

法舒地尔治疗肺动脉高压疗效的 Meta 分析

张颖¹, 靳春妍², 刘红艳¹, 周辉¹, 宁洁¹

1. 天津市南开医院, 天津 300100

2. 天津红日药业股份有限公司, 天津 301700

摘要: **目的** 运用 Meta 分析方法评价法舒地尔治疗肺动脉高压的疗效。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数字化期刊全文库、Pubmed 和 Cochrane library, 对纳入的随机对照试验文献进行质量评价, 并采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结局指标为总有效率、6 分钟步行试验 (6MWT)、肺动脉收缩压 (sPAP)、血氧饱和度 (SaO₂)。**结果** 共纳入 13 篇随机对照试验, 共 933 例患者。Meta 分析结果显示, 法舒地尔加用常规治疗可有效提高肺动脉高压患者的临床疗效 [RR=1.27, 95%CI (1.15, 1.40), $P<0.01$] 和 6MWT [WMD=51.82, 95%CI (40.66, 62.97), $P<0.01$], 降低 sPAP [WMD=-6.91, 95%CI (-8.11, -5.71), $P<0.01$]。SaO₂ 亚组分析, 法舒地尔加用常规治疗可有效提高肺动脉高压患者的 SaO₂ ($P<0.01$), 慢性肺源性心脏病组: WMD=7.85, 95%CI (5.68, 10.01)、多种原发病组: WMD=3.18, 95%CI (1.35, 5.01)。**结论** 法舒地尔治疗肺动脉高压具有较好的疗效, 但仍需开展高质量的药物临床试验。**关键词:** 法舒地尔; 肺动脉高压; 随机对照试验; Meta 分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)06-0726-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.027

Meta analysis on effect of fasudil in treatment of pulmonary arterial hypertension

ZHANG Ying¹, JIN Chun-yan², LIU Hong-yan¹, ZHOU Hui¹, NING Jie¹

1. Nankai Hospital of Tianjin City, Tianjin 300100, China

2. Tianjin Chasesun Pharmaceutical Co., Ltd, Tianjin 301700, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of fasudil in treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) by Meta analysis. **Methods** By searching China Journal Full-text Database (CNKI), Technology Journal Full-text Database (VIP), Wanfang Database, Pubmed, and Cochrane library, etc, the quality assessment of qualified randomly control trials was evaluated. Meta analysis was carried out by Rev Man 5.3 software. The outcomes included the clinical effects, the 6 min walk distance (6MWT), systolic pulmonary artery pressure (sPAP), and the oxygen saturation of blood (SaO₂). **Results** A total of 13 studies were included, involving 933 patients. Meta analysis showed that fasudil could significantly increase in clinical effects [RR = 1.27, 95%CI (1.15, 1.40), $P < 0.01$], and 6MWT [WMD = 51.82, 95% CI(40.66, 62.97), $P < 0.001$], and decrease in sPAP [WMD = -6.91, 95%CI (-8.11, -5.71), $P < 0.01$]. Subgroup analysis showed fasudil could markedly elevate SaO₂ in patients of chronic cor pulmonale group [WMD = 7.85, 95%CI (5.68, 10.01)], and multiple protopathy group [WMD = 3.18, 95%CI (1.35, 5.01)]. **Conclusion** Fasudil could improve the clinical efficacy of pulmonary arterial hypertension, but it is necessary to carry out high quality of drug clinical trials.

Key words: fasudil; pulmonary arterial hypertension; randomized controlled trials; Meta analysis

肺高血压 (pulmonary hypertension, PH) 是一类以肺循环血压持续性升高为特征的恶性肺血管疾病, 包括肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)、肺静脉高压和混合性肺高压, 病情常呈渐进性发展, 可伴有急性加重, 最终导致右心衰竭^[1]。

肺动脉高压发病机制复杂, 多是由于小肺动脉原发病变或其他相关疾病导致的肺动脉结构改变、阻力增加、肺动脉压力进行性升高, 而肺静脉压力正常^[2]。目前确认的 PAH 治疗途径主要有: 内皮素途径、前列腺素、一氧化氮途径^[3]。同时, 各种新型药物都

