

探讨儿童及青少年高血压的药物治^{*}

段盈佚 综述, 常 静[△]审校(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【关键词】 高血压; 儿童; 青少年; 临床试验; 安全性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 05. 046 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)05-0688-03

随着儿童及青少年肥胖率的升高, 国内外高血压的发病率也呈逐渐升高趋势^[1-2]。儿童及青少年高血压与成年期心血管疾病的发病关系密切^[3]。而儿童高血压药物的临床研究较少, 大多以成人用药减量或减半给儿童使用^[4]。鉴于儿童有其独特的药动学和药效学特点, 可能增加儿童用药的不良反应。因此, 欧美各国采取各种措施激励儿科新药的临床试验, 目前已有 20 多个针对儿童及青少年高血压药物的临床研究已顺利完成, 10 种口服降压药物通过了美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗儿童及青少年高血压^[5]。本文就近年来高血压药物的主要儿童临床研究综述如下, 以帮助临床医生选择合适的治疗方案。

1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

ACEI 能降低心血管及肾脏不良事件的发生^[6], 常用于治疗成年人高血压。ACEI 亦是治疗儿童高血压最常用的药物之一, 对慢性肾功能不全的患儿有明显的肾脏保护作用, 可明显减轻蛋白尿^[7]。在儿童临床研究中, ACEI 所致的血管性水肿罕见, 咳嗽的发生率也远低于成人。但是, 很多儿童药物临床研究的时间较短, 可能需要更长的时间来观察相关不良反应。

1.1 依那普利 2002 年依那普利成为美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压的第 1 个 ACEI 药物。相关临床研究共纳入 110 例 6~16 岁高血压患儿^[8]。在 2 周的剂量反应期, 与安慰剂组相比, 中、高剂量(<50 kg: 2.5 mg, ≥50 kg: 5 mg)的依那普利能明显降低收缩压和舒张压, 而低剂量组(<50 kg: 0.625 mg, ≥50 kg: 1.25 mg)无明显变化, 呈剂量-反应依赖性, 且与年龄、性别及种族无关。在 4 周的临床研究中, 依那普利最常见的不良反应为头昏(3.6%)、头痛(1.8%), 只有 1 例因严重的不良反应停药。依那普利安全性好, 适用于新生儿以外的所有儿童及青少年。

1.2 福辛普利 2003 年福辛普利通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。在该项多中心双盲的安慰剂对照研究中, 共纳入 255 例 6~16 岁高血压患儿^[9]。在 4 周的剂量反应期, 患儿以低(0.1 mg/kg)、中(0.3 mg/kg)或高(0.6 mg/kg)剂量的福辛普利治疗, 均能明显降低收缩压, 与成人不同的是并不呈现剂量-反应依赖性, 推测可能与儿童剂量过高有关。52 周的开放治疗期患者 209 例, 其中 174 例达到目标血压, 84.5% 在小剂量组, 12.6% 和 2.8% 在中或高剂量组, 故建议儿童起始用药为 0.1 mg/kg 或以下。在开放治疗期最常见的不良反应依次为头痛(20.1%)、鼻咽炎(9.6%)、咳嗽(9.1%)、咽炎(8.6%)及腹痛(6.2%)。

1.3 赖诺普利 2003 年赖诺普利通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。该随机双盲的安慰剂对照研究共纳入 115 例 6~16 岁高血压患儿^[10]。在 2 周的剂量反应期, 低(0.625~1.25 mg)、中(2.5~5 mg)及高(20~40 mg)剂量组血压均较治疗前明显降低, 呈剂量-反应依赖性, 同时受年龄、Tanner 分期及种族影响; 在停药期, 安慰剂组舒张压较积极治疗组明显升高。赖诺普利耐受性及安全性好。在 4 周的临床研究中不良反应及停药率罕见, 小于 1%。最常见的不良反应为头痛(3.5%)、低血压所致的头昏(1.7%)以及腹痛(1.7%)。

1.4 贝那普利 2004 年贝那普利通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。相关临床研究共纳入 107 例 7~16 岁高血压患儿^[11]。在 4 周的剂量反应期, 85% 的患儿收缩压较治疗前明显降低, 但不呈剂量-反应依赖性。在 2 周的停药期, 安慰剂组的血压较治疗组升高 4~6 mm Hg。贝那普利耐受性好, 停药率低, 不良反应与成人类似。因其可能会影响肾脏发育, 小于 1 岁的婴儿慎用。

