

法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效及对患者血清 NO、内皮素水平的影响研究

毛陇军¹, 李 英^{2*}, 强 华³

1. 宝鸡市中心医院老年心脑血管病科, 陕西 宝鸡 721008

2. 宝鸡市妇幼保健院药局, 陕西 宝鸡 721000

3. 西安交通大学第一附属医院心血管内科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 分析法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效及对患者血清 NO、内皮素(ET-1)水平的影响。**方法** 以2013年9月—2016年9月宝鸡市中心医院收治的慢性肺源性心脏病心力衰竭患者100例为研究对象,根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组50例。对照组患者均接受常规治疗,观察组在常规治疗的基础上加用盐酸法舒地尔注射液,两组均连续治疗2周。比较两组的临床疗效、血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、三尖瓣反流速度、右室流出道内径(RVOT)、左室射血分数(LVEF)以及血清生化指标(NO、ET-1)的水平。**结果** 治疗结束后,观察组的总有效率为86.00%,高于对照组的72.00%,但差异无统计学意义。治疗前,两组的PaO₂、PaCO₂、三尖瓣反流速度、RVOT、LVEF比较,差异均无统计学意义;治疗结束后,两组的PaO₂、LVEF较治疗前显著升高,PaCO₂、三尖瓣反流速度、RVOT较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的PaO₂、LVEF显著高于对照组,PaCO₂、三尖瓣反流速度、RVOT显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组的血清NO、ET-1比较,差异均无统计学意义;治疗结束后,两组的血清NO较治疗前显著升高,血清ET-1较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的血清NO水平显著高于对照组,血清ET-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 法舒地尔辅助治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭可有效提高临床疗效,改善患者的临床症状,作用机制可能与降低血清ET-1水平,升高血清NO水平有关。

关键词: 慢性肺源性心脏病; 心力衰竭; 法舒地尔; 血清一氧化氮(NO); 内皮素-1(ET-1)

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1441-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.015

Clinical effect of fasudil in heart failure induced by chronic pneumocardial disease and the influence in serum level of NO and ET-1

MAO Long-jun¹, LI Ying², QIANG Hua³

1. Department of senile cardio-cerebrovascular disease, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China

2. Department of Pharmacy, Baoji city maternal and child health care Hospital, Baoji 721000, China

3. Vasculocardiology Department, The first affiliated hospital of Xi'an jiaotong university, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of fasudil in heart failure induced by chronic pneumocardial disease and the influence in serum level of NO and ET-1. **Methods** 100 cases of patients with heart failure induced by chronic pneumocardial disease in our hospital from September 2013 to September 2016 were selected and divided into observation group and control group, 50 cases in each group. Patients in the control group were treated with conventional therapy, and in the observation group were treated with fasudil based on the conventional therapy. Compared the clinical effect, blood oxygen partial pressure (PaO₂), CO₂ partial pressure (PaCO₂), tricuspid regurgitation speed, right ventricular outflow tract inside diameter(RVOT), left ventricular ejection fraction (LVEF) and serum biochemical indexes (NO and ET-1) levels. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). PaO₂, LVEF, serum level of NO of the two groups were significantly higher, PaCO₂, tricuspid regurgitation speed, RVOT, serum level of ET-1 significantly lower than before treatment ($P <$

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 毛陇军(1973—),男,本科,副主任医师,研究方向为呼吸、心血管。Tel: 15891385331 E-mail: maolongjun_197306@msarticleonline.cn

*通信作者: 李 英(1980—),女,本科,主管药师,研究方向为药物研究。Tel: 18992781028 E-mail: liying_198005@msarticleonline.cn

0.05), and the PaO_2 , LVEF, serum level of NO of observation group were significantly higher, PaCO_2 , tricuspid regurgitation speed, RVOT, serum level of ET-1 of observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Fasudil had remarkable clinical effect in heart failure induced by chronic pneumocardial disease, and improve the patient's clinical symptoms, adjust the serum level of NO and ET-1.

