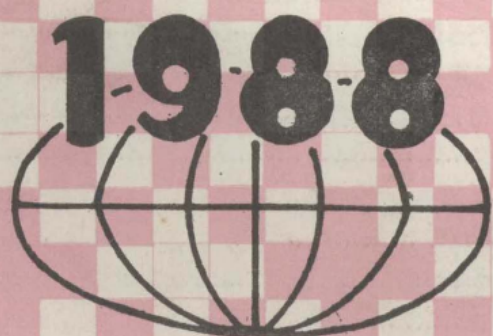


国内外医学科学进展



卫生部科学教育司
上海市医学科学技术情报研究所

国内外医学科学进展

目 录

1. t-PA溶栓疗法研究进展	贾海燕 陈灏珠(1)
2. 先天性心脏病外科治疗进展	郭加强(6)
3. 转化酶抑制剂心血管药理作用及临床应用进展	向继洲等(12)
4. 促瘤基因	姚开泰 曹亚 (17)
5. 癌基因研究和遗传毒理学进展	傅继梁 (21)
6. 肿瘤病毒与肿瘤基因研究进展	向近敏 郑志明 (29)
7. 我国早期胃癌临床研究若干现状	吴云林等 (35)
8. 胃粘膜异型增生癌变潜在危险性判断指标的研究	张荫昌 (41)
9. 钙通道阻滞剂在消化道疾病中的应用	李定国等 (46)
10. 病毒性肝炎检验诊断进展	陶其敏 (51)
11. DNA修复功能缺损与人类遗传病	苏兆众 吴云林 (56)
12. 补体遗传学研究进展	赵修竹 (61)
13. 胎盘滋养细胞体外培养研究进展	顾 琪 (67)
14. 人类生殖工程进展	卢光琇 卢惠霖 (72)
15. 黄体功能调节研究进展	赵玉莲 程治平 (79)
16. 性传播疾病研究进展	廖康煌 (86)
17. 男性学进展	曹 坚 (92)
18. 法医学研究进展	吴家驹 (96)
19. 轮状病毒研究进展	王振坤 朱忠信 (101)
20. 必需脂肪酸的新概念	伍汉文 (108)
21. 流式细胞光度术在医学研究中的应用	刘炳荣 (113)
22. 磁共振成像术在医学中的应用	刘星增 (118)
23. 磁共振成像术的进展	苏学曾 (122)
24. 图象分析技术在医学中的应用	徐元鼎 (126)
25. 红外热象术在耳鼻咽喉科的应用	黄选兆 杨成章 (132)
26. 医学模式转变和社会医学	梁浩材 (137)
27. 医院科研管理动态	刘秀兰 (142)
28. 重症肌无力的外科疗法研究进展	丛志强 (147)
29. 脑水肿的某些进展	虞佩兰 (152)
30. 心身疾病中介机制研究进展	徐俊冕 (158)
31. 血液流变学进展及其临床意义	陈槐卿 (162)
32. 糖尿病合并肢端坏疽治疗进展	李仕明 胡朝平 (169)
33. 肺性脑病诊治近况	刘国华 (173)

t-PA溶栓疗法研究进展

贾海燕 陈灏珠

上海市心血管病研究所

提要 新一代溶栓剂的崛起是近年来在溶栓治疗研究中的重要进展。临床研究表明,t-PA是一种安全有效的选择性溶栓剂,静滴t-PA使阻塞的冠脉再通率 $>70\%$,其疗效为静滴SK的2倍。t-PA对全身纤溶系统的影响远比SK小,与t-PA有关的出血并发症一般仅限于血管穿刺处,且容易处理。早期应用t-PA可改善急性心肌梗塞的心功能,降低死亡率。继应用t-PA后,PTCA是安全可行的。小剂量t-PA有可能预防冠脉严重狭窄不稳定心绞痛患者的冠脉血栓形成,亦可预防溶栓后残余的高度狭窄的冠脉再阻塞。此外,初步研究表明t-PA在治疗急性肺栓塞、周围血管栓塞等方面也取得可喜进展。

早期的溶栓治疗可使急性心肌梗塞(AMI)受阻的冠状动脉再通和心肌再灌注。链激酶(SK)或尿激酶(UK)作为溶栓剂用于临床已多年,由于这类溶栓剂不加选择地激活循环或血栓中的纤溶酶原,不仅溶栓效力较低,而且易出现全身纤溶状态乃至出血倾向^[1,2],以至临床推广受到限制。组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)具有相对的血凝块选择性、溶栓效力高和副作用少等特点而优于第一代溶栓剂^[3,4]。

t-PA结构和生物学功能

t-PA是由527个氨基酸组成的单链丝氨酸类蛋白酶,分子量约70KD^[5]。它含有指形结构、生长因子样区域及2个三角区。t-PA分子中的三角区和指形结构是t-PA结合纤维蛋白的位点。经纤溶酶或胰蛋白酶作用,单链型t-PA转变为由二硫键相连的双链型t-PA, N-端为重链, C-端为轻链。t-PA分子的结合部位在重链,活性中心位于轻链^[5,6]。

t-PA对纤溶酶原亲和力低,对纤维蛋白亲和力高,故几乎不激活循环中的纤溶

酶原,而较有选择地与血凝块表面的纤维蛋白结合,所形成的复合物对纤溶酶原有很高的亲和力,后者通过赖氨酸残基与此复合物结合而产生环状的三联复合物^[7]。因此,t-PA只有与血凝块上的纤维蛋白结合才能有效地激活纤溶酶原生成的纤溶酶,后者使纤维蛋白降解,从而使血栓溶解^[8]。这些纤溶酶由于其赖氨酸结合部位及作用部位已被纤维蛋白所占据,因而 α_2 抗纤溶酶只能使其缓慢失活。若纤溶酶进入血循环,则迅速被 α_2 抗纤溶酶所灭活。因而t-PA激活的局部纤溶几乎不影响循环血中纤溶系统和凝血系统。

t-PA主要存在于肺、肾髓质和子宫等组织合成、贮存和释放则在血管内皮细胞中。Rijken等^[9]在1981年从Bowes人黑色素瘤细胞株培养液中,成功地提纯了t-PA(mt-PA)。1983年Pennica等^[5]通过基因重组技术生产了大量t-PA(rt-PA),供临床试用和研究。

t-PA溶栓治疗的研究

1966年,t-PA首次用于临床研究。在1

例肾移植后发生肾静脉和髂股静脉血栓的患者接受mt-PA 7.5mg静脉滴注24小时后,出现血栓溶解和血管再通,但未发现全身性纤溶状态和出血倾向。第2例为髂、下腔和肾静脉血栓患者用mt-PA治疗也获成功^[10]。近年来,t-PA临床试用进展甚快,不仅大量用于AMI,而且也用于心绞痛,急性肺栓塞等治疗研究。

一、t-PA对AMI的治疗

(一)阻塞的冠状动脉的再通 1984年Van de Werf等^[11]最早报道试用mt-PA治疗AMI。对7例年龄在70岁以下、发病在12小时内、经选择性冠状动脉造影证实管腔完全阻塞的AMI患者,在冠状动脉内或经静脉滴入mt-PA 0.2~0.4mg/min,持续30~60min(总量20mg),其中6例(85%)经造影证实在19~50min出现血栓溶解。随后Collen等^[12]用rt-PA进行了前瞻、随机、安慰剂对照研究。33例静脉滴注rt-PA 0.5~0.75mg/kg持续30~120min(总量40~60mg)结果75%患者冠状动脉再通畅;13例静脉滴注生理盐水30~45min作对照,未见溶栓现象,但改用冠状动脉内滴注rt-PA 0.375mg/kg持续45min,9例再通畅。这些最初研究结果为美国和欧洲设计心肌梗塞溶栓试验奠定了基础。

