

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1709.040.html(2019-04-25)

法舒地尔联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的疗效研究*

郭林霞,李军涛,张 然,田艳华,杜立铭

[郑州煤炭工业(集团)有限责任公司总医院内一科,郑州 452371]

[摘要] **目的** 探讨法舒地尔联合西地那非治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压(COPD-PAH)的疗效和安全性。**方法** 2016年3月至2018年5月在该院呼吸内科病房选取90例COPD-PAH患者,按照分层区组随机化原则分为观察组(45例)和对照组(45例)。对照组患者给予常规治疗+西地那非,观察组给予常规治疗+西地那非+法舒地尔,连用14d。治疗前后比较两组患者的血流动力学[肺动脉收缩压(PASP)、平均肺动脉压(mPAP)、三尖瓣反流速度(TRV)、右室流出道内径(RVOT)、Tei指数、左室射血分数(LVEF)]、血气分析[血氧分压(PaO₂)及二氧化碳分压(PaCO₂)]、血管活性因子[内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(VEGF)]水平及运动耐力[6 min 步行距离(6MWD)]的变化,评价临床疗效,统计药物的不良反应。**结果** 治疗14d后,观察组的总有效率高于对照组($P=0.012$);两组患者的血流动力学(PASP、mPAP、TRV、RVOT、Tei指数、LVEF),血气分析(PaO₂、PaCO₂),血管活性因子(ET-1、NO、VEGF),6 MWD均较治疗前有明显改善($P<0.01$),而观察组改善更明显($P<0.05$);两组患者的药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.809, P=0.368$)。**结论** 法舒地尔联合西地那非能安全有效降低COPD-PAH患者的肺动脉压力,其作用机制可能与降低血清ET-1、VEGF水平,升高血清NO水平有关。

[关键词] 慢性阻塞性肺病;肺动脉高压;法舒地尔;西地那非**[中图分类号]** R541.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1677-06

Efficacy and safety of fasudil combined with sildenafil in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension*

GUO Linxia, LI Juntao, ZHANG Ran, TIAN Yanhua, DU Liming

[First Ward of Internal Medicine, General Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Limited Liability Company, Zhengzhou, Henan 452371, China]

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of fasudil combined with sildenafil in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension(COPD-PAH). **Methods** From March 2016 to May 2018, 90 patients with COPD-PAH in our hospital were divided into two group according to randomized complete blocks designs: the control group ($n=45$) and the observation group ($n=45$). The control group received routine treatment+sildenafil while the observation group received routine treatment+sildenafil+fasudil, continuously for 14 days. Hemodynamics [pulmonary artery systolic pressure (PASP), mean pulmonary artery pressure(mPAP), tricuspid regurgitation velocity (TRV), right ventricular outflow tract diameter (RVOT) and Tei index, left ventricular ejection fraction (LVEF)], blood gas analysis[partial pressure of oxygen (PaO₂) and partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂)], vasoactive factor[endothelin-1 (ET-1), nitric oxide(NO), vascular endothelial growth factor (VEGF)] and exercise endurance[6 min walking distance (6MWD)] changes were compared between the two groups before and after treatment to evaluate the clinical efficacy. The adverse effects of drugs were also counted. **Results** After 14 days of treatment, the total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P=0.012$). Hemodynamics (PASP, mPAP, TRV, RVOT, Tei index, LVEF), blood gas analysis (PaO₂, PaCO₂) and vasoactive factor (ET-1, NO, VEGF) of the two groups were significantly improved compared with those before treatment (all $P<0.01$), but the improvement of the observation group was more significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($\chi^2=0.809, P=0.368$). **Conclusion** Fasudil

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201503061)。 作者简介:郭林霞(1984-),主治医师,硕士,主要从事呼吸内科临床方面的研究。

combined with sildenafil can safely and effectively reduce pulmonary artery pressure in patients with COPD-PAH. The mechanism may be related to the decrease of serum ET-1, VEGF level and the increase of serum NO level.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary arterial hypertension; fasudil; sildenafil

