临床经验 文章编号:0253-3626(2008)s1-0087-02

降纤酶治疗脑梗死65例疗效观察

杨 琴,承欧梅,彭国光,董为伟,谢 鹏

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:通过随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,对降纤酶治疗急性脑梗死的有效性及安全性进行客观评价。方法:将我院神经内科就诊的65例急性脑梗死病人随机分为降纤酶组和对照组。降纤酶的首剂量为10IU,第2、3次剂量为5IU,在发病24h开始治疗。对照组按同样方式给予安慰剂。评定的终点指标包括脑卒中的临床神经功能缺损程度评分、Barthel指数、副作用、血浆纤维蛋白原(Fibrinogen,FIB)水平。结果:(1)与对照组比较,降纤酶组治疗后血浆FIB水平明显下降($P<0.001$),没有增加出血事件及其他副作用的发生。(2)治疗后14 d神经功能缺损程度评分、3个月时Barthel指数评分,降纤酶组与对照组比较差异无显著性。结论:降纤酶是降解血浆FIB安全有效的药物。在本研究方案下,降纤酶未显示出优于目前治疗急性脑梗死常用药物的临床疗效。

【关键词】降纤酶;纤维蛋白原;脑梗塞

【中国图书分类法分类号】R743.3 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-08-29

Clinical curative effect observations of defibrase in treatment of cerebral infarction

YANG Qin, et al

(*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To assess the safety and efficacy of defibrase in the treatment of acute cerebral infarction by a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Methods*: 65 cases with acute infarction were randomly allocated to receive either an initial intravenous infusion of defibrase 10IU or placebo 250ml of normal saline within 24 hours of stroke onset. Subsequent infusions of defibrase 5IU or placebo were given on the third and the fifth day respectively. The end points included Clinically Neurological Deficits Scale of Stroke, Barthel Index in 3 months, adverse reaction and the level of plasma fibrinogen (FIB). *Results*: 1.The level of plasma FIB in defibrase group was remarkably declined after treatment whereas the bleeding events and other adverse reactions were not increased as compared with the control group. 2.There were no statistically significant differences at Clinically Neurological Deficits Scale of Stroke at 2 weeks, Barthel Index score between two groups. *Conclusion*: This study shows that defibrase appears safe and effective in degrading plasma FIB. This study does not show that clinical efficacy of defibrase is superior to those medicines being used at present for acute cerebral infarction.

【Key words】 Defibrase; Fibrinogen; Cerebral infarction

60年代末期,蛇毒制剂开始用于治疗周围血管疾病及深静脉血栓形成[1,2]。80年代初,国外开始将蛇毒制剂用于治疗急性缺血性脑卒中。国产降纤酶是在国内近20年广泛应用蛇毒制剂治疗缺血性脑卒中获得较满意临床疗效的基础上,按国家卫生部部颁标准提取的高纯度单组分的蛇毒制剂。我院参加由全国脑血管病防治研究办公室等4家单位主办的"降纤酶治疗急性脑梗死的临床再评价多中心前瞻性随机双盲对照研究"工作,共完成65例,现总结报道如下。

作者介绍:杨 琴(1970-),女,副教授,博士,研究方向:脑血管疾病和干细胞移植。

通讯作者:谢 鹏,男,教授,E-mail:pengxie58@gmail.com。

1 资料和方法

1.1 入选病例

自1998年2月至1999年5月入选病例总数共65例,均符合1995年全国第4届脑血管病会议制定的卒中诊断标准。降纤酶组33例,男18例,女15例,平均年龄63.8岁。对照组32例,男16例,女16例,平均年龄63.2岁。两组病例在性别、年龄、合并用药(主要为钙拮抗剂、活血化淤中药、降颅内压药和扩容药)等各项指标上都有很好的可比性($P>0.05$)。入选标准:发病在24h内的急性脑梗塞(入选者均经详细询问病史、神经系统检查、CT或MRI确诊脑梗死,排除出血性病灶);伴有明确的肢体瘫痪、肌力在0~Ⅳ级的非昏迷患者;年龄在35~80岁之间。对有明显出血倾向、妊娠、过敏体质、严重心肝肾功能障碍或心房纤颤、1周内用过纤溶药物或蛇毒类制剂、血压大于

180/120mmHg(1mmHg=0.133kPa)、经治疗持续不降者不予入选。终止治疗病例数降纤酶组5例,对照组1例。终止原因包括病情恶化、病人家属要求终止或转院、诊断失误等。3个月时失访者共11例,降纤酶组7例,对照组4例。

