

巯甲丙脯酸的临床应用

史春堂 丰纪传 张建新(济南 250100 济南钢铁集团总公司职工总医院)

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)作为一种新型降压药物于80年代初用于临床,被认为是高血压治疗史上的一大飞跃。随着对ACEI研究的不断深入和各种ACEI制剂的广泛应用,其优越性也日益显现,以巯甲丙脯酸为代表的第一代血管紧张素转化酶抑制剂除用于降压外,尚能有效地控制心力衰竭。用途日益拓宽,现介绍如下。

1 降压作用

近年研究表明:血管结构以及细胞内 Ca^{2+} 浓度变化涉及高血压的发生与发展。小动脉结构改变,引起

血管阻力增加,继而导致血压升高。大动脉结构改变,引起血管顺应性降低,从而导致高血压并发症,如中风、动脉瘤、左心室肥厚和充血心衰以及脑、冠状和肾等血管的缺血性改变,而当血管平滑肌细胞自主张力和 Ca^{2+} 依赖性血管收缩随之增强,因而也导致血压升高和血管顺应性降低。

巯甲丙脯酸是有效的降压药,其主要的作用机制为减少血管紧张素Ⅲ的生成和抑制缓激肽的降解。近年来国外资料报道,用巯甲丙脯酸长期治疗高血压动物即使终止治疗后,仍可产生持续的降压作用,并有效

地阻止血管肥厚以及降低主动脉的 Ca^{2+} 浓度。与之相对照, β 受体阻断药, 直接扩张血管药或钙拮抗剂以及急性抑制转化酶虽然能降压, 但不能逆转血管的结构改变。

齐建华等观察了口服巯甲丙脯酸对自发性高血压大鼠(SHR)主动脉平滑肌细胞超微结构和细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的影响, 结果显示, 口服巯甲丙脯酸治疗 SHR 大鼠 16 周, 明显减轻了主动脉中膜肥厚, 使中膜层厚度值下降了 23%, 证明了巯甲丙脯酸这个特殊血管效应涉及它降低细胞内游离 Ca^{2+} 的浓度, 而显现良好的降压作用。

2 巯甲丙脯酸对肾脏的作用

2.1 慢性肾衰: 巯甲丙脯酸可减缓慢性肾的发展速度, 剂量为 25mg/次, tid。其治疗慢性肾衰的机理可能是改善肾小球的血液动力学异常。对各种原因所致的慢性肾衰, 特别是氮质血症期, 即使没有高血压, 巯甲丙脯酸也不失为一种有效的治疗剂。

2.2 原发性肾病综合征: 据报道, 一组 10 例难治性肾病综合征, 经常规激素或免疫抑制剂治疗无效, 改用巯甲丙脯酸后, 获得明显降低蛋白尿和改善肾功能的作用。因此认为, 可将该药列为治疗肾病综合征的常规用药, 剂量为 25mg, 2~3 次/d, 口服, 疗程 3 个月。其作用机理与巯甲丙脯酸有抗炎、免疫抑制、抗血小板、抗氧化和清除自由基等作用有关。

2.3 肾小球性蛋白尿: 有报道, 一组 23 例肾小球性蛋白尿的排出量, 特别是用于大量蛋白尿病例, 效果较为显著, 巯甲丙脯酸治疗蛋白尿效果与滤过膜病变相关, 如肾小球膜严重损坏, 滤过膜孔漏蛋白的作用严重的肾脏疾病, 巯甲丙脯酸作用欠佳。该药降低蛋白尿作用与其改变肾小球滤过膜的离子亲合性有关, 如合用蛋白酶抑制剂可增强疗效。推荐剂量为 25~50mg/d, 分 2~3 次服, 疗程 3~6 个月。

2.4 狼疮性肾炎: Heilitz 等对 14 例系统性红斑狼疮性肾炎患者在应用甾体激素和硫唑嘌呤作基础治疗的同时加用巯甲丙脯酸, 除 3 例因药物反应等中途撤药外, 11 例经 6 个月以上治疗, 平均血压由 23.7/14.7 降到 19.3/12.3kPa, 肾小球滤过率平均提高 73%。

2.5 治疗糖尿病性肾病: 糖尿病患者一旦发生糖尿病性肾病, 处理蛋白尿非常困难。日本一家医院的研究人员给患大量蛋白尿但未透析的 10 名糖尿病患者每日口服该药 7.5mg, 连续用 8 周。服药 2 周后, 蛋白尿从每日平均 10.6 降到 6.1g, 此间并未加剧尿毒症或高钾血症, 而且蛋白尿下降的同时, 并未发生血压下降或血糖下降。认为该药的作用是使肾内高压下降, 从而

减少尿中的蛋白排出。还以为该工可能直接影响肾小球毛细血管壁的通透性, 是糖尿病性肾病严重蛋白尿首次经证实的有效治疗。

3 治疗类风湿性关节炎(RA)

通过应用巯甲丙脯酸后, 激肽酶 II 受抑制, 阻滞激肽的释放, 因而减少了 PG 的产生, 使其有减轻和消除炎症的作用; 巯甲丙脯酸的分子结构与青霉胺相似, 两者均能与铜结合, 并且有相似的副作用。所以该药可能有青霉素胺样治疗 RA 慢作用; 该药治疗 RA 有效, 也可能与其有免疫抑制作用有关。

该药治疗 RA, 一般应用于抗 RA 药效果不佳的病例, 治疗起始量为 25mg/次, 每日 3~4 次口服, 经 6~48 周治疗, 均能取得较明显的疗效。

4 治疗肝硬化腹水

大多数肝硬化腹水患者的肾素——血管紧张素——醛固酮系统往往比较活跃。血管紧张素活力的增高可引起肾动脉收缩, 这可能是肝肾综合征发病机理之一。Crossley 报道, 巯甲丙脯酸有选择性扩张血管的作用; 使用该药后, 在全身动脉下降同时, 肝血流量从 1124 ± 115 下降至 $841 \pm 93 \text{ml/min}$ ($P < 0.001$)。认为该药的作用机理主要是使 AT II 减少。由于肾脏血管张力的下降, 肾小球滤过率乃提高, 再加肝血管阻力下降等综合作用而使腹水有所消退, 用法巯甲丙脯酸 25mg, 每日 3 次, 口服。

5 甲状腺机能亢进

巯甲丙脯酸治疗甲亢剂量为 12.5~25mg/次, tid, 3~7d 增至 50~70mg/次, tid。其机理不明, 有人测定一组 20 例甲亢病例, ACE 活性升高检出率达 90%, 而该药为 ACE 的抑制剂, 通过抑制 ACE 活性对甲亢起到治疗作用。也有人认为, ACE 抑制剂巯甲丙脯酸作为一种酶抑制剂可能同时有降低 T_3 和 T_4 中酶的效应, 使血清中 T_3 和 T_4 下降或恢复正常的作用。

6 治疗偏头痛

巯甲丙脯酸有助于预防偏头痛, 减轻抑郁症, 有人以随机交叉双盲试验对 15 例普通型偏头痛、严重抑郁症用该药治疗 8 个月, 用安慰剂做对照, 该药剂量逐渐增加, 至第 7 天达 50mg/次, 每日 3 次, 以发作频度、发作时间及强度作为观察疗效的参数。巯甲丙脯酸能使 50% 以上的病人得到改善, 9 例病人完全缓解, 11 例服用该药后情绪明显提高, 而服安慰剂者无 1 例改善, 认为该药即是预防偏头痛的有效药物, 也可能是治疗抑郁性头痛的首选药物。

收稿日期: 1998-07-01