

• 临床研究 •

## 法舒地尔治疗先天性心脏病相关性重度肺动脉高压短期疗效观察

肖家旺 朱鲜阳 王琦光 张端珍 崔春生 陈火元 孟立立  
( 沈阳军区总医院全军心血管病研究所先心病内科 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 探讨法舒地尔治疗先天性心脏病相关性重度肺动脉高压短期应用的有效性及其安全性。方法 入选 2011 年 1 月~2012 年 8 月我科住院的先天性心脏病相关性重度肺动脉高压患者,法舒地尔 60 mg 静脉滴注,每天 2 次,连续用药 14 d 后观察 6 分钟步行距离、血流动力学参数、超声心动图指标以及血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)变化情况。结果 共纳入 21(男 4,女 17)例患者,年龄 16~54(32±14)岁;用药 14 d 后 6 分钟步行距离由(445±49) m 显著增加至(471±40) m,差异有统计学意义;且 WHO 肺动脉高压心功能分级显著改善( $P < 0.05$ )。血浆 NT-proBNP 亦明显下降,从(788±623) pg/ml 降低至(464±393) pg/ml( $P < 0.05$ )。右房平均压从(6.1±2.3) mmHg 降低至(5.2±1.8) mmHg( $P < 0.05$ );右向左分流量从(23±16)% 明显减少至(18±16)%( $P < 0.05$ );而肺动脉平均压、肺血管阻力、体肺循环血流量比值、体肺循环阻力比值、股动脉氧饱和度、心脏指数等指标虽无显著统计学差异,但较用药前均有所改善,仅体循环压力及阻力均无统计学差异。结论 法舒地尔短期内应用可显著提高先天性心脏病相关重度肺动脉高压患者的运动耐量、WHO 肺动脉高压心功能分级,有效改善肺动脉高压的血流动力学指标,而且安全性与耐受性良好。

关键词: Rho 激酶;法舒地尔;心脏病;先天性;高血压;肺性

中图分类号: R541.1 文献标识码: A 文章编号: 1009-7236(2016)01-060-04

DOI: 10.13191/j.chj.2016.0016 网络出版时间: 2015-8-27 16:49

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1268.R.20150827.1649.032.html>

### Short-term effects of fasudil on patients with severe pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease

XIAO Jia-wang, ZHU Xian-yang, WANG Qi-guang, ZHANG Duan-zhen, CUI Chun-sheng, CHEN Huo-yuan, MENG Li-li

(Department of Congenital Heart Disease, General Hospital, Shenyang Military Area Command, Shenyang 110840, Liaoning, China)

**Abstract:** **AIM** To investigate the short-term efficacy and safety of fasudil ( a Rho kinase inhibitor) monotherapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension ( PAH) secondary to congenital heart disease ( CHD). **METHODS** Enrolled in the study were 21 patients with severe PAH secondary to CHD from January 2011 to August 2012 in our Department. All patients were given basic drug treatment for PAH and then continuously given fasudil 60 mg i. v. twice a day for 14 days. After fasudil treatment, changes were observed in the 6-min walking distance according to all relevant hemodynamic parameters ( including pulmonary arterial pressure, left to right and right to left shunt volume, pulmonary vascular resistance, systemic and pulmonary blood flow, systemic pressure, systemic vascular resistance, and cardiac output and femoral arterial blood oxygen saturation), anatomy parameters ( including each chamber size and left ventricular ejection fraction) and plasma brain natriuretic peptide and liver and kidney functions after medication. **RESULTS** After continuous administration of fasudil for 14 days, the 6-min walking distance increased dramatically from ( 445 ±490) m to ( 471 ±40) m, with significant statistical

