

心肌肥厚动物模型建立方法研究进展

程杰坤*, 李乐[#](浙江工业大学药学院, 杭州 310014)

中图分类号 R332 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3584-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.42

摘要 目的:综述心肌肥厚(CH)动物模型的建立方法,为CH类疾病的研究和临床治疗提供参考。方法:以“心肌肥厚”“动物模型”“Cardiac hypertrophy”“Model”等组合作为关键词,在中国知网、PubMed等数据库中检索相关文献,筛选2004—2014年有关CH动物模型建立方法的内容,综述常用模型的基本原理、制备方法及特点等。结果与结论:共查阅到376条文献,其中有效文献29条。目前常用的CH动物模型建立方法有物理法(包括压力超负荷法致CH、容量负荷法致CH、心肌梗死致CH、运动诱导致CH)、化学法(包括药物诱导法致CH)和生物法(包括转基因型CH、自发性高血压大鼠模型致CH)等。其均可模拟CH,而CH原理、制备方法和模型特点各异。在CH动物模型中,大鼠易饲养、经济、抗感染力强,常作为首选造模动物,常用鼠种为SD大鼠及小鼠,雌雄均可。在现有成模方法中,压力超负荷法制作慢性CH模型,手术操作简单方便、重复性好、造价低廉,最为常用;转基因动物模型对人类疾病的模拟程度更高,但耗时长,费用昂贵,可能成为未来的发展方向。

关键词 心肌肥厚;动物模型;建模方法;转基因

心肌肥厚(CH)是心肌细胞对多种病理刺激的一种适应性反应。在早期,CH因心室壁增厚、心肌收缩功能改善而被视为代偿性过程^[1];但在持久病理性应激情况下,CH伴随间质纤维化、收缩功能失调以及基因表达、能量代谢和电生理特征异常,最终导致失代偿性心功能衰竭,严重危害人体健康。目前认为,CH是心血管疾病的一种常见并发症,已被列为引起心血管疾病发生率和病死率显著升高的独立危险因素^[2]。其发生机制复杂,至今仍未完全阐明,而对CH的发生机制及治疗方法等研究常用动物实验进行,因此复制动物模型成为目前国内外从事CH研究的常用手段。本文拟以“心肌肥厚”“动物模型”“Cardiac hypertrophy”“Model”等组合作为关键词,在中国知网、PubMed等数据库中检索相关文献,筛选2004—2014年有关CH动物模型建立方法的内容。结果共查阅到376条文献,其中有效文献29条。现根据物理法、化学法和生物法等基本造模方法,对常用CH动物模型的基本原理、制备方法及特点等进行综述,为CH类疾病的研究和临床治疗提供参考。

1 物理法

物理法是指通过外界机械力、气压、温度、光和声音等条件的改变,诱发动物形成某一疾病的造模过程,主要包括压力超负荷法、容量负荷法、心肌梗死致CH和运动诱导致CH。其中,前3种均采用手术方式复制CH模型,具有成模时间短、操作方便、重复性好、价格较低等优点,但会给动物造成极大的痛苦;后者通过有规律的运动复制CH模型,能较好地模拟人类CH疾病发展过程,但造模时间较长、操作较烦琐。

1.1 压力超负荷法致CH

压力超负荷法的机制为促使大鼠血压升高或主动脉狭窄导致心脏后负荷增加,心脏运作耗氧量增加,心肌内交感神经末梢去甲肾上腺素释放增高,血管紧张素II(Ang II)等体液因素参与,导致其心肌代谢紊乱、左心室重构,最终产生CH^[3]。一般可选择在大鼠升主动脉、主动脉弓和腹主动脉处进行主

动脉缩窄手术,建立压力超负荷疾病的动物模型。该法具有成模时间短、操作方便、重复性好、价格较低等优点,已成为最常用的一种造模方法,但大鼠术后早期死亡率较高(约20%~30%),据认为与急性心功能不全有关^[4]。

1.1.1 主动脉弓缩窄法(TAC)致CH TAC是采用微创方法,在小鼠无名动脉和左颈总动脉之间结扎主动脉弓,通过构建不同程度的主动脉弓缩窄,造成中度或重度左心室流出通路机械梗阻,4周后可形成较明显的左心室CH。采用该法构建不同程度的主动脉缩窄模型,具有重复性好、效果确切、术后小鼠存活率高等特点,是一种值得推荐的方法^[5]。