1.2 药品制作及质量控制

降纤酶及安慰剂由药厂统一制作包装,外观相同,每份按随机表编号区分。原料药及成品药均经中国药品生物制品检定所进行质量抽检合格。试验期间有严格的质量控制措施。

1.3 用药方案

随机、双盲、对照试验给药方案:病人按1:1的比例随机分入降纤酶治疗组和安慰剂对照组。降纤酶的剂量为首日10IU静脉滴注,以后隔日静脉滴注5IU。共用3次。安慰剂因在外观上与降纤酶无区别,故用药方法相同。治疗期间规定不能使用蛇毒类、溶栓类、抗凝类和血小板聚集抑制剂,其他合并用药不限。

1.4 观察指标

治疗前及用药后第2d、第4及第6d分别检测血浆FIB水平;治疗前和用药后第2d、第6d检测凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PA);用药前后检查肝、肾功能。终点观察指标包括:(1)卒中临床神经功能缺损程度评分(2周)(采用中国卒中量表,CSS)。(2)Barthel指数(3个月)。(3)药物副作用。

1.5 统计学方法

计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 及Wilcoxon秩和检验。所有统计计算均用SAS软件包完成。

2 结　果

2.1 临床疗效

治疗后14d降纤酶组与对照组卒中的临床神经功能缺损程度评分分别为17.43 ± 19.26及14.07 ± 11.14($P>0.05$);第3个月时Barthel指数分别为87.12 ± 16.07及75.71 ± 27.27($P>0.05$)。两组临床疗效比较,差异无显著性。

2.2 两组治疗前后血浆FIB水平的比较

血浆FIB水平在第1次用药后较治疗前明显下降($P<0.05$),而在第2及第3次给药后血浆FIB水平与第1次给药后比较无明显变化($P>0.05$)。治疗前FIB水平,两组比较差异无显著性(见表1)。

2.3 副作用

两组治疗前后PT、PA、肝、肾功无明显异常(因均正常故未列出)。

表1　两组血纤维蛋白原变化比较($\bar{x} \pm s$mg/dl)

	n	降纤酶组	n	对照组
治疗前	33	312.97 ± 69.33	30	358.33 ± 93.15
治疗第 2d	33	249.39 ± 78.34△	30	361.33 ± 88.62
治疗第 4d	33	255.15 ± 68.70△	30	365.00 ± 75.87
治疗第 6d	32	250.28 ± 84.32△	30	371.33 ± 90.89

3 讨　论

本研究结果显示,降纤酶治疗后血浆FIB水平下降程度明显高于对照组,治疗期间未增加出血事件及其他副作用,说明降纤酶是降低浆FIB有效且安全的药物。

根据国际临床试验的经验,血浆FIB降至1.3mg/L的病人组,第3个月时ADL的平均分数,较FIB大于1.3mg/L的病人组高20分。近期的较大样本研究将FIB的目标水平定为0.4 ~ 0.7mg/L。本研究在第1、2、3次给药后FIB的水平虽较治疗前明显下降,但均大于2.0mg/L。因此,有必要进一步摸索用药剂量及给药方案,以期在充分发挥降纤酶降低FIB作用的前提下,作出更客观的评价。

在本研究制定的降纤酶剂量及给药方案下,治疗2周后脑卒中临床神经功能缺损程度评分、有效率及第3个月时的Barthel指数计分,降纤酶组与对照组比较差异无显著性,但这并不足以否定降纤酶的治疗作用,可能与两组同时应用了目前治疗急性脑梗塞的一些常用药物有关。因此确切地评价应该是:在本研究方案下,降纤酶治疗后3个月时未显示出优于目前治疗急性脑梗死常用药物的临床疗效。

急性脑梗死具有复杂的病理生理过程,病因不同,病变的范围、部位及发病后就诊的时间也各异。因此,急性脑梗死的治疗需要针对性更强的措施。而降纤酶的主要作用是可诱发内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂(t-pA),使纤溶酶原激活成纤溶酶而降低血浆FIB浓度,抑制血小板聚集,降低血粘度,抑制红细胞聚集,增加红细胞的变形能力,改善脑血流状态[2-9]。那么,是否对发病时血浆FIB水平高的病人或是超早期使用则更为有效呢?由于本研究

(下转第 104 页)

物令人失望,并在试验动物模型中有很大变异,需要进一步研究的是针对这些制剂与低温联合证实其效果,尽管脑缺血和再灌注时信号转导通路和细胞内分子机制复杂,但在未来研究中应掌握其潜在的神经保护治疗策略。

参 考 文 献

[1] Bhardwaj A,Alkayed NJ,Kirsch JR,et al. Mechanisms of ischemic brain damage[J]. Curr Cardiol Rep,2003;5:160-167.

[2] Nussmeier NA.Review of risk factors for adverse neurologic outcome after cardiac surgery[J].J Extra Corpor Technol,2002;34:4-10.

