

Rho 激酶抑制剂法舒地尔对微血管心绞痛患者的疗效观察[△]

马宗仑, 徐萌萌, 谭丽娟, 潘娜娜

(青岛大学附属医院心血管内科, 山东青岛 266555)

摘要:目的 观察 Rho 激酶抑制剂法舒地尔对微血管心绞痛患者的疗效及其对血管内皮功能的影响。方法 选取 50 例微血管心绞痛患者, 分为常规药物治疗组(A 组)25 例, 法舒地尔联合常规药物治疗组(B 组)25 例; 另外, 选择 20 名健康体检者为对照组(C 组)。治疗 2 周后对比 A、B 组的疗效, 以及比较 A、B 两组用药前、后血清中内皮素-1、一氧化氮(nitric oxide, NO)的浓度, 同时和正常人血清中的炎症因子做对照。结果 (1)治疗前: A、B 组每周心绞痛的发作次数、运动至心绞痛的时间及心绞痛的持续时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)治疗后: A、B 组患者心绞痛症状均得到改善, B 组治疗总有效率 80.00%, 优于 A 组 52.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$); A、B 组心绞痛发作次数、运动至心绞痛出现的时间以及心绞痛的持续时间与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); A、B 组之间上述指标比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); B 组男、女之间上述指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)治疗前: A、B 组血清内皮素-1 浓度均较 C 组高, NO 浓度均较 C 组低, 差异均有统计学意义($P<0.01$); A、B 组之间血清内皮素-1、NO 浓度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(4)A、B 组治疗后血清内皮素-1 浓度均较治疗前降低, NO 浓度均较治疗前升高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。(5)B 组治疗后血清内皮素-1 浓度低于 A 组, NO 浓度高于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 法舒地尔通过影响内皮素-1 和 NO 的表达, 改善微血管心绞痛患者的血管内皮功能, 进而改善其心绞痛症状, 提高运动耐力。

关键词:心绞痛; 微血管; Rho 激酶; 内皮素-1; 一氧化氮

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)05-0597-04

Effects of Rho kinase inhibitor (fasudil) in patients with microvascular angina

MA Zong-lun, XU Meng-meng, TAN Li-juan, PAN Na-na

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

Abstract: Objectives To study the effects of Rho kinase inhibitor (fasudil) on vascular endothelial function in patients with microvascular angina. **Methods** Fifty patients with microvascular angina were randomly divided into conventional treatment group (group A, $n=25$) and Rho kinase inhibitor (fasudil) treatment group (group B, $n=25$). At the same time, 20 cases of healthy people were selected as control group (group C, $n=20$). Curative effects of group A and group B in two weeks were compared. Besides, serum concentrations of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) before (groups A, B, C) and two weeks after (groups A, B) treatment were compared. **Results** (1) There was no significant difference in weekly anginal attack rates, movement duration of angina pectoris and duration of angina pectoris between groups A and B before treatment ($P>0.05$). (2) Symptoms of angina pectoris of groups A and B were improved and the total effectiveness rate was obviously higher in fasudil therapy group (80.00%) than in conventional therapy group (52.00%) after two weeks ($P<0.05$); There were significant differences in terms of weekly anginal attack rates, movement duration of angina pectoris and duration of angina pectoris after treatment in groups A and B ($P<0.05$); They also had significant differences between the two groups ($P<0.05$); However, there was no statistically significant difference in the indexes above between men and women in group B ($P>0.05$). (3) Serum concentrations of NO were lower but serum concentrations of ET-1 were higher in groups A and B than in group C before treatment ($P<0.01$); There was no significant difference in serum concentrations of NO and ET-1 between

[△]基金项目: 山东省自然科学基金自助项目(项目编号: ZR2013HM016)。

作者简介: 马宗仑(1988-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为高血压、冠心病诊治。

通信作者: 谭丽娟, E-mail: qdtanlijuan@126.com

groups A and B before treatment ($P>0.05$). (4) Serum concentrations of NO increased but serum concentrations of ET-1 decreased in groups A and B after treatment ($P<0.01$). (5) Serum concentration of NO was higher but serum concentration of ET-1 was lower in group B compared with group A after treatment ($P<0.01$). **Conclusions** Fasudil can improve vascular endothelial function in patients with microvascular angina and affect the expressions of NO and ET-1. It can improve symptoms and exercise tolerance of patients with microvascular angina.