Keywords: chronic pneumocardial disease; heart failure; fasudil; serum NO; endothelin (ET-1)

慢性肺源性心脏病, 简称肺心病, 是临床常见危重症, 其发病率和死亡率近年来呈上升趋势, 且逐渐年轻化^[1]。慢性肺源性心脏病心力衰竭的发病机制主要为: 肺组织、肺血管、胸廓发生慢性肺组织结构、功能异常, 肺血管收缩、重构, 血管平滑肌和内皮细胞异常增生, 压力增加, 体循环障碍, 引发肺动脉压力长期进行性升高, 右心室肥厚或扩张, 随着疾病的进展, 最终伴发右心衰竭^[2-3]。因此如何降低肺动脉高压, 改善右心室后负荷是临床治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的重点和难点^[4]。法舒地尔为一种新型异喹啉磺胺衍生物, 是细胞内钙离子拮抗剂, 临床普遍用于改善缺血性脑血管病患者的脑组织微循环, 保护神经^[5]。但近年来研究显示, 法舒地尔同时是 Rho 激酶的抑制剂, 而 Rho/Rho 激酶信号转导系统的异常活化与肺动脉压力的升高关系密切^[6]。仇爱民等^[7]研究显示, 法舒地尔可显著改善慢性肺源性心脏病患者的临床症状、动脉血气分析结果及心动图指标。本研究拟分析法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的疗效及对患者血清 NO、内皮素水平的影响研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2013 年 9 月—2016 年 9 月宝鸡市中心医院收治的慢性肺源性心脏病心力衰竭患者 100 例为研究对象, 所有患者均符合慢性肺源性心脏病的相关诊断标准^[8], 出现肺心病伴心力衰竭的临床表现 2 年及以上, 纽约心功能分级 (NYHA) 在 II~IV 级, 临床资料完整, 均可按医嘱完成治疗。排除合并高血压、冠心病、风湿性心脏病、急性心肌梗死等其他心血管系统疾病者, 排除合并内分泌系统疾病、恶性肿瘤患者, 排除存在严重肝、肾功能障碍者, 排除精神异常, 影响临床疗效评价者; 排除对研究药物过敏者。将 100 例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 50 例。观察组中男性 28 例, 女性 22 例, 年龄 45~70 岁, 平均年龄 (59.38 ± 12.50) 岁, 体质指数 (BMI) $20 \sim 24 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(21.11 \pm 3.65) \text{ kg/m}^2$, NYHA 分级: II 级 15 例, III

级 25 例, IV 级 10 例。对照组中男性 27 例, 女性 23 例, 年龄 45~72 岁, 平均年龄 (59.06 ± 11.97) 岁, BMI $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI $(21.33 \pm 3.54) \text{ kg/m}^2$, NYHA 分级: II 级 16 例, III 级 26 例, IV 级 8 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义, 组间具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者或家属知情同意。

1.2 方法

对照组患者均首先给予低流量吸氧、抗生素控制感染、呋塞米利尿、地高辛强心、盐酸氨溴索祛痰、沙丁胺醇平喘、枸橼酸喷托维林止咳等常规治疗, 并及时纠正酸碱失衡及电解质紊乱。观察组在常规治疗的基础之上加用盐酸法舒地尔注射液 (山东罗欣药业股份有限公司, 批号 130715, 规格 2 mL:30 mg), 30 mg/次, 溶于 100 mL 的生理盐水中, 静脉注射, 2 次/d。两组均连续治疗 2 周。

1.3 临床疗效

显效: 心功能改善 2 级或以上, 咳嗽、咳痰、肺部湿罗音、肺部炎症影像学表现等临床症状和体征明显减轻甚至消失, 患者神志清楚, 生活可自理; 有效: 心功能改善 1 级, 临床症状和体征有明显改善, 患者神志清楚, 但生活自理能力差; 无效: 心功能、临床症状和体征改善不明显甚至加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.3 观察指标

1.3.1 血气指标及心功能 两组患者均于治疗前和治疗结束后行血气分析 (Roche OMNI C 血气分析仪) 及超声心动图检查 (Philips iu22 彩色多普勒超声诊断仪), 比较两组的血氧分压 (PaO_2)、二氧化碳分压 (PaCO_2)、三尖瓣反流速度、右室流出道内径 (RVOT)、左室射血分数 (LVEF)。

