

法舒地尔雾化吸入治疗肺动脉高压的临床研究

李秀宪¹ 沈青² 李晓如² 王东强³ 李志军³

(1. 菏泽市立医院重症医学科, 山东 菏泽 274031; 2. 天津医科大学研究生院, 天津 300070;

3. 天津市第一中心医院, 天津 300192)

【摘要】目的 观察法舒地尔注射液雾化吸入对肺动脉高压(PAH)患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2013年3月至2015年1月天津市第一中心医院中西医结合科住院的38例PAH患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组19例。两组均给予传统内科常规治疗,包括适当的抗菌药物抗感染、低流量吸氧、通畅气道、控制心力衰竭等。观察组在内科常规治疗基础上给予法舒地尔注射液雾化吸入(每次10 μg)。连续治疗7 d后观察两组临床疗效,治疗前后肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉宽度(PA)、左室射血分数(LVEF)、右室流出道内径(RVOT)及不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组PASP、心功能分级、性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后观察组总有效率明显高于对照组[78.95%(15/19)比21.05%(4/19), $P<0.05$]。观察组治疗后PASP较治疗前明显降低[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa):44.32±12.36比53.00±11.54, $P<0.05$],但PA、LVEF、RVOT治疗前后比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。观察组1例雾化吸入期间有胸闷、憋气,停药后症状好转;对照组1例用药结束后出现皮肤瘙痒,给予对症处理后症状改善,但不能确定是否与用药有关。**结论** 雾化吸入法舒地尔治疗PAH可降低肺动脉压力,并明显改善临床表现。

【关键词】 肺动脉高压; 法舒地尔; 雾化吸入; 肺动脉压力

肺动脉高压(PAH)是一种由多种病因引起的一类病理生理综合征,主要特征为肺动脉压力和肺血管阻力逐渐升高,并伴有不可逆的肺血管重构,最终发展为右心衰竭而死亡的一类病理生理综合征^[1]。传统的治疗PAH药物能够改善患者症状,但不能延缓其发展进程^[2]。新的治疗PAH药物给患者带来了曙光^[3]。法舒地尔是第一个Rho激酶抑制剂,其对于肺血管的作用一直备受关注^[4-5]。与静脉给药相比,PAH患者雾化吸入给药可直接送到病变部位,作用于局部受体,全身不良反应小且操作简便^[6]。2013年3月至2015年1月本科采用法舒地尔雾化吸入治疗PAH,结果显示患者肺动脉压降低,临床症状改善,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准: ① PAH诊断参照2009年欧洲心脏病学会(ESC)指南^[7]; ② 超声心动图显示:有肺动脉高压并提示有三尖瓣反流,肺动脉收缩压(PASP)≥30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa); ③ 参照2009年ESC指南^[7]肺动脉高压分类,符合左心疾病相关PAH型、呼吸系统疾病或缺氧相关PAH型; ④ 年龄>18周岁。

1.1.2 排除标准: ① 除上述原因之外的其他PAH患者,如特发性PAH、慢性血栓栓塞性PAH、结缔组织病相关性PAH等; ② 入选前2周内应用过降低PAH的药物; ③ 右心室流出道梗阻; ④ 不能坚持治疗至少1周以上者。

1.2 临床资料: 选择2013年3月至2015年1月天津市第一中心医院中西医结合科住院的PAH患者38例,其中男性22例,女性16例;年龄45~85岁,平均(69.00±10.24)岁;

左心疾病相关PAH 15例,呼吸系统疾病或缺氧相关PAH 23例^[7];活动耐量分级^[7]I级17例,II级21例。将患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组19例。两组患者基线临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间资料均衡,有可比性。

1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.4 治疗方法: 两组均根据基础疾病给予常规用药,如适当给予抗菌药物抗感染,低流量吸氧,通畅气道,控制心力衰竭(心衰)等治疗。观察组加用法舒地尔(天津红日药业股份有限公司,国药准字H20040356)10 μg,采用吸氧雾化给药器(YYQ-2型,兰州汶河医疗器械研制开发有限公司,甘食药监械准字2006第2230002号)雾化吸入,每日1次,治疗7 d。

1.5 观察指标及方法: 治疗过程中观察病情变化及不良反应,治疗前后进行PAH主要临床表现症状体征评分^[8]。治疗前后患者均行经胸多普勒超声心动图检查,连接同步心电图。应用Philips iE33彩色多普勒超声诊断仪测定肺动脉收缩压(PASP)、肺动脉宽度(PA)、左室射血分数(LVEF)、右室流出道内径(RVOT)等。

1.6 疗效判定标准: 症状疗效指数=(治疗前症状评分-治疗后症状评分)/治疗前症状评分×100%。① 显效:症状消失,症状疗效指数≥95%,经超声心动图检查肺动脉收缩压<20 mmHg; ② 有效:主要症状基本消失,症状疗效指数70%~95%,肺动脉收缩压≥20 mmHg; ③ 好转:主要症状好转,症状疗效指数30%~70%,肺动脉收缩压≥20 mmHg; ④ 无效:症状不缓解或加重,症状疗效指数<30%,肺动脉收缩压≥20 mmHg。