肺动脉高压 (PAH) 为慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 最常见的继发性病理改变之一, 积极有效降低 PAH 是控制肺源性心脏病 (肺心病) 进展的重要一环^[1]。目前 PAH 3 类靶向药物 (内皮素受体拮抗剂、前列环素及其类似物和 5 型磷酸二酯酶抑制剂) 的临床疗效已得到认同, 但仍然有许多接受单种靶向药物治疗的 PAH 患者疗效欠佳, 两种及以上的靶向药物联合应用成为研究热点^[2]。目前 PAH 靶向药物联合方案尚未达成共识, 如何设计科学有效的联合方案是临床医师关注的焦点。法舒地尔为新型 Rho 蛋白酶抑制剂, 通过增加肌球蛋白轻链磷酸酶的活性扩张血管^[3]; 西地那非为选择性 5 型磷酸二酯酶抑制剂, 通过抑制环磷鸟嘌呤核苷 (cGMP) 降解, 使得细胞内 cGMP 水平升高, 引起肺血管扩张^[4]。已有动物实验发现, 法舒地尔联合西地那非治疗能够显著降低 PAH 大鼠的肺动脉压力, 治疗 PAH 过程中可能存在协调作用^[5]。但目前二者联用的临床研究较少, 因此本文对二者联用治疗 COPD-PAH 患者的疗效进行研究, 以期为 COPD-PAH 的临床治疗提供循证学依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 3 月至 2018 年 5 月在本院就诊的 COPD-PAH 患者 90 例。纳入标准: (1) COPD 符合 2013 年中华医学会呼吸病学分会制订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)》^[6] 中关于 COPD 标准, 即第 1 秒用力呼气容积 (FEV1)/用力肺活量 (FVC) < 70%; (2) PAH 符合 2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) 肺动脉高压管理指南中关于 PAH 的诊断标准, 即在海平面安静状态下右心导管测得平均肺动脉压大于或等于 25 mm Hg^[7], 选择 PAH 功能分级 II ~ III 级; (3) 处于急性加重期, 美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 II ~ III 级。排除标准: (1) 原发性肺动脉高压、肺栓塞、肺动脉瓣与右室流出道狭窄、肺癌、支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺间质性病变、气胸、FEV1/FVC < 50%; (2) 合并先天性心脏病、高血压性心脏病、风湿性心脏瓣膜病、严重冠状动脉硬化性心脏病、不稳定性心绞痛及发病 6 个月内的心肌梗死、伴有左心室收缩或舒张功能不全、严重心律失常、3 个月内发生短暂性脑缺血发作或卒中; (3) 合并严重肝肾功能不全 (血清肝脏氨基酸转移酶超过正常参考范围上限的 3 倍或以上, 或血清肌酐水平大于或等于 450 μmol/L), 自身免疫系统疾病, 内分泌系统疾病及恶性肿瘤; (4) 伴有高出血风险的疾病, 如尚未控制的严重高血压 (>170/110 mm Hg) 或

血压小于 90/60 mm Hg、血液系统疾病、血液透析病史、6 个月内颅内出血史、胃肠道出血史、创伤; (5) 伴有精神障碍、认知障碍、或意识障碍; (6) 妊娠期及哺乳期妇女, 对本研究用药过敏或有禁忌证; (7) 近 3 个月内应用过 PAH 特异性靶向药物治疗, 包括前列环素类、他汀类、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂、L 型精氨酸及钙通道阻滞剂治疗或正接受上述药物治疗。所有患者及其家属自愿参与本研究并签署知情同意书, 本研究获得了医院医学伦理委员会审核批准。两组患者的性别、年龄、BMI、COPD 平均病程、心功能 NYHA 分级及其他治疗措施等比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者基线资料的比较

