

# 血管紧张素转换酶抑制剂在心脏移植中的应用

韩 振<sup>1</sup>, 魏广志<sup>2</sup>(综述), 夏求明<sup>1</sup>(审校)

[ 中图分类号 ] R 617; R 654 2

[ 文献标识码 ] A

[ 文章编号 ] 1002-1949(2001)03-0303-02

自 1977 年 Ondetti 等成功开发第一个口服血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI( 疏甲丙脯酸 Captopril) 问世至今 20 多年中, ACEI 发展迅猛已研制出 80 多种衍生物, 20 余种成功用于临床, ACEI 治疗心血管疾病的良好疗效, 已被大量的基础与临床研究证实, 被誉为 20 世纪 90 年代心血管药物的里程碑<sup>[1]</sup>。近年来, 随着心脏移植的广泛开展, ACEI 在心脏移植中的作用日益受到人们重视, 成为研究热点。本文就近年的研究与应用进展做一综述, 并对 ACEI 的正确选择、合理用药做简要探讨。

## 1 减轻移植供心心肌缺血—再灌注损伤

心脏移植的供心保护效果是手术成功的关键, 减轻供心心肌缺血—再灌注损伤可提高供心心肌保护, 提高手术成功率, 再灌注损伤可以诱发严重心律失常、心肌顿挫、心肌细胞坏死及冠状微循环障碍, ACEI 可以增加冠脉血流, 保护心脏收缩的功能, 减少心肌乳酸脱氢酶和磷酸激酶的释放, 增加心肌和高能磷酸化化合物的含量, 减少再灌注心律失常的发生率<sup>[2]</sup>。其作用机制尚不清楚, 目前认为 ACEI 通过改变血液动力学, 抑制心肌局部 RAS, 清除氧自由基(OFR) 等发挥作用, 其中清除氧自由基是一主要的原因, 目前研究认为, 心肌缺血再灌注时主要有两个途径产生 OFR: ①黄嘌呤氧化酶系统, ②中性粒细胞活化, 在心肌缺血再灌注数秒(5~20 s), 即有 OFR“爆发性”产生, 2~5 min 达高峰, 持续 10~20 min 不等, Zveier 等在免缺血 10 min 再灌注模型中发现心肌 OFR 在缺血末已有增加, 在再灌注 10 s 时达峰值, 因此, 虽然心肌缺血再灌注有利于恢复缺血心肌的血氧供应, 限制缺血梗死面积, 但可产生大量有细胞毒性的 OFR 致生物膜脂质过氧化, 加重心肌损伤, 恶化心功能, 以及产生恶性心律失常, 研究证实 Captopril 是强力的 OFR 清除剂, 对通过多种途径产生的 OFR 均有清除作用, 对  $O_2^{\cdot-}$  和  $\cdot OH$  清除能力同超氧化物歧化酶(SOD) 和二甲基硫脲, 对由中性粒细胞活化产生的 OFR 清除作用相当于 SOD 和别嘌呤醇二者作用之和, 并能有效地防治缺血再灌注产生的 OFR 对心肌的损伤, 限制梗死面积减少致命性心律失常的发生率, 改善心功能和预后, 目前认为 ACEI 对 OFR 的清除作用同其结构上的巯基基团有关<sup>[3]</sup>, 也可能通过降低细胞膜上钙通道数目或改变钙通道功能而降低细胞内游离钙浓度发挥作用。此外, ACEI 可使对心肌缺血—再灌注损伤有保护作用的缓激肽降解减少。

## 2 降低移植后的肺动脉压力<sup>[4 5]</sup>

移植后的心脏往往要克服较高的肺动脉压力, 使右心负荷加重, 出现右心功能衰竭, 威胁病人的存活, NO 是血管内皮细胞分泌、释放的一种目前认为降低肺动脉压力最有效的生理活性物质, ACEI 可以间接增加 NO 从而降低肺动脉压力, 其可能机制如下: ① ACEI 延迟缓激肽失活, 缓激肽是一种扩血管物质, 并使 L 精氨酸生成 NO 增加; ② ACEI 使 ATII

合成减少, 使 NO/ATII 比值增加; ③ 氧自由基 OFR 加快 NO 的失活, ACEI 可减少 OFR 的生成从而使 NO 增加, 所以 ACEI 可降低肺动脉压力减少移植术后右心衰竭的发生。

