

缓激肽介导的治疗心血管和糖尿病药物致血管性水肿的研究进展

刘玉龙¹, 舒冰^{2*}[1. 颍上县人民医院药剂科, 安徽 阜阳 236200; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药剂科, 合肥 230001]

摘要: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂诱导的血管性水肿会导致缓激肽生成增加或降解减少。二肽基肽酶IV抑制剂是一种影响缓激肽和P物质降解的口服糖尿病药物,可诱发血管性水肿。脑啡肽酶抑制剂是一种新型具有潜在改善患者心血管疾病转归的药物,与RAAS抑制剂联用增加血管性水肿的发生风险。本文针对上述药物致血管性水肿的流行病学、发生机制、临床症状及治疗进行阐述,旨在为临床安全用药提供参考。

关键词: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统; 二肽基肽酶IV抑制剂; 脑啡肽酶抑制剂; 缓激肽; 血管性水肿

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)22-2810-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.22.022

引用本文: 刘玉龙, 舒冰. 缓激肽介导的治疗心血管和糖尿病药物致血管性水肿的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2810-2816.

Advances in the Bradykinin-mediated Angioedema Caused by Cardiovascular and Diabetic Medications

LIU Yulong¹, SHU Bing^{2*}[1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Yingshang, Fuyang 236200, China; 2. Department of Pharmacy, The First Hospital Affiliated to University of Science and Technology of China(Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China]

ABSTRACT: Angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) inhibitors is the result of increased production or decreased degradation of bradykinin. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors are a class of oral diabetic agents that affect bradykinin and substance P degradation, therefore can lead to angioedema. Neprilysin inhibitors are a new type of medications that has the potential to improve the outcome of cardiovascular disease and can further increase the risk of medication-induced angioedema especially when combined with RAAS inhibitors. This review summarizes updated information of epidemiology, mechanism, symptoms and treatment of angioedema induced by these medications, in order to provide reference for the drug use.

KEYWORDS: renin-angiotensin-aldosterone system; dipeptidyl peptidase IV inhibitors; neprilysin inhibitors; bradykinin; angioedema

血管性水肿, 又称血管神经性水肿, 是指真皮深部和皮下组织小血管扩张、渗透性增高, 渗出液自血管进入疏松组织中形成局限性水肿。近年来, 随着心血管疾病与糖尿病的发病率不断上升, 由缓激肽介导的治疗心血管疾病和糖尿病药物致血管性水肿的发病率日益增加^[1]。药物诱发的血管性水肿以皮肤、黏膜和皮下组织出现局限性水肿为特征, 一般不伴有瘙痒、皮疹或疼痛等症状。部分患者喉部会迅速发生水肿, 从而影响呼吸功能, 危及生命。由于此类症状发病率较低, 未引起临床足够的重视; 且因没有可靠的实验室诊断依据和可遵循指南, 临床医师在处理此类症状时易出现误诊和漏诊。为此, 笔者收集近年来国内外学者基于缓激肽介导的治疗心血管疾病和糖尿病药物致血管性水肿的研究, 对其流行病学、

发生机制、临床症状及治疗进行阐述, 旨在为临床安全用药提供参考。

1 缓激肽介导的血管性水肿发病机制

缓激肽是一个直链状的9肽, 由高分子激肽原在激肽释放酶的作用下生成的血管活性物质。缓激肽的血浆半衰期很短, 迅速被血浆和组织蛋白酶降解, 其中血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、氨肽酶P(amino-peptidase P, APP)、羧肽酶N(carboxypeptidase N, CPN)、脑啡肽酶(neprilysin, NEP)、二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)和缓激肽酶-I参与缓激肽的降解。缓激肽发挥生理作用是由其受体介导的, 受体分为B1和B2 2种亚型, 后者具有高亲和力, 介导缓激肽的大部分反应。当缓激肽与B2受体结合时, 促进血管内皮细胞释放一

作者简介: 刘玉龙, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0558)4430472
药师 Tel: (0551)62283379-800 E-mail: ahslysb@163.com

