

# 法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 有效性和安全性的临床评价 —— 期临床试验报告

马景鑑 王东 张建军 陈炳为

**[摘要]** 目的 法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血 (SAH)后脑血管痉挛 (CVS)的临床疗效和安全性。方法 7家医院共收治 2 092例动脉瘤性 SAH患者,进行 期临床试验。所有病例术后均静脉滴注法舒地尔 30 mg/次,每日 3次,共 14d。观察治疗前与后第 3、7和 14天患者的临床表现及神经系统评分、血生化、经颅多普勒 (TCD)的有效性和安全性。结果 用药后 14d患者的临床表现明显改善, TCD显示 CVS的缓解率为 94.36% ( $P=0.0000$ ),大脑中动脉平均流速降至正常。总有效率 91.21%。均未发现任何不良反应,主要血化验指标未见异常。结论 静脉法舒地尔治疗 SAH后 CVS非常有效并具有安全性和可靠性;是治疗和预防 CVS的一种新方法。

蛛网膜下腔出血 ;脑血管痉挛; 法舒地尔

Efficiency and safety of fasudil hydrochloride therapy in patients with c

~89 岁,平均 52.73 岁。男 1 040 例,女 1 057 例,分别占 49.59% 和 50.41%。所有符合入选标准的病

动脉瘤夹闭术或血管内栓塞术后,均采用静脉滴注盐酸法舒地尔注射液(天津红日药业股份有限公司

后,行动脉瘤夹闭或血管内栓塞术。患者临床表现、神经系统检查及 CCS 评分和治疗见表 1

给药剂量、途径、速度、浓度、时间以及其他相关治疗的统一。治疗期间禁止同时使用钙离子拮抗剂(加

唑苯酮)。(2)治疗期间按照入院时,第 3、第 7 和第 14 天 4 个时点,对受试者的症状、体征及神经系统评分(Hunt-Hess 分级,GCS 评分)、生命体征、三大常规、血生化、脑血流动力学(经颅多普勒均以双侧大脑中动脉平均血流为统计值)及 CT 进行监测,第 28 天总结评价药物的安全性和有效性。(3)入选标准:①年龄 > 16 岁;②经头颅 CT 或腰穿确诊的 aSAH;③SAH 后 5 d 内(含 5 d)的患者;④Hunt-Hess 分级 I ~ IV 级;⑤治疗期间禁用钙拮抗剂(nimodipine)及其他抗血管痉挛药物;⑥符合以上条件行颅内动脉瘤夹闭术或介入治疗的病例。(4)疗效评价:①显效:无神经系统局限体征,Hunt-Hess 分级达到 II 级及以上者,CT 未见新的脑梗死区,多普勒或 DSA 无 CVS;②有效:神经症状与体征明显改善,Hunt-Hess 分级上升 1 级,CT 未见新的脑梗死区,多普勒或 DSA 比用药前 CVS 有

明显改善。③好转:神经症状有所改善,Hunt-Hess 分级无改变,CT 未见新的脑梗死区,多普勒或 DSA 有轻度 CVS 表现,比用药前有所改善;④无效:有缺血性脑血管症状与体征,Hunt-Hess 分级下降,CT 可见新的脑梗死区,多普勒或 DSA 有 CVS。(5)安全性评价:主要观察不良反应、生命体征,CT 有无新梗死灶,TCD 观察 CVS 缓解程度,用药前、后肝、肾功能,血生化,血、尿常规等检验指标。(6)统计:①本组资料由东南大学公共卫生学院统计分析。采取 LOCF 法统计使用 SAS 9.1 软件包,数据库采用 EPIDATA 3.0 版本,比较治疗前与后的疗效和安全性;②统计方法:所有数据均在 FAS 和 PPS 集中分别进行。主要采取  $\chi^2$  检验、确切概率计算、 $t$  检验和非参数检验。有效性(显效和有效病例之和为有效率)主要疗效指标采用治疗前

1. 治疗后 14 d 与治疗前各临床指标的比较:  
(1)应用配对  $t$  检验对所有病例的收缩压、舒张压、心率、呼吸和 GCS 评分结果与治疗前比较,其差异均有统计学意义( $P = 0.0000$ )。(2)配对秩和检验对头痛、呕吐与治疗前比较,其差异有统计学意义( $P = 0.0000$ );对 Hess-Hunt 分级、肢体瘫痪和多普勒的结果与治疗前比较,其差异均有统计学意义( $P \leq 0.001$ )。不同级别 SAH 的病例应用法舒地尔后的有效率无明显差异,I ~ II 级病例治疗前占 86.75% (1 815/2 092),治疗后上升为 97.99% (2 050/2 092),上升幅度为 11.24%; III ~ IV 级病例治疗前为 13.24% (277 /2 092),治疗后下降为 2.01% (42/2 092),下降幅度为 11.23%; I ~ II 级病例的上升幅度与 III ~ IV 级病例下降幅度的绝对值的差异无显著统计学意义( $P > 0.01$ )。(3)配对卡方检验对抽搐、颈强直、Kernig 征、脑神经麻痹、失语和尿生林与治疗前比较,其差异均有统计学意义( $P$

