

· 临床论著 ·

# 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——Ⅳ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 74 家医院共收治 2 092 例动脉瘤性 SAH 患者,进行Ⅳ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 14 d。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 14 d 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。

**【关键词】** 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 cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage—clinical trial in phase IV** MA Jing-jian\*, WANG Dong, ZHANG Jian-jun, CHEN Bing-wei. \*Department of Neurosurgery, Genaray Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficiency and safety of fasudil hydrochloride therapy on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Method** The open multicenter, large sample clinical study in phase IV, with a total of 2 092 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by fasudil hydrochloride were included, was conducted in accordance with guidelines laid down by departments of neurosurgery of 74 hospitals in China. Fasudil (30 mg) was prescribed for intravenous administration every 8 hours a day. Fasudil therapy was generally started after aneurysmal surgery or introvascular therapy and continued for 14 consecutive days. The determination of its safety and efficiency was defined as: the clinical manifestation, general condition graded according to the Hunt and Hess scale as well as Glasgow Coma Scale, routine examinations, biochemical criterion and the average values of blood flow (cm/s) of MCA measured by TCD at the third, seventh and fourteenth days after the beginning of treatment. **Results** The neurological deficits of patients were improved significantly after the treatment for 14 days (the rate of CVS was 94.36%, the mean blood flow of MCA was normal, the total effective rate was 91.21%). The vital signs were not influenced after treatment. The blood examinations were normal. **Conclusions** The fasudil hydrochloride treatment is not only effective, but also safe for treatment and prevention of cerebral vascular spasm following subarachnoid hemorrhage due to ruptured aneurysm. This drug may provide a new therapeutic measure in clinic for treating and suppressing cerebral vasospasm.

**【Key words】** Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Fasudil

本组在Ⅱ期临床试验<sup>[1]</sup>的基础上,采取开放式、多中心、大样本的方法进行Ⅳ期临床试验,进一步观察和评估盐酸法舒地尔(fasudil hydrochloride)治疗和预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)所致脑血管痉挛

(cerebral vasospasm, CVS)的临床疗效及安全性。本期临床试验由 74 家三级甲等或乙等医院共同完成,共收集 2 097 例 aSAH,报告如下。

## 资料与方法

1. 一般资料:天津医科大学总医院神经外科等 74 家三级甲等或乙等医院。自 2008 年 1 月至 2009 年 12 月共收治 2 097 例 aSAH。年龄 15

~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例在 SAH 3 d 内行脑血管数字减影术(DSA)确诊后,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 GCS 评分和治疗见表 1。

2. 方法:根据国家有关药品临床试验管理条例,受试者必须签署知情同意书。(1)所有病例在

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生产并提供);30 mg/次,每日 3 次,连续治疗 14 d。给药剂量、途径、速度、浓度、时间以及其他相关治疗均统一。治疗期间禁止同时使用钙离子拮抗剂(如尼莫地平)、血栓素 A2 合成酶抑制剂(如奥扎格雷钠)、抗血小板药物(如噻氯匹啶)和脑保护剂(如尼

表 1 治疗前与治疗后 14 d 各观察指标的比较(例,%)

