

参 考 文 献

- [1] Wolfe LS. *J Neurochem*, 1982,38: 1
- [2] Bazam NG. *Biochim Biophys Acta*,1970, 218:1
- [3] Yoshida S, et al. *Stroke*, 1980,11:128
- [4] Moskowitz MA, et al. *Science*,1984, 224: 886
- [5] Dembinska-Kiec A,et al.*Eur J Pharmac*, 1984, 99:57
- [6] Miyamoto T,et al.*FEBS LETTERS*,1987, 216: 123
- [7] Lin AY, et al. *Acta Phamacol Sin*, 1989, 10:414
- [8] Saito K, et al. *Stroke*, 1988, 19:1395
- [9] Rui YC, et al.*Acta Pharmacol Sin*, 1990, 11:418
- [10] Paoletti P, et al. *J Neurosurg*, 1988, 69: 488
- [11] Black KL, et al. *Ann Neurol*, 1985, 18: 349
- [12] Black, KL, et al. *Ann Neurol*, 1986, 19: 592
- [13] Rosenblum WI. *Stroke* 1985, 16:262
- [14] Zeng GQ, et al. *Acta Pharmacol Sin*, 1990, 11:530
- [15] Goffinet A,et al, *Eur J Pharmacol*,1987, 140:343
- [16] Schalling M, et al. *Eur J Pharmacol*, 1986,122:251
- [17] Black KL, et al. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and leukotriene Research*, 1987,17:508
- [18] Siggins G, et al.*Ann NY Acad Sci*,1971, 180:302
- [19] Hulting AL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985,82:3834
- [20] Ban M, et al. *Stroke*. 1989, 20:243

血栓素 A₂ 受体拮抗剂防治心血管疾病的研究进展

第二军医大学药学院(上海 200433) 汤海峰 姜远英

血栓素 A₂(TXA₂)是花生四烯酸(AA)的重要代谢产物,具有强烈地收缩血管和促进血小板聚集的作用。自1975年被发现以来,已有许多证据表明,它与多种疾病包括妊娠高压、休克、肿瘤转移、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、血管移植后阻塞和雷诺氏病等都有密切的关系^[1],特别在心肌缺血性疾病(包括不稳定型心绞痛、心肌梗塞、缺血早期心律失常、心源性猝死)中起着重要的病理作用。为对抗TXA₂的病理作用,近年来主要对TXA₂合成酶抑制剂(TXSI)和TXA₂受体拮抗剂(TXRA)进行了大量研究,发现这类药对TXA₂参与的各种疾病都能起到一定的治疗和缓解作用。

一、对抗 TXA₂ 病理作用的几种途径

首先研究的是环氧化酶抑制剂如阿司匹林,它不可逆抑制环氧酶,阻碍TXA₂前体物质PGEND(前列腺素内过氧化物—PGG₂、PGH₂)的生成,从而使TXA₂生成减少。但这类药物同时使能对抗TXA₂作用的前列环素(PGI₂)生成减少,是其最大缺点。

TXSI克服了环氧化酶抑制剂的缺点,同时因抑制TXA₂合成酶,使PGEND堆积,能增加PGI₂和PGD₂的生成量,PGI₂和PGD₂均间接发挥对抗TXA₂的作用,因此得到了广泛的研究。但TXSI也有缺点:(1)堆积的PGEND本身可激动TXA₂受体(TXR,又称TXA₂/PGH₂受体),发挥与TXA₂相似的作用;(2)在病变区PGEND可转变为PGF_{2α}、PGE₂等前列腺素,

与 TXA_2 产生协同作用；(3) TXSI 不能对抗已生成 TXA_2 的作用；(4) 现有 TXSI 在现有给药方案中均不能完全抑制活化血小板在局部大量生成 TXA_2 ^[2]。因此, TXSI 对心血管疾病的的治疗作用受到了限制。

