

低,且多存在于注射给药的患者,并且少数患者的注射部位也可能出现轻微疼痛,而长期静脉滴注的患者则有发生血栓性静脉炎的可能。对于出现这些症状体征的患者一般采用将药物采用5%GS或0.9%NS稀释后,然后缓慢滴入的方法,时间一般要长于30min。

8 其他

克林霉素的其他不良反应还包括口、唇、手臂的麻木等。房丽梅等[12]报道1例因采用克林霉素进行治疗而出现口、唇、手臂麻木的患者。其发生原因也可能与克林霉素的肌肉阻滞作用有关,同时此例患者有此类药物过敏史,故其也有可能与其为特异质有关。

9 讨论

综上所述,克林霉素不良反应在临床上作用为:①使血清谷丙氨基转移酶升高、血小板减少、粒细胞减少等,引起过敏反应。②神经肌肉阻滞作用,其作用点是全方位的,即对突触前受体、通道及肌肉均具阻滞作用,引起神经系统反应。③致溶血、血小板增加或减少、低血钾等,引起血液系统不良反应。④白细胞减少,转氨酶升高等引起消化系统损害。针对上述不良反应进行对策的研究制定,发现在临床用药中应注意药物的使用方法及药物疗程长短的制定等,尽量针对患者的疾病进行较小的有效剂量的应用等,并且尽量缩短药物的使用时间等,对于有本类药物的过敏史者则应避免使用本药。同时对于用药过程中的患者则应密切观察期症状体征,对于其不良反应的临床表现有个较为明确的了解,发现出现问题及时采取措施进行抢救治疗。

参考文献

- [1] 何玉明.克林霉素不良反应分析[J].临床合理用药,2009,9(2):18.
- [2] 顾正平,谈卫新.注射用克林霉素磷酸酯致过敏性休克1例[J].医药卫生,2009,28(10):1344.
- [3] 程淋,姜金莲.克林霉素致过敏反应一例[J].中国医院药学杂志,1999,8(2):89.
- [4] 何艳玲.静脉滴注克林霉素致过敏反应2例[J].中国I临床药理学杂志,1999,8(4):252.
- [5] 王玉英,张倩,李世荫,等.1%盐酸氯洁霉素治疗寻常痤疮疗效评价[J].北京医科大学学报,1994,6(3):231.
- [6] 张军波,陈小琴.克林霉素不良反应临床观察[J].中国实用医药,2007,24(2):93.
- [7] 张续进,杨兆升,姜文夏.克林霉素致食管粘膜损伤18例临床分析[J].临床内科杂志,2003,20(2):84.
- [8] 刘洪波,杜云玲,杨世春.静脉输注克林霉素致一过性耳聋1例[J].全科护理,2009,7(2):361.
- [9] 祁建平.克林霉素的不良反应及防治研究进展[J].中国民族民间医,2009,6(1):103.
- [10] 黄英华.克林霉素致心跳骤停2例[J].实用医学杂志,2007,23(17):2711.
- [11] 吴永乐,张永信.克林霉素的药理作用与临床应用[J].国外医药·抗生素分册,1995,16(2):104.
- [12] 房丽梅,魏学兰,刘俊平.静滴盐酸克林霉素致口、唇、手臂麻木一例[J].医药产业资信,2005,23(2):57.

索拉非尼抗肿瘤作用的研究现状与进展

王玉兰 林挺岩 陈湘琦

(福建医科大学附属协和医院呼吸内科, 福建 福州 350001)

【摘要】索拉非尼是一种小分子多靶点的生物靶向抗肿瘤新药,具有同时抑制肿瘤细胞增殖和血管生成的双重作用。目前,美国FDA已经批准索拉非尼用于肾癌和肝癌的临床治疗,现就索拉非尼抗肿瘤的研究现状及进展以下综述。

【关键词】索拉非尼;靶向治疗;肿瘤

中图分类号: R73; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2011) 33-0273-03

近年来,随着对肿瘤细胞生长、转移以及肿瘤血管生成机制的深入了解,分子靶向治疗成为研究的热点。拜耳公司推出的小分子多靶点抗肿瘤新药索拉非尼是首个口服的多激酶抑制剂,对多种肿瘤细胞有抑制作用。在临床实际中究竟如何认识其作用机制、临床疗效以及不良反应的防治呢?现就国内外近年来的研究进展进行综述。