收稿日期: 2015-03-06

作者简介: 张颖 (1986—), 女, 中药师, 硕士, 研究方向为医院药学。Tel: (022)27435097 E-mail: zhangying86124@sina.com

在尝试用于 PAH 的治疗,如组织型内皮素受体拮抗剂、鸟苷酸环化酶激动剂、生长因子抑制剂、口服前列环素类药物、Rho 激酶受体拮抗剂等。其中 Rho 激酶受体拮抗剂已成为 PAH 治疗研究热点之一^[4]。法舒地尔是 Rho 激酶受体拮抗剂代表药物,自 2004 年上市以来,已成为治疗急性脑血管疾病常用药物之一^[5-6]。本研究旨在对法舒地尔加用常规治疗治疗肺动脉高压的随机对照试验(RCT)文献进行 Meta 分析,对法舒地尔的 RCT 进行总结,为其临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

主要采用计算机检索方式,数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数字化期刊全文库、Pubmed、Cochrane library。检索年限均为 2003 年 1 月—2015 年 3 月。中文检索词为:“法舒地尔”、“肺高血压”、“肺高压”、“肺动脉高压”;英文检索词为:“fasudil”、“pulmonary hypertension”、“pulmonary arterial hypertension”。所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式,并先通过预检索确定。

1.2 纳入标准

(1) 研究类型: RCT, 凡文献中出现“随机”、“随机对照”或“随机分配”字样者无论是否采用盲法均纳入。研究文献为中文和英文的全文文献;(2) 研究对象: 原发性肺动脉高压和左心疾病相关的肺动脉高压^[2]、慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压和肺源性心脏病^[7]。(3) 干预措施: 对照组采用符合现代肺动脉高压的常规治疗(包括抗凝、抗炎、吸氧、平喘、止咳、祛痰、利尿、强心治疗等);治疗组在常规治疗基础上加用法舒地尔 30 mg 静脉滴注, 2 次/d, 治疗 2 周。(4) 结局指标: 采用下列 1 项或多项结局指标的试验均纳入。①治疗结束后临床疗效; ②6 min 步行试验(6MWT); ③肺动脉收缩压(sPAP); ④血氧饱和度(SaO₂)。

1.3 排除标准

(1) 非临床 RCT 等统计方法不恰当的文献;(2) 报告数据明显有误的研究;(3) 非以中英文发表的其他文献;(4) 通过电子检索与手工检索均无法获得全文的文献。

1.4 资料提取和质量评价

由两名研究者独立阅读文题和摘要进行文献初筛, 排除不相关文献。对其余文献阅读全文, 根据

纳入及排除标准确定最终纳入的文献。资料提取包括研究类型、患者特征、干预措施、结局指标、不良反应等。在此过程中, 两位研究者交叉核对。按照 Cochrane 系统评价手册 5.0 推荐的偏倚风险的评价工具^[8]进行评价。将研究质量分为 3 级, A 级: 低度偏倚, 完全满足以上 4 条质量标准; B 级: 中度偏倚, 其中一条或一条以上的标准为部分满足; C 级: 高度偏倚, 其中一条或一条以上的标准完全不满足。若按照评价方法进行则用“Y”表示, 未按照评价方法进行则用“N”表示。意见不一致时通过讨论或咨询第 3 位研究者决定。

1.5 统计方法

统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 版软件。计数资料采用相对危险度(RR)及其 95%置信区间(95%CI), 计量资料采用加权均数差(WMD)及其 95%CI 为疗效分析统计量。各纳入研究结果的异质性采用 χ^2 检验, 并用 I^2 衡量异质性大小。当各研究间显示具有同质性($P>0.1$, $I^2<50%$)时, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 如各研究在统计学上显示异质性($P\leq 0.1$, $I^2\leq 50%$)时, 采用随机效应模型, 并分析产生异质性的原因, 必要时, 进行亚组分析; 若两个研究组间存在统计学异质性而无临床异质性, 采用随机效应模型进行分析, 并进行敏感性分析; 研究间异质性过大或无法寻找数据来源时, 采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况

