文章编号：1672-3384（2007）-05-0036-07

血管紧张素转换酶抑制剂的药理及合理应用

【作　　者】 阿衣古丽·玉努斯[1]　刘治军[2]
1 新疆医科大学第二附属医院　（乌鲁木齐　830028）
2 卫生部北京医院　（北京　100730）

【摘　　要】 本文参考文献报道和血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）药物治疗的中国专家共识，综述了ACEI的作用机制、分类、药动学与药效学特点、临床应用与不良反应，为临床合理应用ACEI提供参考。

【关　键　词】 血管紧张素转换酶抑制剂；临床应用；不良反应
【中图分类号】 R969.3；R972.4　　【文献标识码】 B

1965年，研究人员从巴西的蛇毒里分离出一种可抑制血管紧张素转换酶（ACE）的物质，这种物质还有增强缓激肽的作用。自从20世纪70年代末第一个血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）类药物卡托普利问世以来，先后投入临床应用的有10余个品种。现有资料表明，ACEI可作为高血压、心力衰竭、伴左室肥厚的高血压、高血压肾病、糖尿病肾病的一线治疗药物。

1　ACEI的分类及作用机制

根据其与ACE分子表面锌原子相结合的活性基团而分成巯基类、羧基类和膦酸基类等3类。巯基类包括卡托普利，佐芬普利；羧基类包括贝那普利、西拉普利、依那普利、咪达普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、群多普利；膦酸基类有福辛普利。

按药动学性质主要分3类：①本身是活性形式，其肝脏代谢物是仍具有药理活性的二巯化物，如卡托普利。②依那普利、贝那普利、西拉普利、培哚普利、喹那普利及雷米普利本身为前药，在肝脏水解成具有药理活性的二酸型化合物才能发挥作用，故肝功能正常与否直接影响到药理作用。该类药物起效慢，但持续时间较长。③本身即有活性的水溶性化合物如赖诺普利，这类药物不需要代谢即可以原型从肾脏清除，因此其血浆浓度主要与口服剂量、吸收率及肾脏清除率有关。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）对调节体内神经、内分泌及血压等方面起着重要作用。肾素能激活血液中的血管紧张素原，促使血管紧张素原转化为AngⅠ，AngⅠ在ACE的作用下转化为AngⅡ。AngⅡ具有以下生理效应：收缩血管，刺激去甲肾上腺素、肾上腺素、醛固酮、加压素、内皮素-1和促肾上腺皮质激素等的释放，增加交感神经活性。另外还能促进细胞因子（如白细胞介素-6）的表达，抑制内皮细胞的一氧化氮合酶，促进心肌细胞肥大，刺激血管平滑肌细胞移行和增生，增加细胞外基质蛋白及金属蛋白酶的合成，加速动脉粥样硬化等。

ACEI能竞争性地抑制AngI转化为AngⅡ，从而降低循环和局部的AngⅡ水平，升高缓激肽的水平，增加一氧化氮（NO）和有血管活性的前列腺素（前列环素和前列腺素E）的释放。减少肾上腺素能神经末稍释放去甲肾上腺素，减少醛固酮的分泌而使水钠潴留下降，并增加肾血流量。

体内存在两种酶降解缓激肽：激肽酶Ⅰ和激肽酶Ⅱ，ACE即是激肽酶Ⅱ，ACEI通过减少缓激肽的降解，增加缓激肽局部的蓄积浓度发挥活性作用。缓激肽受体有B_1和B_2两种类型，缓激肽的多数功能是通过缓激肽B_2受体介导的。缓激肽对心血管系统的影响[1]：①扩张血管缓激肽是一种血管舒张因子，但是它引起血管扩张的机制尚有争议。

