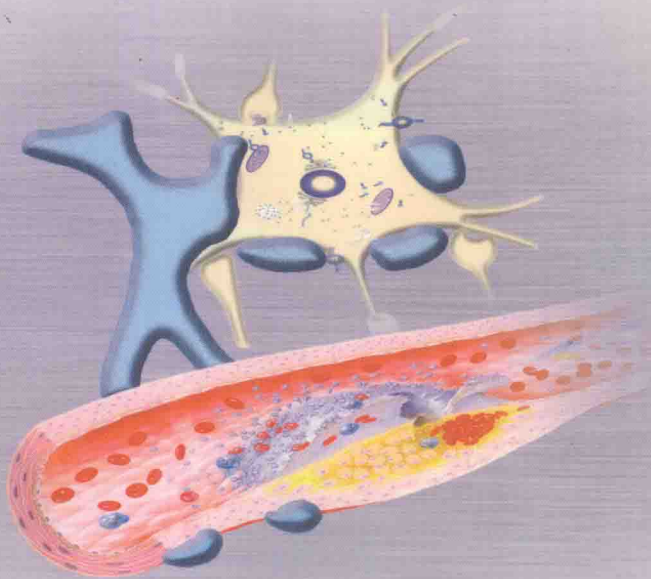


二零零二年二月

东菱迪芙[®] 文献精华汇编(二版)

巴曲酶注射液



TOBISHI
Beijing Tobishi Biomedical Technology Co., Ltd.

北京东菱医药生物科技有限公司

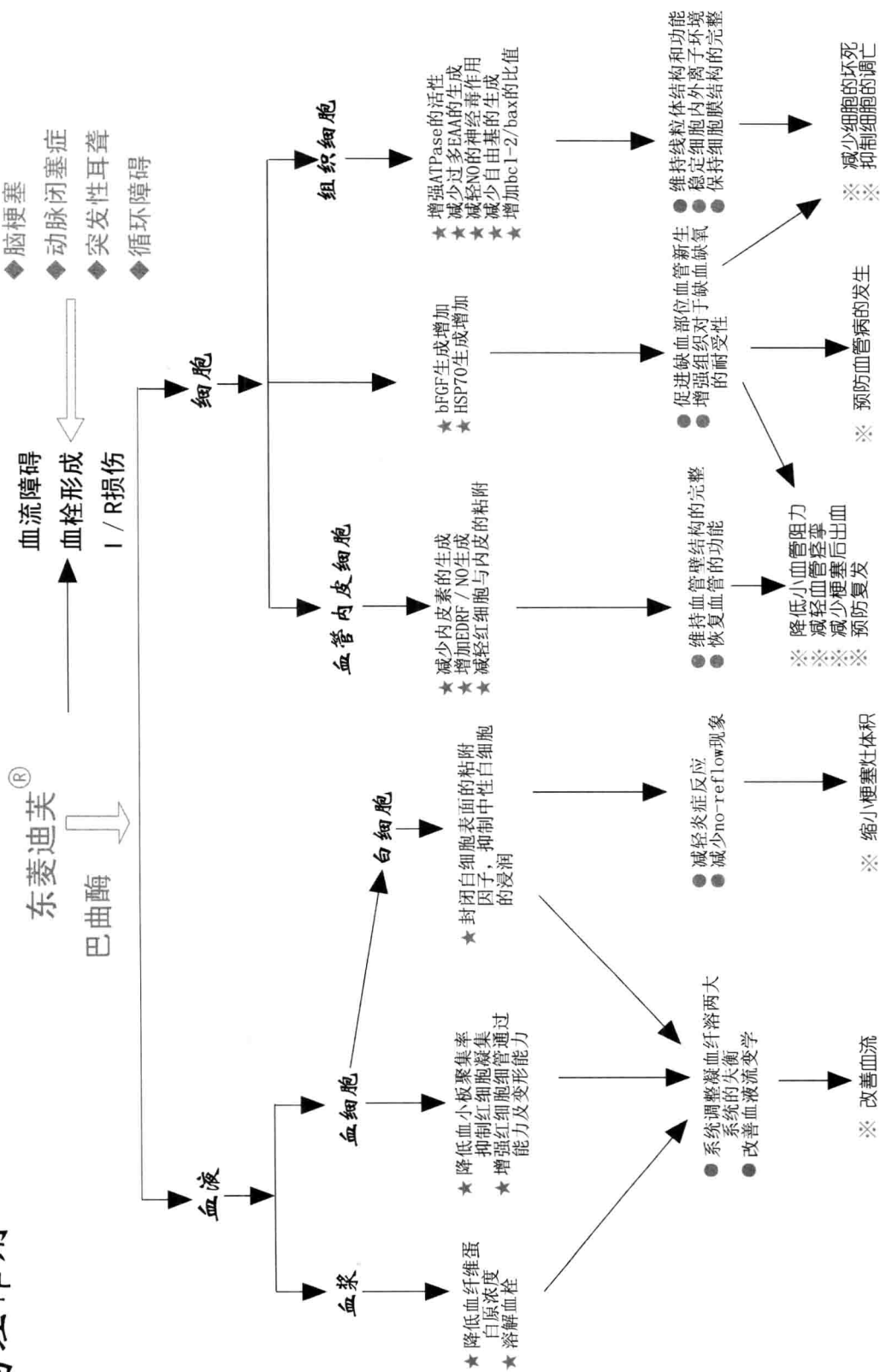
BAYTRONOXOBTIN

遠 瞻
獨 創
準 備
后 作

于賀博文

东菱公司愿与中国医务工作者携手
为降低缺血性脑血管病的致残率、死亡率
而努力！

药理作用



序 言

日本东菱药品工业株式会社成功地研制开发出来治疗缺血性血管疾病的高科技产品——东菱精纯克栓酶,广泛地应用于日本临床,并于1993年11月成功地进入中国市场,为更多的患者服务。

2001年6月,凭借着现代化的先进设备和严格的GMP管理,合资产品“东菱迪芙”秉承着东菱精纯克栓酶的卓越品质、优秀的疗效、出色的安全性继续为广大患者服务,得到广大医生和患者的信赖,并成为国家基本医疗保险用药。

公司本着“远瞻、独创、准备、合作”的经营宗旨,放眼全球,服务世界。

长期以来,公司和许多专家学者共同合作,在相关疾病、产品药理等方面不断地进行着深入的研究,希望能够找到减少此类疾病的根本,并使我们的产品更好地发挥作用,使更多的患者受益。

在《东菱迪芙(巴曲酶)文献精华汇编》中,我们收录了许多专家的研究成果200余篇文献,并适当缩写,奉献给广大医生借鉴和参考。在新版本完成之际,我们征求广大医生的建议和意见,将其中的部分文献全文刊登,并提供其它文献的目录及资料备索工作,以满足医疗工作的需要。如有不当之处,请见谅。

