

法舒地尔治疗 COPD 急性加重伴肺动脉高压疗效的 Meta 分析

牛津牧 郭旭琼 郭晶 陈哲
(天津医科大学总医院 天津 300052)

摘要:目的 系统评价法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重伴肺动脉高压的疗效。方法 用计算机检索法舒地尔治疗 COPD 急性加重伴肺动脉高压的随机对照研究,对纳入的文献进行资料提取和质量评价,采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 13 篇文献、1 024 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,法舒地尔组治疗有效率提高($RR = 1.21$, 95% CI 为 $1.13 \sim 1.31$),肺动脉收缩压降低($WMD = -7.30$, 95% CI 为 $-8.70 \sim -5.91$), δ min 步行距离提高($WMD = 69.59$, 95% CI 为 $55.67 \sim 83.52$),氧分压升高($WMD = 11.97$, 95% CI 为 $10.59 \sim 13.34$),血氧饱和度升高($WMD = 6.13$, 95% CI 为 $2.51 \sim 9.75$),二氧化碳分压降低($WMD = -6.15$, 95% CI 为 $-10.11 \sim -2.19$),差异均有统计学意义。所有研究未出现严重不良反应。结论 短期应用法舒地尔可有效降低 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者的肺动脉收缩压,提高运动耐力,改善血气分析,提高血氧饱和度,提高治疗有效率,且安全性较高。

关键词: Rho 激酶抑制剂;慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;短期疗效;Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.34.021

中图分类号: R563 文献标志码: B 文章编号: 1002-266X(2015)34-0048-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一组以气流受限为特征的肺部疾病。肺动脉高压是 COPD 的常见并发症之一,严重影响 COPD 患者的活动能力及生活质量,并最终导致右心衰竭和死亡。传统治疗肺动脉高压的方法如吸氧、抗凝、利尿等疗效有限。Rho 激酶是 Rho 家族的效应因子,Rho 激酶信号通路参与了多种细胞功能,如平滑肌细胞收缩、细胞骨架重排、细胞迁移、增殖、基因表达等,在肺动脉高压的发病中起重要作用^[1]。法舒地尔是 Rho 激酶抑制剂,目前主要用于脑卒中及冠心病的治疗,其在 COPD 伴肺动脉高压患者中的应用尚缺乏循证医学证据。我们采用 Meta 分析方法,对 2001 年 1 月~2015 年 4 月有关法舒地尔治疗 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者的文献进行综合分析,评价其疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照临床试验,不论是否使用盲法。②研究对象:COPD 急性加重伴肺动脉高压患者。③干预措施:实验组的干预措施是在对照组常规治疗的基础上使用法舒地尔。④结局指标:主要的结局指标包括肺动脉收缩压(PASP) δ min 步行试验(6MWT),氧分压(PaO_2),二氧化碳分压($PaCO_2$),血氧饱和度(SaO_2)及治疗有效率。

1.2 排除标准 ①排除慢性血栓形成和(或)栓塞

性疾病引起肺动脉高压、肾功能不全、充血性心力衰竭、脓毒血症、休克、昏迷、肝硬化、结缔组织病、间质性肺病等疾病患者。②重复收录的文献,综述类文献,基础研究或动物实验相关文献,数据不完整的文献。

1.3 检索策略 以“fasudil”、“Rho-Kinase Inhibitor”、“COPD”、“exacerbation”、“AECOPD”、“chronic obstructive pulmonary disease”、“acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”、“pulmonary hypertension”、“pulmonary arterial hypertension”为关键词,检索 Pubmed、Embase、Cochrane library、Web of Science、Springer 等数据库;以“COPD”、“AECOPD”、“法舒地尔”、“Rho 激酶抑制剂”、“慢性阻塞性肺疾病”、“慢性阻塞性肺疾病急性加重”、“肺动脉高压”、“肺高压”为关键词检索 CBM、CNKI、万方等数据库,检索所有关于 Rho 激酶抑制剂法舒地尔治疗 COPD 急性加重伴肺动脉高压疗效的相关文献。

