 14 Ascione R, Rees K, Santo K, et al. Coronary artery bypass grafting in patients over 70 years old: the influence of age and surgical technique on early and mid-term clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22:124-128.
- 15 Hoff SJ, Ball SK, Coltharp WH, et al. Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice? *Ann Thorac Surg*, 2002, 74:S1340-S1343.

(收稿日期:2003-02-19)

(本文编辑 周宇红)

·专题笔谈·

血管紧张素受体阻滞剂的临床药理学

钱方毅

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)在临床上应用已近 20 年,其主要作用是通过抑制血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE),减少肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)中的主要活性物质血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II),使血压下降,并产生一系列有益的神经内分泌效应,其临床疗效已为许多大规模前瞻性随机、双盲、对照临床试验所证实。这类制剂目前已成为治疗高血压、心力衰竭、心肌损害、糖尿病、肾病等疾患的基石。近 10 年来又有一类新型降压药问世,即 Ang II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB),这类制剂亦作用于 RAS,但与 ACEI 不同,它并不阻滞 ACE,而是阻滞 Ang II 作用的最后部位—Ang II 受体,对 Ang II 第 I 型受体有高度特异的选择性阻

滞作用,因而也称为 Ang II 第 I 型受体阻滞剂,它对 RAS 的阻滞更为完全。这类制剂已被批准用于治疗高血压,其降压效果与其他几类降压药相似,而耐受性更好,尚可用于治疗心力衰竭,逆转左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH),保护心脏,改善肾功能等,目前已成为心血管治疗学中又一重要进展,是医学科学中十分活跃的一个领域。现对这类制剂的临床药理学作一简要讨论。

1 循环 RAS 与组织 RAS

在高血压、心力衰竭等心血管病的病理生理机制中,RAS 激活起着重要作用。RAS 可以认为是一种酶瀑布(enzymatic cascade),即其一系列生化反应是通过若干酶作用而完成的(图 1)。按经典的看法,RAS 是一个内分泌系统,又称循环 RAS,血管紧张素原合成于肝脏,继之被肾脏生成的肾素分割,生成无活性的 10 肽血管紧张素 I(Ang I),Ang I 由肺中合成的 ACE 在血浆中转化成具有强大活性的 8 肽 Ang II,表明 Ang II 是通过一系列生化反应

作者单位:100101 北京,解放军第 306 医院

作者简介:钱方毅,男,教授,主任医师

通讯作者:钱方毅,电话:010-67501829

在血液循环中生成。近年来,运用免疫组化及分子生物学技术,如 PCR 及原位杂交等进行研究,发现除循环中存在 RAS 外,RAS 的所有成分广泛存在于心、血管、肾、脑、肺、肾上腺及睾丸等局部组织中。Ang II 可在原位、心室肌、血管壁、肾脏等组织中生成并发挥其作用。局部 RAS 可以介导 Ang II 产生旁分泌和白分泌作用,对血管系统的影响比循环 RAS 更为重要。组织 RAS 的发现,使传统的经典观点发生了根本性的变化。现已了解,循环 RAS 可以介导 Ang II 的急性效应,如血管收缩、肾脏水钠内环境恒定,心脏节律的调控等。组织 RAS 则可介导 Ang II 有关细胞生长、分化,心肌及血管增生肥厚致心室及血管重构、肾动脉硬化等长期效应。因此,通过循环 RAS 及组织 RAS,Ang II 对机体许多器官和组织产生广泛的作用。