1.1.2 升主动脉缩窄法致CH 该法系将SD大鼠麻醉后,行气管插管,并用呼吸机进行辅助呼吸^[6]。具体做法是:取大鼠左胸前外切口,于第2~3肋间无菌操作下开胸,用开胸器撑开切口,暴露升主动脉,将主动脉结扎于8号针头上,随后将针头退出即可。造模10周后超声心动图检测显示,大鼠左心室呈典型的向心性肥厚病理改变。该法逐渐增加的后负荷与临床心力衰竭的演变过程更为接近,因此适于CH-心力衰竭转变机制的研究,可为药物干预逆转CH、心力衰竭及基因治疗提供理想的研究对象。

1.1.3 腹主动脉缩窄法致CH 国外学者^[7-8]采用SD大鼠,在略高于右肾动脉处进行腹主动脉暴露及分离,并结扎在8号针头上,结扎后退出针头。术后饲养,经过超声心动图检测,发现在第4周末舒张期室壁厚度明显增加,表明造模成功。国内学者对大鼠腹主动脉狭窄高血压CH模型进行了优化,对雄性Wistar大鼠腹腔麻醉后,在腹左侧左肋弓下缘0.5 cm、脊柱前0.5 cm处行1.5~2.0 cm纵切口,结扎在8号针头上,结扎后退出针头。术后4周大鼠心脏系数和心肌肥大指数已增大,病理切片显示心肌细胞肥大。既往的腹正中切口术式,手术切口长3~4 cm,需拨开胃肠等内脏器官显露后腹膜,破坏后腹膜方能暴露腹主动脉,术式创伤性较大,易造成腹腔感染。而手术切口的优化避免了传统的正中切口或左侧斜切口术式,减少了动物的损伤,使动物存活率提高,手术难度也减小^[9]。

1.1.4 肾性高血压大鼠致CH 黄帧桢等^[10]选用雌性SD大鼠,以25%乌拉坦3 ml/kg腹腔注射麻醉后,分离大鼠的左肾动

* 药师,硕士研究生。研究方向:心肌肥厚药理学。E-mail: zjut_chengjiekun@163.com

[#] 通信作者:副教授,博士。研究方向:心血管疾病药理学。电话:0571-88320535。E-mail: lile_1856@163.com

脉,放置内径为0.2 mm的银夹并固定,术后4周经检测造模成功。肾性高血压大鼠造模是对大鼠肾动脉缩窄,造成肾脏缺血,使肾内产生肾素,增加血内的Ang II含量,致使高血压形成、长期刺激而产生CH。其优点在于和人类的病理模型相近,CH逐渐形成,高血压较稳定,形成CH模型也不太困难,因此常被用作研究模型。肾性高血压大鼠模型在肾动脉狭窄时应注意肾动脉狭窄的程度,松紧度应适宜:过松则血压不会升高,导致CH不能形成;过紧则会造成肾脏坏死,也不能形成CH。因此,使血流量减少原水平的50%~70%较为合适。

1.2 容量负荷法致CH

容量负荷法是持续增加动物心室内血容量,容量超负荷一般出现在患有二尖瓣返流、主动脉返流、动静脉畸形和其他一些先天性心脏病的动物体内。出现以上状况时,心脏须增大压力将一定量的血液泵出和对抗血液的返流压力。随着前负荷的增加,长时间刺激就会导致心脏舒张末期容量增加,最终引发CH。

1.2.1 动静脉造瘘法(ACF)致CH ACF通过造成动物动静脉短路,使回心血量增加,导致血流动力学过载引起右心室肥大。此方法一般采用大鼠腹部正中切口后,于肾动脉下分离出腹主动脉和下腔静脉,用血管夹分别夹在肾动脉起始部下约2~3 mm和腹主动脉分叉处,阻断动、静脉血流。用9号静脉注射针斜向上刺穿下腔静脉壁,继续刺穿动静脉联合壁,鲜红色血液流出。退针后,用9~0无损伤缝线缝合静脉壁切口。松开血管夹,下腔静脉变红,证明造瘘成功^[11],4~5周即形成CH模型。Cantor EJ等^[12]采用此模型进行了压力超负荷与容量超负荷相关性比较,结果表明压力超负荷与容量超负荷都会对CH产生代偿性的调节作用,但其所引起的心脏结构与功能变化有所差异。