共检出文献 270 篇, 其中重复研究或发表 166 篇、阅读摘要后排除非临床试验 80 篇、阅读全文发现结局指标、干预措施、随机方法不符合要求的文献 10 篇, 经排除, 共纳入合格文献 13 篇, 均为中文文献, 患者 933 例, 其中男性患者 623 例, 女性患者 310 例, 患者年龄 31~76 岁, 见表 1。

2.2 方法学质量评价

13 个纳入的临床试验中仅有 3 个研究^[15, 17, 19]根据“随机数字表法”进行分组, 1 个研究^[14]为半随机“按病员序号”分组; 均未描述盲法、分配隐藏与意向性分析, 见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床疗效 共纳入 6 个研究, 各研究结果间无统计学异质性($P>0.1$, $I^2<50%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, $RR=1.27$, $95\%CI(1.15, 1.40)$, 结果显示, 法舒地尔加用常规治疗可有效提

表1 纳入研究的基本信息

Table 1 Basic information of included trials

纳入研究	例数 (T/C)	干预措施		结局指标
		治疗组	对照组	
倪敏霞等 ^[9]	30/30	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率、sPAP
刘惠良等 ^[10]	22/20	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT、sPAP
叶喜科等 ^[11]	60/60	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率、SaO ₂
陈文海等 ^[12]	35/35	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT、sPAP
郭俊华等 ^[13]	30/30	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT、sPAP
吴敏等 ^[14]	28/27	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	sPAP
程爱花等 ^[15]	60/60	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率
唐祖胜等 ^[16]	18/18	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT、sPAP
高峰 ^[17]	30/30	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT
向繁等 ^[18]	32/32	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率、6MWT、sPAP
李运德等 ^[19]	30/30	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	6MWT、sPAP、SaO ₂
卢坤琴等 ^[20]	50/50	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率、SaO ₂
仇爱民等 ^[21]	30/30	法舒地尔加常规治疗	常规治疗	有效率、sPAP、SaO ₂

表2 纳入文献质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

试验	随机方法	分配隐藏	盲法	失访	意向分析	Jada 评分
倪敏霞等 ^[9]	N	N	N	N	N	C
刘惠良等 ^[10]	N	N	N	N	N	C
叶喜科等 ^[11]	N	N	N	N	N	C
陈文海等 ^[12]	N	N	N	N	N	C
郭俊华等 ^[13]	N	N	N	N	N	C
吴敏等 ^[14]	N	N	N	N	N	C
程爱花等 ^[15]	Y	N	N	N	N	B
唐祖胜等 ^[16]	Y	N	N	N	N	B
高峰 ^[17]	N	N	N	N	N	C
向繁等 ^[18]	Y	N	N	N	N	B
李运德等 ^[19]	N	N	N	N	N	C
卢坤琴等 ^[20]	Y	N	N	N	N	B
仇爱民等 ^[21]	N	N	N	N	N	C

高肺动脉高压患者的临床疗效 ($P < 0.01$), 见表3。

2.3.2 6MWT 共有7个研究对试验前后的患者进行了6 min步行测试, 各研究间无明显的统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, $WMD = 51.82, 95\%CI (40.66, 62.97)$, 结果显示, 法舒地尔加用常规治疗可显著提高6MWT ($P < 0.01$), 见表4。

2.3.3 sPAP 共有9个研究通过心脏彩超对临床试

验前后的患者进行了肺动脉收缩压的测量, 各研究间无明显的统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, $WMD = -6.91, 95\%CI (-8.11, -5.71)$, 结果显示法舒地尔加用常规治疗组较对照组亦可显著降低sPAP ($P < 0.01$), 见表5。

2.3.4 SaO₂ 共有4个研究对临床试验前后的患者进行了SaO₂的测量, 各研究结果间存在明显的统计学异质性 ($P \leq 0.1, I^2 \leq 50%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, $WMD = -6.91, 95\%CI (-8.11, -5.71)$, 可能与纳入病例的原发病不同有关, 见表6。按照不同的原发病症分为慢性肺源性心脏病组和多种原发病组 (包括慢性阻塞性肺疾病和原发型肺动脉高压), 并分别对两个亚组进行Meta分析, 见表7、8。

