

11. 刘海燕, 陈孝文. 抗炎白细胞介素与肾小球肾炎. 国外医学·泌尿系统分册, 2001, 21: 221 - 223.
12. Rovin BH. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. Am J Kidney Dis, 1999, 34: 761 - 767.
13. 金萍, 李燕. 肾病综合征治疗药物的研究进展. 国外医学·泌尿系统分册, 2001, 21: 145 - 147.
14. Nangaku M. Complement regulatory proteins in glomerular disease. Kidney Int, 1998, 54: 1419 - 1428.
15. Mathieson PW. Is complement a target for therapy in renal disease? Kidney Int, 1998, 54: 1429 - 1436.

(2002 年 8 月 30 日收稿, 2002 年 10 月 24 日修回)

洋地黄对充血性心力衰竭神经内分泌作用研究进展

天津市汉沽区医院儿科(天津 300480) 邵云梅 陈永红 李万镇 综述

Withering^[1]于 1785 年首次报道了洋地黄治疗心衰病人的水肿, 直到 1920 年才清楚地阐述了其对心脏的正性肌力作用, 洋地黄作为纯粹的正性肌力药物一直应用于临床。只是近十几年来, 提出了其对神经内分泌的调节作用, 为临床的合理用药提供了重要依据。现将洋地黄的神经内分泌作用综述如下。

一、抑制过高的交感神经系统活性(SNS) 充血性心力衰竭(CHF)的病理生理特点是神经内分泌活动的增强, 最显著的特征是交感神经活动增加, 表现为明显的儿茶酚胺(CA)活性增强。大量的证据表明: 洋地黄可降低 CHF 病人的交感神经活性, 是通过恢复或增强压力感受器的敏感性^[2, 3]。洋地黄增加压力感受器敏感性的机制^[4]: 直接对感受器的刺激; 与 Na⁺-K⁺-ATP 酶的抑制有关; 继发于血液动力学改变。

Ferguson 等^[5]给中、重度 CHF 病人静脉用快速作用的洋地黄制剂, 采用微神经电图, 直接记录肌肉传出交感神经活动的研究表明, 洋地黄有明显的交感神经抑制和外周血管扩张作用, 降低前臂血管阻力, 伴随洋地黄在任何血流动力学作用之前, 即可观察到持续地降低交感神经活性, 这种交感神经的抑制作用, 不是由于简单的正性肌力作用所致。在其他 CHF 病人应用多巴胺治疗, 只会产生简单的正性肌力作用, 而不会改变交感神经活性。Brouwer 等^[6]对 59 例轻、中度 CHF 患者进行随机、双盲试验, 应用地高辛和安慰剂治疗, 3 个月后, 安慰剂组血浆去甲肾上腺素(NE)增加 + 31 pg/ml, 而地高辛组血浆 NE - 60 pg/ml。心率改变, 安慰剂组明显恶化, 心率加快。而地高辛组, RR 间期延长, 高频功率增加, 心率减慢。长期服用可改善 CHF 病人的自主神经功能的失调, 迷走神经活性明显增强, 而交感神经活性减弱, SNS 活性与 CHF 病人预后直接相关, SNS 活性减弱对预后有益。Veldhuisen 等^[7]对未出现临床症状的轻度 CHF 病人进行研究表明, 长期地高辛治疗可降低循环中的 NE 水平。上述研究结果提示: 对轻、中、重度 CHF 病人的 SNS 激活, 洋地黄确实起到了明显抑制作用, 而且可以预防心衰的发生及恶化。

二、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) CHF 时, 肾血流减少, 肾小管重吸收钠增加, 从而激活了 RAAS。除全身 RAAS 外, 已证明局部组织存在 RAAS, 在心衰早期, 全身 RAAS 激活以前, 局部组织 RAAS 已经激活。

