

• 综 述 •

二氢吡啶类钙离子拮抗剂在心脑肾疾病中的应用进展

那开亮 余平

钙离子拮抗剂(Ca^{2+} channel blocker, CCB)问世以来,因疗效确切而广泛应用于冠心病、高血压及心律失常等心血管疾病的治疗。但在过去的 10 年中,有汇总分析对 CCB 长期治疗高血压及冠心病的安全性提出质疑,提出 CCB 长期治疗可能会增加心血管的死亡,以及发生癌症及消化道出血的危险和诱发自杀的倾向^[1~3]。这些在安全性方面的疑虑,曾一度限制了 CCB 在临床的应用。但是近些年来陆续公布了一些临床试验,结果显示长效 CCB 具有良好的安全性,并且在冠心病、高血压、糖尿病等疾病的治疗中具有独特的优势。

1 CCB 作用机制及分类

1.1 CCB 的作用机制 目前临床所应用的 CCB 主要通过阻滞 L 型钙通道发生作用。CCB 阻滞心肌钙依赖性的兴奋-收缩偶联并在离子通道水平选择性阻滞钙离子进入细胞内,从而使心肌及平滑肌细胞内钙离子浓度下降,进而降低阻力血管的收缩反应性。CCB 还可减轻血管紧张素 II 和 α 肾上腺素受体介导的缩血管效应。因此,CCB 除具有降低

血压的作用外,尚能使心脏做功减少、降低氧耗和减弱心肌收缩力,呈负性肌力作用。CCB 在血管扩张作用方面具有明显优势,不仅扩张冠状动脉,还作用于微小动脉,通过增加微循环血流和开放储备的侧支循环来改善心肌供血及抗心绞痛作用,有益于对缺血心肌的保护作用^[4,5];CCB 对肾小球入球小动脉扩张作用大于对出球小动脉的扩张作用,并且能减少肾小管钠的重吸收,因而可增加肾血流量,降低肾血管阻力,增加肾脏肾小球滤过率,发挥对肾脏的保护作用^[4,6~8]。此外研究还表明,CCB 具有延缓动脉粥样硬化发生和发展的作用^[9,10]。

1.2 CCB 的分类 根据其化学结构和药理作用,CCB 可分为二氢吡啶与非二氢吡啶两大类。根据剂型又可分为短效和长效 CCB。依组织选择性和药代动力学等特点,将 CCB 又分为第一代、第二代及第三代 CCB^[4](表 1)。这些 CCB 功能相似,均能舒张血管平滑肌,降低动脉压,但同时它们具有多方面的不同:血管选择性、对心脏传导系统、心肌收缩力、交感活性、血流动力学、电生理的影响、药效动力学特性、保护靶器官的能力、对不同合并症的适用性,

表 1 CCB 分类

类型	第一代	第二代		第三代
		Ⅱ ₁	Ⅱ ₂	
二氢吡啶 (动脉>心脏)	硝苯地平	硝苯地平缓释片/控释片 非洛地平缓释片 尼卡地平缓释片	贝尼地平 拉西地平 尼卡地平 尼伐地平 尼群地平 依拉地平 马尼地平 尼索地平	氨氯地平 乐卡地平 西尼地平
苯二氮䓬类 (动脉=心脏)	地尔硫䓬	地尔硫䓬缓释片		
苯基烷胺类 (动脉≤心脏)	维拉帕米	维拉帕米缓释片		

收稿日期:2007-05-08

作者单位:100020 北京市,首都医科大学北京朝阳医院心脏中心(那开亮),100025 北京市,民航总医院(余平)

作者简介:那开亮,男,1947 年 3 月生,云南大理人,主任医师,教授。Tel:13611336170

不良反应等。非二氢吡啶类 CCB 属于非血管选择性 CCB。扩张外周血管作用较弱,对心脏作用较明显,对交感神经活性无明显改变或可降低交感神经活性。可扩张冠状动脉,对缺血心肌有保护作用。但易发生窦性心动过缓、房室传导阻滞、便秘等不良反应。

1.2.1 第一代 CCB 第一代 CCB 均为短效制剂,半衰期短(1.5~7h),作用时间短,需全天多次给药。作用快,可快速扩张血管,并能激活交感神经系统,因而可出现心动过速、心悸、头痛等不良反应而不能有效控制凌晨高血压及凌晨心血管不良事件的发生,长期应用还可引起胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱,目前临床上已较少应用。第二代或第三代 CCB 与第一代 CCB 比较,其半衰期长,作用时间长,血管选择性强,谷峰比值高,对心脏负性肌力作用较小,对脂质影响小。

