

血栓形成与尿激酶

曹 华 棣 译

305-53

连云港

连云

绪 言

本书为于1975年10月30日——11月1日在意大利罗马召开的尿激酶国际会议论文集。由编者等组织，Serono协会刊行。

由于晚近，尿激酶在各国用于溶栓治疗并迅速发展。故本论文集的刊行是适时的，

以往虽曾有散在个别的有关尿激酶的报导，但将此药剂所积累的知识收集在一起，还是首次。在有关提纯、生化、作用、药理以及医学临床应用等方面，将提供良好的情报资源。鉴于对尿激酶的兴趣，日益浓厚，本文献将为有志于此课题的研究家和医学生们服务。

《血栓形成和尿激酶》内容简介

尿激酶为近数年发展的血栓溶解新药，其最大优点为无抗原性，所以在机体内不会像链激酶，溶栓酶等其他栓塞溶解物质所造成的抗原抗体反应，也不会像抗凝疗法那样造成不可制止的出血，安全可靠，疗效卓著，大量应用，也不会造成严重的合并症。该药原系由人体尿提纯制备，不仅耗资昂贵而且提纯其少，在研究和治疗应用上受到很大限制。最近通过组织培养及化学合成，产量大增，纯度提高，价格急剧下降，国内亦有自制产品，所以在临床治疗在研究各方面广泛的应用已有可能。惜国内尚无此专著，即国外亦甚罕见。1975年10月—11月在意大利罗马召开尿激酶的专题会议，收集英美意法西德比利时瑞士、瑞典等各国论文多篇，1977年由意英美等国编辑出版此论文集。

本书由世界各国专家执笔，集中体现重要研究中心的研究成果及治疗经验，可以说集世界之大成。尤其是作者之一的Sherry氏其导师，即为链激酶的发现者Tillett教授，其本人又是事业的继承者和发展者，在导师的基础上发展了尿激酶在临床的应用，理论结合实际，实验结合临床，作了较详细的阐述对教学研究人员、各科医生及医学院校学生实为不可多得的参考书，故于阅读之余将其译出以享更为广泛的读者并作自勉。因业余时间 and 精力均有一定限制，且科学发展，日新月异，不容拖延，加之译者中外文水平不高，很难达到满意的境地，但经自己反复校阅核对自信在文章的科学性方面尚无大的出入，但翻译的技巧，文字的简练通顺和优美方面只能放在第二位，首先保证前者，如蒙指正，译者自感幸甚。

译 者

勘 误 表

页 行	误	正
目录 4	溶 纤	纤 溶
简介 6	其 少	甚 少
简介 8	治疗在研究	治疗和研究
4 12	输 液	输 注
8 15	定量测	定量测定
21 4	所得其高度	所得具高度
24 3	纤溶性	纤溶活性
28 倒 3	列于表 II	列于表 IV
39 15	大多数血因子	大多数凝血因子
41 11	静脉栓形成	静脉栓塞形成
45 11	19554	1954
54 9	静 胀	静 脉
54 13	纤维旦溶解	纤维旦白溶解
56 倒 6	PC^2O_2	PCO_2
65 10	表 III	表 IV
66 6	法 疗	疗 法
71 10	静脉阻塞	动脉阻塞
71 倒 4	在第 VII 组	在第 IV 组
72 倒 2	眼球图象	眼底图象
74 8	视网膜栓塞形成	视网膜静脉栓塞形成
79 15	尿激酶的病人	尿激酶治疗的病人
83 倒 6	压在正常	压力在正常
111 倒 5	一位科医生	一位外科医生
111 倒 2	2 1/2 小服后	2 1/2 小时后

目 录

治疗性血栓溶解：今昔及未来 S. Sherry〔美〕	(1)
纤维蛋白溶解的生理学 T. Astrup〔荷〕〔美〕	(11)
抗纤维蛋白溶解 S. Cocchei 等〔意〕	(25)
在伴有原发或继发纤溶系统的致活作用的临床状况下的 溶纤酶原转化和纤溶酶—抗纤溶酶复合物的形成 D. Cilen等〔比〕	(37)
尿激酶治疗：序言 S. Sherry〔美〕	(41)
尿激酶在肺血栓栓塞的治疗 W. R. Bell〔美〕	(44)
以限制剂量的尿激酶作局部灌注 L. R. Edward〔英〕	(54)
深静脉血栓形成的血栓溶解疗法 Sharma等〔美〕	(60)
阻塞性视网膜膜血管疾患抗凝剂及血栓溶解剂的应用 H. C. Kwaan等〔美〕	(68)
尿激酶血栓溶解疗法的开始期联合应用肝素的效益 G. Leone〔意〕	(74)