1.5 卡托普利 目前尚无大型临床研究来证实卡托普利治疗儿童高血压的有效性及其安全性。在早期的小样本临床研究中, 多项研究证实给予卡托普利治疗儿童及青少年高血压有效^[12-13]。Sinaiko 等^[13]研究指出, 0.5~2 mg/(kg·d)的卡托普利能明显降低患儿的收缩压和舒张压。常见的不良反应有低血压、白细胞减少症等。研究中发现肾动脉狭窄的患儿易出现低血压和急性肾功能损害^[13]。目前肾动脉狭窄也是 ACEI 和血管紧张素受体阻断剂(ARBs)的禁忌证。卡托普利最大的缺点在于其为短效制剂, 需服用 2~3 次, 血压波动大, 不利于靶器官的保护。

2 血管紧张素受体阻断剂(ARBs)

ARBs 能有效减少糖尿病肾病引起的蛋白尿, 尤其对合并慢性肾功能不全的患者^[14]。大量儿童临床研究证实 ARBs 药物安全有效, 其最常见的不良反应为头痛及头昏。

2.1 氯沙坦 2004 年氯沙坦成为 FDA 批准用于治疗儿童高血压的第 1 个 ARBs 药物。该项多中心随机双盲的安慰剂对照临床研究共纳入 175 例 6~16 岁高血压患儿^[15]。在 3 周的剂量反应期, 中(<50 kg: 25 mg, ≥50 kg: 50 mg)至高(<50 kg: 50 mg, ≥50 kg: 100 mg)剂量组血压较治疗前明显下降, 低剂量组(<50 kg: 2.5 mg, ≥50 kg: 5 mg)无明显变化, 呈剂量-反应依赖性。中、高剂量组患儿停药后与积极治疗组相比血压明显升高。但是, 因为该研究纳入的非白人儿童过少, 所以不明确是否存在种族差异。氯沙坦耐受性好, 不良反应率低于 1%。

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170 号)。

△ 通讯作者, E-mail: chang8753@aliyun.com。

Webb 等^[16]为探讨氯沙坦降低儿童蛋白尿的有效性及安全性,设计了一项随机双盲多中心的安慰剂对照临床研究,共纳入 306 例慢性肾功能不全的患儿,合并高血压患儿 60 例、血压正常患儿 246 例。与安慰剂组(血压正常患儿)和氨氯地平组(合并高血压患儿)相比,氯沙坦能明显减轻蛋白尿。此外,与氨氯地平组相比,氯沙坦的降压效果更好,推测可能与氨氯地平剂量过小未达到最佳疗效有关。并且,氯沙坦的不良反应少,停药率低(0.7%)。

2.2 缬沙坦 2007 年缬沙坦成为美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压的第 2 个 ARBs 药物。相关多中心随机双盲安慰剂对照临床研究中纳入 261 例 6~16 岁高血压患儿^[17]。在 2 周的剂量反应期,低(<35 kg:10 mg, ≥35 kg:20 mg)、中(<35 kg:20 mg, ≥35 kg:40 mg)及高(<35 kg:80 mg, ≥35 kg:160 mg)剂量组血压均较治疗前明显降低,呈剂量-反应依赖性,与性别、年龄、Tanner 分期及种族无关。在 4 周的治疗期和 52 周的开放治疗期间,最常见不良反应为头痛(11.6%)和头昏(2.7%)。在开放治疗期间,只有 3.6% 的患儿因不良反应终止试验,其中与药物相关的不良反应只有胃肠炎和高钾血症,且发生率均小于 1%。

Flynn 等^[18]为探讨缬沙坦治疗 1~6 岁高血压患儿的安全性及有效性,设计了一项多中心随机双盲的安慰剂对照试验,共纳入 90 例 1~6 岁的高血压患儿。在 2 周的剂量反应期,低、中及高剂量组血压均较治疗前明显降低,但不呈剂量-反应依赖性,可能与样本量小或药物治疗范围窄有关。在 2 周的停药期,安慰剂组血压较积极治疗组只有轻度升高,可能与缬沙坦的持续降压效应有关。在 52 周的开放治疗期,血压达标率达 77.3%(收缩压小于第 95 百分位),且停药率低,最常见的不良反应为咳嗽、发热、上呼吸道感染和腹泻。

