巴曲酶治疗 84例急性缺血性脑卒中的疗效分析

李道佩^a, 黄巧莲^b (广东省中山市小榄人民医院, a.药剂科, b.儿科, 广东 中山 528415)

摘要:目的 观察东菱迪芙(巴曲酶)对急性缺血性脑卒中(AIS)的治疗效果及其对血液流变学的影响。方法 对168例急性缺血性脑卒中随机分成东菱迪芙治疗组(84例)和不使用东菱迪芙的对照组(84例)。两组患者均于治疗前和治疗后1周作神经功能缺损评分,结合治疗后患者的病残程度,评定临床疗效;同时作凝血功能和血液流变学等实验检测。结果 早期静脉滴注东菱迪芙治疗 AIS安全、有效,总有效率为98.32%,明显高于对照组62.31% ($P < 0.01$)。结论 东菱迪芙能明显降低 AIS患者血黏度和血浆纤维蛋白原水平,可作为 AIS早期降纤治疗的一种有效方法。

关键词:急性缺血性脑卒中;药物疗法;血液流变学

中图分类号: R972 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)08-0727-03

Clinical confirm the efficacy of Batroxobin(DF-521) injection in the treatment of Acute ischemic stroke

LI Dao-pe^a, HUANG Qiao-lian^b (a. Department of Medicament, b. Department of Pediatrics, Xiaolang People Hospital, Guangdong Zhongshan City, Zhongshan 528415, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Testing the batroxobin(DF-521) to the Acute ischemic stroke (AIS) treatment result and its to blood rheology influence. **METHODS** 168 examples of Acute ischemic stroke stochastically divides into the batroxobin treatment group (84 examples) and does not use the batroxobin control group (84 examples). Two group of patients and treat the latter 1 week before the treatment to make the nerve function damage to grade, Union treatment future trouble sick and disabled degree, Evaluates the clinical curative effect; At the same time makes experiment and so on hemoglutation function and blood rheology exam ins. **RESULTS** Dropping the batroxobin early to treat the AIS security, to be effective, The total effectiveness is 98.32%, is higher than control group 62.31% ($P < 0.01$). **CONCLUSION** The batroxobin to be able obviously to reduce the AIS patient blood viscosity and the blood plasma fibrinogen level, May fall the filament treatment as the AIS early time one effective method.

KEY WORDS: acute ischemic stroke; phamacotheapy; blood rheology

多项试验表明,东菱迪芙具有广泛的生物学效应,除降解血浆纤维蛋白原外,还能促进组织型纤溶酶原激活剂释放,削弱纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)作用,从而使纤溶酶原转变为纤溶酶,而发挥溶栓作用^[1]。脑卒中是我国仅次于癌症的第2位致死性疾病。在各类脑卒中中,急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)占60%~85%。AIS早期的降纤治疗尤为国内外学者所关注。笔者采取回顾性总结病历,现将我院近年符合本实验入选条件的AIS患者168例报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1.1.1 病历入选条件 ①起病6~72 h,年龄<80岁;②脑CT扫描排除颅内出血;③意识清楚或轻度嗜睡;④瘫痪肢肌力≤IV级;⑤首次发病或曾发病无后遗症者。

1.1.2 排除条件 ①脑出血或蛛网膜下腔出血及出血性脑梗死者;②有其他系统活动性出血疾病或出血倾向者;③严重肝、肾功能损害者;④血小板 $< 60 \times 10^9/L$ 者;⑤术后7 d之内者;⑥患者或其家属不同意使用该药者。

1.1.3 有效入选的病历

经筛选,符合上述入选条件的病历(2003年4月至2005年8月)168例,分为两组,其中东菱迪芙治疗组84例,未使用东菱迪芙治疗的对照组84例。两组均符合上述入选及排除条件,且在性别、年龄、神经功能缺损等疾病严重程度方面均无明显差异,见表1。

表1 两组AIS患者临床资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Two group of AIS patient clinical materia($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别 (M/F)	年龄/岁	神经功能 缺损评分/分	病程/h
治疗组	84	45/39	47.75 ± 10.37	13.74 ± 8.52	46.31 ± 34.56
对照组	84	44/40	48.03 ± 9.71	13.59 ± 6.47	45.56 ± 33.75
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 治疗方法

治疗组和对照组均采用复方丹参注射液作为基础治疗,即复方丹参30 mL加入生理盐水250 mL中静脉注射,每日1次,持续15 d。治疗组:入院后立即给予东菱迪芙(巴曲酶,日本东菱公司生产)10BU溶于100 mL生理盐水,静脉