尿激酶治疗在脑血管疾患的应用 A.P.Fletcher等〔美〕	(76)
心肌梗塞的尿激酶治疗 F.Duckert 〔瑞士〕	(86)
尿激酶在心肌梗塞 K.Breddin等〔西德〕	(92)
尿激酶对血液凝固系统的效应 C.R.M.Prentice 〔英〕	(98)
在动脉和静脉血栓形成中尿激酶的血栓溶解作用 W.Greul 〔西德〕	(102)
在不同剂量的尿激酶治疗时的生物学结果 M.Samama〔法〕	(106)
结论及研究展望 S.Sherry 〔美〕	(108)
尿激酶的临床经验 M.S.Mazel 〔美〕	(110)

治疗性血栓溶解：今昔及未来

S. Sherry

坦布尔大学医学院内科及栓塞形成研究特别中心

美国 费城

本论文集的核心要点是人类尿激酶，由某种组织细胞制造而释放的酵素，其生物学功能是在自然出现的哺乳类动物纤维旦白溶解酵素系统的致活物。在人类生理学上尿激酶的作用无疑地有其重大意义。于此该物质的实际趣旨在于其血栓或栓子的溶解作用；这些病理事件的巨大重要性为其威胁着西方世界大部成人人群的健康和福利。尿激酶应当能满足我们的期望并提供重要的治疗进展。因为本论文集一个较大的目的是温习尿激酶在机体内产生血栓溶解作用的能力和效应，最适宜我们展望血栓溶解治疗的全景：其过去，现在，及未来；针对此才能作到尿激酶的全面观。血栓溶解疗法是一庞大课题于此仅能提出一个轮廓；下述很多论文方能详述其在各方面的近代发展。此外，因本文系追溯血栓溶解的开始，请原谅我加入个人的希望和—些历史的印象。

回忆我生命中一个幸福的经过，一天1946年春，Tillet博士把我叫到纽约城的Bellvue医院的办公室，我当时正在他所领导的内科作住院医师，并征求我的意见，协助他做一新课题即，链激酶的临床探讨和作为纤维旦白溶解剂应用的可能。

Tillett死于1974, 原始发现链激酶的存在是在1933年, 他的观察是偶然发现漂亮的典范, 当对急性期反应物的研究过程, 他注意到正常人的血浆能够凝集溶血性链球菌, 但血清却不能。所以他猜想纤维旦白原, 在某些地方与此凝集有关。如果这是正确的话, 他领悟到, 将新鲜肉汤链球菌培养基加入草酸化的人类血浆标本, 经短时间孵化将束缚住所有的纤维旦白原; 然后将血浆再钙化, 将不再使其凝固。当他做此实验, 令人失望的是发现和对照组一样地快速凝固, 以后在丢弃管子之前偶尔再视之, 却使他大为惊奇, 他加培养基的那个管子现在却液化了。他反复作此实验, 而后建立了溶血性链球菌释放纤维旦白溶解物质, 现在叫做链激酶。由Tillet偶而的发现(1934)链球菌由纤维旦白原的凝集继而与其他细菌, 是我们现在所常用的葡萄球菌凝块试验用以检验血清中纤维旦白原/纤维旦白降解产物。

在发现此物的同时, Tillet展望到有将链激酶用于临床医学之可能; 但开始用于溶解脓胸脑膜炎的粘稠纤维素性渗出物, 比用于血管内血栓——栓塞的多。因为技术尚不足以提纯故直至13年后部分地由Christian提纯的链激酶问世, 在此以前完全是在实验中, 最近, 链激酶是人的纤溶酶元致活物已毋庸置疑(1945)。目前我的工作是在人开始作链激酶的临床探讨。Christian所提供的制剂被证实仅为10%的纯品, 滴入胸膜, 脑脊髓膜等封闭的固定体腔经常伴有严重的发热反应; 可能证明链激酶在局部广泛地致活纤维溶解酶系统, 导致在很多场合下, 戏剧性的纤维性渗出或凝固的血肿溶解(Tillet和Sherry, 1949); 在创伤, 肺部外科手术或某些炎症性疾患后在胸膜腔中可显示出血和纤维旦白凝块的聚集。这些观察证明有临床应用和再纯化的可能。Johnson于1940年加入我们小组研究链激

