

- [18] 庞寿增, 自拟葛芪汤合牵正散治疗动眼神经麻痹[J]. 中国中医眼科杂志, 1993, 3(2): 100.
- [19] 刘翎, 孙亚红, 付欣. 葛根素注射液不良反应及使用注意

事项[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(5): 40.

收稿日期: 2002-04-15

血管紧张素 II 受体拮抗剂及其临床应用

彭静, 赵瑛(成都军区总医院药学部, 成都 610083)

摘要 目的: 介绍血管紧张素 II 受体拮抗剂的研究和使用现状, 为临床用药提供参考。方法: 对血管紧张素 II 受体拮抗剂的相关文献进行回顾比较, 探讨其临床应用前景。结果与结论: 血管紧张素 II 受体拮抗剂具有降压机理明确、临床耐受性好且服用方便, 对心脏有保护作用, 不良反应轻微, 将成为治疗高血压有前途的一类药物。

关键词 血管紧张素 II 受体拮抗剂; 降压作用; 临床应用

中图分类号: R972⁺.4 文献标识码: D 文章编号: 1006-0111(2002)05-0263-03

高血压是严重危害人们健康的常见病之一, 需要长期、有效的治疗, 良好的降压药物应具备以下特点: 有效降低血压, 不产生耐药性; 不良反应少; 不影响病人的生活质量; 不增加或甚至能改善心血管病的危险因素; 能逆转靶器官的损害; 服用方便, 最好每日服一次, 即能控制一天的血压。目前利尿剂和 β 受体阻滞剂为高血压治疗的首选药物, 副作用明显限制了它的临床应用, 当出现降压无效或病人不可耐受时, 便只能使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、 α 受体阻滞剂、钙拮抗剂等, 但这些药物同样具有不少副作用。血管紧张素 II(AT II) 受体拮抗剂以其疗效明确且耐受性好被 WHO/ISH 批准为用于高血压病治疗的一线药物。其作用机制是在受体水平通过阻滞 I 型 AT II 受体(AT1) 而起到舒张血管和降压作用, 而对其他的酶和受体无作用。与 ACEI 相比, 对肾素-血管紧张素系统(RAS) 的阻滞作用更完全, 更具选择性, 且不引起缓激肽堆积^[1]。

1 AT II 受体拮抗剂的降压作用

AT II 受体拮抗剂的降压作用与标准剂量的 ACEI 和钙拮抗剂相似^[1-5]。在一项随机双盲研究中, 比较了坎地沙坦酯 $4\sim 8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 与依那普利 $10\sim 20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 对轻中度高血压患者的疗效, 前者可使座位收缩压和舒张压分别下降 10.5 和 10.1mmHg, 后者下降 15.0 和 12.3mmHg, 无显著性差异。另一项研究表明, 依贝沙坦和依那普利在对 182 例严重高血压患者的治疗中, 降压效果分别为 59% 和 57%。

2 AT II 受体拮抗剂的心血管保护作用

ACEI 和 AT II 受体拮抗剂是抑制肾素-血管紧张素系统(RAS) 的主要药物。RAS 在心衰、心肌梗死及糖尿病肾病等发病机制中起重要作用, ACEI 和 AT II 受体拮抗剂通过改善心衰症状, 可使 RAS 激活减少, 肾素浓度降低。有试验证明^[6], 将 71 例心衰病人各分为 2 组, 分别服用福辛普利 $10\text{mg}, \text{qd} \times 4\text{wk}$ 和氯沙坦 $10\text{mg} \text{qd} \times 4\text{wk}$, 结果显示, 对心衰的临床总有效率分别为 61% 和 63% ($P > 0.05$), 两组均可降低心肌氧耗, 改善心肌缺血范围和程度, 改善左室功能。在治疗慢性心衰的临床试验中, 3152 名老年心衰患者分别用卡托普利 ($n=1574$) 和氯沙坦 ($n=1578$) 治疗, 结果表明两组的总死亡率和心脏猝死无显著差异, 而氯沙坦的不良反应该比卡托普利发生率小(分别为 9.7% 和 14.7%)。48wk 后两组病人左心室舒张容积指数明显减小。表明两者均能防止左心室扩张^[7,8]。缬沙坦在降压的同时, 对高血压病人的左心室肥厚亦有逆转作用^[9]。

