

次,以便及时发现结石是否排出。治疗时间不超过5疗程,5疗程无效者停止治疗。

## 二、治疗结果

本组32例,结石1疗程排出者8例(25%);1疗程半(3天)排出者6例(18.75%);2疗程排出者7例(21.88%);3疗程排出者3例(9.38%);4疗程排出者2例(6.25%);5疗程排出者1例(3.13%);5疗程以上排出者为0。用药后疼痛减少或消失,排出最大结石直径为78mm。

## 三、讨论

输尿管是细长的肌性管道,位于腹后壁及盆腔内,走行多处弯曲,具有3个生理狭窄,结石易嵌顿狭窄处,药物治疗难以奏效,多以手术或体外碎石治疗,给病人造成一定的损伤和痛苦。本组采用黄体酮与维生素

K<sub>3</sub>交替使用治疗输尿管结石,效果满意。由于输尿管的组织结构为平滑肌组织,而维生素K<sub>3</sub>与黄体酮新的药理作用,可以使平滑肌扩张,达到排石的目的。本组32例中5疗程以内结石排出者27例,占84.37%,优于其他治疗,而且该药止痛效果好。黄体酮与维生素K<sub>3</sub>都能解除输尿管的平滑肌痉挛,使管腔被动性扩张,达到止痛排石的目的,同时使肾的血流量增加,尿液分泌增多,促进排石。用药期间肉眼血尿14例,镜下血尿18例都有不同程度的改善,并未发生任何副作用。因此,黄体酮与维生素K<sub>3</sub>交替使用的排石效果优于单用1种药的效果。在两药交替使用中辅以10%葡萄糖注射液及20%甘露醇注射液,尿液增加,排泄加快,促进结石排出。

# 内皮素受体拮抗剂在心血管病临床应用的可能性

张黎节译 芮耀诚 审校

内皮素(ET<sub>S</sub>)是Yanagisawa和Colleagues在1988年首次发现的,它包括3种异构体(ET-1, ET-2和ET-3),每种异构体均由21个氨基酸和连接一对半胱氨酸残基的2个二硫键组成。1988年以来,它们在许多心血管疾病中可能的病理生理作用已成为研究的中心。

ET-1是哺乳动物中作用最强的血管收缩物质,在体内外其对静脉的作用比对动脉的作用强3~10倍。ET-1也是血管内皮细胞(VEC)产生的一类主要的异构体。

由212个氨基酸组成的前原ET-1,首先被酶解成含有38个氨基酸的前体和大ET-1两段。大ET-1可进一步经内皮素转化酶(ECE)作用而形成活性肽,产生人类ET-1。

ECE-1是近年来被鉴定出的唯一的跨膜金属蛋白酶,其结构与中性肽链内切酶

24.11相似,在中性pH条件下,它可以将细胞内或细胞外的大ET-1分解成为ET-1。ECE对大ET-1具有选择性。药理学研究表明还存在着一些具有不同特性的ECE<sub>S</sub>。

此外,ECE-2也已经被确定。其可能的作用是作为细胞内酶,将内源性合成的大ET-1分解成ET-1,此作用是在跨高尔基体网状系统进行的,其囊泡液为酸性。

ET-1血中水平比较低,内皮细胞合成的ET-1大约有80%可由管腔分泌,可见ET-1具有自分泌和旁分泌的作用。内皮素的神经体液作用也已经提出。

通过分子研究,已经确定两种哺乳动物类的内皮素受体,其中ET<sub>A</sub>受体对ET-1选择性较强,而ET<sub>B</sub>受体则对3种异构体具有相同的亲和力。早期研究结果表明,ET<sub>A</sub>受体只存在于血管平滑肌(VSM)中并介导

血管收缩,而  $ET_B$  受体存在于内皮中,通过产生内皮依赖性血管舒张物质,如一氧化氮(NO)和前列环素( $PGI_2$ )介导血管舒张。然而,现在发现这种说法过于简单,因为  $ET_B$  在血管平滑肌细胞(VSMC)也有表达, $ET_A$  和  $ET_B$  受体刺激均可引起人平滑肌收缩。但是,在多数离体人血管, $ET-1$  介导的血管收缩作用主要通过  $ET_A$  受体, $ET_B$  受体在平滑肌的重要性尚需证明。

