

· 综 述 ·

三氧化二砷与肿瘤细胞凋亡的关系*

宋 建 张东生

中药砒霜(三氧化二砷, As_2O_3)及砷制剂对肿瘤的治疗是近年来的研究热点,特别是对白血病的治疗为人们所关注。砷作为抗肿瘤药物在我国已有百年历史,中医传统方剂青黄散、十味丸等治疗不同类型的白血病确有一定疗效,经鉴定其中有效成分为含砷中药。1992 年,哈尔滨医科大学确定了三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocyte leukemia, APL)的疗效^[1]。20 世纪 90 年代中期,上海第二医科大学附属瑞金医院陈国强等^[2]从细胞和分子生物学角度阐明了其作用机理,确定 As_2O_3 对全反式维甲酸(ATRA)耐药的病例可获较高的完全缓解(CR)率,但并无严重的骨髓抑制等副作用。用砒霜制成的亚砷酸注射液 1999 年下半年被批准为我国二类新药。美国食品和药品管理局(FDA)也正式批准用砒霜治疗急性早幼粒细胞白血病的方案。体外研究发现 As_2O_3 能诱导 APL 细胞株 NB4 细胞凋亡,抑制白血病细胞生长^[3]。细胞凋亡是一种相对于细胞坏死的、主动的、程序化的细胞死亡形式。有人认为当细胞生长和细胞死亡的平等被破坏时,肿瘤就会发生。现已发现许多因素包括不少化疗药物均可引起肿瘤细胞凋亡。细胞凋亡为肿瘤治疗提供了新思路 and 靶点。最近发现 As_2O_3 同样能诱导非 APL 急性髓系白血病(AML)细胞株 HL60 细胞产生凋亡^[4],但有关 As_2O_3 诱导凋亡的机制,目前仍处于起步阶段。以往发现 As_2O_3 不仅能诱导 APL 细胞株 NB4 细胞产生凋亡,也通过诱导细胞凋亡进而对非 APLAML 细胞株 HL60 产生增殖抑制作用^[5]。

1 As_2O_3 与细胞内 SH 基因 As_2O_3 诱导细胞凋亡的分子机制尚不明确。由于 As_2O_3 易与 SH 结合,而 SH 为细胞的重要功能基因,因而 As_2O_3 作用机制很可能是通过与细胞内 SH 结合,改善细胞信号传导导致凋亡。黄晓军等^[6,7]发现 As_2O_3 通过与细胞内 SH 结合,选择性激活 Caspase 酶,导致细胞凋亡。乙酰半胱氨酸(NAC)作为半胱氨酸前体,进入细胞内可分解为半胱氨酸,大大提高细胞内 SH 水平,保护细胞重要蛋白游离 SH 不与 As_2O_3 结合;二巯基硫氨(BSO)可选择性抑制谷胱氨酸合成酶,从而减少细胞内谷胱甘肽水平。NAC、BSO 对 As_2O_3 诱导细胞凋亡的调节作用亦证实 As_2O_3 系通过与细胞内 SH 结合发挥作用。而 As_2O_3 竞争性抑制物单巯基甘油(MTG)、二巯基丙醇(BAL)对 As_2O_3 诱导的细胞凋亡并无明显影响,此外二巯键还原剂二硫代苏糖醇(DTT)却可抑制 As_2O_3 诱导的细胞

凋亡。这提示以下可能(1)在细胞内的特定条件下, As_2O_3 与细胞内某些蛋白 SH 结合能力大大超过其与 BAL、MTG 的结合能力;(2) As_2O_3 与 BAL、MTG 的结合产物仍有能力诱导细胞凋亡。上述研究表明胞内 SH 基因可能是 As_2O_3 抗癌作用的重要靶点。

