



百奥[®]蚓激酶
LUMBROKINASE

口服降纤 防治血栓

中国科学院生物物理研究所研制

百奥[®] 蚓激酶肠溶胶囊 文献汇编 2003



北京百奥药业有限责任公司
Beijing Baiao Pharmaceuticals Co., Ltd.

序 言

中国科学院生物物理研究所成功研制开发出来的国内唯一口服降纤生物制品——百奥蚓激酶肠溶胶囊,经过大量的基础研究和广泛的临床试验,现已经广泛用于缺血性脑血管病等血栓性疾病的治疗、康复和预防。

百奥药业作为中国科学院企业创新的代表,本着“一流的产品、一流的服务”的经营宗旨和“合作、敬业、创新”的企业精神,秉承中国科学院“科学、爱国”的院训,竭力为广大患者服务,得到了广大医生和患者的信赖。2002年4月,百奥药业成为国内唯一蚓激酶原料药和制剂均通过GMP认证的制药企业,保证了百奥蚓激酶卓越的品质,并以其“安全有效、临床必需、价格合理”成为国家基本医疗保险用药。

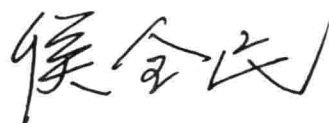
百奥药业和国内许多专家学者共同合作,在蚓激酶基础研究、蚓激酶药理、相关疾病等方面不断进行着深入研究。在《百奥蚓激酶肠溶胶囊文献汇编》中,限于篇幅,我们只收录了部分专家的研究成果,共36篇,奉献给广大医生借鉴和参考。

感谢广大医生对我们的支持、帮助和信任,百奥药业始终注重与医药学术界的交流与合作,我们坚信“科技使生命更美丽”!百奥药业将为中国的健康事业贡献新的产品和服务。

再一次感谢所有的文献作者,感谢所有关心患者的医生!

北京百奥药业有限责任公司

总经理



目 录

临 床 篇

缺血性脑血管疾病类

蚓激酶多中心、双盲、安慰剂对照治疗缺血性脑血管病患者的实验室效果	(1)
百奥蚓激酶胶囊治疗脑梗死病人的临床研究	(5)
血栓前状态指标在缺血性脑血管病二级预防中的作用	(11)
蚓激酶治疗血液流变学异常的缺血性脑血管病患者的Ⅱ期临床试验	(16)
脑梗死的凝血纤溶状态和蚓激酶的作用	(22)
蚓激酶治疗脑梗塞时抗凝和纤溶变化的临床研究	(26)
蚓激酶对中风后患者凝血-纤溶功能影响的前瞻性、随机、双盲对照研究	(32)
蚓激酶对中风恢复期患者血液流变学影响的研究	(40)
百奥蚓激酶与常规药物治疗脑梗死临床疗效观察	(42)
百奥蚓激酶治疗缺血性脑卒中 34 例临床分析	(45)
不同药物剂量对脑梗死康复期病人缺血性卒中再发对比分析的预防	(47)
百奥蚓激酶对脑梗死患者血清脂质过氧化物、肿瘤坏死因子及血浆内皮素的研究··	(51)
蚓激酶治疗急性缺血性脑梗死	(53)

心血管疾病类

东凌克栓酶序贯蚓激酶对不稳定性心绞痛近、远期疗效观察	(57)
百奥一蚓激酶对不稳定性心绞痛患者血浆内皮素及左心室舒张功能的影响	(60)
蚓激酶胶囊与噻氯匹定治疗冠心病心绞痛的比较	(62)
蚓激酶对老年冠心病血液流变学异常及甲襞微循环障碍的近期疗效	(66)
百奥一蚓激酶胶囊治疗不稳定型心绞痛	(69)
蚓激酶治疗冠心病心绞痛 60 例临床观察	(71)
蚓激酶治疗不稳定心绞痛疗效观察	(73)
蚓激酶治疗冠心病心肌缺血的临床观察	(76)
蚓激酶对冠心病患者血管活性物质的影响及意义	(79)
百奥——蚓激酶胶囊治疗糖尿病并发冠心病疗效观察	(84)

视网膜血管疾病类

百奥一蚓激酶胶囊治疗视网膜中央静脉阻塞的临床观察	(86)
视网膜静脉阻塞血液流变学检测及蚓激酶治疗	(88)

肾脏疾病类

蚓激酶对肾病综合征高凝状态的影响	(90)
------------------------	------

蚓激酶治疗原发性肾病综合征 20 例	(93)
--------------------------	------

血管外科疾病类

百奥一蚓激酶治疗动脉硬化性闭塞症 48 例临床观察	(96)
---------------------------------	------

蚓激酶胶囊治疗糖尿病并发下肢闭塞性动脉硬化 30 例	(98)
----------------------------------	------

基础篇

粉正蚓纤溶酶Ⅲ-1 在肠内吸收的部分性质	(100)
----------------------------	-------

颞叶皮层梗塞大鼠磁共振 T ₂ 加权像和氢磷谱的变化及蚓激酶的作用	(109)
--	-------

经肠道给予蚓激酶体内溶栓作用的测定	(115)
-------------------------	-------

蚓激酶对实验性血栓的影响	(118)
--------------------	-------

蚯蚓纤溶酶对犬纤溶酶活性和血小板聚集功能的影响	(121)
-------------------------------	-------

蚓激酶抗凝、纤溶的机制及其与组织型纤溶酶原激活剂的关系	(126)
-----------------------------------	-------

蚓激酶抑制血小板聚集的实验观察	(131)
-----------------------	-------

中国新药杂志 2002,11(1)