$\leq 0.001 \sim 0.0000$ ,表 1)。经法舒地尔治疗的病例复查头颅 CT 均未发现新的梗死灶。(4)多普勒显示法舒地尔治疗后 14 d 与治疗前比较,无症状和有症状 CVS 缓解率分别为 92.64% 和 96.08%,平均 94.36% ( $P = 0.0000$ );轻度 CVS 病例数由用药前 38.98% 下降至用药后 14 d 6.38%,中度 25.26% 下降至 1.16%,重度 3.27% 下降至 0.05% ( $P = 0.0000$ )。多普勒还显示治疗前大脑中动脉的平均流速为  $(131.38 \pm 30.15)$  cm/s; 治疗后 3 d 为  $(120.21 \pm 27.59)$  cm/s, 7 d 为  $(110.04 \pm 25.43)$  cm/s, 14 d 为  $(99.4 \pm 20.5)$  cm/s, 与治疗前比较其差异均有统计学意义( $P = 0.0000$ ,表 2)。

2. 临床主要检验指标的评价:治疗后 14 d 与治疗前主要生化和常规指标比较:(1)生化:ALT、

表2 治疗前与治疗后多普勒指标的比较(例,%)

	变量	入院时	第3天	第7天	第14天	P值
	N(miss)	1 852(240)	1 835(257)	2 062(30)	2 070(22)	0.0000
大脑中动脉	Mean(Std)	131.38(30.15)	120.21(27.59)	110.0(25.4)	99.4(20.5)	
	Median	132.00	123.00	111.00	103.00	
	Min - Max	25 ~ 318	20 ~ 256	4.9 ~ 438	31.6 ~ 235	
	无痉挛	597(32.50)	836(46.14)	1 419(69.22)	1 906(92.4)	0.0000
多普勒评价	轻度痉挛	716(38.98)	689(38.02)	513(25.02)	132(6.40)	
	中度痉挛	464(25.26)	269(14.85)	113(5.51)	24(1.16)	
	重度痉挛	60(3.27)	18(0.99)	5(0.24)	1(0.05)	

注:多普勒以左右两侧大脑中动脉的均数为统计值,大脑中动脉的流量采用配对t检验的方法统计,多普勒评价采用配对秩和检验的方法统计

3. 综合临床疗效评价:治疗后与治疗前综合临床指标评价,总有效率(为统计方便将显效率和有效率合并)91.21%,好转3.92%,无效4.88%。

4. 安全性评价:(1)18/2 092例(0.87%)不良反应中13例白细胞计数增高,2例ALT增高。隐血、血糖增加和尿潜血各1例(表3)。个别患者发热37例(1.76%),贫血和无力各2例(0.10%),面潮红、头痛和尿失禁各1例(0.05%)。(2)法舒地尔对患者的生命体征并无明显影响,个别患者出现

体温和心率改变,用药后3d明显,7d未经任何处理逐渐缓解,14d已恢复正常。

### 讨 论

本组IV期临床试验自2008年1月至2009年12月期间,74所三级甲等或乙等医院共收治2 092例aSAH并符合入选条件的病例,进行开放式、多中心、大样本临床试验,研究静脉法舒地尔治疗SAH所致CVS的临床疗效和安全性。结果显示

法舒地尔治疗 CVS 的总有效率为 91.21%，与本组 II 期试验结果(93.94%)<sup>[11]</sup> 非常相似。治疗后主要临床表现和生化及常规指标较治疗前明显改善( $P=0.0000$ )。故本组认为法舒地尔治疗 aSAH 所致 CVS 不但非常有效的,而且具有安全性和可靠性。对人体没有明显或仅个别病例有轻微不良反应,不会给患者造成任何不良影响;可以作为治疗和预防 CVS 的临床首选药物,主要体现以下 5 方面:

平滑肌松弛,扩张脑动脉,尤其是小动脉;故又称其为选择性 Rho 激酶抑制剂(Rho-kinase inhibitor, RKI)<sup>[16-17]</sup>。法舒地尔在 Ca 离子和钙调蛋白(calmodulin, CaM)作用下可发挥如下作用:(1)通过抑制肌球蛋白轻链激酶(MLCK)催化 MLC19 位点的磷酸化过程,抑制了与肌动蛋白相互作用,削弱平滑肌收缩效应。(2)同时,还激活了平滑肌细胞中 MLCP,加速了已经磷酸化的 MLC 的去磷酸化过程,

