

法舒地尔对合并肺动脉高压慢性阻塞性肺疾病加重期患者炎症因子的影响

王昌锋, 吴雪花, 张华希(湖北省黄冈市中心医院呼吸内科 438000)

【摘要】 目的 探讨法舒地尔在治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并肺动脉高压中的作用机制。**方法** 将 68 例合并肺动脉高压 COPD 加重期患者随机分为对照组与治疗组, 每组 34 例。对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组基础上加用法舒地尔, 疗程 15 d。分别于治疗前后检测患者肺动脉压、血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素 8(IL-8)、C 反应蛋白(CRP)水平。**结果** 法舒地尔治疗后肺动脉压为(41.24 $\pm$ 7.68)mm Hg, 低于对照组治疗后肺动脉压(49.56 $\pm$ 4.02)mm Hg, 差异有统计学意义($P<0.05$)。法舒地尔治疗后炎症因子水平 TNF- α (28.19 $\pm$ 5.27)ng/L, IL-8(21.68 $\pm$ 4.35)ng/L, CRP(40.79 $\pm$ 1.97)mg/L, 低于治疗前 TNF- α (48.09 $\pm$ 6.58)ng/L, IL-8(37.98 $\pm$ 6.79)ng/L, CRP(71.36 $\pm$ 3.21)mg/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。法舒地尔治疗组肺动脉压与 TNF- α 、IL-8、CRP 水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** 法舒地尔治疗 COPD 合并肺动脉高压, 可降低肺动脉压, 降低炎症因子 TNF- α 、IL-8、CRP 水平; 肺动脉压及炎症因子有一定的相关性。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 法舒地尔; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 8; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.20.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)20-2679-02

Influence of fasudil on inflammatory factors in patients combined with COPD exacerbation and pulmonary hypertension
WANG Chang-feng, WU Xue-hua, ZHANG Hua-xi (Department of Respiratory, Huanggang Central Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the function of fasudil in patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) with pulmonary hypertension. **Methods** Sixty-eight patients with COPD and pulmonary hypertension were randomly divided into control group, receiving routine therapy, and treatment group, receiving routine therapy and fasudil treatment. Pulmonary pressure and serum tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-8(IL-8) and C reaction protein(CRP) levels were detected before and after treatment. **Results** After treatment, pulmonary pressure in treatment group was lower than control group($P<0.05$). In treatment group, serum levels of TNF- α , IL-8 and CRP were significantly decreased after treatment($P<0.05$). Pulmonary pressure in treatment group was positively correlated with TNF- α , IL-8 and CRP level($P<0.05$). **Conclusion** Treatment of fasudil in patients with COPD and pulmonary hypertension could reduce pulmonary pressure and TNF- α , IL-8, CRP levels, and pulmonary pressure might be correlated with inflammatory factors.

【Key words】 chronic obstructed pulmonary disease; pulmonary hypertension; fasudil; tumor necrosis factor; interleukin-8; C reaction protein

肺动脉高压发病机制复杂, 而血管内皮功能障碍和系统性炎症被认为是导致并加重肺血管平滑肌细胞收缩、增殖的主要因素^[1]。而慢性阻塞性肺疾病(COPD)加重期, 感染和缺氧的加重, 导致各种炎症细胞因子表达水平升高, 必然引起肺动脉结构和功能的改变。法舒地尔为 Rho 激酶抑制剂, 其对肺动脉高压的治疗作用已被证实并越来越受到临床的重视, 但其复杂的作用机制至今尚未完全阐明。本研究就法舒地尔对合并肺动脉高压 COPD 加重期炎症细胞因子肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-8、C 反应蛋白(CRP)的影响, 以及这些炎症因子的改变与肺动脉压的关联做了初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 10 月至 2011 年 12 月本科合并肺动脉高压 COPD 加重期患者共 68 例, 其中男 48 例, 女 20 例, 随机分为治疗组和对照组各 34 例。对照组平均年龄(70 $\pm$ 5)岁, 有吸烟史 25 例, 治疗组平均年龄(68 $\pm$ 6)岁, 有吸烟史 22 例。COPD 和肺动脉高压诊断符合 2008 年第七版《内科学》COPD 诊断标准及超声心动图拟诊 PAH 的推荐标准^[2]。两组患者在年龄、性别、病程、病情轻重方面比较差异无统计学