项目	对照组 (n=45)	观察组 (n=45)	χ^2/t	P
男/女 (n/n)	30/15	28/17	0.194	0.660
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.4 ± 4.3	67.0 ± 4.0	-0.758	0.450
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.9 ± 2.2	21.7 ± 1.9	0.365	0.716
COPD 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	11.0 ± 2.4	11.8 ± 2.0	-1.615	0.110
吸烟史 [n(%)]	25 (64.4)	28 (60.0)	0.413	0.520
PAH 功能分级 (n)			0.407	0.523
II 级	27	24		
III 级	18	21		
Borg 呼吸困难 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	3.49 ± 1.01	3.60 ± 1.27	-0.459	0.647
FEV1 ($\bar{x} \pm s$, L)	0.82 ± 0.34	0.78 ± 0.26	0.998	0.321
FVC ($\bar{x} \pm s$, L)	1.54 ± 0.33	1.50 ± 0.29	0.654	0.515
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	15.1 ± 3.6	15.0 ± 4.8	0.124	0.902
PCT ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	0.82 ± 0.24	0.87 ± 0.22	-1.053	0.295
水电解质紊乱 (n)	9	12	0.559	0.455
观察期内不同治疗 (n)				
米力农	25	23	0.179	0.673
他汀类	38	36	0.304	0.581
BiPAP	19	15	0.756	0.384

hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; PCT: 血清降钙素原; BiPAP: 双水平无创正压通气

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

入院后对照组患者给予常规治疗, 包括绝对卧床休息、持续低流量吸氧、抗感染、化痰止咳 (盐酸氨溴索)、解痉平喘 (多索茶碱)、糖皮质激素、纠正水电解质紊乱及酸碱失衡, 积极防治并发

症。(1)应用小剂量利尿剂及洋地黄制剂,如应用后右心力衰竭无明显好转时加用米力农注射液(山东鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H10970051),负荷量 $25\sim 75\ \mu\text{g}/\text{kg}$, $5\sim 10\ \text{min}$ 缓慢静脉注射,以后按照 $0.25\sim 1.00\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉持续泵入,维持治疗 7 d。(2)应用沙美特罗替卡松粉吸入剂($50\ \mu\text{g}$: $500\ \mu\text{g}\times 60$ 泡,葛兰素史克制药有限公司,批准文号 H20150325)经口吸入,1 喷/次,2 次/d,疗程为 14 d。(3)降低 PAH 应用枸橼酸西地那非片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20020528)口服,每次 25 mg,3 次/d,疗程为 14 d。(4)合并 II 型呼吸衰竭患者给予无创 BiPAP,应用无创 BiPAP-ViSion 呼吸机(美国伟康公司),采用随氧式口鼻面罩,选择触发/通气模式,呼吸频率 $16\sim 20$ 次/min,吸气相压力 $10\sim 25\ \text{cm H}_2\text{O}$ 、呼气相压力 $3\sim 5\ \text{cm H}_2\text{O}$,通气支持压力在 20 min 内由小到大调整至 $10\sim 20\ \text{cm H}_2\text{O}$ 。氧流量 $3\sim 6\ \text{L}/\text{min}$,氧浓度 $30\%\sim 45\%$,调节氧浓度,保持血氧饱和度(SPO₂) 在 90% 以上,并避免长时间高浓度给氧。患者病情及呼吸功能改善后改为间歇通气,逐渐降低呼吸机通气压力及时间至完全脱机。无创通气无效病情恶化的患者应及时改行气管插管有创呼吸机通气。观察组在对照组治疗基础上加用盐酸法舒地尔注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 H20040356),每次 30 mg,溶于 100 mL 的生理盐水或葡萄糖注射液稀释后静脉点滴,每次需 30 min,2 次/d,疗程为 14 d。两组用药 14 d 均不应用其他扩血管药物。

1.2.2 观察指标 两组患者均在治疗前及治疗 14 d 后检测下列指标。

1.2.2.1 超声检查血流动力学指标 在静息状态下,患者取仰卧位 $45^\circ\sim 90^\circ$ 或左侧卧位或被动体位,平静呼吸,应用西门子 ACUSON X700 彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司)检测,探头频率 $2.5\sim 5.0\ \text{MHz}$ 。超声心动图常根据三尖瓣反流程度估测肺动脉收缩压(PASP),选用心尖四腔切面,应用连续多普勒测量三尖瓣反流峰值速度(V, m/s),根据多普勒公式获得右房与右室间收缩期最大压力差(跨瓣压差 $4V^2$),代入简化 Bernoulli 公式: $\text{PASP} = (4V^2 + \text{右房压})$,其中右房压的估测是以右心房内径和三尖瓣反流程度为依据综合判断,分为 5、10、15 mm Hg。此跨瓣压差加上右房压即等于右室收缩压,而一般情况下右室收缩压等于 PASP。同时记录平均肺动脉压(mPAP)、三尖瓣反流速度(TRV)、右室流出道内径(RVOT),计算右室 Tei 指数,根据 Teicholz's 公式计算左室射血分数(LVEF),均连续测量 4 个心动周期取平均值。