E-mail: 2321359696@qq.com *通信作者: 舒冰, 女, 硕士, 副主任

氧化氮，发挥其内皮依赖的舒张血管作用，导致间质性液体积聚，从而发生血管性水肿^[2]。缓激肽介导的血管性水肿发生途径和影响这些途径的药物见图 1。

2 缓激肽介导的药物致血管性水肿

2.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂

2.1.1 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs) ACEIs 主要用于治疗和降低高血压、心血管疾病和糖尿病的发病率和死亡率。血管性水肿是 ACEIs 罕见、严重的不良反应，文献报道发病率为 0.4%~2.6%^[3]。最近，美国一项纳入 134 945 例 ACEIs 受试者 5 年的流行病学调查显示^[4]，血管性水肿的发病率约为 0.7%，约 10.2%的 ACEIs 受试者在用药的 1 个月内出现血管性水肿，亦有少数患者在长期服用 ACEIs 后才发生。检索国内万方数据库知识服务平台、中国学术期刊全文数据库和维普中文科技期刊数据库从建库至 2018 年 3 月 31 日 ACEIs 致血管性水肿案例共计 38 例，其中 28 例(73.6%)血管性水肿发生在开始使用 ACEIs 的 1 周之内^[5]。因此，开始应用 ACEIs 的 1 个月内需高度关注血管性水肿的发生，长期服用也不容忽视。

ACEIs 致血管性水肿的高危因素分为遗传因素、相互作用因素及环境因素^[6]。遗传因素包括黑

色人种、C1 酯酶抑制物缺乏症及女性；相互作用因素包括应用非甾体消炎药、DPP-IV 抑制剂及利多卡因等药物；环境因素包括创伤、季节性过敏史、食物或接触性过敏史及 ACEIs 致干咳病史等。典型表现为皮下非凹陷性水肿，不伴有皮疹、瘙痒或疼痛等症状，多累及口唇、舌、喉及脸面部，很少累及内脏。但有案例报道^[7]，ACEIs 致胃肠道血管性水肿也可引起消化道症状，由于没有可靠的实验室诊断依据，急诊科室在处理此类症状时易出现误诊。目前，ACEIs 致血管性水肿主要是依据临床诊断，当患者服用 ACEIs 后出现上述典型表现，且停药后症状基本消失，可诊断为 ACEIs 致血管性水肿^[8]。

目前对于 ACEIs 致血管性水肿的发病机制尚不完全明确，研究普遍认为与缓激肽的代谢密切相关^[9]。ACE 主要存在于肺毛细血管内皮细胞的管腔面，是降解缓激肽最主要的酶。ACEIs 通过阻断 ACE 活性使缓激肽水解减少，导致缓激肽体内的水平迅速增高，诱发血管性水肿。其次，P 物质在 ACEIs 致血管性水肿过程中起到了关键作用，ACEIs 通过阻断 ACE 活性抑制 P 物质的降解。P 物质是一种舒血管物质，血浆半衰期很短，与血管内皮细胞 SPR(NK1 受体)结合而产生一氧化氮；一氧化氮通过增高环磷酸鸟苷水平，降低血管平滑肌张力，引起血管舒张。最后，血管性水肿可