1.2.2 第二代 CCB 第二代长效 CCB 药效学及药代动力学性能优于第一代 CCB,血管选择性较高,半衰期长,血管扩张作用较第一代 CCB 轻,每日给药一次可取得良好降压疗效。

1.2.3 第三代 CCB 第三代 CCB 半衰期比第二代 CCB 长,生物利用度高,作用时间长,不会因血压突然下降,引起心脏及外周交感神经激活。

2 CCB 的安全性

2.1 短效 CCB 临床试验的结果及其评价 汇总分析结果是上世纪 90 年代中期及后期质疑 CCB 安全性的主要证据。汇总结果提示,CCB 长期治疗可能会增加心血管死亡,增加癌症及消化道出血的危险,并增加自杀倾向^[1~3]。剖析这些汇总分析所采用的研究,可发现均为短效 CCB,而无长效 CCB 的数据,显示短效 CCB 激活交感神经系统和肾素-血管紧张素系统,对心脏有负性肌力作用,加重心肌缺血,长期用于高血压、冠心病治疗可加重心血管事件发生,并可致心律失常。近年来发表的一些大规模临床研究表明,短效 CCB 的结果不能简单地推广到长效 CCB 中去。

2.2 长效 CCB 的安全性 近年来在高血压领域中进行了三项大规模的 CCB 药物研究,分别是 INSIGHT(硝苯地平每日一次干预高血压的国际研究)^[10]、ALLHAT(抗高血压与降脂治疗预防心脏事件试验)^[6]及 VALUE(缬沙坦抗高血压长期应用评价)^[7],共观察 64 014 例高血压患者,结果一致显示长效 CCB 的降压效果,可明显减少高血压患者的

心肌梗死、脑卒中、心血管病死亡率和总死亡率。INSIGHT 和 ALLHAT 研究中还证实应用长效 CCB 治疗高血压患者,糖尿病发生率明显低于 β 受体阻滞剂及利尿剂,也不影响肾脏功能及脂代谢。故长效 CCB 是继血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂之后较好的降压药物^[6,9,10]。结合 2004 年公布的 ACTION(硝苯地平控释片治疗冠心病效果评价试验)^[8]及 CAMELOT(氨氯地平与依那普利限制血栓形成事件比较试验)^[7]研究未见长效 CCB 增加心血管死亡率、癌症及消化道出血的发生危险,也未增加自杀的倾向,从而解除了人们对 CCB 安全性的顾虑。长效 CCB 治疗高血压与其他降压药相比优势如下:(1)不影响糖代谢及脂代谢,适用于伴有代谢综合征的高血压人群的治疗;(2)有效降低血压,尤其是对单纯收缩期高血压;(3)与其他降压药合用能尽快降低血压,血压达标率较高,有利于高危及极高危高血压患者;(4)对于国人尤其是我国北方人及西藏人,由于其地理环境及饮食习惯差异,盐摄入量较多,但研究证实高钠饮食摄入不影响 CCB 降压效果;(5)扩张冠状动脉及微小动脉,可改善心肌供血及抗心绞痛作用;(6)在肾功能不全、周围血管疾病、妊娠、脑卒中高危人群中的使用安全性好;(7)可能具有抗动脉粥样硬化的作用。

3 长效 CCB 在冠心病中的应用

CCB 对冠状动脉及脑血管扩张作用远远超过其他动脉血管,对动脉血管直径越小的血管其扩张作用越强,并能开放储备的侧支循环,进而改善心肌供血及发挥抗心绞痛作用。2004 年公布的 ACTION 研究是第一个在冠心病领域探讨长效 CCB 长期治疗安全性的双盲、随机、安慰剂对照试验^[8]。共观察 7665 例慢性稳定性心绞痛患者,随机分为硝苯地平控释片及安慰剂组,平均治疗 4.9 年。其高血压亚组分析结果显示,硝苯地平控释片组与安慰剂组比较,硝苯地平控释片组新发生的心力衰竭降低 29%($P=0.015$),冠状动脉造影减少 18%($P<0.0001$),冠状动脉搭桥术减少 21%($P=0.0021$)。说明长效 CCB 治疗使冠心病合并高血压的患者获益。随后公布的 CAMELOT 研究入选 1991 例舒张压 $<100\text{mmHg}$ 的冠心病患者,入选患者的血压较低,均值为 129/78mmHg,随机分为氨氯地平(10mg/d),依那普利(20mg/d)或安慰剂组。氨氯地平平均降低血压达 4.8/2.5mmHg,与安慰