感谢广大医生对我们的支持、帮助和信任,我们坚信,在我们的共同努力下,东菱公司将会为中国的医药事业做出更大的贡献。

再一次感谢所有的文献作者,感谢所有关心患者的医生。

北京东菱医药生物科技有限公司

董事长

于贺博文

目 录

(按疾病分类)
(括号内为精华一版编号)

编号	题 目	作 者	期 刊	页码
----	-----	-----	-----	----

综 述

	巴曲酶的临床研究现状	冯加纯		1
	巴曲酶脑保护作用的研究现状	冯加纯		3

临 床 篇

缺血性脑血管疾病类

1	巴曲酶速控频发的短暂脑缺血发作——多中心随机对照研究(33)	匡培根等	脑与神经疾病杂志	7
2	东菱克栓酶治疗频发的短暂性脑缺血发作的临床观察(34)	李军等	临床神经病学杂志	11
3	东菱精纯克栓酶治疗椎—基底动脉供血不全(98)	杨凤民等	中风与神经疾病杂志	14
4	东菱克栓酶治疗椎基底动脉 TIA 疗效观察(100)	高山等	黑龙江医药	15
5	巴曲酶用于椎—基底动脉供血不全后 TCD 的变化(97)	宿英英等	中风与神经疾病杂志	17
6	缺血性脑卒中的超早期治疗(70)	冯大刚等	临床神经病学杂志	18
7	东菱精纯克栓酶治疗缺血性脑血管病(1)	匡培根等	中国新药杂志	21
8	不同时间应用东菱精纯克栓酶治疗缺血性脑血管病的近期疗效观察(4)	李虹等	广东医学	25
9	东菱克栓酶治疗缺血性脑血管病(附 122 例报告)(16)	黄晓红等	中风与神经疾病杂志	26
10	巴曲酶早期治疗脑梗塞的临床观察(73)	张宪忠等	中国实用内科杂志	28
11	早期应用东菱克栓酶对脑梗塞近期疗效的影响(40)	许兆忠等	临床神经病学杂志	30
12	Batroxobin 去纤维蛋白原疗法治疗进行性脑梗塞(259)	岩渊定等		33
13	东菱精纯克栓酶与甘露醇联用治疗大面积脑梗塞 12 例(114)	张广龙等	医学理论与实践	39
14	东菱精纯克栓酶(DF-521)治疗急性脑梗塞的临床研究(91)	陈清棠	中风与神经疾病杂志	40
15	巴曲酶注射液(东菱迪芙,即东菱精纯克栓酶)治疗急性脑梗死的临床试验	陈清棠等	中风与神经疾病杂志	43
16	东菱精纯克栓酶治疗脑梗塞的疗效及机理探讨(94)	高波廷等	中国新药杂志	47
17	巴曲酶治疗不同时间脑梗塞疗效观察(77)	苏永明等	脑与神经疾病杂志	51
18	巴曲酶治疗脑梗塞远期疗效的研究(76)	谷德祥等	临床神经病学杂志	53
19	大剂量巴曲酶治疗脑梗塞的疗效观察(72)	叶淑萍等	临床神经病学杂志	56
20	大剂量东菱克栓酶(DF-521)抗栓治疗急性脑梗塞临床观察(74)	王明礼等	临床神经病学杂志	58
21	东菱精纯克栓酶治疗急性脑梗塞用法用量探讨(108)	于珊媛等	中风与神经疾病杂志	60
22	东菱精纯克栓酶(DF-521)在脑梗塞溶栓时用法探讨(122)	袁恩庆等	卒中与神经疾病	62

编号 题 目

作 者 期 刊 页码

- 23 经动脉灌注东菱精纯克栓酶治疗早期脑缺血(9)
- 24 脑梗塞早期溶栓治疗的对比研究(78)
- 25 脑保护结合溶栓治疗急性脑梗塞临床观察(107)
- 26 东菱克栓酶与国产兆科抗栓酶治疗脑梗塞的疗效观察(37)
- 27 东菱克栓酶治疗视网膜中央动脉阻塞伴脑梗塞二例(232)
- 28 巴曲抗栓酶治疗心源性脑栓塞(36)
- 29 东菱精纯克栓酶治疗老年缺血性脑血管病血液流变学的动态观察(166)
- 30 东菱精纯克栓酶对缺血性脑血管病患者血液流变学的影响(266)
- 31 东菱精纯克栓酶对脑梗塞患者几项凝血和抗凝功能指标的影响(267)
- 32 脑梗塞患者血清中 LPO、SOD 水平与巴曲酶的影响(116)
- 33 巴曲酶对脑血栓形成红细胞与内皮细胞粘附的影响(243)
- 34 巴曲酶对急性脑梗塞患者白细胞粘附分子表达的影响(261)

- | | | |
|------|-----------|----|
| 孔庆珍等 | 临床放射学杂志 | 63 |
| 田爱兰等 | 中风与神经疾病杂志 | 65 |
| 张宪忠等 | 中国急救医学 | 67 |
| 王训等 | 临床神经病学杂志 | 70 |
| 王京等 | 中华眼科杂志 | 72 |
| 康舟军等 | 新药与临床 | 73 |
| 张淑瑶等 | 中国急救医学 | 75 |
| 刘凤君等 | | 77 |
| 张新华等 | 中国急救医学 | 80 |
| 沈国柱等 | 临床神经病学杂志 | 82 |
| 周东等 | | 85 |
| 周东等 | | 87 |

耳鼻咽喉科疾病类

- 35 介绍一种治疗突发性耳聋的新药东菱精纯克栓酶(DF-521)(214)
- 36 去纤疗法及类固醇药物对突发性耳聋的疗效——与倍它米松为对照
双盲对比研究
- 37 治疗突发性耳聋的脱纤维原疗法
- 38 巴曲抗栓酶治疗突发性耳聋(134)
- 39 巴曲酶治疗突发性聋的疗效观察(136)
- 40 东菱克栓酶治疗突发性耳聋的疗效观察(216)
- 41 DF-521 治疗突发性聋的临床观察(218)
- 42 东菱克栓酶治疗突发性耳聋的疗效观察(500)
- 43 巴曲酶对分泌性中耳炎的治疗作用(133)

- | | | |
|-------------|------------------------|-----|
| 张晓彦 | 临床耳聋咽喉科杂志 | 90 |
| Takeshi | Archives of Otolaryngo | |
| Kubo et al. | Head & Neck Surger | 91 |
| 久保武等 | 耳聋 | 94 |
| 亢福顺等 | 新药与临床 | 99 |
| 方耀云等 | 听力学及言语疾病杂志 | 101 |
| 李芳丽等 | 临床耳鼻咽喉科杂志 | 104 |
| 刘公汉等 | 听力学及言语疾病杂志 | 106 |
| 黄以乐等 | | 109 |
| 邹艺辉等 | | 111 |