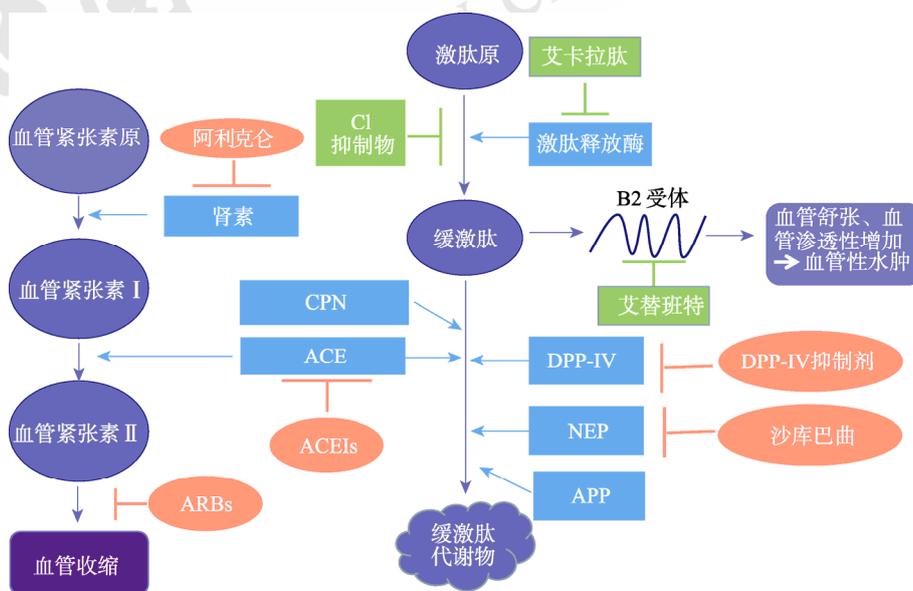


图 1 缓激肽介导的血管性水肿发生途径

Fig. 1 Demonstration of the pathways involved in bradykinin-mediated angioedema

能与影响降解缓激肽的酶基因多态性有关。Woodard-Grice 等^[10]研究发现人源性膜结合的 X-脯氨酸氨肽酶 P(XPNPEP2)基因与 APP 活性相关, 男性 XPNPEP2 的 C-2399A 变异体降低了 APP 活性, 显著增加 ACEIs 致血管性水肿的发生风险。

2.1.2 血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs) ARBs 引起血管性水肿的发病率比 ACEIs 低, 因此尚未对其进行广泛的研究, 在临床诊断中 ARBs 相关性血管性水肿易被忽视。ARBs 致血管性水肿的原因可能由于 ARBs 选择性阻断血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)受体导致 Ang II 水平升高, 升高的 Ang II 激活血管紧张素 2 型(angiotensin type 2, AT2)受体, 使 ACE 活性降低, 间接导致缓激肽水平升高; 但与 ACEIs 相比, ARBs 不会抑制激肽酶, 因而咳嗽与血管性水肿的发生率显著降低^[11]。Kim 等^[12]通过图表审查分析了 2009 年—2015 年 35 584 例首次接受 ARBs 且被诊断为血管性水肿的成人病历, 研究期间排除了 24 例在开具 ARBs 之前因其他原因被诊断为血管性水肿的患者, 结果显示有 6 例(0.02%)确定为 ARBs 相关性血管性水肿, 发病时间为数天(1 例)到数年(3 例)不等。一些患者接受间歇性抗组胺药或类固醇药物治疗后, 血管性水肿症状有所改善, 但可能会延迟诊断且症状会复发。

由于 ARBs 对缓激肽代谢没有直接的影响, 理论上可成为 ACEIs 安全的替代治疗药物。Caldeira 等^[13]研究 ARBs 是否可以安全地用于 ACEIs 治疗期间有血管性水肿病史的患者, 纳入了 8 320 例患者作为研究对象, 血管性水肿发生率为 0.12%。其中 216 例患者因不能耐受血管性水肿而替换 ARBs 治疗, 交叉反应的发生率与安慰剂相比并不具有统计学意义, 提示 ARBs 替代治疗显示良好的耐受性。近日, Rasmussen 等^[14]基于一项丹麦人群全国性的回顾性队列研究, 旨在明确 ARBs 能否应用于 ACEIs 治疗期间出现血管性水肿的患者, 并估计随后接受其他抗高血压药物(β -肾上腺素能受体阻断剂、钙通道阻滞剂、噻嗪类及类似物)治疗或未进行降压治疗的患者血管性水肿的发生率。该研究确定了 1 106 024 例 ACEIs 服用者, 总共有 5 507 例(0.5%)患者在 ACEIs 治疗期间出现血管性水肿。最高的血管性水肿复发风险与持续服用 ACEIs 相