剂组相比,心血管事件相对危险下降 31% ($P=0.003$),冠状动脉血运重建发生率下降 27.4% ($P=0.03$),因心绞痛住院发生率下降 42.2% ($P=0.002$)。与依那普利相比因心绞痛住院发生率下降 42% ($P=0.003$)。而依那普利使血压平均降低 4.9/2.4 mmHg,与安慰剂相比心血管事件相对危险下降 15.3% ($P=0.16$),冠状动脉血运重建及因心绞痛住院发生率均与安慰剂组无统计学差异。在 1991 例患者中 274 例患者用血管内超声检测冠状动脉粥样硬化斑块的体积变化,其结果示安慰剂组及依那普利组动脉粥样硬化程度加重,相对氨氯地平组动脉粥样硬化无变化。此种情况在收缩期血压高于均值的冠心病患者更为明显,说明氨氯地平可明显延缓动脉粥样硬化的发生及发展。此研究说明,血压在冠心病的发生和发展上起着极其重要的作用,即便是血压在正常范围内也是冠心病发生的危险因素。研究还表明长效 CCB 抗动脉粥样硬化、延缓动脉粥样硬化发展的作用与降低血压作用是不平行的,此与长效 CCB 降压以外的血管保护作用有关^[6~10]。长效 CCB 降压以外血管保护作用机制为:(1)减少血管平滑肌细胞钙离子内流,发挥血管扩张作用;(2)具有较强的抗氧化能力并改善内皮细胞功能,抑制生长因子促血管平滑肌细胞增生作用,抑制血管平滑肌细胞增生;(3)抑制血小板聚集;(4)抑制血管平滑肌细胞和巨噬细胞对脂蛋白的摄取^[6,9,10]。

4 长效 CCB 在糖尿病肾病中的应用

长效 CCB 对肾小球入球小动脉的扩张作用超过对出球小动脉的扩张作用,肾小球滤过压降低不明显,但有效降压时,肾小球毛细血管内压力可随之降低,肾血流量及肾小球滤过率增加,肾血管阻力降低,对肾脏有保护作用,可用于糖尿病肾病及高血压肾病的治疗。研究表明,长效 CCB 用于高血压治疗,可降低新发糖尿病的发生率。研究还表明,长效 CCB 应用于高血压肾病及糖尿病肾病合并蛋白尿者,可减少蛋白尿^[6,9,10]。因此,美国 JNC7 的高血压指南中将 CCB 第一次列为糖尿病强制性适应证^[11]。

5 长效 CCB 可应用于高血压脑卒中的一级预防

长效 CCB 具有较高谷/峰比值和高平滑指数,24h 全程平稳降压,能有效控制凌晨高血压,恢复杓型血压,有益于对心、脑、肾等重要脏器的靶器官保护。INSIGHT^[10]、ALLHAT^[6]及 ASCOT^[12]等研

究均证实长效 CCB 在降压同时可显著降低脑卒中发生率。HOT-CHINA 及 FEVER 研究是针对中国高血压人群的临床试验,这两项研究证实,在以脑卒中为主要心血管危险的中国高血压人群中,给予二氢吡啶类长效 CCB 非洛地平缓释片为主体的联合治疗方案,对中国高血压患者能有效达标并提高依从性,可有效降低心血管事件及死亡率,适用于中国的高血压患者。

6 长效 CCB 降压联合降脂治疗对心血管事件的影响

ASCOT 试验(英国-斯堪迪纳维亚心脏中心结果)是首次针对无明显血脂异常伴 3 个以上危险因素的高血压人群进行降脂治疗的临床试验。降压药物应用氨氯地平+ACEI 或阿替洛尔+利尿剂。共入选 19 342 例高血压患者,其中 10 305 例胆固醇 <6.5 mmol/L,随机接受阿托伐他汀(10 mg/d)或安慰剂治疗。其结果为在相同降压幅度情况下,降脂治疗组较安慰剂组非致死性心肌梗死及致死性心肌梗死相对危险性下降 36% ($P=0.0005$),所有冠心病事件下降 29% ($P=0.0005$),致死性及非致死性脑卒中危险下降 27% ($P=0.00236$),ASCOT 试验表明降压联合降脂治疗比单纯降压收益大,并说明 CCB+ACEI 降压组合明显优于 β 受体阻滞剂加利利尿剂降压组合的治疗方案。