蚓激酶多中心、双盲、安慰剂对照治疗 缺血性脑血管病患者的实验室效果

盛爱珍¹, 王新德¹, 徐忠宝², 龙洁³, 代志华⁴, 吴博贤⁵, 朱克⁶, 方定华⁷, 魏东宁⁸

(1 卫生部北京医院, 北京 100730; 2 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050; 3 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050; 4 天津医科大学附属医院, 天津 300070; 5 华北油田总医院, 任丘 062550; 6 解放军 301 医院, 北京 100850; 7 中国残疾人康复中心附属博爱医院, 北京 100077; 8 解放军 309 医院, 北京 100091)

【摘要】 目的: 观察蚓激酶对缺血性脑血管病患者血液流变学及纤溶系统的影响及不良反应。**方法:** 采用多中心、双盲、安慰剂对照的方法治疗缺血性脑血管病恢复期的患者 285 例。治疗组 209 例予蚓激酶 430mg, tid; 安慰剂组 76 例服安慰剂 2 粒, tid 疗程均为 4 周。**结果:** 蚓激酶治疗可使血纤维蛋白原降低($P < 0.01$), 部分患者(43.1%)D-二聚体转为阳性, 血小板聚集率降低($P < 0.01$)。对红细胞计数、血细胞比容、血小板计数也有轻度降低, 不良反应发生率为 3.83%。**结论:** 蚓激酶可作为治疗和预防缺血性脑血管病的安全的药物之一。

【关键词】 蚓激酶 缺血性脑血管病 纤维蛋白原 血小板聚集

Study of the effects of lumbrokinase on fibrinogen, D-dimer&platelet aggregation on patients with ischemic cerebral vascular disease

SHENG Ai-zhen¹, WANG Xin-de¹, XU Zhou-bao², LUONG Jie³, DAI Zhi-hua⁴, WU Bo-xian⁵, ZHU Ke⁷, FENG Din-hua⁷, WEI Dong-nin⁸

(1 Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Beijing 100730, China; 2 Friendship Hospital Affiliated to Capital university of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 3 Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital University of Medical of Medical Sciences, Beijing 100050, China; 4 The Hospital Affiliated to Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin 300070, China; 5 The General Oil Hospital of North China, Renqiu 062550, China; 6 The Genreal Hospital of PLA, Beijing 100850, China; 7 Boai Hospital Affiliated to China Rehabilitation Center of the Disabled, Beijing 100077, China; 8 The 309 Hospital of PAL, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect on fibrinogen and D-dimer as so as aggregation of platelte of lumbrokinase on patients with cerebral infarction. **Methods:** Multiecentre, double-blind and

placebo controlled study on 285 patients with cerebral infarction. The active group ($n = 209$) received lumbrokinase 430mg, tid and the control group ($n = 76$) received placebo for 4 weeks. **Results:** Fibrinogen, platelet aggregation were reduced after the treatment with lumbrokinase, D-dimmer were turned to positive in 43.1% patients. HCT, RBC and PLT were slightly reduced. The side effect was 3.83% for active group and 1.31% for control group. **Conclusion:** It suggested that lumbrokinase can serve as an effective and safe drug of prevcuting and treating ischemic cerebral cerebral vascular disease.

【Key words】 lumbrokinase; cerebral infarction; fibrinogen; aggregation of platelet

为了再次验证蚓激酶胶囊对血液流变学及纤溶系统的影响及治疗缺血性脑血管病的不良反应,由中华医学会组织实施多中心、双盲、安慰剂对照的临床研究,现将结果总结如下:

研究方法

1 病例选择

入选标准:①年龄 45 岁以上,性别不限。②有缺血性脑血管病的证据(包括临床症状及 CT 或 MRI 阳性发现)。③治疗时间:发病后 4 周至半年。④血液流变学包括血小板聚集或血纤维蛋白原含量不正常的证据。

排除标准:①急性出血性脑血管病。②有其他出血性疾病,如咳血、便血、血小板减少性紫癜、纤维蛋白缺乏症、凝血功能低下、活动性肺结核等。③有出血倾向。④过敏体质。⑤严重并发症(包括心肌梗死、频发期前收缩每分钟 >15 次、肾功能不全、消化道出血、血压超过 $26.7/13.3\text{kPa}$ 、空腹血糖 $>11.2\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。⑥一过性脑缺血(TIA)及无症状脑梗死。⑦有严重的精神症状,痴呆及其他原因不能配合用药者。

共入选 285 例。治疗组 209 例,其中男 124 例,女 85 例,年龄 45~78,平均 (62.50 ± 7.48) 岁。安慰剂组 76 例,其中男 43 例,女 33 例,年龄 47~76 岁,平均 (63.58 ± 6.88) 岁。

2 治疗方法

治疗组予蚓激酶 460mg(2 粒),tid,共 4 周;安慰剂组服安慰剂 2 粒,tid,共 4 周。合并用药:①有高血压病可应用降血压药物。②入组前 1 周不用同类药物如阿司匹林、抵克立得、藻酸双酯钠、双密达莫(潘丁生)、蝮蛇抗栓酶、东菱克栓酶等。③禁用激素。

3 观察项目

①头颅 CT 或 MRI 治疗前查 1 次。②肝肾功能、血常规、血细胞比容于治疗前后各查 1 次。③血小板聚集率、血纤维蛋白原含量及 D-二聚体治疗前后各查 1 次。

4 统计方法

治疗前后计量资料用 SPSS 统计软件配对 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 治疗前后纤维蛋白原含量及血小板聚集率