意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组给予常规抗感染、化痰、平喘、吸氧、利尿治疗, 治疗组在此基础上加用法舒地尔(天津红日药业股份有限公司生产, 商品名川威)30 mg 溶入生理盐水 250 mL, 每日 1 次静脉滴注, 连续 15 d。

1.3 检测方法 治疗组与对照组均在用药前与 15 d 后: (1)应用超声多普勒测量三尖瓣最大反流流速及跨瓣压差(ΔP), 计算肺动脉收缩压(PASP)为 $\Delta P+10$ mm Hg(右房压), 作为肺动脉压估测值。(2)应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清 CRP, 放射免疫法检测患者血清 TNF- α 、IL-8 表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件分析。所有计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关系数, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肺动脉压 两组治疗后与治疗前比较, 肺动脉压降低; 治疗组治疗后肺动脉压低于对照组治疗后肺动脉压, 见表 1。

表 1 两组治疗前后肺动脉压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	34	57.01±4.52	41.24±7.68 ^{ab}
对照组	34	56.24±4.35	49.56±4.02 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后炎症因子水平 法舒地尔治疗后 TNF- α 、IL-8、CRP 水平较治疗前下降,而对照组治疗前后 TNF- α 、IL-8、CRP 水平无明显差异。见表 2。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-8(ng/L)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前 34	48.09±6.58	37.98±6.79	71.36±3.21
	治疗后 34	28.19±5.27 ^a	21.68±4.35 ^a	40.79±1.97 ^a
对照组	治疗前 34	47.55±7.34	37.52±6.83	68.92±2.86
	治疗后 34	45.24±6.35	36.27±5.22	62.24±3.52

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 法舒地尔治疗组肺动脉压与炎症因子的相关性分析 法舒地尔治疗组肺动脉压与 TNF- α 、IL-8、CRP 水平呈正相关,Pearson 系数分别为 0.531、0.627、0.565, P 值分别为 0.009、0.012、0.007。

3 讨 论

肺动脉高压特征包括:内皮功能不全,肺动脉平滑肌细胞过度收缩、增殖,炎症细胞浸润^[3]。近年来,关于法舒地尔药理作用及临床应用的研究不断深入,发现其有抑制冠状动脉痉挛,减轻缺血性心肌损伤及改善肺动脉高压的作用^[4]。本研究中,对照组与治疗组治疗后肺动脉压较治疗前降低,治疗组肺动脉压下降更为明显,与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$),再次证实了法舒地尔对肺动脉高压的治疗作用。

低氧可引起 Rho/Rho 激酶信号通路活化,而活化的 Rho 激酶可对其底物肌球蛋白磷酸酶进行磷酸化修饰,使肌球蛋白轻链不能脱磷酸化,从而提升肌球蛋白轻链磷酸化水平,引起细胞肌动蛋白聚合增加、应力纤维形成与局部黏附激酶活化,进而影响细胞移动、黏附、增殖、基因表达及对钙离子的敏感性收缩,最终可导致肺动脉管壁肥厚、管腔狭窄甚至闭锁。法舒地尔可抑制 Rho 激酶而降低肺动脉压^[5-10]。CRP、TNF- α 、IL-8 是参与 COPD 系统性炎症重要的炎症细胞因子^[11]。COPD 加重期,IL-8、TNF- α 等细胞因子释放增多,从而刺激肝细胞合成并产生 CRP 增多,使血中 CRP 升高,随着病情的好转,炎症得到控制,细胞因子分泌减少,CRP 亦随之减少。脉动脉高压时血管内皮细胞受损,引起单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞黏附,激活单核-巨噬细胞系统,促使炎症细胞进入受损细胞,产生 TNF- α 等初级炎症因子,后者可促进肝脏合成及释放 CRP^[1]。CRP 与脂蛋白结合,由经典途径激活补体系统,继而产生大量终末复合物,造成血管内膜受损;同时,单核细胞、粒细胞均含有 CRP 受体,CRP 的大量产生可使其受体活化,通过直接或间接作用,造成血管损伤^[12]。TNF- α 亦被证实可增加组织因子的表达,抑制抗凝蛋白 C 辅助因子活性,进而损伤血管内皮细胞,增加内皮素-1(ET-1)释放^[1]。而 ET-1 可刺激肺动脉平滑肌细胞 DNA 合成,促进平滑肌细胞增生,使肺动脉、肺毛细血管和肺静脉强烈收缩,肺循环阻力增加^[13-14]。本