有许多  $ET$  受体拮抗剂已经或是即将用于临床。其中一些天然的多肽似乎只适合于短期应用。而其它具有口服活性的  $ET$  受体在心血管疾病的治疗上有广泛的应用。其中一些是  $ET_A$  选择性的拮抗剂,也有  $ET_A/ET_B$  联合的拮抗剂。由于 VSM 中  $ET_A$  和  $ET_B$  均能介导人类血管收缩,也许同时阻断这两种受体会更加有利。然而若仅阻断  $ET_A$  受体,可能另有益处,因为  $ET_B$  受体能介导血管舒张。实际上,通过药理学方法可以分辨内皮和平滑肌  $ET_B$  受体,有可能开发具有一定选择性的药物。

本文主要讨论  $ET-1$  在心血管疾病中的作用以及  $ET$  受体拮抗剂可能的治疗价值。

### 高血压

$ET$  产生的紊乱是引起高血压的一个因素。除了其具有血管收缩和升压作用以外, $ET-1$  还具有增强心收缩力、导致有丝分裂的性质及抗尿钠排泄的作用。 $ET-1$  也可加强中枢及外周拟交感活性,并刺激产生肾素、血管紧张素 II (ANG II)、醛固酮和肾上腺素。

此外,在阈值和阈值下水平, $ET-1$  可以加强其它血管收缩物质,如去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)的血管收缩作用。因此, $ET-1$  可能涉及高血压的病理生理。

基因打靶试验并未得出同样的结论。 $ET-1$ ,  $ET-3$ ,  $ET_A$  和  $ET_B$  的基因剔除均导

致严重发育紊乱。这些观察显示内皮素在生长和发育中有重要作用,但是并不能说明它们在心血管调节中的生理学作用。

目前,除非出现恶性高血压或肾功能紊乱,否则高血压动物模型的血浆  $ET$  水平并不增加。但是,因为  $ET-1$  主要由管腔分泌,所以血浆的  $ET$  浓度上升并不一定引起局部产物的增加。实际上,不管正常的血浆水平如何,DOCA-Salt 高血压鼠中主动脉和肠系动脉均可呈免疫反应阳性。这一结果显示血管  $ET-1$  产物的增加也许参与某些类型的高血压病的产生。血浆中大  $ET-1$  及其 C-末端碎片可以显示  $ET-1$  产物的增加。

用高血压动物模型的阻力血管体外研究表明,血管对  $ET-1$  的敏感性既可以升高,也可以降低。在体内  $ET-1$  引起 SHR 的升压作用比 WKR 要强,对肾血管高血压兔的作用比正常血压兔要强。

$ET-1$  特异性抗体选择性  $ET_A$  拮抗剂 BQ-123 及 FR139317 可使高血压动物模型的血压降低。BQ-123 的长期给药,可阻止中风的发生以及有卒中倾向的 SHR 的肾异常。非肽类  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂 SB-209670 和 RO-462005 可以分别降低 SHR 及清醒、血压正常,但处于缺盐状态的猴的血压。

虽然一些研究表明只是在高血压动物中  $ET$  受体拮抗剂才会使血压降低,但是必须清楚抗高血压物质的作用与用药前血压成正比。很少有研究能提出足够有力的证据来证实  $ET$  受体拮抗剂只有在高血压动物中才降低血压的说法。

选择性  $ET_A$  受体拮抗剂 BQ-123 对正常人和高血压病人均可引起动脉舒张。 $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂 TAK-044 可降低正常人血压。

高血压与一些心血管疾病有关系,其中包括心绞痛、心肌梗塞、外周血管疾病和脑血

管疾病,ET-1的血管收缩性质很可能与心肌缺血有关,ET-1的促增殖作用可能与血管和心肌肥大及动脉粥样硬化(AS)的过程有关。实际上,在AS晚期心肌ET水平升高,粥样硬化动脉VSM中ET-1 mRNA的表达亦增加。此外,在AS并发不稳定型心绞痛时,组织ET免疫活性增大。