1.3.2 血清指标 治疗前及治疗结束后, 采集患者空腹外周静脉血 5 mL, 采用免疫放射法检测患者血清中内皮素-1 (ET-1) 的水平; 采用亚硝酸盐还原酶法检测患者血清中 NO 的水平, 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 检测均按照试剂盒说明书标准操作规程严格进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗结束后, 观察组的总有效率为 86.00%, 高于对照组的 72.00%, 但差异无统计学意义。见表 1。

2.2 两组治疗前后血气指标及心功能指标比较

治疗前, 两组的 PaO_2 、 PaCO_2 、三尖瓣反流速

度、RVOT、LVEF 比较, 差异均无统计学意义; 治疗结束后, 两组的 PaO_2 、LVEF 较治疗前显著升高, PaCO_2 、三尖瓣反流速度、RVOT 较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的 PaO_2 、LVEF 显著高于对照组, PaCO_2 、三尖瓣反流速度、RVOT 显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清指标比较

治疗前, 两组的血清 NO、ET-1 比较, 差异均无统计学意义; 治疗结束后, 两组的血清 NO 较治疗前显著升高, 血清 ET-1 较治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组的血清 NO 水平显著高于对照组, 血清 ET-1 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	21	15	14	72.00
观察	50	26	17	7	86.00

表 2 两组治疗前后血气指标及心功能指标比较

Table 2 Comparison on blood gas indexes and cardiac function indexes before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	PaO_2/mmHg	$\text{PaCO}_2/\text{mmHg}$	三尖瓣反流速度/ ($\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	RVOT/mm	LVEF/%
对照	50	治疗前	50.98±10.83	62.05±11.65	2.86±0.50	38.92±5.01	36.57±8.56
		治疗后	76.52±9.56*	52.94±9.65*	1.82±0.52*	25.66±4.52*	50.08±9.11*
观察	50	治疗前	50.65±9.32	62.49±11.12	2.95±0.55	38.37±5.32	36.85±8.02
		治疗后	80.92±10.51*#	49.16±8.57*#	1.31±0.49*#	23.85±4.18*#	55.13±8.96*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$ (1 mmHg=0.133 kPa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg = 0.133 kPa)

表 3 两组治疗前后血清指标比较

Table 3 Comparison on serum indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	NO/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		ET-1/ ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	42.98±5.53	53.32±5.96*	85.09±7.61	75.58±6.08*
观察	50	42.36±5.67	59.11±6.05*#	85.33±7.29	66.69±5.22*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与治疗前对照组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

Rho/Rho 激酶信号转导系统在机体中普遍存在, 是一种非钙离子依赖型的信号通路, Rho 激酶即丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[9]。研究显示^[10], Rho/Rho 激酶信号转导系统的高表达在肺动脉高压之前出现, 其与肺动脉高压的关系可能为: 各种肺部疾病引起患者机体缺氧, 缺氧刺激 Rho/Rho 激酶信号转导系统活化, 活化的 Rho 激酶磷酸化修饰肌球蛋白致使肌球蛋白不能进行脱磷酸化, 肌球蛋白的轻链磷酸化水平升高, 引起细胞肌动蛋白聚合增加、应

力纤维形成, 肺动脉管壁增厚等变化, 最终导致肺动脉高压的发生^[11]。而肺动脉高压引发体循环障碍, 右心室肥厚或扩张, 最终伴发心力衰竭。因此抑制 Rho/Rho 激酶信号转导系统的活性是目前临床治疗慢性肺源性心脏病合并心力衰竭的一个新的方向。

法舒地尔是一种新型的 Rho/Rho 激酶信号转导系统抑制剂, 其作用机制可能为: 法舒地尔进入机体后渗透进平滑肌细胞, 竞争性的结合 Rho 激酶催化区的 ATP 结合位点, 特异性的抑制 Rho 激酶的活

性,进而减弱肌动蛋白的活性,抑制平滑肌细胞的收缩反应;抑制 Rho 激酶基因活性,上调 BAX 的表达,促进新生血管平滑肌细胞的凋亡,进而减少肺血管的缩窄和重构,降低肺动脉压力^[12]。研究已表明,法舒地尔可显著降低肺动脉高压患者的肺动脉收缩压和舒张压,改善肺源性心脏病心力衰竭患者的心功能^[13-14]。本研究结果同样显示,治疗结束后,观察组的 PaO₂、LVEF 显著高于、PaCO₂、三尖瓣反流速度、RVOT 显著低于对照组的 ($P < 0.05$),观察组的总有效率高于对照组,但差异无统计学意义,可能原因为本研究样本量较少,法舒地尔对慢性肺源性心脏病心力衰竭患者的确切显著临床疗效有待扩大样本后的进一步研究。

