

血管紧张素转换酶抑制剂治疗高血压病的进展

陈晓亮 陈馨亮

(杭州市第四人民医院, 杭州 310002)

中图分类号 R972

近十年来一系列大规模临床试验证明, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对高血压、心肌梗塞、心功能障碍具有有益作用。

1 ACEI 分类

ACEI 按化学结构分类: (1) 含巯基类: 阿拉普利、阿速普利、卡托普利、左芬普利; (2) 含羧基类: 苯那普利、西拉普利、德拉普利、伊拉普利、赖诺普利、培哚普利、奎那普利、雷米普利; (3) 含磷酸基类: 施瑞普利、福辛普利。

2 ACEI 的主要作用原理

(1) 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统; (2) 抑制激肽酶 II, 延长并增强缓激肽的舒血管作用, 缓激肽还能增加 PGI₂ 和 PGE₂ 的合成, 进一步降低周围血管阻力, 降低血压, 亦减轻心脏的后负荷; (3) 抑制局部组织中的 ACEI 活性, 心脏和血管中的 Ang II 直接刺激血管平滑肌细胞、心肌细胞 DNA、RNA 等蛋白质的合成, 从而出现心肌肥厚、血管壁增厚, 而 ACEI 有逆转动物和人体心肌肥厚和血管壁增厚的作用; (4) 降低交感神经兴奋性及减少 NE 的释放; (5) 降低抗利尿激素水平。

3 ACEI 治疗高血压现状

许多临床研究已证实 ACEI 可明显降低轻中度原发性高血压患者的血压, 单独使用 ACEI 可使 30%~70% 病人达到治疗作用。美国退伍军人协作组采用卡托普利治疗 722 例高血压, 疗程 7 wk, 结果 37.5 mg·d⁻¹ 即可达最大降压反应。Salvettiet 用依那普利治疗高血压 116 例, 疗程 4 wk, 取得满意结果。Anderson 等用赖诺普利治疗 220 例高血压, 疗程 8 wk, 结果赖诺普利 10 mg·d⁻¹ 使 DBP 下降 6 mmHg; 40 mg·d⁻¹ 下降 11 mmHg。Walter 等用雷米普利治疗高血压 174 例, 疗程 6 wk, 结果 1.25、2.5 和 5 mg·d⁻¹ 分别使 DBP 下降 16 mmHg、17 mmHg、20 mmHg。Morgan 用培哚普利治疗 88

例高血压, 疗程 12 wk, 结果 2~8 mg·d⁻¹ 即可达到治疗效果。Gomez 等用赖诺普利用治疗高血压 216 例, 疗程 6 wk, 结果 5~80 mg·d⁻¹ 范围的剂量与降压效果相关。

高血压病作为一种慢性疾病, 病人服药依从性是决定治疗效果的重要因素之一, 尤其是应控制清晨醒后几小时内的血压高峰期。为达到这一目的, 近年已开发出不少长效制剂和控释制剂, 并提倡晨起空腹服药。美国 FDA 提出高血压治疗药物的血浓度谷: 峰比应在 50% 以上^[1]。ACEI 通过降低血管紧张素 II 调节肾小球后阻力, 降低肾小球毛细血管压, 减轻肾小球损伤, 降低蛋白尿, 减少肾小球体积。研究证实, 除了影响肾小球压力外, 血管紧张素 II 还可以影响肾小球细胞的肥大和增生, 使肾小球和肾间质基质蛋白生成。用血管紧张素转移酶抑制剂治疗进行性肾病患者。可以减少上述影响, 因而对进行性肾损害起到延缓作用, AIPRI^[2] (ACE inhibition in progressive renal insufficiency) 研究显示苯那普利对多种病因导致的慢性肾功能不全的过程具有良好的延缓作用, 它不仅可降低血压, 还可显著降低慢性肾衰患者到达终点的危险性。苯那普利对原发性高血压通常出现特有的肾功能异常即有效肾血浆流量 (RPF) 和肾血流量 (RBF) 减少, 肾小球滤过率 (GFR) 正常或略降低及肾小球滤过分数 (FF) 升高有改善作用^[3]。此结果证实另一些报道的 ACEI 扩张肾血管的作用更明显^[4~5]。苯那普利减少尿蛋白的排泄^[6], 对原发性肾小球疾病肾功能正常患者有持续抗蛋白尿作用。已知 ACEI 也能抑制肾小球水平血管的通透性^[7~8]。