目前已经有许多药物用于高血压治疗,发展新抗高血压药似乎没有必要。但目前的药物对治疗高血压某些并发症,如心肌梗塞几乎无效,相对而言,ET-受体拮抗剂可能更有效。

### 不稳定型心绞痛和心肌梗塞

Sarafatorins,这种具有强大收缩血管功能的肽已经从蛇毒中分离出来,它与ET的结构相似,可由于冠状血管收缩引起心肌缺血和梗塞而导致死亡。外源性给予ET-1也可以引起冠状血管收缩而导致心肌缺血,在动物缺血后重灌期间心肌ET水平和心肌ET-1结合部位增加。在心梗动物模型中,ECE抑制剂,ET-1的单克隆抗体,选择性ET<sub>A</sub>拮抗剂和ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>联合的受体拮抗剂均可减少心梗的面积。

在急性心梗和不稳定型心绞痛病人血浆ET升高,提高ET-1可能的病理生理作用。稳定型心绞痛病人的血浆ET水平并不升高。在心梗和不稳定型心绞痛中血浆ET水平越高,预后可能越差。心梗发生后第三天的血浆ET水平与死亡率密切相关,不稳定型心绞痛或非Q波心肌梗死患者在住院治疗9周后血浆ET水平同进一步的心血管并发症的发生率密切相关。

ETR拮抗剂在治疗急性心梗中也许有一定临床价值。首先,它们可以限制梗死面积,并由此减缓心衰的进程。其次,它们可以减少进一步缺血的发生率或免去不必要的血管重塑。第三,它们可以与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂相类似的途径阻止梗塞后重塑。然而,在治疗心梗中,很多药物都具有治

疗价值,也降低了使用附加疗法的可能性,制药公司也许要谨慎地发展ETR拮抗剂。

### 变异型心绞痛

Prinzmetal'S或变异型心绞痛是1959年首次提出的,以休息时胸痛为特征,通常在早间发生,在心电图上可见ST上升。疼痛的症状可被硝酸甘油缓解。通过血管造影术可见,这种病人以及有狭窄造成损伤的病人发生了冠脉痉挛。

变异型心绞痛病人内皮功能紊乱影响L-精氨酸-NO系统,作为人类和犬类的强缩血管物质,ET-1与此病的发病机制有关。在人的离体动脉中,ET-1也可强5-HT和NE引起的冠状血管收缩。变异型心绞痛病人在冠状血管受到痉挛刺激时血浆ET水平升高,有研究发现ET的基础血浆水平亦升高。患变异型心绞痛的病人其始发雷诺氏病和偏头痛的患病率有所升高,如后文所示,ET-1与这些血管痉挛紊乱疾病的发病机制有关。

因此ET通过介导血管痉挛或增敏其它血管收缩物质的方式参与变异型心绞痛的发生。无论哪种方式,ETR拮抗剂对于控制病情都可能是有价值的。

### 心力衰竭

心力衰竭的动物模型和病人血浆ET水平均见升高。病人血浆ET水平增加与血液动力学和功能损害的程度密切相关,其血浆浓度越高,死亡的可能性和心脏移植的必要性也越大。虽然肾功能损害和ET的清除减少也许导致高血浆ET水平,但是“大ET-1”的血浆水平增高显示增加产物对其也有影响。而且,在血管紧张素II、血管加压素存在下培养细胞ET-1释放增加,在心力衰竭时血浆浓度也升高。

对接受袢利尿剂和最大剂量ACE抑制剂治疗的稳定型心力衰竭病人中,将ET<sub>A</sub>受体拮抗剂BQ-123和ECE抑制剂phosphoramidon注入其前臂循环时,将引起动脉血管