研究中,法舒地尔治疗后降低了合并肺动脉高压 COPD 加重期患者 CRP、TNF- α 、IL-8 的表达水平,且肺动脉压降低幅度与炎症细胞因子降低幅度呈正相关,提示法舒地尔可能通过抑制炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-8 的表达而降低肺动脉压。

综上所述,CRP、TNF- α 、IL-8 等炎症细胞因子表达水平及下降幅度与肺动脉高压及下降幅度正相关,在 COPD 加重期肺动脉压的异常升高,与炎症细胞因子的过度表达有关。Rho 激酶抑制剂法舒地尔既能有效扩张肺动脉,又能有效抑制炎症反应而降低肺动脉压,具有良好的临床应用效果与前景,值得推广。

参考文献

[1] Selimovic N, Andersson B, Bergh CH, et al. Endothelin-1 across the lung circulation in patients with pulmonary arterial hypertension and influence of epoprostenol infusion [J]. J Heart Lung Transplant, 2009, 28(8): 808-814.

[2] 陆再英, 钟南山, 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 62-66.

[3] Fagan KA, Oka M, Bauer NR, et al. Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(4): L656-L664.

[4] 孙兴珍, 王大为, 李军, 等. Rock-1 基因在缺氧性肺动脉高压大鼠肺组织中的表达及法舒地尔的预防作用[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2006, 26(2): 96-100.

[5] Mouchaers KT, Schaliij I, de Boer MA, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil[J]. Eur Respir J, 2010, 36(4): 800-807.

[6] 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.

[7] Toshner MM. Evidence of dysfunction of endothelial progenitors in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(8): 780-787.

[8] Knock GA, Snetkov VA, Shaifta Y, et al. Superoxide constricts rat pulmonary arteries via Rho-kinase-mediated Ca²⁺ sensitization[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(5): 633-642.

[9] Casey DB, Badejo AM, Dhaliwal JS, et al. Analysis of responses to the Rho-kinase inhibitor Y-27632 in the pulmonary and systemic vascular bed of the rat[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(1): H184-H192.

[10] 孙兴珍, 田向阳. 低氧性肺动脉高压大鼠肺组织 Rho 激酶的表达及意义[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(12): 1022-1025.

[11] 王红阳, 赵雪峰, 李球兵, 等. COPD 及其吸烟患者 IL-8、TNF- α 、hsCRP 的检测及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(32): 42-44.

(下转第 2682 页)

表 1 两组患者一般资料的比较分析(̄x±s)					
组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)
舒芬太尼组	40	18/22	48.1±9.8	76.4±11.8	246.8±67.8
芬太尼组	40	20/20	49.2±11.3	81.6±12.6	270.8±77.8

2.2 患者麻醉过程中血压、心率情况 舒芬太尼组在 T3 时血压和心率与芬太尼组同一时间比较差异有统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者麻醉过程中血压、心率的变化(̄x±s)				
组别	时间	HR(次/分)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
芬太尼组	T0	75.0±8.0	131.0±13.0	78.0±10.0
	T1	68.0±9.0 ^a	110.0±12.0 ^a	66.0±13.0 ^a
	T2	70.0±12.0	126.0±15.0 ^a	80.0±16.0 ^a
	T3	67.0±8.0 ^a	124.0±12.0	78.0±12.0
	T4	75.0±15.0 ^a	125.0±18.0 ^a	81.0±14.0 ^a
舒芬太尼组	T0	73.0±11.0	129.0±14.0	77.0±12.0
	T1	60.0±10.0 ^{ab}	100.0±13.0 ^{ab}	55.0±12.0 ^{ab}
	T2	73.0±10.0 ^b	124.0±17.0	78.0±14.0 ^b
	T3	63.0±10.0 ^{ab}	122.0±10.0 ^b	76.0±11.0 ^b
	T4	76.0±11.0	128.0±21.0 ^b	81.0±16.0