2 As_2O_3 与端粒酶 端粒是真核细胞染色体末端的一段重复序列,端粒的长短及稳定性决定细胞的寿命,并与细胞的衰老和癌变密切相关。端粒酶控制合成端粒,因而端粒酶的激活是细胞获得永生(如造血干细胞)及形成恶性肿瘤的重要步骤^[8]。白血病细胞存在端粒酶活性异常,有研究显示分化诱导剂处理白血病细胞后端粒酶活性丧失^[9]。黄展祥等^[10]以 HL-60 细胞为体外模型,经 As_2O_3 处理后发现诱导的细胞凋亡发生于 G₂/M 期,48h 内对端粒酶有轻微抑制作用。

杨仕明^[11]对胃癌细胞研究发现, As_2O_3 不仅可以诱导细胞凋亡,而且还可下调 SGC7901 细胞的端粒酶活性,SGC7901 细胞端粒酶活性的下调与 As_2O_3 作用时间和浓度有关,呈现明显的时间-剂量效应关系。端粒酶活性的下调与 hTPI 无关,而与 hTERTmRNA 表达减少有关,提示 As_2O_3 下调 SGC7901 细胞端粒酶活性是通过下调 hTERT 表达来实现的。

3 As_2O_3 诱导凋亡的靶位基因

3.1 c-myc c-myc 原癌基因编码的蛋白是 DNA 结合的转录因子,它是促进细胞增殖的重要基因之一,是一个与细胞增殖、分化、转化和凋亡相关的调节子^[12]。尽管有许多证据表明 c-myc 基因还具有与其促进细胞增殖相反的功能,即诱导细胞凋亡^[13]。邓友平等^[14]学者实验结果表明 As_2O_3 能降低 SGC7901 细胞中 c-myc 基因的表达,这与抑制 c-myc 基因的表达引起细胞凋亡的国际上的报道相符合^[15]。赵晓航等^[16]发现,当 c-myc 表达急剧下降时,可引起食管癌细胞凋亡。 As_2O_3 对 c-myc 基因的降调节,可能是其导致细胞凋亡的机制之一。

有研究表明,凋亡相关基因不仅对细胞凋亡有调控作用,而且对细胞端粒酶活性具有调控作用。Wang J 等^[17]和 Greenberg RA 等^[18]将 c-myc 基因导入正常体细胞中,发现 c-myc 基因可以通过上调 hTERT 基因的表达来上调端粒酶活性,晚近有学者^[19,20]克隆了 hTERT 基因的启动子序列,发现在启动子的核心区域内有两个 c-myc 基因的结合位点, c-myc 基因的表达,可以增加 hTERT 基因的转录,从而上调端粒酶活性,这就为 c-myc 基因在端粒酶活性调控中的作用提供了最直接有力的证据。

3.2 bcl-2 bcl-2 可抵抗多种因素包括化疗药物引起的细胞凋亡,是一个与滤泡性淋巴瘤相关的位于(14:18)染色体易位处的融合基因。邓友平等^[21]用 As_2O_3 处理 SiHa-neo 与 HeLa-neo 细胞,MTT 和克隆形成实验结果显示两种细胞的存

* 本课题获江苏省自然科学基金(BK2001003)江苏省中医药、中西医结合重点项目(H027)、东南大学科学基金(No. 9223001162)资助

东南大学基础医学院病理和病理生理学系(南京 210009)

通讯作者:张东生, Tel 025-3272502, E-mail: b7712900@jlonline.

万方数据

活率明显降低,流式细胞仪检测到 G_1 期前有明显的低于二倍体的凋亡峰,TUNEL 检测到 DNA 的断裂,HeLa 细胞比 SiHa 细胞对 As_2O_3 诱导的凋亡更敏感。 As_2O_3 处理 bcl-2 转染的 SiHa 与 HeLa 细胞后,同 SiHa-neo 和 HeLa-neo 细胞相比,存活率有所增高,克隆形成能力有所增强,凋亡峰值减小,细胞凋亡也减少,显示 bcl-2 的高表达减轻 As_2O_3 对 SiHa 与 HeLa 细胞的生长抑制作用,抑制 As_2O_3 诱导的细胞凋亡。在 bcl-2 表达水平相对较高的细胞,这种抑制作用更为明显。但这种抑制并不是完全的,只是 bcl-2 高表达的细胞对 As_2O_3 作用的敏感性降低。当药物浓度增加时,凋亡还会发生。

