

尤瑞克林治疗急性大灶脑梗死的疗效观察

马莉琴, 温德树, 谢姚屹, 吴志武, 兰晓艳, 丘宇, 宋玲玲

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:20133138)

作者单位: 530003 广西, 南宁市第三人民医院神经科

作者简介: 马莉琴(1968-), 女, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病的诊治。E-mail: mys0712@163.com

[摘要] **目的** 观察尤瑞克林治疗急性大灶脑梗死的临床疗效。**方法** 选择急性大灶脑梗死患者 97 例, 按随机数字表法分为治疗组($n=50$)和对照组($n=47$)。两组给予相同的基础治疗, 治疗组同时给予尤瑞克林 0.15 PNA 单位微泵静注, 1 次/d, 疗程 14 d。观察两组患者病死率及治疗 21 d 后梗死灶体积变化, 评定两组患者在治疗前后的神经功能缺损程度。**结果** (1) 治疗组 50 例患者, 退出 1 例, 死亡 3 例, 病死率为 6.0%; 对照组 47 例患者, 死亡 10 例, 病死率为 21.3%, 两组病死率差异有统计学意义($P<0.05$)。(2) 治疗前两组患者 CT 脑梗死灶体积差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗 21 d 两组患者 CT 低密度灶体积较治疗前均有缩小, 治疗组较对照组改善更为明显, 组间差异具有统计学意义($P<0.05$); (3) 神经功能缺损评定: 治疗前及治疗 21 d 两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 除 1 例因合并使用 ACEI 类降压药而导致血压骤然下降, 停用并对症处理后改善。治疗组观察期间未发生明显不良反应。**结论** 尤瑞克林能够有效降低大灶脑梗死患者的病死率, 明显减小脑梗死体积, 但患者近期(21 d)神经功能未见明显改善, 远期疗效有待进一步观察。

[关键词] 大灶脑梗死; 尤瑞克林; 疗效

[中图分类号] R 743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)11-0985-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.11.08

The clinical effect of Urinary Kallidinogenase in treatment of large-scale acute cerebral infarction MA Li-qin, WEN De-shu, XIE Yao-yi, et al. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Nanning City, Guangxi 530003, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of Urinary Kallidinogenase in the treatment of large-scale acute cerebral infarction. **Methods** Ninety-seven patients with large-scale acute cerebral infarction were randomly divided into two groups; the treatment group($n=50$) and the control group($n=47$). Both of the two groups were treated with a basic therapy, and the treatment group was administrated additional intravenous injection of Urinary Kallidinogenase 0.15 PNAU per day for 21 days. The clinical efficacy, the mortality rate, and the cerebral infarction area and NIHSS(the National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) were compared between the two groups.

Results (1) In the treatment group, 1 case missed, 3 cases died, and the mortality rate was 6.0%. In the control group, 10 cases died, and the mortality rate was 21.3%. There was a significant difference in the mortality rate between the two groups($P<0.05$). (2) There was no significant difference in the change of the infarction area between two groups before the treatment($P>0.05$). After the treatment, the infarction areas shrank in both of the two groups compared with those before the treatment, and these improved more obviously in the treatment group than those in the control group($P<0.05$). (3) There were no significant differences in the scores of NIHSS between the groups before and 21 days after the treatment($P>0.05$). One case occurred a sudden drop in blood pressure because of the combining use of ACEI class of antihypertensive drug, whose symptoms were improved by withdrawing the drug and symptomatic treatment. Except for this case, no obvious adverse reactions occurred in the treatment group. **Conclusion** Urinary Kallidinogenase can effectively reduce the mortality rate and significantly decrease the cerebellar infarction volume in the treatment of large-scale acute cerebral infarction, but it can not obviously improve NIHSS within 21 days after the treatment. The long-term curative effect of Urinary Kallidinogenase remains to be studied.

[Key words] Large-scale cerebral infarction; Urinary Kallidinogenase; Clinical effect