参考文献

- [1] Psaty B M, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*, 1995, 274: 620-625.
- [2] Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1995, 92: 1326-1331.
- [3] Kloner RA. Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation*, 1995, 92: 1074-1078.
- [4] Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med*, 2004, 116: 35-43.
- [5] Taya K, Watanabe Y, Kobayashi H, et al. Nimodipine improves the disruption of spatial cognition induced by cerebral ischemia. *Physiol Behav*, 2000, 70: 19-25.
- [6] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

- (ALLHAT). JAMA, 2002,288;2981-2997.
- [7] Julius S,Kjeldsen SE,Weber M,et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan or amlodipine-based regimens;VALUE, a randomized trial. Lancet, 2004,363;2022-2031.
- [8] Poole-Wilson PA,Lubsen J,Kirwan BA,et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet, 2004,364;849-857.
- [9] Nissen SE,Tuzey EM,Libby P,et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT Study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004,292;2217-2226.
- [10] Brown MJ,Palmer CR,Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet, 2000,356;366-372.
- [11] Chobanian AV,Bakris GL,Black HR. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA, 2003,289;2560-2572.
- [12] Sever PS,Dahlof H,Poalter NR,et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering Arm (ASCTO-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, 2003,361;1149-1158.

(上接第 76 页)

滨、6-巯嘌呤等药物,外周血白细胞最低下降至 $3.0 \times 10^9/L$,原幼细胞比例为 98%。后开始予异基因 CIK 细胞免疫治疗,1 周后外周血白血病细胞比例下降至 50%。但在 CIK 细胞治疗 3 周后,患者因呼吸衰竭而死亡,并于死亡第 2 天进行了尸体解剖。

3 死亡讨论

朱宏丽医师:患者为老年急性非淋巴细胞白血病,从诊断到死亡病史 1 年余。期间接受了多个疗程不同剂量的一线 and 二线治疗,但白血病始终呈进展状态。期间虽然短暂缓解,但从免疫分型上看属不完全缓解。该病例为典型的难治、复发性白血病。在化疗难以进行的情况下,开展了半相合的异基因 CIK 细胞治疗。在 CIK 细胞治疗后外周血白血病细胞比例由 90%降至 50%,提示治疗有效,但终因病情进展而死亡。在白血病细胞比例下降同时,出

现一过性全身皮疹(图 1)和肝功能异常(图 2),提示有轻度的移植物抗宿主效应,但均轻微,表明半相合 CIK 细胞治疗是安全的。

宋志刚医师:急性非淋巴细胞白血病伴全身多脏器累及,包括:肝、脾、肺、肾、消化道、肾上腺、前列腺、睾丸、膈肌及纵隔以及肺门淋巴结;胸段脊髓中央管周围出血,周边血管腔内见白血病细胞;双肺瘀血伴肺泡腔内出血,左肺下叶局部出血、水肿。肋骨内的造血增生极其活跃,说明移植物抗宿主效应很轻,其死亡原因为急性白血病累及全身多脏器致呼吸功能衰竭为主的多脏器功能衰竭死亡。

(参加讨论医师:杨波、卢学春、达万明、汪月增、楼方定、姚善谦、韩为东、纪树荃、宋志刚)
(杨波 整理)

(上接第 79 页)

- [17] Swan H, Saarinen K, Kontula K, et al. Evaluation of QT interval duration and dispersion and proposed clinical criteria in diagnosis of long QT syndrome in patients with a genetically uniform type of LQT1. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 486-491.
- [18] Silva J, Rudy Y. Subunit interaction determines I_{Ks} participation in cardiac repolarization and repolarization reserve. Circulation, 2005, 112;1384-1391.
- [19] Pinski SL, Eguia LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol, 2002, 25;1612-1615.
- [20] Diness TG, Yeh YH, Qi XY, et al. Antiarrhythmic properties of a rapid delayed-rectifier current activator in rabbit models of acquired long QT syndrome. Cardiovasc Res, 2008, 79;61-69.