关, 与其他抗高血压药相比, ARBs 与血管性水肿之间存在负相关。由此可见, 与其他抗高血压药物相比, ARBs 不会增加先前 ACEIs 相关性血管性水肿的复发率。2016 年, 美国心脏病学会(ACC)、美国心脏协会(AHA)与美国心力衰竭协会(HFSA)联合对美国心脏病学会基金会/美国心脏协会(ACCF/AHA)心力衰竭指南药物治疗部分进行了部分更新, 其中涉及对于既往或目前有症状的慢性射血分数减低心衰患者, 若因咳嗽或血管性水肿不能耐受 ACEIs 治疗, 可应用 ARBs 治疗, 以降低发病率与死亡率^[15]。因此, ARBs 类药物对不能耐受 ACEIs 的患者是比较安全的, 但近年仍有 ARBs 发生血管性水肿相关报道^[16]。若患者之前发生致命性 ACEIs 相关性血管性水肿, 临床医师应谨慎使用 ARBs 类药物。

2.1.3 肾素抑制剂 阿利吉仑是一种直接抑制肾素而作用于 RAAS 系统的新型抗高血压药物, 通过阻止血管紧张素原转化为血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I), 从而降低血浆肾素、Ang I 及 Ang II 的水平。血管性水肿是阿利吉仑少见的不良反应, 在美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统中已发现的阿利吉仑与血管性水肿的关联信息较少, 截至 2009 年 1 月, 仅有 54 例关于阿利吉仑相关血管性水肿的报道^[17]。White 等^[18]对 >12 000 例高血压患者的 31 项临床试验数据进行了荟萃分析, 在短期(≤ 2 个月)研究中, 发现阿利吉仑 150 mg·d⁻¹ (0.2%)和 300 mg·d⁻¹ (0.3%)致血管性水肿发生率低于安慰剂组(0.5%); 在长期(>2 个月)研究中, 阿利吉仑 150 mg·d⁻¹ 和 300 mg·d⁻¹ 致血管性水肿发生率分别为 0.5%和 0.4%, 与安慰剂(0.4%)相当。

目前尚不清楚阿利吉仑引起血管性水肿的机制, 主流观点认为它不影响缓激肽的代谢。Joseph 等^[19]以依那普利为阳性对照, 旨在比较阿利吉仑对血浆缓激肽的降解速率是否存在影响, 结果显示依那普利显著增加血浆缓激肽水平, 而阿利吉仑不影响血浆缓激肽的浓度。由于阿利吉仑不影响体内缓激肽的水平, 因此在一些对 ACEIs 或 ARBs 过敏或出现血管性水肿的患者可使用阿利吉仑^[20]。英国药品和健康产品管理局(MHRA)建议患者使用阿利吉仑治疗后若出现脸部、眼、唇、四肢肿胀等血管性水肿症状时, 应立即停药治疗。

2.1.4 RAAS 系统抑制剂致血管性水肿风险比较

虽然作用于 RAAS 系统相关药物均有血管性水肿的不良反应出现,但评估这些药物绝对和相对风险的研究较少。Toh 等^[21]基于一项回顾性初始队列研究,使用 β -阻滞剂作为参照组,分别评估患者使用 ACEIs、ARBs 与阿利吉仑发生血管性水肿的风险。在研究起始阶段给予 ACEIs($n=1\ 845\ 138$)、ARBs($n=467\ 313$)、阿利吉仑($n=4\ 867$)或 β -阻滞剂($n=1\ 592\ 278$)治疗,随访 1 年期间评估血管性水肿的累积发生数、发病率以及 ACEIs、ARBs、阿利吉仑与 β -受体阻滞剂的 95% 的置信区间(confidence interval, CI)。结果共观察到 4 511 例血管性水肿事件,ACEIs、ARBs、阿利吉仑和 β -阻滞剂每 1 000 例的发病率分别是 4.38(95%CI: 4.24~4.54), 1.66(95%CI: 1.47~1.86), 4.67(95%CI: 1.88~9.63)和 1.67(95%CI: 1.56~1.78)。同 β -阻滞剂相比,ACEIs 和阿利吉仑的血管性水肿发生风险增加近 3 倍,但阿利吉仑致血管性水肿仅暴露 7 例,ARBs 致血管性水肿的发生风险明显低于 ACEIs 和阿利吉仑。Schlienger 等^[22]通过美国一项非干预性研究比较阿利吉仑与接受其他抗降压药患者的血管性水肿发生率和相对风险,该研究共纳入 3 090 114 例患者(其中阿利吉仑 $n=30\ 720$)。研究期间共观察到 15 744 例血管性水肿事件,阿利吉仑单药治疗或与其他药物联合治疗、阿利吉仑单药治疗、阿利吉仑固定剂量组合和阿利吉仑联合治疗每 1 000 例的发生率分别是 2.58(95%CI: 2.08~3.17), 1.71(95%CI: 0.74~3.37), 1.27(95%CI: 0.41~2.96)和 2.93(95% CI: 2.31~3.66)。与 β 受体阻滞剂相比,阿利吉仑单药疗法或固定剂量组合制剂不增加血管性水肿发生的风险,然而阿利吉仑联合治疗致血管性水肿的发生风险较高,主要与同时服用 ACEIs 相关。