1.2.2 二尖瓣返流(MR)致CH MR常用犬或羊作为实验动物,通过断裂动物瓣膜上的腱索来破坏二尖瓣。腱索断裂可采用胸内或开胸技术来完成。在胸内模型中,需借助超声定位,用心肌活检钳钳夹二尖瓣前叶缘上一条腱索,并将其咬断,术后饲养待模型形成。在开胸模型中,需将正中胸骨切开,切除心包,然后可通过切开心房或用金属器械插入左心室心尖来破坏腱索使二尖瓣关闭不全。有报道称,选用杂种健康犬MR之后,因肾上腺素和去甲肾上腺素等神经体液分泌释放到心肌细胞间液中,4周后可观察到左心室舒张末期的内径和收缩指数明显增加^[13]。MR造模成型时间较长、成本较高,而且动物的死亡率和并发症发生率均较高^[14]。

1.3 心肌梗死致CH

心肌梗死致CH常采用冠状动脉结扎、堵塞冠状动脉或促进冠状动脉血栓形成等方法阻断冠状动脉血流,使相应供血部位心肌发生缺血坏死;非缺血区心肌由于心室内压增高,心室壁牵张力增加,同时心肌局部和循环肾素-血管紧张素系统激活以及心脏交感张力提高等导致CH。冠状动脉有利于定位、定性、定量,有利于形态、功能、化学等指标观测动态研究,是目前应用比较广泛的心肌梗死致CH模型研究方法。

选取SD大鼠,麻醉开胸后,在其左心耳下2 mm处结扎冠状动脉左前降支,逐层关胸,术后饲养。Henderson KK等^[15]报道,左前降支结扎后1周即可形成CH。该实验关键在于要注

意结扎的位置及梗死的程度,需要一定的操作技巧与熟练度。

1.4 运动诱导致CH

运动诱导是通过使动物进行有规律的有氧训练来增强其心脏功能并诱导CH。目前已运用的有跑台训练、跑轮训练和游泳训练法。其均由长期运动、全身血流需求增加、心脏泵血能力得到锻炼和提高、心肌耗氧量增加、代偿性增大射血量、心肌增大以提高泵血能力,最终导致CH。

1.4.1 跑台训练致CH 研究表明,小鼠在跑台上进行持续的强烈运动并不能形成明显的CH,这可能是持续的强烈运动使其运动能力得到提高,导致运动训练中压力负荷减小的缘故^[16]。Kem OJ等^[17]将小鼠放在跑台上进行有氧间断性训练,第4周即形成CH,其左心室和右心室体积增加25%~35%,7~13周后心肌直径增加15%。

1.4.2 跑轮训练致CH 跑轮训练是在跑轮上施加适量的阻力,让大鼠在跑轮上自主训练,无外界刺激与干扰。跑轮训练在2~4周跑步距离达到高峰,为10~15 km/d;此后降低至<4 km/d。依照此方法,完全的CH可在3~4周被观察到^[18]。

1.4.3 游泳训练致CH 将大鼠放入水箱,让其负荷游泳,游泳时间无固定标准。研究显示,进行每周5 d、200 m/d、共12周的训练,能观察到明显的CH现象^[19]。国内学者^[20]使用类似方法,选用SD大鼠,每日使其游泳2次、1 h/次、每周5 d、共8周,结果可见显著的CH发生。

运动诱导法是由耐力运动训练诱导的生理性CH和重构,被认为对心功能是有利的^[21]。在诱导CH中,同样伴随心肌细胞体积的增大和新生肌小节的形成,但很少出现心肌纤维化、细胞坏死和凋亡,并不会失代偿或转变为心力衰竭。

2 化学法

化学法是使用各种化学试剂或药物对动物机体产生直接或间接(通过代谢产物)作用,由此诱发动物疾病模型。化学法诱发CH主要为药物诱导法,具有操作简单、耗时少、形成快、心肌病变明显、动物死亡率低的优点,并能模拟机体肾上腺素分泌量增加导致CH的病理过程。

具体来说,药物诱导主要通过注射给药或植入渗透泵等方式,持续性地给予某种药物,使受试动物在药物的持续刺激下诱发CH。其机制是通过激活动物肾上腺素促进信号转导通路和多种神经内分泌激素的形成,如去甲肾上腺素(NE)、异丙肾上腺素(ISO)等儿茶酚胺类能激动 α 、 β 受体,刺激心肌细胞内调节蛋白DNA的合成,促进蛋白合成、胶原沉着、心肌纤维化,最后出现CH。

