

内皮素受体及其受体拮抗剂在心血管疾病中的作用

李培武^{1,2}, 伏旭², 傅仲学^{1*} (1.重庆医科大学附属第一医院普外科, 重庆 400016; 2.兰州大学第二医院急救中心, 兰州 730030)

摘要: 目的 探讨内皮素受体在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)生理病理中的作用, 为内皮素受体拮抗剂的新药合成和发现提供参考。方法 综述了近年来国内外相关报道, 并对临床研究和作用机制进行讨论, 重点强调了内皮素受体, 尤其是 ETB 受体在不同组织具有不同的病理生理学应答机制, 发挥不同生理学作用。结果 内皮素受体在 CVD 治疗中发挥重要作用。结论 内皮素受体拮抗剂是临床治疗 CVD 的潜在有效手段。

关键词: 内皮素受体; 内皮素-1; 心血管疾病

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)03-0376-05

Effect of Endothelin Receptors, Endothelin Receptor Antagonist on Cardiovascular Disease

LI Peiwu^{1,2}, FU Xu², FU Zhongxue^{1*} (1.Department of General Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Emergency Center, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the role of endothelin receptors in physiological and pathological cardiovascular diseases(CVD), and provide a reference in new drug synthesis and discovery. **METHODS** According to the correlative reports in recent years, endothelin receptors, especially ETB receptors, and its mechanism and response in the pathophysiology in different organizations were discussed in clinical research. **RESULTS** Endothelin receptor played an important role in CVD therapy. **CONCLUSION** Endothelin receptor antagonists have been assumed as potential strategies for the treatment in CVD. **KEY WORDS:** endothelin receptor; endothelin-1; cardiovascular disease

内皮素(endothelin, ET)来源于内皮细胞, 由 21 个氨基酸残基构成, 具有强效而持久的血管收缩功能。病理生理研究表明 ET-1 在各种组织中是由内皮素受体(endothelin receptor, ETR)ETA 和 ETB 2 种亚型所介导, 参与各种心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的生理和发病过程。在平滑肌细胞 ETA 和 ETB 均能促使血管收缩, 然而在内皮细胞 ETB 受体可以调节血管舒张和清除 ET-1。ETB 受体通过调控一氧化氮偶联, 能促进血管保护效应, 如血管舒张和抗细胞增殖, 所以在治疗 CVD 时哪种拮抗剂适合目前仍不清楚。本文对近年内皮素受体, 尤其是 ETB 受体在 CVD 治疗中的研究进展作一综述。

1 ETR 和 ET 系统

1.1 ETR 的结构和功能

ET 家族一般认为由 3 个血管活性肽(ET-1, ET-2, ET-3)成员构成^[1], 在 3 种 ET 亚型中, ET-1

具有最强的缩血管作用, 因而 ET-1 和其受体作为病原因素和诱发因子在心血管疾病中被广泛研究^[2]。ET 的 2 种主要受体 ETA 和 ETB 均属视紫质族, 含有 7 个疏水跨膜片段的 G 蛋白偶联受体超家族。ETA 受体主要与 ET-1 和 ET-2 结合, 分布于肌肉细胞; ETB 受体与 3 种类型的 ET 均有较强的亲和力, 分布也比 ETA 广, 在内皮细胞、上皮细胞、内分泌细胞及神经细胞都有发现。研究显示, 使用 ET-转化酶抑制剂、ET 受体拮抗剂能有效治疗肺动脉高压、盐敏感性高血压、糖尿病^[3]和慢性肾病^[4]。一些先天性缺乏 ET-1 和 ET 受体基因的动物模型作为一种有效的工具, 用于 ET-1 和 ET 受体在心血管疾病中的病理和生理作用的研究中^[5]。

1.2 ET-1 及其心血管效应

最初认为 ET-1 主要来自内皮细胞, 后来发现血管平滑肌细胞、巨噬细胞、白细胞、心肌细胞和纤维细胞也有分泌 ET-1 的能力。ET-1 的合成降

基金项目: 甘肃省技术与开发专项计划项目(0709TCYA062)

作者简介: 李培武, 男, 博士生, 副主任医师 Tel: (0931)8942031 E-mail: lipeiwu08@163.com *通信作者: 傅仲学, 男, 博士, 博导, 教授 Tel: (023)65659595 E-mail: fzx990521@sina.com