2.4 倒漏斗图分析

以肺动脉收缩压绘制倒漏斗图, 结果呈现较对称的倒漏斗状, 上窄下宽, 主要分布在中部, 但散在图形左右分布不均, 可能存在一定偏倚, 见图1。

2.5 不良反应

其中4个研究提到了不良反应^[9, 14, 18-19], 其中1个研究为头晕心悸^[9], 1个研究少部分患者服药后有腹胀、胃肠不适的症状, 通过加用吗叮啉对症治疗症状缓解^[14]; 2个研究有个别患者出现恶心呕吐、头昏、头痛, 患者尚能忍受, 上述各症状在治疗程序结束后即消失^[18-19]。其余试验均未提及不良反应事件。

表3 两组的有效率比较

Table 3 Comparison on effective rates between two groups

纳入研究	治疗组		对照组		平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	有效数/例	总数/例	有效数/例	总数/例			
仇爱民等 ^[21]	26	30	22	30		12.4	1.18 [0.91, 1.53]
倪敏霞等 ^[9]	29	30	24	30		13.5	1.21 [1.00, 1.46]
卢坤琴等 ^[20]	42	50	28	50		15.7	1.50 [1.14, 1.97]
叶喜科等 ^[11]	52	60	42	60		23.6	1.24 [1.02, 1.50]
向繁等 ^[18]	29	32	28	32		15.7	1.04 [0.87, 1.23]
程爱花等 ^[15]	48	60	34	60		19.1	1.41 [1.09, 1.82]
总例数 (95%CI)		262		262		100.0	1.27 [1.15, 1.40]

异质性: $\chi^2=8.10$, $df=5$ ($P=0.15$); $I^2=38\%$
 整体效果检验: $Z=4.93$ ($P<0.01$)

表4 两组的6MWT比较

Table 4 Comparison on 6-min walk distance between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD值	n/例	均值	SD值	n/例			
仇爱民等 ^[21]	476.00	81.00	22	424.00	74.00	20		5.7	52.00 [5.12, 98.88]
向繁等 ^[18]	368.00	46.00	32	332.00	40.00	32		27.9	36.00 [14.88, 57.12]
唐祖胜等 ^[16]	408.35	93.58	18	315.26	91.26	18		3.4	93.09 [32.71, 153.47]
李运德等 ^[19]	379.00	46.00	30	336.00	43.00	30		24.5	43.00 [20.47, 65.53]
郭俊华等 ^[13]	482.20	61.36	30	410.10	64.50	30		12.3	72.10 [40.24, 103.96]
陈文海等 ^[12]	472.48	58.32	35	410.51	67.95	35		14.1	61.97 [32.30, 91.64]
高峰 ^[17]	472.47	58.31	30	410.50	67.94	30		12.1	61.97 [29.93, 94.01]
总例数 (95%CI)			255			252		100.0	51.82 [40.66, 62.97]

异质性: $\chi^2=6.93$, $df=6$ ($P=0.33$); $I^2=13\%$
 整体效果检验: $Z=9.10$ ($P<0.01$)

表5 两组的sPAP比较

Table 5 Comparison on systolic pulmonary artery pressure between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD值	n/例	均值	SD值	n/例			
仇爱民等 ^[21]	21.30	7.60	30	29.00	6.40	30		11.4	-7.70[-11.26, -4.14]
倪敏霞等 ^[9]	42.81	3.52	30	49.07	3.12	30		51.0	-6.26[-7.94, -4.58]
刘惠良等 ^[10]	40.82	7.93	22	46.50	8.79	20		5.6	-5.68[-10.76, -0.60]
向繁等 ^[18]	43.00	8.20	32	48.80	13.40	32		4.9	-5.80[-11.24, -0.36]
吴敏等 ^[14]	52.23	7.15	28	57.36	8.37	27		8.5	-5.13[-9.25, -1.01]
唐祖胜等 ^[16]	60.38	11.76	18	78.23	12.67	18		2.3	-17.85[-25.84, -9.86]
李运德等 ^[19]	45.00	8.30	30	52.00	9.00	30		7.5	-7.00[-11.38, -2.62]
郭俊华等 ^[13]	54.72	8.96	30	65.32	11.98	30		5.0	-10.60[-15.95, -5.25]
陈文海等 ^[12]	55.58	13.78	35	64.48	12.77	35		3.7	-8.90[-15.95, -5.25]
总例数 (95%CI)			255			252		100.0	-6.91[-15.12, -2.68]