美国心肺血液研究所的心肌梗塞溶栓(TIMI)研究组接着开始研究rt-PA和SK^[13,14]。他们采用随机双盲法对比研究rt-PA和SK的溶栓疗效和副作用^[4,15~17]。290例在发病7小时内造影证实冠状动脉阻塞的AMI患者,给予静脉滴注rt-PA 80mg(3小时)或SK 150万IU(1小时),用t-PA治疗90分钟后,重复血管造影证实再通率为62%,用SK治疗组再通率为31%($P<0.001$),结果显示前者溶栓疗效是后者的2倍。另外,t-PA的溶栓速率也高于SK。TIMI研究组还对比了rt-PA单链型、冷冻干燥品新制剂与过去制备的双链型、液体制剂的溶栓疗效^[18]。

发现rt-PA新制剂的溶栓效力低于老制剂相同剂量的溶栓效力,100mg新制剂相当于80mg老制剂的溶栓效力。rt-PA新制剂150mg,90min时溶栓率为75%。Topol等^[19]的资料表明rt-PA新制剂溶栓成功率达79%。

欧洲协作研究组^[20]初次用随机单盲法对129例透壁型AMI患者应用rt-PA或SK,进行对比研究。发现用rt-PA 0.75mg/kg,在90分钟内静脉滴注完毕的64例患者,以及静脉滴注SK 150万IU持续60分钟的65例患者,在给药后75~90分钟进行冠状动脉造影,前组再通率为70%,后组为55%($P=0.054$)。其他报道也与此相符^[21,22]。欧洲协作研究组^[23]第2次试验按随机双盲原则,将129例AMI患者分为治疗组和对照组。64例患者静脉滴注rt-PA 0.75mg/kg持续90分钟,滴药后75~90分钟进行冠状动脉造影,治疗组中冠状动脉再通率为61%,对照组为21%($P<0.0001$)。其他随机双盲对照研究也表明,治疗组冠状动脉再通率均明显高于对照组(84%对17%,79%对7%, $P<0.001$)^[24,25]。Topol等^[26]发现起病2小时左右经静脉给予rt-PA治疗,可提高冠状动脉再通率达80%以上。

(二)改善心肌代谢和心室功能 Van de Werf等^[11]报道t-PA治疗后48~72小时,采用正电子发射断层扫描(PET)技术显示心肌对¹¹C-棕榈酸的摄取明显增加,说明心肌代谢得到改善。心室造影证实心功能亦有改善。Sobel^[27]等报道PET显示t-PA溶栓成功者的濒死心肌部位¹¹C-棕榈酸积聚增加29%($P<0.001$),而溶栓失败者PET检查无改善。Topol等^[28]在用t-PA治疗心肌梗塞过程中,进行一系列二维超声心动图检查,结果表明在治疗后即刻或第1天,室壁运动无改善,而第10天与治疗前比较,获得再灌注的梗塞节段室壁运动比无再灌注者明显改善($P=0.01$)。并证实较早使用t-PA患者的EF值高于较晚使用者,故建议尽早使用t-PA以提高疗效^[29]。TIMI研究组^[29]的心

室造影结果亦提示t-PA溶栓后可使梗塞区域室壁运动明显改善。

(三)经皮冠状动脉扩张成形术(PTCA)

不管溶栓剂经静脉或直接经冠状动脉给药,都不影响动脉粥样硬化斑块,所以某些病例溶栓后仍有斑块所致残余的高度狭窄,需考虑在t-PA治疗后作PTCA。Topol等^[24]比较了t-PA溶栓成功后残余狭窄 $>50\%$ 者立即做或不做PTCA对病情的影响。15例进行PTCA获成功者,栓塞后心绞痛和再梗塞的发生率为13%,而13例不进行PTCA者,上述发生率为54%($P=0.006$)。1周后做PTCA者,梗塞带的室壁运动较未做者有明显改善($P=0.003$)。此外,Topol等^[30]还随机比较了溶栓后立即作PTCA或7~10天后再进行PTCA对再阻塞发生率、左室功能及梗塞带局部室壁运动的影响,结果无明显差异。TIMI研究组^[31]对t-PA治疗后的患者再作PTCA,成功率为96%,未发现死亡或MI等并发症;出院前造影显示冠状动脉保持通畅者占97.2%,从而证明继t-PA后PTCA是安全有效的。目前,TIMI研究组正进行第2阶段的研究,探索继t-PA后PTCA的最佳时间;以及评价继t-PA后的PTCA或 β -阻滞剂的疗效。

(四)冠状动脉再阻塞及其预防措施

t-PA溶栓后冠状动脉管腔直径 ≤ 0.6 mm者1周后再阻塞率高于管腔直径 >0.6 mm者(28%对3%)^[32]。t-PA溶栓成功后的近期再阻塞率为20~24%,与SK相似^[4,12]。Gold等^[33]的研究结果提示,80%以上的残余狭窄易发生再阻塞,持续滴注小剂量rt-PA能显著降低高度狭窄者再阻塞的发生率。并将t-PA溶栓成功者分为2组,一组11例(残余狭窄相当于或大于直径80%者占45%)单用肝素抗凝,然而5例(45%)在停止t-PA1小时内经冠状动脉造影证实发生了急性再阻塞;另一组13例(残余狭窄 $\geq$ 直径80%者占53%),加用rt-PA10mg/小时持续

4小时,造影证实无1例发生急性再阻塞,提示持续滴注小剂量rt-PA可降低冠状动脉再阻塞的发生率。

二、t-PA对不稳定心绞痛的治疗

在一个随机双盲对照试验中,不稳定型心绞痛患者静脉给予rt-PA1.75mg/kg或安慰剂12小时,随访约1周,治疗后心绞痛仍不缓解者两组分别为1/12和6/11($P<0.03$)。治疗后 38 ± 19 小时血管造影证实,12例用t-PA治疗者中的11例均未发现亚阻塞性血栓(1例拒绝造影),而对照组11例中有8例存在冠状动脉内的亚阻塞性血栓($P<0.002$),表明持续发作不稳定型心绞痛与冠状动脉内血栓明显相关,用t-PA治疗的疗效较为明显^[34]。

三、t-PA对肺栓塞的治疗

用t-PA治疗急性肺栓塞亦取得较高疗效^[35~37]。Goldhaber等^[35]对47例经动脉造影证实为肺栓塞者给予rt-PA50mg静脉滴注2小时,治疗后重复血管造影,若无明显溶栓者,继续加用rt-PA40mg静脉滴注4小时。结果94%(44例)在6小时内溶栓成功。其中34例治疗前有肺动脉高压(43/17mmHg),治疗后降至31/13mmHg($P<0.0001$)。上述初步研究提示,t-PA对肺栓塞的治疗也有效、快速而安全。Come等^[36]发现7例急性肺栓塞伴右室功能异常者静脉滴注rt-PA80~90mg 6小时后,不但全部患者都获广泛的血凝溶解,而且高肺动脉收缩压也明显下降。右室室壁运动5例恢复正常,2例改善。7例中的6例患者治疗前伴有三尖瓣返流现象,治疗后4例的返流现象消失。

四、t-PA对其他疾病的治疗

Risius等^[39]报道25例下肢血栓栓塞性疾病患者经动脉滴入rt-PA0.1mg/kg/h持续1~6.5小时,结果92%再通畅,且未出现主要并发症。目前,t-PA用于治疗修复性三尖瓣瓣膜血栓形成的尝试也获得成功,使瓣膜功能恢复正常^[39]。动物实验证明,