滴注, 0.5 h滴注完毕; 第3天, 第5天分别使用东菱迪芙 5BU, 方法同前。对照组: 不使用东菱迪芙。

1.3 疗效评定

分别在治疗前和治疗后第7天, 用欧洲卒中中评分法 (European stroke scale, ESS), 对患者的神经功能缺损程度进行评分, 并根据治疗前后患者神经功能缺损评分的变化, 结合患者总的生活能力状态 (病残程度) 评定疗效: ①基本痊愈: 神经功能缺损评分减少 91% ~ 100%, 病残程度为 0 级; ②显著进步: 神经功能缺损评分减少 46% ~ 90% (21 分以上), 病残程度 1 ~ 3 级; ③进步: 神经功能缺损评分减少 18% ~ 79%, 45% (8 ~ 21 分); ④无变化: 神经功能缺损评分减少或增加在 17% 以内 (< 8 分); ⑤恶化: 神经功能缺损评分增加 18% 以上 (> 8 分)。实验室指标: 所有患者均在治疗前和治疗后第7天采血, 进行血常规、肝肾功能、血小板计数 (PC)、出血时间 (BT)、凝血时间 (CT)、凝血酶原时间 (PT)、凝血活酶时间 (KPTT)、红细胞压积 (Hct)、血液流变学和血浆纤维蛋白原水平 (Feb) 测定, 并分别统计两组患者治疗前后上述各项指标的变化。

1.4 统计学处理

本组资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异, $P < 0.01$ 为有极显著性差异。

表 3 东菱迪芙对 AIS 患者凝血功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Batroxobin (DF-521) to hemoglutination function influence ($\bar{x} \pm s$)

组别	PC/ $\times 10^9/L$	BT/min	CT/min	PT/s	KPTT/s
治疗前	190.47 $\pm$ 63.93	1.21 $\pm$ 0.15	2.02 $\pm$ 0.43	14.53 $\pm$ 1.94	44.19 $\pm$ 1.97
治疗后	200.17 $\pm$ 52.06	1.15 $\pm$ 0.22	2.14 $\pm$ 0.36	13.96 $\pm$ 1.86	45.63 $\pm$ 1.74
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2.3 对血液流变学影响

治疗前后血浆黏度、全血高切黏度显著降低; 治疗前后全血低切黏度和纤维蛋白原水平显著降低。见表 4。

表 4 东菱迪芙对血液流变学影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Batroxobin (DF-521) to blood rheology influence ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	P 值
Hct/%	46.96 $\pm$ 4.49	44.16 $\pm$ 3.67	> 0.05
血浆黏度	2.08 $\pm$ 0.29	1.67 $\pm$ 0.15	< 0.05
全血高切黏度	7.56 $\pm$ 1.08	5.74 $\pm$ 0.95	< 0.05
全血低切黏度	13.57 $\pm$ 2.58	8.91 $\pm$ 1.38	< 0.01
Feb/g $\cdot$ L ⁻¹	4.56 $\pm$ 0.91	2.52 $\pm$ 0.45	< 0.01

3 讨论

AIS 不是单一疾病, 而是一组包括不同病因、不同严重程度、不同临床转归的疾病的总称, 决定病情轻重和预后的主要因素是闭塞血管的大小, 梗死灶的范围、位置, 侧支循环的代偿能力, 以及继发脑水肿、颅高压、脑疝等造成脑损害的严重程度。WHO 在《卒中——1989》中指出: “迄今为止, 还没有任何动物模型中的手术或药物, 对脑梗死已经发生后都能取得一律的疗效”。目前在全国乃至全世界对 AIS 的治疗还没有一个完全统一的标准, 一般认为目前对 AIS 唯一的治疗

2 结果

2.1 治疗效果

两组的显效率和总有效率经卡方检验有显著性差异 ($\chi^2 = 6.141, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组 AIS 患者临床疗效比较 [n(%)]

Tab 2 Two group of AIS patient clinical curative effect comparison [n(%)]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	总有效率/%
治疗组	84	42(50.00)	31(36.90)	9(10.71)	2(2.38)	98.32
对照组	84	20(23.81)	15(17.86)	16(19.05)	33(39.29)	62.31
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

东菱迪芙治疗 AIS 的疗效与治疗时间窗有关。在治疗组 42 例基本痊愈的患者中, 21 例从发病到滴注东菱迪芙的时间不到 48h; 治疗组 84 例 AIS 患者中 9 例临床诊断进展型卒中, 经静滴 2 次东菱迪芙后, 病情进展得到有效控制。

2.2 不良反应

东菱迪芙静脉点滴十分安全。治疗组 84 例 AIS 患者应用东菱迪芙, 无 1 例患者出现过敏、上消化道出血和脑出血等不良反应, 也无 1 例在用药期间出现肝、肾功能损害。东菱迪芙对 AIS 患者的凝血功能无明显不良影响, 见表 3。

