

- higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 109:52.
- [16] Roberts CW, Orkin SH. The SW1/SNF complex-chromatin and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4:133.
- [17] Gore SD, Weng LJ, Zhai S, et al. Impact of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7:2330.
- [18] Gore SD, Weng LJ, Figg WD, et al. Impact of prolonged infusions of the putative differentiating agent sodium phenylbutyrate on myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8:963.
- [19] Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid[J]. *Blood*, 2004, 104:1266.
- [20] Trus MR, Yang L, Suarez Saiz F, et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2005, 19:1161.
- [21] Kuendgen A, Schmid M, Knipp S, et al. Valproic acid achieves high response rates in patients with low-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2005, 106:233.
- [22] Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106:112.
- [23] Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, et al. A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2005, 105:959.
- [24] Gojo I, Jiemjit A, Trepel JB, et al. Phase 1 and pharmacologic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in adults with refractory and relapsed acute leukemias[J]. *Blood*, 2007, 109:2781.
- [25] Giles F, Fischer T, Cortes J, et al. A phase 1 study of intravenous LBH589, a novel cinnamic hydroxamic acid analogue histone deacetylase inhibitor, in patients with refractory hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:4628.
- [26] Fournel M, Bondils C, Hou Y, et al. MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor, has broad spectrum antitumor activity in vitro and vivo [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7:759.
- [27] Garcia-Manero G, Assouline S, Cortes J, et al. Phase 1 study of the oral isotype specific histone deacetylase inhibitor MGCD0103 in leukemia [J]. *Blood*, 2008, 112:981.
- [28] Garcia-Manero G, Yang H, Bueso-Ramos C, et al. Phasevorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid^[SAHA]) in patients with advanced leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111:1060.

(收稿日期:2009-09-28 修回日期:2009-11-27)

· 综 述 ·

肾素抑制剂在糖尿病中的应用研究进展

张仙娇 综述, 李著华 审校

(四川省泸州医学院病理生理学教研室 646000)

关键词: 肾素抑制剂; 糖尿病

中图分类号: R587.105

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1296-03

糖尿病是由复杂发病机制引起的体内胰岛素绝对或相对不足, 导致糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱, 并以慢性高血糖为主要临床表现的全身性疾病。其慢性并发症包括微血管病变(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变), 大血管病变(冠状动脉、脑血管、外周血管)及神经病变。很多临床研究显示, 局部或整体的肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)失调在糖尿病慢性并发症中发挥重要作用, 调节 RAS 是防治糖尿病并发症的重要途径。本文对肾素抑制剂——阿利吉仑(aliskiren)在糖尿病的心血管和肾脏并发症中的应用及器官保护作用的研究进展做一综述。

1 肾素抑制剂——阿利吉仑

肾素抑制剂是直接抑制肾素活性、减少血管紧张素生成的一种重要药物, 它从源头阻断肾素血管紧张素系统的异常活动, 使阻断更直接、更有效。关于对肾素抑制剂的研究已经持续了近 50 年, 早期研发的肾素抑制剂由于口服的生物利用率低、药效持续时间短、费用高昂等因素仅仅停留在实验研究阶

段, 最新一代的肾素抑制剂——阿利吉仑克服了以上缺点, 已成功应用于临床。

1.1 分子结构 阿利吉仑是一种高选择性、高亲和力的非肽类肾素抑制剂, 其分子式为: $C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot 0.5C_4H_4O_4$, 由 2(S), 4(S), 5(s), 7(s)-N-(2-甲氧酰-2-甲基丙基)-5-氨基-4-氢氧根-2, 7-双重丙基-8-[4 甲氧基-3-(3-甲氧基, 丙氧基)-苯基]组成的八酰胺半延胡索酸盐^[1-2]。

