

# 法舒地尔治疗 AECOPD 相关性肺动脉高压的临床分析

郭俊华<sup>1</sup> 路武杰<sup>1</sup> 冯志军<sup>1</sup> 靳建军<sup>2</sup> 王 静<sup>2</sup>

1.河南大学第一附属医院呼吸内科,河南开封 475001; 2.郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,河南郑州 450052

**[摘要]** 目的 评价法舒地尔治疗 AECOPD 相关性肺动脉高压患者的临床近期疗效。方法 将 60 例 AECOPD 并肺动脉高压患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,对照组作常规治疗,治疗组在常规治疗基础上联合法舒地尔。结果 治疗组经治疗 10 d 临床症状改善,肺动脉收缩压及 6min 步行试验距离有所改善且优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组和对照组治疗后肺动脉收缩压及 6min 步行试验距离差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 法舒地尔能改善运动耐量,降低肺动脉高压,增加 6min 步行试验距离;改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期相关性肺动脉高压患者的近期疗效。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;肺动脉高压;法舒地尔

**[中图分类号]** R563.9

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2014)10-0154-03

## The effect of fasudil on pulmonary hypertension related AECOPD

GUO Junhua<sup>1</sup> LU Wujie<sup>1</sup> FENG Zhijun<sup>1</sup> JIN Jianjun<sup>2</sup> WANG Jing<sup>2</sup>

1.Department of Respiratory Medicine, the First Hospital Affiliated to Henan University, Kaifeng 475001, China; 2.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate clinical curative effect of fasudil on pulmonary hypertension related AECOPD. **Methods** A total of 60 cases of AECOPD patients with pulmonary hypertension were randomly divided into the control group which were given conventional therapy and the treatment group which were given conventional treatment and fasudil treatment, each of which 30 patients. **Results** The clinical symptoms of the treatment group after treatment were improved, pulmonary arterial systolic pressure and 6min walking test is better than the control group ( $P < 0.05$ ), the difference of the two groups in the aspects of pulmonary arterial systolic pressure and 6min walking test is significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fasudil can improve exercise tolerance, reduce pulmonary hypertension, increase 6min walking test distance, improve short-term clinical curative effect in the patients of pulmonary hypertension related AECOPD.

**[Key words]** AECOPD; Pulmonary hypertension; Fasudil

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以气流受限为不完全可逆且缓慢进展的气道疾病<sup>[1]</sup>,随着病情进展常常并发肺气肿、肺小血管器质性狭窄;而肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)为 COPD 的一个严重并发症。当 COPD 患者气流严重受限时,可发生低氧性 PAH。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)因低氧、高碳酸血症而引起肺小血管功能性收缩,肺血管阻力增加,肺动脉压力增高,促进病情急剧恶化。

法舒地尔(Fasudil,商品名:川威;批准文号:国药准字 H20040356)是 Rho 激酶选择性抑制剂,是一种异喹啉磺胺衍生物,研究结果表明<sup>[2]</sup>,法舒地尔可通过调节细胞生长基因的表达、改变内皮衍生收缩因子(ET-1 为典型代表)与舒张因子(NO 为典型代表)之

间的平衡等机制,有效地抑制 PAH 主要的病理改变—肺血管结构重建。该研究旨在探讨法舒地尔治疗 AECOPD 相关性肺动脉高压患者的近期临床疗效。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2011 年 3 月~2013 年 2 月河南大学第一附属医院呼吸内科收治的、根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 年修订版)<sup>[3]</sup>及 2010 年中国肺高血压诊治指南<sup>[4]</sup>、临床明确诊断的 AECOPD 相关性 PAH 患者 60 例,随机分为治疗组与对照组各 30 例,治疗组给予法舒地尔。

治疗组患者 30 例,男 16 例,女 14 例,平均年龄(66.00±11.10)岁。对照组患者 30 例,男 18 例,女 12

例,平均年龄(64.23±10.20)岁。所有患者均因咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状而住院。治疗组与对照组的年龄、性别、肺动脉收缩压及 6 min 步行距离比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表 1)。