另外, 在防止肾脏损害及蛋白尿方面, 有大量的动物实验证明, 应用 AT II 受体拮抗剂可有效降低全身及肾小球局部的血压, 减少肾毛细血管对蛋白的通透性, 改善血管内皮功能, 从而减少蛋白尿^[10]。缬沙坦能有效降低慢性肾小球肾衰, 肾功代偿期病人的血压, 可显著减少尿蛋白排出量^[11]。

3 AT II 受体拮抗剂的耐受性及副作用

AT II 受体拮抗剂有良好的耐受性及轻微副作用。研究表明, 对不同的年龄组: < 65 岁组、 > 65 岁组及 > 75 岁组患者均有良好的耐受性, 源于其副作

用的低发生率。常见副作用有头痛, 乏力, 头晕, 上呼吸道感染, 胃肠道反应等, 发生率与安慰剂相似。有个别报道氯沙坦可致血管神经性水肿, 长期应用该类药物可使血钾轻度升高, 特别是在肾功能不全, 糖尿病患者及保钾利尿剂合用时尤应注意。

4 主要的 AT II 受体拮抗剂

AT II 受体拮抗剂通过阻断 AT II 的生理作用而扩张血管, 降低血压, 分为三类: 二苯四咪唑类, 以氯沙坦、依贝沙坦、坎地沙坦为代表; 非二苯四咪唑类, 以依普沙坦为代表; 非杂环类, 以缬沙坦为代表。

4.1 氯沙坦

氯沙坦(losartan)是第一个用于临床的口服长效非肽类 AT II 受体拮抗剂, 与 AT II 受体可逆性结合。氯沙坦口服后 1h 达血浆峰浓度, $t_{1/2}$ 为 1.5~2.5h, 经胃肠道吸收, 不受进食的影响, 药物吸收后在肝脏经细胞色素 P-450 同功酶 2C9 和 3A4 代谢, 转为有活性的产物 EXP-3174, 该活性产物的达峰时间为 2~4h, $t_{1/2}$ 是 6~9h, 降压作用是氯沙坦的 40 倍, 因而延长了氯沙坦的降压作用, 使其可持续 24 小时。对口服氯沙坦 $50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的老年高血压患者进行动态血压监测表明, 昼夜舒张压、收缩压及血压负荷均有不同程度下降, 氯沙坦具有全天降血压效应, 可平稳持续 24h。氯沙坦还能有效的保护靶器官不受损害^[12]。在氯沙坦高血压患者生存研究(LIFE)中, 9193 例高血压患者伴心脏增大或左心室肥大等并发症, 氯沙坦是目前唯一经研究证实在降低心血管死亡率、中风和心肌梗死发病率方面优于标准降压药阿替洛尔的一种 AT II 受体拮抗剂。

在剂量为 $10\sim 50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 氯沙坦的降压作用与剂量呈依赖性, 其量效曲线在 $50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时出现平台。起始用量常为 $50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 可加至 $2\text{次}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

由于氯沙坦需经细胞色素同功酶进行生物转化, 因此可与某些药物相互作用, 苯巴比妥可使氯沙坦及其代谢产物的血浆浓度下降 20%。

4.2 缬沙坦

缬沙坦(valsartan)与 AT II 受体不可逆性结合, 使血管舒张, 醛固酮分泌减少而降低血压, 并可逆转高血压所致的心肌肥大^[15]。达峰时间 2~4h, $t_{1/2}$ 为 6~9h, 经胃肠道迅速吸收, 不受饮食影响, 降压作用可持续 24h。

