

硝酸酯治疗新进展

戚文航

硝酸酯作为临床最古老的心血管药物之一,已应用了一百多年后才真正了解其作用机理。早在 1867 年英国爱丁堡的一名医生 Lander Brunton 在治疗心绞痛伴消化道出血时,发现患者在上消化道出血时心绞痛发作减轻的临床现象,而这一临床现象现在已经能用硝酸酯的作用原理很好地解释。William Murrell 在 1879 年首次将硝酸甘油应用于缓解心绞痛发作,这一年也因此被确立为硝酸酯的首次临床应用。1999 年,在德国的柏林举行“硝酸酯 120 年”大会纪念硝酸酯的临床应用 120 周年。

目前国内外仍不断有新的不同的硝酸酯剂型的研制。硝酸酯已广泛应用于临床,安全有效,因此才有如此的生命力,硝酸酯在临床的应用仍大有前途。

一、硝酸酯对血管的作用及细胞学作用机制

1. 血管作用:不同剂量的硝酸酯类药物作用于血管可产生不同的效应(1)小剂量:扩张容量血管(静脉),使静脉回流减少,左室舒张末压下降(2)中等剂量:扩张传输动脉(例如心外膜下的冠状动脉)(3)大剂量:扩张阻力小动脉,可降低血压。虽然容量血管的明显扩张也可影响血压,但阻力小动脉的扩张影响血压更明显。

在冠状动脉造影时应用硝酸酯类药物有时未能见明显的冠状动脉扩张。遵循泊肃叶公式: $Q = \frac{\pi r^4}{8nL}(P_1 - P_2)$, Q : 流量, r : 管腔半径, L : 管腔长度, $P_1 - P_2$: 管腔两侧压差, 管径和血液的流量的变化并非呈简单的倍数关系,而成 4 次方关系;半径增加:1→2, 血流量增加:1→16, 血管阻力下降:1→1/16。因此,冠状动脉血管半径实际上增加的幅度虽然较小,而血流量增加的幅度却很大,如冠状动脉血管半径增加:1→1.1, 血流量增加:1→1.46, 血管阻力下降:1→0.73。这样小的管径增加冠状动脉造影不容易显示,而血流量增加了近 50%。

2. 细胞学作用机制:硝酸酯在血管平滑肌与细胞内 SH 基结合,产生一氧化氮,激活鸟苷酸环化酶,使鸟苷酸(cGMP)生成增加,后者又促使平滑肌钙离子内流减少,血管平滑肌松弛使血管扩张。

二、硝酸酯临床应用及相关临床实验

硝酸酯临床应用指征主要有以下三种(1)心肌缺血综合征:稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛、冠状动脉痉挛、无痛性心肌缺血、急性心肌梗死(2)充血性心力衰竭(扩张血管,降低前后负荷)(3)控制血压:急诊高血压,手术期高血压,

老年收缩期高血压。

到目前为止没有新的临床指征增加。

(一) 心肌缺血

1. 在心肌缺血治疗中的作用机制:氧的供需不平衡是引起心肌缺血的主要原因。心肌缺血治疗包括降低氧耗量和增加氧供两个方面。降低氧耗的药物有硝酸酯类药物,β-受体阻滞剂和钙拮抗剂,增加氧供的方法有冠状动脉旁路移植术,溶栓治疗,扩张冠状动脉的药物(硝酸酯类药物、钙拮抗剂)冠状动脉内球囊扩张及支架术,冠状动脉内激光、旋切、旋磨治疗,主动脉内气囊反搏术可同时降低氧耗并增加氧供。

硝酸酯治疗心肌缺血的机制(1)降低氧耗量(a)扩张静脉,降低前负荷,室壁张力减小,氧耗量下降(b)扩张动脉,降低后负荷,氧耗量下降。(2)增加氧供的机制(a)扩张冠状动脉,改善冠状动脉痉挛,扩张偏心性病变血管,开放冠状动脉侧支循环,显著降低血管阻力,增加冠状动脉血流量。(b)减少静脉回流。心肌灌注主要依赖舒张期的冠状动脉血流。心肌灌注压 = ADP - LVEDP(ADP: 动脉舒张压, LVEDP: 左室舒张末期压力), 静脉回流减少,使 LVEDP 降低,因此心肌灌注压增加,心肌血流量增加。

2. 硝酸酯用于心肌缺血的临床效益:缓解心绞痛,增加运动耐量,改善心肌缺血(心电图或核素的检查指标);减少急性冠状动脉综合征的发生。

以上指标均为临床替代指标。临床替代指标是短期指标。观察药物的长期指标即:预后终点指标,可用以观察药物对长期预后的影响。短期指标结果有时和长期预后并不一致。

3. 相关的临床试验:自 20 世纪 80~90 年代循证医学概念引入临床后,要求不单纯看药物的短期的疗效,更重要的是观察其对长期预后的影响。硝酸酯的临床治疗作用很明确,那么长期治疗结果又如何?