1.4 资料提取 由两位研究者独立进行文献筛选和资料提取,意见不一致时通过讨论或由第三位研究者协助解决。资料提取内容包括:作者、发表年份、样本数量、性别、年龄;对照组常规治疗措施,实验组法舒地尔的用量、用法及使用时间;治疗组与对照组的疗效有效率、PASP、 $PaCO_2$ 、 PaO_2 、 SaO_2 、6MWT 及不良反应。

1.5 偏倚评估 两位研究人员独立使用 Cochrane 手册对偏倚进行评估,采用低度偏倚风险(满足所有评价标准)、中度偏倚风险(有一项或多项标准未提及或描述不清)、高度偏倚风险(有一项或多项标准不满足)对纳入文献进行分级。

1.6 统计学方法 采用 Review Manager5.3 软件进行统计学分析和森林图的制作。治疗有效率的数据类型为二分类变量,以比值比(RR)为效应指标,PASP、6MWT、PaO₂、PaCO₂、SaO₂的数据类型为连续性变量,以加权均数差(WMD)为效应指标,各效应指标均以 95% CI 表示。数据的异质性采用 I² 检验,若 I² ≤ 50%,表明各研究间统计学异质性较小,采用固定效应模型进行分析;若 I² > 50%,则表明各研究间存在较大异质性,尽可能分析异质性的来源,

必要时使用亚组分析;如不存在临床或方法学异质性而仍然无法消除统计学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征 共纳入 13 篇文献^[2-14]、1 024 例患者,其中法舒地尔治疗组 513 例、对照组 511 例。法舒地尔组均是在对照组常规治疗的基础上加用法舒地尔静滴。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 治疗有效率 6 篇文献^[3-5,11,13,14]评价了治疗有效率。Meta 分析显示,总研究的异质性检验 Chi² = 3.81, P = 0.58, I² = 0%,采用固定效应模型合并后,RR = 1.21,95% CI 为 1.13 ~ 1.31,见图 1。法舒地尔组有效率高于对照组。

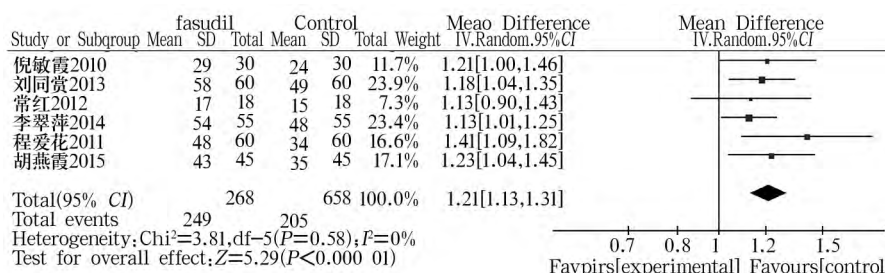


图 1 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者治疗有效率的影响

2.2.2 PASP 11 篇文献^[2,4-10,12-14]评价了 PASP。Meta 分析结果显示,总研究存在较大的异质性 (Chi² = 57.14, P < 0.000, I² = 82%)。将文献分为男:女 ≥ 2 亚组(5 篇)及男:女 < 2 亚组(6 篇),分组后两亚组异质性显著降低。Meta 分析显示,男:女 ≥ 2 亚组异质性检验 (Chi² = 8.79, P = 0.07, I² =

54%) ,合并后 WMD = -5.21,95% CI 为 -6.07 ~ -4.36;男:女 < 2 亚组异质性检验 (Chi² = 3.63, P = 0.60, I² = 0%) ,合并后 WMD = -9.87,95% CI 为 -11.29 ~ -8.44;总的合并结果为 WMD = -7.30,95% CI 为 -8.70 ~ -5.91。见图 2。法舒地尔组降低肺动脉收缩压效果较对照组更好。