研究表明, 对于慢性肾小球肾炎合并高血压患者, 口服缬沙坦 $80\sim 160\text{mg}$, $\text{qd}\times 8\text{wk}$ 与口服贝那普利 10mg , $\text{qd}\times 8\text{wk}$ 降压作用相似, 但缬沙坦起效缓慢, 2wk 后出现明显降压效果, 还可显著减少尿蛋白

排出量, 治疗前后病人肝、肾功能与白细胞无显著变化, 对心率及血脂代谢无明显影响。剂量范围在 $80\sim 320\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 可有效控制血压, 推荐起始剂量为 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 轻中度肝、肾功能不全及老年患者起始剂量不必减少。

4.3 依贝沙坦^[14~15]

依贝沙坦(irbesartan)是一种长效的 AT II 受体拮抗剂, 具有生物利用度高, 降压作用持久, 不良反应少等特点, 达峰时间为 2h, $t_{1/2}$ 为 11~15h。剂量在 $75\sim 300\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 范围内, 依贝沙坦的降压作用呈显著剂量依赖性。依贝沙坦与氯沙坦的降压比较研究中^[16] 发现依贝沙坦 $75\sim 150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 对轻中度原发性高血压有较好降压效果, 降压幅度与氯沙坦 $50\sim 100\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 相似。依贝沙坦推荐起始剂量为 $150\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 必要时可加至 $300\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。老人、肝功能损害患者及肾功能不全者不必减小起始用量, 2~6wk 达最大效应, 突然停药不引起血压突升。

4.4 坎地沙坦酯

坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)是前体药物, 经胃肠道吸收后, 水解生成活性代谢产物坎地沙坦, 达峰时间 3~4h, $t_{1/2}$ 为 9h。剂量为 $2\sim 8\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 量效曲线平缓, $16\sim 32\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 降压作用显著增强, 坎地沙坦对糖尿病患者的脂代谢及糖代谢无影响。坎地沙坦酯的起始剂量为 $16\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 轻度肝、肾功能不全及老年患者不必减量。

4.5 替米沙坦

替米沙坦(telmisartan)口服 0.5~1h 达峰浓度, $t_{1/2}$ 为 24h, 生物利用度与剂量有关, 40mg 时为 40%; 160mg 时为 58%。饮食可使生物利用度下降, 但幅度不明显。替米沙坦的推荐剂量为 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 可加量至 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 可合用氢氯噻嗪以增强降压效果。降压作用可维持 24h, 4wk 出现最大降压作用, 轻中度肾功不全及老年人不必减量, 胆管阻塞或肝脏损害者慎用。

综上所述, 氯沙坦、缬沙坦对高血压患者左心室肥厚有逆转作用并能改善左心室功能, 缬沙坦还能有效降低慢性肾小球肾衰, 显著减少蛋白尿排出量; 依贝沙坦、替米沙坦均为长效制剂, 降压作用持久; 而坎地沙坦酯作为前体药, 在体内水解后生成活性代谢物坎地沙坦产生降压。AT II 受体拮抗剂以其平缓降压, 作用持久, 保护靶器官, 不良反应小, 服用方便(每日一次)、病人依从性好等特点, 必将成为治疗高血压病的首选之一, 亦是一类有前途的降压药物。

参考文献:

[1] Gills JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension [J]. *Drugs*, 1997, 54(6): 885.

[2] Dahlof B, Keller SE, Makris L, *et al.* Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with moderate essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1995, 8: 578.

[3] Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT *et al.* Randomised, double blind, parallel study of the anti- hypertensive efficacy and safety of losartan potassium compared with felodipine ER in elderly patients with mild to moderate hypertension [J]. *Hum Hypertens*, 1995, 9: 765.

[4] Song JC, White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and Therapeutic Differences Among Angiotensin II Receptor Antagonists [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(2): 130.

[5] Dunlay MC, Fitzpatrick V, Chrysant S, *et al.* Losartan potassium as initial therapy in patients with severe hypertension [J]. *Hum Hypertens* 1995, 9: 861.