评价硝酸酯类药物对长期预后影响的试验有(1)1991 年的 ISIS-4 随机开放试验:入选 58 050 例急性心肌梗死后患者分为三组,分别使用药物:卡托普利、单硝酸异山梨酯、镁治疗。观察终点为死亡率及事件发生率,观察时间为 1 年。结果未能证明单硝酸异山梨酯及镁对预后有影响,为中性结果。(2)1992 年的 GISSI-3 随机开放试验:入选 18 895 例急性心肌梗死后患者分三组,分别使用药物:赖诺普利、静脉硝酸甘油及贴膜、安慰剂。治疗 6 周并随访 6 个月。观察预后终点:生存率及左心室功能。未能证明硝酸甘油对预后

有影响。

以上两个试验结果发表后,临床上曾认为硝酸酯似乎并不是一个很满意的药物,短期治疗有效,长期结果并未见好处,有一段时间曾在临床上引起混乱。

最近已有不少评论,也澄清了一些问题,Niemeyer M.G. (120 years of Nitrate Therapy 2000)和 Teo K.K. AHJ 1999,138:400,Editorial)对上述试验结果发表评论,其观点总结有以下三点(1)GISSI-3 及 ISIS-4 研究为非双盲研究,影响了对比结果(受主观因素影响)。(2)有缺血症状的患者不可能作长期安慰剂对照研究。服用安慰剂患者,由于目前无其他药物可替代硝酸酯预防心绞痛发作,因此后期使用了硝酸酯类药物,并非真正的安慰剂对照。(3)观察长期预后的临床试验中,硝酸酯药物耐药性的问题不能很好解决。硝酸酯类药物长期应用可产生耐药性,临床上通过改变用药时间、剂量来解决耐药性的问题。但临床试验中药物用法、剂量固定,不可以随意调整用药剂量。长期固定剂量服用硝酸酯药物,多数患者均耐药,此与实际临床应用完全不同。

由于目前临床试验不能解决双盲、随机和长期安慰剂对照及长期用药耐药性的问题,因此 GISSI-3 及 ISIS-4 不可能正确评判硝酸酯对长期预后的影响。

(二)心力衰竭

1. 硝酸酯用于心力衰竭的治疗机理(1)减少静脉回流,降低心脏前负荷,减轻肺淤血(2)大剂量时可降低动脉阻力,增加心排量,治疗心力衰竭时硝酸酯类药物的剂量可能需要较大。

2. 临床效益(替代终点):硝酸酯可改善心衰症状,增加心肌收缩功能,提高运动耐量,改善血流动力学,减小左室容积及二尖瓣反流。

3. 相关临床试验(预后终点)(1)1986年 V-HeFT I 随机双盲研究,入选 642 例慢性心力衰竭患者,使用药物为:肼苯达嗪+二硝酸异山梨醇酯(H+I)、哌唑嗪、安慰剂,随访 3 年,观察预后终点:死亡率。结果,H+I 与安慰剂或哌唑嗪比较,降低心力衰竭的死亡率。(2)1991 年的 V-HeFT II 随机双盲研究,入选 804 例慢性心力衰竭患者,使用药物:依那普利、肼苯达嗪+二硝酸异山梨醇酯(H+I),随访 2.5 年,发现依那普利改善生存率优于 H+I。联合用药物组对提高左室射血分数及运动耐量较前者更好。

三、硝酸酯类药物可能的有益作用

2000 年 Niemeyer 等总结了 120 年来硝酸酯类的研究结果,将硝酸酯应用于心血管临床可能的有益作用总结如下:

- (1)扩张冠状动脉
- (2)降低心脏前、后负荷
- (3)使血流向心内膜的易损区重新分布
- (4)可用于高血压危象治疗
- (5)用于成人呼吸窘迫综合征
- (6)改善心室重塑
- (7)抑制血小板聚集
- (8)抑制白细胞黏附于血管内皮
- (9)保护血管内皮防止过氧化
- (10)抑制低密度脂蛋白过氧化。