观察指标	变量	治疗前	治疗后 14 d	统计方法	统计量	P 值
头痛	无	222(10.63)	1 552(74.19)	配对秩和检验	768 744	0.0000
	轻	619(29.63)	506(24.19)			
	中	830(39.73)	29(1.39)			
	重	418(20.01)	5(0.24)			
呕吐	无	807(38.65)	2 049(97.99)	配对秩和检验	399 464	0.0000
	轻	768(36.78)	39(1.87)			
	中	405(19.40)	2(0.10)			
	重	108(5.17)	1(0.05)			
心率	N(miss)	2 091(1)	2 092(0)	配对 t 检验	12.35	0.0000
	Mean(Std)	82.96(12.57)	79.77(9.81)			
收缩压	N(miss)	2 089(3)	2 092(0)	配对 t 检验	30.05	0.0000
	Mean(Std)	136.39(19.32)	125.39(11.83)			
舒张压	N(miss)	2 088(4)	2 092(0)	配对 t 检验	23.43	0.0000
	Mean(Std)	83.93(12.69)	77.87(8.32)			
抽搐	无	1 822(87.39)	2 079(99.38)	配对卡方检验	240.3	<0.0001
	有	263(12.61)	13(0.62)			
颈强直	无	529(25.30)	1 867(89.24)	配对卡方检验	1 331.0	<0.0001
	有	1 562(74.70)	225(10.76)			
Kernig 征	无	1 051(50.31)	1 948(93.12)	配对卡方检验	886.0	<0.0001
	有	1 038(49.69)	144(6.88)			
脑神经麻痹	无	1 805(86.57)	2 030(97.04)	配对卡方检验	204.8	<0.0001
	有	280(13.43)	62(2.96)			
失语	无	1 939(92.82)	2 060(98.47)	配对卡方检验	102.3	<0.0001
	有	150(7.18)	32(1.53)			
尿失禁	无	1 859(89.33)	2 061(98.52)	配对卡方检验	182.4	<0.0001
	有	222(10.67)	31(1.48)			
肢体偏瘫	无	1 548(74.03)	1 805(86.32)	配对秩和检验	32 282.5	0.0000
	V	243(11.62)	148(7.08)			
	IV	194(9.28)	85(4.07)			
	III	60(2.87)	24(1.15)			
	II	25(1.20)	11(0.53)			
	I	21(1.00)	18(0.86)			
GCS 评分	N(miss)	2 092(0)	2 092(0)	配对 t 检验	-30.41	0.0000
	Mean(Std)	13.43(2.07)	14.54(1.26)			
Hunt - Hess 分级	I	794(37.95)	1 728(82.60)	配对秩和检验	293 572	0.0000
	II	1 021(48.80)	322(15.39)			
	III	236(11.28)	33(1.58)			
	IV	39(1.86)	9(0.43)			
大脑中动脉	N(miss)	1 852(240)	2 070(22)	配对 t 检验	49.29	0.0000
	Mean(Std)	131.38(30.15)	99.37(20.45)			
多普勒评价	无痉挛	597(32.50)	1 906(92.39)	配对秩和检验	356 918	0.0000
	轻度痉挛	716(38.98)	132(6.40)			
	中度痉挛	464(25.26)	24(1.16)			
	重度痉挛	60(3.27)	1(0.05)			

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与后比较。安全性主要观察用药期间受试者出现的不良反应。数据间的差异,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

2 097 例 aSAH 的病例中剔除 5 例,其中 3 例(No13、19 和 22)家属拒绝治疗、自动出院,1 例(No5)失访,1 例(No35)年龄 < 16 岁。实际入组 2 092 例,故本组采用 PPS 集统计系统。为了直接显示法舒地尔的有效性和安全性,治疗后第 3、7 天与治疗前各临床观察指标和检验指标比较的结果从略,仅显示治疗后 14 d 为结果。

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、失语和尿失禁与治疗前比较,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、ALP、TBIL、DBIL、胆固醇、BUN、Cr、Na、Cl 与治疗前比较,其差异均有统计学意义( $P$  分别 = 0.0158, 0.0015),只有血 K 的差异无统计学意义( $P = 0.7513$ )。(2)常规:除嗜碱性粒细胞和尿潜血外( $P = 0.8029$  和 0.7563),白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、尿蛋白、尿糖、尿胆元、尿比重、尿 pH 值的指标与治疗前比较,其差异均有统计学意义( $P$  分别 = 0.0049, 0.0006, 0.0007)。更值得关注的是无论生化还是常规指标,由异常有临床意义转化为正常的比例均明显高于从正常转化为异常有临床意义的比例。

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
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
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几乎没有影响。个别患者出现

