

Rho 激酶抑制剂对冠心病不稳定型心绞痛的疗效

胡 佳 丁晓娟

摘要 目的:观察 Rho 激酶抑制剂对冠心病不稳定型心绞痛的疗效。方法:将 68 例冠心病患者分为治疗组 38 例和对照组 30 例,对照组予以常规的抗血小板聚集、扩管、调脂、稳定斑块和减少心肌耗血耗氧的对症治疗。治疗组加用 Rho 激酶抑制剂(法舒地尔)治疗。结果:治疗组症状、心电图、超敏 C 反应蛋白水平等各项指标明显改善,疗效优于对照组。结论:Rho 激酶抑制剂对冠心病不稳定型心绞痛有较好疗效,值得临床推广。

关键词 心绞痛,不稳定型 冠状动脉疾病 Rho 激酶抑制剂

冠心病是临床常见病和多发病,不稳定型心绞痛(UA)是冠心病中介于急性心肌梗死(AMI)和稳定型心绞痛的中间状态,属急性冠脉综合征的范畴,是在冠状动脉硬化斑块破裂基础上继发血栓形成,导致冠状动脉管腔不完全闭塞,相应区域的心肌缺血,病情往往进展迅速,为心肌梗死或心源性猝死的先兆。我院采用 Rho 激酶抑制剂治疗冠心病不稳定型患者 38 例,疗效满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共观察 68 例患者,分为两组,治疗组 38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 43 ~ 78 岁,平均(57 ± 1.4)岁,病史 1 个月 ~ 12 年,其中初发劳累性心绞痛 25 例,恶化性心绞痛 9 例,自发性心绞痛 4 例。对照组 30 例,男 16 例,女 14 例,年龄 44 ~ 77 岁,平均(60 ± 0.5)岁,病史半个月 ~ 10 年,其中初发劳累性心绞痛 20 例,恶化性心绞痛 8 例,自发性心绞痛 2 例。两组患者均排除严重心律失常,无出血倾向,无心、肝、肾等重要器官衰竭,两组性别、年龄、病程、病情比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 以上患者均参照 1979 年国际心脏病协会和世界卫生组织(ISFC/WHO)临床命名标准化联合专题报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》的确诊,并经心电图、心肌酶谱、心脏彩超等排除 AMI 及其他心脏病。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组予以拜阿司匹林抗血小板聚集,硝酸酯类扩管,他汀类降脂、调脂, β -受体阻滞剂减轻心肌耗血耗氧和间断吸氧,监测心律、血压等常规治疗。治疗组在此基础上加入 Rho 激酶抑制剂:法舒地尔(fasodil hydro chloride, FH, HA1077, AT877) 60 mg,加入 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静滴 14 d 为 1 个疗程,中间休息 3 d,共用 2 个疗程。

1.3.2 检测方法 清晨空腹抽取静脉血 4 mL,分离 e 血清,血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)含量采用免疫透射比浊法测定,试剂盒由美国 DSL 公司提供, DLYMPUSAU 1000 全自动化分析仪(日本)。

1.4 疗效标准 心绞痛疗效标准:参照 1979 年全国冠心病心绞痛座谈会修订的《冠心病的诊断参考标准》。显效:症状消失或基本消失,心电图恢复大致正常或达到正常。有效:胸痛发作次数,程序及持续时间明显减轻;心电图治疗前有 S-T 段降低,治疗后恢复 0.5 mV 以上,但未达到正常水平,在主要导联倒置 T 波变浅或由平坦变直立,房室或室内传导阻滞改善。无效:症状和心电图与治疗前基本相同。加重:疼痛发作次数、程度及持续时间有所加重,心电图 S-T 段较前降低 0.5 mV 以上,在主要导联倒置以及出现异位心律,房室传导阻滞或室内传导阻滞。

心电图的疗效标准参照 1979 年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》^[1]。

1.5 统计学方法 所有数据均在 SPSS 软件包下进行处理,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验组间比较采用成组 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心绞痛发作情况比较 结果显示,治疗后,治疗组心绞痛发作次数、每次发作持续时间均少于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后心绞痛发作情况比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	心绞痛发作次数(次/周)		持续时间(min/次)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	38	10.8 ± 0.60	1.75 ± 0.34*	8.44 ± 0.65	2.66 ± 0.38*
对照组	30	11.7 ± 0.75	5.76 ± 0.43	7.65 ± 0.72	5.66 ± 0.44

注:与治疗前对照组相比, * $P < 0.05$

2.2 两组心绞痛疗效比较 治疗组总有效率优于对照组($\chi^2 = 7.4, P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者心电图疗效比较 两组心电图 ST-T

表 2 两组患者心绞痛疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	38	11(28.9)	24(63.2)	3(7.9)	0(0)	35(92.1)*
对照组	30	8(26.7)	12(40.0)	10(33.3)	0(0)	20(66.7)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