3.3 Bax Bax 可以与 Bcl-2 结合形成异源性二聚体^[22],从而取消 Bcl-2 基因的抗凋亡作用,这样一方面可以促进细胞凋亡,另一方面亦有可能减弱 Bcl-2 上调端粒酶活性的作用。杨仕明等^[11]采用流式细胞术,发现 As_2O_3 诱导后,Bax 蛋白的表达是明显增加的,这与 bcl-2 基因的下调正好一致,从而达到促进凋亡及下调端粒酶活性的作用。

3.4 p53 p53 基因的表达状态(野生或突变型)影响肿瘤细胞对化疗药物敏感性^[23]。Hanada M 等^[24]发现含 wt53 基因的胃癌和结肠癌患者对放疗和化疗的敏感性,显著高于突变型 p53 基因的胃癌和肠癌患者。Muller M 等^[25]研究显示,顺铂、丝裂霉素、甲氨喋呤、长春新碱和博来霉素对胃癌、肝癌和肠癌细胞诱导凋亡作用,主要是通过调控肿瘤细胞 p53 基因的表达来实现的。涂水平等^[26]选 p53 状态不同的两株胃癌细胞系,p53 为突变型的 SGC7901 和野生型的 MKN45 研究发现 As_2O_3 对 SGC7901 细胞的 p53 蛋白和 mRNA 的表达无影响,而能促进 MKN45 细胞 p53 蛋白和 mRNA 的表达,而且发现 As_2O_3 诱导 MKN45 细胞凋亡率高于 SGC7901 的凋亡率, As_2O_3 诱导胃癌细胞凋亡的敏感性与细胞的 p53 的表达状态有关。与文献报道 As_2O_3 能够上调 MBC1 细胞^[27]和肺癌细胞 GLC82^[28]的 p53 的蛋白表达而诱导凋亡一致。

3.5 E7 郑杰等^[29]在 As_2O_3 对 HPV16 型 DNA 永生化的人宫颈上皮(HCE16/3 系)作用的研究中首次发现: As_2O_3 处理 HCE16/3 细胞仅 2 天即可完全特异性抑制病毒 E7 致癌基因的表达,并诱导细胞凋亡。而且使永生化上皮细胞发生凋亡的 As_2O_3 剂量与诱导 NB4 细胞凋亡的用药量亦非常接近。由于 HPV DNA 中 E6 和 E7 基因是宫颈癌细胞恶性转化所必须的,因此,通过特异性抑制病毒致癌基因的表达是 As_2O_3 诱导宫颈癌细胞凋亡的关键。上述研究结果具有重要的生物学意义,因为人体细胞无 HPV 同源序列,如使用 As_2O_3 治疗宫颈癌就不会对人体细胞基因产生明显的损害。

4 As_2O_3 与细胞分裂周期阻滞 林晨等^[30]在肺腺癌、胃腺癌、食管癌及宫颈癌等 5 种细胞系上证明了 As_2O_3 能引起 $G_2 + M$ 期阻滞,这似乎表明这一现象是 As_2O_3 作用的普遍特点。但是 As_2O_3 对人 HPV16DNA 永生化宫颈细胞 HCE16/3 细胞却只引起其 G_1 期阻滞。一种药物在一种细胞系中诱导 $G_2 + M$ 期阻滞,而在另一种细胞系中诱导 G_1 期阻滞的报道很少。最近有人报道^[31]p53 基因除引起细胞周期的 G_1 期阻滞外还能引起 M 期阻滞,Watson NC 等^[32]报道离子辐射引起野生型 p53