白崇峰等^[22]选用SD大鼠,采取腹腔注射去甲肾上腺素1.5 mg/kg、每日2次、持续28 d形成CH模型;Chowdhury D等^[23]以ISO皮下注射、5 mg/kg、1次/d、14 d得到SD大鼠CH模型;Takeshita D等^[24]利用皮下植入ISO渗透泵方式,考察了1.2 mg/(kg·d)、3 d和1.2 mg/(kg·d)、7 d不同剂量的ISO对CH的影响,结果显示3 d和7 d不同ISO剂量诱导的CH形状和功能无显著性差异,3 d的ISO剂量足以诱发CH。

3 生物法

生物法主要指通过动物自身的遗传因素和转基因技术获得某种疾病模型的方法。该法复制CH模型主要有自发性高血压大鼠(SHR)模型和转基因CH动物模型。

3.1 SHR模型

SHR多由基因遗传决定。SHR大鼠在出生后,血压随着鼠龄的增长而不断升高,4周龄时大鼠的心肌质量即开始增加,3~4个月时血压即已稳定升高,CH亦加重,SHR CH以左心室肥厚为主,但亦可能伴发肺动脉高压及右心室肥厚。有研究表明,SHR大鼠至14周龄时会出现明显的左心室肥厚,24周时进一步加剧,但差异并不明显^[25]。Rysa J等^[26]通过对SHR大鼠基因表达的观察,发现编码细胞外基质蛋白基因表达的增加与CH的发展有一定联系。

3.2 转基因型CH

转基因动物维持着遗传背景的高度真实,故通过转基因动物研究得出的结论具有其他实验系统所不具备的真实性;同时,转基因动物也是新的治疗方法研究体系和新的药物筛选系统。转基因型CH模型的建立为CH等心血管病的研究提供了更新、更全面的舞台。

3.2.1 肌球蛋白突变模型 肌球蛋白由2条重链(MHC)和2条轻链(MLC)组成,MHC分 α 、 β 2种亚型。小鼠 α -MHC基因第403密码子产生错义突变,即R403Q。小鼠模型表现为肌细胞排列紊乱、纤维化、心脏功能障碍,且雌性的病理变化比雄性更显著,CH局限于左心房。R403Q是首个发现的与家族性心肌病(FHC)相关的突变基因。Lowey S等^[27]研究显示,在小鼠 α -MHC和 β -MHC中R403Q突变将对CH产生相反的作用:小鼠 α -MHC中R403Q突变使小鼠肌动蛋白丝滑行速度增加,而 β -MHC中R403Q突变的小鼠肌动蛋白丝滑行速度下降。

3.2.2 肌球蛋白结合蛋白C(MYBPC)突变模型 MYBPC突变可导致CH,突变类型为插入、缺失或剪接位点突变,导致肌球蛋白和肌联蛋白结合位点缺少。Cheng Y等^[28]通过基因敲除技术,将小鼠心肌上MYBPC基因敲除,导致肌小节收缩功能障碍和结构破坏,从而影响小鼠心肌收缩与心室结构改变,证实MYBPC基因敲除会影响心肌收缩和心室重构,诱发代偿性心肌肥大。

3.2.3 肌钙蛋白T突变模型 董伟等^[29]用反转录-聚合酶链反应扩增人心肌肌钙蛋白T(cTnT)全长互补DNA(cDNA),用点突变方法使cDNA在275碱基产生G→A的突变,编码的氨基酸由精氨酸(Arg)突变为谷氨酰胺(Gln),将cTnT R92Q(cTnT基因第92密码子产生错义突变,即R92Q)基因克隆入小鼠心脏特异表达的 α -MHC的下游构建cTnT R92Q转基因载体。然后,用显微注射法将线性化的转基因载体注射到C57BL/6J(小鼠品系,纯系)小鼠的受精卵中。待小鼠出生后9月龄cTnT R92Q转基因小鼠的心脏进行病理解剖,观察到cTnT R92Q转基因小鼠的心脏明显大于同窝阴性小鼠,表明CH造模成功。

转基因动物模型在分子、细胞和整体水平上有机结合起来,为研究人类疾病、揭示各个基因的各种功能起到了重大作用;而且,转基因动物模型的建立为人类疾病的深入研究开辟了新的思路,有助于认识疾病的本质、确定治疗方案及药物开发。但同时,转基因动物模型研究耗时较长、费用昂贵,因而受到了一定限制。