酶在兔耳静脉实验栓子的溶解，其结果在1952年发表(Johnson和Tillet, 1952)，提供了无疑的证据，即链激酶静脉灌注相应量在远隔处于机体内可发生栓塞溶解作用，而对动物可无显著毒性。

此后不久，当kline (1953) 报告了人类纤溶酶元，纤维旦白溶解酶的前身物，纤溶酶的提纯技术后出现了大幅度的发展。如今在机体内血栓溶解的研究可有两条径路：一条是象链激酶那样，通过一种致活物的灌注，另一条是纤溶酶的灌注，后者可以用链激酶致活，纤溶酶元而在试管内进行。

后续而来的研究，包括数种动物种属和若干组的研究家，显示实验性静脉或动脉栓子的溶解即可单由链激酶，或者通过链激酶和人类纤溶酶原的混合物而获得。但问题却发生了，到底纤溶酶原的致活物，或纤维酶本身，那一种是最需要的物质呢？这是一个严峻的问题，因为其答案将决定未来临床研究的方向。在一系列的研究中(Sherry等1959; Alkjaersig等1959; Fletcher等1962) 我的同事，特别是Fletcher 和 Alkjaersig 和我提供下列证据：

1) 人体通过致活物而非游离纤溶酶的控制而调节内生性纤维旦白溶解；

2) 纤维旦白溶解，是由致活在栓子内或其紧邻的纤溶酶元，而大部立即获得的；

3) 将游离纤溶酶在循环血浆中的平面维持至足以溶解栓子的程度，仅能在浪费纤维旦白原和其他凝血成分如因子V和Ⅷ的广泛消化的情况下方能获得，而这些也是纤溶酶作用的基质。

上述研究出现了一个与将来在此领域发展的有关的基础问题，即栓子的溶解能够更快地由纤溶酶活性致活物调节而不是

通过游离纤溶酶的平面而获得，后者与凝固障碍有关。所以有效血栓溶解治疗的关键是高循环致活物的平面的维持，而达到有效地血栓溶解并控制或预防明显的高纤溶酶血症，如是则减少严重出血的危险。但是这个观点从未被一致地接受，虽然大量的证据说明其有利之处而以纤溶酶作为治疗的研究，继续进行，它被证明在被遵循的治疗发展上成为主要的决定因子。

于1950年Lederle实验室已制备超过95%纯度的链激酶制剂，供作人体静脉输用。数批能为人所耐受，但另一批则产生严重的致热原反应；最后的分析证实其不能规律地生产一种为人能接受的制剂，此制剂使他们试图在美国为了治疗的目的而供应丧失了兴趣。但是Johnson和McCarty (1958) 示出，实验诱发前臂栓子人的志愿者静脉输液链激酶却能很好地耐受，我们组 (Fletcher等1959) 显示此物质可成功地调节自然发生的静脉和动脉栓子溶解对病人却无意外的麻烦。此外，我们在急性心肌梗塞作了第一次试验研究，此有限的研究未获治疗效果，但说明在此疾患链激酶的应用是可行的。

1960年，在美国当临床上链激酶的研究因为Lederle的兴趣终止处于停顿状态时，它的治疗性血栓溶解的效能被建立起来了。还有伴随而来的凝固缺陷的性质和范围也由一些药理学家精心的著作而阐明，即需要超过起初抵抗的顿挫量，及因以后维持高血循致活物水平而需要的高维持量。但是病人对链激酶抵抗性各有不同，其具有的抗链激酶的平面亦不同，故需滴定并持续监护纤维旦白溶解活性和凝固缺陷，以此来决定机体所获药效。后者提出的困难问题以及链激酶的抗原性引导我们将注意力转向尿激酶。