继环氧化酶抑制剂和 TXSI 之后又开拓了 TXRA 这一研究领域。与前两类药物比较, TXRA 具如下优点: (1) 能直接对抗 PGEND 和所有已生成 TXA_2 的作用; (2) 不造成 PGEND 堆积, 因此也不增加 $\text{PGF}_2\alpha$ 、 PGE_2 的生成量; (3) 不抑制血管内皮细胞环氧化酶, 因而不减少 PGI_2 的生成量^[3]。TXRA 的研究对防治心血管疾病, 阐明 TXA_2 的生理和病理作用具有重要意义。

二、TXRA 防治心血管疾病作用的动物实验研究

1. 急性冠脉综合症(不稳定型心绞痛和心肌梗塞)

研究急性冠脉综合症, 目前主要应用心肌缺血与再灌注损伤模型, 其中整体动物结扎冠脉后再灌注模型 (MI/R) 在 TXRA 研究中最常用^[4]。

SQ 29518 在猫结扎冠状动脉前降支 (LAD) 模型中, 使血浆肌酸激酶 (CK) 活性显著降低^[2], 在麻醉狗结扎左冠状动脉旋支 (LCX) 模型中, 使心肌梗塞面积明显缩小^[5]。并能显著加快梗塞区心肌收缩功能的恢复^[6]。对 MI/R 的动物模型, SQ 30741 能显著减少心肌梗塞面积, 增加心内膜下区血流, 并能一定程度地缓解再灌注损伤, 起到保护心脏的作用^[7]。BM13177 和 BM13505 在 MI/R 模型中, 能改善心肌缺血状况, 降低血浆 CK 活性, 减少心肌梗塞面积和梗塞区 PMN (多形核白细胞浸润, 发挥保护缺血心肌的作用^[8]。

3. 心律失常 评价 TXRA 对心律失常疗效时, 研究最多的是冠脉结扎引起心肌缺血所致的心律失常。现在认为 TXA_2 在这种心律失常的发病中起非常重要的作用。

对麻醉开胸狗 MI/R 所致心律失常, 应用 BM 13177 后, 心室异位节律从 1081 ± 159 次/分 (对照组) 降至 544 ± 179 次/分 (给药组), 室性心动过速 (VT) 及室颤 (VF) 发生率分别从 86% 和 30% 降至 22% 和 10%; 心再灌注后 VF 发生率从 86% 降至 44%。整个 MI/R 损伤过程所发生的 VF 从 90% 降至 50%^[9]。另有实验表明^[10], BM 13177 减少 LAD 结扎 10 min 内产生的室性二联律和三联律, 而对缺血后期心律失常的作用不明显。L 655240 对犬 MI/R 所取心律失常显示一定疗效, 使犬存活率从 10% 升至 70%, 降低缺血期室性二联律和三联律的发生率^[11]。

此外, TXRA 对各种循环性休克也具有治疗作用^[12]。PTA₂ 等 TXRA 能抑制 MDF (心抑制因子) 的产生, 提高致死性创伤性休克的存活率。BM 13505 可提高内毒素性休克及出血性休克的存活率。

三、TXRA 防治心血管疾病的临床研究

在所有报道的 TXRA 中, 已用于临床研究的有 AH23848、GR32191、BM 13177、BM13505、SQ28668、ICI192605、SQ30741 和 ridogrel 等^[13]。所有这些 TXRA 均对正常志愿者作了口服活性、耐受性及作用时限的检测, 只有少数几种试用于稳定型和不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心律失常及外周血管病, 其中 SQ 30741 现正进行抗心肌缺血新药评价的第 II 期临床实验。

1. 健康志愿者 BM 13177 单剂量 800 mg 拮抗 AA、胶原及 U 46619 诱导的血小板聚集至少 6h, 可延长出血时间 30%, 并有良好耐受性。BM 13505 400 mg/12 h 可拮抗胶原和 U 46619 诱导的血小板聚集作用至少 9h, 出血时间延长 90%, 因此比 BM 13177 更为有效。AH 23848 和 GR 32191 (0.125~1.0mg/kg, P.O.) 拮抗 U46619 诱导的血小板聚集均为剂量依赖性, 剂量 1mg/kg 时作

