

## · 综 述 ·

## 硝酸酯类药物耐药性评价方法的研究进展

韩 杨<sup>1</sup>, 贾大林<sup>1\*</sup>, 夏 霏<sup>2</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院 心内科, 辽宁 沈阳 110022

2. 辽宁省人民医院 心内科, 辽宁 沈阳 110016

**摘 要:** 硝酸酯类药物具有扩张冠状动脉和外周动静脉的作用, 能够有效改善心肌缺血, 缓解心绞痛症状, 减轻心脏负荷, 被广泛应用于心血管疾病的治疗。但长期使用硝酸酯类药物可产生耐药性, 导致抗心绞痛等临床疗效减弱。目前, 评价硝酸酯耐药方法的研究很多, 主要有观察抗心绞痛作用、踏车运动试验、测量外周动脉扩张程度、前臂体积描记法、测量血浆中一些因子水平的变化、直接测量冠状动脉血管的扩张程度等方法在临床上得到应用。各种方法均有其优缺点, 在临床工作中应根据实际情况, 多方面多手段个体化评估硝酸酯类耐药性, 从而得到最大临床收益。

**关键词:** 硝酸酯类药物; 耐药性; 评价方法

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)05-0723-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.05.036

## Research progress on resistance evaluation methods of nitrates

HAN Yang<sup>1</sup>, JIA Da-lin<sup>1</sup>, XIA Fei<sup>2</sup>

1. Department of Cardiology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

2. Department of Cardiology, The People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China

**Abstract:** Nitrates have the effects of dilating coronary artery and peripheral and vein, and can effectively improve myocardial ischemia, relieve angina pectoris, and reduce cardiac load. Therefore, nitrates are widely used in treatment of cardiovascular diseases. But the long-term use of nitrates may cause resistance and weaken the effect of anti-angina pectoris. At present, there are many methods evaluating the nitrate tolerance, such as observing anti-anginal effects, bicycle ergometer test, measuring the dilation of peripheral artery, forearm plethysmography, measuring the changes of some factor levels in plasma, and directly measuring the dilation of coronary artery blood vessel used in clinic. These methods have their own advantages and disadvantages. More aspects and methods should be taken in evaluating the resistance of nitrates individually to make the maximal clinical benefit.

**Key words:** nitrates; drug tolerance; evaluation methods

硝酸酯类药物是在治疗心血管疾病中最古老并且使用最为广泛的一线药物, 临床常用的静脉给药剂型包括硝酸甘油、硝酸异山梨酯、5-单硝酸异山梨酯等。尽管该类药物治疗明确, 但长期使用可导致耐药性的出现, 给临床治疗带来诸多问题及困扰。Laws 早在 1898 年就提出了硝酸酯耐药的概念。近年来对硝酸酯类药物耐药性机制的研究已取得一定的进展, 从传统的巯基耗竭机制、神经体液调节、

超氧阴离子 ( $O_2^{\cdot-}$ ) 增加到乙醛脱氢酶 2 活性被抑制等各种新学说<sup>[1-4]</sup>, 其在分子学领域取得了一定的进展。近年来研究报道、专家共识等指出<sup>[5-7]</sup>, 持续静脉给予硝酸酯类药物 48~72 h 后, 其抗心肌缺血、扩血管效应降低或消失, 即产生耐药性, 建议首选偏心、间歇给药的方式, 持续静脉用药不超过 72 h。在实际的临床工作中, 由于患者症状的程度和发病频率不同, 用药方法也不尽相同。这更加需要临床

收稿日期: 2016-01-19

作者简介: 韩 杨, 女, 硕士, 住院医师, 工作于中国医科大学附属一院心内科。Tel: 13840209681 E-mail: han\_yang86@126.com

\*通信作者 贾大林, 男, 博士, 教授, 工作于中国医科大学附属一院心内科。Tel: 13998802270 E-mail: jdl2001@263.net

医生及时并准确的观察到耐药性的出现,调整用药方法,从而为患者带来更大受益。目前,评价硝酸酯耐药方法的研究很多,主要有观察抗心绞痛作用、踏车运动试验、测量外周动脉扩张程度、前臂体积描记法、测量血浆中一些因子水平的变化、直接测量冠状动脉血管的扩张程度等方法在临床上得到应用。各种方法均有其优缺点,在临床工作中应根据实际情况,多方面多手段个体化评估硝酸酯类耐药性,从而得到最大临床收益。