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

表 3 不良反应一览表

中心	ID	不良反应	开始日期	结束日期	转归	与药物关系
201	28	白细胞增高	2008-9-26	2008-9-28	缓解	无法评定
201	30	白细胞增高	2008-8-29		缓解	无法评定
201	31	白细胞增高	2008-9-25		缓解	无法评定
201	32	白细胞增高	2008-10-7	2008-10-10	缓解	无法评定
201	33	白细胞增高	2008-10-10		缓解	无法评定
201	36	白细胞增高	2008-9-16		缓解	无法评定
201	39	白细胞增高	2008-10-10		缓解	无法评定
201	43	白细胞增高	2008-10-19		缓解	无法评定
204	17	白细胞增高	2009-5-12		缓解	无法评定
204	18	白细胞增高	2009-5-8		持续	无法评定
208	15	白细胞增高	2009-5-20	2009-5-27	消失	无法评定
501	15	ALT	2009-4-29	2009-5-8	缓解	可能有关
501	16	ALT	2009-5-2	2009-5-10	持续	可能有关
501	20	隐血	2009-5-18	2009-5-25	持续	可能有关
501	25	中性粒细胞增加	2009-5-21	2009-6-4	持续	可能有关
501	26	糖增加	2009-5-25	2009-6-4	持续	可能有关
613	50	白细胞增高	2008-12-15	2008-12-20	持续	可能有关
713	1	尿中潜血	2008-6-1	2008-6-4	消失	可能有关

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>[1]</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 的临床首选用药,主要体现以下几方面。

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>的微环境发生一系列变化并激活了 Rho 激酶后,通过肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain - phosphatase, MLCP)失活和直接磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)这两种途径调节 MLC 的磷酸化水平,从而使血管平滑肌异常收缩、甚至痉挛<sup>[12]</sup>。关于 CVS 发生机制可分两大学说:钙依赖性学说和非钙依赖性学说<sup>[13-15]</sup>。后者的调节方式有几种,其中 Rho/Rho 激酶通路的理论研究比较多,尤其在 SAH 后 CVS 中的作用得到了众多同行的认可<sup>[1-9,12-15]</sup>。Rho 激酶抑制剂——法舒地尔就是典型一种。法舒地尔与 GTP 结合、竞争性抑制 Rho 激酶的活性,使

平滑肌松弛,扩张脑动脉,尤其是中、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,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,法舒地尔的作用当动脉灌注时效果更佳<sup>[2]</sup>。

3. 安全性:本期临床试验未发现法舒地尔所引起的任何不良反应,从以下两方面评价:(1)临床表现:2 092 例 SAH 经法舒地尔治疗后,仅个别病例发热、心率稍增快、贫血、面潮红、头痛、偏瘫和尿失禁。用药后 7 d 未经任何处理缓解,出院后基本正常。(2)绝大多数病例经法舒地尔治疗后,没有发现主要检验指标的变化,尽管极少数病例(0.86%)出现血 K、白细胞和尿潜血,通过分析还不能归结于法舒地尔的责任。因为影响这三项指标的因素很多,亦没有发现与之相关的临床表现,况且仅极少数病例

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。

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,同时也证实了本组Ⅱ期临床试验的结果<sup>[1]</sup>。

