

ease and frontotemporal dementia (J). Proc Natl Acad Sci USA, 2009; 106(6): 2018-22.

Neurol, 2006; 6(1): 31.

11 Borroni B, Perani D, Archetti S, et al. Functional correlates of Apolipoprotein E genotype in Frontotemporal Lobar Degeneration (J). BMC

(2014-10-22 修回)

(编辑 袁左鸣/滕欣航)

法舒地尔治疗高龄舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压的疗效

刘 宁 (江苏省中医院心内科, 江苏 苏州 210029)

【摘要】 **目的** 探讨法舒地尔治疗高龄舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压的疗效。**方法** 选择老年舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压患者 90 例, 随机分为观察组与对照组, 各 45 例。对照组不使用钙离子拮抗剂, 使用血管紧张素转换酶抑制剂等药物治疗, 观察组在对照组基础上联合法舒地尔静脉滴注治疗, 对比两组患者肺动脉压、6 min 步行距离、心率、心排指数等指标。**结果** 观察组与对照组治疗后相比治疗前肺动脉舒张压 (DPAP)、肺动脉收缩压 (SPAP)、肺动脉平均压 (MPAP)、中心静脉压 (CVP) 均有改善 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 DPAP、SPAP、MPAP、CVP 分别为 (24.96 ± 4.12) mmHg、(53.32 ± 6.14) mmHg、(33.15 ± 3.67) mmHg、(22.76 ± 3.05) cmH₂O, 改善均优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组治疗后相比治疗前动脉血氧分压 (PaO₂) 均有改善 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 PaO₂ 为 (91.14 ± 7.45) mmHg, 改善均优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组与对照组治疗前后收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均无明显变化 ($P > 0.05$); 观察组与对照组治疗前后心率 (HR) 无明显变化 ($P > 0.05$); 观察组与对照组治疗后相比治疗前 6 min 步行距离、左室射血分数 (LVEF) 均有改善 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 6 min 步行距离、LVEF 分别为 (408.86 ± 7.32) m、(40.73 ± 3.67)%, 改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 法舒地尔治疗高龄舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压临床效果好, 对心脏影响小, 值得临床推广应用。

【关键词】 法舒地尔; 心力衰竭; 肺动脉高压

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2015)19-5477-02; doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.19.046

老年人基础疾病多, 左心衰竭是常见的心脏疾病, 舒张性左心衰竭常见, 与肺动脉高压相互影响, 临床常见两者合并发生^(1,2)。舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压治疗难度较大, 且患者多为高龄患者, 易合并慢阻肺疾病, 肺动脉高压的治疗对患者预后影响很大。法舒地尔属于 Ph_o 激酶抑制剂, 治疗肺动脉高压临床效果较好, 本文探讨法舒地尔治疗高龄舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2012 年 1 月老年舒张性左心衰竭相关性肺动脉高压患者 90 例, 按照数字表法随机分为观察组与对照组, 各 45 例。观察组男 25 例, 女 20 例; 年龄 70~82 (平均 (72.84 ± 5.93)) 岁; 轻度、中度、重度肺动脉高压分别为 19 例、14 例、12 例。对照组: 男性 27 例, 女性 18 例; 年龄 70~81 岁, 平均年龄 (73.14 ± 5.79) 岁; 轻度、中度、重度肺动脉高压分别为 21 例、13 例、11 例。观察组与对照组性别、年龄、肺动脉高压分度等基线资料对比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 **纳入标准:** ①治疗前 2 w 内未使用过抗纤溶等药物; ②治疗前 2 w 内未使用内皮素受体拮抗剂、钙离子拮抗剂、前列腺素类药物; ③患者及家属对研究知情且同意, 签署认可书; ④研究经过医院伦理委员会批准实施。**排除标准:** ①特发性肺动脉高压; ②慢性阻塞性肺疾病或间质性肺疾病所致肺动脉高压; ③严重心律失常^(3,4); ④不稳定心绞痛。

1.3 治疗方法 对照组: 使用倍他乐克治疗, 10 mg/次, 3 次/d, 联合洛丁新治疗, 1~3 d 内 25 mg/d, 3 次/d, 此后根据患者情况可增加剂量至 50 mg/d, 3 次/d。观察组: 在对照组基础上联合法舒地尔治疗, 静脉滴注, 每次剂量为生理盐水 250 ml + 60 mg 法舒地尔, 1 次/d。两组均持续治疗 14 d。

