维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)04-0477-03

降纤酶治疗急性脑梗死的临床再评价
——前瞻性随机双盲对照研究

杨 琴,承欧梅,彭国光,董为伟

(重庆医科大学临床学院神经内科,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:将在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10U,第2、3次剂量为5U,在发病24h内开始治疗。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(FIB)水平及发病3个月和1年时的病死率及脑卒中复发率。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天神经功能缺损程度评分、3个月时Barthel指数评分及病死率,降纤酶组与对照组比较差异无显著性。(3)随访1年时,两组病死率比较,差异无显著性,但卒中复发率对照组高于降纤酶组($P<0.05$)。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。其在适应证、治疗剂量、给药方法及用药时限等方面与临床疗效的关系有待进一步研究。

【关键词】降纤酶;纤维蛋白原;脑梗塞

【中国图书分类法分类号】R741 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-04-28

Reassessment of defibrase in treatment of cerebral infarction

YANG Qin, et al

(*Department of Neurology, College of Clinical Medicine, 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 10U or placebo 250ml of normal saline within 24 hours of stroke onset. Subsequent infusions of defibrase 5U or placebo were given on the third and the fifth day respectively. The end points included Clinically Neurological Deficits Scale of Stroke, Barthel Index, fatality rate of stroke in 3 months and 12 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 event and other adverse reaction 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 and fatality rate at 3 months between two groups. (3)The recurring rate of stroke in control group was higher than that in defibrase group at 12 months($P<0.05$). *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 used at present for acute cerebral infarction. It is necessary to carry out further study on the relations between clinical efficacy and the dose of defibrase, protocol of drug administration and indication.

【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。较早的小样本临床试验结果已证实了它的安全性,并有降低血浆FIB、血粘度和改善脑血流量的作用[3,4]。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

作者介绍:杨 琴(1970-),女,主治医师,硕士,主要研究方向:脑血管疾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

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。

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。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。入选标准:发病在 24h 以内的急性脑梗死;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 年时随访到 48 例,随访率为 88%,降纤酶组和对照组分别为 25 例、23 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。降纤酶的剂量为首次 10U,以后隔日静脉滴注 5U,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 2、第 4 及第 6 天分别检测血浆 FIB 水平;治疗前和用药后第 2、第 6 天检测凝血酶原时间(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)。(2)Barthel 指数(3 个月)。(3)病死率(3 个月、1 年)。(4)卒中复发率(1 年)。(5)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 14 天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($P>0.05$);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 两组治疗前后实验室指标的比较

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 天给药后血浆 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、PT、PA 两组比较差异无显著性(见表 1)。

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
P 值(△与治疗前比)		<0.001		>0.05

2.3 12 个月时随访结果

降纤酶组 2 例复发脑卒中,对照组 5 例复发,复发类型均为缺血性脑卒中,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。

2.4 死亡病例

治疗后 3 个月内死亡病例数,降纤酶组 0 例,安慰剂组 1 例,两组比较无明显差异。治疗后 12 个月时随访结果,降纤酶组和安慰剂组又分别死亡 1 例和 1 例。差异仍无显著性。主要死因为合并肺部感染,脑卒中复发或心、肾功能衰竭。

2.5 副作用

两组均未见出血、肝肾功能损害等副作用。

3 讨 论

本研究结果显示,降纤酶治疗后血浆 FIB 水平

维普资讯 http://www.cqvip.com

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，说明降纤酶是降解血浆 FIB 有效且安全的药物。

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 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。由于两组同时应用了目前治疗急性脑梗塞的一些常用药物，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。值得注意的是，1 年时随访结果显示，降纤酶组脑卒中复发率低于对照组，且有统计学意义。其原因可能是降解血浆纤维蛋白原，并使所生成的血浆纤维蛋白单体、多聚体易于分解，促使其降解产物在血中迅速消失；此外它还能诱发 t－PA 的释放[2]，增强 t－PA 活性，促进血栓溶解，同时抑制血小板及红细胞的聚集，降低血管阻力，从而降低血液粘稠度[2~6]。

急性脑梗死具有复杂的病理生理过程，病因不同，病变的范围和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降解 FIB，抑制血小板聚集，降低血粘度，改善脑血流状态[2~6]。那么，是否对发病时血浆 FIB 水平高的病人更为有效呢？由于本研究病例数太少，只有待今后再深入研究。

根据国际临床试验的经验，血浆 FIB 降至 1.3mg/L 的病人组，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。

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, Pitney WP, Goodwin JE. 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] 去纤酶临床研究协作组. 去纤酶治疗闭塞性血管病 333 例临床报告[J]. 中华医学杂志, 1982; 62: 324－327.

[5] Cole CW. Controlling acute ellevation of plasma fibrinogen with ancrod[J]. Cerebrovase Dis, 1998; 8 Suppl 1: 29－34.

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

(上接第 476 页)

1999; 30: 1591－1597.

[5] Yamamoto K, Roshimine T, Ranagihara T. Cerebral ischemia in rabbit: a new experimental model with immunohistochemical investigation[J]. J cereb Blood Flow Metab, 1985; 5: 529－536.

[6] Petroff OAC, Graham GD, Blamire AM, et al. Spectroscopic imaging of stoke in humans: histopathology correlates of spectral changes[J]. Neurology, 1992; 42: 1349－1354.

[7] Barker PB, Gillaard JH, Vanzijl PCM, et al. Acute stroke: Evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging[J]. Radiology, 1994; 192: 723－732.

[8] Parsons MW, Li T, Barber PA, et al. Combined iH MR spectroscopy and diffusion－weighted MRI improves the prediction of stroke outcome[J]. Neurology, 2000; 55(4): 498－505.

[9] Fisher M, Prichard JW, Warach S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke[J]. JAMA, 1995; 274(11): 908－911.

[10] Saunders DE, Franklyn A, Boogaart AD, et al. Continuing ischemic damage after acute middle cerebral artery infarction in human demonstrated by short－echo proton spectroscopy[J]. Stroke, 1995; 26(6): 1007－1013.

[11] Gideon P, Henriksen O, Sperling B, et al. Early time course of N－acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke [J]. Stroke, 1992; 23(11): 1566－1572.