1.7 统计学方法: 使用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.029

基金项目:国家中管局“十二五”重点专科建设项目(2012-2-527)

通讯作者:李志军, Email: doctorzhijun@aliyun.com

料以百分率表示,用 Fisher 确切概率法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1): 观察组总有效率较对照组明显升高($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效(例)				总有效率 [% (例)]
		显效	有效	好转	无效	
对照组	19	0	0	5	14	21.05 (5)
观察组	19	0	1	14	4	78.95 (15) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.2 两组超声检查结果比较(表 2): 两组治疗后 PASP 均明显降低,以观察组降低更明显(均 $P < 0.05$);而两组治疗前后 PA、LVEF 和 RVOT 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 两组超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	PASP (mmHg)	PA (mm)	LVEF	RVOT (mm)
对照组	治疗前	19	49.58 ± 8.62	20.80 ± 5.29	0.515 ± 0.096	26.85 ± 3.37
	治疗后	19	47.79 ± 8.67 ^a	20.90 ± 4.48	0.526 ± 0.082	27.15 ± 3.31
观察组	治疗前	19	53.00 ± 11.54	24.90 ± 4.78	0.515 ± 0.087	32.90 ± 4.96
	治疗后	19	44.32 ± 12.36 ^{ab}	24.75 ± 4.68	0.515 ± 0.099	32.25 ± 5.20

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 不良反应: 观察组 1 例雾化吸入期间有自觉胸闷、憋气,终止治疗后自觉症状好转;另 1 例雾化吸入,结束约 0.5 h 后出现皮肤瘙痒症状,给予抗过敏对症处理后症状改善,尚不能确定是否与该药物有关。

3 讨论

血管壁增生和重构所导致的肺动脉闭塞被认为是 PAH 发病的标志^[9]。PAH 发生过程中存在 Ras 同源基因/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(RhoA/ROCK)通路被激活,该通路通过直接影响平滑肌细胞的收缩,打破内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡,调控细胞生长基因表达,促进肺血管收缩和结构重建,参与 PAH 发病过程^[10-13]。

法舒地尔注射液是 Rho 激酶的特异性抑制剂,不仅能降低 Rho 激酶的 mRNA 和蛋白表达,还能抑制依赖性肌球蛋白轻链激酶和蛋白激酶 C 等,使已经痉挛的血管平滑肌松弛,起到扩张血管的作用^[14]。近年来有研究发现,法舒地尔可抑制血管平滑肌细胞增生,拮抗内皮功能紊乱,介导血管平滑肌舒张,扩张血管,降低肺动脉压力,减轻右心室肥大及肺血管病变,明显降低肺血管阻力,增加心脏指数^[15]。

雾化吸入是治疗呼吸系统疾病的有效途径,目前针对 PAH 的治疗有雾化吸入前列环素及其类似物,如伊洛前列素、曲前列列尔。但雾化吸入法舒地尔对 PAH 能否起到改善作用及其安全性如何仅国外有报道^[16-17]。本研究显示,与对照组比较,观察组 PASP 明显降低,患者症状有效改善,法舒地尔雾化吸入能明显降低 PASP,说明其机制可能为扩

张肺血管以及影响肺血管重构;两组治疗前后右心功能指标均未见明显变化,提示法舒地尔对心功能改善未见明显疗效,可能与本研究样本量较小、个体化差异较大有关,有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-987.
- [2] 熊长明. 应正确认识靶向药物在肺动脉高压治疗中的地位[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(22): 1515-1516.
- [3] 曾绮娴. 肺动脉高压靶向药物联合治疗进展[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(8): 637-639.
- [4] 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.
- [5] Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition[J]. Curr Opin Cell Biol, 2008, 20(2): 242-248.
- [6] Ricketts WM. Teagete doxygen therapy in the pre-hospital of management to patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2011, 6(14): 781-789.
- [7] Galicè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2493-2537.
- [8] 董琳,何建国,柳志红,等. 成人肺动脉高压疾病特征的多中心临床研究[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(16): 1087-1090.
- [9] Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(8): 443-455.
- [10] Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(9): 1767-1775.
- [11] 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): L665-672.
- [12] 杨生岳,冯恩志,闫自强,等. 低氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子在玉树地震救援人员急性高原反应低氧性肺动脉高压发生中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(9): 539-542.
- [13] 金强,张铁铮,陈卫民,等. 内皮型一氧化氮合酶基因转移对大鼠慢性低氧性肺动脉高压的预防作用[J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(4): 222-225.
- [14] 程春燕,吴丹辰,荆志成. Rho 通路和肺高血压研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(19): 1507-1511.
- [15] Wang YX, da Cunha V, Martin-McNulty B, et al. Inhibition of Rho-kinase by fasudil attenuated angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in apolipoprotein E deficient mice[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 512(2-3): 215-222.
- [16] Galicè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(9): 1496-1502.
- [17] Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial[J]. BMJ, 2010, 341: e5462.

(收稿日期: 2015-11-10)
(本文编辑: 邱美仙 李银平)