1.2 作用机制 阿利吉仑作用于 RAS 的第一限速步骤, 与肾素/肾素原结合, 使其发生构象改变, 减少血管紧张素原(AT-0)向血管紧张素 I (Ang I) 转化, 从而阻断其作用, 使血浆肾素活性、Ang I、Ang II 水平降低, 降低血浆和尿中的醛甾酮水平, 促进尿钠排泄, 而对尿钾排泄无影响^[3]。

1.3 药代动力学 阿利吉仑水溶性高($>350 \text{ mg/mL}$, $\text{pH}=7.4$), 口服后吸收迅速, 在体内不受肽酶分解, 主要由胆道系统排泄, 不足 1% 由泌尿系统排泄, 半衰期 20~45 h^[2, 4]。正常志愿者和 2 型糖尿病患者的药代动力学相似^[5], 可以安全地用于

有肾脏疾病和肝脏损害^[6]的患者。与匹格列酮、二甲双胍^[7]、华法林^[8]、洛伐他汀、阿替洛尔、西米替丁^[9]、地高辛^[10]等药物同时应用无相互影响。

2 在糖尿病中的应用

糖尿病患者机体内环境紊乱, RAS 激活, 引起血管收缩, 醛固酮释放, 血管重构, 氧化应激, 促进炎症反应, 致动脉粥样硬化及血栓形成^[11]。动物实验证明, 肾素和肾素原可以通过受体直接发挥血管紧张素的作用, 肾素受体的过度表达可以使血压升高, 血浆醛固酮升高, 肾皮质的环氧化酶-2 表达增加^[12]。对于糖尿病患者来说, 肾素受体表达的量代表了微血管并发症发生的危险性, 肾素抑制剂从源头阻断 RAS, 因而可以控制糖尿病并发症的发生发展。阿利吉仑是肾素抑制剂的代表药物, 在糖尿病中的应用已经处于临床应用研究阶段, 主要研究集中在对糖尿病肾病、糖尿病并发高血压和靶器官的保护作用等方面。

2.1 在糖尿病肾病中的肾脏保护作用 Ichihara 等^[13]研究发现, 阻断肾素原与受体结合可以阻断 RAS 的作用, 延缓糖尿病肾病的进展。Persson 等^[14]以尿蛋白肌酐比(UACR)作为肾脏保护的最终指标, 研究阿利吉仑对糖尿病肾病患者中的肾脏保护作用, 选择 15 例糖尿病肾病患者探索了阿利吉仑的抗高血压和降低尿蛋白的时间关系, 实验开始完全不用药 4 周, 接下来每天应用阿利吉仑 300 mg 和呋塞米 20 mg 共 28 d, 随后 4 周停止治疗。UACR 在治疗 2~4 d 下降了 17%, 治疗 28 d 后下降了 44%; 收缩压在治疗第 7 天下降 6 mm Hg, 治疗第 14 天血压下降了 8 mm Hg。收缩压的降低和 UACR 的改变在时间上不同步, 而且, 停用阿利吉仑后, UACR 继续在基线以下 12 d, 而收缩压在停药 3 d 后就接近了基线水平^[14]。Persson 等^[15]选取 24 例 2 型糖尿病伴发蛋白尿患者, 随机分成安慰剂组、阿利吉仑组、依贝沙坦组和阿利吉仑与依贝沙坦联合用药组, 以每天 300 mg 治疗 2 个月, 发现联合用药可以明显改善 UACR, 并且比单一用药更有效。

Parving 等^[16]选择 599 例 2 型糖尿病并发肾病患者以阿利吉仑治疗, 研究其降低尿蛋白的作用, 在刚开始的 12~14 周, 所有的参与者服用氯沙坦 100 mg 加抗高血压治疗使血压小于 130/80 mm Hg。在双盲期间, 患者被随机分到安慰剂组和阿利吉仑组治疗 24 周, 前 12 周患者服用阿利吉仑 150 mg/d, 后 12 周规律加量至 300 mg/d。第 24 周后, 阿利吉仑组的患者 UACR 比安慰剂组降低了 20%; 收缩压和舒张压都低于安慰剂组, 蛋白尿与血压的改变相关性不大, 证明阿利吉仑对 2 型糖尿病和肾病有独立的肾脏保护作用。