通讯作者: 朱鲜阳, 主任医师, 主要从事结构性心脏病影像诊断和介入治疗 Email: xyangz@yahoo.com.cn

作者简介: 肖家旺, 住院医师, 硕士 Email: xjw492918837@126.com

difference. WHO cardiac functions improved significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with baseline, plasma NT-proBNP significantly decreased from ( $788 \pm 622.61$ ) pg/ml to ( $464 \pm 392.80$ ) pg/ml ( $P = 0.043$ ), with significant statistical difference. Compared with baseline, mean right atrial pressure decreased from ( $6.12 \pm 2.26$ ) mmHg to ( $5.2 \pm 1.84$ ) mmHg ( $P < 0.05$ ) and right to left shunt volume significantly reduced from ( $22.9 \pm 16.21$ ) % to ( $18.3 \pm 15.98$ ) % ( $P < 0.05$ ). No significant difference was observed in mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, systemic and pulmonary blood flow ratio, systemic and pulmonary vascular resistance ratio, femoral arterial oxygen saturation and cardiac indexes, but all improved to some extent. No statistical differences were found in systemic arterial pressure and systemic vascular resistance and no obvious changes were seen in liver and kidney functions.

**CONCLUSION** Short-term treatment of fasudil is safe and well tolerated and can effectively improve exercise capacity and hemodynamic parameters in patients with severe pulmonary arterial hypertension secondary to CHD.

**Key words:** Rho kinase; fasudil; congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种以肺动脉压与肺血管阻力进行性增加为特点的致死性临床综合征,同时也是先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 的严重并发症,许多患者往往因 PAH 而丧失手术机会,发展成为艾森曼格综合征,最终导致严重右心衰竭,直至死亡。近年来,文献表明 Rho/Rho 激酶途径参与慢性缺氧和野百合碱诱导 PAH 的发病机制;特异性 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可明显减轻慢性缺氧引起 PAH 小鼠肺血管病变发展,以及减少野百合碱诱导 PAH 大鼠的肺动脉损伤<sup>[1-3]</sup>。Ishikura 等<sup>[4]</sup>一系列研究表明特异性 Rho 激酶抑制剂法舒地尔对特发性 PAH 表现出短期显效的血流动力学效应。Li 等<sup>[5]</sup>推测 Rho 激酶途径可能介导先天性左向右分流相关性 PAH 的发病机制,法舒地尔可能对此类患者有益。然而,临床上尚缺乏法舒地尔治疗 CHD 相关性重度 PAH 短中期疗效的研究,本研究旨在评估 Rho 激酶抑制剂法舒地尔单药治疗 CHD 相关重度 PAH 患者的短期有效性与安全性。

## 1 对象和方法

1.1 对象 入选 2011 年 1 月~2012 年 8 月于我科住院治疗的 CHD 相关性重度 PAH 患者 21 (男 4,女 17) 例。年龄 16~54 ( $32 \pm 14$ ) 岁,其中房间隔缺损 (ASD) 9 例;室间隔缺损 (VSD) 6 例;动脉导管未闭 (PDA) 6 例。用药前 WHO PAH 心功能分级为: I 级 2 例, II 级 14 例,其余 5 例为 III 级。患者基础用药情况为:利尿剂 21 例,地高辛片 18 例,华法林钠片 8 例。心电图表现为:心电轴 ( $127 \pm 46$ ) 度,右室肥厚 13 例,双心室肥厚 6 例,完全性右束支传导阻滞 2 例。纳入标准: ①基础疾病为左向右分流型 CHD 者; ②重度 PAH 定义为:静息状态下右心导管

测量肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP)  $\geq 46$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 肺动脉收缩压 (systolic pulmonary artery pressure, sPAP)  $\geq$  体循环收缩压 (systolic systemic pressure, sSAP) 的 2/3; ③肺毛细血管楔压  $< 15$  mmHg。排除标准: ①慢性肺疾病相关性肺高压; ②慢性血栓栓塞性肺高压; ③左心疾病相关性肺高压; ④并发右心室双出口等复杂 CHD; ⑤结缔组织病相关性 PAH。

1.2 治疗方法 所有患者在 PAH 常规治疗基础上加用盐酸法舒地尔 (fasudil, 川威, 天津红日药业股份有限公司生产), 常规治疗包括:吸氧、利尿剂和抗凝剂等。法舒地尔用法为:生理盐水 100 ml 加盐酸法舒地尔注射液 60 mg, 静脉输液 2 次/d, 连续用药 14 d。