四、硝酸酯类药物及特点

硝酸酯药物主要是以下三种:硝酸甘油(NG)、二硝酸异

山梨酯(ISDN,国内商品名为消心痛)、5-单硝酸山梨酯(ISMN)。亚硝酸异戊酯及戊四醇酯临床上已基本不用了。这三种硝酸酯可用于不同的给药途径,形成不同制剂,以满足终止和预防心绞痛发作的需要。通常有以下 5 种给药途径。

1. 舌下含片(NG,ISDN):无首过代谢,作用快,急性期应作首选,作用时间短。

2. 口腔喷雾(NG,ISDN):同口含,由于吸收面积大,作用更快。

3. 口服(ISDN,ISMN,NG)。

硝酸甘油:生物利用度极低,普通制剂很少用于口服。偶见缓释剂型。

二硝酸异山梨酯:生物利用度为 20%~30%,半衰期仅 30 min,常有峰形作用(浓度很快升高后又很快下降,头痛),所以普通剂型如消心痛普通片效果并不理想。缓释剂国外应用较多。

单硝酸异山梨酯:是 ISDN 的代谢产物,口服无首过代谢,生物利用度几乎 100%,半衰期 4~5 h,普通制剂每日二次,缓释剂型每日一次,是较理想的口服药。有 3 种剂型包括普通、缓释和控释剂型。

4. 静脉(NG,ISDN):无首过代谢,血药浓度迅速上升,作用恒定,易于调节。

5. 皮肤(NG,ISDN):无首过代谢,持续时间长,有油膏、贴膜、喷雾剂。

单硝酸异山梨酯是较理想的口服制剂,那么是否有必要制成静脉制剂?5-单硝酸异山梨酯无肝首过效应,生物利用度 100%,半衰期长达 4~5 h,作用时间长。5-单硝酸异山梨酯无生物利用度的问题,静脉达稳态浓度时间长(24 h),常需弹丸注射,调整用药较困难;另外 5-单硝酸口服和静脉有相同的生物利用度,静脉 4 mg/h 要 1.5~2 h 才能达到有效的治疗浓度,起效落后于一次性口服 10 mg。由此可见,单硝酸异山梨酯静脉给药价值不大,而且不如硝酸甘油和二硝酸异山梨酯静脉制剂更能满足临床治疗需要。

五、硝酸酯的耐药性

硝酸酯的耐药性是硝酸酯治疗中常遇到的现象,诊断主要通过三个方面:临床症状、原有的药物剂量不足,需不断增加硝酸酯的剂量才能维持原治疗效果;通过运动试验评价;血流动力学指标评价(右心房压、肺毛细血管楔压、每搏量、体积描记器)。有关硝酸酯耐药性机理研究较多,目前主要有三个学说:SH 基耗竭;体内内分泌如肾素-血管紧张素系统(RAAS)反向调节;一氧化氮被氧自由基灭活(其中血管紧张素 II 是重要的氧自由基生产者)。减少耐药性的产生主要有以下方法:小剂量使用,减少用药次数,避免持续使用,提供 8 h 无硝酸酯的空白期。对于不同制剂又有不同方法。口服:一日多次的药物要偏时性服用(每日二次:早晨 7~8 时,下午 3~4 时,最后一粒不晚于 6 点钟)或采用一日一次长效制剂;静脉:避免 24 h 持续用(危重例外);贴膜:贴用每天不

超过 16 h ; 口服及喷雾 : 可正常使用。另外有研究提出使用转换酶抑制剂(ACEI)(含 SH 基的更好)、血管紧张素受体抑制剂、甲硫氨酸、N-乙酰半胱氨酸(供 SH 基治疗)、卡维地洛

(抗氧化作用) 可防止耐药性的产生。

(收稿日期 2001-08-12)

(本文编辑 : 诸永康)

· 论著摘要 ·

血清心肌肌钙蛋白 T 对病毒性心肌炎小鼠心肌损伤诊断价值的研究

董士民 王永祥 卞小芸

采用柯萨奇 B₃ 病毒(CVB₃) 所致的病毒性心肌炎小鼠模型, 观察血清心肌肌钙蛋白 T(cTnT) 水平的变化, 并与肌酸激酶的同工酶 MB(CK-MB) 作对照, 以探讨其对心肌炎的诊断价值。