1 索拉非尼的作用机制

肿瘤的生长和转移与肿瘤细胞增生和肿瘤组织中血管的生成过程密切相关。而RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路是调节肿瘤细胞增殖和血管生成的一个重要途径。RAF是一种丝、苏氨酸蛋白激酶,是RAS的下游效应器,RAS基因突变、BRAF基因的V599E基因突变以及过度表达的受体酪氨酸激酶(RTKs)均可以激活RAS,活化的RAS又进一步激活RAF/MEK/ERK信号传导通路的级联反应,将生长因子的信号带入细胞核,从而发挥调节基因转录的作用,促进细胞的增殖。索拉非尼,一方面通过抑制Raf-1和B-Raf激酶的活性,从而阻断RAS/RAF/MEK/ERK信号传导通路,直接抑制肿瘤细胞增殖;另一方面,索拉非尼通过抑制几种与新生血管生成和肿瘤发生发展有关的酪氨酸激酶受体(包括VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-b、C-KIT和FLT3)的

活性,阻断肿瘤新生血管生成,间接抑制肿瘤细胞的生长,从而起到抗肿瘤的作用^[1]。

2 索拉非尼的基础研究

Chang等^[2]通过索拉非尼对肾细胞癌异种移植瘤模型的研究显示,索拉非尼15mg/(kg·d)能显著抑制鼠肾癌细胞Renca及人肾癌细胞786-O鼠移植瘤模型的肿瘤生长,并于给药3d后观察到肿瘤血管生成减少,因而增加了肿瘤细胞的凋亡和中心坏死。Liu等^[3]在肝细胞癌PLC/PRF/5的移植模型的体内研究中发现,索拉非尼10mg/kg时可抑制49%的肿瘤生长,30mg/kg时可达到的全部抑制,100mg/kg时可在一半的小鼠上产生部分肿瘤退化。Carter等^[4]报道,在NCI-H460 NSCLC动物模型中长春瑞滨和索拉非尼单药各自可使肿瘤生长延迟2.4d和7.8d,而联合用药则使肿瘤生长延迟10d。以上研究成果表明,索拉非尼可在临床试验中联合化疗药物或其他细胞生长抑制剂进行治疗评估。

3 索拉非尼的临床应用

3.1 I 期临床试验

Strumberg等^[5]总结了四项索拉非尼I期临床试验的结果,评价了

索拉非尼的安全性、药代动力学以及初步的抗肿瘤效应,并制定出最佳剂量以获得最佳的抗肿瘤效果和耐受的毒性反应。研究中观察到,剂量为100~400mg时,患者耐受性较好,大多数不良反应属Ⅰ级或Ⅱ级。当剂量增加到600~800mg时,则出现Ⅲ级剂量限制性毒副作用。在试验过程中索拉非尼也显示出了初步的抗肿瘤效应,Ⅰ期临床试验得出结论,索拉非尼400mg, bid可作为下一步Ⅱ/Ⅲ期临床试验的最佳剂量方案。

3.2 Ⅱ/Ⅲ期临床试验

3.2.1 肾细胞癌

Ratain等^[6]报道了索拉非尼治疗晚期肾癌的Ⅱ期安慰剂对照的随机终止临床试验。试验研究提示索拉非尼可以有效地稳定晚期肾癌的病情,且对治疗可以长期耐受。Escudier等^[7]进行的多中心随机对照Ⅲ期临床试验。索拉非尼组较安慰剂组存活时间延长了1倍。在排除交叉因素后的统计分析数据显示:索拉非尼可显著延长晚期肾癌患者的总生存期。在治疗过程中出现的不良反应为可逆性的。正是基于该临床试验结果美国FDA快速批准了索拉非尼作为晚期肾细胞癌的一线治疗药物。

2005年首先在我国开展了一项由研究者发起的临床多中心研究,评价了索拉非尼治疗中国转移性肾癌患者的疗效和安全性。试验分析结果证实,索拉非尼治疗中国转移性肾癌患者的疗效及安全性与全球进行的多中心随机安慰剂对照Ⅲ期临床试验研究结果相近。为此,2006年9月索拉非尼获得国家食品药品监督管理局批准用于晚期肾癌治疗,并注册中文商品名为多吉美。从此多吉美开始正式在我国临床应用^[8]。

3.2.2 肝细胞癌

Llovet等^[9]报道了2007年ASCO大会上发表的一项多中心双盲安慰剂对照治疗晚期肝癌的Ⅲ期临床试验。研究结果表明索拉非尼可以明显延长晚期肝癌的存活期。基于Ⅱ/Ⅲ期的临床研究疗效分析结果,2007年10月欧洲药品评价局(EMA)批准索拉非尼用于治疗肝细胞癌,2007年11月美国FDA批准索拉非尼作为未能手术切除的肝细胞癌的治疗药物上市。