## 3 预防及治疗移植后心力衰竭(CAF)

充血性心力衰竭(CAF) 是心脏移植术后严重的并发症, 病死率很高。

3.1 Solved 预防实验证明<sup>[6]</sup>, ACEI 可预防 CAF 进而降低危险性 & 死亡率, 该实验观察, EF<35% 心衰患者 4 228 例, 用依那普利 20 mg/d 平均观察 38 个月, 结果与安慰剂组比较 24 个月死亡率减少 23%, 48 个月减少 17%, 美国 Captopril 研究中心对 124 例心衰患者用 Captopril 持续治疗 2 个月, 平均心功能从 3.5 级降至 2.6 级, 心胸比例从 0.60 降至 0.57, 64%~79% 的人运动耐量增强, Consensus 试验<sup>[7]</sup>, 将 253 例严重 CAF 患者分为依那普利组和安慰剂组随访 6 个月, 治疗组死亡率 26%, 对照组死亡率为 44%, 1 年后治疗组的死亡率为 36%, 对照组死亡率为 52%。

3.2 充血性心力衰竭时, 肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RAAS) 过度激活, 这是 CHF 最突出的病理生理变化<sup>[8]</sup>, 使周围血管阻力增加, 钠水潴留, 血浆儿茶酚胺增高, 使心脏负荷加重, ACEI 可通过以下机制治疗 CAF<sup>[1 9]</sup>: ①抑制血浆 RAS; ②抑制局部组织 RAS; ③改善心肌新陈代谢; ④降低交感 N 兴奋性; ⑤逆转心室肥厚; ⑥延缓心肌重构; ⑦清除自由基; ⑧改善胰岛素抵抗。

以上说明 ACEI 不仅可以预防 CAF 的发生, 还可改善充血性心力衰竭患者的血液动力学, 减轻症状, 降低病死率。所以 ACEI 被认为是治疗充血性心衰的里程碑式药物, 是预防及治疗移植后心力衰竭的理想药物。

## 4 移植后心律失常<sup>[10 11]</sup>

移植后的心律失常往往发生于移植后早期, 预后不良, 是造成病人死亡的主要原因之一, 这种心律失常的发生可能与再灌注损伤有关。动物实验表明, 心肌缺血—再灌注可引起室颤、室速、室早, 发生的原因可能是: ①急性心肌缺血时交感—肾上腺髓质激活, 血液中儿茶酚胺浓度升高, 心肌细胞  $\beta_1$  受体密度增加, 增加心肌耗氧, 扩大心肌缺血面积, 导致室颤、室速; ②再灌注产生的大量 OFR 使心肌细胞膜脂质过氧化; ③再灌注时细胞内钙超载; ④心脏负荷增加, 心肌细胞过度伸展, 极易诱发细胞去极化, Captopril 通过抑制 ATII 激活 RAS 系统, 作用于突触前后受体, 调节神经递质的释放, 降低心肌  $\beta_1$  受体密度, 清除 OFR 促进前列腺素  $I_2$ (PGI<sub>2</sub>) 合成, 降低循环阻力, 减轻心脏负荷, 从而减少心律失常的发生率, Vangilst 等在心肌缺血—再灌注损伤动物模型上发现, 对照组室颤率 100% 而 evalapril 和 Captopril 组分别是 67%、及 0%( $P < 0.02$ )。

## 5 预防移植后冠状血管病变的发生

自从 1969 年 Thomson 首次描述人类移植心脏发生闭塞性血管病变后, 随着心脏移植病例增加, 病人存活时间的延长, 此病变的发生率越来越高, 术后 1 年发生率为 1%~4%, 5 年的发生率 40%~50%, 大约 10%~20% 的病人死于冠状

血管病变,随着环孢霉素 A 在临床上的应用,死于急性排斥反应及严重感染的发生率逐渐降低,但死于冠状血管病变的发生率却逐渐上升,移植供体心脏发生冠状血管的病变已成为影响病人术后长期存活的主要因素之一<sup>[12]</sup>。其发生的机制还不清楚,目前研究认为血管紧张素 II(AngII)作用下的血管内皮细胞、平滑肌细胞异常活动,同移植后冠状血管病变关系密切。血管内皮细胞参与血管物质交换、血管舒缩、凝血抗凝、白细胞粘附、及血管重塑等方面,它的功能异常是冠状血管病变的关键环节<sup>[13]</sup>,血管平滑肌细胞的增殖也在移植后冠状血管病变中占主要地位,而 AngII 分别作用于血管内皮细胞及平滑肌细胞,对二者产生影响,ACEI 可使 AngII 生成减少,从而减少 AngII 对靶器官的作用。同时,许多试验证实 ACEI 具有血管保护作用<sup>[12,14]</sup>:①抗动脉粥样硬化;②改善血管顺应性及张力;③抑制血管平滑肌增殖;④防止粥样斑块断裂;⑤改善血管内皮细胞功能;⑥抗血小板;⑦增强内源纤溶系统。所以 ACEI 可作为预防心脏移植后冠状血管病变的新方法。