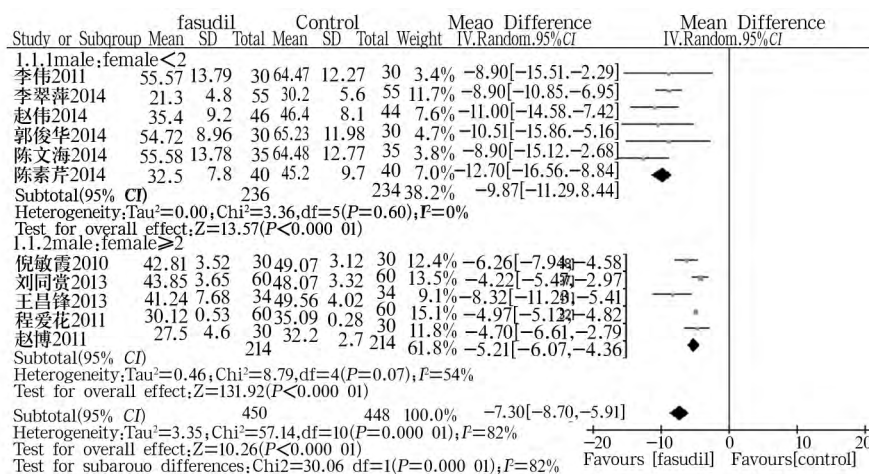


图 2 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者 PASP 的影响

2.2.3 PaCO₂ 4 篇文献^[9,10,13,14]评价了 PaCO₂。Meta 分析显示,总研究存在较大的异质性 (Chi² = 26.29, P < 0.000, I² = 89%) ,将文献分为男:女 ≥ 2 亚组(5 篇)及男:女 < 2 亚组(6 篇),分组后两亚组

异质性显著降低。Meta 分析显示,男:女 < 2 亚组异质性检验 (Chi² = 0.81, P = 0.37, I² = 0%) ,合并后 WMD = -11.36,95% CI 为 -14.72 ~ -8.01;男:女 ≥ 2 亚组异质性检验 (Chi² = 0.01, P = 0.94, I² =

0%) ,合并后 $WMD = -2.21$,95% CI 为 $-3.39 \sim -10.11 \sim -2.19$ 。见图 3。法舒地尔治疗组较对照组降低 $PaCO_2$ 的效果更好。

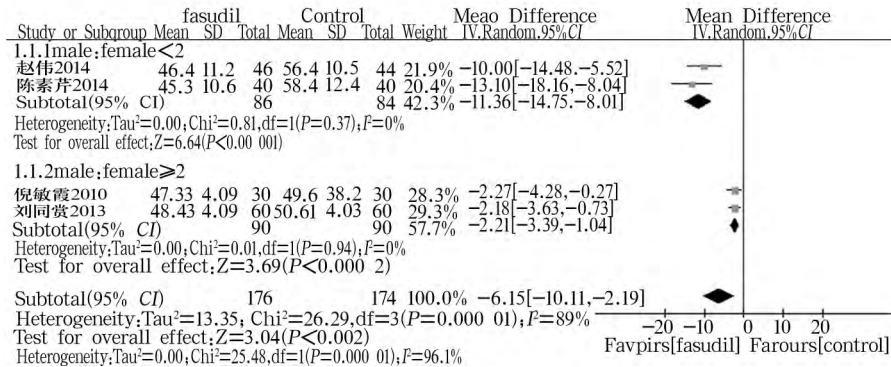


图 3 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者 $PaCO_2$ 的影响

2.2.4 PaO_2 7 篇文章^[4,5,9-11,13,14] 评价了 PaO_2 。并结果为 $WMD = 11.97$,95% CI 为 $10.59 \sim 13.34$ 。Meta 分析结果显示总研究存在异质性 ($Chi^2 = 13.08$, $P = 0.04$, $I^2 = 54%$) ,采用随机效应模型 ,合 见图 4。表明法舒地尔组较对照组提高 PaO_2 的效果更好。