见表 1, 蚓激酶治疗后纤维蛋白原含量及血小板聚集率均有所下降, 而安慰剂组治疗前后无变化, 治疗组治疗后共有 90 例 D-二聚体由阴性转为阳性(43.1%), 安慰剂组只有 2 例转为阳性(2.6%)。

表 1 治疗前后纤维蛋白原、血小板聚集率的变化

组别		纤维蛋白原/ g^{-1}	血小板聚集率/%
治疗组 (n=206)	治疗前	4.05 ± 1.02	66.91 ± 16.12
	治疗后	3.52 ± 2.43	58.34 ± 15.55
	t 值	3.03	8.70
	P	<0.01	<0.01
安慰剂组 (n=76)	治疗前	3.97 ± 0.97	68.46 ± 18.67
	治疗后	3.93 ± 2.43	68.86 ± 17.67
	t 值	0.38	
	P	0.66	0.51

2 2 组治疗前后血小板计数、血细胞比容、红细胞计数的变化

治疗组治疗后血小板计数、血细胞比容、红细胞计数也有所下降, 详见表 2。

表 2 治疗前后血小板计数、血细胞比容、红细胞计数

组别		血小板 $/10^9 \cdot \text{L}^{-1}$	血细胞比容	红细胞计数 $/10^{10} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗组 (n=209)	治疗前	176.10 ± 56.24	45.41 ± 8.12	5.29 ± 2.38
	治疗后	163.13 ± 44.42	43.57 ± 8.17	5.01 ± 2.18
	t 值	3.92	3.07	2.66
	P	<0.01	<0.01	<0.01
安慰剂组 (n=76)	治疗前	289.51 ± 49.78	46.87 ± 4.60	4.64 ± 0.59
	治疗后	181.14 ± 44.43	45.90 ± 5.21	4.60 ± 0.61
	t 值	1.77	2.60	1.10
	P	0.08	<0.05	0.28

3 肝肾功能的变化的变化

2 组治疗前后肝肾功能无明显变化, 详见表 3。

表 3 治疗前后肝肾功能变化

组别		ALT $/\text{mmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	AST $/\text{mmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN $/\text{mmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	CR $/\text{mmol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗组 (n=209)	治疗前	442.6 ± 253.7	389.2 ± 216.4	9.10 ± 6.19	1.01 ± 0.44
	治疗后	432.1 ± 255.9	379.9 ± 228.2	9.43 ± 12.36	1.02 ± 0.44
	t 值	0.88	1.37	0.45	0.75
	P	0.38	0.27	0.65	0.45
安慰剂组 (n=76)	治疗前	434.1 ± 210.4	434.1 ± 279.2	7.90 ± 4.95	0.97 ± 0.26
	治疗后	429.9 ± 203.9	426.6 ± 229.5	7.64 ± 4.22	0.95 ± 0.22
	t 值	0.34	1.05	1.12	1.32
	P	0.73	0.30	0.27	0.19

4 不良反应

2组不良反应均较少,其中治疗组有消化道症状2例,皮疹2例,牙龈出血1例,头晕2例,视物不清1例,总发生率为3.83%。对照组1例皮疹,发生率为1.31%。2组比较 $\chi^2=0.47, P>0.05$ 。2组程度均不重,不影响完成治疗,停药后缓解。

讨 论

蚓激酶于1983年首先由日本报告,是一种预防和治疗血栓类疾病的药物。它是由蚯蚓中的有效成分分离纯化而成,相对分子质量为21000~23000,含有多种酶成分,具有类似组织纤维蛋白溶酶激活物(t-PA)成分,分属纤维蛋白溶酶原激活物和纤维蛋白溶酶2种酶。动物实验^[1]表明,蚓激酶可明显延缓血栓形成时间。近年的多家医院的开放性实验亦显示^[2,3],其可以降低血中纤维蛋白原及优球蛋白溶解时间、降低血小板聚集率、改善血液流变学及临床症状。本研究的主要目的是验证蚓激酶对纤维蛋白原、血小板聚集的作用及其不良反应。

本次多中心、双盲、安慰剂对照的临床试验显示,蚓激酶可以减低患者纤维蛋白含量,使D-二聚体转为阳性,其作用机制为蚓激酶中所含的类似t-PA成分的纤溶作用所致。对血细胞比容、红细胞数量和血小板计数也有轻度减低作用,其原因不明。部分患者D-二聚体由阴性转为阳性,说明体内有纤维蛋白降解,对肝肾功能无明显影响,不良反应发生率低,总发生率为3.83%。对照组中只对血细胞比容有很轻微的降低作用,无明显的临床意义。

经本实验证实,蚓激酶经口服后仍可发挥其降低纤维蛋白原及血小板聚集等作用。蛋白质的跨膜运送机制可能为以下二点,一为膜蛋白作用,即膜蛋白在膜上组成外疏水内亲水的通道,使蛋白质得以运送通过;二是脂的作用,在蛋白质运送过程中脂双层结构可能改变为脂非双层结构以利于蛋白质跨越。

众所周知,缺血性脑血管病的病因很复杂,危险因素包括心源性栓子、动脉粥样化、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟等,血中纤维蛋白原含量增高,血小板聚集率增高,血球压积增加均是其危险因素。综上所述,蚓激酶可预防缺血性脑血管病的复发及发展,可作为辅助用药之一。