1.2 入选标准

①肺动脉收缩压(sPAP)标准据心脏彩色多普勒超声检查估测肺动脉压力。轻度肺动脉高压:sPAP 26~35 mmHg,中度肺动脉高压:sPAP 36~45 mmHg,重度肺动脉高压:sPAP >45 mmHg<sup>[5]</sup>;②COPD 的诊断标准及 PAH 筛查诊断标准符合由中华医学会呼吸病分会 COPD 学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 年修订版)<sup>[3]</sup>及 2010 年中国肺高血压诊治指南<sup>[4]</sup>;③COPD 合并 PAH 患者入院前均未经过扩血管治疗;④临床资料完整。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗情况 所有患者入院后均给予目前临床常用药物治疗。治疗组在常规治疗基础之上应用氯化钠注射液 30 mL+盐酸法舒地尔注射液(商品名:川威,天津红日药业股份有限公司生产)30 mg,微量泵泵入,泵速 20 mL/h,每日 2 次,疗程 10 d。

1.3.2 sPAP 测定 使用心脏彩色多普勒超声检查估测肺动脉压力。治疗 10d 后两组患者复查心脏多普勒超声,记录肺动脉收缩压。

1.3.3 6 分钟步行试验(6-MWT) 参照文献<sup>[6]</sup>进行。治疗 10d 后再次行 6-MWT 观察患者步行距离。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。两组资料均为计量资料,采用两独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验。

2 结果

两组患者治疗前后 sPAP、6-MWT 比较 治疗组经 10d 治疗后,患者临床症状均有不同程度改善,sPAP 较前降低,6-MWT 较前延长,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );两组间治疗后 sPAP 及 6-MWT 的差异均具有统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 sPAP、6-MWT 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	sPAP(mmHg)	6-MWT(m)
治疗组	治疗前	73.96±12.98	335.10±68.20
	治疗后	54.72±8.96*	482.20±61.36*
对照组	治疗前	73.56±12.54	335.80±69.10
	治疗后	65.23±11.98#	410.10±64.50#

注:\*治疗组治疗前后比较:sPAP: $t=10.92, P<0.05$ ;6-MWT: $t=7.85, P<0.05$ ;  
#两组间治疗后比较:sPAP: $t=9.34, P<0.05$ ;6-MWT: $t=8.64, P<0.05$

3 讨论

PAH 是一种以肺小动脉痉挛、内膜细胞增生及血管壁重构等病理改变为主要特征的肺循环系统疾病。肺血管阻力及肺动脉压力进行性增高,最终导致右心衰竭和死亡<sup>[7]</sup>。据病因或发病机制、病理与病理生理学特点可分为动脉性肺动脉高压、左心疾病所致肺动脉高压、肺部疾病和(或)低氧所致肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、未明多因素机制所致肺动脉高压<sup>[5]</sup>。目前 PAH 的发病率呈增高趋势,是临床上许多心、肺血管疾病发生和发展中非常重要的病理生理环节<sup>[8]</sup>,严重威胁着人们的健康。随病程进展,患者的运动耐量往往会明显下降,其致残率及病死率均较高。治疗上过去多采用钙拮抗剂用于治疗体循环高血压的药物,不良反应多,疗效差。

目前的研究证实,Rho 激酶信号通路异常活化是肺动脉高压发生的重要启动环节之一<sup>[9-11]</sup>。AECOPD 往往存在低氧血症,低氧通过 Rho 激酶介导<sup>[12]</sup>引起 eNOS 表达的降低,进而使 NO 生成减少,导致肺血管收缩,使肺动脉压力增高,加重右心负荷,促进右心衰竭产生。

该研究结果表明,经法舒地尔治疗,患者的临床症状得到改善,肺动脉收缩压、6 分钟步行距离与治疗前及对照组治疗后比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。就其可能机制而言,法舒地尔是 Rho 激酶抑制剂代表药物,可能通过抑制 Rho-Rho 激酶信号通路而增加一氧化氮合酶表达,使血管舒张,防治低氧诱导的、野百合碱诱导的和基因易感型的大鼠肺动脉高压<sup>[13]</sup>;它还通过与 ATP 竞争 Rho 激酶催化区 ATP 结合位点,阻断 Rho 激酶活性;通过调节 MBS 的磷酸化水平,抑制蛋白激酶 A、C、G 及肌球蛋白的轻链激酶,从而抑制平滑肌收缩、最终阶段的肌球蛋白轻链磷酸化,舒张血管平滑肌,扩张血管<sup>[9,10]</sup>,从而降低肺动脉高压,改善右心衰。最近研究还表明,法舒地尔可以显著降低 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达,减轻炎症反应<sup>[14]</sup>,能提高心脏收缩功能<sup>[15]</sup>,降低血液黏度<sup>[16]</sup>。