1. 材料与方法 6~8 周龄雄性纯种 BALB/C 小鼠。CVB₃ 病毒(Nancy 株), 在 HeLa 细胞上滴定其 50% 组织感染率(TcD₅₀) 为 109.5。实验组(A 组) 150 只, 按处死时间第 5、7、10、14、21 天预设 5 组, 每组 30 只。于实验开始当日腹腔内注射含 10 TcD₅₀ 的 CVB₃ 的缓冲液 0.2 ml。对照组(B 组) 共 25 只, 于实验开始当日腹腔注射缓冲剂 0.2 ml。A 组于实验开始第 5、7、10、14、21 天处死各预设时间组所有存活小鼠; B 组于第 5、7、10、14、21 天各处死 5 只小鼠。同时摘眼球取血, 取心脏组织固定。上述血样分别做血清 cTnT 及 CK-MB 检测。心肌损伤界限值 cTnT 为 0.13 μg/L, CK-MB 活力为 7.75 U/L。统计学分析采用组间方差分析、组间 t 检验、χ² 检验。

2. 结果 A 组自第 4 天出现死亡, 至第 5 天未死亡 5 只, 第 7 天未死亡 15 只, 第 10 天未死亡 28 只, 第 14 天未死亡 44 只, 以后未再有死亡。总死亡率为 25%。B 组无死亡。66 例心肌炎小鼠 cTnT 阳性者 53 例, CK-MB 阳性者 30 例, 33 例非心肌炎小鼠 cTnT 与 CK-MB 均阴性。对照组与非心肌炎组的 cTnT 或 CK-MB 浓度组间均无差异(P > 0.05)。第 7、10、14 天心肌炎组 cTnT、CK-MB 浓度均高于对照组与非心肌炎组(P < 0.05 或 < 0.01)。第 5 天 cTnT 浓度高于对照组与非心肌炎组(P < 0.05 或 < 0.01)。第 5、21 天 CK-MB 浓度、第 21 天 cTnT 浓度与对照组和非心肌炎组无差异(P > 0.05)。

自第 5 天始, cTnT 浓度随时间增高, 第 14 天下降, 至第 21 天回到正常水平。总敏感度 cTnT 为 80.3%, CK-MB 为 45.4%, 差异有显著性(P < 0.01)。特异度 cTnT 与 CK-MB 均为 100%。自第 5 天始至第 14 天 TnT 均有很高的敏感度, 到第 21 天为 33.3%。CK-MB 在第 7、10 天有较高的特异度, 第 5、21 天为 0, 第 14 天为 20%。心肌炎小鼠光镜检查第 5 天主要为淋巴细胞浸润及较轻的坏死灶, 第 7、10 天炎性病变更加重及坏死广泛增加, 并逐渐达高峰, 第 14 天炎性及坏死病灶开始吸收, 并出现不同程度的纤维化, 第 21 天病变基本恢复, 以纤维化为主。

3. 讨论 虽然 TnT ELISA 法中的 mAbs 来源于人类, 但它亦能够识别小鼠的心肌 TnT, 故可用该法检测小鼠的心肌损伤。本研究中, 血清 cTnT 浓度呈时间依赖性变化。在感染病毒后第 5 天 cTnT 浓度升高, 于第 10 天达高峰, 第 14 天仍高于对照组和非心肌炎组, 且超过界限值的数十倍。这主要与心肌炎小鼠的心肌损害程度不同有关。CVB₃ 感染小鼠后第 5 天即有轻微的坏死病灶, 肌丝断裂, 肌原纤维破坏, 于第 7、10 天达高峰, 出现广泛性坏死, 第 14 天超微结构显示肌纤维仍有大片溶解破坏。虽然第 5 天心肌损伤较轻, 第 21 天为修复期, 但 cTnT 仍有一定阳性敏感性, 而第 5 天 CK-MB 浓度未见升高, 并于第 14 天降至界限值水平以下, 在第 5、14 天敏感度亦很低。cTnT 与 CK-MB 在心肌坏死高峰的第 7、10 天都有很高的敏感度。整个时间过程中, cTnT 与 CK-MB 均表现很高的特异度。本研究表明, 血清 cTnT 与 CK-MB 对病毒感染性心肌炎的心肌损害均有诊断价值, cTnT 较 CK-MB 具有敏感度更高的特点, 尤其是在早期或恢复期更优于 CK-MB。