### 1 观察抗心绞痛作用

由于硝酸酯类药物可明确改善心肌缺血,减少心绞痛症状的发生。当耐药性出现时,抗心绞痛的疗效会相应减弱。所以从临床症状出发,记录应用硝酸酯类药物前后,以及使用后一定时间的每日心绞痛发作次数、持续时间以及为控制心绞痛而所需硝酸酯类药物的用量。当上述情况无明确减少,甚至较前增加,一般可考虑为出现耐药性。此种评价方法方便观察,容易记录,但主观性较强,有失客观性,准确性较差。

### 2 踏车运动试验

运动试验阳性是临床上用来诊断冠心病比较有力的检查。曾有研究应用该项检查时的运动时间来评价药物耐药性。Parker 等<sup>[8]</sup>间断给予冠心病患者硝酸甘油贴片每天 12 h,持续应用 30 d,并设置对照安慰剂组。进行运动试验,发现该给药方法可明显增加患者的运动时间,并且心电图 ST 段下移有明显改善,并没有出现明显耐药现象。说明间断而规律应用硝酸酯药物扩冠治疗后,心肌缺血得到一定改善,使患者的活动耐力增加。而耐药性的出现可使运动时间延长不明显甚至减少。该评价方法理论依据充分,运动时间计算较为方便,但也受患者主观性所影响,容易影响到数据的准确性。

### 3 测量外周动脉扩张程度

硝酸酯类药物抗心绞痛的主要临床机制是其扩冠作用,同时,硝酸酯类药物对外周血管也具有扩张作用。因此,有研究通过测量外周动脉间接反映其扩张冠状动脉血管效应<sup>[9]</sup>:研究者纳入了无症状性心肌缺血的患者为研究对象,两组患者均服用硝酸异山梨酯片,其中一组加用卡托普利,并在用药前、用药 10 d 后进行肱动脉超声检查,测量含服硝酸异山梨酯片前及其 15 min 后肱动脉内径的变化。结果发现治疗前两组均有明显扩张,治疗后加用卡托普利组扩张较明显 ( $P < 0.05$ ),但两组的扩张程

度均有下降,提示两组均产生一定耐药性,但加用卡托普利可有一定程度的改善。通过测量外周动脉的扩张程度可在一定程度上反映硝酸酯类药物的耐药性。

另外,还有一些学者将肱动脉超声与运动试验相结合的方式共同评价<sup>[10]</sup>。该研究纳入冠心病患者,将硝酸异山梨酯片按每 12 小时 1 次和每 6 小时 1 次不同的给药周期分为治疗组和对照组,在治疗前、后分别进行肱动脉血管超声观察血管内径对该药含服后反应及其平板运动试验。结果表明治疗前两组在硝酸异山梨酯片含服后肱动脉内径均显著增加,而治疗后治疗组患者组肱动脉内径显著增加,对照组则增加不明显。与治疗前比较,治疗后对照组患者运动诱发各导联 ST 段缺血型下移之和及运动时间无明显改善,而治疗组 ST 段下移之和明显减少、运动时间显著性增加。虽然肱动脉与冠状动脉反应相似,但不能完全替代冠状动脉对硝酸酯药物的反应。尽管应用超声测量外周血管扩张程度评价硝酸酯类药物的耐药性比较简便、廉价、易操作,但此方法仍有精确性方面稍差等局限性。

### 4 前臂体积描记法

Katz 等<sup>[11]</sup>认为同时应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物可减少应用硝酸酯类耐药性的发生,通过给使用硝酸酯类药物的患者分别应用依那普利、卡托普利和安慰剂,治疗一段时间后,采用前臂体积描记的方法,测量舌下含服硝酸甘油前后各组患者的前臂静脉流量的变化,进一步来评价硝酸酯药物耐药性。结果表明应用 ACEI 类药物可减少硝酸酯类药物耐药的发生。该方法为无创性的,但是测量的是静脉的体积和流量的变化,不能够直接反映动脉。