存在的 MCF-7 细胞 G_1 期阻滞,而在 p53 突变的 MDA-MB231 细胞系中则引起 G_1 和 G_2 期阻滞。目前尚不清楚是否由于 HCE16/3 细胞 p53 状态与那些肿瘤细胞不同,而导致阻滞发生在 G_1 期。HCE16/3 细胞是 HPV16 DNA 转染而形成的一种永生化宫颈上皮细胞,其 E6 和 E7 蛋白分别和 p53 和 Rb 蛋白结合,导致这些抑癌基因的失活,这是其永生化的关键^[33]。 As_2O_3 可显著抑制 HCE16/3 细胞病毒致癌 E7 基因的表达^[29],从而有可能恢复核 p53 蛋白的功能,导致 G_1 期阻滞,亦即与 Watson NC 报道的相似。但是 As_2O_3 也能抑制宫颈癌 HeLa 细胞中病毒致癌基因的表达^[34],按上述推理,也应引起 HeLa 细胞 G_1 期阻滞,但 As_2O_3 却引起 HeLa 细胞 $G_2 + M$ 期阻滞,因此,尚不能以 p53 状态的不同解释 As_2O_3 对不同细胞周期阻滞的差异。c-myc 基因在细胞增殖、分化与细胞凋亡中扮演重要角色^[35]。一般认为 c-myc 基因是一种在细胞周期由 G_1 向 S 期过渡的必要的早期应答基因,下调 c-myc 基因的表达,可引起细胞周期阻滞在 G_1 期^[36,37],但是,近来也有报道细胞周期 $G_2 + M$ 期阻滞伴随着 c-myc 基因的下行调节^[38]。

林晨等^[30]认为 $G_2 + M$ 期受阻的肿瘤细胞中 c-myc 基因表达受抑制,而 G_1 期受阻的 HCE16/3 细胞中 c-myc 基因表达则无明显改变。尽管已有报道^[38]指出,c-myc 缺失的细胞存在 $G_2 + M$ 期阻滞,并依次间接证明 c-myc 在 $G_2 + M$ 期中的重要性,但要断言 As_2O_3 诱导的 $G_2 + M$ 期阻滞与 c-myc 调节有必然的联系,尚待进一步实验证实。

5 As_2O_3 与细胞粘附因子 CD44 基因编码产物是一种跨膜糖蛋白,是细胞粘附分子之一,常出现在已发生转移的肿瘤中,认为它是一种肿瘤扩散转移的标志物,是肿瘤细胞发展和转移过程中的一个重要粘附因子^[39,40]。CD44 胞内区肽链磷酸化后与细胞膜内侧连接蛋白的结合力增强,与细胞骨架发生相互作用,从而影响细胞迁移过程,参与肿瘤细胞的增生与转移^[40]。刘铁夫等^[41]发现,在用药 3~5 天后 SGC9701 细胞 CD44 表达有所降低。认为 As_2O_3 可能有抑制 CD44 表达的作用。 As_2O_3 长期以来被认为能抑制细胞 mRNA 的合成,干扰细胞代谢,致染色体畸变或损害细胞基因。尤其对生长活跃的肿瘤细胞, As_2O_3 可能有抑制在正常细胞表达少而在肿瘤细胞表达活跃的基因的作用^[42]。 As_2O_3 对细胞粘附因子 CD44 具有抑制作用从而抑制肿瘤的转移可能为其抗肿瘤作用机制的研究提供了新的思路。

参 考 文 献

- 1 张 鹏,王树叶,胡龙虎,等.三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒细胞白血病.中华血液学杂志 1996;17(2):58—62.
- 2 Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. Blood 1997;89(9):3354—3360.
- 3 Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the