血管外科疾病类

- 44 东菱克栓酶治疗早期下肢动脉缺血(156)
- 45 东菱精纯克栓酶(Batroxobin, DF-521)对慢性动脉闭塞症的治疗效果
- 46 东菱克栓酶治疗下肢深静脉血栓形成(157)
- 47 东菱精纯克栓酶治疗血栓性静脉炎 5 例报告(224)
- 48 东菱精纯克栓酶治疗陈旧性静脉血栓疗效观察(158)

- | | | |
|-------|----------|-----|
| 周旭宇等 | 临床神经病学杂志 | 115 |
| 古川钦一等 | 医学和药学 | 117 |
| 房房 | 浙江医学 | 127 |
| 邓晓芬等 | 广州医药 | 128 |
| 赖传善等 | 医药导报 | 130 |

心血管疾病类

- 49 东菱克栓酶治疗老年不稳定型心绞痛 14 例疗效观察(141)
- 50 东菱克栓酶治疗不稳定性心绞痛的临床研究(143)
- 51 DF-521 治疗不稳定心绞痛 18 例(151)

- | | | |
|------|----------|-----|
| 占伊扬等 | 中国急救医学 | 131 |
| 何勇等 | 临床心血管病杂志 | 132 |
| 李天德等 | 中国新药杂志 | 134 |

编号	题 目	作 者	期 刊	页码
52	东菱精纯克栓酶治疗不稳定心绞痛 30 例临床疗效观察	郭晓红等	当代医学	136
53	巴曲抗栓酶治疗不稳定型心绞痛的疗效及其对血小板聚集的影响(142)	麦炜颐等	临床心血管病杂志	138
54	东菱克栓酶治疗急性缺血性心脏病 22 例疗效观察(149)	王琨等	福州医学院学报	142
55	DF-521 治疗急性心肌梗塞的临床观察(146)	王新民等	中国急救医学	144
56	巴曲抗栓酶治疗急性心肌梗死疗效观察(154)	宋丽绚等	临床心血管病杂志	145
57	巴曲抗栓酶治疗急性心肌梗死(148)	华尔铨等	新药与临床	147
58	东菱精纯克栓酶治疗心肌梗死并血糖升高一例(128)	宋雪馨等	医药导报	149

其他疾病类

59	东菱精纯克栓酶治疗高粘滞综合征(164)	牛光业等	中国新药杂志	150
60	巴曲抗栓酶对高粘血症病人的血液流变学影响(165)	史承耀等	新药与临床	152
61	巴曲抗栓酶治疗难治性肾病综合征	阎春雷等	新药与临床	153
62	巴曲抗栓酶对肺原性心脏病病人血栓前状态的作用(150)	林建海等	新药与临床	155

基 础 篇

1	巴曲酶改善颞叶梗塞大鼠学习记忆能力的研究(200)	吴卫平等	心理学报	158
2	巴曲酶对大鼠颞叶梗死后空间认知障碍的改善和 PDGF 表达的影响(208)	姜树军等	卒中与神经疾病	162
3	东菱克栓酶对沙土鼠缺血性脑血管病引起的脑水肿的影响(202)	匡培根等	中国新药杂志	165
4	早期应用东菱克栓酶对沙鼠出血性脑梗塞的影响(183)	吴继敏等	临床耳鼻喉科杂志	169
5	东菱克栓酶对脑缺血再灌注损伤的保护作用的形态学证据(204)	匡培根等	中国新药杂志	172
6	巴曲酶对脑缺血后沙土鼠海马锥体细胞延迟性坏死的影响(182)	陈群等	中国药理学通报	174
7	巴曲酶对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用机理的研究(192)	李庆有等	中风与神经疾病杂志	178
8	巴曲酶对海马脑片缺氧损伤的保护作用(197)	黄燕华等	中风与神经疾病杂志	180
9	巴曲酶对脑缺血再灌注后海马 ATP 酶活性的影响(188)	张林等	中国临床神经科学	182
10	巴曲酶对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用机理的研究(189)	单书宝等	临床神经病杂志	184
11	巴曲酶体外清除超氧自由基的研究(190)	钱加强等	J Apoplexy and Nervous Diseases	188
12	脑缺血再灌注细胞外液中氨基酸含量的变化及巴曲酶的影响(264)	刘军等		191
13	巴曲酶对局灶性脑缺血再灌注大鼠成纤维细胞生长因子样免疫反应的影响(205)	匡培根等	中风与神经疾病杂志	193
14	巴曲酶的神经保护作用—缺血再灌注后不同时程热休克蛋白 70 及病理组织学变化的相关性研究(206)	刘军等	中风与神经疾病杂志	196
15	缺氧对海马神经元培养的影响及巴曲酶的保护作用—HSP70 的表达及细胞形态学的研究(207)	刘军等	中风与神经疾病杂志	198
16	实验性犬 SAH 后 CVS 血浆、CSF 中 NPY、ANP 含量动态变化及巴曲酶的保护作用研究(194)	周春奎等	中风与神经疾病杂志	201
17	巴曲酶对急性心肌缺血犬冠脉节段阻力和流量的影响(167)	高峰等	药学学报	204

编号	题 目	作 者	期 刊	页码
18	巴曲酶的扩血管作用及其机制探讨(176)	苏加林等	中国药理学通报	207
19	东菱克栓酶对兔缺血心肌的保护作用(171)	王跃民等	第一届全国心脏学学术 会议论文汇编	211
20	Batroxobin 对狗心脏缺血/再灌损伤的拮抗作用(177)	姜志胜等		212
21	Batroxobin 对狗心脏缺血/再灌注损伤中血栓素 A ₂ 的影响及抗损伤 作用(178)	郑直等		216
22	Batroxobin 对狗心脏缺血/再灌注损伤中 AngII 的影响及抗损伤机 制(179)	张勇刚等		220
23	东菱克栓酶对动脉粥样硬化兔髂动脉球囊损伤后内膜增生的影响(168)	汤成春等		223
	附录			227

关键词索引

(按汉语拼音顺序排列)

关键词	页码	关键词	页码
A		H	
氨基酸(AA)	191	海马脑片	180
B		HSP70	196
病理学	3	海马神经元	198
不稳定性心绞痛	133	J	
不稳定型心绞痛	136,138	急性脑血管病	21
病理组织学	196	急性脑梗塞	28,47
C		急性脑梗死	43
超早期治疗	19	介入	63
超氧化物歧化酶	82	急性缺血性心脏病	142
蛋白尿	153	K	
出血性脑梗塞	169	抗栓溶酸治疗	47
超微结构	172	抗栓	59
超氧自由基	188	抗凝血酶Ⅲ	155
D		空间认知	162
短暂性脑缺血发作	12	L	
多中心临床试验	40	临床	1
对比研究	65	疗效	21,51
蛋白 C	81	L-精氨酸	208
D 二聚体	81	流式细胞术	223
碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)	193	M	
动脉粥样硬化	223	Morris 迷宫	162
F		免疫组化	193
分子生物学	3	免疫细胞化学	196
分泌性中耳炎	111	N	
肺心病	155	脑梗塞	19,30,40, 51,54,56, 59,70,72, 81
G		脑梗塞和血栓形成	74
冠心病	133	脑缺血	63,175,184
肝素	138	脑梗死	74,162
光镜	172	脑水肿	165
谷胱甘肽	184	脑缺血再灌注	172
冠状循环	204		