1. 多普勒:这是评价 CVS 的关键性指标,可以定量分析 CVS 的程度,也是判断疗效的重要指标之一。法舒地尔治疗 14 d 后可以明显降低大脑中动脉平均流速,减少 CVS 的例数,缓解率为 94.36%。本组认为法舒地尔确实能治疗 CVS,同时临床症状也随之改善。

2. 临床表现:法舒地尔治疗后,头痛、恶心及呕吐等主要症状得到缓解,主要体征得以改善, Hunt-Hess 分级和意识状态 GCS 评分明显提高,总体病情明显好转,这显然与法舒地尔的作用是分不开的<sup>[1-7]</sup>。法舒地尔治疗后 I ~ II 级病例的上升幅度(11.24%)与 III ~ IV 级病例下降幅度(11.23%)的绝对值相差无几,两者之间的差异无显著统计学意义( $P>0.01$ ),这充分表明法舒地尔对于不同级别 SAH 的病例均有效。

法舒地尔是一种新型血管扩张药物,它通过抑制蛋白激酶类,如 Rho 激酶、肌球蛋白轻链激酶和蛋白激酶 C,对 SAH 后 Rho 激酶和肌球蛋白轻链磷酸化的激活,同时拮抗内皮素(endothelin)所引起的 CVS<sup>[4-9]</sup>,从多环节治疗和预防 CVS。迄今,认为 SAH 后血液和血管壁出现了许多血管活性物质或因子(如内皮素、内皮源性血管收缩因子和氧合血红蛋白增高,内皮细胞合成 NO 减少,钙和钾离子通道活性的改变及蛋白激酶 C 的激活等等)<sup>[5-9]</sup>,使神经血管单位(neurovascular unit)<sup>[10-11]</sup>的微环境发

阻止肌球蛋白与肌动蛋白相互结合,导致平滑肌松弛,起到了有效治疗和预防 CVS 的作用<sup>[18-20]</sup>。(3) Rho 激酶抑制剂可降低血管平滑肌细胞对钙离子的敏感性。因为 Rho 激酶通过磷酸化 MLCP 而抑制其活性,阻止 MLC 的去磷酸化,提高了对钙离子的敏感性,增强了血管平滑肌收缩。此种效应即为“钙敏化”(calcium sensitization)<sup>[4]</sup>。研究表明通过 MLCP 被抑制的程度可以判断出平滑肌细胞的钙敏化程度<sup>[21]</sup>。(4)法舒地尔通过拮抗或抑制 Rho 激酶还可以:①抑制中性粒细胞和单核细胞浸润;②防止毛细血管及中性粒细胞释放  $O_2^-$ ,减少炎症递质,减轻炎症反应,起到保护脑细胞的作用<sup>[22]</sup>;③下调各种炎症因子,降低白细胞的化学趋向性,抑制炎症蔓延<sup>[23]</sup>。(5)可以上调内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,增加 eNOS 的活性,促进 NO 生成<sup>[24]</sup>;减少内皮细胞的功能紊乱,稳定内皮细胞,对于微循环的血管壁以及由其组成的血管屏障和神经血管单元有保护作用,有助于缓解 CVS<sup>[25]</sup>。(6)通过阻抗由于压力诱发的酪氨酸磷酸化的肌原性收缩,同时阻止钙离子向细胞内流效应,从而达到抗 CVS 作用<sup>[26]</sup>。(7)通过降低血液粘稠度、血细胞容积和防止血小板聚集,改变血流变学,增加脑血流,促进脑微循环,起到保护脑细胞作用<sup>[27-30]</sup>。(8)动物实验发现法舒地尔具有抑制脑动脉瘤发展和形成的潜在效应<sup>[2]</sup>。综上所述

并不具有代表性。因此没有更多的证据表明与法舒地尔有关。

2174-2180.

[13] Weber LP, Van Lierop JE, Walsh MP. Ca<sup>2+</sup>-independent pho-

本次 IV 期临床试验表明静脉法舒地尔治疗 aSAH 所致 CVS 不但非常有效,而且具有安全性和可靠性。对人体没有明显或仅个别病例有轻微不良反应,不会给患者造成任何不良反应。因此,本组认为可以作为治疗和预防 CVS 的临床首选用药,同时

myofilaments. J Physiol, 1999, 516:805-824.

[14] Coirault C, Blanc FX, Chemla D, et al. Biomechanics and bioenergetics of smooth muscle contraction. Relation to bronchial hyperreactivity. Rev Mal Resoir, 2000, 17:549-554.

[15] Morano I. Tuning smooth muscle contraction by molecular motors. J Mol Med, 2003, 81:481-487.

[16] Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, et al. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with

subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg, 2004, 100:359-360.

[17] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Fasudil Ischemic Stroke Study Group. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: results of a

参 考 文 献

---

---

---

ISTIC PKU

---

---

---