有实验证明缓激肽通过激活冠状动脉血管内皮细胞 B_2 受体，增加细胞内 Ca^{2+} 及反式激活内源性 KDR/F1K-1 活性，激活 NO 合成酶，引起 NO 释放，并通过 B_2 受体的激活，加强内皮细胞释放内皮源性超级化因子（EDHJ）导致血管扩张。②减轻心肌缺血再灌注损伤：可能是通过作用于 B_2 受体，开放细胞膜钾通道，从而发挥减轻心肌缺血再灌注损伤作用。③抗心肌缺血：使蛋白激酶 B 和 NO 合成酶迅速磷酸化，增加缺血部位心肌血流量，从而减少心肌缺血的面积，此种保护作用依赖于 NO 合成酶的存在。④阻止左室肥厚：已有大量的证据表明 ACEI 可限制心力衰竭病人心肌细胞增大，并逆转其间质纤维化，缓激肽可能参与了 ACEI 的这种心肌保护作用。此外缓激肽在不增加肾小球滤过率情况下增加肾血流量，增加尿钠排泄和利尿作用[2]。缓激肽可诱导组织纤溶酶原激活物的分泌，也具有抗凝血作用[3]。

ACEI 减轻血管和心脏的肥厚以及细胞外基质的增生，还可以减轻心肌梗死后的心室重构。ACEI 逆转心室重构主要通过以下机制：降低心室前、后负荷，抑制 AngⅡ的增生作用和交感神经活性，抑制醛固酮诱导的心脏肥厚、间质和血管周围纤维化。对肥厚的心脏，ACEI 可以减轻肥厚程度，并改善舒张功能。ACEI 还能够预防压力负荷过重的心脏心肌细胞凋亡。AngⅡ还可以使吞噬了 LDL-C 的巨噬细胞分泌的多种细胞因子增多，例如成纤维细胞生长因子、转移生长因子 β、表皮细胞生长因子、血小板源生长因子等，而达到刺激和抑制血管平滑肌细胞和成纤维细胞增生和游移到内膜的作用。而 ACEI 可以通过减少 AngⅡ的生成从而延缓这一过程。

ACEI 能降低肾血管阻力，增加肾脏血流，促进钠和水的排泄。其扩张肾小球出球小动脉的作用超过扩张入球小动脉的作用，因此肾小球滤过率保持不变或者轻度下降[4]。ACEI 能够预防糖尿病患者微量白蛋白尿进展成为大量蛋白尿并延缓肾功能损害的进展，对各种非糖尿病肾病患者也有类似作用。尿蛋白较重时 ACEI 类降低尿蛋白作用往往更加显著，拮抗肾小球硬化及肾间质纤维化来延缓肾功能损害的进展。应用 ACEI 通常可改善慢性肾功能衰竭（CHF）患者的肾脏血流（RBF）和钠分泌率，减缓慢性肾脏疾病肾脏功能损伤的发展，但也可能导致功能性肾功能不全和（或）高钾血症。CHF 患者应用 ACEI 治疗的肾脏益处来自尿钠分泌增加，这种作用也因为肾小球和肾小管周围的血流动力学改变，减少了近端肾小管对钠的重吸收，以及集合管依赖醛固酮的钠的重吸收作用。

2 临床合理应用原则

2.1 根据药代动力学和药效学特点选择药物

降压谷/峰比值（T/P）是评价降压药药效的一项有实际意义的指标。谷/峰比值高的药物，不仅可平稳降压，更重要的是可降低心、脑、肾等器官损伤。当 T/P>50%，说明该药使血压下降呈平稳状态，当 T/P<50%，说明高峰时反应相对明显，而且血压波动大，应适当调整每日给药次数。为保持平稳降压，应尽可能选择 T/P 比值大的药物。其中排名前 5 种 ACEI 的降压谷/峰比值均超过 50%，详见表 1。

表 1 常见 ACEI 类药物的药效学比较[5-7]

药物名称	起效时间（h）	达峰时间（h）	维持时间（h）	等效剂量（mg）	T/P 比值排序	组织亲和力排序
福辛普利	1	2~4	24	15	1	6
赖诺普利	1	6	24	10	2	–
依那普利	1	–	24	10	3	5
雷米普利	1	4~6.5	24	2.5	4	3
西拉普利	1	3~7	24	2.5	5	–
贝那普利	1	2~4	24	7.5	6	1
培哚普利	1	4~8	24	4	7	4
卡托普利	15min	1~1.5	6~12	50	8	7
喹那普利	–	1		15	–	2