1.4 观察指标 ①肺动脉压: 右锁骨置入 Swan-Ganz 导管, 检测肺动脉舒张压 (DPAP)、肺动脉收缩压 (SPAP)、肺动脉平均压 (MPAP)、中心静脉压 (CVP); ②动脉血氧分压 (PaO₂)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP); ③心率 (HR)、6 min 步行距离、心脏彩超测量左室射血分数 (LVEF)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 软件行 t 及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肺动脉压 观察组与对照组治疗后相比治疗前 DPAP、SPAP、MPAP、CVP 均有改善 ($P < 0.05$); 观察组治疗后 DPAP、SPAP、MPAP、CVP 改善均优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组肺动脉压比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	DPAP (mmHg)	SPAP (mmHg)	MPAP (mmHg)	CVP (cmH ₂ O)
观察组				
治疗前	41.49 ± 5.39	68.05 ± 6.49	52.16 ± 4.65	25.33 ± 3.15
治疗后	24.96 ± 4.12 ¹⁾²⁾	53.32 ± 6.14 ¹⁾²⁾	33.15 ± 3.67 ¹⁾²⁾	22.76 ± 3.05 ¹⁾²⁾
对照组				
治疗前	41.75 ± 5.18	67.87 ± 7.36	52.43 ± 4.97	25.44 ± 3.27
治疗后	30.45 ± 4.87 ¹⁾	58.73 ± 5.74 ¹⁾	38.13 ± 4.18 ¹⁾	17.23 ± 2.86 ¹⁾

与本组治疗前比较: 1) $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较: 2) $P < 0.05$, 下表同

2.2 两组治疗前后 PaO₂、SBP、DBP 比较 观察组与对照组治

第一作者: 刘 宁 (1981-), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事心血管疾病研究。

疗后相比治疗前 PaO₂ 均有改善 (P < 0.05); 观察组治疗后 PaO₂ 改善均优于对照组 (P < 0.05); 观察组与对照组治疗前后 SBP、DBP 均无明显变化 (P > 0.05), 见表 2。

表 2 两组 PaO₂、SBP、DBP 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45, \text{mmHg}$)

组别		PaO ₂	SBP	DBP
观察组	治疗前	61.12 ± 4.97	133.15 ± 7.21	84.76 ± 4.97
	治疗后	91.14 ± 7.45 ¹⁾²⁾	132.46 ± 7.16	84.95 ± 5.25
对照组	治疗前	61.44 ± 5.13	133.65 ± 7.65	84.59 ± 4.58
	治疗后	74.74 ± 6.72 ¹⁾	133.54 ± 7.08	85.06 ± 5.13

2.3 两组治疗前后 HR、6 min 步行距离、LVEF 比较 观察组与对照组治疗前后 HR 无明显变化 (P > 0.05); 观察组与对照组治疗后相比治疗前 6 min 步行距离、LVEF 均有改善 (P < 0.05); 观察组治疗后 6 min 步行距离、LVEF 改善均优于对照组 (P < 0.05), 见表 3。

表 3 两组 HR、6 min 步行距离及 LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别		HR (次/min)	6 min 步行距离 (m)	LVEF (%)
观察组	治疗前	69.43 ± 4.65	291.21 ± 8.45	32.26 ± 3.37
	治疗后	69.21 ± 4.43	408.86 ± 7.32 ¹⁾²⁾	40.73 ± 3.67 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	69.76 ± 4.87	292.16 ± 7.94	33.17 ± 4.15
	治疗后	69.06 ± 4.17	309.76 ± 6.84 ¹⁾	36.54 ± 4.65 ¹⁾

3 讨论

冠心病以及高血压是老年患者发生肺动脉高压的常见原因,患者易合并左心病变,其中以左房或者左室心脏病为典型^[5,6]。左心衰竭会导致肺动脉压升高,临床不仅可见左室收缩功能受损,且临床也可见单纯左室舒张功能受损,左室舒张功能受损会导致右室收缩压升高,进一步造成肺动脉压升高,同时左室舒张功能受损会导致心室肌延迟主动舒缓^[7,8],降低了肺静脉流入左心房的血流,增加左心房代偿性收缩,增多了逆向进入肺静脉的血流,进一步造成肺动脉压升高。