高血压病患者在左室收缩功能障碍前常出现不同程度左室舒张功能不全, 有研究表明 ACEI 改善左室舒张功能不全可能与减轻心脏负荷和逆转左室肥厚有关^[9~10], 用苯那普利 10~80 mg 治疗一年后^[11], 左室质量指数减少了 23 g·(m²)⁻¹。Koylan 等和 Gosse 等观察表明 ACEI 短期应用可有效地改善左室舒张功能不全, 但亦有不一致结果

2000-02-23 收稿, 2000-08-21 修回

[12-15]。而 Koylan 等表明西拉普利给药后 3 h 即可明显改善左室舒张功能不全, 而血压和左室肥厚没有变化 [16]。血流动力学检测显示, 服用苯那普利 2 mg 或 5 mg 后, 肺毛细血管楔压, 外周体循环阻力, 肺动脉压, 收缩压四个参数有明显降低, 心脏指数 (CI) 显著提高, 心率仅轻度增加, 多数充血性心衰患者在接受一线药物利尿剂 (很多情况下还配合使用洋地黄制剂) 治疗同时, 每天加服一次苯那普利就可明显改善前负荷和后负荷, 且效果持续超过 24 h [17]。苯那普利能明显延长运动耐量外, 也可明显改善心衰的典型症状和体征 [16]。

CONSENSUS 试验用随机、双盲、安慰剂对照观察发现 6 mon 后充血性心力衰竭患者死亡率, 依那普利组为 26%, 安慰剂组为 44%, 依那普利组较安慰剂组死亡率危险性降低 40% ($P=0.002$)。随访一年后, 对照组死亡率为 52%, 依那普利组死亡率为 36%, 依那普利组降低心衰死亡率 31% ($P=0.001$)。提示在严重充血性心力衰竭的治疗中, 除采取常规方法外, 还可服依那普利 [11]。

4 ACEI 与其它抗高血压药合用和比较

ACEI 可与钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂、 AT_1 阻滞剂合用, 可获得较满意的疗效。临床上一般以 ACEI+钙拮抗剂、ACEI+利尿剂、ACEI+ AT_1 阻滞剂, 甚至于 ACEI+钙拮抗剂+ AT_1 阻滞剂、ACEI+利尿剂+ AT_1 阻滞剂组合应用产生协同效果。

(1) 利尿剂: ACEI 与利尿剂合用治疗高血压更有效。与利尿剂比较, ACEI 比利尿剂的抗高血压作用略强 [16, 18, 19]。(2) β 受体阻滞剂: ACEI 与 β 受体阻滞剂合用治疗高血压似乎未得到更大效果。与 β 受体阻滞剂比较两者降压疗效相近。(3) 钙拮抗剂: ACEI 与钙拮抗剂合用可增加降压效果。与钙拮抗剂比较, ACEI 与钙拮抗剂的抗高血压疗效相似 [20-21]。(4) 血管紧张素受体 (AT_1) 拮抗剂: ACEI 与 AT_1 拮抗剂合用治疗高血压理论上较两者单用更有效。