参考文献

- [1]张丽萍,牟善初,余霞君,蚓激酶对实验性血栓的预防作用[J].中国循环杂志,1995,10:679-680
- [2]丁铭臣,庞式琪,谢淑萍,等.蚓激酶胶囊治疗梗塞1500例临床总结[J],中华神经精神科杂志,1995,28(suppl):S5-S7
- [3]王荫华,赵玉宾,陈清棠,蚓激酶治疗血液流变学异常的缺血性脑血管病患者的Ⅱ期临床试验[J],中国临床药理学杂志,1997,13:65-70。

中国新药杂志 待发表

百奥蚓激酶胶囊治疗脑梗死病人的临床研究

——多中心、随机双盲、安慰剂对照试验

董强¹, 乔健¹, 史郎峰¹, 吕传真¹, 汪昕², 范薇², 陈生弟³, 刘建荣³, 赵忠新⁴

(¹ 复旦大学附属华山医院神经科, 上海 200040; ² 复旦大学附属中山医院神经科, 上海 200032; ³ 上海第二医科大学瑞金医院神经科, 上海 200025; ⁴ 第二军医大学长征医院神经科, 上海 200003)

【摘要】 目的: 评价百奥蚓激酶胶囊治疗脑梗死的疗效和安全性。**方法:** 采用多中心、随机双盲、安慰剂对照(2:1)临床试验设计, 统一实验室检测研究病例的凝血、纤溶、血液流变学指标, 并评价患者的神经功能缺损和生活能力缺损程度。**结果:** 73例发病3周后用药的脑梗死病人, 研究前两组的一般资料、临床评价和实验室指标无显著差异, 表明两组具有可比性。治疗28天后, 治疗组PT和APTT延长; Fg降低, D-二聚体含量增加; t-PA含量提高, PAI含量降低; 血浆粘度和全血粘度改善, 且均具有显著性。安慰剂对照组则改变不明显。临床神经功能缺损评价, 两组均有改善, 但是治疗组恢复明显, 治疗组有效率为88%, 对照组47.8%。73例病人中, 治疗组出现一例轻度上消化道出血(2%), 无肝肾功能影响。**结论:** 百奥蚓激酶胶囊治疗脑梗死后病人安全性好, 可作为治疗和预防缺血性脑血管病的有效药物。

【关键词】 脑梗死 蚓激酶 纤维蛋白原 纤溶系统

The effect of lumbrokinase on patient with cerebral infarction

——Multi-center randomized double blind control clinical trial

【Abstract】 Objective: To investigate the effect and safety of baiao lumbrokinase capsules on patients with cerebral infarction. **Methods:** The multi-center randomized double blind control trial was performed, in which blood samples were tested in the same center laboratory. The neurological deficit and general-living performance were evaluated as well. **Result:** The drug was administrated 3-week after attack. There were not significant different between treated-group and placebo-group before drug administration. After 28 days treatment, prolonged PT and APTT, decreased fibrinogen and PAI, increased D-dimer and t-PA, improved blood-density and plasma-density were observed in drug-group with statistics significance. Placebo-group were not changed significantly. According to investigation of nerve-function, improvement occurred in both groups, with significance in drug

group. The overall effective rate were 88% and 47.8% respectively in drug - group and placebo - group. No hepatic and kidney abnormal was found. One case side effect (mild gastrointestinal tract hemorrhage, 2%) was reported in drug group. **Conclusion:** It suggested that baiao lumbrokinase capsules can be served as an effective and safe drug of preventing and treating ischemic cerebral vascular disease.

【Key words】cerebral infarction lumbrokinase fibrinogen fibrinolysis

自 80 年代末,众多心血管病的流行病学和临床试验的结果均提示纤维蛋白原即凝血因子 I 是一个独立的危险因素。纤维蛋白原作为人体血浆内含量最高的凝血因子,对血液凝固和血小板聚集均起重要作用。溶解血栓、降低纤维蛋白原以及抗凝和抗血小板治疗成为急性脑梗死主要的临床手段,尤其 NINDS rt - PA^[1]和 STAT^[2]临床试验的结果,为急性期治疗窗内溶栓和降低纤维蛋白原治疗奠定了科学依据。

蚓激酶是从露天红赤子爱胜蚓中提取的一种具有纤溶活力的丝氨酸蛋白酶。对其晶体结构分析,发现具有典型的胰凝乳蛋白酶类丝氨酸蛋白酶的多肽链折叠形式(S1 口袋),与纤维蛋白原有特异的亲和力^[3,4]。百奥蚓激酶胶囊应用于脑梗死恢复期病人,能明显降解纤维蛋白原,改善血小板聚积率,降低血液粘度^[5]。

我们采用多中心、随机双盲、安慰剂对照(2:1)临床试验,应用百奥蚓激酶胶囊治疗脑梗死发病约 3 周后的病人 73 例,通过统一中心实验室检测的血液实验室指标和中国中风量表(CSS)、总的生活能力状态(致残程度)量表评分评价其临床的有效性和安全性。

资料和方法

1 病例资料

自 2001 年 8 月 - 2002 年 9 月,组织上海市华山、中山、瑞金、长征医院神经科为四个研究中心,采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照(2:1)研究设计。入选标准为发病 3 周后经头颅 CT 或 MRI 证实的颈内动脉系统脑梗死病人,年龄小于 80 岁。排除标准为出血性疾病、严重心、肺、肝、肾功能障碍的病人。入选病例 73 例(其中治疗组 50 例、对照组 23 例)。

2 治疗方法

治疗组应用百奥蚓激酶肠溶胶囊(北京百奥药业有限责任公司)2 粒(30 万单位/粒),每日三次,治疗 28 天。对照组应用安慰剂(外型、颜色相同)2 粒,每日三次,治疗 28 天。