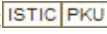
### 参 考 文 献

- [1] 马景鑑,杨树源,魏伟,等. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛的临床Ⅱ期试验研究. 中华神经外科杂志,2006,22:36-40.
- [2] Eldawoody H, Shimizu H, Kimura N, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates induction and progression of cerebral aneurysms: experimental study in rats using vascular corrosion casts. *Neurosci Lett*, 2010, 470:76-80.
- [3] Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, et al. Convulsion during intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50:7-12.
- [4] Doran JD, Liu XT, Limi P, et al. New insights into the structure-function relationships of the Rho-associated kinase: a thermodynamic and hydrodynamic study of the dimer-to-monomer transition and its kinetic implications. *Biochem J*, 2004, 384:255-262.
- [5] Wickum G, Lan C, Vollrath B. Functional roles of the rho/rho kinase pathway and protein kinase C in the regulation of cerebrovascular constriction mediated by hemoglobin: relevance to subarachnoid hemorrhage and vasospasm. *Circ Res*, 2003, 92:809-816.
- [6] Lan C, Das D, Wloskowitz A, et al. Endothelin-1 modulates hemoglobin-mediated signaling in cerebrovascular smooth muscle via RhoA/Rho kinase and protein kinase C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: H165-H173.
- [7] Pierot L, Aggour M, Moret J. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. *Current Opinion in Critical Care*, 2010, 16:110-116.
- [8] Kwan AL, Lin CL, Wu CS, et al. Delayed administration of the K<sup>+</sup> channel activator cromakalim attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wein)*, 2000, 142:193-197.
- [9] Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21:887-906.
- [10] Zlokovic BV. Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nat Med*, 2010, 16:1370-1371.
- [11] Michalskia D, Groscheb J, Pelza J, et al. A novel quantification of blood-brain barrier damage and histochemical typing after embolic stroke in rats. *Brain Res*, 2010, 1359:186-200.
- [12] Chrissobolis S, Sobey CG. Recent evidence for involvement of rho-kinase in cerebral vascular disease. *Stroke*, 2006, 37:2174-2180.
- [13] Weber LP, Van Lierop JE, Walsh MP. Ca<sup>2+</sup>-independent phosphorylation of myosin in rat caudal artery and chicken gizzard 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 hypertension, hypervolemia, and hemedilution therapy following 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 prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurol Sci*, 2005, 238:31-39.
- [18] Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20:242-248.
- [19] Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, et al. Safety and efficacy of fasudil monotherapy and fasudil-ozagrel combination therapy in patients with subarachnoid hemorrhage: sub-analysis of the post-marketing surveillance study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2008, 48:241-247; discussion 247-248.
- [20] Rembold CM. Regulation of contraction and relaxation in arterial smooth muscle. *Hypertension*, 1992, 20:129-137.
- [21] Sorulyo AP, Sorulyo AV. Sensitivity of smooth muscle and non-muscle myosin: modulated by G-proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev*, 2003, 83:1325-1328.
- [22] Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, et al. A postmarketing surveillance study of fasudil treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 2007, 68:126-131; discussion 131-132.
- [23] Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*, 2004, 109:2234-2239.
- [24] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection. *Stroke*, 2005, 36:2251-2257.
- [25] Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res*, 2004, 94:385-393.
- [26] Masumoto N, Tanabe Y, Saito M, et al. Attenuation of pressure-induced myogenic contraction and tyrosine phosphorylation by fasudil, a cerebral vasodilator, in rat cerebral artery. *Br J Pharmacol*, 2000, 130:219-230.
- [27] Satoh S, Utsunomiya T, Tsurui K, et al. Pharmacological profile of hydroxy fasudil as a selective rho kinase inhibitor on ischemic brain damage. *Life Sci*, 2001, 69:1441-1453.
- [28] 佟怀宇,余新光,许百男. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后迟发脑血管痉挛. 军医进修学院学报, 2002, 23:53-56.
- [29] 孔繁元,王振海,陈斌. 蛛网膜下腔出血诊断和病因的若干问题. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:82-85.
- [30] 张金华,闫福岭. Rho/Rho 激酶与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛. 中华脑血管病杂志(电子版), 2008, 2:178-181.

(收稿:2011-03-15 修回:2011-09-28)

(本文编辑:陈玉平)

# 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——IV期临床试验报告

作者: [马景鑑](#), [王东](#), [张建军](#), [陈炳为](#), [MA Jing-jian](#), [WANG Dong](#), [ZHANG Jian-jun](#), [CHEN Bing-wei](#)  
作者单位: [马景鑑, 王东, 张建军, MA Jing-jian, WANG Dong, ZHANG Jian-jun \(300052, 天津医科大学总医院神经外科\)](#), [陈炳为, CHEN Bing-wei \(东南大学公共卫生学院统计教研室\)](#)  
刊名: [中华神经外科杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Neurosurgery](#)  
年, 卷(期): 2011, 27(11)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhsjwkzz98201111014.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhsjwkzz98201111014.aspx)