5 ACEI 与生活质量

ACEI 可较好地改善高血压病人的生活质量。ACEI 改善病人的性功能、生理性症状及一般健康状况, 改善记忆作用, 均强于 β 受体阻滞剂 [22]。

6 ACEI 治疗高血压并发症

脑卒中、心力衰竭、肾功能不全是高血压的常

见并发症 [26]。

(1) 高血压并发脑卒中: 推测 ACEI 有益于肾素依赖性高血压和钠依赖性高血压的脑血管意外 [17]。(2) 高血压合并心力衰竭: ACEI 对高血压合并心力衰竭者治疗益处明确。ACEI 可提高心力衰竭病人的生存率, ACEI 已成为治疗高血压合并心力衰竭及其他原因心力衰竭的第一线药物 [23, 24]。许多大型临床试验已经证实 ACEI 不仅能缓解心力衰竭的症状、降低病人的死亡率和改善预后, 还可在心衰的一级、二级预防中发挥作用, 还能逆转左室肥厚, 防止心室重构在相当程度上逆转心衰的病理过程。尤其对心肌梗塞生存率有明显的改善作用。(3) 高血压合并肾功能不全: 高血压性肾功能损害主要表现为微蛋白尿, ACEI 主要作用于肾小球出球小动脉, 故减少蛋白漏出, 可治疗和预防蛋白尿。一般说来, ACEI 对轻度肾功能不全者, 应用是安全的。但应注意 ACEI 对肾脏的毒性作用。ACEI 大剂量 ($450 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 使用时, 其巯基有可能损害肾脏功能, 引起蛋白尿或肾功能衰竭。对明显肾功能不全的病人应禁用或慎用 (小剂量应用) ACEI。(4) 高血压动脉病: 高血压的长期机械性张力刺激, 损害血管内膜, 破坏内皮细胞的功能, 释放缩血管物质——内皮素, 增加外周血管阻力, 加重高血压病。Ang II 或 α 激动剂刺激 G 蛋白, 进而刺激血小板生长因子, 使血管肥厚。由于张力刺激和 Ang II 的刺激, 可引起动脉胶原纤维的增生。ACEI 治疗高血压动脉病是有益的, 抑制了心脑血管“重建” [25]。(5) 高血压动脉硬化: 高血压、高脂血症及吸烟等损伤了动脉内皮, 造成血小板聚集及脂质浸润, 导致动脉粥样硬化斑块形成, 发生动脉粥样硬化。ACEI 通过降低血压、抑制钙离子释放、抑制缩血管物质对内皮细胞的损害、轻度改善血脂水平途径, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。ACEI 对动脉粥样硬化不同阶段均有保护作用。(6) 高血压合并左室肥厚: Ang II 增加 RNA 含量, 使心肌蛋白合成增加、心肌肥大, 胶原纤维含量增加, 最终导致心脏肥厚, 主要是左室肥厚。左室肥厚可引起舒张功能不良。大多数学者认为, 能使血压与总外周阻力降低, 同时又无反射性交感神经兴奋的降压药可使左室肥厚心肌消退或逆转。相反, 血管扩张剂不同程度地激活交感神经活性则可阻断肥厚心肌的逆转作用 (除外钙拮抗剂)。相对来讲, ACEI 类药物逆转左室肥厚疗效较好。治疗目标是在降压的同时, 使肥厚心

肌及冠脉微血管病逆转,以防止心功能减退。一般首选 ACEI 类或钙拮抗剂。如果降压治疗血压正常 6 个月、肥厚心肌逆转不明显时,可多种药物联合应用。必要时可用甲基多巴或可乐宁。ACEI 长期治疗可减少心肌胶原组织,降低左室质量指数及舒张早期充盈压。其机制可能包括降低血压;抑制 Ang II 刺激生长特性^[25]。

7 ACEI 对老年高血压治疗

ACEI 治疗老年性高血压是合适的。Forette 等报道单独使用卡托普利治疗老年高血压 [24.6/12.7 kPa(185/95 mmHg)], 治疗后血压降至 21.9/11.6 kPa(166/87 mmHg)。老年单纯收缩期高血压 [25.2/11.9 kPa(189/89 mmHg)] 平均使用卡托普利 50 mg, 2 次/d, 可使血压降至 22.9/11.1 kPa(172/83 mmHg)。