急性血栓栓塞性中风后2小时静脉滴注t-PA,可增加脑血流量,改善EEG,而不伴发全身纤溶与颅内出血,推测t-PA可能对该病有效^[40, 41]。此外,t-PA用于眼内的纤溶治疗和感染性心内膜炎赘生物的治疗,目前,正处于动物和实验室研究阶段^[42~44]。

t-PA对纤溶系统的影响 和出血并发症

TIMI的研究表明,t-PA对纤溶系统的影响远小于SK。治疗开始后5小时,t-PA组血浆纤维蛋白原平均下降33%,SK组下降58% ($P<0.001$),两组血浆纤溶酶原分别下降57%和82% ($P<0.001$),SK组血浆FDP值明显高于t-PA组 ($P<0.001$)。出血发生率则两组相似(33%对31%),作者认为该现象也可能与并用大剂量肝素和导管机械损伤有关^[4, 17]。TIMI研究组在近期的试验性研究中发现,t-PA治疗后有1.5%患者发生颅内出血,为此将t-PA(单链型)剂量由150mg减为100mg静脉滴注6小时^[45]。

欧州协作研究组也证实,t-PA与SK相比,对全身性纤溶系统干扰小,出血并发症少^[20, 46]。多数患者血浆纤维蛋白原平均下降1/3,用t-PA<80mg治疗252人未见颅内出血或因出血而死亡^[20, 23, 47];新近的研究发现,用单链型t-PA 100mg后,发生2例颅内出血与3例出血而死亡。Grossbard总结了应用t-PA治疗的998例AMI患者,颅内出血发生率为0.3%,伴1例死亡。证实t-PA剂量增大,颅内出血发生率也升高。t-PA剂量为40~80mg,341例中无1例颅内出血;剂量为80~119mg,251例中有1例颅内出血;剂量为120~170mg,406例中有2例发生颅内出血^[48]。此外认为t-PA溶栓后出现出血并发症可能与并用其他药物有关,尤其是并用肝素、阿斯匹林和双香豆素等抗凝药。

t-PA与scu-PA的协同作用

单链尿激酶型纤溶酶原激活剂(scu-PA)是尿激酶(UK)的前体。经限制性纤溶酶水解,scu-PA由单链转变为双链分子UK。最初是在尿液中分离到scu-PA,后来在血液中发现有scu-PA。它与t-PA共同参与纤溶系统的激活,但其作用形式不同于t-PA。由于竞争抑制作用,scu-PA不激活血浆中的纤溶酶原,而纤维蛋白可消除这种抑制作用。故scu-PA激活纤溶酶原是以纤维蛋白而转移,但scu-PA激活纤溶酶原所表现对纤维蛋白的特异性,并不通过scu-PA与纤维蛋白作特异性结合而发生^[49, 50],故scu-PA对血凝块的选择性特点不同于t-PA。Van de Werf等^[51, 52]报道用从人细胞培养液获得的scu-PA治疗6例和用基因重组产生的scu-PA治疗17例AMI患者,60分钟内静脉滴注40~70mg,冠状动脉再通率达75%。治疗后发现纤维蛋白原水平明显变化,25%病例纤维蛋白原水平降至基值的20%以下。

临床研究表明,无论t-PA还是scu-PA,虽然对血凝块有选择性的溶栓特性,但这仅是相对的;溶栓效力越高,对全身纤溶系统或多或少有影响。鉴于t-PA和scu-PA的纤维蛋白特异性的机制不同,两者合用可能具有协同作用,并可避免干扰全身纤溶系统。Collen等^[53, 54]初步研究结果证实上述假设。用10mg rt-PA和10mg scu-PA,对9例经造影证实的冠状动脉阻塞的AMI患者,结果7例完全再通,不伴有纤维蛋白原下降,表明rt-PA和scu-PA联合应用时,其剂量仅为单剂量使用时的1/4即可产生纤维蛋白原特异性溶栓效果。t-PA与scu-PA协同作用的机制尚未明确。动物实验中观察到只有二药同时给予或先给予t-PA继而给予scu-PA时,才表现明显的协同作用。若先给scu-PA后给t-PA,则协同作用减弱或不明显。提示

可能由t-PA先激活纤溶酶原,“预先消化”血凝块,使scu-PA更易发挥溶栓作用。

t-PA用于早期溶栓的临床研究为AMI、急性肺栓塞等血栓性疾病的治疗开拓了新领域。目前对t-PA的临床研究方兴未艾,而t-PA的下一代如t-PA分子突变体、t-PA与scu-PA分子杂交体等又相继研究产生^[55~57],以期获得更强的纤维蛋白特异性和更高的溶栓活性,展示了t-PA溶栓研究更广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Sobel BE et al: Am J Med 1982, 72;1
- [2] Collen D et al: Circulation 1983, 68:462
- [3] Bergmann SR et al: Science 1983, 220:1181
- [4] Chesebro JH et al: Circulation 1987, 76:142
- [5] Pennica D et al: Nature 1983, 301:214
- [6] Rijken DC et al: J Biol Chem 1986, 261:3098
- [7] Ranby M et al: FEBS Lett 1982, 146:289
- [8] Hoylaerts M et al: J Biol Chem 1982, 257:2912
- [9] Rijken DC et al: J Biol Chem 1981, 256:7035
- [10] Weimar W et al: Lancet 1981, 2:1018
- [11] Van de Werf F et al: N Engl J Med 1984, 310:609
- [12] Collen D et al: Circulation 1984, 70:1012
- [13] Hillis LD et al: J Am Coll Cardiol 1985, 6:957
- [14] Williams DO et al: Circulation 1986, 73:338
- [15] The TIMI Study Group: N Engl J Med 1985, 312:932
- [16] Sheehan FH et al: Circulation 1987, 75:817
- [17] Rao AK et al: J Am Coll Cardiol 1988, 11:1
- [18] Mueller HS et al: J Am Coll Cardiol 1987, 10:479
- [19] Topol EJ et al: J Am Coll Cardiol 1987, 9:1205
- [20] Verstraete M et al: Lancet 1985, 1:842
- [21] Topol EJ et al: Cathet Cardiovasc Diagn 1986, 12:151
- [22] Schmidt WG et al: J Am Coll Cardiol 1986, 7 (Suppl A): 16A
- [23] Verstraete M et al: Lancet 1985, 2:965
- [24] Topol EJ et al: Circulation 1987, 75:420
- [25] Grossbard E et al: Circulation 1984, 70 (Suppl II): II-27
- [26] Topol EJ et al: J Am Coll Cardiol 1987, 10:1173
- [27] Sobel BE et al: Circulation 1984, 69:983
- [28] Topol EJ et al: J Am Coll Cardiol 1985, 6:426
- [29] Florence H et al: J Am Coll Cardiol 1986 7 (Suppl A): 16A
- [30] Topol EJ et al: N Engl J Med 1987, 317:581
- [31] Williams DO et al: J Am Coll Cardiol 1987 10 (Suppl B): 45B
- [32] Chesebro JH et al: Circulation 1985 72, (suppl III): III-55
- [33] Gold HK et al: Circulation 1986, 73:347
- [34] Gold HK et al: Circulation 1987, 75:1192
- [35] Goldhaber SZ et al: J Am Coll Cardiol 1987, 10 (Suppl B): 96B
- [36] Come PC et al: J Am Coll Cardiol 1987, 10:971
- [37] Vaughan DE et al: Circulation 1987, 75:1200
- [38] Risius B et al: Radiology 1986, 160:183
- [39] Cambier P et al: Eur Heart J 1987, 8:906
- [40] Papadopoulos SM et al: J Neurosurg 1987, 67:394
- [41] Kissel P et al: J Neurosurg 1987, 67:399
- [42] Lambrou FH et al: Arch Ophthalmol 1987, 105:995
- [43] Snyder RW et al: Arch Ophthalmol 1987, 105:1277
- [44] Buiting AG et al: J Antimicrob Chemother 1987, 19:771
- [45] TIMI Operations Committee: J Am Coll Cardiol 1987, 9:467
- [46] Collen D et al: Circulation 1986, 73:511
- [47] Simoons ML et al: J Am Coll Cardiol 1986, 7:717
- [48] Grossbard EB: J Am Coll Cardiol 1987, 9:467
- [49] Lijnen HR et al: J Biol Chem 1986, 261:1253
- [50] Collen D et al: J Biol Chem 1986, 261:1259
- [51] Van de Werf F et al: Ann Intern Med 1986, 104:345
- [52] Van de werf F et al: Circulation 1986, 74:1066
- [53] Collen D et al: Am Heart J 1986, 112:1083
- [54] Collen D et al: Am J Cardiol 1987, 60:431
- [55] Larsen GR et al: Thromb Haemost 1987, 58:491
- [56] Nelles L et al: J Biol Chem 1987, 262:5682
- [57] Nelles L et al: J Biol Chem 1987, 262:1085