注：–无相关数据

研究表明，体内 90%的 ACE 存在于组织中，仅有不足 10%的 ACE 存在于循环中[5]。ACEI 吸收后与组织 ACE 结合，以后又可以逐渐脱离出来，形成较长的终末半衰期。因此与组织亲和力的大小反应了消除半衰期的长短。临床优先选择维持时间长的 ACEI，以提高患者的依从性。而对肾功能降

低的患者，则适合应用经肝胆排泄的药物。各种ACEI对组织亲和力排序见表2。

2.2 正确选择适应证

2.2.1 心血管疾病 ACEI在多种心血管疾病中的效益和临床适应证已经明确，包括慢性心力衰竭(CHF)、无症状的左室功能异常、急性心肌梗死(AMI)、高血压和心血管病事件的高危患者。上述疾病的患者如合并糖尿病，则得益将更多。目前美国FDA批准卡托普利、依那普利、雷米普利、赖诺普利、福辛普利和喹那普利用于治疗心力衰竭；批准卡托普利、雷米普利、赖诺普利应用于心肌梗死后的治疗；批准雷米普利用于高危心血管患者预防心肌梗死、心脏性猝死和脑卒中的发生[7]。

《ACEI在心血管疾病中应用中国专家共识》(简称“中国共识”)中作为I类适应证及证据，A证据水平推荐的应用疾病包括：①所有左室收缩功能异常的有症状心力衰竭患者。②心肌梗死后左室收缩功能异常的患者。③其他左室收缩功能异常的患者。④AMI最初24h内的高危患者（心力衰竭、左室功能异常、无再灌注、大面积心肌梗死）。⑤AMI超过24h的心力衰竭或无症状左室功能异常患者。⑥AMI超过24h的糖尿病或其他高危患者。⑦所有心肌梗死后患者带药出院并长期使用。⑧伴心力衰竭、左室收缩功能异常、高血压或糖尿病的非ST段抬高性心肌梗死（NSTEMI）患者出院时带药及出院后长期使用。⑨慢性冠心病和其他动脉粥样硬化性血管疾病患者伴有左室收缩功能异常或有使用ACEI的其他适应证，如高血压、心肌梗死病史、糖尿病或慢性肾病的患者。⑩控制血压。⑪伴有心力衰竭、左室收缩功能异常、糖尿病、慢性肾病、心肌梗死、脑卒中病史或冠心病高危患者。I类适应证及证据，B水平证据推荐疾病包括：①NSTEMI伴有左室收缩功能异常或慢性心力衰竭、使用硝酸甘油和β受体阻滞剂后仍有高血压的NSTEMI患者。②伴有糖尿病的NSTEMI患者。

因此，“中国共识”建议：①对所有慢性收缩性心力衰竭患者，包括左室收缩功能异常的患者（不论有无心衰的临床表现），都必须长期使用ACEI类，而且需要无限期地终生使用，除非有禁忌证或者不能耐受[8,9]。②对目前尚无心脏结构和（或）功能异常、但有心力衰竭高发危险的患者，如动脉粥样硬化性血管疾病、糖尿病或伴有其他心血管病危险因素的高血压患者，可考虑用ACEI来预防心力衰竭。③左心室肥厚和左心室功能不全也有确切疗效。④血管扩张剂包括ACEI主要适用于慢性主动脉瓣关闭不全患者，目的是减轻后负荷、增加前向心排血量而减少瓣膜反流，可应用于：a. 因其他因素而不能手术的有症状的重度主动脉瓣关闭不全患者；b. 重度心力衰竭患者，在换瓣手术前短期治疗以改善血液动力学异常；c. 无症状重度主动脉瓣关闭不全患者，已有左室扩大，而收缩功能正常，可长期应用，以延长其代偿期；d. 已经手术置换瓣膜，