方法是溶栓治疗, 其余用药都是预防再发和全身保护性治疗。但近年来对 AIS 的治疗研究取得了显著的成果。

AIS 的发病原因主要是体内有血栓形成。而血栓形成与血液流态密切相关, 而血黏度是血液流变学主要参数之一^[2], 其大小主要取决于血球压积和血浆黏度大小, 而血浆黏度的大小又主要决定于血浆纤维蛋白原等的含量^[3]。本资料中 50 例脑梗塞患者的血液血浆黏度、红细胞压积、血浆纤维蛋白原均明显增高, 因此寻求降低血浆黏度并且有效降低纤维蛋白原的药物很重要。东菱迪芙是一种治疗脑梗塞的药物, 能降低血中纤维蛋白原的含量, 静脉给药后, 能降低全血黏度、血浆黏度, 使血管阻力下降, 增加血流量^[4]。东菱迪芙 (巴曲酶) 是从中南美洲的响尾蛇科毒蛇的毒液中提取的一种高纯度类凝血酶样物质, 它选择性地作用于血浆纤维蛋白原 A α 链末端的精氨酸、甘氨酸之间的肽键, 使纤维蛋白原分解为纤维蛋白单体, 增加纤溶酶原激活剂的释放, 从而降低血液中纤维蛋白原水平^[5]。多项实验资料表明巴曲酶具有广泛的生物学效应, 除降解血浆纤维蛋白原、促进 t-PA 释放外, 还具有降低血黏度、降低外周血管阻力和扩张冠状动脉等作用, 故适用于急性脑梗死、心肌梗死及高凝状态的患者。

新近的研究发现, 纤维蛋白原水平和凝血酶活性与脑

缺血后的微循环障碍关系密切,并参与诱导神经细胞凋亡和神经胶质细胞增生,而降纤治疗可以明显减轻缺血后脑损伤。我们对上述病历总结结果表明东菱迪芙治疗 AIS 既有效又安全,对早期 AIS 患者的临床疗效尤为突出。东菱迪芙能显著降低 AIS 患者血浆黏度、全血黏度和血浆纤维蛋白原水平,其中降低血浆纤维蛋白原的作用尤为明显,改善了脑循环,增加了脑组织的供血、供氧。这一结果也充分提示该药的疗效与降纤作用关系密切。有文献报道,应用东菱迪芙还可以明显抑制纤维蛋白原在血管周围的沉积^[6]。此外,尚有研究表明东菱迪芙对缺血性神经元有保护作用,是缓解氧自由基损伤的结果^[7-8]。通过临床验证,我们认为东菱迪芙治疗 AIS 能有效改变患者的血液血流变指标,降低血栓形成,对 AIS 患者安全有效。

参考文献

- [1] HALVORSEN S, KJONSBERG O H, GODD H C. The stimulatory effect of soluble fibrin on plasminogen activation by tissue plasminogen activator. *Thromb Res*, 1991, 61: 453.
- [2] QIAN G Q. In the capillaries blood changes [M]. Sees: Chen Wen-jie, Tian Niu, Chief Editor. *Microcycle fundamental research and application*. Beijing: Hygienic peoplepress, 1997,

1191-2101.

- [3] FEN C Y, RONG S Y, LI Z N, *et al*. Apoplexy patient's whole blood viscosity and blood ingredient [J]. *Microcycology Magazine*, 1994, 4(2): 26-271.
- [4] SONG Y M, WANG Q Y. Batroxobin treatment brain stem dies the blood to change the target the comparison research [J]. *Chinese Blood Rheology Magazine*, 2000, 10(2): 113.
- [5] CHEN Q T. Batroxobin (DF-2521) treats acute brain stem dies the clinical research [J]. *Stroke and Nerve Disease Magazine*, 1996, 13(4): 213-215.
- [6] INOUE A, KOH C S, SHIMADA K, *et al*. Suppression of cell2 transferred experimental autoimmune encephalomyelitis in defibrinated Lewis rats [J]. *J Immunol*, 1996, 71: 131-136.
- [7] SHAN S B, LU D Y, XIAO A Y, *et al*. Batroxobin lacks the blood to the big mouse brain to pour into the damage protective function mechanism again the research [J]. *Clinical Neurology Magazine*, 1997, 10: 270-273.
- [8] HUAN Y H, WANG F Z, KUAN P G, *et al*. Batroxobin uses to the sea agate piece oxygen deficit damage protection [J]. *Stroke and Nerve Disease Magazine*, 1997, 14(6): 325-326.

收稿日期: 2006-05-23