4 结语

近年来,国内外学者采用物理、化学、生物等方法建立的各种CH动物模型,均能较好地模拟人类心肌疾病的发病过

程,并随着研究不断深入,实验的成功率、仿真度等都在逐渐提高。在这些模型中,目前使用最广的是通过部分缩窄主动脉这一经典的造模方法,是目前研究CH较为理想的模型。此外,转基因CH小鼠也逐渐参与到CH疾病研究的过程中来,为研究CH提供了一种新的工具,并且在分子水平更深的层次上实现CH疾病模型的复制,突破了传统造模方式受外界因素的干扰。转基因CH小鼠模型的建立在其功能及与疾病关系的研究中具有广阔的应用前景。笔者相信,随着人类对转基因技术理论与实践研究的深入,转基因动物模型可能将会成为未来发展的方向。

参考文献

- [1] Yang FY, Liu Z, Wang YJ, *et al.* Hydrogen sulfide endothelin-induced myocardial hypertrophy in rats and the mechanism involved[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3):1683.
- [2] Zhang L, Mmagu O, Liu L, *et al.* Hypertrophic cardiomyopathy: can the noninvasive diagnostic testing identify high risk patients?[J]. *World J Cardio*, 2014, 6(8):764.
- [3] 李峰,冯耀光.大鼠心肌肥厚模型概述[J].*中国现代医生*, 2010, 48(32):6.
- [4] Ezequiel JM, Jon P, Dipin G, *et al.* Novel experimental model of pressure overload hypertrophy in rats[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(2):287.
- [5] 徐洪,臧旺福.微创建立主动脉弓缩窄动物模型及超声评价[J].*中华胸心血管外科杂志*, 2012, 28(9):544.
- [6] 周亚光,屠恩远,王照华,等.大鼠胸主动脉缩窄诱导心肌肥厚模型的建立[J].*中国比较医学杂志*, 2008, 18(12):21.
- [7] Kompa AR, Wang BH, Phrommintikul A, *et al.* Chronic urotensin II receptor antagonist treatment does not alter hypertrophy or fibrosis in a rat model of pressure-overload hypertrophy[J]. *Peptides*, 2010, 31(8):1523.
- [8] Phrommintikul A, Tran L, Kompa A, *et al.* Effects of a Rho kinase inhibitor on pressure overload induced cardiac hypertrophy and associated diastolic dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(4pt2):H1804.
- [9] 王彦珍,孙胜,蔡莉蓉,等.大鼠腹主动脉狭窄高血压心肌肥厚模型的优化[J].*军医进修学院学报*, 2004, 25(3):231.
- [10] 黄帧桢,张培,杨帆,等.葛根素对肾性高血压大鼠apelin-12、Ang II及NO含量与血压的影响[J].*中国病理生理杂志*, 2011, 27(12):2323.
- [11] Vélez JM, Chamorro GA, Calzada CC, *et al.* A study of prevention and regression of cardiac hypertrophy with a prolactin inhibitor in a biological model of ventricular hypertrophy caused by aorto caval fistulae in rat[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(5):357.
- [12] Cantor EJ, Babick AP, Vasanji Z, *et al.* A comparative serial echocardiographic analysis of cardiac structure and function in rats subjected to pressure or volume overload