先天性心脏病外科治疗进展

郭加强

中国医学科学院阜外医院

提要 现代心脏外科能够治疗并能取得满意效果的先天性心脏病,属于容量负荷畸形的有中等大小及左→右分流的房缺、室缺和动脉异管未闭,属于压力负荷畸形的有主动脉狭窄、主动脉缩窄、二尖瓣狭窄、三房心、心下型肺静脉畸形,属于低氧血症畸形的有法乐氏三联症、肺动脉狭窄、三尖瓣闭锁、Ⅱ型TGA以及先天性传导系异常的W-P-W综合症、冠状动脉起始异常或冠状动静脉瘘等。对这些先心病一般应结合解剖和生理的变异,应争取时机给予手术治疗。在手术方法方面目前趋向从解剖或生理上作根治手术,但有的不宜或不能允许一次根治者,则必须先做姑息手术,为根治术创造条件。由于技术方面的发展,婴幼儿手术死亡率已明显下降,手术矫正效果明显提高。

正常心脏自胚胎第三周中期开始发育,至第七周胎儿心脏形成。在此过程中,由于发育的变异,心脏及其邻近的大血管可能形成各种类型的心血管畸形。基于现代诊断技术(心电图、心导管检查、造影、X线摄片、超声、同位素等影像学检查)的发展,已经能够弄清主要的变异及畸形,使手术治疗能取得缓解临床症状和改善血液动力学的效果。

先心病分类与外科治疗结果

一、容量负荷畸形:房缺、室缺以及动脉异管未闭,缺损口如为中等度大小及左向右分流者,则治疗效果满意。瓣叶反流包括二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣、肺动脉瓣反流所产生相应心腔的容量负荷。采用现代化手术效果不甚满意,缺损口径过大,造成分流量大并伴有持续升高的肺血管阻塞及肺血管病的先心病,手术效果也欠佳。此外,晚期出现

反向分流及紫绀或严重心衰者,手术治疗则无效。

二、压力负荷畸形:左右心脏的流出道梗阻以及肺血管梗阻病,如主动脉狭窄、主动脉缩窄以及肺动脉狭窄等均加重相应的心室后负荷;心室流入道的梗阻如二尖瓣狭窄、左三房心,肺静脉梗阻包括心下型完全性肺静脉畸形连接等都使心腔的压力负荷加重,现代的手术治疗一般均能收到满意的效果。但是严重的畸形如肺动脉闭锁(永存动脉干)的手术治疗效果则不肯定。至于三尖瓣闭锁合并小卵圆孔未闭等变异,迄今尚无满意的手术治疗方法。

三、低血氧症畸形:肺血流受阻的畸形如三联症、单纯肺动脉瓣狭窄、三尖瓣闭锁综合(Complex)等畸形,研究者建议,在生后继发肺血管病变尚不严重时就作手术,其效果是满意的。又如那些大动脉转位畸形伴中等大室缺或房缺而心内血液混合较完全,在生后继发的体肺循环阻力变化不严重时就

采用Switch手术,其效果也较满意。单心房、共同心室以及永存共干合并动脉狭窄者,早期施行姑息手术能收到缓解缺氧的效果。体静脉与左侧心腔异常连接的畸形尽可能早作手术,也常能获得满意的效果。但是三尖瓣闭锁合并细小未闭动脉导管、大动脉转位的左室生后减退、单心房、共同心室以及永存共干伴有大量肺血流及/或肺血管发生严重病变者,手术效果均不佳,甚至无效。

四、先天性传导系统异常: W-P-W综合征以及左冠状动脉起自肺动脉或冠动一静脉瘘等,采用手术均能获得较满意的效果。

姑息手术的现状

目前,大多数病例作姑息手术,是由于患者的年龄、体重、全身情况或合并重大心脏畸形不适合马上作根治术或某种手术;或为手术病例增加肺血流量;或是为了作进一步的手术治疗作准备。如重度四联症、肺动脉极端纤细、瓣环小,显然不宜作根治术,这些病例只能先作姑息手术,以使多数肺动脉能够增长,但对肺动脉分支及瓣环的作用则不肯定。对于肺动脉闭锁合并室缺(多伴有肺动脉发育不全)、或室间隔完整伴右室发育不全者,必需作姑息手术,使肺血管能承受更多的血流或使右心室扩大,为Fontan手术创造条件。至于婴儿的大动脉转位、左室流出道梗阻以及某些肺动脉闭锁伴室缺畸形者,作姑息手术的目的是使婴儿能够长大,为以后作血管移植或外通道等手术作准备。所以姑息手术对肺血少的紫绀型先心病,特别是对婴幼儿病例,是一种十分重要而有效的手术疗法。姑息手术方法的选择取决于具体畸形的解剖和生理情况,例如新生儿三尖瓣闭锁、单心室伴高度先天肺血管阻力高,则无法早作姑息手术。目前常用体动脉一肺动脉转流手术为Blalock-Taussing(BT)手术或改良的BT手术(用一段人造血管沟通体——肺

血管)。近年发现改良BT手术操作简便,适用于婴儿病例,血流通过量较好,通畅率与BT无大差别,且较少造成肺动脉扭曲,而在下次手术时容易拆除^[1]。故该手术方法已广泛应用于临床。在新生儿中,作改良BT手术时常用的人造血管直径为4~6mm,一般认为内径5mm的效果最佳。术后不需抗凝。因转流量过大而需作二次手术的为数甚少(0~3%)^[2]。转流手术的总死亡率为8%。死亡与畸形复杂往往也有关。转流管道的通畅率在1月龄组稍低于2~3岁组。体一肺转流手术最常用于四联症,其次为三尖瓣闭锁伴室缺、肺动脉闭锁伴室缺、单纯肺动脉狭窄。

先心病复合畸形的外科治疗

一、法乐氏四联症

四联症的典型根治术是经过右室切口闭合室缺解除漏斗及/或瓣的狭窄需配合补片有效地加宽狭窄部位。近来,采取经右心房切口或强调用右房及主肺动脉切口作心内手术^[3]以保全心室功能。但在四联症的手术时间和手术方法上仍存在分歧。近年比以往更多主张早作根治术,从而不需要先作体一肺转流术。只要肺动脉及其分支和瓣环发育正常,即使有症状,<3月龄的新生儿也可作根治术。现在认为年龄小及/或跨环补片不是婴幼儿根治术死亡率高的重要因素之一。只有部分不适合作根治术的四联症患者才需要转流术。典型四联症患者如无症状,可等到6个月或2岁之前再作根治术,这部分病例术后死亡率已很低。一般选择肺动脉细小、瓣环比正常小两号的病例用补片加宽右室流出道,但补片的宽度尚无统一的标准。虽然跨环补片手术后只有50%病例听诊有舒张期杂音,但二维多普勒超声检查却全部显示返流现象,故跨环补片手术后如何防止肺动脉反流这问题,迄今仍无妥善办法。根治术后右室流出道仅残余轻度的狭窄,右

