

法舒地尔治疗结缔组织病相关肺间质病变疗效观察

何宏军,寇静鑫,王 玲,马莹莹

[摘要] **目的:**观察法舒地尔对结缔组织病相关肺间质病变的治疗效果。**方法:**将 62 例结缔组织病肺间质病变患者随机分为对照组 32 例和治疗组 30 例。对照组行常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用法舒地尔 30 mg 加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,疗程 14 d。对治疗前后行 6 min 步行实验、超声心动图测肺动脉压力、高分辨率胸部 CT、血气分析及红细胞沉降率、C 反应蛋白等进行对比。**结果:**用药后治疗组 6 min 步行距离增加,肺动脉压降低,高分辨率胸部 CT 评分降低,疾病活动度减轻,与用药前及对照组用药后差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**法舒地尔治疗结缔组织病相关肺间质病变有效。

[关键词] 结缔组织疾病;肺间质病变;激酶抑制剂;法舒地尔;弥漫性

[中图分类号] R 593.2

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.06.020

Clinical effect of fasudil in the treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease

HE Hong-jun, KOU Jing-xin, WANG Ling, MA Ying-ying

(Department of Rheumatology, The People's Hospital of Taixing, Taixing Jiangsu 225400, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effects of fasudil in the treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. **Methods:** Sixty-two patients with interstitial lung disease associated with connective tissue disease were randomly divided into the control group (32 cases) and treatment group (30 cases). The control group were treated with conventional measures, and the treatment group were additionally treated with 30 mg fasudil based on the control group for 14 days. The 6-min walk test, pulmonary arterial pressure measured by echocardiography, high chest resolution CT and blood gas analysis and erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein before and after treatment were compared. **Results:** After treatment, the 6-min walk distance increased, pulmonary artery pressure dropped, high resolution chest CT score decreased and activity reduced. The differences of whose between treatment group before and after treatment, and control group were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusions:** The treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease with fasudil is effective.

[Key words] connective tissue disease; interstitial lung disease; kinase inhibitor; fasudil; diffusion

肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)是结缔组织病(CTD)肺部受累的常见临床表现之一,主要病理学改变为肺泡、肺间质和支气管周围组织不同程度的炎症反应及纤维组织增生,称为弥漫性结缔组织病相关肺间质病变(CTD-ILD);持续ILD及肺小动脉痉挛、内膜增生与重构最终导致肺循环阻力进行性增加,出现呼吸衰竭、右心功能衰竭等肺间质纤维化及肺动脉高压(PAH)表现,是CTD患者死亡的主要原因之一,也是决定CTD预后的重要因素^[1]。而ILD传统治疗效果较差。法舒地尔是Rho激酶特异性抑制剂,对脑缺血再灌注损伤的保护作用常有报道。为观察法舒地尔在ILD中的治疗作用,我科2012年1月至2013年10月应用盐酸法舒地尔注射液对30例CTD-ILD患者进行治疗,取得

一定临床疗效。现作报道。

1 临床资料

1.1 一般资料 62例CTD-ILD患者中系统性红斑狼疮12例,类风湿关节炎20例,系统性硬化病6例,多发性肌炎/皮肌炎16例,干燥综合征8例。所有病例诊断分别符合现行诊断和分类标准,ILD诊断以胸部CT为准。

1.2 方法 将62例CTD-ILD患者随机分为对照组32例和治疗组30例。2组均行常规糖皮质激素加慢作用药(羟氯喹、硫唑嘌呤、来氟米特等)控制原发病治疗,治疗组在常规治疗的基础上加法舒地尔30 mg加入250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,疗程14 d。治疗前后行6 min步行实验(6MWT),高分辨率CT(HRCT)检查,采用GE Vivid 7型超声心动图仪在治疗前、治疗结束后进行心脏超声检测平均肺动脉压(MPAP),血气分析测血氧

饱和度(SaO₂)及红细胞沉降率(ESR),hCRP C反应蛋白(CRP)。对比治疗前后检查结果。

1.3 疗效判定标准 6MWT方法参照2002年美国胸科学会推出的6MWT应用指南^[2]。HRCT评分标准^[3]:磨玻璃样变为1分,胸膜边缘不规则为2分,肺间隔和胸膜下条索片状影为3分,蜂窝样变为4分,胸膜下囊泡为5分。

1.4 统计学方法 采用 t (或 t')检验。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后临床指标比较 2组患者治疗前各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2组各项监测指标均较治疗前有不同程度改善($P < 0.01$),治疗组6MWT、MPAP、SaO₂、HRCT评分改善较对照组更为显著($P < 0.01$);2组ESR、CRP下降水平差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表1)。

