

## Rho 激酶抑制剂预防心脏介入诊疗术后并发症 481 例疗效观察

延安大学附属医院心血管内科三病区(延安 716000) 周 静 高峰 杜日映 白怀生 李晓莉

**摘 要** 目的:观察 Rho 激酶抑制剂预防心脏介入诊疗术后并发症的临床疗效。方法:对住院经桡动脉行冠状动脉介入诊疗的患者 481 例于术后拔管前经鞘内注入相应药物,A 组予以法舒地尔 5mg,B 组予以硝酸甘油 200 $\mu$ g,C 组予以生理盐水对照,观察是否出现桡动脉痉挛、局部血肿、急性血管闭塞或狭窄等并发症。结果:经桡动脉介入治疗时,应用 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可以有效防治术后并发症发生,且不良反应发生率低。结论:Rho 激酶抑制剂法舒地尔预防心脏介入诊疗术后并发症安全有效。

**关键词** 血管疾病/预防和控制 硝酸甘油/治疗应用 心脏导管插入术 @法舒地尔 @桡动脉冠脉介入术

【中图分类号】 R 543.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1000-7377(2012)09-1159-03

### The clinical curative effect observation of Rho Kinase inhibitors in preventing complications after trans-radial coronary intervention

The Third Ward Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Yan'an University  
(Yan'an 716000) Zhou Jing Gao Feng Du Riyang et al

**ABSTRACT** Objective: To observe the clinical effect of Rho Kinase inhibitors in preventing complications after trans-radial coronary intervention(TRI). Methods: 481 hospitalized patients were placed scabbard successfully, in the diagnosis and treatment of coronary intervention by the radial, injected the corresponding drugs to prevent complications before extubation, group A Fasudil 5 mg, group B nitroglycerin 200  $\mu$ g, group C 0.9% NaCl 10ml, observed whether there was the thradial spasms, local hematoma and acute vascular occlusion or stenosis complications, ect. Results: In the radial intervention, the application of Rho Kinase inhibitors could be more effective on prevention and control the occurrence of radial complications( $P < 0.05$ ); and lower incidence in adverse reactions( $P < 0.05$ ). Conclusion: Rho Kinase inhibitors is safe and effective in diagnosis and treatment of interventional heart surgery to prevent radial complications, and it is worth popularizing and applying in the clinical field of ardiovascular intervention.

**KEY WORDS** Vascular diseases/prevention and control Nitroglycerin/therapeutic use Heart catheterization @Fasudil @Frans-radial coronary intervention

自 1977 年 Gruentzig 率先开展经皮冠状动脉腔内成形术(Percutaneous transluminal coronary angioplasty,PTCA)以来,已有 30 余年的历史,而桡动脉路径行冠脉介入(Trans-radial coronary intervention, TRI)具有创伤小、痛苦少、易于压迫和止血、局部出血和血管并发症少,不影响抗凝或溶栓药物连续使用,术后无须平卧 18~24h 等优点,已得到临床广泛应用。然而 TRI 术后并发症也逐渐受到广泛关注,其并发症主要表现为患者的不适症状、手部缺血事件及桡动脉闭塞等。目前国内外除心理疏导及规范操作之外,预防冠脉介入术后并发症的药物有限,疗效欠佳且不良

反应较多。我院于 2011 年 3 月至 2012 年 3 月将 481 例经桡动脉行冠状动脉介入诊疗患者随机分为三组,分别行法舒地尔、硝酸甘油和生理盐水注入,以研究 Rho 激酶抑制剂法舒地尔预防心脏介入诊疗术后并发症的有效性和安全性。

#### 资料与方法

1 临床资料 将我院心内科住院经桡动脉行冠状动脉介入诊疗患者 481 例随机分为 A、B、C 三组,其中 A 组(给予法舒地尔 5mg):167 例(男 89 例,女 78 例),平均年龄 61.8 $\pm$ 9.4 岁。体重指数 75.4 $\pm$ 25.9。并发症:高血压 115 例,糖尿病 59 例,高脂血症 91

例;既往有吸烟史 73 例,饮酒史 78 例;平均穿刺次数  $1.19 \pm 0.29$  次,右桡动脉途径 158 次,一针穿刺成功率 151 次。B 组(给予硝酸甘油  $200 \mu\text{g}$ ):163 例(男 85 例,女 78 例),平均年龄  $62.6 \pm 10.9$  岁。体重指数  $76.3 \pm 26.4$ 。并发症:高血压 109 例,糖尿病 61 例,高脂血症 88 例;既往有吸烟史 68 例,饮酒史 74 例;平均穿刺次数  $1.21 \pm 0.24$  次,右桡动脉途径 154 次,一针穿刺成功率 149 次。C 组(给予生理盐水 10ml):151 例(男 78 例,女 73 例),平均年龄  $62.4 \pm 10.3$  岁。体重指数  $75.8 \pm 26.3$ 。并发症:高血压 104 例,糖尿病 53 例,高脂血症 84 例;既往有吸烟史 65 例,饮酒史 69 例;平均穿刺次数  $1.17 \pm 0.31$  次,右桡动脉途径 146 次,一针穿刺成功率 146 次。三组患者均为已经明确或怀疑冠心病诊断需要拟行经桡动脉 PCI 的冠心病患者,经改良 Allen 试验阳性或超声发现具有良好掌弓循环,常规以桡动脉压力止血器压迫止血,并符合排除标准:①Allen 试验(-)或可疑阴性;②严重的左室功能不全(射血分数  $< 35\%$ );③缓慢性心律失常(心率小于 50 次/min);④低血压(收缩压低于 90 mmHg)。且在性别、年龄、体重指数、并发症、烟、酒嗜好等方面经统计学处理无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