NO 是血管内皮细胞合成释放的重要血管扩张剂之一,其生理功能主要为保护神经元、扩张血管、维持血管稳态。缺氧导致肺血管内皮受损时,ET-1 表达增强,促进血管内皮生长因子合成和分泌,引起肺血管收缩、重构。因此 NO 的生成减少、ET-1 的生成增加在慢性肺源性心脏病心力衰竭的发生和发展中具有重要地位^[15-16]。本研究中,治疗结束后,两组的血清 NO 较治疗前显著升高,血清 ET-1 较治疗前显著降低 ($P < 0.05$),且观察组的血清 NO 水平显著高于对照组、血清 ET-1 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),提示法舒地尔治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭的作用机制可能与调节患者血清 NO、ET-1 水平有关,通过调节 NO、ET-1 水平,降低肺动脉高压,进而改善心功能。

综上所述,法舒地尔辅助治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭可有效提高临床疗效,改善患者的临床症状,作用机制可能与降低血清 ET-1 水平,升高血清 NO 水平有关。

参考文献

- [1] Roberts W C, Shafii A E, Grayburn P A, et al. Clinical and morphologic features of acute, subacute and chronic cor pulmonale (pulmonary heart disease) [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(5): 697-703.
- [2] Güder G, Brenner S, Störk S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(12): 1273-1282.
- [3] 黄耀,周熙琳,梁辉. 环磷腺苷葡胺辅助治疗慢性肺源性心脏病心力衰竭疗效观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(4): 39-40.
- [4] 贾恩霞,曹雪滨,马民凯. NT-proBNP 浓度、肺动脉压力与慢性肺源性心脏病心力衰竭的中医证型相关性研究 [J]. 医学研究与教育, 2015, 32(1): 48-50.
- [5] Iwabuchi S, Hayashi M, Yokouchi T, et al. Prophylactic intra-arterial administration of fasudil hydrochloride for vasospasm following subarachnoid haemorrhage [J]. Acta Neurochir Suppl, 2015, 46(11):167-169.
- [6] Yan Y Y, Wang X M, Jiang Y, et al. The role of Rho/Rho-kinase pathway and the neuroprotective effects of fasudil in chronic cerebral ischemia [J]. Neur Reg Res, 2015, 10(9): 1441-1449.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会呼吸病学会. 慢性肺源性心脏病临床诊断及疗效判断标准 [J]. 中华结核与呼吸杂志, 1980, 3(2): 23.
- [9] Guarido K L, Gonçalves R P, Júnior A G, et al. Increased activation of the Rho-A/Rho-kinase pathway in the renal vascular system is responsible for the enhanced reactivity to exogenous vasopressin in endotoxemic rats [J]. Crit Care Med, 2014, 42(6): 461-471.
- [10] 谢甜,黄奕江. COPD 并发肺动脉高压与 Rho 激酶表达的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1782-1784.
- [11] 李瑞雪,胡艳丽,井丽巍. Rho/Rho 激酶信号通路与缺氧性肺动脉高压 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(3): 470-472.
- [12] 耿婉如,邱祥春,赵明,等. Rho 激酶抑制剂法舒地尔在缺氧性肺动脉高压中的作用研究进展 [J]. 中国老年学, 2015, 35(22): 6638-6639.
- [13] 佟淑平,杜闻博,哈申高娃. 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, 2015, 23(2): 71-73.
- [14] 李秀宪,沈青,李晓如,等. 法舒地尔雾化吸入治疗肺动脉高压的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(2): 210-211.
- [15] 吴淑芳,徐海山,林丹华. 法舒地尔对慢性肺心病合并右心衰竭临床指标的影响 [J]. 海峡预防医学杂志, 2016, 22(4): 104-106.
- [16] 杨波,周承志,胡有志,等. 贝前列素钠治疗肺源性心脏病肺动脉高压的临床研究 [J]. 微循环学杂志, 2014, 24(1): 43-45.