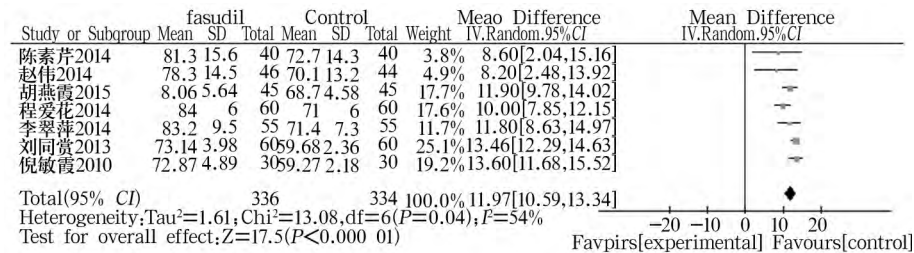


图 4 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者 PaO_2 的影响

2.2.5 SaO_2 共有 3 篇文章^[4,5,11] 评价了 SaO_2 。合并结果为 $WMD = 6.13$,95% CI 为 $2.51 \sim 9.75$ 。Meta 分析结果显示总研究存在异质性 ($Chi^2 = 6.72$, $P = 0.03$, $I^2 = 70%$) ,采用随机效应模型。 见图 5。表明法舒地尔组较对照组提高 SaO_2 的效果更好。

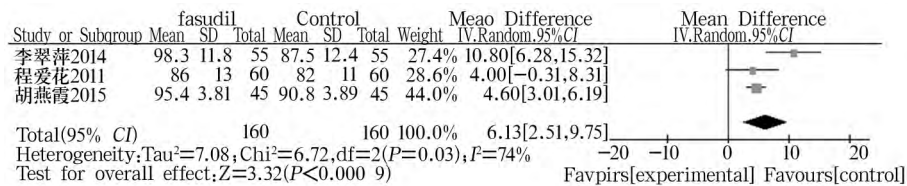


图 5 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者 SaO_2 的影响

2.2.6 6MWT 4 篇文章^[5-8] 评价了 6MWT。异质性检验结果为 $Chi^2 = 0.84$, $P = 0.84$, $I^2 = 0%$,采用固定效应模型 ,合并结果为 $WMD = 69.59$,95% CI 为 $55.67 \sim 83.52$,见图 6。法舒地尔组较对照组提高运动耐力的效果更好。

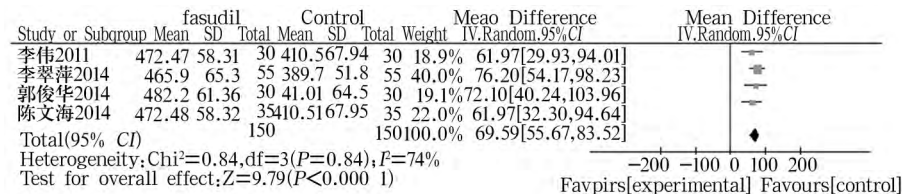


图 6 法舒地尔对 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者 6MWT 的影响

反应 ,包括头晕、头痛、心悸、颜面潮红及恶心、腹胀 , 仅见于 1 或 2 例患者。

2.3 偏倚评估 4 篇文章^[4,5,7,11] 偏倚评估为中度 , 其余 9 篇文章为高度。

3 讨论

肺动脉高压的病理变化包括血管内皮功能紊乱、血管平滑肌肥大及增生等。Rho 激酶信号通路的活化可以产生一系列的下游效应 ,导致血管平滑

肌细胞(VSMC)收缩及血管重塑,可能参与了肺动脉高压的发生发展,因此 Rho 激酶抑制剂可能成为治疗肺动脉高压的靶向药物。研究证实,在肺动脉高压动物模型中,Rho 激酶信号通路被激活,而使用 Rho 酶抑制剂能降低肺动脉压力并逆转肺血管和右心室重构^[15]。Mouchaers 等^[16]比较了法舒地尔与目前一线治疗肺动脉高压药物波生坦、西地那非治疗肺动脉高压小鼠的效果,发现三种药物均改善了肺血管的阻力,但只有法舒地尔减轻了肺动脉壁的增厚、重塑,提示法舒地尔较其他两种药物更有优势。Fukukmoto 等^[17]探讨了静滴法舒地尔对肺动脉高压患者的急性临床效应,发现法舒地尔使严重肺动脉高压患者的肺动脉阻力下降了 17%;轻微降低了肺动脉压力和轻微增加了心脏指数(CI),但无统计意义;未见严重不良反应。Ishikura 等^[18]证实,静滴法舒地尔可降低肺动脉高压患者的平均肺动脉压,增加 CI。最近的一项随机对照交叉研究^[19]比较了静滴使用法舒地尔与吸入伊洛前列素治疗肺动脉高压的疗效,结果两者均降低了患者平均肺动脉压,相比吸入伊洛前列素,法舒地尔提高患者心输出量的效果更明显;两种药物均轻微降低了系统血压,但无统计学差异,显示出两药对肺血管的相对选择性。在上述临床研究中,均未出现严重不良反应。本研究结果显示,法舒地尔对 COPD 继发肺动脉高压患者同样具有较好的治疗效果。