表1 2组治疗前后临床指标变化比较

分组	n	6MWT/m	MPAP/mmHg	SaO ₂ /%	HRCT评分/分	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)
治疗前($\bar{x} \pm s$)							
对照组	32	315 ± 26	33.5 ± 0.4	78 ± 13	2.91 ± 0.11	42 ± 6.8	18.3 ± 6.8
治疗组	30	316 ± 22	33.6 ± 0.6	78 ± 11	2.93 ± 0.14	44 ± 5.8	19.4 ± 7.6
t	—	0.16	0.77 [△]	0.00	0.94	1.24	0.60
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后($\bar{d} \pm s_d$)							
对照组	32	13 ± 3.5**	-0.6 ± 0.2**	4 ± 2.8**	-0.38 ± 0.15**	-4 ± 2.2**	-6.5 ± 5.8**
治疗组	30	24 ± 5.5**	-3.4 ± 0.4**	8 ± 2.6**	-0.80 ± 0.21**	-12 ± 2.8**	-10.7 ± 6.5**
t	—	9.33	34.51	5.82	9.11	12.55	2.69
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组内配对 t 检验: ** $P < 0.01$; Δ 示 t' 值

2.2 不良反应 治疗前后血、尿、大便常规及肝功、肾功能均无异常改变,全部病例临床未见明显的不良反应,仅有少部分患者有注射部位局部胀痛症状,通过调整滴速,症状缓解。

3 讨论

CTD可引起肺血管痉挛和肺间质性炎症^[4],晚期可出现肺间质纤维化及PAH的表现^[5]。肺血管重构和肺动脉增殖是ILD及PAH发病机制的基本特征。研究^[6]发现,各种类型的ILD患者循环中性粒细胞和肺组织Rho激酶活性均显著增高,尤以继发性ILD最明显,Rho激酶异常活化可以直接影响平滑肌细胞收缩、改变内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡、调节细胞生长基因的表达等机制,促进肺血管收缩和肺血管重建。

CTD-ILD的治疗分为2个部分:首先是基础病CTD的免疫抑制治疗,其次是ILD的治疗。Rho激酶在血管平滑肌细胞收缩、细胞迁移、增殖以及凋亡等多项细胞功能中具有重要的细胞内信号转导作用^[7],Rho激酶抑制药法舒地尔可以渗透入血管平滑肌细胞,在正常或病理情况下都能竞争Rho激酶催化区的ATP结合位点,特异性地阻断Rho激酶活性,并通过调节肌球蛋白磷酸酶结合亚单位和肌球

蛋白轻链磷酸化水平,进而降低肌球蛋白轻链磷酸化水平,使收缩的血管松弛、减弱急性肺血管收缩,降低肺血管收缩和重构^[8]。

本研究结果显示法舒地尔治疗后患者6MWT、MPAP、SaO₂、HRCT评分显著改善,与对照组差异均有统计学意义($P < 0.01$);ESR、CRP是各类CTD病情活动常用监测指标,本研究结果还显示法舒地尔治疗组2项炎症指标降低明显高于对照组($P < 0.01$),提示法舒地尔对CTD病情活动控制有辅助作用,可能为法舒地尔通过抑制Rho激酶活性,下调炎症因子的表达,降低炎症细胞迁移,抑制诱导单核细胞趋化因子蛋白21的表达,从而减低肺血管内皮的炎症反应^[9],降低原发疾病活动度。

法舒地尔通过直接影响血管平滑肌细胞收缩、增殖,改变内皮衍生舒张因子与收缩因子之间的平衡、血管重构以及炎症反应等机制治疗ILD,改善PAH的进程^[10]。本组观察结果显示治疗组患者运动能力、MPAP、血气检查、炎症指标均有明显改善,未发现严重的不良反应,有望成为治疗CTD伴发ILD、PAH的新型辅助药物。

[参考文献]

- [1] 王丽娟,杨旭燕,汪慧英. 结缔组织病肺间质病变的诊治进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(1):115.

- [2] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166 (1): 111.
- [3] WARRICK JH, BHALLA M, SCHABEL SI, *et al.* High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease [J]. *J Rheumatol*, 1991, 18 (10): 1520.
- [4] 邱建国, 潘解萍, 聂建新, 等. MSCT 肺密度测定评价弥漫性结缔组织病的初步探讨[J]. *上海医学影像*, 2003, 12(1): 20.
- [5] 李杨, 桂明, 李英, 等. 结缔组织病肺间质病变的临床特点及治疗效果分析[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(5): 714.
- [6] CHUNG HH, DAI ZK, WU BN, *et al.* The xanthine derivative KMUP-1 inhibits models of pulmonary artery hypertension via increased NO and cGMP-dependent inhibition of RhoA/Rho kinase[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(4): 971.
- [7] 刘爱军, 王栋, 朱耀武, 等. 法舒地尔对人肺动脉平滑肌细胞