解由基因转录调控,物理化学因素如凝血酶、血管紧张素 II、细胞因子和组织缺氧等均能活化 GATA-2、NF- κ B 和低氧诱导因子-1 等转录因子,使得 DNA 结合转录因子,刺激 ET-1 基因的表达^[6]。ET-1 前体由 203 个氨基酸残基组成,在特异性内肽酶作用下裂解成含有 39/38 个氨基酸的大内皮素,最后在内皮素转化酶(endothelin converting enzyme, ECE)的作用下水解为具有生物学活性的由 21 个氨基酸组成的 ET-1。ET-1 从内皮细胞的分泌是连续的,因而 ET-1 的生物学合成和释放主要通过基因转录和 ECE 活性来调控。

ET-1 对下游的调控作用主要由 2 种 G-蛋白偶联受体 ETA 和 ETB 介导。在脉管系统,ETA 受体介导血管平滑肌细胞增殖和血管收缩,而内皮 ETB 受体(一般称为 ETB1)具有相反的作用。ETB1 受体通过促进血管扩张剂如一氧化氮和前列腺素的释放,抑制血管收缩和细胞增殖,在肺、肾脏和肝脏组织中,ETB1 还能将 ET-1 从循环体系中清除^[7]。此外,另一种发现于血管平滑肌细胞的内皮素受体 ETB2 也具有缩血管作用,但在正常生理状态下其作用效果非常弱,可以忽略不计。尽管 ETB2 的缩血管效应不佳,但研究发现其在原发性高血压和动脉粥样硬化等疾病中具有关键作用^[8]。

血管壁产生的许多血管舒张和收缩因子通过拮抗作用维持正常的内皮功能,特别是 ET-1 和 NO 的相互作用^[9]。ET-1 和 ETB1 受体结合使磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)活化,进而生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸肌醇,它能够募集和活化蛋白激酶 B/Akt。这一 PI3K/Akt 途径负责内皮一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化和活化;另一方面,ET-1 还能通过增加 ETA 受体介导生成的过氧化氢来降低 eNOS 的表达及其活性^[10]。因此,ETB 受体功能的降低或 ETA 受体过于活跃均能够消除 NO 在血管中产生的保护作用,进而促进各种循环性疾病的发生。

2 ET-1 和 ETR 与心脏疾病

动脉粥样硬化斑块的形成能诱发心肌梗死,并最终导致心力衰竭。有研究显示,患有冠状动脉疾病如心绞痛和心肌梗死的患者,在住院后立即进行经皮经腔冠状血管成形术后,血浆中的 ET-1 浓度会明显升高。此外,ET-1 的产生、释放和 ETR 的表达在心肌缺血/再灌注的过程中均得到了增强^[11]。因此,这些发现提示内源性 ET-1 在心肌缺血/冠脉再灌注损伤的病理生理过程中具有重

要作用。

通过自分泌/旁分泌的方式产生的 ET-1 有助于组织和梗死心脏的恢复,使受损组织立即得以修复。因此,ET-1 在心肌缺血发病前能对心脏起到保护作用。外源性 ET-1 对心肌缺血梗死的保护作用是通过 ETA 受体介导的蛋白激酶 C 的活化和线粒体类型的 ATP 敏感性 K⁺通道来完成的^[11]。另一方面,ET-1 浓度的持续增加会引起心肌肥大,对心肌的结构和功能具有不良的影响,进而可能导致病情恶化^[12]。ET-1/ETA 受体途径也能通过促进心脏成纤维细胞增殖、上调黏附分子的表达和加速细胞外基质的沉淀促进心肌纤维化^[13]。因此,在利用主要靶向 ETA 受体的拮抗剂治疗慢性心力衰竭中表现出良好的效果,其在减少梗死面积、改善再灌注冠脉流量和保护缺血/再灌注过程中的效果可见一斑。