- treatment of acute myelogenous leukemia: As_2O_3 induces NB4 cells apoptosis is with down-regulation on of Bcl-2 expression and modulation of PML RAR α /PML proteins. *Blood* 1996; 88(3):1052—1061.
- 4 Huang XJ, Wiernik PH, Klein RS, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of myeloid leukemia cells by activation of caspases. *Med Oncol* 1999; 16(1):58—64.
 - 5 Cavigelli M, Li WW, Lin A, et al. The tumor promoter arsenite stimulates AP-1 activity by inhibiting a JNK phosphatase. *EMBO J* 1996; 15(22):6269—6279.
 - 6 黄晓军. 三氧化二砷诱导细胞凋亡的调节. *中华血液学杂志* 1999; 5:258—260.
 - 7 Jia P, Chen G, Huang X, et al. Arsenic trioxide induces multiple myeloma cell apoptosis via disruption of mitochondrial transmembrane potentials and activation of caspase-3. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114(1):19—24.
 - 8 Kim NW, Piatysaek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancers. *Science* 1994; 266(5193):2011—2015.
 - 9 Bestilny LJ, Brown CB, Miura Y, et al. Selective inhibition of telomerase activity during terminal differentiation of immortal cell lines. *Cancer* 1996; 56(16):3796—3802.
 - 10 黄展翔, 许勇钢, 廖军鲜, 等. 三氧化二砷诱导 HL-60 细胞凋亡的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2000; 20(7):536—538.
 - 11 杨仕明, 房殿春, 罗元辉, 等. As_2O_3 对胃癌细胞周期及端粒酶活性的影响. *第三军医大学学报* 2001; 21(9):1030—1033.
 - 12 Evan G. Cancer, a matter of life and cell death. *Int J Cancer* 1997; 71(5):709—711.
 - 13 Shim H, Chun YS, Lewis BC, et al. A unique glucose dependent apoptotic pathway induced by c-myc. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(4):1511—1516.
 - 14 邓友平, 林晨, 张雪艳, 等. 三氧化二砷(As_2O_3)诱导人胃癌 SGC7901 细胞程序化死亡并降低 c-myc 基因的表达. *药学报* 1999; 34(5):333—337.
 - 15 Van Waardenburg RCAM, Meijer C, Burger H, et al. Effects of an inducible anti sense c-myc gene transfer in a drug resistant human small cell-lung carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1997; 73(4):544—550.
 - 16 赵晓航, 王秀琴, 彭仁玲, 等. c-myc 反义 RNA 特异性诱发食管癌细胞程序性死亡. *中国科学(B 辑)* 1993; 23(8):1185—1188.
 - 17 Wang J, Xie LY, Allan S, et al. Myc activates telomerase. *Genes Dev* 1998; 12(12):1769—1774.
 - 18 Greenberg RA, Hagan RC, Deng H, et al. Telomerase reverse transcriptase gene is a direct target of c-myc but is not functionally equivalent in cellular transformation. *Oncogene* 1999; 18(5):1219—1226.
 - 19 Takakura M, Kyo S, Kanaya T, et al. Cloning of human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter and identification of proximal core promoter sequences essential for transcriptional activation in immortalized and cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59(3):551—557.
 - 20 Wu KJ, Grandori C, Amacker M, et al. Direct activation of TERT transcription by c-myc. *Nat Genet* 1999; 21(2):220—224.
 - 21 邓友平, 林晨, 梁萧, 等. 三氧化二砷诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及 Bcl-2 保护作用的机制研究. *中国科学(C 辑)* 1999; 29(4):426—434.
 - 22 Beerheide W, Tan YJ, Teng E, et al. Down-regulation of proapoptotic proteins Bax and Bcl-Xs in p53 overexpressing hepatocellular carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(1):54—61.
 - 23 Brown JM, Wouters BG. Apoptosis, p53 and tumor cell sensitivity to anticancer agents. *Cancer Res* 1999; 59(7):1391—1399.
 - 24 Hanada M, Fujiwara T, Hizata A, et al. The p53 gene is a potent determinant of chemosensitivity and radiosensitivity in gastric and colorectal cancers. *Cancer Res Clin Oncol* 1996; 22(6):360—366.
 - 25 Muller M, Wilder S, Bannasch D, et al. p53 activates the CD85 (APO/Fas) gene in response to DNA damage by anti-cancer drugs. *Exp Med* 1998; 188(11):2033—2045.
 - 26 涂水平, 江石湖, 谭继宏, 等. 三氧化二砷诱导胃癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响. *肿瘤* 2001; 5(5):327—330.
 - 27 沈蕾, 陈同辛, 王耀平, 等. 三氧化二砷诱导人类 B 细胞性淋巴瘤细胞凋亡及机制探讨. *白血病* 1999; 8(2):75—77.
 - 28 邓友平, 林晨, 张雪艳, 等. 三氧化二砷诱导肺癌 GLC-82 细胞凋亡及分子机制研究. *癌症* 1999; 18(5):545—549.
 - 29 Zheng J, Deng YP, Lin C, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of HPV 16 DNA-immortalized human cervical epithelial cells and selectively inhibits viral gene expression. *Int J Cancer* 1998; 82(2):286—292.
 - 30 林晨, 邓友平, 郑杰, 等. 三氧化二砷诱导人肿瘤细胞凋亡和 $G_2 + M$ 期阻滞而引起人永生性宫颈上皮细胞 G_1 期阻滞. *中国医学科学院学报* 2000; 22(2):124—129.
 - 31 Cross SM, Sanchez CA, Morgan CA, et al. p53 dependent mouse spindle checkpoint. *Science* 1995; 267(5202):1353—1356.
 - 32 Watson NC, Di YM, Orr MS, et al. Influence of ionizing radiation on proliferation, c-myc expression and the induction of apoptotic cell death in two breast tumor cell lines differing in p53 status. *Int J Radiat Biol* 1997; 72(5):547—559.
 - 33 Zheng J, Saksela O, Matikainen S, et al. Keratinocyte growth factor is a bifunctional regulator of HPV 16 DNA-immortalized cervical epithelial cells. *J Cell Biol* 1995; 129(3):843—851.
 - 34 Foley KP, McArthur GA, Queva C, et al. Targeted disruption of the MYC antagonist MAD1 inhibits cell cycle exit during granulocyte differentiation. *EMBO J* 1998; 17(3):774—775.