- 的抑制作用研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25 (1): 11.
- [8] MASAYUKI S, MASANORI N, GOTO TM, *et al.* Rho-kinase phosphorylates NOS at threonine 495 in endothelial cells[J]. *Biophys Biochem Res Commun*, 2007, 361(3): 462.
- [9] HIROKI J, SHIMOKAWA H, MUKAI Y, *et al.* Adivergent effects of estrogen and nicotine on Rho kinase expression in human coronary vascular smooth muscle cells[J]. *Biophys Biochem Res Commun*, 2005, 326(2): 154.
- [10] YASUDA T, TADA Y, TANABE N, *et al.* Rho-kinase inhibition alleviates pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative type II bone morphogenetic protein receptor gene[J]. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol*, 2011, 30(5): 667.

(本文编辑 刘梦楠)

[文章编号] 1000-2200(2016)06-0771-03

· 临床医学 ·

支架辅助栓塞治疗后交通动脉瘤 30 例临床分析

张 辉, 束汉生, 王 昊, 闵敬亮

[摘要] **目的:** 分析后交通动脉瘤支架辅助栓塞治疗的临床效果及安全性。**方法:** 30 例后交通动脉瘤患者于数字减影血管造影下行支架辅助栓塞治疗, 观察其栓塞效果及并发症发生情况。**结果:** 30 例患者均成功栓塞, 其中 100% 栓塞 19 例, 95% 栓塞 3 例, 90% 栓塞 6 例, 80% 栓塞 2 例。2 例发生一过性脑血管痉挛, 1 例发生弹簧圈部分溢入正常动脉, 1 例发生局灶性脑梗死, 2 例未破裂动脉瘤患者术后均未见动脉瘤破裂。格拉斯哥预后评分 5 分 19 例, 4 分 7 例, 3 分 3 例, 1 分 1 例。随访结果显示, 27 例患者症状完全消失, 2 例患者症状明显改善, 除 1 例病死患者外, 其他患者均未出现动脉瘤复发、再出血或病死。**结论:** 支架辅助弹簧圈栓塞技术能够有效保证栓塞效果, 在确保安全性的前提下有效控制术后复发率与再出血率, 对患者预后的改善具有积极意义, 值得推广。

[关键词] 后交通动脉瘤; 支架; 栓塞

[中图分类号] R 543.16

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.06.021

颅内动脉瘤是在多因素作用下引发的颅内动脉壁异常膨出, 以增生和退行性变为主要特点, 其引发脑血管意外风险仅次于脑血栓形成和高血压脑出血, 居第三位^[1]。后交通动脉瘤是指颈内动脉-后交通分叉部位发生的动脉瘤, 约占颅内动脉瘤发病率的 1/3, 手术夹闭曾是治疗该病的首选方案^[2], 能够在防治动脉瘤破裂或再次出血的同时, 有效减轻脑血管痉挛、清除颅内积血及血肿。但手术夹闭方案对设备及术者要求均偏高, 且治疗的安全性不甚理想。自 20 世纪 90 年代起, 以球囊、游离弹簧圈为代表的血管内栓塞在动脉瘤血管内治疗中取得了较大进展, 其侵袭性小、操作简单、治疗风险较低、术后康复快等优势也得到了临床广泛认可^[3]。2014 年 1

月至 2015 年 10 月, 我院对 30 例后交通动脉瘤患者行支架辅助栓塞治疗, 取得满意疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 30 例宽颈后交通动脉瘤患者, 其中男 8 例, 女 22 例; 年龄 40~79 岁。其中破裂动脉瘤 28 例, 未破裂动脉瘤 2 例; 破裂动脉瘤 Hunt-Hess 分级^[4]: I 级 9 例, II 级 13 例, III 级 6 例; 临床表现: 头痛 28 例, 呕吐 14 例, 意识障碍 6 例, 动眼神经麻痹 6 例, 视力下降 2 例。

1.2 纳入标准及排除标准 **纳入标准:** (1) 行数字减影血管造影 (DSA), 参照文献^[5] 标准确诊后交通动脉瘤; (2) 自愿接受支架辅助栓塞治疗; (3) 动脉瘤直径 3~12 mm, 满足瘤颈 > 4 mm 或体颈比 < 2; (4) 责任动脉瘤或不规则动脉瘤; (5) Hunt-Hess 分级 0~III 级。**排除标准:** (1) 合并介入治疗禁忌

[收稿日期] 2015-12-20

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 神经外科, 安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 张 辉(1977-), 男, 主治医师。