室—肺动脉压差为10—30mmHg者不影响术后远期的疗效^[4]，因此根治术中右室流出道成形是关系到术后长期疗效的关键^[5]。术后有轻度的肺动脉狭窄或肺动脉反流，对血流动力学及心功能并无明显不良影响，而有中重度者则不然。至于心脏的切口不论是经右心室、右心房或/及主肺动脉干，对手术效果基本无差异。

二、大动脉转位(TGA)

TGA手术的成败与所并存的畸形有密切关系。按照合并的畸形，TGA可分为4种类型：Ⅰ型—伴有房缺或未闭卵圆孔(FO)，不一定有未闭动脉导管(PDA)；Ⅱ型—伴有室缺(不一定有FO或PDA)；Ⅲ型—有肺动脉狭窄及室缺(不一定有FO或PDA)；或有肺动脉狭窄而无室缺(不一定有FO或PDA)；Ⅳ型—复合(Complex)变异。

目前常做的TGA手术有心房内血流转换手术(Mustard及Sering方法)及心室水平血流转换手术(Jatene及Rastelli手术)应根据病理分型、冠脉走行、手术后疗效以及远期术后并发症等因素，选择病人及采用合适的手术方法。

(一)Jatene氏的解剖矫正 因最初采用Mustard手术而术后远期效果不满意，故采用根治术。近年来，对正常左室(LV)功能、TGA生后LV的改变以及冠状动脉的解剖变异有了更进一步的认识，并严格选择病例，故根治术的手术死亡率已明显的下降。一般选择Ⅱ型TGA合并大室缺或LV流出道无明显狭窄的病例作根治术。至于TGA室间隔完整(无缺损)或合并小的室缺者，必须在1岁以内作手术，否则80%于生后数月即夭折。这类新生儿生后尽早先作气囊心房间隔切开术或肺动脉束带术，术后密切观察数月或1~1/2岁时再作根治术。当TGA时LV连通肺循环系统，生后不久其LV即发生游离壁变薄而适应了低阻力循环系统的改变，此时用二维超声可观察到因LV压力很低而室

间隔凸向左的改变。LV的解剖和生理改变不符合作体动脉压力泵的要求^[6]。所以要在作Jatene手术时左—右心室压力比应 $>80\%$ 。Jacoud^[7]氏作肺动脉束带术后，使LV压保持在60mmHg以上，以使左室适应体动脉压力。束带手术在肺动脉左右分叉之前用宽3mm的Teflon带子将主肺动脉束紧，同时测左室压力，使左室/右室压力比达0.8~1.0。术后经过这种训练，最快的在术后8~10天即可产生效果^[9]，所以一般在肺动脉束带术后6个月内即可作根治术。如束带术后有效肺血流量下降，应作体—肺动脉转流术以增加肺血流量，可防止患儿发生低血氧或酸中毒。

冠状动脉移植术是将冠状动脉开口连同弗氏窦组织切下以使最大限度地游离冠状动脉，以免移植于肺动脉近端后产生扭曲。纵切开肺动脉的近端相应部位，用5/0 Prolene线进行连续缝法，先移植左冠脉，后右冠脉。两大动脉如并列或单一冠状动脉起自左或右窦，手术将更困难。TGA的冠状动脉起始和分布虽极不一致，但是现代小儿心外科并不把冠状动脉的异常作为Jatene手术的禁忌症。

目前，对新生儿TGA作解剖矫正手术。在技术上已无很大困难，手术效果也有提高，但有关手术适应症、手术时期以及根治术后长远的左室的能力问题，如肺动脉仍有狭窄是否需要第二次手术以及晚期心律失常的发生率等问题仍有待进一步解决。

Lecomptey等报道改良Jatene手术用于Ⅱ型TGA。即修补患儿的心室缺损并将两个冠状动脉开口从升主动脉切下留待移植到与LV连通的大动脉上。然后在升主动脉的最高点及主肺动脉靠近心脏起点处切断血管^[9, 10]。Lecompt改良Jatene手术对Ⅱ型TGA有大室缺合并肺动脉高压者有明确疗效。此种手术对Ⅰ型TGA则无特殊优越性。

(二)Rastellis心外通道手术

对于Ⅳ型TGA即合并室缺而有严重左室流出道狭窄者,常于肺动脉瓣水平上方切断主肺动脉,将动脉近心段缝合成盲端,使左室血流以室缺为唯一出口,然后切开右心室,从心内用补片将室缺与主动脉开口都推隔到左心室一边,以使肺静脉的血流经左房、左心室及室缺流到升主动脉。再将肺动脉远段及右心室切口用带瓣人工管道连通,从而使体静脉血流经右房、右室外通道入肺动脉。Rastellis手术成功的关键为室缺必须足够大,否则将构成左室流出道梗阻,而且室缺在右心的位置必须在大动脉开口下方方能用补片在右心室内做成左室流出道。同时人工外通道与心脏血管的吻合口应畅通无阻^[11]。并非所有主动脉下狭窄都必须用人工外通道。如TGA合并室缺及漏斗间隔前部偏移位所构成的主动下狭窄,可以经心室、心房或肺动脉切口闭合室缺或作Switch手术,如漏斗间隔无偏移位者,可经右房切口闭合室缺或作Switch手术。但是漏斗间隔后部偏移位几乎都合并肺动脉狭窄,而必须行Rastelli手术。

(三)功能性根治术的Mustard手术法或的Senning手术方法基本原则相似。

TGA的4种手术治疗方法[Mustard(M)、Senning(S)、Jatene(J)、Rastelli(R)]的术后远期死亡率^[12]分别为24%、19%、17%及18%。术后心功能(EF)除Jatene组正常外,其他3组均低于正常。术后3年Actural Survival率,TGAⅠ型的S及J组相似(分别为80.4%及81.7%),TGAⅡ型的J组高于S组(分别为70.1%及55%)。TGA各种手术方法在临床应用过程其效果日益显著,但迄今尚无法证实功能性(Mustard, Senning)根治术对病人完全无效,也未能证实解剖(Jatene)根治术完全无“害”,所以这两种方法在目前临床上还在继续采用。

三、三尖瓣闭锁及单心室的外科治疗。

凡包括三尖瓣闭锁在内的一类畸形都可采用Fontan改良手术(以下简称Fontan手术)治

疗。三尖瓣闭锁手术治疗方法包括5种右房与肺动脉吻合方法,其中三尖瓣闭锁作Fontan手术危险性最低。手术病例的选择应是肺动脉瓣和瓣环无狭窄,肺阻力 $<4\text{unit M}^2$,左房压 $<18\text{mmHg}$ 。Fontan手术为一种静脉——静脉转流手术与体——肺动脉转流术不同,前者血流通过转流的人工通道时,右室不起有效的泵血作用,血流是受左室的压力影响,所以右房肥厚与否,右房容积是否正常,是否为窦性心律,均不作为选择手术病例的先决条件。手术中必须充分游离主肺动脉及其左右分叉,以便于能将切断的肺动脉远段提到升主动脉的后右方。清除心耳内及耳房交界处的小梁,于闭合房缺(或室缺)后,再作心腔与肺动脉之间的吻合,吻合口要宽敞,血流才能通过无阻。

各种类型的单心室作Fonton手术治疗。如为心室双入口,则须将右侧房室瓣口封闭,形成人为的三尖瓣闭锁,但保留下来的房室瓣功能必须完整,无关闭不全或狭窄,同时为了防止损伤房室结及希氏束的近段,用补片缝闭右房室口时,应远离房室环(至少5mm)下针。手术结束时,测得的右房及肺动脉压力不应有压力差;右房/左房压应 <2 。

施行Fonton手术后,须注意严密监测左右心房及肺动脉压力,如右房压 $>18\text{mmHg}$ 且右房——肺动脉有压力阶差则为通道某处狭窄,如左房压力高,右房更高则为主动脉瓣有严重关闭不全;如右房及肺动脉压均高则有肺小血管病变。术后应输入白蛋白等胶体液,保持右房压力 $>10\sim15\text{mmHg}$ 。如通道吻合狭窄应立即重作手术。还须采取相应措施,防止腹腔积液及外周水肿。