2.3 坎地沙坦 2009 年坎地沙坦通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。随机双盲安慰剂对照的临床研究中纳入 240 例 6~17 岁的高血压患儿,72% 的儿童年龄在 12 岁以上^[19]。在 4 周的剂量反应期,不同剂量组的坎地沙坦与安慰剂组相比均能明显降低血压,但不呈剂量-反应依赖性,推测可能与治疗范围狭窄有关。在 1 年的开放治疗期,血压达标率为 52%,但黑人儿童达标率(43%)较低,白人儿童达 61%。整个研究中,没有严重的不良反应产生,且停药率低,剂量研究期间为 1%,开放治疗期间为 2.1%。

Schaefer 等^[20]为进一步探讨坎地沙坦治疗 1~5 岁高血压儿童的安全性和有效性,设计了一项随机双盲的安慰剂对照的临床研究,共纳入 93 例 1~5 岁高血压儿童,其中 74 例合并有肾功能不全。在 4 周的剂量反应期,低、中及高剂量组(0.05、0.2、0.4 mg/kg)的收缩压、舒张压及尿蛋白较治疗前明显下降,且呈剂量-反应依赖性。在 1 年的随访期间,血压达标率达 48.2%,与性别、年龄、体质指数(BMI)无关。坎地沙坦耐受性好,只有 2 例患儿因不良反应终止试验,表现出疲乏和肾功能损害加重。1 例患儿死亡,可能死于慢性肾功能进行性损害。

2.4 奥美沙坦 2010 年奥美沙坦通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。多中心随机双盲的安慰剂对照研究共纳入 302 例 6~16 岁高血压患儿,根据种族分为 A 组($n=190$)和 B 组($n=112$),其中 A 组包括不同种族的儿童,B 组全为黑人儿童^[21]。在 3 周的剂量反应期,低(<35 kg:2.5 mg, ≥35 kg:5 mg)及高剂量(<35 kg:20 mg, ≥35 kg:40 mg)的奥美沙坦均能明显降低两组儿童的收缩压及舒张压,呈剂量-反应依赖性,

但 B 组降压幅度低于 A 组。在 2 周的停药期,A 组中服用安慰剂的儿童血压较积极治疗组明显升高。奥美沙坦耐受性好,停药率低(<1%),没有严重的不良反应产生。6 周随访期间最常见的不良反应为头痛(1.7%)和头昏(1.3%)。

2.5 厄贝沙坦 厄贝沙坦尚未在儿童高血压治疗中建立安全性及有效性。但 2 项小样本的儿童临床研究证实其能明显降低动脉血压,且药物耐受性好,不良反应低^[22-23]。

3 钙离子阻滞剂(CCBs)

第 2、3 代的二氢吡啶类药物如氨氯地平和非洛地平,能选择性地作用于 L-型钙离子通道,扩张血管平滑肌,故常用于治疗儿童高血压。常见不良反应有牙龈增生和双下肢水肿,其他不良反应如面部潮红和头痛多出现在治疗高血压急症时,可能与药物迅速扩张血管有关。目前已有氨氯地平和非洛地平的儿童临床研究,但只有氨氯地平被批准用于治疗儿童高血压。

3.1 氨氯地平 2004 年氨氯地平通过美国 FDA 批准用于治疗儿童高血压。多中心随机双盲的安慰剂对照的临床研究共纳入 268 例 6~16 岁高血压患儿^[24]。在 4 周的剂量反应期,与安慰剂组相比,服用 2.5 mg/d 或 5 mg/d 氨氯地平能明显降低收缩压,呈剂量-反应依赖性,且与种族、年龄和病因无明显关系。女性较男性收缩压降低更明显,其具体机制尚不明确。而舒张压降低幅度较小,可能与纳入人群舒张压多数正常有关。氨氯地平耐受性好,停药率仅 2.2%,不良反应血压进行性升高的发生率为 1.1%,面部水肿、手指肿胀、皮疹及室性早搏的发生率均小于 1%。而成人最常见的外周水肿的发生率在剂量反应期只有 3.8%,停药期为 2.3%。

3.2 非洛地平 非洛地平是一种长效的钙离子阻滞剂。多中心随机双盲安慰剂的临床研究共纳入 128 例 6~16 岁原发性高血压患儿^[25]。在 3 周的剂量反应期,与安慰剂组相比,只有中剂量(5 mg)能明显降低舒张压,而收缩压无明显变化。低、高剂量组(2.5 mg 和 10 mg)与安慰剂组相比血压下降无明显差异。该研究未证实非洛地平治疗儿童高血压的有效性,可能一部分原因归咎于研究设计的缺陷。非洛地平耐受性好,停药率仅 0.8%,无严重的不良反应发生。