表2 常见ACEI类药物的药动学比较[6]

药物名称	生物利用度(%)	$t_{1/2}$ (h)	蛋白结合率(%)	活性代谢物	排泄		备注
					肾脏（%）	肝脏（%）	
雷米普利	50~60	5.1	73	雷米普利拉	60	40	食物延迟吸收
西拉普利	60	9*		西拉普利拉	>80	-	食物减少吸收15%
培哚普利	65~70	9	10~20*	培哚普利拉	75	25	可被透析清除
贝那普利	>37	0.6	96.7	贝那普利拉	>88	11~12	可被透析清除
依那普利	60	11*	-	依那普利拉	88	-	食物不影响吸收
赖诺普利	6~60	12	0		100	0	食物不影响吸收，可被透析清除
喹那普利	-	1.9	-	喹那普利拉	60	39	食物不影响吸收
福辛普利	36	12*	97~98*	福辛普利拉	44~50	46~50	食物影响吸收速率，但不影响吸收总量
卡托普利	>75	<3	25~30	二巯化物	>95	-	食物使吸收减少30%~40%

注：*其代谢活性物的参数；-无相关数据

但仍有持续左室收缩功能异常。ACEI是第一类证实能降低心力衰竭患者死亡率的药物，是治疗心力衰竭的基石。根据最近我国2006所基层医院慢性心衰患者药物治疗现状的流行病学调查，ACEI的使用率已经达到80%，但是剂量达标者不过2%[10]。

在临床应用中注意：①现有临床试验表明，心力衰竭的治疗血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）不优于ACEI。ACEI有益于CHF的治疗主要通过2个机制：a. 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统；b. 作用于激肽酶Ⅱ，抑制缓激肽的降解，提高缓激肽的水平。因此，ACEI仍是治疗心力衰竭的首选药物，当患者不能耐受ACEI时，可用ARB代替。②ARB是否能与ACEI合用以治疗心力衰竭，目前仍有争论，AMI后并发心力衰竭的患者，不宜联合使用这两类药物。③ACEI、ARB与醛固酮拮抗剂3药合用会进一步增加肾功能异常和高钾血症的危险，故不推荐合用。④关于ACEI、ARB与β受体阻滞剂3类药物的合用问题，FTITE-2和Val-HeFT试验曾经发现，在已经使用ACEI和β受体阻滞剂的患者中，加用ARB反而增高死亡率。但是VALIANT和CHARM试验均未重复上述发现。因此，这3类药物的合用问题有待进一步研究。⑤ACEI效益不依赖患者的年龄、性别、是否使用利尿剂或β受体阻滞剂。⑥应用低、中等剂量ACEI，及早加用β受体阻滞剂，既易于使患者病情稳定，又能早期发挥β受体阻滞剂降低猝死的作用和两药的协同作用。

2.2.2 治疗糖尿病伴高血压 对糖尿病伴高血压的患者应用ACEI比其他传统降压药更佳，尤以降低致死性主要终点事件发生率更显著。高血压与代谢紊乱密切相关，胰岛素抵抗可导致血糖和血脂代谢紊乱，成为心血管事件的独立危险因素。ACEI可提高患者对胰岛素的敏感性，改善胰岛素抵抗(IR)。赖诺普利对胰岛素增敏作用最强，卡托普利、依那普利、喹那普利、贝那普利和雷米普利次之[7]。大量资料显示，ACEI类亦可改善胰岛素敏感性，其中以赖诺普利增敏作用最强，卡托普利、依那普利、喹那普利、贝那普利以及雷米普利也有增敏作用，西拉普利虽无增敏作用，但仍可改善葡萄糖诱发的胰岛素反应。值得注意的是，在ACEI增敏的同时，还可降低甘油三酯和提高高密度脂蛋白胆固醇[7~11]。ACEI类药物已被证实可以减少糖尿病微血管和大血管并发症[12~14]。在胰岛素抵抗的高危人群中，应用ACEI类药物还可以防止新发糖尿病的出现[15]。