合并用药:两组病人均允许使用抗高血压药物,禁用抗血小板制剂、降纤酶、抗凝药物等影响血液流变学和凝血纤溶系统药物。

3 实验室指标

在治疗前和治疗 28 天,检测凝血功能(凝血酶原时间 PT、凝血酶时间 TT、活化部分凝血活酶时间 APTT)、纤溶活性(组织型纤溶酶原激活物 t - PA、纤溶酶原激活物抑制剂 PAI、D -

二聚体 D-dimer、纤维蛋白原 Fg)、血液流变学(血浆比粘度、全血还原粘度、全血比粘度)和 ADP 诱导的血小板聚集率等实验室指标;并检测治疗前后的血、尿常规和肝肾功能。四个研究中的所有标本均由上海华山医院神经科中心实验室统一测定。实验室数据为主要评价指标。

4 临床评价

在治疗前和治疗 28 天,采用中国中风量表(CSS)和总的生活能力状态(致残程度)量表评价治疗前后的神经功能改变。临床疗效以 CSS 减分率判别,基本痊愈为减分率 90 - 100%、显著进步为 46 - 89%、进步为 18 - 45%、无变化为小于 18%、恶化则为评分增加。临床有效为基本痊愈、显著进步和进步病人的总和。总的生活能力状态(致残程度)共分 8 级别。临床疗效评价作为次要指标。

5 统计方法

随机分组、病例记录表及统计方法由复旦大学神经病学研究所神经流行病室设计。计量资料用卡方检验,计量资料用方差分析或两组间 t 检验。

结 果

1、治疗前两组一般资料、临床评价和实验室指标的比较

蚓激酶多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究受试者共 73 例,包括安慰剂组 23 例,蚓激酶治疗组 50 例,经方差分析和 t 检验,安慰剂组、蚓激酶治疗组在年龄、性别、发病至开始治疗时间、神经功能缺损和总的生活能力状态、凝血功能指标、纤溶活性指标,血液流变学指标各方面均无统计学显著性差异($P > 0.05$),说明两组具有可比性,详见表 1。

表 1 治疗前两组一般资料、临床评价和实验室指标的比较

	治疗组(n=50)	对照组(n=23)
年龄	67.35 ± 10.89	64.45 ± 9.72
性别	男	34
	女	16
发病至开始治疗时间(天)	28.9 ± 6.16	27.84 ± 3.64
中国中风量表评分	10.58 ± 3.82	10.36 ± 3.58
总的生活能力状态(致残程度)评分	3.42 ± 0.83	3.02 ± 0.88
PT	13.45 ± 2.01	13.53 ± 1.96
TT	15.31 ± 2.13	15.42 ± 2.04
APTT	37.81 ± 3.06	37.69 ± 4.02
Fg	4.29 ± 1.63	4.31 ± 1.34
t-PA	22.07 ± 4.21	22.31 ± 6.83
PAI	30.12 ± 3.74	31.04 ± 3.65

	治疗组(n=50)	对照组(n=23)
D-dimer	0.67 ± 0.26	0.58 ± 0.15
血浆比粘度	1.63 ± 0.18	1.56 ± 0.32
全血还原比粘度	18.24 ± 3.30	17.10 ± 4.31
全血比粘度	9.48 ± 2.13	10.20 ± 2.96
血小板聚集率	67.08 ± 10.17	68.23 ± 7.69

2、随机双盲安慰剂对照试验结果

治疗前后的比较中,治疗组在给药 28 天后,凝血指标 PT($P < 0.01$)及 APTT($P < 0.05$)延长,纤溶指标 Fg 降低($P < 0.01$),D-dimer 增多($P < 0.01$),t-PA 升高($P < 0.01$),PAI 减少($P < 0.01$),血液流变学指标血浆比粘度、全血还原比粘度、全血比粘度、血小板聚集率均降低($P < 0.01$)。而对照组在给药 28 天后,凝血、纤溶、血液流变学指标均只有部分项目改变,详见表 2。

给药 28 天后,给药组同对照组相比,大部分凝血、纤溶、血液流变学指标的差异均有统计学显著性意义($P < 0.05 \sim 0.01$),详见表 2。

表 2 两组治疗前后实验室指标及神经功能缺损比较

		治疗组(50)		对照组(23)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CSS 评分		10.58 ± 3.82	4.22 ± 1.10 ^b	10.36 ± 3.58	8.04 ± 3.47 ^a
总的生活能力状态 (致残程度)评分		3.42 ± 0.83	3.11 ± 0.73	3.02 ± 0.88	2.98 ± 0.68
凝血 指标	PT	13.45 ± 2.01	16.19 ± 1.95 ^{bc}	13.53 ± 1.96	15.09 ± 2.04 ^a
	TT	15.31 ± 2.13	16.17 ± 2.45	15.42 ± 2.04	16.26 ± 2.19
	APTT	37.81 ± 3.06	39.22 ± 2.89 ^{ac}	37.69 ± 4.02	37.72 ± 3.13
纤溶 指标	Fg	4.29 ± 1.63	3.1 ± 10.48 ^{bc}	4.31 ± 1.34	3.57 ± 1.01 ^a
	D-dimer	0.67 ± 0.26	0.91 ± 0.24 ^{bd}	0.58 ± 0.15	0.65 ± 0.12
	t-PAP	22.07 ± 4.21	24.86 ± 2.19 ^{bc}	22.31 ± 6.83	22.92 ± 3.23
	PAI	30.12 ± 3.74	25.13 ± 4.89 ^b	31.04 ± 3.65	27.05 ± 4.17 ^b
血液	血浆比粘度	1.63 ± 0.18	1.43 ± 0.15 ^b	1.56 ± 0.32	1.51 ± 0.16
流变	全血还原比粘度	18.24 ± 3.30	13.30 ± 2.09 ^{bc}	17.10 ± 4.31	15.40 ± 4.26
学指	全血比粘度	9.48 ± 2.13	7.03 ± 0.99 ^{bc}	10.20 ± 2.96	8.14 ± 2.27 ^a
标	血小板聚集率	67.08 ± 10.17	61.06 ± 8.12 ^{bc}	68.23 ± 7.69	65.41 ± 7.36