左心衰竭会加重肺动脉升高的病情,但肺动脉升高病理本质表现为血管结构异常,肺动脉平滑肌增殖、血管壁中层肥厚以及远端非肌性血管肌化均是肺血管结构改变的典型表现^[9,10]。Rho 激酶积极参与肺血管平滑肌细胞增殖,Rho 激酶属于生长刺激因子,且属于引起血管收缩的递质,Rho 激酶信号异常活化会导致外周肺动脉血管壁损害,导致内皮细胞、血管平滑肌细胞以及成纤维细胞的增殖死亡不平衡,加速管腔狭窄以及闭塞^[11,12],加重肺动脉高压病情,因此治疗肺动脉高压关键在于控制 Rho 激酶水平。法舒地尔是典型 Rho 激酶抑制剂,属于异喹啉磺胺衍生物。法舒地尔主要通过以下三个方面治疗肺动脉高压:①阻断 Rho 激酶能力较强,Rho 激酶催化区中存在 ATP 结合位点^[13,14],法舒地尔主要通过 ATP 竞争从而阻断 Rho 激酶活性,减轻肺血管阻力;②调节 MLC 磷酸化水平,同时调节肌球蛋白磷酸酶结合亚单位水平进一步降低 MLC 磷酸化水平,达到松弛收缩血管效果;③促进 NO 合成分泌,抑

制内皮细胞合成内皮素 1,调节 NO 以及内皮素-1 平衡,提升内皮介导的舒血管效应,改善肺血管结构,达到治疗目的。本文表明法舒地尔在有效治疗肺动脉高压同时对患者心脏以及血压影响小,治疗安全性高。

4 参考文献

- 1 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): 1687-9.
- 2 Pawe U, Kopyra A, Seremak-Mrozikiewicz K, et al. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes (J). Ginekologia Polska, 2010; 81(5): 336-41.
- 3 赵博,李小婧,马焕,等. 法舒地尔联合低分子肝素治疗肺动脉高压的疗效评价 (J). 西部医学, 2012; 24(9): 1740-2.
- 4 Eric Druyts, Kristian Thorlund, Samantha Humphreys, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection (J). Clin Epidemiol, 2013; 5(5): 173-83.
- 5 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): 1336-9.
- 6 Markéta, Marková H, Brodská K, et al. Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients (J). Support Care Cancer, 2013; 21(10): 2733-42.
- 7 黄积雄,左万里,黄炎明,等. Rho 激酶抑制剂法舒地尔对肺动脉高压大鼠内皮素-1 水平的干预研究 (J). 中南药学, 2012; 10(5): 343-5.
- 8 Haasper C, Kalmbach M, Meller R, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis (J). Technol Health Care, 2010; 18(20): 89-100.
- 9 曹政,杨勇,华先平,等. 法舒地尔对老年冠心病患者内皮祖细胞和内皮微颗粒数量及内皮功能的影响 (J). 中华老年心脑血管病杂志, 2013; 15(12): 1285-7.
- 10 Pan Y, Sonn GA, Sin MLY, et al. Electrochemical immunosensor detection of urinary lactoferrin in clinical samples for urinary tract infection diagnosis (J). Biosensors Bioelectron, 2010; 26(2): 1011-4.
- 11 刘爱军,王栋,朱耀斌,等. 法舒地尔对人肺动脉平滑肌细胞增殖抑制作用研究 (J). 中国实用诊断与治疗杂志, 2011; 25(1): 7-10.
- 12 Sarita D, Aneel D, Douglas H. To determine the correlation between body mass index (BMI) and risk of gallstones in adolescents (J). Canadian J Diabet, 2013; 37(2): S264.
- 13 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): 1988-90.
- 14 Cheng HH, Tseng GY, Yang HB, et al. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma (J). World J Gastroenterol, 2012; 18(1): 34-43.

(2014-05-17 修回)

(编辑 赵慧玲/曹梦园)