[6] 黄振华, 朱雅琴. 福普利和氯沙坦治疗心力衰竭疗效的比较 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 20(5): 346.

[7] Konstam MA, patten RD, Thomas I *et al.* Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: Results of ELITE ventricular function substudy [J]. *Am Heart J*, 2000, 139: 1081.

[8] De Rosa ML, Cardace P, Rossi M *et al.* Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients [J]. *Hum Hypertens*, 2002, 16(2): 133.

[9] 乔增勇, 王 惠, 李清贤, 等. 缬沙坦对高血压患者血压及左心室肥厚的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2002.

[10] 林善琰, 陈 靖. 肾小球疾病治疗最新进展 [J]. *中国实用内科杂志* 2000, 20: 26.

[11] 谢 燕, 李声宏, 沈蕾等. 缬沙坦在慢性肾小球炎病人中的应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2001, 16(1): 66.

[12] 陈绍竹, 郭翼珍. 氯沙坦的降压和靶器官保护作用 [J]. *中国新药杂志*, 1997, 6(1): 20.

[13] 潘启超. 新抗高血压- 血管紧张素 II 受体阻断剂缬沙坦的研究 [J]. *中国新药杂志*, 1999, 9(8): 587.

[14] Kostis JB, Vachharajani NN, Hadjilambris OW *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in heart failure [J]. *Clin Pharmacol*, 2001, 41(9): 935.

[15] Malmqvist K, Kahan T, Edner M *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan [J]. *Hypertens*, 2001, 19(6): 1167.

[16] 张雪华, 单 江, 蔡思宇等. 伊贝沙坦与氯沙坦随机对照治疗原发性高血压多中心临床试验 [J]. *中国临床药理杂志*, 2001, 17(5): 333.

收稿日期: 2002- 05- 02

鱼腥草在眼科的应用

王慧力¹, 周昕宇², 郭 华¹, 李 珍¹, 周培兰¹ (1. 解放军 401 医院, 青岛 266071; 2. 解放军 409 医院, 青岛 266100)

摘要 目的: 介绍鱼腥草在治疗眼科疾病中的应用。方法: 以鱼腥草为关键词, 检索中国生物医学文摘数据库, 并以检索到的文献为线索扩大检索范围, 检索有关鱼腥草在眼科疾病治疗中的应用方面的文章, 对其进行综述。结果: 鱼腥草在眼科主要用于病毒性角膜炎、急性流行性角膜炎, 治愈率达 76. 36% ~ 97. 30% 不等。结论: 鱼腥草局部应用具有提高疗效, 降低复发率, 又能促进角膜斑翳早日消退, 减少瘢痕形成, 提高视力的作用。采用点眼、结膜下注射、静滴及煎服均可。未发现对眼部有明显刺激及副作用, 注射时有出现过敏性休克的个案。

关键词 鱼腥草; 病毒性角膜炎; 急性流行性角膜炎; 急性流行性结膜炎

中图分类号: R988. 1 文献标识码: D 文章编号: 1006- 0111(2002) 05- 0265- 03

鱼腥草为三白草科植物蕺菜(*Houttuynia cordata* Thunb) 的干燥地上部分。具有清热解毒、排脓消痈、利尿退淋的功效, 常用于肺痈咳吐脓血、肺热咳嗽痰稠、热毒疮疡、热淋、小便涩痛等症。近年来已广泛应用于眼科疾病的治疗, 取得良好的效果, 现综述如下:

1 药源

鱼腥草分布于亚洲东部及东南部^[1], 我国江苏、安徽、福建、河南、广东、广西、湖南、湖北等均有产, 现已成为一种商品性蔬菜, 目前在云南、贵州、四川等地栽培较多^[2]。

鱼腥草的药用成分主要是挥发油, 油中含癸酰乙醛、月桂醛、 α - 蒎烯、芳樟醇。此外, 还含有甲醛正壬基甲酮樟烯、月桂烯、柠檬烯、乙酸龙脑酯、丁香