2.2 在糖尿病并发高血压中的临床研究 在血压控制相同的情况下, 糖尿病患者有更高的心血管危重病的发生率, 所以, 对于糖尿病患者严格控制血压非常关键。Oparil 等^[17]采用随机、双盲、平行组、多中心实验对 1 797 例糖尿病并发高血压患者的研究显示: 每日 1 次阿利吉仑 150 或 300 mg 联合缬沙坦 160 或 320 mg 可以降低患者的收缩压和舒张压, 以联合用药的疗效最明显。Uresin 等^[18]则对 837 例 1 型和 2 型糖尿病并发高血压患者以每日 1 次阿利吉仑 150 或 300 mg 加雷米普利 5 或 10 mg 治疗, 结果显示可以明显降低舒张压, 而且比单独使用阿利吉仑 150 mg 或单独使用雷米普利 5 mg 更有效。Villamil 等^[19]对 2 776 例高血压患者和糖尿病并发高血压患者应用阿利吉仑每天 150 或 300 mg 联合利尿剂氢氯噻嗪 12.5 或 25 mg, 也显示联合用药比单一用药更有效。

2.3 在糖尿病中的器官保护作用 许多研究显示阿利吉仑对

糖尿病患者及糖尿病并发高血压的肾脏和心脏有保护作用。Pilz 等^[20]认为阿利吉仑对带有人类肾素和血管紧张素基因的转基因鼠的肾脏和心脏的损害有保护作用。以前的研究认为这种转基因鼠用药物治疗最多存活 7~8 周时间。Pilz 等^[20]从第 6 周到第 9 周对转基因鼠应用阿利吉仑(0.3 和 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 缬沙坦(1 和 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 结果显示, 未治疗的动物全部死亡, 而应用了阿利吉仑或缬沙坦的转基因鼠全部存活, 且剂量越高对心、肾功能的保护作用越显著。

在大鼠糖尿病肾病的研究中发现, 阿利吉仑可以通过抑制 RAS 减慢糖尿病肾病肾纤维化的进程, 延缓终末期肾病的发生。Feldman 等^[21]研究显示, 阿利吉仑可以降低大鼠糖尿病肾病的尿蛋白, 并可以明显抑制肾素受体和 AT1 受体在肾脏的表达, 用药 10 周后肾小球、肾小管、皮质血管的肾素受体表达减弱, 说明该药物对肾脏具有明显的保护作用。

综上所述, 肾素抑制剂——阿利吉仑作为新型、有效、特异的 RAS 抑制剂, 为糖尿病的辅助治疗提供了新途径, 但应用于糖尿病患者的远期疗效尚需大规模的临床实验探索。该药是否能降低糖尿病患者的心血管和肾脏并发症的发生率、死亡率及对糖尿病血液流变学^[22]影响等均待进行研究; 对糖尿病慢性并发症中器官保护的机制以及作用机制也有待更加深入的研究。

参考文献:

- [1] Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308:698.
- [2] Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril [J]. *Hypertension*, 2002, 39:E1.
- [3] Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, 3:389.
- [4] Eder J, Hommel U, Cumin F, et al. Aspartic proteases in drug discovery [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13:271.
- [5] Zhao C, Vaidyanathan S, Yeh CM, et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45:1125.
- [6] Vaidyanathan S, Warren V, Yeh C, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment [J]. *Clin Pharmacol*, 2007, 47:192.
- [7] Vaidyanathan S. A study of pharmacokinetic interaction with the direct renin inhibitor aliskiren with metformin, pioglitazone, and fenofibrate in healthy subjects [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(8):2313.
- [8] Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacol*, 2004, 58:433.
- [9] Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, et al. Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine [J]. *Clin*