用时间分别为 8 h 和 24 h。两药均有良好耐受性,只轻微延长出血时间。

2. 心绞痛及心肌梗塞患者 AH 23848 和 BM 13177 试用于运动诱导的稳定型心绞痛,除拮抗 U 46619 诱导的血小板聚集外,未发现其他有益的临床作用^[14,15]。

直接研究 TXRA 对心肌梗塞保护作用的临床试验较少。ridogrel 合用纤溶酶原激活剂 alteplase 对 25 例男性心肌梗塞病人进行临床观察^[19],剂量 150~450 mg 时能明显抑制 U 46619 诱导的血小板聚集,但未作进一步评价。

同样,尽管许多作者认为 TXA₂ 是心肌缺血所致心律失常的重要介质之一^[17],但 TXRA 对心律失常的临床评价还少有开展。

3. 外周血管疾病患者 临床实验证实, TXRA 在冠脉搭桥术,人造血管移置闭塞外等外周血管疾病中发挥有益的作用。

在一个安慰剂对照的随机双盲实验中,比较了 AH 23848 与阿司匹林加 pyridamole 对 30 例股动脉移置患者的作用^[18],表明, AH 23848 显著减少了血小板在移置部位的沉积,而阿司匹林加 pyridamole 无此结果。20 例冠脉狭窄病人服用 BM 13177 (800 mg, t.i.d.), 持续 3 个月,结果,血管截面积由原来狭窄 93±9% 降至 34±16%, 3 个月后血管造影其值为 48±25%。对照 20 例接受 500 mg/天阿司匹林病人, 3 个月中重狭窄率为 60±23%。BM 13177 组和阿司匹林组分别有 3 人和 7 人发生心绞痛^[19]。在用隐静脉为移植材料的冠脉搭桥术中,进行安慰剂双盲法实验^[20]。术前 24 h 服 BM 13177 并持续用药平均 21 天。110 例完成研究的病人(59 例给 BM 13177, 51 例给安慰剂)中,移置闭塞率分别为 3.1% 和 11.5%,有显著差别(P<0.02),证明了 BM 13177 在冠脉搭桥术中的有益作用。

四、TXRA 临床疗效不理想的原因分析

在动物实验中,尽管 TXRA 对心血管疾病显示了一些有意义的防治作用,但总的临床疗效不尽令人满意,甚至有许多阴性结果。这与大多数作者所预料的大相径庭,其原因可能有如下三条。

1. TXA₂ 并非导致心血管疾病的唯一介质 心血管疾病与许多致病介质有关。近年来发现,参与心血管系统疾病的介质包括 PGD₂、PGI₂、PGF_{2α} 等前列腺素、LTC₄、LTD₄、LTB₄ 等白三烯类物质、PAF、5-HT、ATP、ADP、组胺、内皮舒张因子(EDRF)、凝血酶、内皮素、生长因子、自由基和过氧化物等^[21,22]。其中,PGI₂、5-HT 对急性冠脉综合症。白三烯类对循环性休克均有非常显著的影响。TXRA 一般只拮抗 TXA₂ 的作用,对于多种介质综合作用的心血管疾病,显然难以达到完全满意的治疗效果。

另一方面, TXA₂ 在诱导血小板聚集和血管收缩的同时,还发挥一系列间接作用参与疾病的发展,如增加 PMN 粘附性,促白细胞迁移及着边于受损组织,溶解溶酶体、释放水解酶,增加心脏对 MDF 的敏感性等,而大部分 TXRA 都难以达到完全阻断这些作用的效果,这也可能是 TXRA 疗效不满意的原因之一。

2. 缺乏强效、长效和高度专属性的 TXRA 在某些被认为 TXRA 应发挥一定治疗作用的病例中,也观察到阴性结果,这可能与药物不能完全、持续、高度选择地阻断 TXR 作用有关。竞争性 TXRA 在局部能被大量生成的 TXA₂ 取代因而失去疗效。