1.2.2.2 血气分析指标 在早晨空腹平静的状态下,停止吸氧呼吸空气 30 min,应用美国 BD 公司一次性动脉采血针(REF364314)于桡动脉采血 2 mL,

应用康立 BG-10 血气分析仪(中国广东梅州康立高科技有限公司)检测血氧分压(PaO₂)及二氧化碳分压(PaCO₂)。

1.2.2.3 血管活性因子 于清晨空腹采集患者静脉血 2 mL,置于 EDTA 抗凝管中,3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液, $-80\ ^\circ\text{C}$ 冷冻保存。血清血管内皮生长因子(VEGF)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购自美国 ADL 公司;血清中内皮素-1(ET-1)及一氧化氮(NO)水平采用 ELISA 法检测,试剂盒均购自美国诺泰公司。应用 Thermo MK3 酶标仪,检测步骤及方法均严格按照试剂盒说明书标准操作规程进行。

1.2.2.4 运动耐量测定 按照标准方法进行 6 min 步行距离(6 MWD)检测,即在使用秒表严格计时的情况下,嘱患者在病区走廊尽快步行 6 min,结束后测定行走距离,每次均测定 3 次取平均值,中间休息 10 min。

1.2.2.5 临床疗效及不良反应 记录两组患者的无创伤通气时间、住院时间,以及治疗过程中出现的药物不良反应评价临床疗效。

1.2.3 疗效判定标准 (1)显效:症状和体征显著改善,肺动脉高压减少大于或等于 15%,心功能提高 II 级以上;(2)有效:症状体征减轻,肺动脉高压减少 $5\%\sim <15\%$,心功能提高 I 级;(3)无效:症状体征和心功能无改善或恶化,PAH 减少小于 5% 或 PAH 上升,心功能无改善或下降。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态分布方差齐的组间计量资料采用 *t* 检验,偏态计量资料采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗 14 d 后,对照组显效 28 例,有效 10 例,无效 7 例,显效率 62.22%,总有效率 84.44%;观察组显效 33 例,有效 12 例,无效 0 例,显效率 73.33%,总有效率 100.00%。观察组的显效率和总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.012$)。

2.2 血流动力学 治疗前两组患者的血流动力学(PASP、mPAP、TRV、RVOT、Tei 指数、LVEF)水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d 后,两组患者的上述指标均较治疗前有明显改善($P < 0.01$),且观察组改善更显著($P < 0.01$),见表 2。

2.3 血气分析、血管活性因子及运动耐力指标 治疗前两组患者血气分析、血管活性因子及运动耐力指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 14 d 后,两组患者的上述指标均较治疗前有明显改善($P < 0.01$),而观察组改善更明显($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血流动力学指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	PASP(mm Hg)	mPAP(mm Hg)	TRV(m/s)	RVOT(mm)	右室 Tei 指数	LVEF(%)
对照组	治疗前	61.3±9.5	50.2±5.7	2.92±0.54	38.5±5.0	0.58±0.17	32.5±8.3
	治疗后	46.3±8.7	33.0±4.9	1.57±0.55	26.3±4.0	0.48±0.13	43.0±8.2
	<i>t</i>	7.816	14.013	13.441	13.039	3.136	-6.007
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	治疗前	62.2±10.9	49.4±6.9	2.98±0.53	39.1±5.7	0.57±0.15	32.0±8.3
	治疗后	42.5±7.6 ^a	30.9±4.5 ^a	1.28±0.46 ^a	24.0±3.6 ^a	0.42±0.13 ^a	47.5±7.1 ^a
	<i>t</i>	10.475	18.610	15.003	14.986	5.458	-9.742
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: *P*<0.05, 与对照组比较