2.1 术前用药:法舒地尔由天津红日药业有限公司提供;硝酸甘油由北京益民药业有限公司提供。

2.2 手术方法:术前常规准备,交待病情并签署术前知情同意书。患者仰卧于手术床上,原则上常规选择右侧桡动脉,常规消毒,铺巾,选择距桡骨头 2~3 cm 桡动脉搏动明显处为穿刺点,1%利多卡因 2ml 局部麻醉。用桡动脉穿刺包进行穿刺(Cook 公司);用 20G 穿刺针以 30 度角沿桡动脉走行穿透桡动脉,缓慢回撤穿刺针,直至针尾有血液喷出,说明针尖位于桡动脉内,送入 0.46mm 导引钢丝,确认无阻力且 X 线透视证实桡动脉内,插入 6F 动脉鞘。于置鞘成功后,经鞘内予肝素 3000 IU,按常规操作行经皮冠脉腔内成形术,追加肝素 5000~10000 IU。

2.3 TRI 术后处理:所有患者 TRI 术后拔除桡动脉鞘管前给予 2%利多卡因 5ml 皮下注射,后经鞘内各组注入相应预防药物,A 组经鞘管给予法舒地尔 5mg,B 组给予硝酸甘油  $200 \mu\text{g}$ ,C 组予生理盐水 10ml 对照。拔管后以桡动脉压力止血器(日本瑞恒公司生产)压迫止血,每 1h 放松压力止血器 1 次,6h 后无明显渗血即撤除止血器,以无菌纱布覆盖伤口。

3 观察指标 记录各组患者的基本资料,包括手术途径、一针穿刺成功率、穿刺次数和手术时间(鞘管

置入到鞘管撤出的时间)。注射药物后 2min 记录患者平均动脉压的变化,并计算血压下降幅度[(基线平均动脉压 - 用药后平均动脉压)/基线平均动脉压  $\times 100\%$ ]。观察拔管后即刻、术后 1d、术后 3d、术后 1 月有无桡动脉痉挛、局部血肿、急性血管闭塞或狭窄等并发症出现。

4 统计学处理 本组数据均经 SPSS16.0 软件包进行统计学分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用多组独立样本的方差分析,计数资料比较采用卡方( $\chi^2$ )检验,以  $P < 0.05$  为有显著性差异, $P < 0.01$  为有极显著性差异。

## 结果

1 各组患者并发症发生率比较 见表 1。三组两两比较,在桡动脉痉挛、局部血肿、急性血管闭塞或狭窄等并发症发生方面 C 组患者与 A 组和 B 组相比均有显著性差异( $P < 0.01$ )。A 组和 B 组比较也有显著性差异( $P < 0.05$ )。其结果表明:法舒地尔组和硝酸甘油组患者各种并发症发生率低于对照组,而法舒地尔组并发症发生率更低。说明法舒地尔与硝酸甘油均可减少经桡动脉介入诊疗术后并发症的发生,且法舒地尔组效果优于硝酸甘油组。

表 1 各组患者不良反应发生率比较

并发症	A 组	B 组	C 组
桡动脉痉挛	3	8	16*
局部血肿	6	14	35*
手部发凉麻木、静息痛	5	10	24*
急性血管闭塞或狭窄	1	2	5*
合计	28	34	80*

注:\*三组两两比较, $P < 0.05$

2 各组对血压的影响 见表 2。三组两两比较,A 组及 C 组对血压的影响低于 B 组( $P < 0.05$ )。提示:法舒地尔组药物对血压影响等不良反应较硝酸甘油组小,使用更为安全可靠。

表 2 各组对血压的影响( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)

测定项目	A 组	B 组	C 组
基线平均动脉压	$99.1 \pm 13.9$	$99.4 \pm 14.5$	$98.8 \pm 15.3$
用药后平均动脉压	$94.1 \pm 12.4$	$87.4 \pm 13.2^*$	$95.5 \pm 12.3$
血压下降幅度	$5.9 \pm 3.1$	$11.1 \pm 5.4^*$	$5.2 \pm 2.9$

注:\*三组两两比较, $P < 0.05$

## 讨论

1989 年加拿大医生 Lucin Campeau L 等<sup>[1]</sup>首次报道了经桡动脉路径实施冠状动脉造影,此后荷兰医生 Kiemeneij 等在 1992 年先后探讨并证实采用此途