8 ACEI 对有色人种高血压的降压效果

ACEI 对黑人高血压患者降压效果不显著,可能与肾素水平有关。美国退伍军人协作组报道,卡托普利治疗后白人高血压病人的血压下降了 2.0/1.5 kPa(14.7/10.7 mmHg), 而黑人患者仅下降 1.2/1.1 kPa(9.1/7.9 mmHg)。Pinner 及 Pool 等也作过类似报道。黑人高血压的肾素水平较低。Mroczek 等观察 371 例黑人高血压,发现 42% 是低肾素性高血压。46% 是正常肾素性高血压,仅 12% 为高肾素性高血压。

综上所述:在高血压患病率上升、知晓率及治疗和控制率低的今天^[26~28], 寻找几种能长期治疗、副作用小、能保护高血压靶器官的药物尤为重要。ACEI 制剂从作用原理、疗效、对高血压靶器官保护、逆转心肌重塑、血管重建、改善心功能、降低心肌重量、改善胰岛素抵抗来讲,对高血压病人均十分有利,但咳嗽等副作用仍是许多病人不能耐受的主要原因。

参考文献

- Rose M, McMahon FG. Some problems with anti-hypertensive drug studies in the context of the new guide line. *Am J Hypertens*, 1990;3:151
- Giuseppe M, Daniele A, Gerard J, *et al*. Effect of the converting enzyme inhibition benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 1996;334:939
- Hollenberg NK, Adams DF. The renal circulation in hypertensive disease. *Am J Med*, 1976;60:773
- Valve E, Gammaro L, Bedogna V, *et al*. Systemic and renal haemodynamic changes of two-months treatment with enalapril in patients with essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Therap*, 1987;25:656
- Richer C, Doussau MP, Giudicelli JF. Systemic and regional hemodynamic profile of five angiotensin-converting enzyme inhibitions in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Cardiol*, 1987;59:12D
- Heeg JE, De Jong PE, Van der Hem GK, *et al*. Reduction of proteinuria by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int*, 1987;32:78
- Dwokin L, Feinet HD, Randazzo J. Glomerular hypertension and injury in the deoxycorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int*, 1987;31:718
- Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, *et al*. Mechanism of angiotensin II proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 1977;233:F13
- Friedrich SP, Lorell BM, Rousseau MF, *et al*. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*, 1994;90(6):2761
- Haber HL, Powers ER, Gimpile LW, *et al*. Intracoronary angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with hypertension left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1994;89(6):2616
- Guller B, Reeves R, IL, Desilva J. Haemodynamics during long-term use of benazepril alone or with concomitant hydrochlorothiazide. *J Clin Pharma*. 1989;29(9):847
- Koylan N, Oncrul A, Mercanoglu F, *et al*. The short-term effects of cilazapril on left ventricular distolic function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994;24(suppl 3):S42
- Gosse P, Grellet J, Bonoron S, *et al*. Effects of perindopril on left ventricular hypertrophy coronary blood flow, and mechanical properties of Cardiac muscle in renovascular hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 1991;4:S235
- Bastrukov A. Effect of capton on left ventricular distolic function in patients coronary heart disease concurrent with permanent arterial hypertension. *Kardiologiya*, 1993;33(4):30
- Colfen HT, Ribner HS, Gradman A. Effects of once daily benazepril therapy on exercise tolerance and