〔组内比较〕 a: $P < 0.05$ b: $P < 0.01$ 〔组间比较〕 c: $P < 0.05$ d: $P < 0.01$ (下同)

两组治疗 28 天后神经功能恢复均好,且本临床研究中的入选病例神经功能缺损评分均

介于 0~15 之间,属神经功能轻度缺损,符合临床规律——神经功能轻度缺损的病人预后良好,但是治疗组恢复的程度更大。

根据中国中风量表的减分率评价药物的临床疗效,蚓激酶及对照组有效率分别为 88% 和 47.8%,治疗组有效率优于对照组($P < 0.01$),详见表 3。

表 3 治疗 28 天两组神经功能缺损的临床疗效评价

	治疗组(50)	对照组(23)
基本痊愈	4	0
显著进步	34	3
进步	6	8
无变化	6	12
恶化	0	0
有效率	88% ^b	47.8%

4.不良事件的发生情况

本组 73 入选病人在整个研究过程中,仅治疗组有一例病人(2%)在研究后第五天出现呕吐咖啡色内容物,经停止研究药物后完全缓解。

研究期间,对病人的部分肝肾功能和血液指标进行监测,未发现明显肝肾功能异常,对血小板、红细胞计数以及红细胞压积无显著影响。

讨 论

目前,脑梗死的临床研究主要集中在溶解血栓、降低纤维蛋白原以及抗凝和抗血小板治疗。急性脑梗死在 3 或 6 小时内应用组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗的有效性已得到肯定,蛇毒蛋白酶(Ancrod)用于 3 小时内脑梗死病人也得到相似的结论,说明早期干预脑梗死病人的凝血和纤溶系统功能可以有效地治疗脑梗死,减少病人的神经功能缺损程度^[1,2]。

百奥蚓激酶属一种具有纤溶活力的丝氨酸蛋白酶,其抗血栓作用机理为:(1)与纤维蛋白原有选择性亲和力,可直接水解纤维蛋白原,产生可溶性纤维蛋白原降解产物,降低纤维蛋白原含量,即具有溶酶作用;(2)通过促进纤溶酶原转化为纤溶酶,激活纤溶系统,增强内源性纤溶活力,即具有激酶作用;(3)在上述两种作用的基础上,降低血小板聚集率,改善血液流变学指标。百奥蚓激酶胶囊是否能够通过消化道吸收,并保持酶活性,对病人体内凝血、纤溶系统发挥作用?国内范乔、赫荣乔等研究百奥蚓激酶的肠道吸收,发现胃蛋白酶能灭活蚓激酶,但是肠液对蚓激酶影响小,所以采用肠道内崩解剂型则保留酶活性。研究应用免疫印记检测,结果显示蚓激酶可通过肠上皮细胞的胞吞—胞吐机制,自肠粘膜侧吸收入血液,且保持部分活性。^[6]本次临床中,实验室研究指标也提示病人通过口服百奥蚓激酶,对体内凝血和纤溶系统作用明显。治疗组病人凝血系统指标(PT、APTT)和纤溶活性指标(Fg、t-

PA、PAI)和血液流变学各项参数显著改善,说明百奥蚓激酶口服作用肯定,能在脑梗死后干预凝血、一定程度促进纤溶活性,纠正脑梗死后的凝血和纤溶异常。

本次研究采用统一实验室检测血样,避免了各中心检测的系统误差,为临床提供了百奥蚓激酶口服、吸收并发挥对凝血和纤溶系统作用的依据。临床研究 73 例病人的神经功能缺损程度、生活能力(缺损程度)评价发现,虽两组病人同属轻型脑梗死,临床改善均比较良好,但是百奥蚓激酶治疗组恢复程度(有效率 88%)明显优于对照组(47.8%),与国内其它临床试验结果相近,符合脑梗死自然转归的规律。

口服百奥蚓激酶对血液成分本身影响不大,治疗 28 天红细胞计数轻度下降(治疗前 $5.29 \pm 2.38 \times 10^9/L$, 治疗后 $5.01 \pm 2.18 \times 10^9/L$),有统计学差异,但是无临床意义。不良事件为一例上消化道出血(2%),与口服药物有关,停药后恢复正常。

国内盛爱珍等报道的多中心、双盲、安慰剂对照结果分析^[7],百奥蚓激酶胶囊可使血纤维蛋白原降低($P < 0.01$),部分患者(43.1%)D-二聚体转为阳性,血小板聚集率降低($P < 0.01$),不良反应率为 3.83%,与本次研究相似。通过基础和临床研究,表明百奥蚓激酶胶囊能干预凝血、一定程度激活纤溶、改善血粘度,并促进脑梗死病人神经功能恢复,安全性良好,可用于治疗缺血性脑血管病。