脑缺血再灌流损伤 178,193
 脑血管痉挛 201
 内膜增生 223

P

PDGF 162
 频发的短暂性脑缺血发作生物化学(TIAs) 7

Q

缺血性脑卒中 165
 缺氧 180,198
 缺血再灌流 191
 缺血再灌损伤 196
 缺血/再灌注损伤 212,216,220

R

溶栓 56,63,65, 169
 热休克蛋白 70 104
 热休克蛋白 70(HSP70) 198

S

神经保护 3
 生物化学 3
 噻氯吡啶 19
 双盲临床研究 43
 视网膜中央动脉 72
 蛇毒凝血酶类 99
 深静脉 130
 肾变病综合征 153
 神经肽 Y 201

T

突然性聋 99
 突发性耳聋 101
 突发性聋 104,106
 羟自由基 184

U

ultrasonics

W

微透析 191

X

血液流变学 12,15,99, 152

血管再通 65
 血纤维蛋白原 70
 血浆 81
 血小板颗粒膜蛋白 81
 纤维蛋白原 81,136
 血栓 130
 新疗法 130
 血小板聚集 138
 心肌梗死 147,149
 纤维蛋白溶解 147
 血糖增高 149
 血液粘度 152
 血栓形成 153
 血纤维蛋白溶酶原活化素灭活剂 155
 血纤维蛋白溶酶原类 155
 细胞外液(ECF) 191
 细胞培养 198
 心钠素 201
 心肌缺血 204
 血流动力学 204
 心脏 212,216,220
 心房纤颤 74
 细胞凋亡 178
 血管内膜剥脱术 223

Y

药理作用 1
 远期疗效 54
 延迟性神经元坏死 175
 一氧化氮 208
 一氧化氮合成酶 208

Z

椎基底 TIA 15
 早期治疗 28
 治疗 72,104,142
 脂质过氧化物 82
 中耳粘连机理 111
 组织型血纤维蛋白溶酶原激活剂 155
 再灌注 175
 再灌注损伤 184
 蛛网膜下腔出血 201
 主动脉 208

巴曲酶的临床研究现状

冯加纯

(白求恩医科大学第一临床学院神经内科)

摘要 本文收集了近几年国内发表的有关巴曲酶临床研究报告 300 余篇文章,经整理综合将巴曲酶的有关临床研究结果归纳,发现该药有良好的神经保护作用,对缺血性脑血管病、急性心肌梗死、心绞痛、突发性耳聋、高粘稠血症、椎基底动脉供血不足、急性周围动脉闭塞等均具有良好的疗效。

关键词 巴曲酶 药理作用 临床

巴曲酶,商品名为东菱克栓酶和 DF-521,是由生物合成的一种高纯度类凝血酶样物质,属于糖蛋白,其肽链由 231 个氨基酸组成,分子量 36000,它能直接降低血液中纤维蛋白原浓度,并使纤维蛋白多聚体降解为纤维蛋白单体,因此具有降纤、溶栓、抗凝等作用。

巴曲酶的降纤、溶栓、改善微循环的作用

缺血性脑血管病早期使用巴曲酶能增加脑梗死患者血浆中组织型纤溶酶原激活剂(t-PA),促进血栓溶解,降低纤维蛋白原浓度,改善微循环使血流再通[1,2,3,4]。研究还证明使用巴曲酶后可降低血小板聚集率和粘附性[5,9],使纤维蛋白原降解产物 D-二聚体含量明显增高[6,10],降低血液粘度[3,7,8,9],改善脑血液循环。现将文献报道的上述改变归纳如下 $\bar{x} \pm SD$ 。下表所有项目治疗前后对比均有显著性差异。

	病例数	用药前	用药后
纤维蛋白原	992	4.31±1.43	3.02±0.85
D-二聚体	149	0.47±0.04	1.83±1.67
全血粘度	678	10.49±3.91	8.20±3.03
血浆粘度	678	1.91±0.34	1.61±0.12
血小板粘附率	50	51.09±8.54	37.81±8.51
血小板最大聚集率	50	61.42±10.45	44.07±10.37

巴曲酶治疗脑梗死[2,3,4,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17]

常规治疗包括巴曲酶 10、5、5 和 10、10、10 单位加在生理盐水 10ml 中静脉推注和 100ml—250ml 生理盐水中静脉点滴。或并用神经细胞活化剂治疗,不用任何抗凝、溶栓、扩血管及抗血小板聚集等药物。复习 300 余篇文献,有的是在 72 小时以内,有的超过 72 小时。脑梗死类型包括大面积梗死、中等大小的梗死、也有小梗死灶及腔隙性脑梗死均收到良好的效果。临床判定大多数采用 1986 年全国脑血管病扬州会议制定的评分标准。按基本痊愈、显著进步、进步无变化、恶化和死亡等五个等级,现归纳如下($\bar{X} \pm SD$)。

	病例数	基本痊愈%	显著进步%	进步%	无效%	死亡%	总有效率%
疗 效	1968	35.80±	37.11±	24.29±	8.14±	3.68±	91.84±
		18.15	12.16	9.42	3.64	3.10	3.97

由上表可见用巴曲酶治疗脑梗塞 1968 例的临床基本痊愈率 20%—57%;显著进步 25%—50%;进步 15%—34%;总有效率 88%—96%;无效 5%—12%;死亡率 0.5%—7%。此统计的总有效率偏高,而无效和死亡率偏低,原因可能是基层医院在选择病例上病情偏轻有关。例如北京医科大学和白求恩医科大学的总有效率在 82%—88%之间,而无效在 7%—17%之间。而个别基层医院中的有效率竟达 100%。实际上估计总有效率可能在 80%—90%之间。临床实验检查包括血液流变学、纤维蛋白原测定、红细胞压积、血小板、出凝血时间等测定,巴曲酶对红细胞压积、血小板及出凝血时间无影响。但可明显改善血液流变学指标并降低纤维蛋白原。