2.2.3 肾脏病中的应用 蛋白尿尤其是大量蛋白尿具有明显的肾毒性，应积极治疗。ACEI通过多种机制如改善肾小球内高压，高灌注及高滤过，改善肾小球滤过膜选择通透性而减少尿蛋白排泄，肾功能不全越严重和（或）尿蛋白越多，肾保护作用越显著，因此应该尽早给予ACEI治疗，并维持足够的时间。对于高血压肾病或糖尿病肾病患者，ACEI治疗能获得更大的受益。

2.3 尽量选择不良反应较少的药物

大多数患者对ACEI耐受良好，但也可发生几种不良反应。

2.3.1 咳嗽 咳嗽为最常见的不良反应，国外临床试验中ACEI诱发咳嗽的概率约5%~10%，国内5%~20%，主要表现为持续的刺激性干咳，夜间或卧位时加重。减量或停药即可减轻或消失。不吸烟者，特别是女性发生率较高。服用不同类型的ACEI发生咳嗽的概率也不相同。各种ACEI所致干咳的发生率分别为[16]：卡托普利1.5%~2%、贝那普利1.2%、喹那普利2%~11%、福辛普利2.2%、赖诺普利2.9%~4%、依那普利3.0%~3.5%、雷米普利0.3%~4%、米达普利4.5%。咳嗽并非剂量依赖性，通常发生在用药1周至数月之内，程度不一。咳嗽较重的患者有时需要停药，停药后干咳一般在1周内基本消失，如果咳嗽症状较严重，口服吲哚美辛(25mg tid)、舒林酸、硫酸亚铁（补充铁离子可以减少NO的合成，并减轻NO对上皮细胞的破坏作用)、氨茶碱或吸入糖皮质激素、色甘酸钠都可以明显减轻症状。在不停用ACEI的情况下加用异丙嗪12.5~25mg/d，也可缓解咳嗽[17]。国外报道，补

充铁剂可减少 ACEI 引起的干咳[7~18]，但所报道病例少，还需大量临床病例验证。

ACEI 致咳嗽的可能机制为[17]：①激肽类：由于 ACE 是参与激肽类物质分解代谢的主要酶类，因此 ACEI 能导致激肽类物质的蓄积产生刺激引起咳嗽。②血栓素 2：Umemura 发现依那普利可以增加豚鼠肺泡灌洗液中血栓素 2 的浓度，这种增加可以被吲哚美辛抑制，从而推测血栓素 2 与前列腺素 I2 之间的失平衡可能与 ACEI 诱发的咳嗽有关。③一氧化氮（NO）：有研究认为ACEI 扩张血管的作用是通过诱导 NO 合成酶而促使 NO 生成增加而实现的。NO 除了具有扩张血管的作用外，还对支气管上皮细胞有炎症刺激作用，它能对这些细胞产生病理性的破坏，在支气管哮喘和其他呼吸道疾病的发生发展中发挥作用。由此推测 ACEI 引起的咳嗽可能与支气管上皮细胞中 NO 生成增加有关。NO 合成酶的活性与体内铁离子浓度相关，补充铁离子可以减少 NO 的合成，并减轻 NO 对上皮细胞的破坏作用。④遗传易感性：由于并非所有服用 ACEI 类药物的患者都会出现咳嗽，所以可能存在着遗传因素影响了对药物的代谢。

2.3.2　低血压　几乎所有 ACEI 都引起低血压，多数无症状。少数患者发生有症状的低血压，特别是在首剂给药或加量之后。低血压最常见于压力感受器减退的老年患者，或使用大剂量利尿剂后、低钠状态、慢性心力衰竭等高血浆肾素活性的患者。小剂量应用或用药之前停用利尿剂可避免发生此类不良反应。