3.2.3 非小细胞肺癌(NSCLC)

安德森癌症研究中心的Gatzemeier等^[10]报道了有关索拉非尼单药治疗晚期NSCLC的一项Ⅱ期临床研究。此项研究虽然病例数较少,但提示索拉非尼能够持续稳定晚期NSCLC的病情,延长总体生存期。

Lind等^[11]报道了索拉非尼联合表皮生长因子受体抑制剂厄洛替尼治疗NSCLC的Ⅱ期临床研究。该临床试验结果表明索拉非尼联合厄洛替尼治疗非小细胞肺癌是有一定的临床疗效和可接受的安全性。Smit等^[12]报道了索拉非尼治疗K-Ras突变的NSCLC的疗效研究。入组的为10例KRAS突变的晚期NSCLC患者,其均已经接受过至少一种化疗方案治疗。该研究虽然是小样本试验,但结果还是很令人鼓舞的,后续大样本的研究结果如何值得我们期待。

3.2.4 甲状腺癌

Lam等^[13]报道了索拉非尼单药治疗转移性甲状腺髓样癌的Ⅱ期临床试验结果显示:索拉非尼对患者有良好的疗效,且耐受性好。Kloos等^[14]报道了索拉非尼治疗转移性甲状腺乳头状癌的Ⅱ期临床试验结果显示:索拉非尼对转移性甲状腺乳头状癌有良好的临床和生物学抗肿瘤效应和耐受性。

3.2.5 胃癌

Sun等^[15]报道索拉非尼联合紫杉醇和顺铂治疗转移性或晚期胃癌和胃交界处腺癌的Ⅱ期临床试验结果显示:索拉非尼联合紫杉醇和顺铂对胃癌有良好的疗效和安全性。

4 问题与展望

4.1 疗效评定

量研究表明,索拉非尼具有广泛的抗肿瘤作用,可以认为是一种广谱抗癌药。通过以上文献资料显示,索拉非尼对肾癌和肝癌的疗效已在Ⅱ/Ⅲ期临床试验中确证,主要体现在良好的疾病控制率和显著延长的PFS。索拉非尼在对其他实体瘤的临床研究中也显示出了一定的疗效,但在非小细胞肺癌、黑色素瘤等肿瘤的Ⅲ期临床试验中未获得预期的满意结果。究其原因,一方面可能与肿瘤信号传导通路之间的交叉串话有关。肿瘤的发生发展受多种信号通路的调节,各条通路之间存在许多直接或间接的交叉作用。这些交叉串话可能成为干扰索拉非尼作用的影响因素。另一方面可能与基因突变有关。基因突变与肿瘤的发生、发展密切相关。已知在人类肿瘤细胞中RAS突变占15%~30%,B-Raf突变在恶性黑色素瘤中占70%,在乳头状甲状腺癌中占33%,A-Raf和C-Raf突变则非常少见。如Smit等^[12]报道的索拉非尼治疗K-Ras突变的非小细胞肺癌的疗效研究则提示了基因突变对药物疗效的影响。再者,肿瘤不同转移部位对索拉非尼的应答反应不同也可能导致抗癌作用的不理想。肿瘤具有异质性,发生转移的与驻留原发灶的肿瘤细胞可能来自不同的细胞亚型,因而存在基因/蛋白谱乃至生物学行为的差异;另外,发生转移的肿瘤细胞在迁移到不同部位后,受到各自微环境的刺激或诱导,生物学特性可能发生进一步改变,因而对药物的反应率下降。

4.2 副作用的观察及处理

文献报道中绝大多数患者对索拉非尼治疗有良好的耐受性。常见不良反应总的发生率为皮疹(31%~34%)、腹泻(30%~43%)、手足综合征(19%~30%)、疲乏(18%~37%)、血压升高(12%~75%)等。血压升高是索拉非尼治疗过程中最常见的毒副作用之一,一般在治疗后3~4周时出现。多为轻中度,用常规降压药物即可控制,因此接受索拉非尼治疗的患者应该密切监测血压变化,特别是在治疗的最初6周内。索拉非尼引起的皮肤毒副作用也比较常见,有些皮肤症状影响患者的生存质量。治疗主要以对症治疗为主,维持病变部位皮肤完整性,预防皮肤感染发生。如患者不能耐受,可先停药1~2周后再用药或减少用药剂量,严重的患者需终止用药。胃肠道反应多为轻中度,一般不需特殊处理,严重者对症治疗缓解。其他较少见的不良反应包括:淋巴细胞及中性粒细胞减少症、血小板减少症、转氨酶短暂性增高、甲状腺功能减退等。