大灶脑梗死救治难度大,病死率及致残率均很高。提高大灶脑梗死的救治成功率,减轻其残障率是值得深入研究的课题。尤瑞克林(凯立康)是近年上市的国家一类新药,主要适应证是急性缺血性脑卒中。我们于2013-01~2015-10使用尤瑞克林治疗大灶脑梗死,观察患者病死率、神经功能改善程度及梗死灶体积变化,并观察其安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013-01~2015-08我院神经内科住院治疗的大灶脑梗死患者97例,按随机数字表法分为治疗组50例和对照组47例。治疗组男32例,女18例;年龄40~76(61.5±12.7)岁;起病至入院时间4~36(16.7±8.3)h;伴有高血压病25例,糖尿病11例,冠心病6例,高脂血症27例;既往史积分(3.92±1.51)分,伴发病积分(4.02±1.51)分,治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分(13.26±3.89)分;Glasgow昏迷量表(GCS)评分(12.7±2.1)分。对照组47例,男30例,女17例;年龄43~78(63.5±10.2)岁;病程3~48(11.3±8.9)h;伴有高血压病22例,糖尿病12例,冠心病4例,高脂血症28例;既往史积分(3.42±1.58)分,伴发病积分(3.81±1.38)分,治疗前NIHSS评分为(12.78±3.22)分;GCS评分(12.3±1.7)分。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 (1)符合2010年中华医学会神经病学分会颁布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》的诊断标准^[1],并经头颅CT或MRI检查证实的幕上急性大灶脑梗死患者;(2)大灶脑梗死的定义参照中国脑血管病防治指南的脑梗死结构性影像(CT)分型标准^[2],超过一个脑叶,梗死灶最大径5cm以上;(3)发病48h以内入院;(4)首次发病或虽非首次发病但未遗留任何神经功能缺损的症状和体征;(5)未进行溶栓治疗;(6)无重要器官(心、肺、肝、肾)功能障碍,无严重基础疾病,如恶性肿瘤。

1.3 治疗方法 两组患者均进入由神经内科、神经外科、重症监护、神经康复等多学科合作卒中平台治疗。遵循中国急性缺血性脑卒中诊治指南,两组均予改善脑血循环、神经保护、抗脑水肿等治疗(基本药物包括疏血通、阿司匹林肠溶片或氢氯吡格雷、阿托伐他汀钙、依达拉奉、甘露醇等)。治疗组同时给予注射用尤瑞克林(凯立康,广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字H20052065)0.15PNA单位加入0.9%氯化钠注射液50ml中微泵静注30min,

1次/d,疗程14d。除尤瑞克林外,两组患者同期治疗措施相同。

1.4 评定指标 (1)影像学表现:分别在治疗第1天、第21天查头颅CT(西门子公司,型号SOMATOM Emotion 16)由对治疗分组不知情的放射科医师统计脑梗死灶体积。梗死灶体积计算公式^[3]为 $V = ABC\pi/6$ [A,CT所显示低密度灶或软化灶最大直径;B,与A在同一CT层面并垂直于A的直径;C,低密度灶或软化灶CT层数(层厚10mm); π 为圆周率]。(2)神经功能缺损程度评价:分别于治疗第1天、第21天时采用NIHSS进行神经功能缺损程度评价,分值越高,神经功能缺损程度越重。(3)不良反应观察:两组分别于治疗前和治疗后14d检查血、尿常规,肝肾功能、凝血功能、血糖、心电图,监测血压,观察并记录各种与治疗相关的不良反应。

1.5 统计学方法 应用SPSS12.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病死率比较 治疗组50例患者,因不良反应退出治疗1例,死亡3例,病死率为6.0%;对照组47例患者,死亡10例,病死率为21.3%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.872, P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后CT脑梗死灶体积的变化比较 治疗前两组患者CT脑梗死灶体积差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗21d两组患者CT低密度灶体积较治疗前均有缩小,治疗组较对照组改善更为明显,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后CT脑梗死灶体积的变化比较[($\bar{x} \pm s$),cm³]

组别	例数	治疗前	治疗21d
治疗组	50	56.20±5.65	48.74±5.25
对照组	47	54.78±6.28	51.26±5.43
t	-	1.176	2.332
P	-	0.190	0.010

2.3 两组治疗前后NIHSS评分比较 治疗前及治疗21d两组患者NIHSS评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较[($\bar{x} \pm s$),分]

组别	例数	治疗前	治疗21d
治疗组	50	13.86±3.83	12.93±2.75
对照组	47	14.78±3.92	13.77±3.28
t	-	1.173	1.375
P	-	0.190	0.170

2.4 两组不良反应比较 治疗前后两组病例监测血尿常规、肝肾功能、血糖和心电图等均未见明显改变;治疗组1例患者在静滴尤瑞克林过程中出现脸部发热、心慌等症状,症状轻,经放慢输注速度及对症处理后症状消失;1例出现注射肢体皮肤瘙痒,未见明显皮疹,予抗过敏治疗症状改善;1例患者入院前一直服用依那普利,急性脑梗死入院后分入治疗组,使用尤瑞克林静滴15 min后出现剧烈呕吐,面色苍白、神志模糊,血压下降至85/50 mmHg,立即停用尤瑞克林并予升压、扩容等处理后症状迅速缓解,血压恢复正常,无不良后果,患者要求退出试验。