2.2 DPP-IV 抑制剂

DPP-IV 抑制剂是一种可逆性抑制 DPP-IV 酶活性的口服降血糖药物,可延缓胰高血糖素样肽-1 和糖依赖促胰岛素多肽的降解,从而降低 2 型糖尿病患者的空腹血糖。随着人们生活方式的改变,糖尿病的患病率在全球范围内逐年上升,使用 DPP-IV 抑制剂出现血管性水肿的患者亦增加。Smith 等^[23]基于一项美国急诊科和门诊医疗调查的回顾性研究,发现自 2006 年—2010 年 12 043

例(21.55%)糖尿病患者出现了血管性水肿,其中使用 DPP-IV 抑制剂治疗的患者血管性水肿发病率较高。另一项沙格列汀心血管结局评估-心肌梗死溶栓研究(SAVOR-TIMI53)纳入 16 492 例伴有心血管疾病或心血管疾病风险较高的 2 型糖尿病患者,随机分为沙格列汀组和安慰剂组,随访中位时间 2.1 年。随访期间共观察到 9 例血管性水肿事件(沙格列汀组 8 例,安慰剂组 1 例),与安慰剂组相比,DPP-IV 抑制剂增加血管性水肿的发生风险(0.1% vs 0.01%)^[24]。

临床医师在联合使用 DPP-IV 抑制剂与 ACEIs 时要高度关注血管性水肿的发生^[25]。一项对服用维达列汀患者和 ACEIs 受试者的荟萃分析显示^[26],与 ACEIs 单独服用相比,维达列汀和 ACEIs 联用发生血管性水肿的风险增加 4.57 倍(95%CI: 1.57~13.28)。分析原因,可能与 DPP-IV 抑制剂影响缓激肽和 P 物质的代谢有关。ACE 是降解缓激肽最主要的酶,DPP-IV 也参与了缓激肽降解。DPP-IV 抑制剂通过抑制 DPP-IV 活性,减少缓激肽降解的速率,导致血浆缓激肽的水平增加。同时 P 物质也是一种血管舒张因子,一般情况下被 ACE 降解,当 ACE 被抑制时,主要被 DPP-IV 降解,因此 DPP-IV 抑制剂可通过减少 P 物质的降解使更多 P 物质与 NK1 受体结合,导致血管通透性增加^[27]。

2.3 NEP 抑制剂

NEP 是一种锌依赖性的金属蛋白酶,可降解包括缓激肽、利钠肽和肾上腺髓质激素的多种内源性血管活性肽。NEP 抑制剂是一种具有潜在改善患者心血管疾病转归的药物,不仅能够提高体内缓激肽水平及增加心房钠尿肽活性,还可升高 Ang II 和内皮素水平,其单独使用不能改善心力衰竭伴高血压患者的血压情况。因此,NEP 抑制剂与 RAAS 抑制剂联合应用成为心力衰竭治疗药物开发的一个重要方向,其中奥马曲拉是早期的代表药。起初在人们看来,此药有较好的发展前景,但血管性水肿给研究带来严重的困扰。OCTAVE 研究^[28]是一项多中心、随机、双盲的大型临床试验,纳入 25 302 例高血压患者并随访 24 周,结果发现奥马曲拉组血压达标率显著高于依那普利组,但治疗早期血管性水肿发生率是依那普利组的 3.2 倍(2.17% vs 0.68%)。造成上述不良反应增加的原因是 NEP 与 ACE 均能代谢缓激肽,因此对这