4.3 应用前景

索拉非尼是第一个口服的多激酶抑制剂,其作用机制是从多个靶点抑制肿瘤细胞的增殖和血管形成。与具有细胞毒效应的化疗药物相比,索拉非尼的毒副作用更轻且耐受性较好;与单靶点抑制剂相比,索拉非尼具有更强的抗肿瘤效应和更广谱的抗肿瘤作用。因而在众多抗肿瘤药物中,索拉非尼有着相当良好的应用前景。索拉非尼对其他肿瘤的临床研究尚处于初始阶段,如何进一步优化治疗方案以提高其疗效是目前临床试验亟待研究的问题。

大致可有以下两个方向:①联合治疗。包括与化疗、放疗、干扰素及其他靶向治疗药物的联合应用。②个体化治疗。即选择出对索拉非尼敏感的患者进行个体化给药治疗。此外,除优化治疗方案外,还可增加疗效评估手段,探索预测疗效的标志物,从多方面研究中选择出索拉非尼的最佳适应证,通过询证医学使之成为真正意义上的“广谱抗癌药”。

参考文献

- [1] Wilhelm SM. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the Raf/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis [J]. Cancer Res, 2004, 64(19): 7099-7109.

- [2] Chang YS, Adnane J. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59(5):561-574.
- [3] Liu L, Chen C. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5[J]. Cancer Res, 2006, 66(24):11851-11858.
- [4] Carter CA. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in preclinical models of human non-small cell lung carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59(2):183-195.
- [5] Strumberg D, Clark JW, Awada A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors[J]. Oncologist, 2007, 12(4):426-437.
- [6] Ratain MJ, Eisen T. Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(16):2505-2512.
- [7] Escudier B, Eisen T. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(20):3312-3318.
- [8] 张骁, 张韬. 第一个被批准用于临床的多靶点的靶向抗癌新药-索拉非尼[J]. 中国制药信息, 2009, 25(9):8-15.
- [9] Llovet JM, Ricci S. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. New Engl J Med, 2008, 359(4):378-390.
- [10] Gatzemeier U, Blumenschein GR Jr, Fossella F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26):4274-4280.
- [11] Lind JS, Dingemans AC. A Multicenter Phase II Study of Erlotinib and Sorafenib in Chemotherapy-Naïve Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(11):3078-3087.
- [12] Smit EF. Sorafenib in patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer that Harbor K-Ras Mutations[J]. J Thor Oncol, 2010, 5(5):719-720.
- [13] Lam ET, Ringel MD. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(14):2323-2330.
- [14] Kloos RT, Ringel MD. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(10):1675-1684.
- [15] Sun W, Powell M. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: ECOG 5203[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):2947-2951.

应用骨髓间充质干细胞移植治疗股骨头坏死的研究

程洪财

(长春市人民医院(骨科), 吉林 长春 130051)

【摘要】 股骨头坏死是一种对髋关节具有特殊破坏性的进行性病变。近10年来, 随着对成人股骨头坏死研究的不断深入以及骨髓干细胞技术的应用, 成人股骨头坏死的治疗效果有了明显提高。骨髓干细胞治疗股骨头坏死的方法包括超选择性股骨头供血动脉移植、局部注射移植、支架复合材料的移植以及相互间的联合应用等。通过参考以往相关文章, 回顾骨髓间充质干细胞治疗股骨头坏死的研究进展。

【关键词】 股骨头坏死; 骨髓间充质干细胞

中图分类号: R68

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2011) 33-0275-02

早期的股骨头坏死, 行人工关节置换尚早。股骨头坏死早期病程长, 在进展至退行性髋关节病变晚期的3~5年间是可以逆转的, 早期发现并给予一种安全、有效、微创的治疗是医患双方共同追求的目标。股骨头坏死的发病机制, 目前存在脂肪栓塞学说, 骨髓脂肪变化性坏死学说, 骨内压及静脉淤滞学说, 骨质疏松学说, 微血管损伤学说, 血管内凝血学说及激素的细胞毒性学说等^[1]。无论是哪种假说, 在股骨头发生缺血坏死后, 均可见骨髓间充质干细胞的数量减少和活性受到抑制。因而, 可以将股骨头坏死认为是一种骨髓细胞和(或)间充质干细胞的疾病^[2]。