1.3 观察指标 ①给药前后血流动力学参数:所有患者用药前后均进行心导管检查,获取基线血流动力学参数,包括 sSAP、体循环舒张压 (diastolic systemic pressure, dSAP)、体循环平均压 (mean systemic arterial pressure, mSAP)、右房平均压 (mean right atrial pressure, mRAP)、mPAP、心脏指数 (cardiac index, CI)、sPAP 与主动脉收缩压比值 (sPp/sPs)、mPAP 与主动脉平均压比值 (mPp/mPs)、肺循环血流量与体循环血流量比值 ( $Q_p/Q_s$ )、体循环阻力 (systemic vascular resistance, SVR)、肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)、肺总阻力 (total pulmonary resistance, TPR)、肺血管阻力与体循环阻力比值 ( $R_p/R_s$ )。②治疗前后超声心动图测量指标:包括左房内径 (left atrial diameter, LAD)、右房内径 (right atrial diameter, RAD)、右室内径 (right ventricular diameter, RVD)、左室舒张末内径 (Left ventricular diastolic diameter, LVEDD) 及左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。③治疗前

后肝肾功能、血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-ProBNP) 含量以及 6 分钟步行距离 (6 minutes walking distance 6MWD)。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SPSS 19.0 进行,计数资料以频率或率表示,采用  $\chi^2$  检验分析。符合正态性分布的计量资料,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,应用配对 *t* 检验分析;如不符合正态性分布则以中位数表示,采用非参数检验分析。 $P \leq 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血流动力学观察指标 与基线水平比较,法舒地尔用药 14 d 后 mRAP 显著降低 ( $P < 0.01$ );右向左分流 (R-L shunt) 量显著减少 ( $P < 0.05$ )。而 mPAP, PVR, Qp/Qs, Rp/Rs, 血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>), CI, mSAP 及 SVR 均无显著统计学差异,见表 1。

表 1 法舒地尔治疗前后血流动力学指标变化情况

项目	治疗前	治疗后
mPAP( mmHg)	71 ± 10	69 ± 10
sPAP( mmHg)	113 ± 16	108 ± 9
dPAP( mmHg)	50 ± 12	49 ± 12
mRAP( mmHg)	6.1 ± 2.3	5.2 ± 1.8 <sup>b</sup>
mSAP( mmHg)	86 ± 13	84 ± 10
sPp/sPs	0.94 ± 0.14	0.92 ± 0.13
mPp/mPs	0.84 ± 0.19	0.83 ± 0.17
SaO <sub>2</sub> ( %)	89 ± 5	90 ± 6
L-R shunt( %)	20 ± 13	24 ± 18
R-L shunt( %)	23 ± 16	18 ± 16 <sup>a</sup>
PVR( woods)	14 ± 7	14 ± 8
TPR( woods)	17 ± 7	16 ± 9
CI( L/min)	3.5 ± 0.9	4.2 ± 1.9
Qp/Qs	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.5
Rp/Rs	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.4

与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

2.3 血浆 NT-proBNP 及心功能指标改善情况 法舒地尔治疗 14 d 后血浆 NT-proBNP 较用药前显著下降 ( $P < 0.05$ )。6MWD 较用药前显著增加 ( $P \leq 0.01$ )。心脏超声检查提示:用药前后 LAD、RAD、RVD、LVEDD 及 LVEF 变化不显著,见表 2;基线时 WHO PAH 心功能 I、II 和 III 级分别为 2(9%)、14(66%) 和 5 例(23%),而治疗后心功能 I 级 5 例(23%)、II 级 15 例(71%) 和 III 级 1 例(4%),WHO 心功能分级用药后显著改善 ( $P < 0.05$ ) 见图 1。

2.4 安全性 在整个用药过程中,无患者出现转氨酶及肌酐升高,无一例患者因不能耐受法舒地尔而停用,均未出现低血压等不良反应,无死亡发生。

表 2 法舒地尔治疗前后血浆 NT-pro BNP 及心功能指标变化情况 (n = 21  $\bar{x} \pm s$ )