巴曲酶的动脉溶栓治疗

孔庆珍等[18]在 DSA 下对发病 6 小时内的急性脑梗塞病人进行溶栓治疗。与 60 分钟内动脉内推注巴曲酶 10BU 后立即复查 DSA,发现 1 小时再通率 88.9%,新鲜血栓再通率 100%。TIA 反复发作溶栓有效率 100%。而脑栓塞者溶栓效果不佳。作者认为动脉溶栓较静脉内溶栓疗效确切。这一观点在颈内动脉内溶栓的实验研究中得到证实。利用新西兰白兔制作颈内动脉血栓动物模型,分别采用动脉内注入巴曲酶和静脉内注入巴曲酶,结果动脉内用药组血管再通率 66.7%;而静脉内用药组血管再通率为 12.5%[9]。

巴曲酶治疗突发性耳聋^[20,21,22,23,24]

突发性耳聋的病因可能与病毒感染和内耳循环障碍有关。改善循环治疗收到可喜的效果。采用巴曲酶 10、5.5BU,10、10、10BU 隔日加生理盐水静脉滴注治疗,一般 1—3 个疗程即可收到良好的效果,与低分子右旋糖酐等扩血管及改善循环的药物对比研究,发现疗效甚佳,结果均有显著性差异。国内 5 篇文献中共报道 119 例突发性耳聋,其治愈率为 32.77%,显效 28.57%,有效 19.33%,总有效率达 80.67%,无效点 19.33%。这使治疗突发性耳聋的有效率大大提高。此外除改善听力外其它伴随症状如耳鸣、眩晕、耳闷、恶心、呕吐等症状均有不同程度的改善。

治疗心绞痛及心肌梗死^[25,26,27]

先后对 32 例临床诊断为不稳定型心绞痛采用巴曲酶治疗获得理想的疗效,临床缓解率为:显效 57.1%,有效 28.6%,总有效率 85.7%,无效占 14.3%。心电图改善率为:显效 42.8%,有效 28.6%。采用选择性冠状动脉造影,在狭窄或闭塞的冠状动脉口注入 20—30BU 的巴曲酶进行溶栓治疗,60—90 分钟后再注射造影剂,结果全部有效。4 例闭塞管腔再通,2 例大部分再通。限制了梗死发展,效果显著。

治疗周围动脉缺血及静脉炎

采用经动脉插管血管造影证实包括髂动脉、股动脉、腘动脉等闭塞,其中 46 例为血栓、11 例为栓塞。将导管的注射孔置于栓塞物中,首次以巴曲酶 10BU 加入 200ml 的低分子右旋糖酐注射液中经导管注入,然后分别于术后 2 小时、4 小时、12 小时注入含有巴曲酶 2BU 的低分子右旋糖酐注射液,24 小时再给 5BU 的巴曲酶。除临床症状如皮温、皮肤颜色、动脉搏动等好转外,血管造影显示血栓溶解大于 80%则被认为溶栓成功。结果 57 例中有 2 例插管未成功,55 例用巴曲酶溶栓,40 例成功,17 例溶栓失败,成功率 72.7%[28]。也有用巴曲酶对下肢动脉闭塞症进行静脉溶栓,结果有效率 90%,显效率 20%,估计只有 20%可能达到溶栓成功,而其它 70%很可能是改善侧支循环而临床症状略有好转[29]。也有报道采用巴曲酶治疗血栓性静脉炎获得较好疗效的[30]。

其它

还有报道用巴曲酶治疗椎—基底动脉供血不足,方法与治疗脑梗塞相同。结果显效率达 77.8%,总有效率达 94.5%。与低分子右旋糖酐加复方丹参注射液对照组比较有显著性差异[31]。也有报告用巴曲酶脑室内注射治疗原发性脑室出血收到良好效果[32]。

巴曲酶的毒副作用

巴曲酶的毒副作用报道甚少,个别病人在治疗中出现脑内出血、血尿[1,18,33,34]、便潜血阳性、注射部位渗血、头痛、头重感,少数病人转氨酶增高(5.32%—7.52%),但这些不影响治疗的进行。

参考文献

- [1] 曾 浩,曾 洪。巴曲酶的临床应用进展。中国新药杂志,1998,7(增刊):27—28。
- [2] 陆逸仙,曹黄云,俞 唯。东菱精纯克栓酶(DF-521)治疗 40 例缺血性脑血管病的临床探讨。浙江实用医学,1996,1(2):3—5。
- [3] 迟玉英,齐 敏,苏万敏,等。东菱精纯克栓酶治疗脑血管病 108 例疗效探讨。哈尔滨医药,1996,16(2):3—4。
- [4] 陈清棠执笔。东菱精纯克栓酶(DF-521)治疗急性脑梗塞的临床研究。中风与神经疾病杂志,1996,13(4):213—215。
- [5] 张玉华,万 琪。巴曲酶对血小板功能影响的观察。中风与神经疾病杂志,1996,13(5):267—268。
- [6] 孙培云,付 洁,李 彤。D—二聚体测定评价巴曲酶溶栓效果。中国急救医学,1998,18(2):30—31。
- [7] 张淑瑶,孟 昕,李学锋,等。东菱精纯克栓酶治疗老年缺血性脑血管病血液流变学的动态观察。中国急救医学,1997,17(3):29—31。