从心肌缺血到梗死的过程中,伴随着去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)释放增加,交感神经兴奋度增强与心脏功能障碍和心律不齐有关,从而增强原发性缺血症状,形成恶性循环,可能会导致进一步的心肌损伤和高危心脏功能障碍。ETA 和 ETB 受体均存在于豚鼠心脏细胞中,但对再灌注心率失常引起的去甲肾上腺素释放却表现出相反的效应:ETA 受体能够促进 NE 的释放,而 ETB 受体阻止其释放^[14]。早期的研究表明^[14-15],选择性 ETA 受体拮抗剂或 ETA/ETB 双重受体拮抗剂能抑制缺血模型小鼠 NE 由交感神经末梢释放,改善缺血/再灌注后心脏功能障碍。此外,外源性 ET-1 诱导的 NE 过度释放和随后的心脏功能障碍能被 Na⁺/H⁺交换抑制剂 EIPA 所中和。因此,ET-1/ETA/NHE 途径引发的 NE 浓度上升可能有助于大鼠缺血性心脏功能障碍的治疗。另一方面,药理学阻断和 ETB 受体的遗传性缺陷放大了缺血后 NE 的过度释放,加重了心功能障碍。Oikonomidis 等^[16]发现,ETB 基因缺陷型老鼠在心肌梗死的早期阶段 NE 水平比对照组高很多,心室心律失常的发病率也较高,从而表明 ETB 受体在心肌梗死的早期阶段,发挥交感神经活动亢进的抑制作用。另外,ETB 受体被其选择性受体激动剂角蝮毒素-6c 活化后,能显著降低 NE 的释放,减小心肌梗死面积和改善缺血性心律失常。总的来说,ETB 受体的激活能减少 NE 的释放,预防缺血后心功能障碍的发生。

大内皮素具有与 ET-1 相似的生理学效应,但必须在 ECE 作用下转化为 ET-1 后才能发挥作用。业已证实,外源性大内皮素生成的 ET-1 会与 ETB 受体而非 ETA 受体结合发挥生物学效应,导致 NO 含量上升,抑制 NE 释放^[17]。Khamaisi 等^[18]研究发现 ECE 的主要构型 ECE-1 与 ETB 受体共同存在于肾脏内,提示 ECE-1 和 ETB 受体也有可能共同分布于心脏组织内,那么内源产生的 ET-1 也应该优先作用于 ETB 受体。在大鼠体内 ECE-1 分为 4 个亚型,Emoto 等^[19]证实外源性合成和内源性供给大内皮素由不同亚型水解,内源性大内皮素由细胞内的 ECE-1a 水解,而外源性大内皮素是被 ECE-1b 在细胞表面水解。假设表达在细胞表面的 ECE-1b 与 ETB 受体更接近,这也许就能解释为什么外源性大内皮素产生的 ET-1 更易作用于 ETB 受体而不是 ETA 受体。当然,要证明这一假说,还需要进一步的深入研究。

根据动物实验和临床研究结果,ET 受体拮抗剂在治疗人类心力衰竭的潜力已随着临床试验得到了肯定^[20]。但由于患者病情恶化或肝脏毒性反应临床试验不得不提前停止,大多这种研究未能阐明患者的临床状况是否得到了明显改善。尽管这些结果尚不能肯定 ET 受体拮抗剂是否能应用于治疗心肌梗死,但是 ET-1 的病理生理学作用,尤其是 ET 受体拮抗剂在治疗心脏疾病中的潜在应用价值仍值得探究。

3 ETR 与气囊血管成形术和新生内膜形成

心血管肥厚和血管重塑不是简单的由血压升高所引起,各种血管活性物质如血管紧张素 II 与这些病理发展变化有一定的关系。ET-1 能通过刺激 ETA 受体促进细胞分裂、增加血管肥厚;ETB 受体介导的生理过程通过内皮细胞促进 NO 释放,防止心血管肥厚,抑制有丝分裂和血管平滑肌细胞增殖^[21]。

气囊血管成形术如今已广泛用于各种冠状动脉疾病的治疗,该术通过扩张狭窄的冠状动脉血管来改善心肌局部血流,达到治疗的目的。但是这种疗法的一个最主要的缺点是术后内皮细胞的机械损伤引起平滑肌细胞增殖和新生内膜形成,发生心血管再狭窄。几种生长因子和血管活性肽与新生内膜的形成有关,一项临床研究显示,人冠状动脉经皮冠状动脉介入治疗中,新生内膜血管平滑细胞中 ECE, ET-1 和 ET 受体表达上调;