观察指标	治疗前	治疗后
RAD( mm)	45 ± 6	45 ± 6
RVD( mm)	30 ± 8	29 ± 8
LAD( mm)	32 ± 7	31 ± 7
LVEDD( mm)	39 ± 6	39 ± 5
LVEF( %)	65 ± 4	64 ± 4
NT-ProBNP( pg/ml)	788 ± 623	464 ± 393 <sup>a</sup>
6MWD( m)	445 ± 49	471 ± 40 <sup>b</sup>

与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ 。

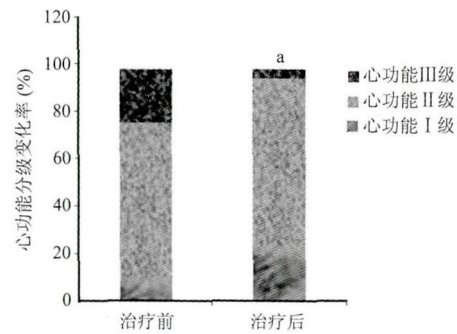


图 1 法舒地尔治疗前后 WHO 肺动脉高压心功能分级变化 n = 21。与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

近年来, Rho/Rho 激酶信号转导通路异常活化是 PAH 患者发病机制中的重要起始环节。诸多研究已证实 PAH 动物模型的 Rho 激酶通路被激活,而使用 Rho 激酶抑制剂则能降低肺动脉压力并逆转肺血管和右心室重构<sup>[2,3]</sup>。Rho 激酶抑制剂已被认为比较有潜力的新兴 PAH 治疗药物,作为 Rho 激酶抑制剂的代表药,法舒地尔是目前唯一临床可用的 Rho 激酶抑制剂,可以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,减轻右心室肥厚及肺血管病变,明显降低肺血管阻力,增加心脏指数,并可以有效地减轻血管紧张素 II 诱导的心血管重构,改善心功能<sup>[1,6,7]</sup>。目前已有小样本临床研究发现静脉注射法舒地尔可降低 PAH 患者的肺血管阻力,增加心排出量,并且安全性好<sup>[4,5,8]</sup>。鉴于法舒地尔对 PAH 患者心血管系统的保护作用越来越明确,但其在治疗 CHD 相关性重度 PAH 的报道较少,故本研究在常规治疗的基础上加用法舒地尔,观察法舒地尔在治疗 CHD 相关性重度 PAH 的短期临床疗效和安全性。

6MWD 是评价 PAH 患者运动耐量最重要的检查方法,是美国食品药品监督管理局和欧洲药品监督管理局认可评价 PAH 相关临床试验的主要观察终点。首次住院的 6MWD 与预后有明显相关性,也

是评价治疗是否有效的关键方法<sup>[9]</sup>。本研究中,患者短期静脉连续应用法舒地尔后 6MWD(与治疗前比较平均增加 26 m)及 WHO 心功能分级均明显改善;血浆 NT-ProBNP 水平亦显著降低,表明短期应用法舒地尔可显著改善 CHD 相关性重度 PAH 患者的心功能及运动耐力。PAH 患者长期肺动脉压力增高,引起右心室后负荷增加,最终导致肺动脉扩张及右心房室扩大。本研究中应用法舒地尔后超声心动图测量各心腔大小及 LVEF 均未见明显改善,可能与观察时间有限相关。