### 5 测量血浆中一些因子水平的变化

硝酸酯类药物进入人体后可抑制一些血浆中的物质,使其在体内的水平发生变化。硝酸酯类药物存在抗血小板作用,Watanabe 等<sup>[12]</sup>研究指出可以通过放射免疫分析的方法测量血小板 cGMP 值,发现患者体内血小板 cGMP 的水平在应用硝酸酯类药物后有一定的升高。结果表明血小板 cGMP 的水平可以间接反映患者服用硝酸酯类药物后的效应以及是否发生了耐药性。另外可测量血浆血管紧张素 II (AngII)、内皮素-1 (ET-1)、超氧化物歧化酶 (SOD)、一氧化氮 (NO) 的变化<sup>[13]</sup>,也可以从一定程度上来间接反映硝酸酯类药物的耐药。该评价方法从分

子水平来评价耐药程度,较可靠,数据明确,但因化验指标受多种药物及生化因子影响,特异性较差,另外,许多化验结果需要经过一段时间才能得出结果,费用昂贵,实用性较差,并且有创检查。

## 6 直接测量冠状动脉血管的扩张程度

在临床治疗中,硝酸酯类药物更多应用于冠心病患者的扩张冠状动脉中,观察在应用硝酸酯类药物一段时间后,冠状动脉造影的条件下,直接测量冠状动脉内注入硝酸酯类药物前后冠状动脉血管的扩张程度。更为直观及准确地反映血管对硝酸酯类药物的耐药及耐药程度。Kai 等<sup>[14]</sup>研究长期持续静脉给予硝酸异山梨酯注射液的冠心病患者所产生耐药的情况,在给予治疗后,分别在用药后 1 h、2 d、5 d 后进行冠脉造影术检查,术中冠脉内注射硝酸异山梨酯注射液 1 mg,测量冠脉血管扩张程度。研究表明持续给药时间越长,冠脉的扩张程度越低,表示耐药性越明显,用药 5 d 时出现最明显的耐药。Watanabe 等<sup>[12]</sup>的研究中,同样也应用冠脉造影的方法来检查患者冠脉血管的病变程度,检测患者是否已存在硝酸酯类药物耐药,对临床治疗来讲有很好的指导作用,并可根据测量结果来调整用药方案和给药计划等。其方法中明确指出采用定量冠状动脉造影(QCA)这种国际认可的测量冠状动脉血管直径的标准方法,准确评价冠状动脉的直径,记录冠状动脉内注入硝酸甘油前后的直径,并计算其扩张度。此种方法较血管彩超的方法更为准确并且直观。利用患者行冠脉造影的期间,只需要几分钟的时间便可明确该患者是否已存在硝酸酯类耐药,对医生及患者而言都是一种比较好的方法。

硝酸酯类药物可以起到迅速扩张冠状动脉的作用,从而尽快恢复心肌缺血部位的供血,如果心肌供血得不到改善,可发展为心肌梗死,所以,合理的应用硝酸酯类药物可以挽救患者的生命。快速准确的评价患者应用硝酸酯类药物是否已经耐药对于临床治疗具有非常重要的意义。在心血管介入技术飞速发展的今天,大多数的冠心病住院患者于入院治疗时便开始使用硝酸酯类药物。

另外,目前临床上对于静脉应用硝酸酯类药物的给药方法不尽相同,通过此种方法可以来评价多种方案,收集大样本临床病例,统计出各种给药方法所产生的血管扩张程度,通过科学的统计学方法,比对哪种用药方案可以延迟耐药性的发生,以延长硝酸酯类药物临床的作用时间。

## 7 防止耐药性的发生

硝酸酯类药物耐药性的存在促使各国学者去寻找防止耐药性的方法。目前专家共识认为间断给予硝酸酯类药物可以避免其耐药性发生,而近年来的许多研究提出,临床上经常应用心血管疾病治疗的 ACEI 类药物<sup>[11]</sup>、降脂药物<sup>[15]</sup>、抗氧化剂<sup>[16]</sup>等药物均有一定的预防并延缓硝酸酯类药物耐药性发生的作用,但还需大量的临床试验加以证明。