Anggrahini 等^[5]报道,来源于内皮细胞的 ET-1 介导血管炎症和新生内膜的形成过程。Murakoshi 等^[22]研究发现,颈动脉血管重塑过程在 ETB 受体基因敲除小鼠体内明显加速;正常小鼠长期给予 ETB 受体拮抗剂导致血管重塑进程恶化;使用选择性 ETA 受体拮抗剂能减缓血管重塑的过程。另有报告显示在糖尿病模型小鼠中,ET-1 通过激活 ETA 受体有助于肠系膜耐力动脉的重塑,ETB 受体则介导血管保护的生物学作用。与选择性 ETA 受体拮抗剂的治疗效果相比,ETA/ETB 双重受体拮抗剂亦能抑制新生内膜增生,提示 ETB 受体的拮抗作用似乎并不能削弱 ETA 受体产生的拮抗作用,这也从 ETB 基因缺陷型小鼠实验中得到了验证^[23]。因此,ET-1/ETA 受体通路的拮抗作用似乎是球囊损伤后防止内膜增生的基本途径,而 ETB 受体与此无关。

4 ETR 与肺动脉高压

肺是已知的合成 ET-1 及分布 ETA 和 ETB 受体的器官,在肺部这 2 种受体都参与 ET-1 的病理过程,尤其是内皮来源的 ETB 受体在肺部还负责 ET-1 的清除,参与清除人类肺部循环过程中 50% 的 ET-1。

肺动脉高压以肺动脉压力升高、肺动脉重塑和右心室肥厚为主要特征。ET-1 被认为是肺动脉高压形成的主要病理原因和恶化因子,因为随着原发性和继发性肺动脉高压病情加重,患者 ET-1 的血药浓度也随之增大,这两者之间有明显的相关性。选择性/非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂已广泛用于临床治疗肺动脉高压^[24]。

Frasch 等^[25]首先建立野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压大鼠模型,发现 ET-1 在大鼠肺灌流液中的浓度远高于对照组。这些大鼠心脏中 ET-1 mRNA 的表达和 ET-1 的血药浓度均有所上升。此外,右心室组织中 ET-1 浓度的提高被认为主要由心脏压力超负荷诱发,而非之前普遍认为的由肺动脉高压引起。由于 ET-1 是一种强效的心肌细胞生长因子,它在右心室组织中含量过高可能促进右心室肥大。事实上,MCT 诱导的肺动脉高血压小鼠实验表明,ETA 或 ETA/ETB 受体拮抗作用能有效抑制右心室肥大和功能紊乱^[26]。尽管 ETA 或 ETA/ETB 受体拮抗剂的效用已经在人和低氧肺动脉高压老鼠中进行了研究,然而究竟哪种类型的受体拮抗剂更适用还不是很清楚。

5 ETR 与盐敏感性高血压

以往的研究显示, 醋酸脱氧皮质酮醋酸 (DOCA) 盐高血压大鼠和达尔盐敏感性大鼠血管组织中 ET-1 的含量升高和 ET-1 mRNA 的表达密切相关。长期使用选择性 ETA 受体拮抗剂或非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂治疗能预防由 DOCA-盐诱导的高血压和血管肥大等相关组织损伤。尽管目前还不清楚哪种拮抗剂对治疗这些高血压模型更适合, 但已形成共识, 即在盐依赖性高血压和相关组织损伤中 ETA 受体发挥关键作用。此外, Pollock 等^[27]报道了口服强效的 ETB 选择性受体拮抗剂 A-192621 慢性治疗 DOCA-盐诱导的高血压, 发现长期服药能导致大鼠心血管功能障碍和肾脏损伤。另有研究证实长期给予 ETB 受体拮抗剂能间接引起 ET-1/ETA 受体系统激活而引起血压上升, 这也提示 ETB 受体阻断在盐敏感性高血压治疗中是有害的。在 DOCA-盐诱导高血压大鼠模型中, 静脉注射选择性 ETB 受体拮抗剂 Ro46-8443 诱导的高血压效应要强于单侧肾切除对照组^[28]; ETB 受体拮抗剂 BQ-788 诱导的肾血管收缩效应在此模型中也得到了加强。这些结果表明在心血管疾病包括盐敏感性高血压发病机制中, 不论 ETB 受体是否存在, ETA 受体的拮抗对于机体产生保护作用必需的。这个结论也能解释为什么选择性 ETA 受体拮抗剂和非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂均能改善盐敏感性高血压和相关组织损伤。