- Pharmacol Ther, 2005, 43: 527.
- [10] Castells L, Vargas V, Allende H, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 43: 53.
- [11] Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension; role of angiotensin II [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2005, 14: 125.
- [12] Danser AH. Novel drugs targeting hypertension; renin inhibitors[J]. Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50: 105.
- [13] Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin[J]. Clin Invest, 2004, 114: 1128.
- [14] Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes[J]. Kidney Int, 2008, 73: 1419.
- [15] Persson FP, Rossing H, Reinhard T, et al. Renoprotective effects of direct renin inhibition compared to and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria[J]. Diabetologia, 2008, 51: S492.
- [16] Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl Med, 2008, 358: 2433.
- [17] Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension; a randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2007, 370: 221.
- [18] Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension [J]. Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2007, 8: 190.
- [19] Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide [J]. Hypertension, 2007, 25: 217.
- [20] Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats [J]. Hypertension, 2005, 46: 569.
- [21] Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats [J]. Hypertension, 2008, 52: 130.
- [22] 陆筱云, 练向阳, 王敏. 糖尿病患者血液流变学改变与分析[J]. 重庆医学, 2006, 35(2): 162.

(收稿日期: 2009-09-18 修回日期: 2009-10-19)

· 综 述 ·

血小板输注无效及其预防和治疗

周 燕 综述, 申卫东 审校

(南宁市中心血站 530003)

关键词: 血小板; 无效; 预防; 治疗

中图分类号: R457.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)10-1298-03

近年来,随着成分输血在临床上的不断推广和应用,血小板输注治疗有了突飞猛进的发展,现已成为血液病及肿瘤患者的有效支持疗法。但长期接受血小板支持治疗和多次输血的患者极易产生同种免疫,导致血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR)。PTR是输血领域一直关注的重点问题之一。本文结合近几年国内外研究进展,就PTR及其预防、治疗等做一综述。

1 PTR的定义和判定

美国临床肿瘤学会血小板输注指南将PTR定义为:患者至少连续2次输注足量随机ABO同型血小板后,输注效果不满意^[1]。临床上,由于输注效果不易量化,故目前多以血小板恢复百分率(percent platelet recovery, PPR)和输注后血小板计数纠正增加指数(CCI)作为量化的判断依据。计算公式如下:

$$PPR = \frac{\text{血小板计数增加值}(\times 10^9) \times \text{全血容量(L)}}{\text{输入血小板总数} \times 2/3} \times 100\%$$

$$CCI = \frac{\text{血小板计数增加值}(\times 10^9) \times \text{体表面积}(\text{m}^2)}{\text{输入血小板总数}(\times 10^{11})}$$

其中,全血容量=体表面积 $\times 2.5$,体表面积(m^2)= $0.0061 \times$ 身高(cm) $+ 0.0128 \times$ 体质量(kg) $- 0.01529$ 。

判断标准:根据输注前1h和输注后1h(或24h)患者外周血血小板计数以及输入的血小板数量,计算PPR和CCI,若1hCCI < 7.5 ,24hCCI < 4.5 可判断为PTR或1hPPR $< 30\%$,24h $< 20\%$ 也可判断为PTR^[2]。一般而言,输注后1hCCI可了解输入血小板量是否足够,判读是否输注无效,而输注后24hCCI可了解血小板寿命(存活期),决定血小板输注频率。输注有效者CCI > 10 。

2 PTR的原因

2.1 非免疫因素 包括发热感染、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脾肿大、血小板质量问题等^[3]。

2.1.1 发热感染 发热是引起PTR的独立因素,原因是可引起血小板存活期缩短,特别是革兰阴性杆菌败血症可严重破坏血小板。

2.1.2 DIC 原因为血小板消耗过多。

2.1.3 脾肿大 正常人血小板约1/3贮存于脾脏,若脾肿大,