- [8] 焦帼范,时代音,贾振峰,等.东菱精纯克栓酶治疗急性缺血性脑血管病的近期疗效.中国新药杂志,1995,4(3):16—18。
- [9] 高廷波,史庭慧,卜碧涛,等.东菱精纯克栓酶治疗急性脑梗塞的疗效及机理探讨.中国新药杂志,1996,5(3):194—197。
- [10] 唐健,赵红.东菱精纯克栓酶治疗急性缺血性脑血管病近期疗效观察.脑与神经疾病杂志,1997,5(1):44。
- [11] 苏咏明,陈雄.巴曲酶治疗不同时间脑梗塞疗效观察.脑与神经疾病杂志,1997,5(4):206—208。
- [12] 冯晓廉,焦帼范,秦玉红,等.急性脑梗塞脱纤疗法的临床研究.陕西医学杂志,1996,25(12):719—721。
- [13] 李年贵,王金南,毛新春,等.东菱精纯克栓酶治疗急性脑梗塞.脑与神经疾病杂志,1997,5(1):45—46。
- [14] 余慧贞,翁中芳,姚景莉,等.巴曲酶治疗缺血性脑血管病.新药与临床,1996,15(1):26—28。
- [15] 项玉萍,孙传恕.东菱精纯克栓酶治疗大面积脑梗塞的疗效观察.大连医科大学学报,1997,19(3):194—196。
- [16] 连亚军,方树友,聂乔斌,等.东菱精纯克栓酶与常规药物治疗脑梗塞的临床疗效对比研究.中风与神经疾病杂志,1998,15(2):111—112。
- [17] 冯加纯,丁箭,付跃波,等.东菱精纯克栓酶治疗脑梗塞27例疗效观察.中风与神经疾病杂志,1995,12(2):111—112。
- [18] 孔庆珍,王东刚,李小丘,等.经颈动脉灌注东菱精纯克栓酶治疗早期脑缺血.临床放射学杂志,1999,18(1):45—47。
- [19] 薛群,陈谋森,邵国良,等.巴曲酶治疗颈内动脉血栓的实验研究.苏州医学院学报,1999,19(6):634—635。
- [20] 金卫东,魏有为.巴曲酶治疗突发性耳聋.中国新药杂志,1997,6(4):290—291。
- [21] 刘涛,杨平常,张念祖,等.东菱精纯克栓酶治疗特发性耳聋的效果观察.耳鼻喉学报,1997,11(4):237—238。
- [22] 张世平,曹磊,邓小梅.东菱精纯克栓酶治疗突发性耳聋18例.医药导报,1999,18(3):169—170。
- [23] 张晓彦,李成忠.东菱精纯克栓酶治疗突发性耳聋的疗效观察.临床耳鼻咽喉科杂志,1996,10(1):59—60。
- [24] 方耀云,周其友,吴涛,等.巴曲酶治疗突发性耳聋的疗效观察.听力学及评议疾病杂志,1997,5(2):57—59。
- [25] 占伊杨,李宁保,邵耘.东菱精纯克栓酶治疗老年不稳定型心绞痛14例疗效观察.中国急救医学,1997,17(5):29—30。
- [26] 李天德,智光,沈洪.DF-521治疗不稳定型心绞痛18例.中国新药杂志,1995,4(3):26—27。
- [27] 尹志明,黄文华.东菱精纯克栓酶治疗急性心肌梗死的临床应用.苏州医学院学报,1997,17(2):335—336。
- [28] 周旭宇,曾贵松.东菱精纯克栓酶治疗急性周围动脉缺血.中国急救医学,1997,17(3):31—32。
- [29] 汪忠镐,谷涌泉,王仕华,等.东菱精纯克栓酶治疗下肢动脉闭塞症10例.中国新药杂志,1995,4(3):19—20。
- [30] 邓晓芬,张德.东菱精纯克栓酶治疗血栓性静脉炎5例报告.广州医药,1997,28(4):38—39。
- [31] 杜登青,洪潮鑫,陈孺子,等.东菱精纯克栓酶治疗椎—基底动脉供血不足18例.医药导报,1999,18(3):167—168。
- [32] 董全胜,吴小洪.东菱精纯克栓酶脑室内注射治疗脑室内出血1例.增高新药杂志,1995,4(3):18。
- [33] 孙秀兰.东菱精纯克栓酶致血尿1例.听力学及语言疾病杂志,1996,4(4):171。
- [34] 阮旭中.东菱精纯克栓酶注射剂.医药导报,1995,14(1):5。

巴曲酶脑保护作用的研究现状

冯加纯

摘要 近年来国内对巴曲酶的神经保护作用进行了大量实验与临床研究,发现巴曲酶对全脑缺血及再灌注、局灶性脑缺血及再灌注和蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛及脑水肿等脑损伤均具有保护作用。包括降低纤维蛋白原;扩张脑血管;抑制血小板聚集;改善脑循环和脑能量代谢;抗自由基损伤;拮抗兴奋毒性;保护细胞骨架蛋白;减少应激性损害性因子的产生;促进一些神经生长因子的产生;减少脑梗死体积;降低脑水肿;改善神经病学、神经行为学和神经病理学。

关键词 巴曲酶 神经保护 病理学 生物化学 分子生物学

巴曲酶(Batroxobin)是一种具有明显的降低纤维蛋白原和溶栓效应的治疗缺血性脑血管病的新药。临床上对缺血性脑血管病的治疗已经获得令人满意的疗效。近年来国内进行了大量实验与临床研究,发现该药具有良好的脑保护作用。本文结合近年来国内专业文献报道的有关论文综述如下。



巴曲酶对实验性脑缺血后病理改变和神经行为学的影响

通过光化学法、线栓法、电凝法及夹闭法等制作了大量的局灶性和全脑缺血实验动物模型。利用这些动物模型分别观察了局灶性脑缺血及再灌注和全脑缺血及再灌注后神经行为学、神经病理学、缺血半影区形态学、能量代谢改变、电生理改变、局部脑血流变化、细胞凋亡等[1、2、3、4、5、6]。结果发现巴曲酶能明显减少局灶性脑缺血侧脑水含量[11],并缩小脑梗死体积,增加局部脑血流量、缩小缺血半影区范围、改善缺血半影区的能量代谢。体外海马脑片缺氧研究证明,巴曲酶能明显延长由于缺氧造成的神经电活动消失的时间,并存在量效关系。巴曲酶还能减少全脑和局灶性脑缺血再灌注造成的迟发性神经元坏死及细胞凋亡的数量。这些研究均足以证明巴曲酶对脑缺血性损伤确有神经保护作用。但详细的机理还需要大量的体外细胞培养资料,以除外由于巴曲酶改善脑血液循环而间接造成的脑保护作用。

巴曲酶对脑缺血后能量代谢的影响

采用大鼠 4VO 模型,缺血 30 分钟,再灌注后 15、30、45、60 分钟收集标本,利用微透析和高效液相(HPLC)技术检测细胞外液中腺苷及其代谢产物肌苷、次黄嘌呤、黄嘌呤的含量。结果巴曲酶能抑制由于脑缺血及再灌注损伤造成的腺苷及其代谢产物的增高[7]。那么巴曲酶是否能直接抑制 ATP 降解或使缺血后内源性腺苷释放还不能确定。但巴曲酶毕竟是改善循环的药物,通过改善循环,增加脑组织供血供氧,从而抑制了 ATP 的降解。在 ATP 降解产生次黄嘌呤、黄嘌呤及尿酸过程中还可产生自由基,此外这一代谢过程中还可造成 TXA₂ 与 PGI₂ 的代谢紊乱,从而导致血管痉挛和血小板聚集率增加。巴曲酶通过抑制脑缺血后腺苷及代谢产物的增加间接抑制自由基的产生、缓解血管痉挛和抑制血小板聚集。

利用沙土鼠 2VO 造成的全脑缺血 10 分钟,再灌注 20、60 分钟时脑组织的 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性,结果巴曲酶能抑制由于缺血及再灌注损伤造成的 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶的活性下降。这也直接或间接通过改善脑循环,抑制由于缺血造成的能量代谢水平下降,对缺血性脑组织损伤有良好的保护作用[8、9]。

巴曲酶对兴奋性氨基酸递质的影响

采用微透析和 HPLC 技术测定沙土鼠全脑缺血再灌注损伤后纹状体细胞外液中兴奋性氨基酸(EAA)递质含量,包括谷氨酸(Glu)和门冬氨酸(Asp)[10]。

EAA 于缺血及再灌注后大量释放,作用于 NMDA 受体,并使其开放,造成大量的 Na⁺、Cl⁻、水涌入细胞内引起细胞水肿和坏死。随后大量 Ca²⁺ 通过该通道进入细胞内造成钙超载,进而激活细胞内蛋白酶、核酸酶造成细胞骨架破坏、核酸断裂,激活脂酶破坏细胞膜和产生自由基等,进一步导致细胞破坏和死亡。巴曲酶可抑制缺血后 EAA 释放而造成的兴奋毒性,间接减轻细胞内钙超载和自由基的产生而达到神经保护作用。