6 展望

ET-1 发现的 20 多年以来, 大量研究证实 ET-1 和 ET 受体在心血管系统发挥着重要生理病理作用。众多非肽和口服类 ETRAs 被开发出来, 以非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂波生坦和选择性 ETA 受体拮抗剂安贝生坦为表现已用于肺动脉高压的临床治疗。安贝生坦由于与其他药物之间的不良反应小, 因而有可能被广泛用于治疗肺动脉高压。在不远的将来可能发现新的更有效的非选择性 ETA/ETB 受体拮抗剂或选择性 ETA 受体拮抗剂用于临床治疗各种心血管系统疾病。尽管选择性 ETA 受体拮抗剂西他生坦在欧洲和美国已经上市, 但最近由于其存在肝功能衰竭的风险而被撤回。将来临床治疗中有望出现一些专门针对 ET-1 系统的新型的 ETRAs, 包括正在开发即将上市的马西替坦等, 让我们拭目以待。

REFERENCES

- [1] MARASCIULO F L, MONTAGNANI M, POTENZA M A. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(14): 1655-1665.
- [2] MCCARRON R M, CHEN Y, TOMORI T, et al. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57(Suppl 11): 133-144.
- [3] LISA M, LAWRENCE G, BENJAMIN J. Enhanced vascular chymase-dependent conversion of endothelin in the diabetic kidney [J]. *Ochsner J*, 2013, 13(1): 49-55.
- [4] MAMORU O, MASASHI T, KENTO K, et al. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 119(4): 302-313.
- [5] ANGGRAHINI D W, EMOTO N, NAKAYAMA K, et al. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(1): 143-151.
- [6] WORT S J, ITO M, CHOU P C, et al. Synergistic induction of endothelin-1 by tumor necrosis factor α and interferon γ is due to enhanced NF- κ B binding and histone acetylation at specific κ B sites [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(36): 24297-24305.
- [7] TRAN D A T, SCHWAB A J, SIMARD A, et al. Reduction in hepatic endothelin-1 clearance in cirrhosis [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2003, 105(2): 227-234.
- [8] DIMITRIJEVIC I, EDVINSSON M L, CHEN Q, et al. Increased expression of vascular endothelin type B and angiotensin type 1 receptors in patients with ischemic heart disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, 9: 40. Doi: 10.1186/1471-2261-9-40.
- [9] BOURQUE S L, DAVIDGE S T, ADAMS M A. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(6): R1288-1295.
- [10] WU C X, CUI J R. Endotheline, endotheline receptor antagonist and neoplasm [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2011, 28(5): 416-422.
- [11] GOURINE A V, MOLOSH A I, POPUTNIKOV D, et al. Endothelin-1 exerts a preconditioning-like cardioprotective effect against ischaemia/reperfusion injury via the ETA receptor and the mitochondrial K_{ATP} channel in the rat *in vivo* [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(3): 331-337.
- [12] REIANI M, RAICHLIN E, PRASAD A, et al. Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2010, 122(10): 958-966.
- [13] CALLERA G E, MONTEZANO A C, TOUYZ R M, et al. ETA receptor mediates altered leukocyte-endothelial cell interaction and adhesion molecules expression in DOCA-salt rats [J]. *Hypertension*, 2004, 43(4): 872-879.
- [14] ISAKA M, KUDO A, IMAMURA M, et al. Endothelin receptors, localized in sympathetic nerve terminals of the heart, modulate norepinephrine release and reperfusion arrhythmias [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(2): 154-162.
- [15] YAMAMOTO S, MATSUMOTO N, KANAZAWA M, et al. Differential contributions of endothelin-A and endothelin-B receptors in postischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts [J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 302-309.
- [16] OIKONOMIDIS D L, TSALIKAKIS D G, BALTOGIANNIS G G, et al. Endothelin-B receptors and ventricular arrhythmogenesis in the rat model of acute myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(2): 235-245.