近年Fonton手术的死亡率降低至5~10%或12%^[14]。主要由于手术的改进及病例的选择。Fonton手术后患儿运动时由于代偿性心率增快及右房压升高,心脏指数与正常儿童无异^[15],临床表现为NYHAⅠ级心功能。但运动时血流通道两端有压力阶差,代偿性

右房压升高且反射到腔静脉及肝淤血。术后如发生慢性中心静脉压升高,血浆蛋白丢失及阻性心衰,将严重影响术后远期效果。Fonton手术在静脉血流的通路上只有下腔静脉入口置一单向活瓣能起到泵血的作用。

Fonton手术长期随访表明。术后右房压力一般 $<20\text{mmHg}$,心室功能及血流动力学值均在正常范围,因此三尖瓣闭锁、单心室等复杂畸形采取这类手术对残存心室的功能无损,且可改善临床症状。

四、肺动脉闭锁及四型永存动脉共干的外科治疗。

Rastelli氏等早在1965年用不带瓣的人工管道将右室及肺动脉连通以治疗肺动脉闭锁。其后改为带猪瓣或同种主动脉瓣^[17]人工外通道,但后来又发现术后生物瓣钙化等改变,而用不带瓣的外通道。目前用液氮保存有细胞活性的同种主动脉带瓣,逐渐成为首选的人工通道。

肺动脉闭锁常合并室缺。在术前常诊断为肺动脉严重发育不全或缺如,但当剖胸探查时,则发现左右肺动脉的融合部分甚至闭锁的远段管腔外观仍然正常,只是因通过血流少而变纤细,完全有条件作Rastelli手术。故不宜放弃手术探查。人工外通道(Rastelli)手术成功的关键是通道两端的吻合口要足够宽敞,使血流畅通无阻,安置好外通道的位置尽量避免受压或扭曲。一般认为术中要阻断术前造影所确定的主动脉入肺循环的侧支血管,以免因肺静脉回血量而造成手术野模糊不清、左室过胀、灌注肺及术后有大量的右——左分流等并发症。但也有人持不同的看法。肺动脉闭锁复合畸形,严重者有多根大的体——肺动脉侧支供应肺血,这种称之为MAPCAS的病例,则需行多次手术,即幼儿时用人工血管先在升主动脉及肺动脉融合段间作一转流术,经过数年肺动脉发育长大后,再将较细的侧支移植在较粗的侧支上,然后将较大的侧支移植于肺动脉上。这样先后分

次的手术是经右及左侧开胸,最终将通向肺的侧支血管切断并与相应的大侧支或左(右)肺动脉作吻合。若每次移植血管后测得血氧饱和度下降,则表示肺灌注量不足,应及时用人工血管另作一条升(降)主动脉与肺动脉分支转流。每次手术间隔7~10日,最后一次手术则正中开胸,在体外循环下结扎前几次转流术所作的人工血管通路,用同种带瓣升主动脉将右室及肺动脉融合段连通。手术虽然复杂,但已有成功的病例^[18]。

五、左心发育不全综合症(HLHS)的外科治疗。

HLHS常伴有主动脉瓣或右房室瓣闭锁。动脉血流从胸主动脉经未闭动脉导管(PDA)逆行进入细小的主动脉弓及升主动脉而灌注冠动脉,下半身的血流供应也是经过PDA。心内混合动静脉血液来自肺静脉,入左房经未闭卵圆孔或房缺到右房及右室后,一部分经肺动脉流向肺循环,一部分经PDA流至上下躯干。HLHS的PDA一旦闭合,生命即结束。所以必需在出生后短期内作外科治疗。

HLHS是新生儿心脏移植手术的适应症但是HLHS的心肌及冠动脉以及肺脏均属正常,所以有作姑息手术治疗的基础^[20]。先将升主动脉及弓部成形加宽,同时纠正主要畸形,建立升主动脉与肺动脉血流通路及结扎PDA以免病儿夭折。术后经过一个时期,待先天性肺血管阻力逐渐消退后再次作手术将右肺动脉与上腔静脉相吻合,并在下腔入口作一折流板使体静脉进入肺循环。尽管一、二期手术的死亡率仍较高(26%及30%)^[20],但与畸形本身的自然预后对比,治疗结果还是令人鼓舞的。

综合上述各种复杂型的先天畸形的外科治疗进展,先天性心脏病需结合畸形的解剖与生理,严格掌握适宜的时期与时机,争取尽早手术。

一、手术方法 先心病一般多趋向于从解剖或生理上作根治术,但有的病例不宜

或不允许一次根治,则必须先作姑息手术,为以后的根治术创造条件。对于变异特别复杂的先心病,手术时机的选定以及手术方法的采用要加以综合考虑。

二、手术技术 由于经验的积累和技术的发展,目前很多新生儿、婴幼儿以及复杂先心病的手术难题已经解决。突出表现在手术死亡率明显下降,手术矫正的效果明显提高。

尽管现代外科治疗先心病已取得长足的进展及可喜的效果,但由于对很复杂的变异的解剖和生理尚不尽了解,所以仍然有一些先心病不能治疗或治疗后远期效果不满意。因此,对涉及有关学科的小儿心外科,还是当前心血管外科领域内值得研究探索的重要课题。

我国先心病外科的特点

一、需治疗的病例数多,手术能力与客观要求相差悬殊。 我国每年有1,000多万婴儿出生。由于近年妇幼保健工作有较多改善,每年新生而活成的先心病患儿数量相当可观。现阶段我国能承担心脏手术治疗的技术队伍、医疗单位、床位等均跟不上客观需要,供需悬殊较大。近几年通过医药卫生改革,实行院际横向联合等措施,使基层或偏僻地区心血管外科工作队伍进一步成长,不少地区的心外科治疗在质与量方面都有某些增长,有可能逐步解决上述问题。

二、新生儿或婴幼儿先心病的外科治疗开展较少。 目前的先心病人中,较多的是年龄偏大的以至于成人病例,这些病例多伴有后天继发改变,对病人、家庭及社会的负担均较重,而且治疗效果不容乐观。心外科治疗所需要的条件与设备较为复杂,而开展婴幼儿先心病外科治疗,条件和设备的要求更高。因此,在人材培训、技术提高、条件的建立等方面还有待作更多的艰苦努力。

三、先心病外科治疗在我国发展不平衡。 国内大部分地区已具备条件和能力对常见的先心病进行外科治疗,某些病例的治疗效果已达到较高的水平,但对特殊复杂或婴幼儿先心病则只有少数医院可以作外科治疗,而这方面的经验及治疗效果仍无法与发达国家相比。

参考文献

- [1] Moulton AL et al: Circulation 1985, Vol 72 (Suppl II): 35
- [2] DI Benedetto G et al: Thorac C-V Surgery 1981 29:143
- [3] Pacifico AD et al: J thorac C-V Surg 1987, 93:919
- [4] 小须贺健一等: 日本胸部外科学会杂志1986 34:607
- [5] Hidetaku Oku et al: The Annals of Thoracic Surgery 1986, 41:413
- [6] Jatene AD et al: Thorac Cardiovasc Surg 1976, 72:364
- [7] Jacoub MH et al: Lancet 1977, 1:1275
- [8] Aido R: Current Status of Surgical procedure for TGA (In press)
- [9] Lecompte Y et al: J Thorac cardiovasc surg 1981, 82:629
- [10] 藤原康典等: 胸部外科 1987, 40: 373
- [11] Hiromi Kurosawa et al: J Thorac. Cardiovasc Surg 1986, 91:123
- [12] 黑沢博身, 高尾笃良: 日本胸部外科学会杂志 1986, 34:610
- [13] Roger BB Mee et al: J thorac Cardiovasc Surg 1986, 92:385
- [14] Ernst-Rainer de vivie et al: J Thorac Cardiovasc Surg 1986, 91:690
- [15] Jacques LeBlanc et al: J Thorac Cardiovese Surg 1984, 88:263
- [16] Bowman FO et al: Arch Surg 1973, 107:724
- [17] Moore CH et al: J Thorac Cardiovese Surg tricular outflow tract with a valved conduit 75 1976, 71:11
- [18] Roger Mee: (Australnia) (In presse)
- [19] Helton JG et al: Circulation. 1986 Vol 74 tomic or hysiologic determinants of outcome of palliative Surgery for hpyoplastic left heart (Suppl I): 70,
- [20] Norwood WI I: Technigues and results of for, the hypoplastic left heart syndrome (In press)