有证据表明, 洋地黄抑制了 RAAS, 其作用机制^[8]: 直接作用于肾, 导致肾小管钠回吸收的下降, 使远端钠排出增加, 肾素分泌受到抑制; 洋地黄所致心房利钠因子的激活, 有抑制 RAAS 的作用; 可抑制过度兴奋的 SNS 活性, 从而抑制肾素的分泌。

Lloyd 等^[8]的动物模型, 一组健康狗为对照组, 另一组狗经心室起搏后引起心衰为心衰组, 测血浆肾素水平, 心衰组增加了 56%, 同时静脉给予哇巴因(Ouabain), 并且逐渐增加剂量, 两组心率和动脉压无改变, 两次测血浆肾素水平, 心衰组下降 66%, 而对照组无变化。说明静脉给予哇巴因抑制了心衰时肾素的活性, 而不依赖于血液动力学改变。Covit 等^[9]也报道了洋地黄可减少 CHF 病人血浆中肾素活性和醛固酮水平。沈氏等^[10]实验, 在支气管肺炎合并 CHF 患儿, 应用地高辛治疗, 24h 后, 血管紧张素(Ang)显著下降。

三、调节心钠素(ANP)的分泌 ANP 是由心房肌合成并释放入血的肽类激素, 具有强大的排钠、利尿、扩血管作用。大量资料显示, CHF 病人血浆 ANP 明显增加, 且血浆 ANP 水平与心衰程度成正比。ANP 的生理作用是对抗 RAAS, 在正常情况下, RAAS 和 ANP 作用通常呈平衡状态, 互相调节彼此功能, 但这一平衡在 CHF 进展期受到严重损害。到失代偿期, 心肌细胞严重受损, 由于长期的 ANP 的大量释放, 心房贮存的 ANP 由于需求增加而耗竭, 血浆 ANP 水平转而降低, 这可能与受体下调有关, 洋地黄可提高受体对 ANP 的敏感性。

Nishikimi 等^[11]观察 66 例 CHF 患者治疗前后 ANP 的变化, 治疗前心衰组 ANP 明显高于对照组, 用地高辛治疗后, ANP 水平显著下降。Yamamoto 等^[12]研究结果则相反, CHF 病人应用大剂量哇巴因增加循环中的 ANP。而 Lloyd 等^[8]在动物模型中观察到心衰狗血浆中 ANP 升高, 静脉给予哇巴因后, ANP 未再进一步升高。上述研究结果说明, CHF 发展阶段不同, 给予洋地黄治疗, 对 ANP 的调节分泌作用也不同, 其作用机制仍需进一步研究确定。

四、抑制精氨酸加压素(AVP)的分泌 CHF 时, 血浆 AVP 水平升高, 血浆 AVP 水平经常与肾素水平相平行^[13], 而且 AVP 升高不依赖血液动力学变化^[14]。CHF 时机体为保证重要器官的血流灌注, 通过神经内分泌机制进行代偿, 首先

*北京医科大学第一医院儿科

是交感神经的激活,心脏释放 ANP,随着肾素和醛固酮的增加,最后伴 AVP 增加。在各种体液因素中,AVP 的缩血管作用最强。CHF 时,对其更加敏感,且 AVP 有增强 NE 的血管收缩作用,故 AVP 为心衰后期的有害因素。应用地高辛后,由于 SNS 活性受抑制,肾素水平的下降,AVP 的活性亦随之降低。

大规模的临床撤药试验从反面证实了洋地黄的神经内分泌抑制作用。Uretsky 等^[15]的临床试验充分证明在继续应用利尿剂基础上,停用地高辛治疗,心衰恶化率明显增加。Packer 等^[16]的临床试验表明在继续应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的基础上停用地高辛治疗,12 周后,心衰恶化率为继续应用组的 5.9 倍,而持续应用地高辛组,运动耐力加强,体重减轻,心率减慢,左室射血分数增加。Adams 等^[17]调查了轻度 CHF 病人,即使这些病人很少或无心衰症状,停用地高辛后,也会出现病情恶化。而且中度心衰停用地高辛治疗要比轻度心衰更具危险性。以上研究结果进一步证实了洋地黄确实能够延迟、抑制、钝化神经体液的激活,被称为神经体液的拮抗剂。