本研究中存在一些缺陷,纳入的文献全部为中文文献,未检索外文文献,因此可能存在选择偏倚;纳入的研究质量不高,尚缺乏大样本、多中心、高质量的随机对照研究;仅 1 篇文献描述了盲法及分配隐藏,其余文献是否使用盲法及分配隐藏均未描述,而分配隐藏不充分或不彻底会过高估计治疗效果。

综上所述,短期静脉使用 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可以增加 COPD 急性加重伴肺动脉高压患者的治疗有效率,降低肺动脉收缩压,改善血气分析结果,提高运动耐力,且耐受性较好。

参考文献:

[1] Shimokawa H. Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 39(3): 319-327.
 [2] 赵博,张彩莲. 盐酸法舒地尔注射液治疗 COPD 肺动脉高压的临床疗效[J]. *按摩与康复医学(下旬刊)* 2011, 2(9): 70.
 [3] 常红,彭芳. 法舒地尔治疗老年 COPD 合并肺动脉高压 36 例疗效观察[J]. *医学信息*, 2012, 25(8): 196.

[4] 程爱花,赵文静,叶喜科,等. 法舒地尔治疗继发性肺动脉高压疗效分析[J]. *河北医药*, 2011, 33(4): 541-542.
 [5] 李翠萍,王石. 法舒地尔治疗 AECOPD 相关性肺动脉高压患者的临床近期疗效分析[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(19): 44-46.
 [6] 郭俊华,路武杰,冯志军,等. 法舒地尔治疗 AECOPD 相关性肺动脉高压的临床分析[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(10): 154-156.
 [7] 陈文海,刘春妮. 法舒地尔在慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺动脉高压患者中的应用[J]. *海南医学*, 2014, 25(15): 2202-2204.
 [8] 李伟. 法舒地尔对于慢性阻塞性肺疾病急性加重期肺动脉高压患者疗效观察[D]. 西宁:青海大学, 2011.
 [9] 赵伟,熊伟,李仰瑞,等. 法舒地尔对慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压患者血浆 NT-ProBNP 的影响[J]. *老年医学与保健*, 2014, 20(3): 150-152.
 [10] 陈素芹,高海燕,陈晨,等. 法舒地尔对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血浆脑钠肽的影响[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)* 2014, 7(6): 28-31.
 [11] 胡燕霞,柳毅. 法舒地尔对老年慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的随机对照研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(1): 108-111.
 [12] 王昌锋,吴雪花,张华希,等. 法舒地尔对合并肺动脉高压慢性阻塞性肺疾病加重期患者炎症因子的影响[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(20): 2679-2680.
 [13] 刘同赏,于连玲,张华,等. Rho 激酶抑制剂治疗低氧性肺动脉高压的研究[J]. *中国保健营养(下旬刊)*, 2013, 33(5): 2273-2274.
 [14] 倪敏霞,武晓云,杨华,等. Rho 激酶抑制剂法舒地尔治疗 COPD 合并肺动脉高压的疗效观察[J]. *宁夏医学杂志*, 2010, 32(12): 1195-1196.
 [15] Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(5): 494-499.
 [16] Mouchaers KT, Schalij I, de Boer MA, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 800-807.
 [17] Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension [J]. *Heart*, 2005, 91(3): 391-392.
 [18] Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2006, 70(2): 174-178.
 [19] Jiang X, Wang YF, Zhao QH, et al. Acute hemodynamic response of infused fasudil in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled, crossover study [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(1): 61-65.

(收稿日期: 2015-06-12)