舒张。在与健康志愿者的比较中心力衰竭病人的 BQ-123 引起的血管舒张作用趋于减弱,而 phosphoramidon 引起的血管舒张增加。这一情况与  $ET_B$  介导的血管收缩的上调相一致。最近很多关于 ET-1 和  $ET_B$ -特异的拮抗剂 sarafotoxin Sbc 的研究结果也与这一假说相符。在心力衰竭中血管紧张素 II 浓度是升高的,它可以下调总 ET 结合部位连接位点,并且上调  $ET_B$  受体 mRNA。 $ET_B$  受体能介导血管收缩,这也许是由于血管平滑肌  $ET_B$  受体在心力衰竭中具有更显著的作用。近期研究显示  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂全身给药,可使严重的慢性心衰病人的肺和外周静脉血管舒张,增强心功能而不引起反射性心动过速。这些血液动力学的影响与使用 ACE 抑制剂的结果一致,由此更进一步明确了  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂在治疗心力衰竭时的临床价值。其血管舒张作用已经被证实是心力衰竭近期疗法中最有效的。所以心力衰竭病人 ET 受体拮抗剂长期临床研究有望得到满意的结果。

### 雷诺氏病

雷诺氏病为寒冷气候条件下的常见病。它通常是以暴露的肢端处发生缺血为特征,而且与寒冷、激素、药物和情绪刺激有关。虽然针对雷诺氏病有许多种疗法,但是没有一种对大多数患者均有效的药物。

目前雷诺氏病的发病机制还不清楚。有报道,在雷诺氏病人的静脉中内皮一依赖性舒张因子缺乏。ET-1 产生过多将会减少内皮一依赖性血管舒张因子的生成,或者这些作用综合起效,导致雷诺氏病血管痉挛的发生。

临床研究显示健康志愿者在冷试验时血浆 ET 水平急剧升高,当手臂浸入冷水后 4 分钟 ET 水平达最高值。雷诺氏病人的寒冷耐受试验中,与正常双臂和健康志愿者的反应性相比较,受冷刺激的手臂静脉回流 ET 水平明显升高,与代谢产物增多相一致。

这些结果显示 ET-1 在雷诺氏病的发病机制中有一定作用,但是目前还未能用 ET 拮抗剂证实。如果 ET 拮抗剂比目前使用的 Ca 拮抗剂硝苯吡啶和硫氮卓酮更有效或更能耐受,则可广泛用于雷诺氏病的治疗。

### 蛛网膜下腔出血

在蛛网膜下腔出血后开始的 2 个星期内延缓性大脑血管痉挛的产生,与此病发病的发病率及死亡率密切相关。ET-1 与蛛网膜下腔出血引起的血管痉挛有关。ET-1 是离体脑动脉的强大血管收缩剂,而且在蛛网膜下腔出血后其作用增强。在狗的蛛网膜下腔出血模型中血浆 ET 水平升高,给狗脑脊液(CSF)注射外源性 ET-1,在蛛网膜下腔出血发生之后伴有血管痉挛的产生,而且在蛛网膜下腔出血中高水平存在的凝血酶和氧络血红蛋白,可引起 ET-1 的释放。

在狗的蛛网膜下腔出血模型中,将大 ET-1 转化为 ET 的酶受抑制后可减少血管痉挛的出现,这与 ET-1 单克隆抗体的作用相似。已经证实选择性  $ET_A$  拮抗剂 BQ-123, BQ-485 和 FR-139317 在动物蛛网膜下腔出血模型中可以减少血管痉挛的发生。 $ET_A$  和  $ET_B$  混合拮抗剂 RO-462005 显著的减弱鼠的蛛网膜下腔出血模型中大脑血管收缩而不降低全身血压。这些发现很重要,因为尼莫的平和其它用于治疗蛛网膜下腔出血的血管舒张药物,产生降压作用损害脑灌注。

发生蛛网膜下腔出血后的病人的血浆和 CSF ET 水平显著升高,ET 血浆水平在发展为血管痉挛的病人中最高。所以,ET-1 似乎与人蛛网膜下腔出血后的延缓性大脑血管痉挛的发病机制有关,ET 拮抗剂很可能控制蛛网膜下腔出血的发展,其临床研究还有待深入。