表 3 两组患者治疗前后血气分析、生物学因子及运动耐力指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ET-1(ng/L)	NO(μ mol/L)	VEGF(ng/L)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	6 MWD(m)
对照组	治疗前	103.2±10.9	43.9±5.1	248.4±24.0	57.0±8.9	61.5±8.5	267±39
	治疗后	89.3±11.4	53.5±5.9	126.0±20.6	77.5±5.5	51.6±6.2	334±49
	<i>t</i>	5.864	-8.579	25.899	-13.615	5.913	-7.144
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
观察组	治疗前	107.0±13.1	42.1±4.8	247.5±26.1	55.3±6.0	62.6±11.8	265±37
	治疗后	81.7±9.1 ^a	56.8±6.6 ^a	116.4±13.3 ^a	82.9±11.1 ^a	48.0±5.5 ^a	355±36 ^a
	<i>t</i>	10.346	-10.229	33.092	-13.535	7.075	-11.030
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

^a: *P*<0.05, 与对照组比较

2.4 不良反应 对照组肝功能异常 1 例, 头痛 1 例, 恶心 1 例, 视力模糊 1 例, 鼻腔出血 1 例, 共 5 例 (11.11%); 观察组肝功能异常 4 例, 头晕 1 例, 一过性眼压升高 1 例, 皮疹 1 例, 血压降低 1 例, 共 8 例 (17.78%)。两组的发生不良反应均较轻微, 经对症处理或暂停给药后不良反应均消失, 未影响继续给药。两组患者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.809, P=0.368$)。

3 讨论

低氧性肺血管收缩和肺血管重构是 COPD-PAH 的两个主要病理改变, 多种生物细胞因子异常表达及相互作用促进肺血管内皮细胞过度增殖, 诱发不可逆性肺血管的重塑和肺血管阻力升高, 成为 COPD-PAH 发生进展的主要因素^[8]。其中, 长期慢性缺氧刺激 Rho/Rho 激酶信号通路异常活化为 COPD-PAH 发生的关键起始环节之一。活化的 Rho 激酶通过对肌球蛋白磷酸酶进行磷酸化修饰阻止其脱磷酸化, 升高肌球蛋白轻链磷酸化水平, 促使细胞肌动蛋白聚合增多、应力纤维形成, 肺动脉管壁增厚^[9]; 可刺激血管内皮细胞异常过度表达 ET-1、VEGF 增多, 引起肺血管内皮功能紊乱。ET-1 作为内源性缩血管物质, 不但能激活 Rho/Rho 激酶蛋白受体, 强力促进肺动脉收缩, 导致肺血管阻力的增大, 而且能够显著上调 VEGF 表达, 促进平滑肌细胞分裂, 加速血管平滑肌和纤维组织增生, 促进肺血管的重塑^[10]; 活化的 Rho 激酶还能减少内皮细胞 NO 合成酶的表达, 降低舒张因子 NO 水平, 加重肺血管痉挛^[11]。因此, 与正常参考值相比, 本研究中所有的患者在治疗前均出现了 ET-1、VEGF、PASP 水平的升高及 NO 水平降低。

VEGF 作为一种血管内皮因子, 可通过多种途径参与气道和血管的重构: (1) 通过激活血管平滑肌细胞内的活性氧信号诱导 NF- κ B 基因转录来调节血管平滑肌增殖和迁移^[12]; (2) 通过上调 ET-1 的合成分泌, 增强血管基质金属蛋白酶活性, 进而加速血管内皮平滑肌细胞、成纤维细胞过度增殖, 促进肺动脉血管内膜增厚和肺支气管的重塑, 加剧肺循环阻力^[13]; (3) VEGF 又称血管通透因子, 导致血管通透性增加^[14]; (4) 激活树突状细胞, 引发嗜酸粒细胞炎性反应, 导致气道高反应性, 加重气道阻塞^[15]; (5) 刺激内皮细胞合成分泌多种组织因子、纤溶酶原激活物、血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 及基质胶原酶等改变细胞外基质加速血管生成等^[16]。上述效应相互作用促进 PAH 的形成进展。已有研究表明, COPD-PAH 患者血 ET-1、VEGF 水平均显著高于健康人群, 且升高水平与 PAH 的发生显著相关^[17]。因此, ET-1、VEGF 水平可在一定程度上反映 COPD-PAH 的严重程度。有研究证实, 慢性缺氧所致大鼠 PAH 模型肺组织及肺动脉中存在 Rho 激酶活性明显增高, 而 Rho 激酶通路的激活可显著抑制机体肌球蛋白磷酸酶的活性, 从而升高肌球蛋白轻链磷酸化水平, 诱发肺血管内皮平滑肌收缩、细胞增殖、凋亡及结构重塑^[18]; 同时缺氧会导致内皮型 NO 合成酶经 Rho 介导后合成分泌减少, 引起血管内皮源性舒张因子 NO 下降, 加重血管痉挛^[19]。因此, 抑制 Rho/Rho 激酶信号转导系统的活性成为目前治疗 COPD-PAH 的一个新靶点。