另外,目前研究比较多的一些 TXRA 如 BM 13177、SQ 28668、ICI 192605 等都相对短效,这也严重妨碍了 TXRA 疗效的评价。

另一方面, BayU 3405、GR 32191 和 S-145 均为非竞争性拮抗剂,由于受体复合物解离速度慢,具有不可逆抑制作用,可

持续,强效阻断人血小板和平滑肌的 TXR,因此它们的临床应用引人注目,但还有待于进一步的动物及临床实验观察^[23]。

3. 动物种属差异及实验方法的不完善不同动物间存在着种属差异,个体间也存在着个体差异。例如豚鼠左右冠脉侧支循环多,难以形成梗塞,大鼠、兔、狗,变异较大,猪、狒狒较小,且接近于人^[24]。对狗进行的实验中,其血小板对 TXA₂ 或 PGEND 不起反应者高达 70%^[23]。表明不同动物间存在着显著的种属差异。

另外,目前研究 TXRA 疗效的实验方法也不很完善。结扎冠脉法造成心肌缺血模型中,存在冠脉侧支循环的种属及个体差异,同时随时间延长,心肌梗塞有自发缓解趋势,这都将影响药物作用的确切评价。缺血再灌注损伤实验中,缺血损伤不严重时再灌注可消除损伤,损伤过重又不易观察到再灌注加重损伤^[4]。实验性冠脉结扎与临床心肌梗塞诱发的心律失常在产生机制、时程方面也不完全相似。这些不完善的动物模型对正确评价药物的疗效有一定影响。

此外, TXRA 的临床实验开展非常少,每个试验仅有少量样本,难以从统计角度对其临床疗效得到确切的评价。

五、TXRA 的发展方向

尽管 TXRA 对心血管疾病的疗效未得到最终的确证,但无论如何,在动物实验和临床观察中都已得到一些有鼓舞意义的结果,因此 TXRA 一定会在防治缺血性心血管疾病药物中占有一席之地。由于疾病受多种因素制约,今后 TXRA 的发展方向应是与其它药物的合用,即被称作“鸡尾酒”(cocktail)式的用药方法^[26]。

TXRA 与 TXSI 合用较早开展了研究。TXSI 可抑制 TXA₂ 在局部的大量生成,造成 PGEND 积蓄,使 PGD₂ 和 PGI₂ 生成增加, TXRA 可同时阻断 PGEND 和残留 TXA₂ 的作用,两者合用,取长补短,可产

生更好的疗效。研究兼有抑制 TXA₂ 合成酶和阻断 TXR 作用的药物,是目前非常活跃的领域。实验表明, TXSI/TXRA ridogrel 在加速由 rt-PA (recombinant type plasminogen activator) 诱导的冠脉血栓溶解速率及降低肝素化狗血管重阻塞方面,比单用 TXRA (SQ29548) 或 TXSI (dazoxiben) 具有更大效力^[27]。R 68070 应用于清醒和麻醉犬的心脏猝死模型,显示了一定的抗心肌缺血效果^[21]。

TXRA 与 5-HT 受体拮抗剂 (5-HT RA) 合用也是一条重要的发展途径。在肝素化狗实验中,合用 TXRA (SQ29548) 和 5-HT RA (LY-53857) 可促进血栓溶解,延缓 rt-PA 溶栓后血管重阻塞,较两药单用更为有效^[28]。合用 ridogrel 与 LY 53857 可大大减轻猫主动脉注射胶原所致广泛的小血小板聚集^[29]。另有一些临床及动物实验表明合用 TXRA 与 5-HT RA 可防止慢性冠脉综合症转变为急性^[22]。

TXRA 与纤溶药的合用也有报道。在 rt-PA 诱导狗冠脉血栓溶解后发生的富血小板血栓重阻塞可被 GR 32191 合用凝血酶抑制剂 argatroban 所消除^[29]。BM 13177、SQ 29548 和 SQ 30741 等 TXRA 与血栓溶解剂合用,显示促进并维持冠脉再通作用。