3.3 硝苯地平 目前尚无大型的儿童临床研究证实其安全性及有效性。Flynn^[26]认为短效的硝苯地平制剂治疗儿童高血压可能会引起明显的血压波动,推测缓释制剂可能更有效,但需更多临床研究来进一步证实其有效性。

4 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂不仅能改善患者的临床症状,而且能明显减少心血管病事件,降低总病死率。目前已有比索洛尔和美托洛尔治疗儿童高血压的临床研究。研究均没有纳入哮喘儿童,仅美托洛尔通过 FDA 批准用于治疗儿童高血压。目前虽有不少卡维地洛的儿童临床研究,但主要探讨其用于心力衰竭的治疗,尚未建立治疗儿童及青少年高血压的有效性 & 安全性。

4.1 美托洛尔 2007 年美托洛尔通过 FDA 批准用于治疗儿童高血压。多中心随机双盲的安慰剂对照的临床研究共纳入 140 例 6~16 岁高血压患儿^[27]。在 4 周的剂量反应期,与安慰剂组相比,美托洛尔控释片 1 mg/kg 和 2.0 mg/kg 剂量组均能明显降低收缩压,但并不呈剂量依赖性,推测可能与给药剂量处于药物剂量反应曲线的平台期有关。只有高剂量组(2 mg/kg)能明显降低舒张压。在治疗末期,美托洛尔的有效率达 46%,其抗高血压效应与年龄、Tanner 分期及种族无关。研究还发现超重的患儿(BMI 百分比大于 95%)收缩压下降幅度低于其他患儿。美托洛尔安全性好,心率最多降低 6.5 次/

分,且停药率发生率低,剂量反应期为 0.7%,开放治疗期为 5.9%。在 52 周的开放治疗期,最常见的不良反应依次为头痛(30%)、上呼吸道感染(20%)、咳嗽(19%)、鼻咽炎(13%)、咽喉疼痛(12%)、乏力(9%)、腹泻(7%)和头昏(6%)。

4.2 比索洛尔氢氯噻嗪片 比索洛尔氢氯噻嗪片尚未建立治疗儿童高血压的有效性。多中心随机双盲的安慰剂对照研究共纳入 94 例 6~16 岁高血压儿童^[28]。在 6 周的剂量反应期,与安慰剂组相比,比索洛尔氢氯噻嗪片能明显降低收缩压及舒张压,但两组血压达标率无明显差异(治疗组 45%,安慰剂组 34%),推测可能与纳入的部分儿童存在“白大褂”高血压有关。此外,该药为复合制剂,很难单独评估比索洛尔的有效性及安全性。研究中,该药停药率低(1.6%),几乎没有不良反应。

5 利尿剂

关于利尿剂治疗儿童高血压的临床研究十分有限。到目前为止只有依普利酮,并且研究结果尚未证实该药治疗儿童高血压的有效性。依普利酮是一种新型选择性醛固酮受体拮抗剂,几乎无螺内酯的性激素相关不良反应。该随机双盲的安慰剂对照研究中共纳入了 581 例 4~17 岁高血压儿童,包括 6 周的剂量反应期和 4 周的停药观察期研究^[29]。依普利酮并未呈现剂量-反应依赖性。只高剂量组(50 mg/d)收缩压能明显下降,而舒张压无明显变化。依普利酮耐受性好,不良反应少(2.6%),在 10 周的临床研究中停药率小于 1%。

6 小 结

2009 年欧洲心脏学会(ESC)及欧洲高血压学会(ESH)共同制定了儿童及青少年高血压的诊治指南,该指南认为药物治疗的起始时间由血压增高水平、临床症状和靶器官损害程度决定,而非药物治疗,如改善生活方式等应贯穿治疗始终。用药原则从小剂量、单一用药开始,同时兼顾个体化。如果单一药物达到最大推荐剂量仍不能有效地控制血压,则需加用 2 种药物联合治疗^[30]。临床医生应结合患者的基础疾病与药物的不良反应作出合理的药物选择。目前关于 ACEI/ARBs 及 CCBs 应用于儿童高血压治疗的临床证据最多,而其他的高血压药物还需要更多的儿童临床研究来证实其有效性及安全性。此外,某些儿童用药存在种族差异,而我国关于儿童高血压药物的临床研究十分缺乏,需大量的临床试验来指导我国儿童及青少年高血压的规范用药。

参考文献

[1] 盛秋明,李卫国,张海涛,等. 超重肥胖儿童青少年代谢综合征流行现状调查[J]. 临床儿科杂志,2009,27(4):359-362.