注:与 T0 比较,^a $P<0.05$;与芬太尼组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组拔管时间和意识恢复时间的比较 舒芬太尼拔管时间和意识恢复时间分别为(20.54±3.42)、(12.43±4.21)min,较芬太尼组[(35.34±6.12)、(19.23±6.32)min]明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组术后疼痛程度的比较 舒芬太尼组轻度疼痛 32 例,芬太尼组轻度疼痛 29 例,舒芬太尼术后疼痛明显减轻,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

研究发现,舒芬太尼能抑制压力感受器的敏感性、降低全身血管阻力,从而维持术中心血管系统的稳定^[1-4]。本研究结果发现,无论芬太尼组还是舒芬太尼组,诱导后 HR、SBP、DBP 指标均较诱导前明显下降($P<0.05$)。本研究结果亦发现,芬太尼组气管插管前及气管插管后 3 min 患者的血流动力学变化均较舒芬太尼组有明显上升($P<0.05$)。以上结果说明舒芬太尼在维持血流动力学稳定方面的效果优于芬太尼,可以作

为麻醉诱导和辅助麻醉用药。本研究还发现舒芬太尼组患者术后拔管时间、意识恢复时间较芬太尼组明显缩短($P<0.05$)。主要原因包括两方面:(1)舒芬太尼主要通过肝肾排出体外,药物半衰期短。(2)舒芬太尼更加易于结合血浆蛋白,减少其在血浆中的浓度,进而增加其在组织中的分布。药物在体内迅速的清除和有限的积蓄使患者术后能迅速地拔管和苏醒。最后,本研究结果显示舒芬太尼组中度以上疼痛的患者数量明显低于芬太尼组。考虑主要存在以下原因:(1)舒芬太尼经肝脏代谢后产生,产生去甲基舒芬太尼,该物质的镇痛效价等同于芬太尼,所以延长了镇痛时间^[5-6]。(2)有高亲和 $\mu 1$ 阿片受体的作用且分布容积小,这在一定程度上也增加了舒芬太尼的镇痛强度^[7]。

综上所述,与应用芬太尼麻醉的患者相比较,应用舒芬太尼麻醉的患者术中血流动力学指标更稳定,镇痛作用更强,术后拔管时间短、意识恢复快。

参考文献

[1] 林鹰. 麻醉性镇痛药与现代临床麻醉[J]. 中国处方药, 2005,40(7):14-16.

[2] 蒋军. 小儿全身麻醉术后催醒的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(2):189-190.

[3] 戴春群,姚俊,罗红梅,等. 不同麻醉方法对老年肿瘤患者术后认知功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(27):2967-2968.

[4] 张晓琴,蔡英敏,薛荣亮,等. 舒芬太尼在老年患者全麻诱导中对血流动力学的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2005,21(8):525-526.

[5] 王平,陈本祯. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼用于分娩镇痛的临床研究[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(2):176-177.

[6] Loens K,Goossens H,Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae;current status of diagnostic methods[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010,29(9):1055-1069.

[7] 柯瑜,周生汉,张建辉. 舒芬太尼伍合罗哌卡因用于硬膜外镇痛的临床观察[J]. 中国医药指南,2010,8(29):49-50.

(收稿日期:2013-05-21)

(上接第 2680 页)

[12] Quarck R,Nawrot T,Meyns B,et al. C-reactive protein;a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol,2009,53(14):1211-1218.

[13] 王丽娟,赵翠芬,夏伟. ET-1 受体在肺动脉高压形成中的作用[J]. 山东大学学报:医学版,2007,45(2):142-145.

[14] Berger MM,Dehnert C,Bailey DM,et al. Transpulmonary plasma ET-1 and nitrite differences in high altitude pulmonary hypertension[J]. High Alt Med Biol,2009,10(1):17-24.

(收稿日期:2013-03-04 修回日期:2013-04-18)