【作者简介】董强(1964-),男,主任医师,复旦大学附属华山医院神经内科副主任,中华医学会神经病学分会脑血管病学组委员。主要从事急性脑血管病诊断、治疗和脑保护治疗的基础及临床研究。联系电话:021-62489999-1401, e-mail 地址: qdong@shmu.edu.cn

参考文献

- [1] The NINDS rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 1995, 333: 1581-1587
- [2] Levy DE. STAT stroke treatment with Ancrod Trial. Presented at the 21st International Joint Conference on Stroke and cerebral Circulation; January 25, 1996; San Antonio. TX.
- [3] 彭先凤, 扬继虞, 陶建宁等. 赤子爱胜蚓五种纤溶酶组分的分离纯化及对纤维蛋白原酶的初步研究[J]. 华西药理学杂志, 1999, 14(1): 16-18.
- [4] Ryu GH, Park S, Han DK, et al. Antithrombogenicity of lumbrokinase-immobilized polyurethane[J]. J Biomed Mater Res, 1994, 28: 1069-77.
- [5] 范乔, 赫荣乔, 吴岑, 等. 粉正蚓纤溶酶Ⅲ-1在肠内吸收的部分性质[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2001, 1526: 286-292.
- [6] 王荫华、赵玉宾、陈清棠等. 蚓激酶治疗血液流变学异常的缺血性脑血管病患者的Ⅱ期临床实验[J]. 中国临床药理学杂志, 1997, 13(2): 65-70.
- [7] 盛爱珍, 王新德, 徐忠宝等. 蚓激酶多中心、双盲、安慰剂对照治疗缺血性脑血管病患者的实验室效果[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1): 82-84.

血栓前状态指标在缺血性脑血管病 二级预防中的作用

潘殿卿 李志梅 何新霞 朱建国 张 军

(衡水市哈励逊国际和平医院神经内科,河北衡水 053000)

【摘要】 目的: 探讨血栓前状态指标对缺血性脑血管病二级预防的指导作用及小剂量肠溶阿司匹林等药物的预防作用。**方法:** 应用血浆内血管性假血友病因子(vWF)、血小板颗粒膜蛋白(GMP-140)、组织型纤溶酶原激活酶物及其抑制物(t-PA、PAI-1)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(Fbg)作为诊断血栓前状态的实验室指标。从 672 例首次发病的急性脑血栓形成恢复期患者中筛选出存在血栓前状态的患者 328 例,随机分为干预治疗组和常规治疗组。干预治疗组口服肠溶阿司匹林 50mg,1 次/d;合并 vWF 升高者口服维生素 E 胶丸 100mg,3 次/d;合并 Fbg 升高者口服蚓激酶 400mg,3 次/d;余治疗同常规治疗组。观测上述指标变化和复发率。**结果:** 为期 3 年的观察治疗过程中,常规治疗组脑卒中复发率为 29.1%,干预治疗组复发率为 10.7%,较常规治疗组减少 18.4%。两组脑出血发生率无显著性差异。干预治疗后血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量及 PAI-1 活性均降低,t-PA 活性增高,与常规治疗组相比有显著性差异。与正常对照组相比无显著性差异。**结论:** 小剂量阿司匹林辅以维生素 E、蚓激酶进行相应干预性治疗,疗效确切,未见明显副作用。

【关键词】 脑血管意外 二级预防 阿司匹林

Role of prethrombotic state index in the secondary prevention of ischemic cerebrovascular diseases

PAN Dian-qing, Li Zhi-mei HE Xin-xia, et al

(Department of Neurology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the instructing role of prethrombotic state index in prevention of ischemic cerebrovascular diseases. **Methods** The concentrations of vWF, GMP-140, D-D, Fbg and the activities of t-PA, PAI-1 in plasma were used as the laboratory indices of prethrombotic state. 328 patients in prethrombotic state were selected from 672 patients in recovery stage of acute thrombotic cerebral infarction. Of them, 167 patients were randomly assigned aspirin 50 mg qd group and 161 to control group. The followed-up period was 36 months. The recurrent rate and the changes of the above indices were observed. **Results:** The recurrent rate of aspirin group (10.7%) was

significantly lower than that of the control group (29.1%, $P < 0.01$). The concentrations of vWF、GMP-140、D-D、Fbg and the activity of PAI-1 in aspirin group was also lower than those in the control group and before aspirin administration. On the contrary, the activity of t-PA was higher in aspirin group.

Conclusions: It is effective and safe to use aspirin as the prevention drug.

【Key words】 cerebrovascular disorder; secondary prevention: aspirin

血栓前状态 (prethrombotic state)^[1-3] 是指凝血、抗凝及纤溶功能不平衡导致的一种血栓倾向, 涉及血管内皮细胞、血小板、白细胞、凝血、抗凝和纤溶因子及血液粘度等多种因素。我们选择血浆内血管性假血友病因子 (vWF)、血小板颗粒膜蛋白 (GMP-140)、组织型纤溶酶原激活物及其抑制物 (t-PA、PAI-1)、D-二聚体 (D-D) 及纤维蛋白原 (Fbg) 作为诊断血栓前状态的实验室指标, 从 672 例首次发病的急性脑血栓形成恢复期患者中筛选出存在血栓前状态的患者 328 例, 采用单纯随机抽样法把观察对象按随机表随机分为干预治疗组和常规治疗组。干预治疗组患者给予小剂量肠溶阿司匹林等治疗, 动态观测上述指标变化和脑血栓形成的复发率, 以确定血栓前状态指标及小剂量肠溶阿司匹林对缺血性脑血管病二级预防的作用。