异质性: $\chi^2=11.29$, $df=8$ ($P=0.19$); $I^2=29\%$
 整体效果检验: $Z=11.26$ ($P<0.01$)

表6 两组的 SaO₂ 比较

Table 6 Comparison on oxygen saturation of blood between two groups

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
仇爱民等 ^[21]	91.80	4.63	30	83.67	5.23	30		31.3	8.13 [5.63, 10.63]
卢坤琴等 ^[20]	88.00	10.00	50	81.00	12.00	50		10.4	7.00 [2.67, 11.33]
李运德等 ^[19]	93.00	4.00	30	90.00	4.00	30		47.7	3.00 [0.98, 5.02]
程爱花等 ^[15]	86.00	13.00	60	82.00	11.00	60		10.5	4.00 [-0.31, 8.31]
总例数 (95%CI)								100.0	5.13 [3.73, 6.53]

异质性: $\chi^2=10.77$, $df=3$ ($P=0.01$); $I^2=72\%$
 整体效果检验: $Z=7.19$ ($P<0.01$)

表7 慢性肺源性心脏病组的 SaO₂ 比较

Table 7 Comparison on SaO₂ of chronic cor pulmonale group

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
仇爱民等 ^[21]	91.80	4.63	30	83.67	5.23	30		75.0	8.13 [5.63, 10.63]
卢坤琴等 ^[20]	88.00	10.00	50	81.00	12.00	50		25.0	7.00 [2.67, 11.33]
总例数 (95%CI)			80			80		100.0	7.85 [5.68, 10.01]

异质性: $\chi^2=0.20$, $df=1$ ($P=0.66$); $I^2=0\%$
 整体效果检验: $Z=7.11$ ($P<0.01$)

表8 多种原发病组的 SaO₂ 比较

Table 8 Comparison on SaO₂ of multiple protopathy group

纳入研究	治疗组			对照组			平均差 (95%CI)	权重/%	平均差 (95%CI)
	均值	SD 值	n/例	均值	SD 值	n/例			
李运德等 ^[19]	93	4	30	90	4	30		81.9	3.00 [0.98, 5.02]
程爱花等 ^[15]	86	13	60	82	11	60		18.1	4.00 [-0.31, 8.31]
总例数 (95%CI)			90			90		100.0	3.18 [1.35, 5.01]

异质性: $\chi^2=0.17$, $df=1$ ($P=0.68$); $I^2=0\%$
 整体效果检验: $Z=3.40$ ($P<0.01$)

3 讨论

本系统评价共纳入 13 个 RCT, 均提及“随机分配”, 但仅有 3 个研究^[16, 18, 20]根据“随机数字表法”进行分组, 1 个研究^[15]为半随机“按病员序号”分组, 其余研究均未描述具体的随机方法, 所有研究均为描述分配隐藏和盲法, 因此存在选择性偏倚的可能。13 个研究对于肺动脉收缩压等指标均采用心脏彩超测量, 但具体测量方法均未提及, 仅 1 个

研究提及检测仪器的型号^[14], 而 6MWT 的实施方法均未提及。由此可见大部分研究的干预措施不规范。经过对 13 个临床研究的 Meta 分析, 法舒地尔加用常规治疗能够提高对肺动脉高压的疗效, 增加 6MWT, 降低 sPAP, 提高 SaO₂。提示法舒地尔可以显著改善肺动脉高压患者临床体征, 降低肺动脉压力, 提高肺部摄氧能力, 增强肺呼吸功能。13 个临床试验中有 4 个研究^[9, 14, 18-19]报道了轻微的不良