新型 Rho 蛋白酶抑制剂盐酸法舒地尔其分子结构为 5-异噁啉磺酰胺衍生物, 能渗透到血管平滑肌细

胞内,通过竞争性的结合 Rho 激酶催化区的 ATP 结合位点而特异性阻断 Rho/Rho 激酶信号通路,抑制 Rho 激酶活性而促进 NO 合成酶合成分泌,增加 NO 合成,升高舒张因子 NO 水平,降低收缩因子 ET-1 水平,恢复内皮介导的扩张血管作用^[20];通过抑制 ρ 激酶介导的血管收缩肌凝蛋白磷酸酶去磷酸化,降低内皮细胞的张力,增加肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)的活性,使肌球蛋白去磷酸化,钙结合位点重新掩盖,使平滑肌舒张,从而降低肺动脉压力^[21];抑制 Rho 激酶基因活性,上调促细胞凋亡基因 Bax 的表达,阻止肺动脉平滑肌细胞增殖并促进新生血管平滑肌细胞的凋亡,进而减少或逆转肺血管缩窄及重构^[22];通过抑制 ρ 激酶激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 Akt/eNOS 通路,起到抗炎、抗凋亡、抗氧自由基作用^[23]。孙兴珍等^[24]研究发现法舒地尔能显著降低低氧性肺动脉高压(HPH)大鼠血浆 ET-1 水平和上调 NO 水平,阻抑肺动脉高压的进展。本研究中观察组患者治疗后出现了 ET-1 水平下降和 NO 水平升高,与动物实验结果类似。

右心导管检查是 PAH 诊断的金标准,但属有创检查,检查仪器昂贵,操作复杂,并发症多,患者不易接受。本研究应用彩色多普勒超声检测 PASP 和右心功能具有操作简便、敏感性高、重复性好等优点。且已有研究证实,在数字减影引导下做右心导管检测 PASP 的同时行彩色多普勒超声检测 PASP,将两种方法检测的数据分别作统计学处理,证实二者的结果具有显著的相关性^[25-26]。右室 Tei 指数是指右心室等容收缩时间(ICT)与等容舒张时间(IRT)之和与射血时间(ET)的比值,即 $Tei \text{ 指数} = (ICT + IRT) / ET$ 。右室 Tei 指数从常规右室流入道和流出道多普勒血流图获得,它不受心率、心室收缩压和舒张压、心脏前后负荷、心脏的几何形态或瓣膜反流等因素的影响,定量评估右心室的整体功能具有更大的优势。右室 Tei 指数随着右心室形态损伤加重、右心室功能下降及肺动脉压增加而增加^[27]。本文中,观察组患者治疗后 PASP、mPAP、TRV、RVOT、右室 Tei 指数、 $PaCO_2$ 低于对照组, PaO_2 、LVEF、运动耐力(6 MWD)高于对照组,说明法舒地尔联合西地那非可以更有效地降低肺动脉压力,逆转肺血管和右心室重构,缓解右心室肥大,改善右心功能,增加血氧供给。其作用机制可能主要与法舒地尔具有的特异性阻断 Rho 激酶活性抑制肺动脉高压相关。