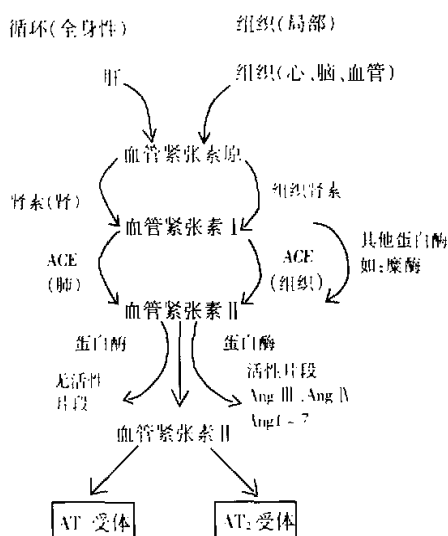


图 1 循环 RAS 及组织 RAS

注:体内组织如心肌、血管、肾、脑等均可独立地生成 RAS 中的各种成分,最终生成 Ang II,与循环 RAS 无关。组织 RAS 生成的 Ang II 在心力衰竭的病理生理中起重要作用,图左侧为循环 RAS,图右侧为组织 RAS。

近年来的研究还发现,ACE 并非是生成 Ang II 唯一的酶,Ang II 也可由 Ang I 经其他酶如糜酶(chymase,此酶在心脏、血管及其他器官中大量存在),组织蛋白酶 G(cathepsin G)作用生成。此外,Ang II 还可直接由血管紧张素原经 t-PA、组织蛋白酶 G、tonin 及弹性蛋白酶(elastase)作用生成。因而,ACEI 仅可减少由 ACE 介导的 Ang I 转化为

Ang II,但不能阻滞由非 ACE 依赖的其他酶途径介导的 Ang II 生成,所以 ACEI 对 RAS 的阻滞作用是不完全的。以上发现可以解释何以长期应用 ACEI 的患者,其 Ang II 水平间歇地回升至接近正常水平。

2 AT₁ 受体和 AT₂ 受体

在人体,已知有两种不同的 Ang II 受体类型,即第 1 型及第 2 型(AT₁ 及 AT₂)受体。AT₁ 受体可以选择性地被氯沙坦抑制,对二巯苏糖醇(dithiothreitol,DTT)敏感,而 AT₂ 受体则可被 PD123177 及其相关化合物所抑制,对 DTT 不敏感。在啮齿动物(rodents),AT₁ 受体可以进一步分为 AT_{1a} 和 AT_{1b} 两个类型。在两栖类及成神经细胞瘤细胞系,有一种 Ang II 受体既不能被氯沙坦所抑制,又不能被 PD123177 所抑制,被称为 AT₃ 受体。其他 Ang II 受体类型还有 AT₄。

AT₁ 及 AT₂ 受体均已克隆出,它们属于 G 蛋白耦联受体的总科,含有 7 跨膜区,其氨基酸序列在不同种群或同一种群的不同组织中高度一致。AT₁ 及 AT₂ 受体仅约 34% 相同,其信号传递途径不同。

AT₁ 及 AT₂ 受体在人体组织器官分布上有区别。AT₁ 受体在成人组织中几乎无处不在,包括血管、心、肾、肝、脑、肾上腺、血小板、脂肪细胞及胎盘中。AT₂ 受体则主要存在于胎儿组织中,于新生儿后期数量减少。在成人组织中,AT₂ 受体的密度很低,主要在子宫、卵巢、肾上腺、中枢神经系统及心脏(心肌细胞、成纤维细胞)、肾及内皮中表达。当成人组织损伤后(如心肌梗死、LVH、皮肤创伤愈合、血管新生内膜增生),组织中 AT₂ 受体表达上调或重新表达。

Ang II 可与这两种受体相结合,使受体激活,产生一系列神经内分泌效应。几乎所有 Ang II 的生理效应均由 AT₁ 受体介导,包括血管收缩、肾脏对水盐的潴留、醛固酮和血管加压素的释放、交感神经激活、内皮素分泌增加等。最近的资料还证实,Ang II 刺激 AT₁ 受体可以促进细胞增生、左心室肥厚、血管中层肥厚、动脉粥样硬化的新生内膜形成及肾动脉硬化等。AT₁ 受体基因敲除小鼠的特征是低血压,血循环高肾素水平;这些小鼠还显示,在急性心肌梗死后左心室重构较轻,存活率提高。ARB 则可以特异地、选择性地阻滞 AT₁ 受体,从而阻滞与 AT₁ 受体有关的上述各种效应(图 2)。