- [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(5):777.
- [13] Hanks GH, Ardell J, Wei CC, *et al.* Beta1-adrenoceptor blockade mitigates excessive norepinephrine release into cardiac interstitium in mitral regurgitation in dog[J]. *Ameri J Physiol*, 2006, 291(1):H147.
- [14] Leroux AA, Moonen ML, Pierard LA, *et al.* Animal models of mitral regurgitation induced by mitral valve chordae tendineae rupture[J]. *J Heart Val Dis*, 2012, 21(4):416.
- [15] Henderson KK, Danzi S, Paul JT, *et al.* Rhyiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(3):243.
- [16] Bellafiore M, Sivverini G, Palumbo D, *et al.* Increased cx43 and angiogenesis in exercised mouse hearts[J]. *Int J Sports Med*, 2007, 28(9):749.
- [17] Kem OJ, Ceci M, Condorelli G, *et al.* Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(2):145.
- [18] Konhilas JP, Maass AH, Luckey SW, *et al.* Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice[J]. *Am J Physiol*, 2004, 287(6):H2 768.
- [19] Radovits T, Oláh A, Lux A, *et al.* Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis[J]. *Heart Circul Physiol*, 2013, 305(1):H124.
- [20] 余良主, 韩璐, 王柏军, 等. 牛磺酸对游泳训练诱导大鼠心肌肥厚的影响[J]. 湖北科技学院学报, 2013, 27(3):185.
- [21] 徐同毅, 韩庆奇, 张本, 等. 长期被动跑轮运动诱导建立大鼠生理性心肌肥厚模型[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(7):697.
- [22] 白崇峰, 黎涛, 马春山, 等. 5-HT₂β受体阻断剂在去甲肾上腺素诱导大鼠心肌肥厚中的作用[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(2):149.
- [23] Chowdhury D, Tangutur AD, Khatua TN, *et al.* A proteomic view of isoproterenol induced cardiac hypertrophy: prohibitin identified as a potential biomarker in rats [J]. *J Transla Med*, 2013, 11(1):130.
- [24] Takeshita D, Shimizu J, Kitagawa Y, *et al.* Isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts: does short-term treatment correspond to long-term treatment? [J]. *J Physiol Sci*, 2008, 58(3):179.
- [25] 黄朝阳, 刘忠, 朱建华, 等. 细胞外调节激酶的表达及活化在不同年龄自发性高血压大鼠心肌肥厚中的作用[J]. 浙江大学学报, 2005, 34(6):542.
- [26] Rysa J, Leskinen HM, Ruskoaho H, *et al.* Distinct upregulation of extracellular matrix genes in transition from hypertrophy to hypertensive heart failure[J]. *Hypertension*, 2005, 45(5):927.
- [27] Lowey S, Lesko LM, Rovner AS, *et al.* Functional effects of the hypertrophic cardiomyopathy R403Q mutation are different in an alpha or beta-myosin heavy chain backbone [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29):20 579.
- [28] Cheng Y, Wan X, McElfresh TA, *et al.* Impaired contractile function due to decreased cardiac myosin binding protein C content in the sarcomere[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(1):H52.
- [29] 董伟, 冯娟, 全雄志, 等. cTnTR92Q转基因小鼠肥厚型心肌病模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(5):5.

(收稿日期:2014-11-11 修回日期:2015-07-20)

(编辑:杨小军)

欧盟建议采取措施降低含羟嗪药物的心脏疾病风险

本刊讯 欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期完成了一项对含有抗组胺药羟嗪的安全性评估。此次评估是源于对大多数欧盟国家均出现的上述药品对心脏节律的潜在风险的担忧。

含羟嗪的药品在欧盟的22个成员国以及挪威和冰岛通过国家程序获得许可。这些药品通常为口服,有时也可通过注射途径使用,存在不同的商品名,包括Atarax。不同国家批准的适应证存在较大差异,包括治疗焦虑症、缓解瘙痒症、作为外科手术前用药和用于治疗睡眠障碍。

PRAC认为羟嗪伴随轻微但确定的心脏QT间期延长和尖端扭转性室性心动过速(可导致心律异常和心脏骤停的心脏电活动改变)的风险。根据评估的数据,不同适应证的风险无差异,且委员会建议,如采取措施尽可能降低心脏节律问题风险,则可继续使用羟嗪。

上述措施包括使用药物的最低有效剂量,且用药持续时间尽可能短;不建议老年患者使用本品;成人每日最大剂量不

得超过100 mg(如果必须使用,则老年人的每日最大剂量为50 mg);用于体质量达40 kg的儿童时,每日最大剂量应不得超过2 mg/kg体质量;对于已存在心脏节律紊乱风险因素的患者或正在接受可能增加心脏QT延长风险的其他药品的患者,必须避免使用本品;对于正在接受可减慢心率或降低血钾水平药物的患者,也必须慎用本品,因为上述药物也可增加心脏节律紊乱风险。

PRAC建议对当前证据进行一项详细评审,包括已发布的研究和源于定期安全性监测的数据以及咨询儿童和老年人治疗专家。PRAC确认了接受羟嗪治疗时已知的心脏QT间期延长和尖端扭转性室性心动过速可能性,并注意到上述事件最可能发生于存在风险因素的患者中。因此可通过限制羟嗪在既存心脏节律问题风险患者中的使用并降低其药物暴露量,降低上述风险。委员会建议开展进一步的研究和监测,确保上述措施有效,并应更新产品信息。