综上所述,作者认为在常规治疗同时联合应用法舒地尔可改善 AECOPD 并 PAH 患者的近期临床疗效,值得临床上继续观察使用和推广,笔者在临床中还发现法舒地尔能缩短 AECOPD 持续时间,关于这一点则有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary updated 2003[J]. COPD, 2004, 1(1):105-141.
- [2] Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2008, 31(4): 891-901.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1):8-17.
- [4] 荆志成. 2010年中国肺高血压诊治指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(2):62-81.
- [5] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:107-108.
- [6] 荆志成. 6分钟步行试验的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 34(4):381-384.
- [7] Park M H. Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 71(2):205-213.
- [8] Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2004, 351(16): 1655-1665.
- [9] Fagan KA, Oka M, Bauer NR, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of rho-kinase[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(4):L656-L664.
- [10] Nagaoka T, Morio Y, Casanova N, et al. Rho/Rho kinase signaling mediates increased basal pulmonary vascular tone in chronically hypoxic rats[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(4):L665-L672.
- [11] Profirovic J, Gorovoy M, Niu J, et al. A novel mechanism of G protein-dependent phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein[J]. J Biol Chem, 2005, 280(38):32866-32876.
- [12] Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al. Rho-Kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. Circulation, 2002, 106(1):57-62.
- [13] McNamara PJ, Murthy P, Kantores C, et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2):205-213.
- [14] 马建英, 谭丽娟, 潘娜娜. 法舒地尔对急性心肌梗死大鼠炎性细胞因子表达的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(4):313-315.
- [15] 袁洪文. 盐酸法舒地尔治疗缺血性心肌病心力衰竭[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(6):600-603.
- [16] 孙顺成, 刘国锋, 刘俊超. 疏血通联合盐酸法舒地尔治疗频发短暂性脑缺血发作疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(9):49-50.

(收稿日期:2013-11-28)

(上接第153页)

preservation)手术方式有关,使得患者的膀胱和性功能在手术过程中的损伤明显降低。

## [参考文献]

- [1] 王兆军. 57例中低位直肠癌手术治疗的体会[J]. 江苏医药, 2011, 37(22):2716-2717.
- [2] Herzog T, Belyaev O, Chromik AM, et al. TME quality in rectal cancer surgery[J]. Eur J Med Res, 2010, 15(7): 292-296.
- [3] Anderin C, Martling A, Hellborg H, et al. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(5): 753-760.
- [4] 傅传刚, 王颢. 中低位直肠癌术前评估与外科治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 9(9):745-746.
- [5] 叶颖江, 王杉. 低位直肠癌外科治疗新术式:提肛肌外腹会阴联合切除术[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(6): 453-454.
- [6] Morris E, Quirke P, Thomas JD, et al. Unacceptable variation in abdominoperineal excision rates for rectal cancer: time to intervene[J]. Gut, 2008, 57(12): 1690-1697.
- [7] Mulsow J, Winter DC. Extralevator abdominoperineal resection for low rectal cancer; New direction or miles behind[J]. Arch Surg, 2010, 145(9):811-813.
- [8] 朱志华, 李强, 李德川. 直肠类癌的外科治疗 43例分析[J]. 现代实用医学, 2012, 24(1):78-79.
- [9] Acar HI, Kuzu MA. Perineal and pelvic anatomy of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer; Cadaveric dissection[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(9):1179-1183.
- [10] Stelzner S, Holm T, Moran BJ, et al. Deep pelvic anatomy revisited for a description of crucial steps in extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(8):947-957.
- [11] 赵润, 施培友. 直肠癌 TAM 术中保留盆腔自主神经对男性性功能及排尿功能的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(2):191-195.

(收稿日期:2013-12-12)