Key words: angina; microvascular; Rho kinase; endothelin-1; nitric oxide.

微血管心绞痛又称为 X 综合征, 患者具有心绞痛的或类似于心绞痛的症状, 运动平板试验阳性, 而冠状动脉造影无异常表现(狭窄 $<50\%$), 同时需排除血管痉挛。这些患者占因胸痛而行冠状动脉造影检查的 20%~30%。本病预后良好, 但由于胸痛症状反复出现, 常迫使患者反复就医, 导致各种检查措施的过度应用和药品的消耗, 以及生活质量的下降, 日常工作生活受影响。应用 Rho 激酶抑制剂治疗心血管疾病, 已从动物实验进入临床试验阶段, 并进行了大量的相关性研究^[1-2]。本研究观察法舒地尔对微血管心绞痛患者的疗效及其对血管内皮功能的影响, 为临床用药提供新的依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月到 2015 年 1 月青岛大学医学院附属西海岸医院心内科 50 例经冠状动脉造影和麦角新碱试验证实的微血管心绞痛患者为研究对象。其中男 12 例, 女 38 例, 年龄(52.3 ± 8.6)岁。所有患者入选参照目前的诊断标准^[3]: (1)有典型的劳累型心绞痛发作; (2)运动平板试验阳性(ST 段压低 ≥ 0.1 mV); (3)冠状动脉造影无异常表现; (4)麦角新碱试验激发阴性(排除大血管痉挛)。需排除合并原发性高血压(高血压)、2 型糖尿病、心功能不全(左心室射血分数 $<50\%$)、严重肝和肾功能不全、风湿性心脏病、风湿免疫疾病、严重感染、恶性肿瘤、反流性食管炎等疾病。将上述 50 例微血管心绞痛患者, 按随机数字表法随机分为 2 组: 常规药物治疗组(A 组)25 例, 法舒地尔联合常规药物治疗组(B 组)25 例。两组年龄、性别、血脂、血糖、血压各项指标比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组为同期本院体检中心 20 名健康查体者, 其中男 8 名, 女 12 名, 年龄(42.3 ± 5.2)岁, 所有对象均无心绞痛及上述合并疾病。

1.2 方法

常规治疗组给予拜阿司匹林、盐酸曲美他嗪、

美托洛尔、钙拮抗剂等药物治疗; 法舒地尔组在常规药物治疗的基础上加用法舒地尔 30 mg 入 0.9% 氯化钠溶液或 5% 葡萄糖注射液 100 mL 静脉注射, 每日 2 次, 连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

所有患者于入选前及用药 2 周后测定一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1 浓度, 同时测定健康体检者炎症因子的表达水平。采集患者清晨空腹肘静脉血 2 mL 于干燥试管内, 室温下放置 1 h, 取上层血清, 当日送检 NO 和内皮素-1。NO 测定采用硝酸还原酶法测定(试剂盒由南京建成生物工程研究所生产); 内皮素-1 采用酶联免疫吸附试验法测定(试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供)。此外, 进行运动平板试验, 记录所有患者用药前、后运动至心绞痛的时间, 心绞痛的持续时间以及用药前、后 3 个月每周心绞痛的发作次数。

1.4 疗效评定标准

依据治疗前、后运动至心绞痛的时间变化制定疗效标准。显效: 运动至心绞痛的时间较用药前延长 75% 以上; 有效: 运动至心绞痛的时间较用药前延长 50%~75% 以上; 无效: 达不到 50% 以上的预期标准。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示, 计量资料间比较采用成组 t 检验及治疗前后比较采用配对 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A、B 组治疗 2 周后疗效比较

B 组治疗后心绞痛症状明显改善, 治疗总有效率为 80.00%, 优于 A 组的 52.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$), 详见表 1。

2.2 A、B 组各项临床指标比较

治疗前, A、B 组每周心绞痛的发作次数、运动至心绞痛的时间及心绞痛的持续时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, A、B 组每周心绞

表 1 A、B 组治疗 2 周后疗效比较 [n=25, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
A 组	8(32.00)	5(20.00)	12(48.00)	13(52.00)
B 组	13(52.00)*	7(28.00)	5(20.00)*	20(80.00)*