于我们研究之初需要克服很多困难，此时欧洲的药商，Kabi及Behringwerk于1960年代早期正致力进一步发展链激酶。

他们改进制剂的质量并减少其热原性；使他们能够提供临床应用的药剂。同等重要的是，不同的欧洲的研究家们协助解决其他问题，例如Verstrate等1966）与其同事（Verstrate等1966）介绍固定剂量疗法的观点，应用顿挫大剂量的链激酶继而高维持量输注具有约90%对抗作用的人群可以被克服，致活酶活性维持一高平面，由于在血浆纤维蛋白溶酶原快速致活期而出现的旺盛的高纤维溶酶血症使之缩短。用药者能够有充裕的时间，使伴随的复合体得到清除，即剂量滴定和精心地化验室监护血栓溶解活性和凝固缺陷。这种链激酶的简化应用使以致物质作为血栓解解的疗法能为医生实践所应用。此外也使在上一年代，不仅在欧洲也在世界其他地域广泛地域的临床研究得以进行；这些仍需进一步地确定和改进其应用的适应症。

链激酶在各种不同状况下的临床应用积累了大量文献。在某种情况下，例如广泛的深静脉血栓形成致命肺栓塞或周围动脉血栓一栓塞，链激酶被证明在很多病人的初期处理上是有用的助手。在处理急性心肌梗塞方面其有用性尚存在很多争论，现在所劝告的治疗方案对脑血管意外的处理不是适应症。不幸的是应用链激酶在此场合下是具有危险性的，这些包括增加出血合并症的危险，致热原反应和偶发的类过敏样反应。

正是这些危险曾限制更普遍的一般应用，将于以后讨论，在发展一个较之目前更有效的疗法和/或减少出血危险是一个挑战。即如是能够实现，但链激酶仍然非常强效的抗原，故其抗原性的问题仍然存在；所以非抗原性尿激酶应运而生。由William（1951），Astrup和Sterndorff（1952），和Sobel等（1952）分别各自于1950年初发现其存在于尿中，但直至1957年当Plong和kjeldgaard发表了这种人类致活物质的分离和提纯以后方才付诸实践。此后若干药厂担当进一步纯化供作临

床研究，Lesuk和其同事（1965）报告了尿激酶的结晶化。在1963年我们的国立心肺研究所血栓溶解物质协会制定尿激酶标准，作为尔后 Bangham和他在密尔山上的小组发展为国际标准的基础；今后还要多提到他们。

这个学会也规定适于静脉注射和人类研究的这种制剂的性质。这制剂在10年前就能应用了。起初的研究以溶解血栓——栓子为目标。最初的报告是我们组（Fletcher等1965）是很令人鼓舞的：病人的反应无很大变异，用法是以体重计算的剂量；在进一步的血栓溶解状态中较之链激酶凝固缺陷却轻的多；没有觉察到致热原性或过敏反应；其应用亦无抗体生成。用以体重为基础的剂量不象链激酶繁杂的问题，要简单得多，亦不需实验室监护控制。如链激酶那样，Johnson及其同事（1964）所提供的证据，按照固定剂量表而行静脉输注的尿激酶，亦可溶解志愿者前臂实验性栓子（Fletcher等1965）。我们和其他作者提供证据，尿激酶可溶解动静脉血栓——栓子。因为肺栓塞曾被仔细研究故以此作为该药的定量试验。Bell氏心肺研究所尿激酶——肺栓塞试验提供毫无疑问的证据，在第一期与肝素相对，尿激酶12小时的应用，肺栓子迅速地溶解，肺毛细血管灌注改善，在程度上与链激酶相比，血液动力学由异常恢复倾向于正常。在第二期（尿激酶——链激酶栓塞试验1974），24小时尿激酶亦超过链激酶。简而言之三种治疗方案皆有效；皆呈现等量的治疗效益，其间仅不过存在微小差异。所以我们现在以目前治疗方案来比较，它们在机体内所发生的栓子溶解作用。

也观察了尿激酶在深静脉栓塞形成，动脉血栓——栓塞，阻塞性视网膜血管疾患，急性心肌梗塞和脑血管栓塞形成中的应用。证明尿激酶能引起十分规律的机体内自家血栓溶解状态，在某些情况下获得广泛的或完全的阻塞性血栓——栓塞的溶