2.3.3　高钾血症　ACEI 抑制醛固酮分泌，可使血钾浓度升高，当患者存在发生高钾血症的危险因素时较易出现。这些因素包括慢性心力衰竭、老年、肾功能受损、糖尿病、正在服用 β 受体阻断剂、补充钾盐或合用保钾利尿剂、肝素、华法林或非甾体类抗炎药物的患者。停药以后高钾血症逐渐恢复。在使用时给予低钾饮食，与氢氯噻嗪联合使用可避免出现高钾血症。

2.3.4　急性肾功能衰竭　ACEI 类药物在肾脏功能正常或轻度损害时有保护肾脏的作用，在肾功能已有损伤时使用，可加重肾损害。ACEI 用药最初 2 个月可升高血尿素氮或肌酐水平，升幅<30%为预期反应，可继续治疗；肌酐上升过高（升幅>30%~50%）为异常反应，提示肾缺血，应停药，寻找缺血病因并设法排除，待肌酐正常后再用。肾功能异常患者使用 ACEI，以选择经肝肾双通道排泄的 ACEI 为好。肌酐>265μmol/L（3mg/dL）的患者宜慎用 ACEI[17]。

急性肾功能衰竭多发生于心力衰竭患者过度利尿、血容量低下、低钠血症、双侧肾动脉狭窄、孤立肾而肾动脉狭窄以及移植肾。老年心力衰竭患者以及原有肾脏损害的患者特别需要加强监测。临床多建议在补足血容量的情况下应用 ACEI 类药物。

2.3.5　胎儿畸形　妊娠中晚期（4~9 个月）服用 ACEI 可引起胎儿畸形，包括羊水过少、肺发育不良、胎儿生长延缓、脸及头颅发育畸形、使肾小管发育异常、新生儿无尿及新生儿死亡等。新近报道提示，妊娠初期 3 个月中服用 ACEI 也有可能引起胎儿畸形。因此 FDA 将 ACEI 类药物列入妊娠安全用药的 C 类（妊娠早期）或 D 类（妊娠中晚期）。

2.3.6　其他　ACEI 对伴有蛋白尿的肾脏疾病如糖尿病肾病具有明显的肾脏保护作用，可改善肾小球内高压、高灌注和高滤过，可减少蛋白尿；但 ACEI 也可引起蛋白尿。血管性水肿比较罕见，但有致命危险。其症状不一，从轻度胃肠功能紊乱（恶心、呕吐、腹泻、肠绞痛）到发生喉头水肿而呼吸困难及死亡，多发生在治疗第 1 个月内，也有治疗 1 周内出现。主要出现在肢体、脸、黏膜、声门或喉部水肿。其机制可能与免疫或遗传因素等有关[19]，一旦疑为血管性水肿后应立即停药，并终生避免应用所有 ACEI 类药。ACEI 可引起皮肤过敏反应，如玫瑰糠样皮疹，瘙痒性皮肤红斑及荨麻疹等。有的患者在服用 ACEI 后会有特殊的臭味，味觉降低或消失，或有金属味样感，尤其使

用含巯基的卡托普利时最为常见。部分患者会出现头痛、头晕、注意力不集中、视觉模糊、耳鸣、嗜睡等脑供血不足的症状，这是由收缩压过度降低引起的。其他还包括肝脏毒性（罕见）、一定程度的贫血或白细胞和粒细胞减少，ACEI 可延长锂在体内的代谢，长期合用可引起锂中毒。

因此，血管性水肿、ACEI 过敏、妊娠和双侧肾动脉狭窄为 ACEI 绝对禁忌证。育龄妇女可以使用 ACEI，但一旦怀疑妊娠或诊断妊娠即应停用。ACEI 治疗期间发生低血压（收缩压<90mmHg）时，若患者无症状仍可使用。血钾升高到>6.0mmol/L 或者血肌酐增加>50%或高于 265μmol/L（3mg/dL）时应停用 ACEI[20]。轻度肾功能不全（肌酐<265μmol/L、轻度高钾血症（≤6.0mmol/L）或相对低血压（收缩压低至 90mmHg）不是 ACEI 治疗的禁忌证，但应注意监测肾功能。