注:与 A 组比较, *P<0.05

痛的发作次数、运动至心绞痛出现的时间以及心绞痛的持续时间与治疗前比较, 差异有统计学意义(P<0.05); A、B 组间上述指标比较, 差异有统计学意义(P<0.05); B 组男、女之间上述指标比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 详见表 2。

2.3 3 组内皮素-1 及一氧化氮浓度比较

A、B 组用药前、后内皮素-1 浓度较 C 组高, NO 浓度较 C 组低, 差异有统计学意义(P<0.01); 治疗前 A、B 组间内皮素-1、NO 浓度比较, 差异无统计学意义(P>0.05); A、B 组用药后内皮素-1 浓度均较用药前低, NO 浓度均较用药前升高, 差异有统计学意义(P<0.01); 治疗后 B 组内皮素-1 浓度低于 A 组, NO 浓度高于 A 组, 差异有统计学意义(P<0.01), 详见表 3。

表 3 3 组治疗前、后血管内皮素-1 及 NO 浓度比较 [$\bar{x}\pm s$]

组别	n	内皮素-1/ng·L ⁻¹	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	
A 组	治疗前	25	104.3±2.6**	36.5±1.8**
	治疗后	25	80.5±1.9 ¹⁾ **、 ²⁾ **	46.3±2.1 ¹⁾ **、 ²⁾ **
B 组	治疗前	25	106.2±1.9**	37.8±1.1**
	治疗后	25	52.3±2.6 ¹⁾ **	62.3±1.8 ¹⁾ **
C 组	20	22.4±1.2	87.3±3.2	

注:与 C 组比较, **P<0.01; 与同组治疗前比较, ¹⁾**P<0.01; 与 B 组治疗后比较, ²⁾**P<0.01

3 讨论

近年来, 微血管心绞痛越来越引起大家的重视, 本病多见于绝经前后的女性, 有典型的劳累型

心绞痛症状, 心电图正常, 或者有非特异性的 ST-T 改变, 本病的发病机制尚不十分清楚, 考虑和微血管灌注功能障碍导致冠状动脉储备力下降有关^[4]。微血管灌注功能障碍是微血管心绞痛的重要特点, 其原因是多方面的, 血管内皮功能异常、炎症因子参与是目前研究热点。血管内皮能分泌多种血管活性物质^[5], 如前列环素、NO、内皮素-1 等, 对血管的舒缩起调节作用。内皮功能异常, 将导致血管内皮依赖性血管舒缩功能异常^[6]。因此, 改善血管内皮功能异常、减少炎症标志物成为微血管心绞痛治疗新领域的研究方向。Rho 激酶广泛分布于组织细胞中, 参与了许多动脉粥样硬化炎症的过程^[7、8]。激活 Rho 激酶可下调内皮细胞内皮型 NO 合酶(eNOS)的表达, 致 NO 合成减少^[9], 使用 Rho 激酶抑制剂法舒地尔可迅速提高内皮细胞内皮型 NO 合酶的活性。Rho 激酶还使内皮细胞产生缩血管物质增加, 影响血管的舒缩功能, 导致微血管灌注功能障碍。此外, Rho 激酶还通过直接磷酸化肌球蛋白轻链及使肌球蛋白轻链脱磷酸化酶失活双重途径增强肌球蛋白的磷酸化水平^[10], 促进平滑肌的收缩, 影响血管的灌注功能。法舒地尔是 Rho 激酶抑制剂, 通过抑制 Rho 激酶, 影响血管内皮功能和血管的舒缩功能, 改善血管的灌注功能, 减少心血管疾病缺血事件的发生。

本研究通过观察法舒地尔对微血管心绞痛患者的疗效及其对血管内皮功能的影响, 结果显示经过 2 周治疗后, 法舒地尔治疗组总有效率高于常规治疗组, 微血管心绞痛患者炎症因子较正常人高, 且反映血管内皮功能的炎症因子 NO 和内皮素-1 较用药前均有变化, 法舒地尔组较常规治疗组变化更明显。此外, 本研究还发现法舒地尔治疗组用药后男、女之间疗效比较, 差异无统计学意