转化酶抑制剂心血管药理作用及临床应用进展

向继洲 曹晓建 罗启发

同济医科大学基础医学研究所

提要 肾素——血管紧张素——醛固酮系统(RAS)在维持血压及心血管调节方面具有重要作用。影响该系统重要环节的转化酶抑制剂(CEI)作为80年代治疗高血压和充血性心力衰竭的新药如Captopril、Enalapril及Ramipril等,已成功地应用于临床,并获得满意疗效。国内合成CEI起步较晚,对其心血管药理作用研究报道不多。国内外有关资料表明,CEI的心血管药理作用原理在于抑制血浆RAS,降低循环及局部组织中转化酶和缓激肽酶Ⅱ的活性,减少交感神经张力及交感神经递质去甲肾上腺素(NA)的释放等方面;刺激前列腺素(PG)合成间接发挥心血管药理作用也是——不可忽视的原理之一。

RAS与CEI

RAS在人体心血管调节方面起着重要的作用。从图中可以看出:血管紧张素原在肾素(一种酶)作用下,水解生成无活性的血管紧张素Ⅰ(ANG I),ANG I通过转化酶(CE)转化为具有活性的RAS效应肽——血管紧张素Ⅱ(ANG II),后者作用于相应的受体,产生一系列生理效应,如血管收缩、交感神经兴奋性增强、垂体后叶素释放及刺激肾上腺皮质分泌醛固酮等。若RAS活性增强,无疑对高血压及心功能不全等心血管疾病带来不利影响。从药理学角度分析,抑制ANG II生成的各个不同阶段均可干扰RAS。

一、抑制肾素:肾素抑制剂

目前认为有4种不同的物质可以抑制肾素的活性而作为肾素抑制剂。

(一)血管紧张素原及其结构相似物,可作为酶的竞争性抑制剂而抑制肾素酶,使血管紧张素原不能转化为ANG I。

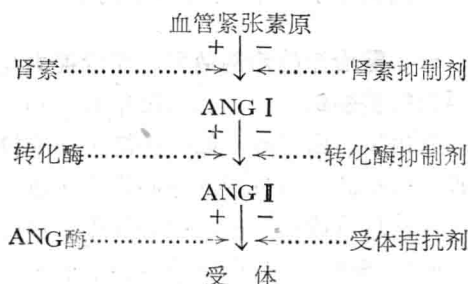


图:肾素——血管紧张素系统的激活与抑制
+ 激活效应 - 抑制效应

(二)肾素前体蛋白的部分氨基端序列如Pre-Pro肾素,同样被认为是酶的竞争性抑制剂。

(三)酸性蛋白酶抑制剂如Pepstatin及其结构相似体,也可抑制肾素。

(四)特异的肾素抗体,使肾素失去活性。

由于肾素的抑制剂具有潜在的高度特异性和选择性,迄今尚无一种较好的抑制剂或抗体作用于肾素酶。制备纯的肾素抗体尚在研究中。随着基因工程技术的发展,可望取得新的突破。

二、阻断血管紧张素Ⅱ受体:受体拮抗

剂

已知的 ANG II 受体拮抗剂 Saralasin 能阻断 RAS 的效应肽对靶器官的作用。该拮抗剂在实验上具有较大价值,而临床上目前尚难以下结论。

三、抑制 CE: CEI

CE 是血管内皮细胞的一种特殊成分,存在于许多组织中,而以肺循环为最丰富。CE 使 ANG I 转化为 ANG II,抑制这一转化过程,在干扰 RAS 中占重要地位。现有的 CEI 均主要作用于此。

自 1965 年 Ferreira 从“巴西具窝蝮蛇”的蛇毒中分离出一种九肽并证明其具有激活缓激肽活性,明显降压及对 CE 呈现特异性抑制作用以后,经过化学结构测定及相继人工合成出这类物质,其 SQ20881 效果最强。然而由于这些 CEI 是肽制剂,口服后活性消失,故给临床使用带来一定困难。通过改变化学结构,提高其原有的化学活性并保留其特异性,生产出一种高特异性的经口服有效的 CEI—Captopril(疏甲丙脯酸)实验结果证明,Captopril 除对 CE 产生有效抑制作用外,还表现某些副作用,而副作用的出现可能与 Captopril 化学结构中的 SH 基有关。因此,在 Captopril 化学结构的基础上改变其侧链上的某一部分,从而又合成了比 Captopril 疗效更强,副作用少的一系列新型 CEI,如 Enalapril, Ramipril, S-9490-3 等,它们的作用比 Captopril 强 10~100 倍。

对 CEI 心血管药理作用及作用机理,国外自 80 年代初就进行了大量的实验研究。现已将 Captopril、Enalapril、Ramipril 等成功地用于抗高血压、抗心衰,并取得满意疗效从而为这类疾病的治疗开辟了新的途径。国内最近已研制成功国产第一代 CEI—疏甲丙脯酸,并已应用于临床。

CEI 的抗高血压作用

新近研究资料表明,即使在血浆肾素活

性正常或低下的情况下,RAS 仍能维持高血压状态。存在于血浆之外的不同局部组织如脑、心、动脉、肾上腺、肾脏及另外一些器官中的 ANG II,也可能引起血压升高。因此,不论血浆肾素活性高、正常或低下,甚至在肾切除术后,RAS 的抑制均能导致血压下降。ANG II 一方面可直接作用于血管上的 ANG II 受体引起血管收缩,血压升高;另一方面通过作用于肾上腺 ANG II 受体,使肾上腺皮质释放醛固酮,导致水钠潴留。ANG II 还可通过增强交感神经兴奋性及增加神经末梢 NA 的释放,间接升高血压。

CEI 能抑制 RAS 中血管紧张素的转化过程,使 ANG I 不能转化为 ANG II,动物实验和临床应用均证明 CEI 有良好的降压效果,具有抗高血压作用;其作用机理可归纳为以下几个方面:

一、抑制血浆 RAS

应用 CEI 后,测得血浆中 CE 活性急剧下降,至正常水平以下。与此同时,血浆 ANG II 含量降低而 ANG 原及 ANG I 含量增高,证明 CEI 通过抑制血浆 RAS 中 CE 活性,减少 ANG II 生成,从而减弱 ANG II 的作用;这是 CEI 降低血压的主要机理。

对于高血浆肾素活性的患者(如肾动脉狭窄),以血浆 RAS 的抑制来解释 CEI 降压原理是相当重要的。但 CEI 对一些血浆肾素水平正常或低下的高血压患者仍有降压作用。因此,许多学者认为仅用抑制血浆 RAS 来解释 CEI 的降压原理不够妥当,从而提出一些新见解。

二、抑制激肽酶 II

激肽酶 II 能催化缓激肽水解而失去活性,而缓激肽(血管舒张素)能使血管扩张。CEI 不仅能抑制 CE 活性,还能抑制激肽酶 II 的活性。激肽酶的活性受抑制后,缓激肽不能,水解而大量堆积,活性增强,从而扩张血管,降低外周阻力,使血压下降。也有报道 CEI 的扩张血管作用与其对血管的直接作用及增