AT₂ 受体的功能了解尚不多,现知它与抗细胞增生,细胞分化与发育,组织退变,以及细胞凋亡(apoptosis)等有关,可以拮抗 AT₁ 受体介导的各种效应。近年来的研究还证实,AT₂ 受体可以介导缓激肽,一氧化氮(NO)以及前列腺素在肾脏中的生成。AT₁ 受体阻滞剂,血循环中的 Ang II 水平升高,对 AT₁ 受体不能产生刺激作用,但可以刺激未被阻滞的 AT₂ 受体,从而加强了 AT₁ 受体拮抗剂对心、血管及肾脏等器官的保护作用。因此,AT₂ 受体在对抗若干由 AT₁ 受体介导的 Ang II 的效应方面起着重要作用,但对此尚有争议,因为有些报道的结果是相互矛盾的。

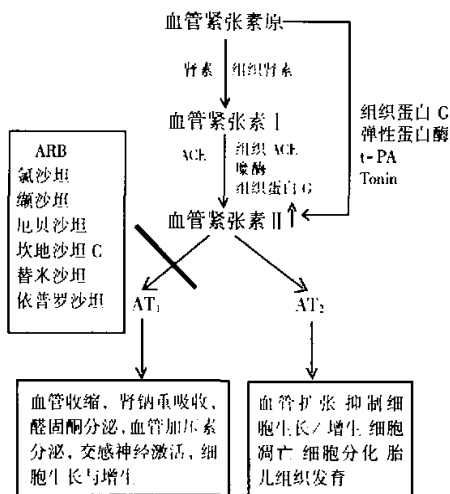


图 2 肾素-血管紧张素系统及血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 的作用

注:Ang II 是 RAS 的主要效应激素,Ang II 由血管紧张素原通过血循环中的肾素及 ACE 作用而生成的,也可通过组织中肾素、ACE 及其他酶(糜酶,组织蛋白酶 G 等)作用而生成。Ang II 通过与 Ang II 的第 I 型(AT₁)受体结合并使之激活而产生重要的心血管病理生理效应,新药 ARB 阻滞 AT₁ 受体,从而可以阻滞 Ang II 的效应,Ang II 也可与 Ang II 的第 II 型(AT₂)受体相结合,产生与 AT₁ 受体介导的效应相抗衡的作用,而 ARB 并不阻滞 AT₂ 受体。

3 ARB 的药理学

近年来,已合成多种口服有效的选择性 ARB,目前已有 6 种制剂被美国 FDA 及许多欧洲国家批准可用于高血压的治疗。有 3 种与氢氯噻嗪的复方制剂,尚有 28 种制剂正在研究中。

这些制剂均为非肽类化合物,结构各不相同(图 3)。氯沙坦(losartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、肯特沙坦(candesartan)及缬沙坦(valsartan)具有一共同

的四唑并双苯基(tetrazolo-biphenyl)结构。坎地沙坦 C(坎地沙坦西力酯 candesartan cilexetil)为一前体药(prodrug),而氯沙坦则有一代谢产物(EXP3174)比其母药活性还高。其他 ARB 的代谢产物均无明显的降压效应。

由于 ARB 分子结构的差异,导致它们的药代动力学特征的不同(表 1)。

(1)生物利用度 口服 ARB 后迅速吸收,但它们的生物利用度范围很广,最低为依普罗沙坦(eprosartan,13%),最高为厄贝沙坦(60%~80%)。

(2)食物影响 食物一般不影响其生物利用度,但缬沙坦可减少 40%,依普罗沙坦则可增加。

(3)血浆蛋白结合率 大多数均甚高(95%~100%),厄贝沙坦最低(90%)。

(4)半寿期 坎地沙坦 C 及氯沙坦短(1~4h),缬沙坦及依普罗沙坦属中等(5~9h),厄贝沙坦及替米沙坦(telmisartan)则较长(11~38h),氯沙坦的活性代谢产物的半寿期比其母药长。