- [17] TAWA M, FUKUMOTO T, OHKITA M, et al. Effects of exogenous big endothelin-1 on post-ischemic cardiac dysfunction and norepinephrine overflow in rat hearts [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(2): 218-224.
- [18] KHAMAISI M, RAZI I, SHILO V, et al. Diabetes and radiocontrast media increase endothelin converting enzyme-1 in the kidney [J]. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 91-100.
- [19] EMOTO N, NURHANTARI Y, ALIMASARDJONO H, et al. Constitutive lysosomal targeting and degradation of bovine endothelin-converting enzyme-1a mediated by novel signals in its alternatively spliced cytoplasmic tail [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(3): 1509-1518.
- [20] FERNANDO R L, OSCA B, DAVID L, et al. Role of endothelin in the cardiovascular system [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(6): 463-472.
- [21] NICOLAS V, SUSI H, TAKASHI M, et al. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems [J]. *Life Sci*, 2012, 91(13/14): 490-500.
- [22] MURAKOSHI N, MIYAUCHI T, KAKINUMA Y, et al. Vascular endothelin-B receptor system *in vivo* plays a favorable inhibitory role in vascular remodeling after injury revealed by endothelin-B receptor-knockout mice [J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1991-1998.
- [23] KITADA K, YUI N, MATSUMOTO C, et al. Inhibition of endothelin ETB receptor system aggravates neointimal hyperplasia after balloon injury of rat carotid artery [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(3): 998-1004.
- [24] SHAO D, PARK J E, WORT S J. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(6): 504-511.
- [25] FRASCH H F, MARSHALLI C, MARSHALL B E. Endothelin-1 is elevated in monocrotaline pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(2): L304-310.
- [26] JOHN P, ALEXEY S, FELIX B. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus [J]. *Life Sci*, 2012, 91(13-14): 507-516.
- [27] POLLOCK D M, POLLOCK J S. Evidence for endothelin involvement in the response to high salt [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 281(1): F144-150.
- [28] CLOZEL M, BREU V. The role of ETB receptors in normotensive and hypertensive rats as revealed by the non-peptide selective ETB receptor antagonist Ro 46-8443 [J]. *FEBS Lett*, 1996, 383(1/2): 42-45.

收稿日期: 2013-07-03

多单元调释给药系统在复方制剂中的应用

张杰, 黄桂华* (山东大学药学院, 济南 250012)

摘要: 复方制剂由 2 种或 2 种以上的药物组分进行配伍, 通过协同、加合作用或拮抗不良反应, 与单方制剂比较, 疗效更加显著。将多单元调释给药系统应用于复方制剂中, 能更灵活地调节释药方案, 全方位、多靶点、多环节作用, 使药物生物利用度提高, 不良反应降低。本研究针对镇痛、抗感染、降糖和降压几种常见复方制剂及中药复方制剂的复方原理作一综述, 并重点阐述多单元调释给药系统在复方制剂中应用的优势, 以期为复方制剂的临床开发提供新的思路。

关键词: 多单元给药系统; 调释给药系统; 复方制剂

中图分类号: R942

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)03-0380-07

Application of Multi-unit Modified Drug Delivery Systems in Compound Preparation

ZHANG Jie, HUANG Guihua* (School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

ABSTRACT The compound preparations are composed by two or more pharmaceutical ingredients, which can enhance the drug effect significantly through synergistic and additive effect or being antagonistic to side effect compared with prescribed preparation. The multi-unit modified release drug delivery system was used in compound preparation to flexibly adjust the release program and play an all-round, multi-target and multi-link role to improve drug bioavailability and reduce side effects. In this article, the principles of several common compound preparations such as analgesic, anti-infective, hypoglycemic and antihypertensive drug and traditional Chinese medicine compound preparations were summarized. The advantages of multi-unit modified release drug delivery system applied in the compound preparation were emphasized in order to provide new ideas to the clinical development of compound preparation.

KEY WORDS: multi-unit release drug delivery system; modified release drug delivery system; compound preparation

随着人们生活压力的增大以及生活节奏的加快, 各种疑难杂症日益凸现, 许多常见病如炎症、

高血压、糖尿病、心脏病等心血管疾病的发病机制也趋于复杂化。针对这种情况, 对某种疾病的

作者简介: 张杰, 男, 硕士生 Tel: (0315)88382015 E-mail: zhangjie3aaa@163.com

*通信作者: 黄桂华, 女, 博士, 研究员 Tel:

(0531)88382549 E-mail: ghhyj@sdu.edu.cn