1 骨髓间充质干细胞

Friedenstein等^[3]将其体外培养后移植入体内数周后检测证实成纤维集落生成细胞已经分化为骨组织, 遂将其命名为成骨前体细胞。

骨髓多能干细胞是骨髓的一种间充质细胞, 来源于中胚层, 具有多向分化潜能, 在特定的理化条件与细胞因子的诱导下, 可定向地成为成骨细胞、血管内皮细胞等方向分化^[4,5]。Owen等^[6]经过对骨髓基质的研究, 提出了骨髓基质细胞学说, 认为骨髓中存在着多能干细胞(亦有人称为基质干细胞)在一定条件下能分化为纤维细胞、网状细胞、

脂肪细胞和成骨系列细胞。它们有共同的祖系, 并且在一定的条件下可以相互转化。动物实验已证实, 全身或局部注入人胚胎骨髓间充质干细胞和自体骨髓间充质干细胞很少发生移植排斥反应^[7]。

2 骨髓间充质干细胞移植方法

①髓芯钻孔减压并骨髓间充质干细胞注射移植治疗股骨头坏死 Yan等^[8]在髓芯减压的基础上, 经减压通道置入一根硬膜外导管, 将自体骨髓间充质干细胞注入, 能在改善骨内高压、骨微循环障碍等病理状态的同时, 提供股骨头修复重建的种子细胞。②骨髓间充质干细胞动脉灌注治疗股骨头坏死。骨髓干细胞动脉灌注在兔股骨头坏死治疗的实验研究^[9]结果表明, 骨髓干细胞可疏通发生病变的股骨头内血管, 改善股骨头坏死区及周围组织血液循环, 促进血管再生。③骨髓间充质干细胞的组织工程技术治疗股骨头坏死。现已出现纳米晶胶原基骨复合材料, 多孔磷酸三钙陶瓷的支架材料, 此外还有同种异体冻干松质骨、小牛脱钙松质骨、聚乳酸/聚羟基乙酸共聚物(polyactic/glycolic acid copolymer, PLGA)等新型材料。但就目前而言, 所有支架材料还处于研究开发阶段, 存在诸如价格昂贵, 技术不成熟等缺点。在临床上的应用还有待于进一步的验证。

3 总结

虽然对于股骨头缺血性坏死的诊断手段越来越先进,治疗方法有像带血管蒂游离腓骨移植、股骨截骨和髓芯减压等,这些方法疗效不稳定,而且还有明显的后遗症。因此还没有特别有效的治疗方法,目前最权威的治疗方法还是在股骨头缺血性坏死的晚期施行全髋关节置换术。骨髓间充质干细胞移植为治疗早期股骨头缺血性坏死提供新方法,使患者避免晚期的关节置换术。当然要取得完美的治疗效果还需要更进一步的研究和试验。

参考文献

- [1] 姜文学.2004年国家级股骨头坏死最新治疗进展专题研讨会会议纪要[J].实用骨科杂志,2005,11(2):190-192.
- [2] Gangji V,Hauzeur JP.Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrowcells.Surgical technique[J].J Bone Joint Surg,2005,87Suppl 1(Pt 1):106-112.
- [3] Freidenstein AJ,Chailakhyan RK,Gerasimov UV Bone marrow osteo-genic stem cells:in vitro cultivation and transplantation in

diffusion chambers[J].Cell Tissue Kinet,1987,20(3):263-272.

- [4] Noel D,Djouad F,Jorgense C.Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair[J].Curr Opin Invest Drugs,2002,3(7):1000-1004.
- [5] Jiang Y,Jaliagirdar BN,Reinhard RL.Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow[J].Nature,2002,418(6893):41-49.
- [6] Owen M.Marrow stromal stem cells[J].J Cell Sci,1988,10(1):63-76.
- [7] Ficat RP.Idiopathic bone necrosis of the femoral head: Early diagnosis and treatment[J].J Bone Joint Surg(Br),1985,67(1):3-9.
- [8] Yan ZQ,Chen YS,Li WJ.Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion[J].Chin J Traumatol 2006,9(1):3-7.
- [9] Ji WF,Tong PJ,Zheng WB.Experimental study on treatment of femoral head necrosis with arterial perfusion of marrow stem cells [J].Zhongguo XiuFu Chongjian Waik Zazhi,2004,24(11):999-1002.