目前一致认为评价 PAH 病情严重程度、稳定性和预后主要参数有:右心衰竭临床证据、症状进展速度、有无晕厥、WHO 心功能分级、6MWD、血浆 NT-ProBNP 水平、超声心动图测量指标(三尖瓣收缩期位移 TAPSE、有无心包积液)、mRAP 以及 CI<sup>[10]</sup>。本研究中,法舒地尔用药后 mRAP 显著降低,右向左分流明显减少,mPAP、PVR、Qp/Qs 比值及 Rp/Rs 比值虽无显著统计学差异,但较用药前均有所改善。Ishikura 等<sup>[4]</sup>观察了应用盐酸法舒地尔对 PAH 患者的急性效应,发现法舒地尔可降低肺动脉压力,增加心指数,明显降低肺血管阻力,降低全身血管阻力,轻度降低收缩期动脉血压。笔者在前期研究中也发现 CHD 并发重度 PAH 患者静脉应用法舒地尔可明显降低肺动脉压及 PVR,而 CI、mSAP 及 SaO<sub>2</sub> 无明显变化,且无低血压等不良反应发生。盐酸法舒地尔通过抑制血管平滑肌肌球蛋白轻链的蛋白磷酸化反应,同时抑制内皮细胞合成分泌内皮素(ET)-1 和促进 NO 的合成分泌,使 ET-1 和 NO 的平衡状态得到改善,从而增强内皮介导的扩张血管效应<sup>[11]</sup>。CHD 所致 PAH 有其独特的血流动力学特点,肺动脉压力不仅与 PVR 相关,也与畸形种类及右心收缩功能有关,不能单纯根据压力高低来判断其严重程度<sup>[12]</sup>。在靶向药物治疗后,肺动脉压力的降低可能增加跨缺损的左向右分流,肺血流量增多又抵消了肺动脉压的降低效应,故 CHD 相关性 PAH 患者,PAH 的改善并不一定表现为单纯肺动脉压力的降低,还要通过体肺循环血流量、肺与体循环压力与阻力比值、动脉血氧饱和度等综合判断,且右心导管检查获得的右心房压与疾病严重程度及预后相关。本研究中发现法舒地尔连续治疗后 mRAP 显著降低、右向左分流明显减少,而 mPAP、Qp/Qs 比值、Rp/Rs 比值、mPp/mPs 比值以及 PVR 虽无显著统计学差异,但均有一定程度改善。虽未发现法舒地尔治疗前后 mPAP 降低具有统计学差异,但并不代表法舒地尔不能很好改善 CHD 相关性重度 PAH 的程度。

理想的治疗药物应主要选择直接作用于肺血管床来控制 PAH,且不影响体循环。我们在试验中观察到 CHD 相关性重度 PAH 患者肝肾功能、血压在法舒地尔给药 2 周后均未见明显变化,说明法舒地尔在降低 mRAP,改善 PAH 运动耐量的同时,对机体血流动力学无明显影响,具有较好的安全性。本研究具有一定局限性,首先因选择患者治疗前后均进行有创性心导管检查,空白对照有违医学伦理原则以及缺乏理想对照药物,故未设置对照组进行对比研究,因此本研究难于完全排除其他治疗措施的可能影响。其次,样本量较小,观察时间较短,法舒地尔对 CHD 相关性重度 PAH 远期预后及对肺血管重构的逆转尚不明确,应做长期用药观察和随访以进一步明确法舒地尔对此类患者远期预后的影响。

#### 参考文献:

- [1] McMurtry IF, Abe K, Ota H, et al. Rho kinase-mediated vasoconstriction in pulmonary hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 661: 299 - 308.
- [2] Abe K, Tawara S, Oi K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48(6): 280 - 285.
- [3] Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long-term treatment with a Rho kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2004, 94(3): 385 - 393.
- [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] Li F, Xia W, Yuan S, et al. Acute inhibition of Rho-kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(3): 363 - 366.
- [6] Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: Important new therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(2): H287 - H296.
- [7] Doggrel SA. Rho-kinase inhibitors show promise in pulmonary hypertension [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14(9): 1157 - 1159.
- [8] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 144 - 149.
- [9] Jiang X, Han ZY, Wang Y, et al. Hemodynamic variables and clinical features were correlated to serum uric acid in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(24): 2497 - 2503.
- [10] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) [J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 164 - 172.
- [11] Oka M, Fagan KA, Jones PL, et al. Therapeutic potential of Rho A/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(4): 44 - 54.
- [12] Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(5): 665 - 670.

(收稿日期: 2014-11-02; 接受日期: 2014-12-24)