(5)排泄 大多数 ARB 口服后从胆汁排泄至粪中。从尿中排泄者替米沙坦仅 2%,而氯沙坦则有 35%。

(6)剂量调整 在大多数病例,药代动力学的差异是由于年老、轻中度心力衰竭及肾脏疾病所致,无需调整剂量。在肝病患者、氯沙坦、缬沙坦及替米沙坦的剂量必须个体化。

(7)药物相互作用 这类药物极少发生相互作用,但地高辛与替米沙坦合用时应小心。

目前临床上应用的 7 种 ARB 的药理学特点简述于下:

①氯沙坦 是第一个临床应用的 ARB,也是迄今为止积累临床经验最丰富的 ARB。在体外,氯沙坦与 Ang II 和 AT₁ 受体结合相竞争,抑制 50% Ang II 结合(IC₅₀)的浓度是 20nmol/L。氯沙坦的主要代谢产物为 EXP3174,静注后它比氯沙坦的作用强 10~20 倍,作用时间亦较长,但其口服生物利用度极低,因此市售的药物是氯沙坦,而氯沙坦产生效应主要是由于 EXP3174。氯沙坦及 EXP3174 经胆汁及肾排泄(分别为 65% 及 35%),均不被透析。氯沙坦可增加高血压患者的 PRA 及血浆 Ang II 水平,服药 1/d,其降压作用可持续 24h。单剂氯沙坦或卡托普利(均用 50mg)其降压作用相同,但氯沙坦在头 3h 起效较慢。最近证实,氯沙坦可使 LVH 消退,对糖尿病肾病及非糖尿病肾病患者可减少其蛋白尿。动物实验表明,它可使中风的发生率降低。

② 缬沙坦 1996 年推出,是继氯沙坦后第二个临床应用的 ARB,作用强大,对 AT_1 受体有高度亲和力 and 特异的阻滞作用,对 AT_1 受体的作用强度比对 AT_2 受体约强 20 000 倍,在大鼠主动脉其 IC_{50} 为 2.7 nmol/L。口服吸收良好,它无需代谢后生效,仅有一种无活性的代谢产物。此药作用平稳,疗效持续 >24h。它由胆汁 (70%~80%) 及肾 (20%~30%) 排泄。食物可使其吸收减少约 40%。它与其他受体均无亲和力。

③ 厄贝沙坦 与上述两种制剂相比,本品是一种作用时间较长的 ARB,其半寿期为 11~15h,它与 AT_1 受体具有高度亲和力,在大鼠肝其 IC_{50} 为 1.3 nmol/L,它与 AT_2 受体无亲和力。本品亦无活性代谢产物,主要从胆汁中排泄 (80%),少数从肾 (20%) 排泄。其分布容量大 (53~93L, EXP3174 为 12L, 氯沙坦为 17L)。临床常用量为 75~300mg/d,其降压作用是剂量依赖性的,大剂量可达 900mg/d。

④ 坎地沙坦 C 此药是一种较长作用 ARB,为了克服肯特沙坦吸收不良,合成了一系列酯类前体药,坎地沙坦 C 是一种在胃肠道吸收后可迅速完全转化为活性化合物坎地沙坦的前体药,在兔主动脉坎地沙坦与 AT_1 受体结合的亲和力比氯沙坦大 80 倍,比 EXP3174 大 10 倍。口服后可提供对 AngII 最佳的拮抗作用。此药的半寿期较长 (3~11h),在老年人约为 9~12h。主要从肾 (60%) 排泄,少数从胆汁 (40%) 排泄,轻度肾功能不全患者亦无明显药物积累,但在剂量 >12mg/h,有严重肾功能不全患者可有药物积累。本品在透析液中的平均提取率很低。