- 35 Skouteris GG, Schroder CH. C-myc is required for the $G_0/G_1 \rightarrow S$ transition of primary hepatocytes stimulated with a deleted form of hepatocytes growth factor. *Biochem J* 1996 ;316 (pt3):879—886.
- 36 Dakis JI, Lu RY, Facchini LM, et al. Myc induces cyclin D1 expression in the absence of de novo protein synthesis and links mitogen-stimulated signal transduction to cell cycle. *Oncogene* 1994 ;12 (12):3635—3645.
- 37 Citro G, D' Agnano I, Leonetti C, et al. C-myc antisense oligodeoxynucleotides enhance the efficacy of cisplatin in melanoma chemotherapy in vitro and in nude mice. *Cancer Res* 1998 ;58 (2):283—289.
- 38 Mateyak MK, Obaya AJ, Adachi S, et al. Phenotypes of c-myc-deficient rat fibroblasts isolated by targeted homologous recombination. *Cell Growth Differ* 1997 ;8 (10): 1039—1048.
- 39 Ermak G, Jennings T, Boguniewicz A, et al. Novel CD44 messenger RNA isoforms in human thyroid and breast tissues feature unusual sequence rearrangements. *Clin Cancer Res* 1996 ;2 (8):1251—1254.
- 40 Ermak G, Jennings T, Robinson L, et al. Restricted patterns of CD44 expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1996 ;56 (5):1037—1042.
- 41 刘铁夫, 成秉林, 关宇光, 等. CD44 基因编码蛋白表达与三氧化二砷抗肿瘤作用关系的研究. *哈尔滨医科大学学报* 2001 ;35 (2):111—112.
- 42 Jalkanen S, Joensuu H, Soderstrom KO, et al. Lymphocyte homing and clinical behavior of non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Invest* 1991 ;87 (5):1835—1840.

(收稿 2002-08-01 修回 2003-05-20)

麦味地黄丸治疗血管紧张素转换酶抑制剂致干咳副反应的临床观察

畅 飞 乔成林 孙万森 吴喜利

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是临床常用的治疗高血压药物,但是有一定的副反应,临床使用时有些患者会出现刺激性干咳,轻者可给患者带来明显不适,重者致患者不能耐受,需停药、换药,影响了降压治疗的方案和效果。2002 年 6 月—2003 年 1 月我们通过临床观察发现麦味地黄丸对 ACEI 干咳嗽副反应有明显的治疗效果,现报道如下。