[2] Din-Dzietham R,Liu Y,Bielo MV,et al. High blood pressure trends in children and adolescents in nation surveys, 1963 to 2002[J]. Circulation,2007,116(13):1488-1496.

[3] Chen X,Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood;a systematic review and meta-regression analysis[J]. Circulation,2008,117(25):3171-3180.

[4] Yoon EY,Dombkowski KJ,Rocchini A,et al. Off-label utilization of antihypertensive medications in children[J]. Ambul pediatr,2007,7(4):299-303.

[5] Chu PY,Campbell MJ,Miller SG,et al. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents[J]. World J Cardiol, 2014,6(5):234-244.

[6] Robles NR,Cerezo I,Hernandez-Gallego R. Renin-angio-

tensin system blocking drugs[J]. Cardiovasc Pharmacol Ther,2014,19(1):14-33.

[7] Yoon EY,Cohn L,Rocchini A,et al. Antihypertensive prescribing patterns for adolescents with primary hypertension[J]. Pediatrics,2012,129(1):e1-e8.

[8] Wells T,Frame V,Soffer B,et al. A double-blind,placebo-controlled,dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension[J]. Clin Pharmacol,2002,42(8):870-880.

[9] Li JS,Berezny K,Kilaru R,et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? [J]. Hypertension,2004,44(3):289-293.

[10] Soffer B,Zhang Z,Miller K,et al. A doubleblind,placebo-controlled,dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension[J]. Am J Hypertens,2003,16(10):795-800.

[11] Lotensin benazepril hydrochloride FDA label[OL]. 2009-03-31. [2014-07-05]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/019851s0281bl.pdf.

[12] Mirkin BL,Newman TJ. Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension;report of the international collaborative study group[J]. Pediatrics,1985,75(6):1091-1100.

[13] Sinaiko AR,Kashtan CE,Mirkin BL. Antihypertensive drug therapy with captopril in children and adolescents [J]. Clin Exp Hypertens A,1986,8(4/5):829-839.

[14] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD;2012 Update[J]. Am J Kidney Dis,2012,60(5):850-886.

[15] Shahinfar S,Cano F,Soffer BA,et al. A double-blind,dose-response study of losartan in hypertensive children [J]. Am J Hypertens,2005,18(2):183-190.

[16] Webb NJ,Lam C,Loeys T,et al. Randomized, double-blind,controlled study of losartan in children with proteinuria[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2010,5(3):417-424.

[17] Wells T,Blumer J,Meyers KE,et al. Effectiveness and safety of valsartan in children aged 6 to 16 years with hypertension[J]. Clin Hypertens;Greenwich,2011,13(5):357-365.

[18] Flynn JT,Meyers KE,Neto JP,et al. Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years[J]. Hypertension, 2008,52(2):222-228.

[19] Trachtman H,Hainer JW,Sugg J,et al. Efficacy,safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years[J]. Clin Hypertens; Greenwich,2008,10(10):743-750.

[20] Schaefer F, Van de Walle J,Zurowska A,et al. Efficacy,safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age [J]. Hypertens,2010,28(5):1083-1090.

[21] Hazan L,Hernández Rodríguez OA,Bhorat AE,et al. A double-blind,dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children(下转第 693 页)