坎地沙坦与 AT_1 受体结合紧密,离解缓慢,是

AngII 不可逾越的拮抗剂,正常志愿受试者在轻度钠缺失时,坎地沙坦 C 16mg 对 RAS 的阻滞作用比氯沙坦 50mg、缬沙坦 80 或 160mg 更强,持续时间也更长。

⑤ 替米沙坦 在目前是作用时间最长的 ARB,轻中度高血压患者服用 20~160mg/d 4 周时,其平均半寿期为 24h。此药具有直接活性,转化极少,几乎全部从粪中 (98%) 排泄,肾脏排泄仅 2%。此药可使血清地高辛浓度增加,如两药合用,应监测地高辛浓度。

⑥ 依普罗沙坦 此药系新近推出的 ARB,其半衰期较短,约 5~7h,在体内主要经胆汁 (90%) 排泄,少数经肾 (10%) 排泄。若与食物同服,则其吸收可减少 (25%) 或增加。肾功能不全患者的肾清除率减弱,但因其经肾清除很少,因而在慢性肾衰患者亦无需调整剂量。

⑦ 奥梅沙坦 M (olmesartan medoxomil, 又称 CS-866) 系最新推出的 ARB 制剂。口服后在胃肠道内迅速去脂化形成 RNH-6270,此物质是 AT_1 受体的竞争性拮抗物,与受体有高度亲和力,对 AT_1 受体与 Ang II 的结合具有高度抑制作用。药代动力学研究表明,此药可 1/d, RNH-6270 血浆水平的峰值约在口服药物后 2h 出现,其半寿期约 13h,它通过肾及肝胆系统排出,无进一步代谢。迄今已有 7 项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验 (第 II 期及第 III 期) 报道,入选原发性高血压患者 2 145 例。1/d, 其疗效以袖带血压计及 24h ABPM 进行评估。结果表明,此药治疗高血压是安全有效的。在治疗 1 周内收缩压及舒张压均呈剂量依赖性下降,2 周内降压反应达最大,疗效在 >65 岁及 <65 岁的患者间无差别,谷峰比值显示,在治疗 24h 后仍能保持,因

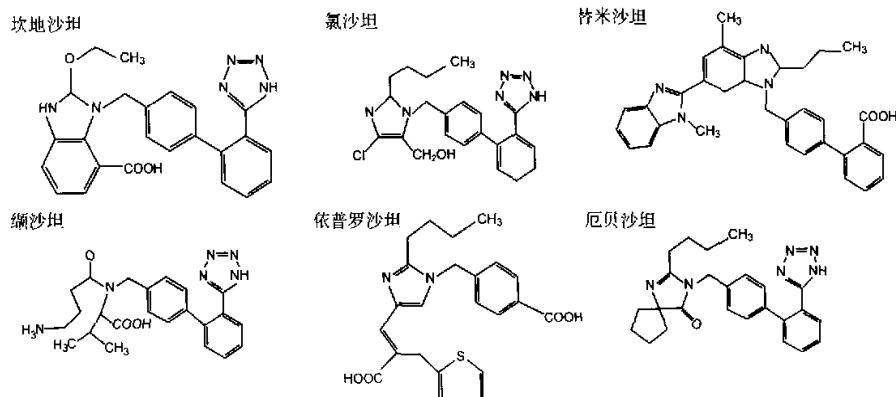


图 3 血管紧张素受体阻滞剂的化学结构

表 1 血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)的药代动力学特征

药 物	AT ₁ 受体亲和力(nmol/L)	生物利用度(%)	食物影响	活性代谢产物	半寿期(h)	蛋白结合率(%)	排泄粪便/肾(%)	剂量(mg/d)
氯沙坦	IC ₅₀ , 20	33	无	有	2(6~9)	99.8	65/35	50~100
缬沙坦	IC ₅₀ , 2.7	25	-40%	无	9	95	80/20	80~320
厄贝沙坦	IC ₅₀ , 1.3	70	无	无	11~15	90	80/20	150~300
坎地沙坦(TCV116)			无	有	3.5~4		67/33	4~6(32)
(CV11974)	K _i , 0.6	42			3~11	99.5		
替米沙坦	K _i , 3.7	43	无	无	24	>99	98/2	40~80
依普罗沙坦	IC ₅₀ , 1.4~3.9	15	有或无	无	5~7	98	90/10	400~800