临床资料 50 例患者均为本院内科住院和门诊治疗的高血压病患者,因服用卡托普利后出现刺激性干咳症状,均符合以下入选标准:高血压的诊断依据《内科学》(第 5 版)的高血压诊断和分级标准,服卡托普利后产生刺激性干咳的新发病例且排除感染及其他呼吸道因素所致咳嗽者;两组入选患者均在 1 周内未用任何止咳药物。随机分为两组,治疗组 25 例,男 15 例,女 10 例,年龄 28~72 岁;Ⅰ级高血压 8 例,Ⅱ级高血压 12 例,Ⅲ级高血压 5 例。服药后出现刺激性干咳症状最短 2 天,最长 4 天。对照组 50 例,男 16 例,女 9 例,年龄 29~75 岁;Ⅰ级高血压 9 例,Ⅱ级高血压 10 例,Ⅲ级高血压 6 例。服药后出现刺激性干咳症状最短 1 天,最长 5 天。两组患者在性别、年龄、病情等方面差异无显著性($P>0.05$)。

治疗方法 两组患者均使用卡托普利(山西津华药业有限公司,批号:021006)控制血压,每次 12.5~50mg,每日 2~3 次。确认出现刺激性干咳症状后,两组均给予复方甘草合剂(主要成分:甘草、复方樟脑酊)10ml,每日 3 次;治疗组在服用复方甘草合剂的基础上给予麦味地黄丸(组成:熟地 24g 淮山药 12g 山茱萸 12g 茯苓 9g 泽泻 9g 牡丹皮 9g 麦冬 12g 五味子 6g,每 8 丸相当于原生药 3g,兰州佛慈制药股份有限公司产品)8 丸,每日 3 次。观察治疗后 1 个月内患者刺激性干咳的咳嗽次数、咳声、咽喉部干涩刺痒等症状的变化情况。

结 果 (1)疗效判定标准:痊愈:所有刺激性干咳症状消失;显效:所有刺激性干咳症状明显减轻,咳嗽次数减少 $>60\%$;咽喉部干涩刺痒的症状基本消失,患者自觉维持卡托普利降压治疗无不适;无效:干咳无明显减轻,甚至加重,咽喉干涩刺痒,咳时无法耐受,必须停用卡托普利。(2)治疗结果:治疗组痊愈 3 例,显效 17 例,无效 5 例,总有效率(痊愈和显效为有效)为 80.0%;对照组显效 8 例,无效 17 例,总有效率为 32.0%。经 χ^2 检验,两组比较,差异有显著性($\chi^2=11.67, P<0.01$)。

讨 论 ACEI 是临床常用的降压药物,药理作用主要是抑制血管紧张素转换酶(ACE)的活性,使 ACE 失活,血管紧张素 II 水平下降,血压降低。ACEI 临床治疗时有时出现的刺激性干咳副反应,主要与缓激肽的活化有关。缓激肽是体内强有力的支气管平滑肌收缩剂,强度较组织胺和乙酰甲胆碱强 10 倍,用 ACEI 抑制内源性缓激肽降解后,发现气道传入神经的敏感性亦增加,使用 ACEI 后缓激肽灭活减少,增加的缓激肽与其受体结合,致支气管平滑肌收缩,组织胺、5-羟色胺等致敏介质释放增加,引起气道高反应性,气道传入神经敏感性增加,产生刺激性干咳症状。临床观察 ACEI 所致之咳嗽,多为口干、口渴、干咳、无痰或痰少、咽痒、喉间干涩不适,刺激性高反应性特征,一般夜间加重,中医辨证多属肺肾阴虚,津亏肺燥之证,宜滋阴益肾、润肺止咳。麦味地黄丸由六味地黄丸加麦冬、五味子组成,具有滋养肾阴、润肺止咳的功用。主治因肺肾阴虚引起的咳嗽诸症。通过临床观察发现,麦味地黄丸能有效减轻、消除以卡托普利为代表的 ACEI 类药物的刺激性干咳副作用,这可能与麦味地黄丸改善患者的气道高反应性,降低气道传入神经的敏感性,抑制缓激肽及其受体活性,降低呼吸道对缓激肽及其他致敏介质的敏感性有关。