难治性心力衰竭临床治疗新进展

徐 丹

(阜宁县人民医院,江苏 阜宁 224400)

【摘要】 难治性心力衰竭又称顽固性心力衰竭,是经过各种治疗,心力衰竭不见好转甚至还有进展,但并非指心脏情况已至终末期不可逆转。近年来,临床医学对难治性心力衰竭的研究越来越深入,治疗的也多种多样,笔者阅读相关文献,探讨难治性心力衰竭的治疗新进展,并作一综述。

【关键词】 难治性心力衰竭; 治疗; 研究进展

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2011) 33-0276-02

治疗难治性心力衰竭的患者应该努力寻找病因,设法纠正;或者是否有与心脏无关的其他疾病如肿瘤等。同时调整心力衰竭用药,强效利尿剂和血管扩张剂及正性肌力药联合使用。对高度顽固性水肿选择血液超滤,对适应证掌握恰当,超滤速度及有关参数调节适当时,即可明显改善症状。目前治疗难治性心力衰竭所用的药物多种,有血管紧张素抑制剂、 β 受体阻滞剂、中药提取物等,笔者总结了近年来难治性心力衰竭的治疗情况,具体汇报如下。

1 血管紧张素抑制剂

血管紧张素抑制剂阻断了血管紧张素Ⅱ受体的形成,有效地防止心室重构,血管紧张素抑制剂可以使血管扩张,抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减轻了水钠潴留,增加缓激肽和扩血管性前列腺素的形成,减少了心肌耗氧量,增加了 β 受体的敏感性,提高心肌的收缩力。代丽敏^[1]等研究发现,使用血管紧张素抑制剂能够作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使醛固酮的分泌受抑制,明显减轻心力衰竭患者的心脏前后负荷和水钠潴留现象,改善了心功能。

2 肾上腺素受体激动药

肾上腺素受体激动药多巴胺能兴奋心脏 β 受体,激活腺苷环化酶,使得三磷酸腺苷转化成环磷酸腺苷,促进钙离子进入心肌细胞膜,加强心肌收缩力,同时它能舒张肾血管,使肾血流量增加,肾小球滤过率增加,尿量增多,从而减轻心脏前负荷。酚妥拉明为 α -受体阻断剂。能显著降低外周血管阻力,增加血容量,增加组织血流量,改善微循环,改善内脏血流灌注。吴海军^[2]等认为小剂量联合应用多巴胺和多巴酚丁胺治疗难治性心力衰竭,可以显著降低心率,升高动脉血压、射血分数,使心力衰竭得到有效控制,且副作用少,从而提高

患者的生活质量。张玉萍^[3]认为多巴胺和酚妥拉明配伍应用可减轻心脏前、后负荷,并相互抵消各自的副作用,达到治疗心力衰竭的目的。

3 肾上腺素药与血管扩张剂合用

硝普钠是一种速效和短时效用的血管扩张剂,对动脉和静脉的平滑肌有松弛作用,可以增加血管平滑肌内CGMP水平而达到扩张血管的目的,降低血压,使周围血管阻力减小,减轻了心脏前后负荷,改善心排血量。咎春辉^[4]等认为硝普钠联合多巴胺能够改善难治性心力衰竭患者的心功能,对心率无明显影响。硝酸甘油是治疗心力衰竭常见的药物之一,该药通过扩张血管降低中心静脉压,有效地增加了心排血量,很大程度减轻了临床症状,改善了心功能。多巴胺能兴奋心脏 β 受体,激活腺苷环化酶,使得三磷酸腺苷转化成环磷酸腺苷,促进钙离子进入心肌细胞膜,加强心肌收缩力,同时它能舒张肾血管,使肾血流量增加,肾小球滤过率增加,尿量增多,从而减轻心脏前负荷。茹先古丽·艾依提^[5]研究中发现14例患者给药2~3d后,即显效,用药5~6d后,呼吸困难、腹胀、水肿明显改善,心率减慢,尿量增加,中毒症状明显改善。

4 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂作用的机理的抑制肾上腺素能受体,使血压、心率下降,降低了心肌耗氧量,阻止儿茶酚胺对心脏的心脏毒性,延长了心脏舒张期的时间,提高了心脏的灌注时间,改善了心功能。程航^[6]认为美托洛尔可以通过减少儿茶酚胺介导的游离脂肪酸的释放达到改善心脏功能的目的,减少氧自由基对心脏的损伤。邢茂富^[7]认为 β 受体阻滞剂倍他乐克从小剂量开始。根据病情逐渐加大剂量,通过降低病人的心率和血压而降低氧耗,改善心功能,并通过阻断 β 受体作用