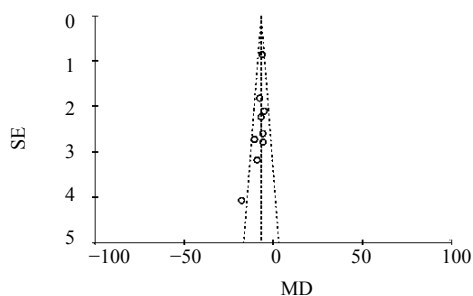


图1 纳入文献偏倚性分析漏斗图

Fig. 1 Funnel plot for bias of included literatures

反应,均可以通过药物缓解或停药后自动缓解。有5个试验^[11, 15-16, 18-19]提到了治疗前后肝肾功能、血压、心率、血小板计数、凝血时间的检测,试验前后无明显差别。

法舒地尔可以显著改善肺动脉高压患者临床体征,降低肺动脉压力,提高肺部摄氧能力,增强肺呼吸功能,但对改善远期再入院率及病死率尚无确切证据评价,由于纳入研究的方法学质量较低,干预措施不规范导致结论的可靠性降低。且所选择临床疗效指标,除6MWT属于国际承认的疗效评价标准外,其余各指标均不属于国际指南推荐的疗效评价标准^[22],故在今后的研究中应注意遵循药物临床试验管理规范,选择合适疗效评价指标,开展高质量的药物临床试验,更好地论证法舒地尔在肺动脉高压治疗中的疗效。

参考文献

[1] Miyagawa K, Emoto N. A new class of drug for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2013, 77(10): 2477-2478.
 [2] 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.
 [3] 蒋鑫, 荆志成. 肺动脉高压 2013: 分类与治疗的新趋势 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(8): 640-643.
 [4] Puri A, McGoon M D, Kushwaha S S. Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies [J]. *Nat Clin P+ract Cardiovasc Med*, 2007, 4(6): 319-329.
 [5] 牙韩华, 覃保华. 盐酸法舒地尔治疗缺血性脑卒中临床疗效分析 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(5): 372-373.
 [6] 郝春华, 王维亭, 赵专友, 等. 法舒地尔对心脑血管疾病的药理作用及临床应用 [J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(6): 411-416.

[7] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 65-68.
 [8] Higgins J P T, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [OL]. [2011-03-17]. <http://handbook.cochrane.org/>.
 [9] 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.
 [10] 刘惠良, 齐晓勇, 张至, 等. Rho 激酶抑制剂治疗左心疾病相关的肺动脉高压临床研究 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(11): 974-976.
 [11] 叶喜科, 程爱花, 赵文静, 等. 法舒地尔联合依那普利对慢性肺源性心脏病患者肺动脉压力的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2010, 39(11): 1095-1096.
 [12] 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.
 [13] 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.
 [14] 吴敏, 符光炳, 梁毓源, 等. 法舒地尔治疗肺动脉高压 28 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 1687-1688.
 [15] 程爱花, 赵文静, 叶喜科. 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.
 [16] 唐祖胜, 屈红, 刘伟. 法舒地尔治疗老年舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压的有效性及安全性研究 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(17): 1988-1989.
 [17] 高峰. 盐酸法舒地尔对原发性肺动脉高压的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(1): 29-30.
 [18] 向繁, 陈俊, 印季. 盐酸法舒地尔治疗肺动脉高压的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20(8): 1306-1037.
 [19] 李运德, 程应樟, 邬涛. 盐酸法舒地尔治疗肺动脉高压疗效观察 [J]. *江西医药*, 2011, 46(5): 402-403.
 [20] 卢坤琴, 陈龙. 法舒地尔对 COPD 合并慢性肺源性心脏病肺动脉高压疗效的临床研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2012, 17(7): 1336-1337.
 [21] 仇爱民, 祁凤亮, 陶章, 等. 法舒地尔在慢性肺源性心脏病患者中的临床疗效 [J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(1): 59-60.
 [22] Raja S G. Evaluation of clinical efficacy of fasudil for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2012, 7(2): 100-104.