本研究结果显示,法舒地尔联合西地那非临床疗效明显优于单用西地那非,且联合应用并没有增加药物的不良反应。

徐静等^[5]经动物实验研究发现,法舒地尔联合西地那非治疗能够显著改善肺动脉高压大鼠血流动力学指标以及右心室功能,缓解右心室肥大,有利于微血管重建,二者在调控 ρ 激酶活性,治疗肺动脉过程

中可能存在协调作用。从理论上分析,PAH 的形成与细胞炎症因子、血管活性因子和分子遗传等多个环节相关,由于药物作用靶点不同,联合不同作用机制的药物对 PAH 不同途径的联合干预,可使疗效最大限度地发挥,同时能减少单药应用剂量,减少或减轻了药物的不良反应^[28]。因此,本文建议对于单药治疗效果欠佳的中、重度 COPD-PAH 患者应该及时联合治疗,相信在不久的将来 PAH 靶向药物的联合治疗会有更广阔的前景,期待同行在今后的临床实践中能发现更多的循证医学证据来指导临床。

参考文献

- [1] GUPTA K K, ROY B, CHAUDHARY S C, et al. Prevalence of pulmonary artery hypertension in patients of chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with stages of chronic obstructive pulmonary disease, exercising capacity, and quality of life[J]. J Fam Med Pri Care, 2018, 7(1): 53-57.
- [2] GUPTA N, RASHID J, NOZIK-GRAYCK E, et al. Cocktail of superoxide dismutase and fasudil encapsulated in targeted liposomes slows PAH progression at a reduced dosing frequency[J]. Mol Pharm, 2017, 14(3): 830-841.
- [3] 唐晓, 李文凤, 孙兵, 等. 法舒地尔对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者安全性及有效性评价的研究[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 30-34.
- [4] 唐毅, 柳志红, 安辰鸿, 等. 心肺运动试验对评估肺动脉高压患者西地那非药物效果的作用[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(9): 881-884.
- [5] 徐静, 金晓洁. 法舒地尔联合西地那非治疗肺动脉高压大鼠疗效观察[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(3): 281-286.
- [6] 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(2013 年修订版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 36(2): 67-79, 80.
- [7] 王臻, 袁丽君, 段云友, 等. 2015 年欧洲肺高血压指南的超声心动图学解读及相关中文译名探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(5): 454-457.
- [8] SAMAREH FEKRI M, TORABI M, AZIZI SHOUL S, et al. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(2): 277-280.
- [9] WEISE-CROSS L, SANDS M A, SHEAK J R, et al. Actin polymerization contributes to enhanced pulmonary vasoconstrictor reactivity after chronic hypoxia[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 314(5): H1011-H1021.
- [10] 杜岚岚, 王健, 陈佳, 等. 新生儿持续性肺动脉高压患儿血浆 VEGF 与 TGF- β 1 水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2550-2552.
- [11] 李加新, 孙兴珍, 程学英, 等. 血清 Rho 激酶, 内皮素-1 和一氧化氮在先天性心脏病患儿表达的意义[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(5): 360-362.
- [12] JING X G, JIANG T C, DAI L L, et al. Hypoxia-induced autophagy activation through NF- κ B pathway regulates