## 8 结语

硝酸酯类药物在心血管疾病的药物治疗中占有重要的地位,通过其扩张血管的作用来缓解心绞痛、减轻心脏负荷等,主要在急性冠脉综合征、急性心衰、慢性心衰加重期、高血压急症、冠状动脉搭桥术围手术期或冠脉造影及介入术中应用。近年来有研究表明硝酸酯类药物有缺血预适应、对缺血后再灌注损伤心肌的保护作用<sup>[17]</sup>,但长期使用导致的耐药性的出现仍然是临床医生难以攻克的一大难题。患者的个体化差异及病变程度的不同,导致并非所有患者都在持续使用 48 h 后产生耐药性,所以适时的进行耐药性的评估,对于临床治疗有着重要的意义,可根据实际情况选用上述几种评价方法。此外,对于血流储备分数、光学相干断层成像、血管内超声等介入技术的发展,以及基因学领域的发展,QCA 测量血管扩张程度的方法也逐渐落伍,但这些新技术的经济费用较为昂贵。如何方便、准确快捷的评估硝酸酯类药物的耐药性,更好的发挥硝酸酯类药物的药物作用,仍有待进一步的研究和实验论证。

## 参考文献

- [1] Klemenska E, Beresewicz A. Bioactivation of organic nitrates and the mechanism of nitrate tolerance [J]. *Cardiol J*, 2009, 16(1): 11-19.
- [2] 李 剑, 施海明. 超氧阴离子与硝酸酯类药物耐药 [J]. *心血管病学进展*, 2004, 25(4): 296-298.
- [3] 郝盼盼, 陈玉国, 张 运. 乙醛脱氢酶 2 与硝酸酯耐药关系的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(1): 50-52.
- [4] Daiber A, Oelze M, Coldewey M, et al. Oxidative stress and mitochondrial aldehyde dehydrogenase activity: a comparison of pentaerythritol tetranitrate with other organic nitrates [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(6): 1372-1382.
- [5] 杨俊芹, 申建民, 梁春华, 等. 不同剂型与剂量硝酸酯

- 类药物分时给药方案比较研究 [J]. 河北医药, 2008, 30(10): 1558.
- [6] 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. 硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(9): 770-777.
- [7] 周广义, 王观春. 硝酸酯耐药对策研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(13): 1078-1079.
- [8] Parker J O, Amies D, Mark H, *et al.* Coronary heart disease/platelet activation/myocardial infarction: intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris: clinically effective without tolerance or rebound [J]. *Circulation*, 1995, 91(5): 1368-1374.
- [9] 许卫国, 许贤德, 宋少光. 肱动脉血管超声评价卡托普利对硝酸酯类耐药性的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2001, 9(2): 106-107.
- [10] 庄汉屏, 余国龙. 肱动脉血管超声运动试验对冠心病硝酸酯类耐药性评价 [J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(5): 371-373.
- [11] Katz R J, Levy W S, Buff L, *et al.* Prevention of nitrate tolerance with angiotension converting enzyme inhibitors [J]. *Circulation*, 1991, 83(4): 1271-1277.
- [12] Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, *et al.* Platelet cyclic GMP. A potentially useful indicator to evaluate the effects of nitroglycerin and nitrate tolerance [J]. *Circulation*, 1993, 88(1): 29-36.
- [13] 王 静, 吴时达, 陈守春, 等. 复方丹参注射液对冠心病患者硝酸酯耐药的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1): 25-29.
- [14] Kai H, Yamaoto H, Noma M, *et al.* Effects of continuous intravenous infusion of isosorbide dinitrate on development of tolerance to vasodilating action in human epicardial coronary arteries [J]. *Am Heart J*, 1994, 128(2): 230-236.
- [15] Liuni A, Luca M C, Di Stolfo G, *et al.* Coadministration of atorvastatin prevents nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and nitrate tolerance in healthy humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(1): 93-98.
- [16] 李向斌, 陈小影, 肖 纯. 叶酸防止硝酸酯类药物耐药的临床观察 [J]. 中国医师杂志, 2003, 5(4): 546-547.
- [17] 吴 娜, 宋达琳, 蔡尚郎. 硝酸酯后处理对心脏缺血再灌注损伤心肌保护的研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2015, 24(5): 540-543.