### 缺血性中风

ET-1 在缺血性中风中的病理生理学作用的论据与其在蛛网膜下腔出血中相比有

限得多。在中风动物模型中可以看到 ET 水平升高。虽然 ETR 拮抗剂的研究很少,但是在沙鼠中风模型中选择性  $ET_A$  拮抗剂和  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂 BQ-123 和 BQ-209670 已经显示可以保护缺血引起的神经元变性。人在缺血性中风后血浆 ET 水平也是升高的。但是在 ET 拮抗剂临床研究之前必须得到大量的动物试验结果。

### 偏头痛

偏头痛是一种常见的症状,以持久的、单侧中重度头痛为特征的病理现象,常伴有恶心、呕吐和畏光的症状,有时会有先兆。依诊断标准判断偏头痛的患病率范围很广泛。年发病率为 10%。5-HT 在偏头痛的病理生理中发挥着重要的作用,已经证实 5-HT 受体激动剂对偏头痛有较大的治疗价值。

研究表明,偏头痛发生时局部大脑灌注量减少。这种低灌注可在疼痛发作后持续数小时,随后为高灌注。偏头痛发作早期至少部分与血管收缩如内皮素的释放有关。实际上,偏头痛发作时血浆 ET 水平是升高的。ET 很可能以直接或介导 5-HT 作用的方式参与偏头痛的病理生理。或者,ET 改变血管的切应力结果而产生的继发作用。

目前认为硬脑膜血管在头痛发病机制中发挥着主导作用。实际上,麦角生物碱和 sumatriptan 在小鼠模型的硬脑脊膜内均可阻断外周小纤维依赖性神经元的炎症。ETR 拮抗剂也可能阻断神经元的炎症,从而为研究这些药物在偏头痛中的治疗效果提供进一步的证据。

### 急性缺血性肾衰

继发于肾缺血的急性肾衰(ARF)以肾血管高度收缩,肾功能急剧衰竭为主要特征。

肾缺血和再灌注可增加大鼠 ET-1 免疫活性、 $ET_A$  和  $ET_B$  受体在肾血管上的数目、ET-1 mRNA 的表达及血浆和尿中具有免疫活性的 ET-1 的数目。抗内皮素单克隆抗体可阻止大鼠由缺血引起 ARF 后发生

的肾血管收缩。这已经由  $ET_A$ R 选择性拮抗剂 BQ-123 和  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂 RO-462005 和 TAK-044 所证实。BQ-123 对狗缺血后产生肾小球滤过率(GFR)的减少并没有作用。虽然狗肾血管收缩主要是  $ET_A$ R 介导的,但是  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂 SB-209670 可以延缓 GFR 的减少,这提示 ET 参与狗 ARF 的病理生理,可能通过除血管收缩外的其它作用,可能作用于  $ET_B$  介导的肾小管。

在人 ARF 中血浆免疫活性 ET-1 水平显著升高。目前还没有有效的药物治疗 ARF,但从已经积累的动物证据来看,ETR 拮抗剂显示出极高的可能性。狗的 ARF 模型表明狗与人的肾受体分布具有相似性, $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂在治疗 ARF 中也许比  $ET_A$  或  $ET_B$  选择性拮抗剂更有效。

### 结论

ETR 对了解心血管病的病理生理提供了有用的工具。许多实验和临床证据表明,用阻断 ET 来治疗心血管疾病极有可能,特别是用于治疗慢性血管收缩(如高血压、心衰)和血管痉挛病(蛛网膜下腔出血、雷诺氏病)。

最近克隆出 ECE-1,选择性 ECE 抑制剂可能很快产生,以有效地治疗心血管病。目前还不清楚  $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂是否比选择性  $ET_A$  拮抗剂更有治疗价值,因为这两种受体都与 ET-1 引起的血管收缩有关。理论上  $ET_A$  受体拮抗剂与平滑肌选择性  $ET_B$  受体拮抗剂结合将是最有效的,因为  $ET_B$  受体的扩张作用不被阻断。

最近, $ET_A/ET_B$  联合的受体拮抗剂显示出广泛的临床应用可能性,其中几个已进行 I 期试验。

节译自 Drug 1996; 51(1): 12~22, Review Article: The clinical potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular medicine.