- cell proliferation and migration to induce pulmonary vascular remodeling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(2): 174-183.
- [13] 周荣胜, 刘庆波, 颜飞, 等. 门静脉和下腔静脉不同阻断时间对肺动脉高压大鼠血浆和肺组织 ET-1, NO, TXB2 和 HO-1 表达的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48(11): 1124-1128.
- [14] YOSHIDA K, SUZUKI S, SAKATA J, et al. The upregulated expression of vascular endothelial growth factor in surgically treated patients with recurrent/radioresistant cervical cancer of the uterus[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 515-521.
- [15] 崔嫵嫵, 许爱国, 贾波. 辛伐他汀联合西地那非对慢性阻塞性肺疾病肺动脉高压患者血管内皮功能及血清 NT-proBNP, CRP 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(4): 833-835.
- [16] BADLAM J B, BULL T M. Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities[J]. *The Adv Chronic Dis*, 2017, 8(2/3): 47-64.
- [17] LEWIS G D, NGO D, HEMNES A R, et al. Metabolic profiling of right ventricular-pulmonary vascular function reveals circulating biomarkers of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 174-189.
- [18] AGUERO J, ISHIKAWA K, HADRI L, et al. Intratracheal gene delivery of SERCA2a ameliorates chronic post-capillary pulmonary hypertension: a large animal model[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2032-2046.
- [19] 马方兰. 疏血通对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者凝血状态及血清 NO, NOS 水平的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(12): 1414-1418.
- [20] 刘嫵, 胡欣, 史爱欣. 肺动脉高压新型靶向治疗药物的临床研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(32): 4589-4592.
- [21] 阮宏云, 张毅刚, 刘茹. 不同剂量 Rho 激酶抑制剂对成人先天性心脏病合并重度肺动脉高压血流动力学急性效应[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(9): 678-681.
- [22] LI H L, SHIN S E, KIM H W, et al. Y-27632, a Rho-associated protein kinase inhibitor, inhibits voltage-dependent K⁺ channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells[J]. *Pharmacology*, 2016, 98(5/6): 220-227.
- [23] RASHID J, NAHAR K, RAUT S, et al. Fasudil and DE-761, loaded in a peptide-modified liposomal carrier, slow PAH progression upon pulmonary delivery[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(5): 1755-1765.
- [24] 孙兴珍, 洪泽, 李加新, 等. 法舒地尔对低氧性肺动脉高压大鼠内皮素-1 和一氧化氮表达的影响[J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(4): 1-4.
- [25] 孙丹丹, 侯颖, 侯传举, 等. 应用三尖瓣血流速度图评估肺动脉高压的研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(1): 13-16.
- [26] HIOKA T, KAGA S, MIKAMI T, et al. Overestimation by echocardiography of the peak systolic pressure gradient between the right ventricle and right atrium due to tricuspid regurgitation and the usefulness of the early diastolic transpulmonary valve pressure gradient for estimating pulmonary artery pressure[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(7): 833-842.
- [27] 朱玉菡, 江其敏, 沈晓旭, 等. ICU 肺动脉高压患者右心功能的超声研究[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(2): 246-249.
- [28] VAIDYA B, PANGALLO M, RUFFENACH G, et al. Advances in treatment of pulmonary arterial hypertension: patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(8): 907-918.

(收稿日期: 2018-10-28 修回日期: 2019-01-23)

(上接第 1676 页)

- 对压力性尿失禁女性患者盆底的动态观察与评估[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2012, 9(4): 299-303.
- [4] VEELLEN G A, SCHWEITZER K J, VAN DR VAART C H. Reliability of pelvic floor measurements on three-and four-dimensional ultrasound during and after first pregnancy: implications for training[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(5): 590-595.
- [5] STAER-JENSEN J, SIAFARIKAS F, HILDE G, et al. Ultrasonographic evaluation of pelvic organ support during pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(2, 1): 329-336.
- [6] 陈海燕, 朱惠欢, 高影嫦. 超声动态观察孕妇孕期盆底结构变化的临床价值研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(5): 449-452.
- [7] DIETZ H P. 盆底超声学图谱[M]. 王慧芳, 谢红宁, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 71-75, 76-77.
- [8] 段学慧, 应涛, 邱娅, 等. 盆底三维超声在未育和晚孕期女性中的应用研究[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(26): 139-140, 141.
- [9] 张美琴, 罗红. 初次产后早期盆底形态的三维超声研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2): 253-256.
- [10] VAN VEELLEN G A, SCHWEITZER K J, VAN DER VAART C H. Ultrasound imaging of the pelvic floor: changes in anatomy during and after first pregnancy[J]. *Ultr Obstet Gynecol*, 2014, 44(4): 476-480.
- [11] LATERZA R M, SCHRUTKA L, UMEK W, et al. Pelvic floor dysfunction after levator trauma 1-year postpartum: a prospective case-control study[J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(1): 41-47.
- [12] BARBOSA A, MARINI G, PICULO F, et al. Prevalence of urinary incontinence and pelvic floor muscle dysfunction in primiparae two years after cesarean section: cross-sectional study[J]. *Sao Paulo Med J*, 2013, 131(2): 95-99.

(收稿日期: 2018-10-11 修回日期: 2018-12-29)