由于疾病病理过程的复杂性,在应用 TXRA 同时,也可采取其它治疗措施,观察综合治疗的效果。单以治疗心肌缺血性心血管疾病而言,就可在保护心肌代谢紊乱、抗氧自由基、抗钙作用及抑制肾素-血管紧张素系统等多种途径共同研究,以期获得更好的疗效及对心血管疾病更深入的认识^[4]。

参 考 文 献

- [1] Ogletree ML. Fed Proc, 1987, 46(1):133
- [2] Brezinski ME. J Cardiovasc Pharmacol, 1987, 9(1):65
- [3] Lefler AM, et al. Fed Proc, 1987, 46(1):144

- [4] 陈修. 药学报, 1987, 22: 150
- [5] Grover GJ, et al. *Ibid*, 1988, 11: 29
- [6] Vermylen J, et al. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8: 2B
- [7] Grover GJ, et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 248(2): 484
- [8] Smith EF III, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13(5): 715
- [9] Wainwright CL, et al. *Eur J Pharmacol*, 1987, 133: 257
- [10] Wainwright CL. *Ibid*, 1988, 11: 264
- [11] Wainwright CL, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987, 12(3): 264
- [12] Lefer AM, et al. *Prostaglandin Med*, 1979, 3: 139
- [13] Garrick IF. *Circulation* 1990 (Suppl I), 81(1): 69
- [14] Fitzgerald DJ, et al. *N Engl J Med*, 1986, 315: 983
- [15] Terres W, et al. *Thromb Res*, 1987, 48: 577
- [16] Rapold HJ, et al. *Coronary Artery Disease*, 1991, 2: 455
- [17] Burke SE, et al. *Basic Res Cardiol*, 1982, 77: 411.
- [18] Lane IF, et al. *Br J Surg*, 1984, 71: 903
- [19] Luduwig B, et al. *Eur Heart J*, 1987, 8(Suppl 2): 225
- [20] Torka MC, et al. *Eur Heart J* 1983: 9 (Suppl I): 325
- [21] Kitzen JM. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(1): 68
- [22] Willerson JT, et al. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 48G
- [23] Patschake H. *Stroke*, 1990, 21(Suppl IV): IV139
- [24] Burke SE, et al. *Br J Pharmacol*, 1983, 78: 287
- [25] Chignard M, et al. *Eur J Pharmacol*, 1976, 38: 7
- [26] Bertele V, et al. *Eur J Pharmacol* 1982, 85: 331
- [27] Golino P, et al. *Circulation*, 1989(Suppl 4), 80: 113
- [28] De Clenk F., et al. *Br J Pharmacol*, 1990; 99: 631
- [29] Fitzgerald DJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86: 7595

美降脂的药理及临床应用

解放军第一四九医院(连云港 222042) 陈伟成

美降脂(lovastatin, Mevacor, MK-803)是一种新型的降血脂药, 1987年由美国FDA批准上市。

一、药理作用

TC(总胆固醇)、VLDL(极低密度脂蛋白)、和LDL(低密度脂蛋白)水平增高是形成冠状动脉疾病(CAD)的危险因素。而HDL(高密度脂蛋白)水平增高则降低CAD的危险性。美降脂能抑制胆固醇合成, 降低血浆胆固醇和TG(甘油三酯)的水平, 是目前应用的降血脂药中效果好, 不良反应最小

的一种药物。

作用机理美降脂是土生曲霉(*Aspergillus terreus*)的一种代谢产物^[1], 其水解后形成的结构部分类似于胆固醇合成的中间产物——HMG-CoA(β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶A), 从而能竞争性地抑制HMG-CoA还原酶的活性, 抑制胆固醇的体内合成^[2]。

药代动力学 美降脂是一种无活性的内酯。口服吸收后, 经肝脏广泛的首过效应水解成lovastatin酸及其它衍生物^[3]。其中的 β -羟酸及6'-羟基衍生物具有活性。口服