[3] Nishijima MK,Koehler RC,Hurn PD,et al. Postischemic recovery rate of cerebral ATP,phosphocreatine,pH,and evoked potentials [J]. Am J Physiol,1989;257:H1860-1870.

[4] Sugawara T,Fujimura M,Noshita N,et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia[J]. Neuro Rx, 2004;1:17-25.

[5] Han HS,Yenari MA. Cellular targets of brain inflammation in stroke[J].Curr Opin Investig Drug,2003;4:522-529.

[6] Danton GH,Dietrich WD.Inflammation mechanisms after ischemia and stroke[J].J Neuropathol Exp Neurol,2003;62:127-136.

[7] Ding C,He Q,Li PA. Activation of cell death pathway after a brief period of global ischemia in diabetic and nondiabetic animals [J]. Exp Neurol,2004;188:421-429.

[8] Weigl M,Tenze G,Steinlecchner B,et al. A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as s sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2005;65:21-39

[9] Goyagi T,Bhardwaj A,Koehler RC,et al. Potent sigma 1-receptor ligand 4-phenyl-1-piperidine provides ischemic neuroprotection without altering dopamine accumulation in vivo in rats[J]. Anesth Analg, 2003;96:532-538

(上接第 86 页)

著,与文献报道中采用其他方法检测的结果相近[6],说明中枢神经系统感染时BBB功能有不同程度的损伤。结核性脑膜炎急性期C_{Alb}指数在25~71以上,BBB为重度损害,病毒性脑膜炎C_{Alb}指数在9~29,BBB为轻、中度损害,表明细菌感染时BBB损伤更加明显。因此测定C_{Alb}、C_{Alb}指数对结核性脑膜炎和病毒性脑膜炎的诊断、鉴别诊断及估计BBB损伤程度都具有重要意义。本研究还显示,结核性脑膜炎急性期C_{Alb}、C_{Alb}指数明显高于恢复期与对照组,同样具有差异性,说明结核性脑膜炎时病情越重,C_{Alb}、C_{Alb}指数水平越高,随着病情的缓解,C_{Alb}、C_{Alb}指数逐渐恢复正常,因此动态观察C_{Alb}、C_{Alb}指数水平对分析病情及判断预后有一定帮助,并可用来评估疗效果。

综上所述,C_{Alb}、C_{Alb}指数检测是反映中枢神经系统感染患者BBB有无实质性损害的一个较好的生化指标,其水平高低能在一定程度上帮助临床医生了解患者的病情和预后,具体应用时应结合病人的临床表现,病程等进行判断。

参 考 文 献

[1] Kieseier BC,Paul R,Koedel U,et al. Differential expression of matrix metalloproteniases in bacterial meningitis[J]. Brain,1999;122(8): 1579-1587.

[2] 罗春丽.临床检验基础[M]. 北京:人民卫生出版社,1997.192.

[3] 王 羽.全国临床检验操作规程[M].东南大学出版社,2006.342.

[4] Tibbling G,Link H,Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values[J]. Scand J Lab Invest,1997;37(5):385-390.

[5] 顾可梁.脑脊液检查的几个新问题[J]. 临床检验杂志,1998;16(3):187.

[6] 瞿琼香,林晓源,李增清,等.中枢神经系统感染患儿脑脊液白蛋白,α-巨球蛋白,免疫球蛋白测定及其临床意义[J].广东医学,1997;18(12):813.

(上接第 88 页)

病例数太少,只有待今后再深入研究。

参 考 文 献

[1] Dormandy J,Reid H. Controlled defibrination in the treatment of peripheral vascular diseases[J]. Angiology,1978;29:80-88.

[2] Bell WR,Ptney WP,Goodwin JE,et al. Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease[J].Lancet,1968;1:490-493.

[3] Hossmann V,Heiss WD,Bewermeyer H,et al. Controlled trial of ancrod in ischemic stroke[J]. Arch Neurol,1983;40:803-808.

[4] 崔建国,解龙昌,魏利华.降纤酶对脑梗死病人血液流变学及脑循环动力学指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007;5:590-592.

[5] 邱丽君,顾 青,汪维乐,等.急性脑梗死患者用药前后血浆生物分子的变化[J].上海交通大学学报(医学版),2007;27:333-335.

[7] Cole CW. Controlling acute ellevation of plasma fibrinogen with ancrod[J]. Cerebrovase Dis,1998;8(s1):29-34.

[8] The Ancrod Stroke Study Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction[J]. Stroke,1994;25:1755-1759.

[9] Sherman DG,Atkinson RP,Chippendale T,et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke[J]. JAMA,2000;283(18): 2395-2403.