巴曲酶对脑缺血时自由基产生的影响

实验与临床均有报道巴曲酶有清除自由基的作用。巴曲酶可抑制由于缺血及再灌注损伤脑组织中的过氧化脂质(LPO)升高和 SOD 及 GSH-Px 的活性[1、12]。SOD 和 GSH-Px 是清除体内产生自由基的酶类,体内 SOD 和 GSH-Px 的活性下降,间接反应体内自由基增高而消耗了该酶的活性。LPO 的升高是由于自由基增多,攻击了带有不饱和双键的不饱和脂肪酸而产生了过氧化脂质即 LPO,体内不饱和脂肪酸更多存在于细胞膜上。LPO 升高证明细胞膜过氧化反应增强,结果导致细胞膜流动性下降,从而影响了膜上的转运蛋白即 ATP 酶活性依赖的转运功能障碍,引起细胞坏死。如果血液中自由基增多,攻击红细胞内血红蛋白,造成细胞携氧能力下降,进一步加重缺氧。同时攻击红细胞膜造成红细胞的变形能力下降,阻塞微循环,进一步加重缺血。巴曲酶可减少脑梗死患者血清中 LPO(MDA)含量和提高 SOD 活性。但这些研究仅是间接反应了巴曲酶对自由基所造成的结果影响,并不证明巴曲酶是否有猝灭自由基的直接作用。为进一步证实巴曲酶有否直接清除自由基作用,对巴曲酶进行了体外清除实验。巴曲酶对过氧化氢没有分解作用,而对邻苯三酚自氧化有抑制作用,并有量效关系,当浓度达 0.06BU/ml 时,其抑制率最明显。表明巴



曲酶有清除超氧阴离子的作用[13]。此外,巴曲酶还可通过影响能量代谢、兴奋递质释放、改善循环等间接抑制体内过氧化反应,从而达到脑保护作用。

巴曲酶对 NO 神经毒性的影响

NO 首先被确认为是内皮弛张因子(EDRF),后被描述为新型的神经介质,其作用主要有两种,一是作为神经介质在传递信息中起作用;二是起神经毒性作用。当缺血后产生的超氧化自由基与 NO 反应生成过氧亚硝酸根离子,进一步生成过氧亚硝酸或降解生成羟自由基和二氧化氮,后两者化学性质十分活泼,毒性更大,造成蛋白质、核酸及脂膜的损伤。巴曲酶可抑制由于缺血造成的 NO 含量增高。同时也有实验证明巴曲酶还可抑制由于缺血造成的 NO 合成酶(NOS)基因表达增强,NOS 表达增强使 NO 含量升高[14、15]。而另外的体外巴曲酶对主动脉环张力的实验中发现[16],巴曲酶可刺激血管内皮细胞产生 NO 和 NOS 活性增强,而内皮细胞产生的 NO 可以使血管扩张,改善循环。由此可见 NO 确有双重性,减少脑组织中 NO 可保护神经细胞;增加血管内皮细胞中 NO,可扩张血管改善循环。巴曲酶则在这双重作用中起有益的作用。

巴曲酶的扩血管作用

通过大鼠离体主动脉环薄片孵育,观察巴曲酶对血管扩张作用的影响,同时测定 NO 生成的量和血管内皮 NOS 活性与 L-Arg 的转运能力。发现巴曲酶有明显扩张血管的作用,并呈剂量依赖性。当去除内皮细胞后再次观察巴曲酶对血管的扩张作用时,则巴曲酶的血管扩张作用明显减弱,说明巴曲酶的保护血管作用依赖于内皮细胞。同时发现这种变化伴随着 NO 含量、NOS 活性和 L-Arg 转运量的变化。当去除内皮细胞后 NO_2^- 含量、NOS 活性和 L-Arg 转运量增加,则扩血管效应增强[16]。也有报道巴曲酶对实验性脑缺血后脑组织中精氨酸加压素(AVP)增加有抑制作用[17]。AVP 本身具有强烈的缩血管作用,并调节脑水含量,影响纤溶系统和学习与记忆等活动。但 AVP 本身并非仅在缺血性脑血管病后增高,其他脑血管病和一些急性疾病也增高,而且 AVP 是缺血性脑血管病的病因还是结果还没有一致的认识,多数学者认为是结果及/或是应激反应所致。那么,巴曲酶对 AVP 影响是直接的反应,还是间接通过改善循环而起作用呢?目前还不能作出结论,还需通过离体实验才能证实。

与巴曲酶有关的一些分子生物学研究

有些文献报道利用一些分子生物学手段对巴曲酶的脑保护作用进行了高水平的研究。包括离体脑片缺氧实验、局灶性和全脑缺血及再灌注等动物模型。研究的内容有热休克蛋白、c-fos 基因、c-jun 基因及肿瘤坏死因子(TNF)等,测定于缺血、缺氧后脑组织中的含量及其 mRNA 表达。研究的手段有原位杂交、PCR、RT-PCR 等结合体外细胞培养技术。体外实验表明应用巴曲酶后缺血、缺氧组织神经保护性因子热休克蛋白 70(HSP70)免疫阳性反应增强[18],同时局灶性脑缺血动物模型也显示同样结果[19]。HSP 是一种应激因子,除热应激外,缺血、缺氧、惊厥等疾病均增高,增高的病理意义在于起一种保护性作用,在急性脑损伤后它的增高有利于组织对损伤的抵抗及耐受作用。所以在应用巴曲酶治疗脑血管病同时还促进了体内应激反应因子 HSP70 的表达增强,提高了脑组织对损伤抵抗性。除此之外还有一些实验对脑缺血后脑组织中 c-fos 基因和 c-jun 基因及 TNF 等因子 mRNA 表达的观察,发现巴曲酶还可通过这些因素对脑组织起到保护作用[20、21]。但所有这些因子与 HSP 一样均属非特异性应激因子,虽然通过这些应激可以证实巴曲酶对脑缺血、缺氧等损伤有保护作用,但并不能详细说明巴曲酶的作用机制。还有文献报道巴曲酶可使脑缺血后血管内皮素(ET1)的基因表达下调,达到神经保护作用[22]。

巴曲酶对一些神经生长因子的影响

采用大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)动物模型研究发现,巴曲酶应用后明显增加了碱性成纤维细胞生长因子-(bFGF)免疫阳性反应,同时也能增加正常脑组织的 bFGF 免疫阳性反应。这证明了巴曲酶不但刺激脑组织合成分泌 bFGF 及促进了缺血组织的恢复,同时还可促进正常脑组织合成与分泌 bFGF[23]。还有实验报告了巴曲酶可减少脑缺血及再灌注造成的血小板源性生长因子(PDGF),并解释为是由于巴曲酶改善了循环,减轻了脑缺血从而减少了 PDGF 的表达[24]。看来巴曲酶对 PDGF 并无直接影响。