2 种酶的抑制导致了缓激肽显著地蓄积。此外, APP 是第 3 种参与缓激肽代谢的酶, 该药物也会抑制 APP 导致缓激肽降解减少, 特别是黑色人种。

鉴于此, 沙库巴曲缬沙坦是近年来被批准的一种新型 NEP 与血管紧张素 1 型(angiotensin type 1, AT1)受体联合阻滞剂^[29], 该药联合缬沙坦, 阻断 AT1 受体而不抑制 ACE, 同时联合沙库巴曲, 是一种不抑制 APP 的 NEP 抑制剂, 期望在持续性抑制 NEP 的同时将血管性水肿的风险降至最低。PARADIGM 研究是一项纳入 8 399 例心衰患者的随机、双盲大型 3 期临床试验, 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦显著降低射血分数下降心力衰竭患者的心血管死亡率和发病率, 且未增加严重的血管性水肿事件(0.45% vs 0.24%, $P=0.13$)^[30]。值得注意的是, 检索文献没有发现使用 ARBs 替换先前耐受良好的 ACEIs 出现血管性水肿的报道, 但替换沙库巴曲缬沙坦却有发生严重危及生命的血管性水肿个案报道^[31], 提示医务人员在开具此类处方时不容忽视血管性水肿的发生。因该药存在血管性水肿风险, 禁止与 ACEIs 联合使用, 若需服用 ACEIs 时, 需在 ACEIs 末次给药 36 h 后才能使用。

3 血管性水肿的治疗

患者服用治疗心血管疾病和糖尿病药物发生血管性水肿时, 评价呼吸道是否通畅至关重要, 并立即停药治疗, 否则血管性水肿严重程度会加剧, 从而危及生命。对于多数非致命性血管性水肿患者, 停药几个小时内症状可自行消退。值得注意的是, 由于缓激肽介导血管性水肿的始动因素不是组胺介质, 故应用抗组胺或类固醇药物仍存在争议。其次, 对于致命性血管性水肿, 需立刻采用气管插管或气管切开进行抢救。最后, 新鲜冻干血浆含有 ACE, 可降解缓激肽, 对于严重血管性水肿治疗无效时可采用。

缓激肽 B2 受体拮抗剂艾替班特是美国 FDA 被批准用于治疗遗传性血管性水肿(hereditary angioedema, HAE)急性发作的药物, 因 ACEIs 致血管性水肿机制与缓激肽水平增加有关, 艾替班特亦被研究者用于治疗严重血管性水肿^[32]。Baş 等^[33]开展了一项多中心、双盲、随机的 II 期临床试验, 入选 30 例 ACEIs 致血管性水肿患者, 分别给予艾替班特 30 mg 与泼尼松龙 500 mg 联合克立马丁 2 mg 治疗, 结果发现艾替班特组平均复原时

间更短(8.0 h vs 27.1 h), 提示艾替班特对 ACEIs 所致的血管性水肿有效。既往研究^[34]也证实艾替班特治疗 ACEIs 致严重血管性水肿的有效性, 但一项纳入 121 例患者的随机双盲、对照的 III 期临床研究显示艾替班特对其治疗没有明显的益处, 艾替班特治疗组的患者完全消除水肿和发病症状缓解的中后期与安慰剂组没有区别^[35]。此外, 艾卡拉肽是一种人类血浆缓激肽释放酶抑制剂, 亦被批准治疗 HAE。Lewis 等^[36]进行一项双盲、随机、对照的 III 期临床试验, 发现应用安慰剂好转的患者达到 72%, 而应用艾卡拉肽好转的患者达到 85%~89%, 两者并不具有统计学差异, 表明艾卡拉肽治疗对 ACEIs 所致的血管性水肿效果不佳。基于以上研究得出, 艾替班特治疗 ACEIs 诱导的血管性水肿具有广阔的临床应用前景, 但仍存在争议, 建议进行更大规模的临床研究以提供更明确的结论。