## 6 正确选择合理用药<sup>[15]</sup>

**6.1 分类** ACEI 按其基团与 ACEI 中锌离子结合的情况分 3 类:①巯基类,以卡托普利为代表;②羧基类,依那普利为代表;③磷酰基类,福森普利为代表,在肝脏、肾脏代谢,适用于肝肾功能不全及老年高血压。

**6.2 副作用** ①血管性水肿,其中最严重并发症是声带水肿,严重者可致命,常在首剂或治疗 48 h 内发生,可静脉给肾上腺素缓解;②咳嗽<sup>[16]</sup>,其发生机制可能与缓激肽活性增加导致前列腺素形成有关,特点干咳、女性多见、停药可缓解;③皮疹,卡托普利常见,与其巯基有关;④低血压,主要见于心衰及急性心梗患者,开始采用小剂量可减少低血压发生;⑤肾功能恶化,ACEI 去出球动脉张力致使肾小球滤过率下降所致;⑥高血钾,ACEI 抑制醛固酮释放使血钾升高;⑦早期大剂量使用卡托普利可伴发中性粒细胞减少、蛋白尿、味觉障碍。

**6.3 选择 ACEI 的基本原则** ①原则上都从小剂量开始,确定最低有效量;②肾功能不全患者应首选肝肾代谢品种如福森普利;③伴有肝功能不全的,赖诺普利是最好的选择,因其不是前体药不经肝代谢;④合并糖尿病、高血压首选;⑤双肾动脉狭窄为 ACEI 禁忌;⑥严重心衰肾小球滤过率低、严重咳嗽、严重心衰伴心绞痛应慎用 ACEI;⑦避免与保钾利尿剂及钾剂合用;⑧合并用药,ACEI 与利尿剂合用、与钙拮抗剂合用,具有更好疗效。

## [参考文献]

[1] Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor a guide to selec-

tion. *Drugs*, 1995, 49(4):516-535.

- [2] Greenwald L, Becker RC. Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *American Heart Journal*, 1994, 128(5):997-1009
- [3] Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation Research*, 1994, 74(6):1141-1148
- [4] Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *American Journal of Cardiology*, 1997, 79(5A):3-8
- [5] David D, Ku Joanne K, Zaleski. Receptor mechanism of thrombin-induced endothelium-dependent and endothelium-independent coronary vascular effects in dogs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1993, 22(4):609-616.
- [6] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327(10):685-691.
- [7] The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *New England Journal of Medicine*, 1998, 316(23):1429-1435
- [8] Braun Dullaues RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation*, 1998, 98(1):82-89.
- [9] Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*, 1991, 83(1):13-25.
- [10] Degraeff PA. Protective effects of captopril against ischemia reperfusion-induced ventricular arrhythmias in vitro and vivo. *American Journal of Medicine*, 1989, 88:67.
- [11] Berger CJ, Murabito JM, Evans JC, et al. Prognosis after first myocardial infarction. Comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *The Journal of American Medical Association*, 1992, 268(12):1545-1551.
- [12] 夏求明. 现代心脏移植. 人民卫生出版社, 1998. 229-239.
- [13] Huht BJ. Endothelial cell haemostatic function after heart transplantation. *Transplant Proceeding*, 1995, 23(1):1182.
- [14] Grobecker H, Heusch G, Strauer BE. Angiotensin and the heart. *Basic Research Cardiology*, 1993, 88(1):1.
- [15] 刘秉勋. 正确选择血管紧张素转换酶抑制剂的准则. *医学进展*, 1996, 1:23
- [16] Zusman RM. Effects of converting-enzyme inhibitors on the renin-angiotensin-aldosterone, bradykinin, and arachidonic acid-prostaglandin systems: correlation of chemical structure and biologic activity. *American Journal of Kidney Discovery*, 1987, 10 (Suppl 1):13-25.

[收稿:2001-02-23] [本文编辑:李树亮]

# 本刊加入“万方数据—数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化,推进科技信息交流的网络化进程,我刊现已入网“万方数据—数字化期刊群”,所以,向本刊投稿并录用的稿件文章,将一律由编辑部统一纳入“万方数据—数字化期刊群”,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见者,请另投它刊。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

“万方数据—数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作,读者可上网查询浏览本刊内容,并征订本刊。