加PG代谢产物PGE-M有关。

三、降低交感神经兴奋性，减少去甲肾上腺素释放

CEI的一部分抗高血压作用是通过降低交感神经兴奋性以及减少交感神经递质NA释放而实现的。CEI能降低外源性NA对离体肠系膜血管的收缩作用，减弱NA对离体兔心心率、心肌收缩力及冠脉流量的影响。最新资料表明，Ramipril不仅能减弱离体兔心交感神经刺激时所致的心功能变化，而且还显著减少交感神经刺激期间NA的释放量。这些作用均说明CEI能影响交感神经的兴奋性及传导功能，其降压作用的产生可能是通过CEI对ANG I起引突触前膜NA释放的抑制；或抑制突触后膜 α_2 受体后导致血管扩张而实现的，在人体试验中也都曾得到证明。也有人认为CEI还能通过减弱组织对NA的反应性而影响交感神经的反射。

四、对局部组织中CE的抑制

CEI不仅作用于血浆RAS，试验表明对其它局部组织CE诱导而产生的ANG I也有抑制作用，如心血管壁、心、脑、肾及肾上腺大白鼠口服单一剂量的CEI (Ramipril 1mg/kg)后，心肌组织中CE活性明显受到抑制，且达72小时之久。已证明脑中也存在RAS活性物质。在自发型高血压大白鼠实验中，把微量的CEI直接注入脑室，降压效果较静注CEI更为显著。长期口服Captopril，部分药物能通过血脑屏障进入脑组织，抑制脑组织中CE。因此，CEI的全身用药也能减少脑组织内ANG I的合成。CEI对与血压调节有关的各种靶器官中RAS活性的抑制也应是CEI降压机理的一个方面。

五、减少醛固酮释放

由于CEI抑制血浆及肾上腺组织中CE活性，使ANG I生成减少，从而抑制了ANG I对肾上腺ANG I受体的激动作用，引起醛固酮分泌降低，改善水钠潴留，减轻高血压病人的前负荷。

临床最常用的CEI为Captopril、Enalapril和Ramipril，药理作用强度为Captopril < Enalapril < Ramipril。CEI对各类高血压均有较好疗效，适用于治疗对多种降压药疗效差或严重不良反应的Ⅱ、Ⅲ期高血压及肾性高血压患者。若Ⅰ~Ⅱ期高血压应用其它降压药可降血压控制在正常或接近正常者，就不宜选用CEI。目的是为了保留一种对较严重高血压较为有效的药物。治疗前应先给予一定量的试验剂量。逐步调整增加，一旦CE完全被抑制，即使再增加剂量，疗效也不能再提高。在应用CEI的同时，适当加用小剂量的利尿剂，更能产生满意效果。

CEI的抗心衰作用

当循环功能严重障碍或代偿失调时，RAS活化，血浆肾素活性往往升高，ANG I合成增加，其结果一方面是交感神经兴奋性增加，导致动静脉张力增强，外周阻力增加，加重心脏后负荷。而ANG I本身是一种很强的收缩血管物质。另一方面，ANG I使醛固酮分泌增加，引起水钠潴留，加重心脏前负荷。在这种情况下，应用CEI阻断RAS，减少ANG I的生成及醛固酮的分泌，降低交感神经兴奋性，从而使循环功能得以改善。

抗心衰机理主要包括：

一、抑制循环中及局部组织CE活性。

CEI抑制CE后，减少ANG I及ANG II生成，使强烈收缩的血管得以舒张，降低外周阻力；同时减少醛固酮分泌及水钠潴留。通过这些作用可减轻心脏前后负荷，促进心功能恢复。CEI抑制心肌组织中CE活性而使冠脉流量增加；抑制肾组织CE活性而使肾血流量增加，均有利于心衰病人的治疗。

二、增加血浆及组织中缓激肽的浓度。

CEI抑制激肽酶II的活性，使缓激肽不致水解破坏，从而使血浆及组织中缓激肽浓度升高，促进了这种血管舒张素的血管扩张

作用。CEI可使血浆中PGE浓度升高,也是引起血管扩张原因之一。

三、降低交感神经张力

CEI可减弱交感神经的兴奋性及交感介质的释放,影响交感神经的传导功能,从而使交感神经张力降低。有人曾测得用CEI后,心衰病人循环中NA水平下降,说明CEI对心功能代偿失调时交感张力增高的改善具有重要作用。

四、降低抗利尿激素水平

长期应用利尿剂及洋地黄治疗心功能衰竭往往能激活RAS,使血液循环中抗利尿激素水平升高而影响治疗效果,CEI通过对RAS的抑制,降低抗利尿激素水平,以对抗利尿剂和洋地黄所致的利尿抑制作用。CEI还可使肌酐清除率及钠排泄量增加。而对顽固性心衰或其它药物治疗无效的心衰病人,用CEI后能获得较好疗效。

CEI用于治疗心功能不全,国内外有多次报道。Tararzi对6例洋地黄和血管扩张剂治疗无效的患者试用Captopril后,心输出量增加,平均动脉压、外周血管阻力和肺血管楔嵌压明显降低,左心功能曲线左移。持续用药一个月后心衰明显好转,一般情况改善,运动耐力增加,肝脏缩小、下肢水肿减轻。Lejemtal观察了10例洋地黄和利尿剂控制不佳的严重慢性充血性心衰患者,加用CEI后,血液动力学指标明显改善。Sharpe和Found等分别对心脏病伴顽固性心衰及久治不愈的顽固性心衰,在应用利尿剂的基础上加用小剂量的Captopril,均获满意疗效。McGrath等对充血性心力衰竭患者,在应用Enalapril治疗的同时,测定治疗前后血浆ANG II和NA水平,结果表明用CEI后,血浆中ANG II及NA含量显著降低。

国内叶志成等报道,对常规抗心衰(包括应用血管扩张剂)无效的严重充血性心功能不全患者,应用CEI后,临床血液动力学及实验室结果均获得明显改善。王子时等对不同

类型的心衰应用CEI治疗,发现对无梗阻型充血性心衰的治疗结果满意;对风湿性心衰及瓣膜病患者亦能奏效;而对瓣膜病变已届晚期的心衰患者,则效果不佳。

CEI抗心律失常作用

对CEI的抗心律失常作用,是在应用CEI的过程中新近发现的用途,目前尚处在实验阶段。利用离体鼠心,结扎冠状动脉造成心肌缺血性心律失常模型,在此基础上应用CEI,结果证明Captopril及Ramipril能改善室颤,而Enalapril明显降低嘌呤释放。这方面的研究有待于进一步开展。CEI抗心律失常的机理目前尚不清楚,初步认为减少NA的释放和刺激PGI₂合成,间接抑制NA的释放。因为Captopril能直接使PGI₂合成增加,后者能抑制离体鼠心、兔心交感神经末梢去极时NA释放,而消炎痛又能取消Captopril对NA释放的抑制作用,说明PG可能充当CEI作用的媒介,CEI引起前列腺素合成增加在抗心律失常中起重要作用。

CEI 的其它用途

Captopril除用于治疗高血压及心力衰竭疾病以外,也有报道该药对多种疾病也有治疗作用。如肝硬化腹水、特发性水肿、雷诺氏病、血管性硬皮病、脑血管痉挛和偏头痛、免疫性肾病、类风湿性关节炎、Bartter's综合征、肺动脉高压症、原发性甲状旁腺功能亢进、原发性醛固酮增多症、泌乳素瘤等。特别是对免疫性肾病及类风湿性关节炎的治疗效果,被认为具有比青霉素和硫唑嘌呤等药见效快、副作用小的优点。

小结

转化酶抑制剂如Captopril、Enalapril和Ramipril,作为80年代治疗高血压及心功能