4 讨论

综上所述, 血管性水肿在服用治疗心血管疾病和糖尿病药物的患者中较为多见, 其发生与缓激肽的水平增高或 P 物质的降解减少密切相关。ACEIs 通过阻断 ACE 的活性减少缓激肽降解的速率, 导致缓激肽水平升高。ARBs 对缓激肽代谢没有直接的影响, 理论上可成为 ACEIs 安全的替代品。阿利吉仑引起血管性水肿的机制尚不清楚, 但它似乎不影响缓激肽水平, 需要进一步的研究。DPP-IV 抑制剂致血管性水肿可能与缓激肽和 P 物质的代谢有关。奥马曲拉造成血管性水肿的原因是 NEP 与 ACE 均能代谢缓激肽, 因此对这 2 种酶的抑制导致了缓激肽显著地蓄积, 而沙库巴曲缬沙坦具有良好的安全性和耐受性。

血管性水肿由于没有可靠的实验室依据作为诊断, 在急诊抢救时易出现误诊和漏诊, 需引起关注。多数患者发病集中在开始服药 1 个月内, 停药几个小时后症状会基本消退, 若发生头、颈及喉部等危及生命的血管性水肿时应及时进行气管插管。因这类慢性病药物绝大多数患者居家使用, 临床医师在为患者首次开具此类处方时不容忽视血管性水肿的发生, 调剂药师亦需充分告知其药品不良反应, 一旦出现血管性水肿应及时停药治疗。目前, 艾替班特被批准的适应证为 HAE, 治疗血管性水肿仍为药物超说明书用药, 且存在

争议, 期待更多缓激肽 B2 受体拮抗剂治疗血管性水肿的临床研究。

REFERENCES

- [1] HUDEY S N, WESTERMANN-CLARK E, LOCKEY R F. Cardiovascular and diabetic medications that cause bradykinin-mediated angioedema [J]. *J Allergy Clin Immunol: Pract*, 2017, 5(3): 610-615.
- [2] SETH D, KAMAT D. Angioedema [J]. *Pediatr Ann*, 2019, 48(12): 473-478.
- [3] AYGÖREN-PÜRSÜN E, MAGERL M, MAETZEL A, et al. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 73. Doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
- [4] BANERJI A, BLUMENTHAL K G, LAI K H, et al. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record [J]. *J Allergy Clin Immunol: Pract*, 2017, 5(3): 744-749.
- [5] CHEN J. Literature analysis of 38 cases of angioedema induced by angiotensin converting enzyme inhibitors [J]. *Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析)*, 2018, 18(10): 1430-1431, 1434.
- [6] DAVIN L, MARECHAL P, LANCELLOTTI P, et al. Angioedema: A rare and sometimes delayed side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors [J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74(4): 277-281.
- [7] RINCIC ANTULOV M, BÅTEVIK R B. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: The first Danish case report [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(3): 556-558.
- [8] BERNSTEIN J A, CREMONESI P, HOFFMANN T K, et al. Angioedema in the emergency department: A practical guide to differential diagnosis and management [J]. *Int J Emerg Med*, 2017, 10(1): 15. Doi: 10.1186/s12245-017-0141-z.
- [9] LAWLOR C M, ANANTH A, BARTON B M, et al. Pharmacotherapy for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A systematic review [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 158(2): 232-239.
- [10] WOODARD-GRICE A V, LUCISANO A C, BYRD J B, et al. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema [J]. *Pharmacogenetics Genom*, 2010, 20(9): 532-536.
- [11] IRONS B K, KUMAR A. Valsartan-induced angioedema [J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(7/8): 1024-1027.
- [12] KIM H, BAIK S Y, YANG S J, et al. Clinical experiences and case review of angiotensin II receptor blocker-related angioedema in Korea [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(1): 115-122.
- [13] CALDEIRA D, DAVID C, SAMPAIO C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(4): 263-277.
- [14] RASMUSSEN E R, POTTEGÅRD A, BYGUM A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors - a nationwide registry-based cohort study [J]. *J Intern Med*, 2019, 285(5): 553-561.
- [15] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B. Correction to: 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: An update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America [J]. *Circulation*, 2016, 134(13): 1476-1488. Doi:10.1161/cir.0000000000000435.
- [16] ALHOWARY A, ODAT H, ALALI O, et al. Intraoperative angioedema induced by angiotensin II receptor blocker: A case report [J]. *Patient Saf Surg*, 2018, 12(1): 27. Doi: /doi.org/10.1186/s13037-018-0174-0.
- [17] WANG L L, YANG Y, WANG S L. Application of the US FDA sentinel system and enlightenment [J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2019, 16(2): 81-87.
- [18] WHITE W B, BRESALIER R, KAPLAN A P, et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren: A pooled analysis of clinical experience in more than 12, 000 patients with hypertension [J]. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*, 2010, 12(10): 765-775.
- [19] JOSEPH K, THOLANIKUNNEL T E, KAPLAN A P. *In vitro* comparison of bradykinin degradation by aliskiren, a renin inhibitor, and an inhibitor of angiotensin-converting enzyme [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16(2): 321-327.
- [20] ANZALDUA D A, SCHMITZ P G. Aliskiren as an alternative in a patient with life-threatening ACE inhibitor-induced angioedema [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 532-533.
- [21] TOH S, REICHMAN M E, HOUSTOUN M, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(20): 1582-1589.
- [22] SCHLIENGER R G, KORN J R, WEHLER E, et al. Angioedema among hypertensive patients treated with aliskiren or other antihypertensive medications in the United States [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17(6): 465-474.
- [23] SMITH A, RAY M, JAIN N, et al. The burden of angioedema on United States emergency departments: 2006-2010 [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(4): 828-834.
- [24] SCIRICA B M, BHATT D L, BRAUNWALD E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [25] HAHN J, TRAINOTTI S, HOFFMANN T K, et al. Drug-induced inhibition of angiotensin converting enzyme and dipeptidyl peptidase 4 results in nearly therapy resistant bradykinin induced angioedema: A case report [J]. *Am J Case Rep*, 2017(18): 576-579.
- [26] BROWN N J, BYIERS S, CARR D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema [J]. *Hypertension*, 2009, 54(3): 516-523.
- [27] HERMANRUD T, BYGUM A, RASMUSSEN E R. Recurrent