解；也肯定尿激酶为非抗原性，除流血外无其他不良反应。

除了在非抗原性和那些链激酶好发的不良反应以外，目前尚不能证明尿激酶特性优于链激酶。所以至少尿激酶作为有用的辅助措施而与链激酶供抉择。

不幸的是，尿激酶因价格昂贵供应缺乏而障碍其临床应用。但是一些药厂正设法降低价格，改善供应；其中包括由Barlow试管内组织培养生产尿激酶。最近一些实验室包括我们的实验比较组织培养的和尿中产生的尿激酶的药理当量。在此项工作完成后，受试物可在各方面作比较，尿激酶在临床的研究，在美国将加速步伐向前迈进。

二者在各种不同的疾病状况的比较还要长期进行，需要研究充分利用其疗效的方法，并增加其疗效，减少出血危险。例如尿激酶或链激酶如果能大部经常成功地完成或广泛地溶解阻塞性血栓——栓子，并能重新建立血循正常或近乎正常而非象通常报告的那样，50%或其他等等的活，那么面临血栓——栓塞合并症时，就是甘冒增加出血的危险，也毫不犹豫地立即开始此项治疗。

影响治疗的基本问题是要溶解的纤维蛋白基质的性质。纤维蛋白当其形成时，先造成广泛地多聚化，有时端对端，有时边靠边地连接；当通过凝血酶的作用，即自然地自纤维蛋白原分子分裂为纤维蛋白肽，这种多聚化了的纤维蛋白立即由纤溶酶消化和溶解，由这种类型纤维蛋白所生成的血凝块也就立即溶解。但是众所周知，凝血酶也可致活因子XIII，一种纤维蛋白稳定因子，这种被致活的酶调节在纤维蛋白分子gamma和alpha链交互联接，交互联接了的纤维蛋白更可对抗纤溶酶的作用，包含这种纤维蛋白的血块更难于溶解。在实验室中通过简单的竞争性或非竞争性抑制物的应用，有可能阻止纤维蛋白的交互

联接，一旦交互联接形成，就不能解链。当然这是一个研究的目标。如能完成并能在机体内应用，将对栓塞溶解的疗效给予深远的影响。

从实用的立场，欲改进在机体内栓塞溶解的效果，我们所曾作的试管内测定是否适合我们的需要，尚未可知。例如在尿激酶——肺栓塞试验的第Ⅰ期(1973)，在各种不同的肺栓塞由尿激酶溶解的估价和血循环中纤维蛋白溶解活性，血浆纤溶酶元的致活作用，以及纤维蛋白原下降之间不存在相关关系。缺乏相关关系使我们目前的检验法对病人可能发生的情况没有预见性，从而就无法在发展新的治疗方案中作为基础而发挥作用。所以我们要探讨并修正它们，使之有助于用试验测定且能找出和在机体内的溶解率的关系。一些已成功在握，例如，放射性锝(Technetium)标记的尿激酶很快局限于预先形成的栓子，不仅可作为试验的基础，而且可以用为诊断的目的，并能在机体内提供简单无损害的栓子溶解动态一系列定量测的操作法。也能供作血浆中 α_2 -球蛋白的放射免疫检验法，供我们作交互联接的纤维蛋白溶解量的测定。

所需要的是寻求一个简单而可以信赖的技术，能测知机体内所发生的变化，并借此能改进目前的治疗方案和实验方法而不需经过繁杂手续的临床试验法，以及经验主义的观察法。尿激酶——肺栓塞试验第二期数据(1974)24小时尿激酶治疗较之12小时者很少能获得栓子进一步溶解。可以预言约50%量的栓子是在头数小时内溶解的，而后附加的进一步的血栓溶解是相对小量的。所以发展尿激酶疗法的原则与链激酶者无甚不同。

所以主动探讨或改变其剂量表或改进其溶解途径的新的方法在溶解效率上能获得显著的改进。新的试验法的提供有助于刺激治疗的进展，令人鼓舞的是若干先锋科学家已致力于此问

题的研究。如Cade及其同事(1974)曾报告小剂量(约1/10量)的链激酶与肝素伍用,可防止新的纤维蛋白形成,和单用高剂量的链激酶同样可获至栓子溶解的效果。就我所知,此文未做尿激酶的试用。在任何情况下,小剂量的链激酶——肝素的伍用未能显示任何较大的有利之处;不能提供任何疗效的改善,出血的危险未能减少,溶解的完成或许更慢。