2.4 合理利用有利的药物相互作用，避免不良的药物相互作用

2.4.1 ACEI 与利尿剂 两类药物有良好的协同作用，可明显提高降压效果，保持降压效果的稳定性，还可减少利尿剂引起的高肾素血症以及对血尿酸及血糖的不良影响，而排钾利尿剂则可拮抗 ACEI 的高钾倾向。两者的复方制剂更有利于提高患者的依从性，从而提高降压效果和高血压的控制率，几乎不增加不良反应[21]。

2.4.2 ACEI 与醛固酮拮抗剂 试验结果表明[22]，虽然 ACEI 可对抗 RAAS 的作用，但长期使用可以发生醛固酮“逃逸”，即 AngⅡ浓度正常而醛固酮水平升高。因此，单用 ACEI 治疗心衰，不能完全阻断心衰时神经、体液对心血管系统的有害作用，合用醛固酮拮抗剂，可起到较好的协同作用。

2.4.3 ACEI 与硝酸酯类药物 硝酸酯类药物易发生耐药，其机制可能为 cGMP 下降。ACEI 可使缓激肽降解减少，缓激肽在内皮 β_1 受体部位堆积，促使内皮 NO 生成增多，NO 可通过旁分泌快速弥散到邻近平滑肌细胞，使 cGMP 水平增高，从而克服硝酸酯类耐药。

2.4.4 其他 氯化钾、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、补钾剂或含钾盐的物质合用 ACEI 会引起高钾血症，并可能伴随心律不齐，严重时可出现心脏停跳。因此要避免合用，并密切监测血钾水平，当血钾≥5.5mol/L 时，要减少用量，或及时停用 ACEI 类药物；阿司匹林剂量超过 300mg 时可降低 ACEI 的降压作用，但有时联合使用 ACEI 和阿司匹林的总获益可能超过其中的不良反应。

【参考文献】

[1] 官玉红，李仁立. 缓激肽与心血管疾病. 心血管病学进展 (Suppl.)，2005，26：39-42

[2] 刘新林，李玉明. 缓激肽 β 受体与高血压研究进展. 武警医学，2006，17 (3)：219-221

[3] 汪涛，康毅，娄建石. 激肽释放酶-激肽系统的心血管领域研究进展. 中国药理学与毒理学杂志，2003，17 (6)：466-470

[4] 杨进刚，胡大一. 血管紧张素转换酶抑制剂与肾功能的临床评价. 中国医院用药评价与分析，2004，4 (4)：198-201

[5] 吴素芳，杨少辉，于晓. 血管紧张素转化酶抑制剂的应用与评价. 中国医刊，2007，42 (1)：65-67

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知. 北京：人民卫生出版社，2005：189-198

[7] 周颖，鲁云兰. 血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用进展. 中国新药杂志，2003，12 (11)：895-899

[8] 施仲伟. 血管紧张素转换酶抑制剂在心力衰竭中的应用仍需加强. 中华心血管病杂志，2006，34(9)：771-774

[9] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. 中华心血管病杂志，2002, 30 (1)：7-23

[10] 许玉韵. 2004 年心血管疾病防治回顾并展望2005 年. 中国医药导刊，2005，7：1-5

[11] 宋执敬，楚建民，任续功，等. 培哚普利对高血压患者脂代谢的影响. 中国循环杂志，1998；13 (2)：102

[12] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. Hypertension, 2001, 37: 1053-1059

[13] McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR. Mechanisms by which angiotensinconverting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. Am J Cardiol, 2003, 91: H30-H37