表 2 A、B 组各项临床指标比较 [$\bar{x}\pm s$]

组别	n	心绞痛发作次数/周	运动至心绞痛时间/min	心绞痛持续时间/min	
A 组	治疗前	25	3.4±0.8	6.8±0.6	4.6±0.6
	治疗后	25	2.5±0.6 ¹⁾ *	10.3±0.7 ¹⁾ *	2.8±0.7 ¹⁾ *
B 组	治疗前	25	3.6±0.7	6.5±0.8	4.8±0.5
	治疗后	25	1.2±0.5*、 ¹⁾ *	18.5±0.6*、 ¹⁾ *	1.8±0.7*、 ¹⁾ *
B 组(男)	治疗前	7	3.7±0.8	7.1±0.5	5.0±0.3
	治疗后	7	1.4±0.4	19.2±0.4	1.7±0.6
B 组(女)	治疗前	18	3.6±0.6	6.5±0.6	4.7±0.6
	治疗后	18	1.2±0.4	18.4±0.5	1.8±0.8

注:与 A 治疗后比较, *P<0.05; 与同组治疗前比较, ¹⁾*P<0.05

义($P>0.05$)。法舒地尔治疗微血管心绞痛的作用机制有以下几方面:(1)通过抑制 Rho 激酶,抑制细胞炎性因子的产生,促进内皮型 NO 合酶的表达和增加 NO 的生物活性,以及减少缩血管物质内皮素-1 的合成,从而改善血管内皮功能和微血管灌注功能障碍;(2)通过抑制 Rho 激酶,影响肌球蛋白轻链的磷酸化水平,从而影响平滑肌的舒缩功能,改善微血管的灌注功能。

本实验研究表明法舒地尔能改善微血管心绞痛患者的心绞痛症状,提高运动耐量,为临床治疗微血管心绞痛提供新的依据,同时为法舒地尔口服药物应用于临床提供新的依据。

参考文献:

- [1] DONG M, YAN B P, LIAO J K, et al. Rho-kinase inhibition; a novel therapeutic target for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Drug Discovery Today*, 2010, 15 (15-16): 622-629.
- [2] MIYAMOTO S, DEL RE D P, XIANG S Y, et al. Revisited and revised: is Rho A always a villain in cardiac pathophysiology? [J]. *Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(4): 330-343.
- [3] CANNON R O, EPSTEIN S E. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61(15): 1338-1343.
- [4] CAY S, BIYIKOGLU F, CIHAN G, et al. Mean platelet volume in the patients with cardiac syndrome X [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2005, 20(3): 175-178.
- [5] ANGGARD E E. The endothelium-the body's largest endocrine gland [J]. *J Endocrinol*, 1990, 127(3): 371-375.
- [6] FURCHGOTT R F, ZAWADZKI J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. *Nature*, 1980, 288(5789): 373-376.
- [7] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [8] AUKRUST P, HALVORSEN B, YNDESTAD A, et al. Chemokines and cardiovascular risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1909-1919.
- [9] 马建英, 谭丽娟, 潘娜娜. 法舒地尔对急性心肌梗死大鼠炎性细胞因子表达的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2011, 27(4): 313-316.
- [10] 刘春南, 余首先, 赵晓宇, 等. Rho 激酶在心血管疾病中新进展及 Rho 激酶抑制剂的应用 [J]. *心脏杂志*, 2012, 24 (4): 521-524.

(收稿日期:2015-03-10)

(上接第 589 页)

- siblings: effect of pravastatin [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5 (1): 50-56.
- [8] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(7): 487-491.
- [9] WEISSBERG P L, BENNETT M R. Atherosclerosis -- an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(24): 1928-1929.
- [10] YOON J, PARK M, LEE J H, et al. Endothelial nitric oxide synthase activation through obacunone-dependent arginase inhibition restored impaired endothelial function in ApoE-null mice [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 60(3): 102-109.
- [11] WINKLER K, HOFFMANN M M, KRANE V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and outcome in patients with type 2 diabetes on haemodialysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(7): 693-701.
- [12] MASSOT A, PELEGRI D, PENALBA A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 testing usefulness among patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 218(1): 181-187.
- [13] CASLAKE M J, PACKARD C J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2(10): 529-35.

(收稿日期:2015-05-25)