更令人振奋的是最近Kakkar及其同事的(1973)链激酶治疗新途径的报告。在12例广泛的深静脉栓塞形成的病人应用纤溶酶原作4—6小时的灌注,继而以60万链激酶仅作半小时灌注,并重复应用历时4日,栓塞物质全部溶解者8例。部分但是广泛溶解者为其余4例。这个观察比以前仅用链激酶者较好,最近多数中心的有关治疗方案的试验研究并未发现出血的合并症。一定是这个方案使链激酶发生的作用更好,尿激酶亦需作同样研究。

另外一点是有关出血问题,此问题就是目前在手术后有碍栓塞疗法广泛开展的原因,因为有些场合所冒风险较之临床获益为大。早期链激酶的研究,出血的危险归因于高纤溶酶元血症的发生,该状况多见于治疗早期;纤维蛋白原溶解非常广泛,大量的纤维蛋白原降解产物堆集于血循之中,影响血小板功能和血凝障碍。目前所应用的剂量的尿激酶,致活血浆纤溶酶元的程度处于低慢的比率,其范围较之在链激酶治疗中所观察到的也不甚广泛,纤维蛋白元崩溃产物浓度也低;血凝异常也较轻微。尿激酶治疗的出血危险过去曾与链激酶一样大。通常出血的因素较以往所描述的更为重要者可能另有原因,似乎是伴随血栓溶解疗法的出血素质。这些需要鉴定,如果能预防或控制而并不牺牲栓子溶解能力的话,栓子溶解疗法将成为有用的而且是可以被接受的。有鉴于此,Niewiarowski的最

近观察(1973)血小板释放反应可以由纤溶酶诱发。动物接受链激酶疗法所丧失的这种止血功能,能够由事先应用潘生丁(dipyradimole)而防止,此点值得在人类探讨。

最后对临床的估价作一简短的评论。临床效益的确立,逐渐成为艰巨的任务。今日应用链激酶和尿激酶的血栓溶解治疗对某种型的血栓—栓塞性疾患已成为临床行之有效的办法,其本身已经是相当大的成就。

至于未来诚然是光明的,问题是,虽然我们尚未完全解决和取胜,但是随着时间的发展我们一定能取得完全的胜利,这点是乐观的。至于抗凝剂和其他抗血栓制剂在防止血栓生成和栓塞方面只要妥为应用,对血栓溶解和快速重建循环是有助益的。至于更完善的疗法有待进一步的研究。我相信,在不久的将来就能达到。

纤维旦白溶解的生理学

T. Astrup

荷兰莱顿卫生研究组织Gaubius研究所

及美国华盛顿，美利坚大学化学部

纤维旦白形成是组织修复的早期。当组织损伤时就发生渗出过程，由此过程，包含着纤维旦白原的渗出物就发生凝固，并形成纤维旦白沉着物。固体沉着物造成对出血或进一步渗出的屏障。以这种形式纤维旦白沉着物的形成作用为机体试图限制损伤于生活组织的机制，防止损害的作用波及周围临近区域，防止液体从血管内表丧失于表面或间质腔隙。第二纤维旦白为以后的组修复过程形成网质骨架，纤维母细胞游走进入由毛细血管伴随的纤维旦白层，导至修复性结缔组织的形成，以后血管退行性变，而致瘢痕组织形成。

在这种正常组织修复图象中，来自损伤细胞或形成于体液系统的血栓生成物质（内源性致活）诱发纤维旦白的形成。尔后的纤维旦白沉着物的溶解主要是由于纤维旦白溶解系统所造成。纤维旦白溶解系诱发于来自损伤细胞致活物质的释放或产生于体液系统。这些致活物质转化体液的酶原；纤溶酶元，到活动的血旦白酶：纤溶酶。纤维旦白溶解由于对人体的纤维旦白沉着物的调节作用而获得其生理意义。以这种形式纤维旦白溶解是在组织修复时，对结缔组织形成的调节甚为重要的机制。