治疗 CHF 的其他药物,如利尿剂,血管扩张剂,虽有一定临床效果,但可激活神经内分泌活性。其他非洋地黄类正性肌力药物,如多巴酚丁胺和氨力农,虽有正性肌力作用,但增加衰竭心肌细胞的能量消耗,同时也激活了神经内分泌活性,并且增加心衰病人的死亡率。而地高辛即能增加心肌收缩力而不增加心肌耗氧量,又有抑制神经内分泌的活性,所以,地高辛被认为是迄今为止,唯一可供 CHF 患者长期口服的正性肌力药物。

总之,洋地黄作为治疗 CHF 的一线用药,广泛应用于临床,它不但具有中等强度的正性肌力作用,更重要的是具有神经内分泌的调节作用^[18]。在 CHF 时,神经内分泌的异常程度与 CHF 患者的预后密切相关,洋地黄可使 CHF 患者异常的神经内分泌减轻或正常化,从而改善临床症状,提高生活质量。

参考文献

1. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. In: Willins FA, Keys TE, eds. Classics of Cardiology (Vol 1). New York: Henry Schuman, Dover Publications, 1941 231-252.
2. Goldsmith SR, Miller E. Effect of digitalis on norepinephrine kinetics in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol, 1992, 20: 858-863.
3. Ramahi TM, Lee FA. Medical therapy and prognosis in chronic heart failure: Lessons from clinical trials. Cardiol Clin, 1995, 13: 5-26.
4. Remme WJ. Inotropic agents for heart failure: What if digoxin increases mortality? Br Heart J (suppl), 1994, 72: 92-99.
5. Ferguson DW. Digitalis and neurohormonal abnormalities in heart failure and implication for therapy. Am J Cardiol, 1992, 69: 24G-33G.
6. Brouwer J, Veldhuisen DJ. Heart rate variability in patient with mild to moderate heart failure: Effects of neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine. J Am Coll Cardiol, 1995, 26: 983-990.
7. Veldhuisen DJ, Brouwer J, Man AJ, et al. Progression of mild untreated heart failure during six months follow-up and clinical and neurohumoral effects of ibopamine and digoxin as monotherapy. Am J Cardiol, 1995, 75: 796-800.
8. Lloyd MA, Sandberg SM, Edwards BS. Role of renal Na⁺K⁺-ATPase in the regulation of sodium excretion under normal condition and in acute congestive heart failure. Circulation, 1992, 85: 1912-1917.
9. Covit AB, Schaer GL, Sealey JE, et al. Suppression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic congestive heart failure. Am J Med, 1983, 75: 445-447.
10. 沈微, 陈永红, 李万镇. 小儿支气管肺炎合并心力衰竭发病和地高辛的治疗机制. 北京医科大学学报, 1998, 30: 323-325.
11. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol, 1995, 26: 1424-1431.
12. Yamamoto A, Shouji T, Tamaki T, et al. Effects of calcium and ouabain on the release of atrial natriuretic factor. J Hypertens, 1988, 6(suppl 4): S317-S319.
13. Benedict CR. Neurohumoral aspect of heart failure. Cardiol Clin, 1994, 12: 9-21.
14. Manthey T, Dietz R, Opher D, et al. Baroreceptor mediated release of vasopressin in patients with chronic congestive heart failure and defective sympathetic responsiveness. Am J Cardiol, 1992, 70: 224-228.
15. Uretsky BF, Young JB, Shahidi E, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the proved trial. J Am Coll Cardiol, 1993, 22: 955-962.
16. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. N Engl J Med, 1993, 329: 1-7.
17. Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy. J Am Coll Cardiol, 1997, 30: 42-48.
18. Young JB. Do digitalis glycosides still have a role in congestive heart failure? Cardiol Clin, 1994, 12: 51-62.

(2002 年 8 月 7 日收稿, 2002 年 9 月 13 日修回)