资料和方法

1.1 资料

1996 年 1~11 月我院神经内科病房及门诊患者中选择首次发病的急性脑血栓形成患者 672 例, 诊断符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的标准, 除外脑栓塞患者, 除外严重肝、肾功能障碍者, 近期 (< 1 个月) 严重感染史者和手术史及外伤史者, 血液病、结缔组织病、脑出血及其他系统自发性出血者, 近期 (< 1 个月) 服用抗血小板药物、抗凝及影响纤溶活性药物者, 恶性肿瘤等影响预后的严重患者, 阿司匹林应用禁忌者, 需长期抗凝或抗血小板治疗者及难以充分合作者。672 例患者均于发病后第 6 周检测血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量和 t-PA、PAI-1 活性并与正常对照组比较, 凡 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量、PAI-1 活性中有任何 1 项增高或 t-PA 活性减低者即列为存在血栓前状态, 筛选出存在血栓前状态的患者 328 例, 随机分为常规治疗组和干预治疗组。常规治疗组: 161 例, 男性 95 例, 女性 66 例, 平均年龄 (62.8 ± 7.3) 岁。每半年复查 1 次血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量及 t-PA、PAI-1 活性。脑血栓复发者记录后退出观察、失访及非心脑血管疾病所致死亡者去除。干预治疗组: 167 例, 其中男性 104 例, 女性 63 例, 平均年龄 (63.1 ± 7.1) 岁。实验室监测及观察方法同常规治疗组。正常对照组与两治疗组患者年龄、性别构成差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。两组患者血压、血糖及血脂水平差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。两治疗组开始治疗前与正常对照组比较, 血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量升高, t-PA 活性减低, PAI-1 活性增强, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。但两治疗组相比差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 常规治疗组、干预治疗组治疗前与正常对照组 6 项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF(%)	GMP-140(μ g/L)	D-D(g/L)	Fbg(g/L)	t-PA(iu/ml)	PAI-1(AU/ml)
常规治疗组	161	164.3 $\pm$ 31.7 $^{\Delta}$	23.5 $\pm$ 4.5 $^{* \Delta}$	0.8 $\pm$ 0.4 $^{* \Delta}$	4.2 $\pm$ 0.7 $^{* \Delta}$	0.2 $\pm$ 0.2 $^{\Delta}$	0.8 $\pm$ 0.3 $^{\Delta}$
干预治疗组	167	165.1 $\pm$ 32.2	23.9 $\pm$ 4.6	0.9 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.8 *	0.2 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.4 *
正常对照组	100	97.6 $\pm$ 24.8	14.7 $\pm$ 3.0	0.5 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.3

* 两治疗组与正常对照组比较, $P < 0.01$; Δ 常规治疗组与干预治疗组比较, $P > 0.05$

正常对照组:100 名,男性 61 名,女性 39 名。平均年龄(62.5 ± 7.9)岁。为我院同期健康体检者,年龄、性别与观察组相匹配。通过测定正常对照者血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量和 t-PA、PAI 活性,确定本实验室上述指标的正常值范围。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗组 高血压者选择心痛定、卡托普利、倍他乐克单独或联合应用;糖尿病患者给予优降糖、二甲双胍单独或联合应用,必要时应用胰岛素;高血脂者予以辛伐他汀、吉非罗齐单独或联合应用。禁用任何抗血小板、抗凝、降低纤维蛋白原的药物及维生素 E。

1.2.2 干预治疗组 该组患者每日早餐前(至少 30min)口服肠溶阿司匹林 50mg;合并 vWF 含量升高的 89 例加用维生素 E 胶丸 100mg,3 次/d,口服;合并 Fbg 含量升高的 97 例加用蚓激酶 400mg,3 次/d,口服。合并高血压、糖尿病、高血脂者的治疗同常规治疗组。禁用任何其他抗血小板、抗凝及降低纤维蛋白原的药物。

1.2.3 观察方法 两治疗组患者均于研究开始后,每 3 个月到我院神经内科门诊由专门医师复查:(1)追问、记录用药情况,如有违规用药记录后删除;(2)针对高血压、高血脂、糖尿病等危险因素,分别进行治疗;(3)监测药物副作用。

1.2.4 实验室监测 两治疗组患者于研究开始后,每 6 个月到神经内科实验室复查 1 次血浆 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量及 t-PA、PAI-1 活性。取空腹静脉血,置于含 1/10 体积的 1.019mol/L 的枸橼酸钠抗凝液的塑料管中,3000r/离心 10min 后,分别测定 vWF、GMP-140、D-D、Fbg 含量和 t-PA、PAI 活性。vWF、GMP-140、D-D 含量测定采用酶联免疫吸附双抗体夹心法;t-PA、PAI 活性测定采用发色底物法;Fbg 含量测定采用免疫浊度法。所用试剂盒均由上海太阳生物技术公司生产。

1.2.5 统计学处理 采用 SYSTAT 软件,行 χ^2 检验、 t 检验、方差分析。

结 果

2.1 随访观察

随访观察 3 年中,常规治疗组失访 8 例,失访率为 5%,非心脑血管病所致死亡 5 例,脑出血 5 例,脑血栓形成复发 43 例,复发率为 29.1%。脑出血发病率为 3.4%;干预治疗组失访 11 例,失访率为 6.6%,非心脑血管病所致死亡 6 例,脑出血 6 例,脑血栓形成复发 16 例,复发率为 10.7%,脑出血发生率为 4.0%。两治疗组脑血栓形成复发率相比差异有显著性意