- manifestations of chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1992;70:354
- 16 Vidt DG. A controlled Multicenter Study to compare the antihypertensive effects of MK-421, hydrochlorothiazide, and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens*, 1984;2(suppl 2):81
 - 17 Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study patient characteristics, risk profiles, and early blood pressure results. *Blood Pressure*, 1994;3:222
 - 18 Hill JF, Bulpitt CJ, Fletcher AE. Angiotensin converting enzyme inhibitors and quality of life: The European Trial. *J Hypertens*, 1985;3(suppl 2):S91
 - 19 Pool JL, Gennari J, Goldstein R, et al. Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide, and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987;9(suppl 3):S36
 - 20 陈晓亮, 黄元伟. 苯那普利和硝苯地平治疗轻中度高血压病观察. *浙江医学*, 1998;20(3):147
 - 21 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993;342:821
 - 22 Hall AS, Murray GD, Ball SG, on behalf of the AIREX study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet*, 1997;349:1493
 - 23 Ludwig M, Stumpe KO, Heagerty AM, et al. Vascular wall thickness in hypertension: the perindopril regression of vascular thickening European community trial (PROTECT). *J Hypertens*, 1993;11(suppl 5):s316
 - 24 Lievre M, Gueret P, Delair S, et al. ACE inhibitor reduction in left ventricular mass independent of changes in blood pressure in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 1993;22:49
 - 25 刘国仗, 陈孟勤, 周北凡, 等. 我国高血压研究的主要成就. *中华心血管病杂志*, 1999;27(4):248
 - 26 全国高血压抽样调查协作组. 中国高血压的患病率、知晓率及治疗和控制状况: 1991年抽样调查结果. *中国高血压杂志*, 1995;3(增刊):14
 - 27 全国血压抽样调查协作组. 中国人群高血压患病率及其变化趋势. *中国高血压杂志*, 1995;3(增刊):7
 - 28 Kannei WB. Prevalence incidence and hazards of hypertension in the elderly. *Geriatr Cardiovasc Med* 1998;1:5

个案报道

腹蛇抗栓酶过敏反应 3 例

王吉珍

(芜湖市镜湖区医院, 芜湖 241001)

腹蛇抗栓酶是蛋白质酶类制剂, 临床上用于治疗脑血栓、血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎等疾病。我院近 10 年来应用腹蛇抗栓酶治疗病人时出现过敏反应 3 例, 现报道如下。

例 1: 男性, 66 岁, 临床诊断右下肢血栓性静脉炎并发溃疡。给予腹蛇抗栓酶 0.25 U 加入生理盐水 250 ml 静滴, 20 min 后患者出现呼吸困难、面色潮红等症状。立即停药, 给氧、50% 葡萄糖 40 ml 加入 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 静脉注射, 30 min 后上述症状明显改善。例 2: 男性, 67 岁临床诊断为脑血栓。静脉滴注腹蛇抗栓酶(滴速 40~50 滴/min), 10 min 后病人呃逆、面色苍白、脉搏细速、血压测不到。立即停药给氧, 皮下注射肾上腺素 1 mg, 给予多巴胺 20 mg、地塞米

松 10 mg 加入 10% 葡萄糖 250 ml 中静滴, 25 min 后患者面色恢复正常, 血压上升, 神志清楚。例 3: 女性, 43 岁, 诊断为血栓闭塞性静脉炎。静脉给予腹蛇抗栓酶, 20 min 后出现心跳加速、胸闷、腹痛、荨麻疹等症状。立即停药, 非那根 25 mg 肌注, 葡萄糖 40 ml 加地塞米松 10 mg 静脉注射, 口服扑尔敏 8 mg, Vc 100 mg, 症状改善。

腹蛇抗栓酶是一种蛋白质酶类制剂, 具有抗原性。进入体内在分泌性免疫球蛋白 IgA 的消化、拮抗作用下一般比较稳定, 但患者体内细胞免疫缺乏分泌性免疫球蛋白, 与腹蛇抗栓酶结合后便会出现红肿反应, 偶可出现过敏症状。以上 3 例病人都不同程度的出现了过敏表现, 发现后及时停药, 并用抗过敏、抗炎等治疗后症状改善。我们体会临床在应用腹蛇抗栓酶时, 应作皮试, 同时严密观察。