（下转第 62 页）

2，主要不良反应表现为寒颤、高热、胸闷、心慌、呼吸困难等过敏样反应。分析其原因，中药注射剂成分复杂，各厂家在药物有效成分提取和杂质的去除程度上也有差异，在储存或输液过程中可因温度、pH值的改变或发生氧化、聚合反应而导致不溶性微粒的增多[2]。这些杂质和不溶性微粒可能是引起过敏反应的因素之一。值得注意的是排在第3位的各种大输液，有17例，包括7个品种，而且相对集中在某一时间段，当时已作了积极处理，及时更换同一批号的注射液体，并与生产厂家作了及时沟通，积极查找原因，避免再集中出现类似现象。

心血管类药物及解热镇痛类药物出现的ADR频次位于第4、5位，也与相关系统患病率及临床用药频率较高有关，并有较高的合并用药情况。笔者在日常的ADR监测工作及本调查结果中发现，有过敏史的患者重复使用解热镇痛类药物出现关联性评价为肯定的病例较多，并多为自行服药。此现象提示医药人员应重视对用药人群的用药指导，让患者及家属清楚地了解并警惕自己的药物过敏史及家族史，以杜绝同一ADR现象重复发生。

3.2 ADR的临床表现

表2中显示ADR涉及的器官/系统以皮肤及其附件的临床表现最常见，占52.91%，这与皮肤科医生报道比例较多有一定关系。其次为免疫系统，占33.01%。大多为静脉用药时出现的过敏样反应。说明静脉用药在临床应用的普遍性，出现的ADR也就相应增多，提示应加强监测静脉用药的必要性、合理性及安全性。

严重ADR病例中1例死亡患者为老年男性，有个人及家族药物过敏史，患慢性丙肝，有肝硬化病史、慢性溃疡病史、高血压病史、多发脑梗死病史等多系统疾患，长期用药，身体状况极差。因口腔溃疡加服红霉素肠溶胶囊后致剥脱性皮炎7d后就诊入院，虽经积极救治，仍继发感染、肾功能衰竭等，抢救无效死亡。此病例提示，过敏体质及身体状况差的患者对以前未用过的药物需谨慎使用，如确需用药应加强监测，出现不良征兆及时停药，及时处理，争取将ADR的危害降至最小。

综上所述，临床医药人员加强ADR监测、报告并定期汇总、分析及信息反馈是非常必要的。对引起多发、严重ADR的药物应引起临床高度重视，可采取重点或集中监测的方法，为临床用药提供依据，以提高安全、合理用药的水平。

【参考文献】

[1] 李荔，杨静. 我院456例药物不良反应分析. 中国新药杂志，2005，14（5）：642-644

[2] 张跃文、时莉峰、李建平，等. 111例双黄连过敏反应文献分析. 药物不良反应杂志，2005，（2）：100-103

（上接第41页）

[14] Yamagishi S, Takenaka K, Inoue H. Role of insulin-sensitizing property of telmisartan, a commercially available angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker in preventing the development of atrial fibrillation. Med Hypotheses, 2006, 66：118-120

[15] Gillespie EL, White CM, KardasM, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin Ⅱ type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005, 28：2261-2266

[16] 傅宏义，孙艳. 血管紧张素转换酶抑制剂的研究进展. 药物不良反应杂志，2001，3（2）：73-75

[17] 叶阮健. 血管紧张素转换酶抑制剂导致咳嗽. 中国临床医生杂志，2007，35（1）：17-18

[18] Lee SC. Park SW, Kim DK, et al. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors. Hypertension, 2001, 38（8）：166-170

[19] 刚宏林，苏云明. 血管紧张素转换酶抑制剂药的临床应用及不良反应. 中国药师，2005，8（8）：685-687

[20] 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏疾病中正确应用的专家协会组. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏疾病中正确应用的专家共识. 中华肾脏病杂志，2006，22（1）：57-58

[21] 胡大一. 从JNC6到JNC7看ACEI及其与噻嗪类利尿剂合用在高血压治疗中的重要地位. 临床心血管病杂志，2003，19（7）：385

[22] 吴文静，王晓筠. ACEI类药物临床应用研究的新进展. 中日友好医院学报，2004，18（5）：307-309