径行冠心病介入治疗的可行性<sup>[2]</sup>。TRI 术后无需长时间卧床,易于压迫止血,出血与血管损伤并发症较少,不影响抗凝药物的使用,迷走反射的发生率低等优点,目前在全球范围内已有越来越多的医师选择此途径行冠脉介入治疗。但由于桡动脉及上肢动脉的解剖特点(血管细小、血管壁 $\alpha_1$ 肾上腺素能受体分布较多等),以及神经源性和体液调节的因素包括细胞因子、受体介导、离子介导、信号转导等的存在,使经桡动脉穿刺行冠脉介入术后并发症的发生率较高<sup>[3]</sup>。目前国人为了降低 TRI 并发症的发生率也尝试出以下几种方法:①术前给予一定的镇静剂,如地西泮等;②拔管前 2%利多卡因 5ml 皮下注射和鞘管内推注硝酸甘油 100 $\mu$ g;③术后采取器械压迫止血并尽早活动术侧手指等。这些方法在一定程度上减少了 TRI 并发症的发生率,但临床效果不十分满意,也是影响经桡动脉入路手术是否成功的重要因素。因此,寻找一种安全有效预防 TRI 并发症的方法更好地降低 TRI 并发症的发生率,使其更广泛地应用于临床,已成为目前心血管介入治疗领域广大医师急切关注的问题。本研究首次尝试在介入术后拔除动脉鞘管前给予 Rho 激酶抑制剂法舒地尔鞘管内注射来预防术后并发症的发生,取得了比较满意的临床效果,目前国内外尚无看到类似报道。

法舒地尔为 6(H)-1-(5-磺酰基异喹啉)-1(H)-1,4-二氮杂革盐酸盐,通过抑制如 Rho 激酶、肌球蛋白轻链激酶、蛋白激酶 A、G、C 等多种蛋白激酶而发挥作用<sup>[4]</sup>。由于 Rho 激酶参与了多种细胞功能,如平滑肌收缩、应力纤维的形成、细胞骨架的重构、细胞分化与迁移、细胞凋亡等,故法舒地尔通过阻断 Rho 激酶可以影响多种细胞功能,发挥其广泛的药理作用<sup>[5,6]</sup>。现已证实,法舒地尔通过阻断 Rho 激酶对  $Ca^{2+}$  非依赖的肌球蛋白轻链磷酸酶的抑制作用,抑制钙敏化效应,介导血管平滑肌舒张,扩张血管。此外,近年来还有研究表明:Rho/Rho 激酶通路在许多激动剂诱导的信号传导中起了重要的作用,包括血管紧张素-II,5-羟色胺,凝血酶,内皮素-1,血小板源性生长因子,去甲肾上腺素,ATP/ADP,尿钠素。Rho 激酶也参与了血管平滑肌细胞收缩和动脉粥样硬化的病理过程。动物实验证实:Rho 激酶在冠状动脉粥样硬化到急性冠脉综合症的发生发展中起着重要的作用<sup>[7]</sup>。

本研究观察到拔管前鞘管内给予 Rho 激酶抑制

剂法舒地尔和硝酸甘油均能有效地减少介入术后桡动脉痉挛、局部血肿、急性血管闭塞或狭窄等并发症发生。鞘管内给予法舒地尔与硝酸甘油对比产生的副作用相对较少,且法舒地尔组减少并发症的效果更优于硝酸甘油组,患者耐受能力好,易为患者所接受。推测其可能通过以下几点机制来发挥作用:①扩张血管和增强血流量;②抑制血小板聚集和减少血小板聚集的形成;③改善内皮炎症;④稳定生物膜和细胞保护作用。

综上所述,本研究为 TRI 术后并发症的预防提供了一个可行性方案,值得在临床心血管介入领域推广应用,但本研究样本量较小,并且受导管室条件、操作技术水平、评定标准差异等一系列因素的影响,所得结论还有待进一步研究证实。

#### 参考文献

- [1] Campeau L. Percutaneous radial approach for coronary angiography[J]. Cathet Cardiovasc Diagn,1989,16(1):3-5.
- [2] Kiemeneij F. Percutaneous transradialartery Palmaz - Schutz coronary stent implantation; results of single-center feasibility study[J]. Am Heart J,1995,130(1):14-21.
- [3] Natasa S, Ljiljana G, Miodrag P, et al. Analysis of vasoreactivity of isolated human radial artery[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100(1): 34-40.
- [4] Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension[J]. Nature, 1997, 389(6654):990-994.
- [5] Somlyo AP, Somlyo AV.  $Ca^{2+}$  sensitivity of smooth muscle and non-muscle myosin: Modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase[J]. Physiol Rev, 2003, 83(4):1325-1358.
- [6] Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology[J]. J Mol Med, 2002, 80(10):629-638.
- [7] 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):181-183.

(收稿:2012-05-10)

欢 迎 订 阅

勇 跃 赐 稿