其它

采用犬实验性蛛网膜下腔出血(SAH)后造成的脑血管痉挛和脑水肿模型,研究发现巴曲酶能明显减轻脑水肿和脑血管痉挛,同时血及脑脊液中神经肽 Y(NPY)和心钠素(ANP)含量下降,这说明巴曲酶缓解脑血管痉挛的部分机理可能是由于降低了 NPY 和 ANP 而起作用的[25]。这一研究可以用于缺血性脑血管病的研究和治疗。在临床上无多大应用价值,因为 SAH 在外科手术前和术后短期内绝对禁止应用巴曲酶,极易诱发 SAH 的再发。总之,目前国内外对巴曲酶进行了大量的实验研究,并且收到良好的结果。有些好的效果已成定局,例如降低纤维蛋白原含量、早期缺血性脑血管病的溶栓治疗、改善循环、抗脑水肿、减少缺血性脑血管病后的神经细胞坏死和凋亡的数量、多层次多途径的神经保护作用。但是,有些详细的保护途径目前还不能定论,有些实验还应进一步进行体外细胞培养等研究,例如抗脑水肿的途径,巴曲酶对一些神经营养因子的影响,对神经胶质细胞的影响,对血脑屏障的影响,巴曲酶的神经保护作用是直接作用还是间接通过改善循环、保护血脑屏障、刺激神经胶质细胞分泌神经营养因子等起作用的。特别是近年内最热门的课题神经干细胞的研究。目前已发现成人脑组织中存在着神经干细胞,这些干细胞于脑损伤后可分化为神经细胞。那么,巴曲酶可否促进神经干细胞的分化,促进损伤的脑组织修复? 非常值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 冯加纯,朱宇,饶明俐,等.东菱克栓酶对全脑缺血再灌注损伤脑保护作用的实验研究.中风与神经疾病杂志,1996,13(1):9—10.
- [2] 李庆有,路敦跃,张瑞珠,等.巴曲酶对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用机理的研究.中风与神经疾病杂志,1997,14(3):136—137.
- [3] 黄燕华,王福庄,匡培根,等.巴曲酶对海马脑片缺氧损伤的保护作用.中风与神经疾病杂志,1997,14(6):325—326.
- [4] 吴卫平,姜树军,匡培根,等.巴曲酶改善颞叶梗塞大鼠学习记忆能力的研究.心理学报,1997,29(增刊):70—74.
- [5] 杨炯炯,隋南,Albert Chen,等.巴曲酶对大鼠颞叶梗塞后学习障碍的改善作用.临床神经病学杂志,1999,12(4):195—198.
- [6] 陈群,曾因明,王士雷,等.巴曲酶对脑缺血后沙土鼠海马锥体细胞延迟性坏死的影响.中国药理学通报,1998,14(6):522—524.
- [7] 陶沂,匡培根,石晶.缺血再灌注时大鼠脑细胞外液中腺苷含量的变化及巴曲酶的影响.中华神经科杂志,1997,30(3):165—168.
- [8] 张林,曾因明,陈群.巴曲酶复合低温对全脑缺血再灌注期间 ATP 酶活性的影响.中华麻醉学杂志,1999,19(6):358—360.
- [9] 张林,曾因明,陈群.巴曲酶对脑缺血再灌注后海马 ATP 酶活性的影响.中国临床神经科学,1999,7(2):108—109.
- [10] 向敬,匡培根,张凤英.脑缺血时皮层区细胞外液中氨基酸的动态变化——微透析观察.中风与神经疾病杂志,1995,12(1):5—6.
- [11] 匡培根,李振洲,张凤英,等.东菱克栓酶对沙土鼠缺血性脑血管病引起的脑水肿的影响.中国新药杂志,1995,4(1):56—59.
- [12] 沈国柱,范明芳,余建军,等.脑梗塞患者血清中 LPO/SOD 水平与巴曲酶的影响.临床神经病学杂志,1997,10(2):115—117.
- [13] 钱加强,伍其专,包鹤丘,等.巴曲酶体外清除超氧自由基的研究.中风与神经疾病杂志,1998,15(5):274—276.
- [14] 吴卫平,匡培根,李振洲.脑缺血后脑组织中 NOS 基因表达的变化与巴曲酶的影响.中国神经精神疾病杂志,1997,23(5):306—307.
- [15] 匡培根,陶沂,田亚平,等.巴曲酶对大鼠缺血再灌注损伤的保护作用——降低 NO 神经毒性作用.临床神经病学杂志,1995,8(6):329—331.
- [16] 苏加林,姜志胜,唐朝枢,等.巴曲酶的扩血管作用及其机制探讨.中国药理学通报,1998,14(3):229—231.
- [17] 匡培根,张凤英,李振洲,等.缺血性脑卒中与脑组织加压素相关性研究及巴曲酶的影响.临床神经病学杂志,1995,8(5):261—263.
- [18] 刘军,匡培根,王福庄,等.缺氧对海马神经元培养的影响及巴曲酶的保护作用——HSP70 的表达及细胞形态学的研究.中风与神经疾病杂志,1997,14(1):8—10.
- [19] 刘军,匡培根,张凤英,等.巴曲酶的神经保护作用——缺血再灌注后不同时程热休克蛋白 70 及病理组织学变化的相关性研究.中风与神经疾病杂志,1996,13(3):137—139.
- [20] 吴卫平,李振洲,匡培根.脑缺血再灌注后脑组织 c-fos 基因及东菱克栓酶的影响.中风与神经疾病杂志,1995,12(2):73—75.
- [21] 刘亢丁,苏志强,饶明俐.局灶性脑缺血后 TNF- α 的基因表达及巴曲酶的影响.(待发表)
- [22] 匡培根,吴卫平,李振洲.巴曲酶对大鼠脑缺血及缺血再灌注 ET1 基因表达的影响.神经科学,1997,4(2):49—54.
- [23] 匡培根,刘军,吴卫平.巴曲酶对局灶性脑缺血再灌注大鼠成纤维细胞生长因子样免疫反应的影响.中风与神经疾病杂志,1996,13(2):78—80.
- [24] 姜树军,吴卫平,匡培根,等.巴曲酶对大鼠颞叶梗死后空间认知功能障碍的改善和 PDGF 表达的影响.卒中与神经疾病,1999,6(2):74—76.
- [25] 周春奎,吴军,冯加纯,等.实验性犬 SAH 后 CVS 血浆、CSF 中 NPY、ANP 含量动态变化及巴曲酶的保护作用研究.中风与神经疾病杂志,1998,15(3):133—135.