段较前均有改善,治疗组总有效率优于对照组,差异有显著性, $\chi^2 = 21.6, P < 0.01$, 见表 3。

表 3 两组患者心电图疗效比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	加重	总有效
治疗组	38	10(26.3)	18(47.4)	10(26.3)	0(0)	28(73.7)**
对照组	30	6(20.0)	10(33.3)	14(46.7)	0(0)	16(53.3)

注:与对照组比较, * * $P < 0.01$

2.4 两组患者治疗前后 hs-CRP 水平变化比较 治疗后,治疗组血清 hs-CRP 水平降低,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者血清 hs-CRP 水平比较 $\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	38	15.8 \pm 5.2	7.8 \pm 1.6*
对照组	30	16.0 \pm 4.9	12.8 \pm 2.2

注:与治疗组对照组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

冠心病心绞痛的发生主要是因为冠状动脉狭窄和(或)痉挛造成的心肌缺血、缺氧引起,狭窄达 75% 以上即可引起劳力性心绞痛或自发性心绞痛。突发 UA 可由于:(1)动脉狭窄处斑块破裂诱发血管收缩和(或)不全堵性血栓形成使管腔狭窄加重;(2)粥样斑块因脂质浸润而急剧增大,加剧管腔的狭窄或斑块下滋养血管破裂,造成内皮下出血,挤压管腔阻塞血流;(3)在冠脉严重狭窄的基础上,血小板聚集于病损处可机械性阻塞血流,或狭窄局部血流变异常。其发病机制涉及多方面,炎症的参与是其机制之一,现在的观念认为动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病^[2]。其中 hs-CRP 是研究最多的炎症指标之一,也是炎症的标志物,越来越多的证据表明,血清 CRP 水平的升高是心血管疾病的独立危险因素,血清 CRP 的浓度与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关,UA 患者的血清 hs-CRP 水平明显升高,不但是斑块不稳定的指标,而且其升高的程度与远期预后密切相关^[3-4],可用于冠心病 UA 患者的危险分层及愈合的指标。Rho 激酶抑制剂(FH)与心血管疾病关系密切,Rho 激酶抑制剂能逆转粥样硬化冠脉的痉挛、损伤、压力重构等血管疾病的发展,对抗心肌缺血^[5],FH 长期口服(4 周)能通

过减轻血管炎性反应,减少胶原沉积,对抗巨噬细胞迁移而防止猪冠状动脉支架植入术后再狭窄和损伤^[6]。FH 还通过抑制 NO 合成等以逆转药物诱发的冠脉重塑。在狗冠脉左前降支结扎致心肌缺血的模型上,FH 和羟基法舒地尔均抑制心电图 ST 段降低,增加局部心内膜血流,后者还显著增加冠脉血流,而无心脏变力,变时效应^[7]。FH 亦有心肌保护效应:大剂量 FH(10 mg/kg)能抗大鼠心律失常,减少心肌梗死面积和负性生化指标数值,模拟缺血预适应^[8],羟基法舒地尔还激活 IP3 激酶/Akt/eNOS 通路,从而对抗其介导的心脏 IR/I^[9]。近年来临床试验表明,长期口服 Rho 激酶抑制剂可改善心绞痛患者的运动耐力。冠脉内给予 FH 还可减轻快速起搏诱导的心肌缺血,且不影响患者的心率和血压^[10]。

本组观察结果显示,38 例 UA 患者在常规药物治疗的基础加用 Rho 激酶抑制剂降低 UA 患者的 hs-CRP,缓解冠脉痉挛,减少心绞痛的发作次数,改善临床症状,且有抗炎和稳定斑块的作用,值得临床研究。

4 参考文献

- [1] 全国中西医结合防治及心律失常研究座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效标准 [J]. 中医杂志, 1996, 37(10): 583.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Nature, 2002, 420(6917): 868-874.
- [3] 孙烈, 张钰, 白峰, 等. 关于 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(8): 499.
- [4] 卢洪文, 张银环, 柳林, 等. 伴或不伴 2 型糖尿病大血管病变患者血清高灵敏度 C-反应蛋白水平 [J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(5): 393-394.
- [5] Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in porcine model *in vivo* [J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(1): 169-177.
- [6] Matsumoto Y, Uwatoku T, Oi K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(1): 181-186.
- [7] Utsunomiya T, Staoh S, Ikegaki I, et al. Antianginal effects of hydroxyfasudil: a Rho-kinase inhibitor, in a canine model of effort angina [J]. Br J Pharmacol, 2001, 134(8): 1724-1730.
- [8] Demiryurek S, Kara A F, Celik A, et al. Effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on myocardial preconditioning in anesthetized rats [J]. J Pharmacol, 2005, 527(1-3): 129-140.
- [9] Wolfrum S, Dendorfer A, Rikitake Y, et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(10): 1842-1847.
- [10] Van. Nieuw Amerongen G P, van Hinsbergh V W. Cytoskeletal effects of rho-like small guanine nucleotide-binding proteins in the vascular system [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(3): 300-311.

(收稿:2008-01-19)