- angioedema associated with pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase IV [J]. *BMJ Case Rep*, 2017. Doi: 10.1136/bcr-2016-217802.
- [28] KOSTIS J. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril(OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2): 103-111.
- [29] WANG M, HU J J, CAI Z B. Advances research of sacubitril-valsartan's pleiotropic effects on cardiovascular diseases [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(17): 2236-2239.
- [30] SHI V, SENNI M, STREEFKERK H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study [J]. *Int J Cardiol*, 2018(264): 118-123.
- [31] RAHEJA H, KUMAR V, KAMHOLZ S, et al. Life threatening angioedema due to valsartan/sacubitril with previously well-tolerated ACE inhibitor [J]. *Am J Ther*, 2018, 25(4): e508-e509. Doi:10.1097/mjt.0000000000000600.
- [32] HIRSCHY R, SHAH T, DAVIS T, et al. Treatment of life-threatening ACE-inhibitor-induced angioedema [J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2018, 40(4): 267-277.
- [33] BAŞ M, GREVE J, STELTER K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 418-425.
- [34] YEUNG E K, SAIKUMAR H, CASTANEDA-NERIO J, et al. Icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema in intubated patients: Case series and literature review [J]. *Case Rep Crit Care*, 2018(2018): 8081607. Doi: 10.1155/2018/8081607.
- [35] SINERT R, LEVY P, BERNSTEIN J A, et al. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema [J]. *J Allergy Clin Immunol: Pract*, 2017, 5(5): 1402-1409.
- [36] LEWIS L M, GRAFFEO C, CROSLLEY P, et al. Ecallantide for the acute treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A multicenter, randomized, controlled trial [J]. *Ann Emerg Med*, 2015, 65(2): 204-213.
- 收稿日期: 2019-11-24
(本文责编: 沈倩)