- Chem, 2013, 288(51):36648-36661.
- [8] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32):4294-4301.
 - [9] Pan W, Lahue BR, Ma Y, et al. Core modification of substituted piperidines as Novel inhibitors of HDM2-p53 protein-protein interaction[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(8):1983-1986.
 - [10] 肖春海, 吴娟芳. 人类乳头瘤病毒分型在宫颈早期病变中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(22):2794-2795.
 - [11] Chen L, Wu T, Wei TQ, et al. Skp2-mediated degradation of p27 regulates cell cycle progression in compressed human bladder smooth muscle cells[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2014, 30(4):181-186.
 - [12] Weathington NM, Mallampalli RK. Emerging therapies targeting the ubiquitin proteasome system in cancer[J]. J Clin Invest, 2014, 124(1):6-12.
 - [13] Ungermannova D, Lee J, Zhang G, et al. High-throughput screening AlphaScreen assay for identification of small-molecule inhibitors of ubiquitin E3 ligase SCF-Skp2-Cks1[J]. J Biomol Screen, 2013, 18(8):910-920.
 - [14] Xu GW, Toth JI, da Silva SR, et al. Mutations in UBA3 Confer Resistance to the NEDD8-Activating Enzyme Inhibitor MLN4924 in Human Leukemic Cells[J]. PLoS One, 2014, 9(4):1-10.
 - [15] Li T, Ho L, Piperdi B, et al. Phase II study of the proteasome inhibitor bortezomib (PS-341, Velcade) in chemotherapy-na? ve patients with advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Lung Cancer, 2010, 68(1):89-93.
 - [16] Bedford L, Lowe J, Dick LR, et al. Ubiquitin-like protein conjugation and the ubiquitin-proteasome system as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(1):29-46.
 - [17] van Dijk M, Murphy E, Morrell R, et al. The proteasome inhibitor bortezomib sensitizes AML with myelomonocytic differentiation to TRAIL mediated apoptosis[J]. Cancers, 2011, 3(1):1329-1350.
 - [18] Kahana S, Finniss S, Cazacu S, et al. Proteasome inhibitors sensitize glioma cells and glioma stem cells to TRAIL-induced apoptosis by PKC ϵ -dependent downregulation of AKT and XIAP expressions[J]. Cell Signall, 2011, 23(8):1348-1357.
 - [19] Zang Y, Thomas SM, Chan ET, et al. Carfilzomib and ONX 0912 inhibit cell survival and tumor growth of head and neck cancer and their activities are enhanced by suppression of Mcl-1 or autophagy[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(20):5639-5649.
 - [20] Doi K, Li R, Sung SS, et al. Discovery of marinopyrrole A (maritoclax) as a selective Mcl-1 antagonist that overcomes ABT-737 resistance by binding to and targeting Mcl-1 for proteasomal degradation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(13):10224-10235.
 - [21] Yang QH, Xu YJ, Feng GF, et al. Effects of soothing liver and invigorating spleen recipes on NF- κ B signal pathway related genes and proteins in primary hepatocytes of rats with NASH[J]. Zhong Yao Cai, 2013, 36(9):1469-1467.
 - [22] Fraile JM, Quesada V, Rodriguez D, et al. Deubiquitinases in cancer: new functions and therapeutic options[J]. Oncogene, 2012, 31(19):2373-2388.
 - [23] Chauhan D, Tian Z, Nicholson B, et al. A small molecule inhibitor of ubiquitin-specific protease-7 induces apoptosis in multiple myeloma cells and overcomes bortezomib resistance[J]. Cancer Cell, 2012, 22(3):345-358.
 - [24] Li C, Johnson DE. Bortezomib induces autophagy in head and neck squamous cell carcinoma cells via JNK activation[J]. Cancer Letter, 2012, 314(1):102-107.

(收稿日期:2014-10-26 修回日期:2014-11-20)

(上接第 690 页)

- and adolescents with hypertension[J]. Hypertension, 2010, 55(6):1323-1330.
- [22] Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, et al. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease[J]. Eur J Pediatr, 2000, 159(8):590-593.
 - [23] Franscini LM, von Vigier RO, Pfister R, et al. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney disease[J]. Am J Hypertens, 2002, 15(12):1057-1063.
 - [24] Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, et al. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension[J]. Pediatr, 2004, 145(3):353-359.
 - [25] Trachtman H, Frank R, Mahan JD, et al. Clinical trial of extended release felodipine in pediatric essential hypertension[J]. Pediatr Nephrol, 2003, 18(6):548-553.
 - [26] Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications [J]. Cardiovasc Pharma, 2011, 58(2):111-120.
 - [27] Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience [J]. Pediatr, 2007, 150(2):134-139.
 - [28] Sorof JM, Cargo P, Graepel J, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(5):345-350.
 - [29] Li JS, Flynn JT, Portman R, et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study[J]. Pediatr, 2010, 157(2):282-287.
 - [30] Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension[J]. Hypertension, 2009, 27(9):1719-1742.

(收稿日期:2014-08-11 修回日期:2014-10-21)