3 讨论

3.1 脑梗死是常见的脑卒中类型,是因病致残的主要原因,急性大灶脑梗死是由于主干闭塞而造成供血区域脑组织缺血、缺氧而发生神经细胞的坏死,患者往往具有意识障碍、脑水肿和颅内压增高征象,是脑血管病中的危重症,急性期脑疝形成是其死亡原因。早期溶栓治疗是恢复缺血区血流灌注的重要治疗措施,其疗效已获得了循证医学的支持,但溶栓治疗有严格的治疗时间窗,临床应用受到限制,对于错过溶栓治疗时间窗的脑梗死患者,及时有效促进侧支循环开放、挽救缺血半暗带及神经保护是主要的治疗措施。

3.2 注射用尤瑞克林是从新鲜男性尿液中提取的一种由238个氨基酸组成的糖蛋白,又称为人尿激肽原酶,它能将激肽原转化为具有血管活性的激肽和血管舒张素,而选择性扩张脑细小动脉,同时促进缺血区新生血管的生成^[4]。缺血动物模型中也证实尤瑞克林能够促进新生血管形成及侧支循环开放,保护内皮细胞功能,提高内皮细胞存活率,减少炎症细胞浸润,缩小梗死面积及减轻脑水肿,能够促进神经胶质细胞向缺血区的迁移,保护因缺血濒临坏死的神经细胞^[5,6]。本研究应用尤瑞克林治疗急性大灶脑梗死,显示治疗组病死率为6.1%,对照组病死率为21.3%,治疗组病死率低于对照组,差异具有统计学意义;治疗21 d后治疗组脑梗死体积较对照组显著缩小,两组比较差异均有统计学意义。本研究结果提示常规药物联合尤瑞克林治疗可降低急性大灶脑梗死的病死率,并显著缩小脑梗死体积。

3.3 近年来临床研究表明,尤瑞克林可以改善脑梗死患者的神经功能缺损,但这些临床研究的对象多为轻中度脑梗死患者^[7,8]。在本研究中,应用尤瑞克林治疗急性大灶脑梗死患者,结果提示治疗21 d

两组神经功能评分比较差异无统计学意义,考虑可能由于梗死灶面积大,神经功能缺损严重,治疗后虽梗死体积有缩小但神经功能的改善在短期内仍难以有根本性逆转。目前本研究仅观察近期疗效,长期疗效尚有待进一步观察。

3.4 本研究中我们观察到治疗组治疗前后实验室指标(如血常规、肝肾功能、出凝血时间等指标)均无明显变化。1例合并使用ACEI类降压药,在静脉输注尤瑞克林过程中出现血压骤然下降。血管紧张素转换酶属于激肽酶II,能迅速水解缓激肽,故ACEI能增加血液激肽浓度和增强缓激肽的降压作用^[9]。因此,特别提示在输注过程中需要密切监测血压,避免同时应用ACEI类降压药,确保患者用药安全。

3.5 本研究结果表明,尤瑞克林治疗急性大灶脑梗死可降低病死率,提高生存率,并显著缩小脑梗死体积,且安全性较好,大多数患者可以耐受,值得临床应用。本研究显示尤瑞克林对患者的近期神经功能改善未显示明显优势,但目前本研究仅观察近期疗效,长期疗效尚有待进一步观察,且本文选择的样本量有限,有待继续扩大样本,以期作出更客观、全面评价。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- 2 饶明刚, 主编. 中国脑血管病防治指南(试行版)[M]. 北京: 卫生部办公厅印发, 2005; 30-32.
- 3 Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes[J]. Stroke, 1996, 27(8): 1304-1305.
- 4 秦东, 张军峰, 张蓬勃, 等. 尤瑞克林对大鼠局灶性脑缺血半暗带脑血流量影响的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(7): 413-416.
- 5 屈志炜, 苏丹, 张丽英, 等. 凯力康对大鼠局灶性脑缺血的实验研究[J]. 中国处方药, 2005, 44(11): 73-75.
- 6 Xia CF, Yin H, Bodongan CV, et al. Kallikrein gene transfer protects against ischemic stroke by promoting glial cell migration and inhibiting apoptosis[J]. Hypertension, 2004, 43(part2): 452-459.
- 7 张利萍, 侯小艳, 是明启. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(3): 182-183.
- 8 温德树, 马莉琴, 吴志武, 等. 尤瑞克林对不同结构性影像类型进展性脑梗死治疗90天的疗效分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(3): 202-205.
- 9 丁德云, 吕传真, 丁关萍, 等. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死多中心随机双盲安慰剂对照试验[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(5): 306-310.