注:IC₅₀为 50%抑制浓度, K_i 为抑制常数

而可服药 1/d(一般 20mg/d, 范围 10~80mg/d)。头晕是此药的唯一不良作用。动物实验还表明, ZDF 大鼠(2 型糖尿病动物模型, 可产生进行性高血糖症、肾小球硬化及蛋白尿), 以此药喂饲 19 个月后, 出现剂量依赖性尿蛋白排泄的下降, 表明此药对糖尿病肾病具有肾脏保护作用, 另用 Cynomolgus 猴及 WHHL 兔的动脉粥样硬化动物模型进行实验, 证实此药有显著的抗动脉粥样硬化功效。

4 副作用及耐受性

临床上所有 ARB 均有良好的耐受性, 其副作用发生率与安慰剂相仿。ARB 不引起首剂低血压, 在 Ang II 受体被阻滞, 血浆 Ang II 水平显著升高, 但快速撤药后, 未见发生反跳性高血压。对实验室各项常规指标亦无重要影响。

咳嗽 应用 ACEI 后较常出现的一种令人烦恼的不良副作用是咳嗽, 为一种顽固性干咳, 发生率可达 5%~20%, 其严重程度常可导致被迫停药。这一副作用是由于 ACEI 阻滞 ACE 后可以引起缓

激肽及 P 物质积聚, 致支气管反应性增高而产生的。ARB 不阻滞 ACE, 因而不引起缓激肽增多, 不会产生咳嗽的副作用。大量研究表明, 应用 ARB 后, 咳嗽的发生率仅与应用安慰剂相似。因而, ARB 常在高血压或心力衰竭患者于应用 ACEI 后出现顽固性咳嗽而被迫停药时, 作为替代药物使用。

血管性水肿 曾有文献报道在应用氯沙坦后有数例患者发生血管性水肿, 但由于血管性水肿可由多种物质引起(如药物和某些食品), 因而很难肯定文献报道的血管性水肿病例是由应用 ARB 引起的。

对胎儿的影响 孕妇服用直接作用于 RAS 的药物可引起胎儿及新生儿死亡。因而 ARB 不能用于孕妇, 若孕妇已用该类药物, 应立即停用。

其他副作用 ARB 可引起的副作用尚有头痛、头晕、疲乏无力、腹泻、呼吸道感染等, 其发生率与安慰剂相似。有报道用药后偶而可出现肝功受损(GPT 轻度一过性增高)现象。

(收稿日期: 2003-02-09)

(本文编辑 周宇红)

· 启 事 ·

《老年疑难病例精析》征订启事

《老年疑难病例精析》一书近日已由人民军医出版社出版发行, 本书由王新德、钱贻简教授主编, 书中汇集了《中华老年医学杂志》创刊 20 年来所发表的老年临床和病理讨论典型案例共 50 例, 其中大部分为临床病理讨论, 附有病理照片。这些病例均是十分珍贵的临床资料, 专家们对这些病例的多脏器临床表现及导致死亡的主要原因进行了深入的剖析, 这对于临床医师, 特别是对从事老年医学工作的医务人员提高临床诊治水平将有十分重要的参考价值。本书可供内科医师、神经科医师、外科医师及其他医务人员学习参考。《老年疑难病例精析》定价 30 元, 10 本以上可享受 8.5 折优惠。有需邮购者请将书款汇至《中华老年医学杂志》编辑部, 地址: 100730 北京东单北京医院内, 联系人: 阳俊琴, 联系电话: 010-85111151