

盐酸法舒地尔联合尿激酶治疗急性脑梗死的疗效观察

吴保鑫¹, 侯玉超², 马正磊¹, 赵祥光¹, 孟祥飞³ (1. 江苏省徐州市沛县人民医院神经内科 221600; 2. 南京脑科医院神经内科, 南京 210029; 3. 江苏省徐州市沛县人民医院检验科 221600)

【摘要】 目的 探讨联合应用盐酸法舒地尔和尿激酶治疗急性脑梗死的疗效和最佳剂量。方法 将 60 例符合溶栓条件的急性脑梗死患者按照随机数字表法分为 12 h 组(20 例)、8 h 组(20 例)和对照组(20 例)。12 h 组和 8 h 组患者即在静脉应用尿激酶溶栓的同时每 12 小时静脉滴入 1 次 30 mg 盐酸法舒地尔和每 8 小时静脉滴入 30 mg 盐酸法舒地尔, 之后每天依原剂量静脉滴入, 盐酸法舒地尔维持治疗 14 d, 对照组则不用盐酸法舒地尔。治疗期间监测患者的血压、意识状态及肢体功能, 动态观察凝血时间指标, 在治疗后 14、30 d 对所有患者进行欧洲卒中量表(ESS)评分。结果 12 h 组和 8 h 组患者治疗后神经功能恢复良好, 30 d ESS 评分较治疗前明显增加, 其中 8 h 组更佳。所有患者均没有观察到明显不能耐受的不良反应。结论 联合应用溶栓剂尿激酶和盐酸法舒地尔对脑梗死患者具有良好的治疗作用, 其中每 8 小时静脉滴入 1 次 30 mg 盐酸法舒地尔效果最佳。

【关键词】 盐酸法舒地尔; 尿激酶; 急性脑梗死

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 10. 013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)10-1331-02

Therapeutic effect of fasudil hydrochloride combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction WU Bao-xin¹, HOU Yu-chao², MA Zheng-lei¹, ZHAO Xiang-guang¹, MENG Xiang-fei³ (1. Neurological Department of Internal Medicine, People's Hospital of Peixian, Xuzhou, Jiangsu 221600, China; 2. Neurological Department of Internal Medicine, Nanjing Brain Hospital, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 3. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Peixian, Xuzhou, Jiangsu 221600, China)

【Abstract】 Objective To explore the Therapeutic effect of fasudil hydrochloride combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction and the optimal dose. Methods A total of 60 patients with acute cerebral infarction and with condition for thrombolytic therapy were randomly divided into 12 h group (20 cases), treated with intravenous drip of 30 mg of fasudil hydrochloride once every 12 h, 8 h group (20 cases), treated with intravenous drip of 30 mg of fasudil hydrochloride once every 8 h, and control group (20 cases). Patients in 12 h group and 8 h group were treated with intravenous drip of urokinase at the same time, patients in control group were treated with intravenous drip of urokinase alone. Patients in all groups were treated for continuous 14 d. During treatment, blood pressure, state of consciousness and limb function were monitored, and blood coagulation indexes were dynamically observed. After the treatment for 14 and 30 d, European Stroke Scale (ESS) score were evaluated in all patients. Results After treatment, neurological function of patients in 12 h group and 8 h group were fine recovered, ESS score, evaluated at the 30th day were significantly higher than that evaluated before treatment, which was more effective in 8 h group. No obvious adverse reaction was found in all patients. Conclusion Combined application of urokinase and fasudil hydrochloride might be with fine therapeutic effects for the treatment of cerebral infarction, and dose of 30 mg every 8 h could be with the best effects.

【Key words】 fasudil hydrochloride; urokinase; acute cerebral infarction

缺血性脑血管病最重要治疗措施为在时间窗内溶栓开放血管, 但临床观察溶栓治疗后患者神经功能在短时间内好转后很容易出现神经功能再恶化, 目前在临床上无特殊治疗方法; 考虑与神经元缺血后损伤有关, Rho/Rho 激酶信号参与神经元的损伤。盐酸法舒地尔作为 Rho 激酶抑制剂在缺血后的一系列生理变化中扮演重要角色, 可以拮抗缺血后钙内流, 干预缺血损害的多种病理进程, 而且具有使用方便, 相对无毒的优点。最近几年来, 随着盐酸法舒地尔在治疗缺血性心血管疾病中的深入研究, 人们开始关注其与缺血性脑血管病的关系。本研究通过联合应用盐酸法舒地尔和尿激酶治疗急性脑梗死患者, 观察盐酸法舒地尔在脑缺血中的神经保护作用以及较佳的治疗剂量及不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑血管病诊断标准^[1], 选择江苏省徐州市沛县人民医院神经内科 2011 年 1 月至 2013 年 3 月静脉溶栓治疗脑梗死患者 60 例。纳入标准: 发病在 6 h 之内, 均经头颅 CT 或核磁共振(MRI)证实, 所有患者或家属均签署知情同意书。排除年龄小于 50 岁或大于 80 岁, 有血液病或出血倾向, 活动性溃疡, 血小板小于 $100 \times 10^9/L$, 纤维蛋白原水平小于 1.5 g/L, 严重肝肾肾功能损害、心功能不全, 未经控制的 3 级高血压, 正在或 2 周内使用过抗凝、抗血小板及非甾体类抗感染药者和近 1 月内有手术及深静脉穿刺术不合作者^[2]。将患者按照随机数字表法分为 3 个组, 即 12 h 组(20 例)、8 h 组(20 例)、对照组(20 例)。

各组患者在年龄、危险因素(吸烟、饮酒、肥胖、高血压、冠心病、糖尿病)等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 各组的一般资料比较

组别	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	吸烟者(%)	饮酒者(%)	糖尿病 (n)
12 h 组	11/9	58.1 ± 8.6	69.2 ± 4.5	150.1 ± 10.2	87.6 ± 10.6	46	40	6
8 h 组	8/12	61.2 ± 8.1	70.1 ± 4.2	159.1 ± 11.2	90.2 ± 9.7	30	30	7
对照组	9/11	59.4 ± 8.5	67.8 ± 5.6	160.2 ± 10.7	86.5 ± 10.0	40	40	7
P	0.22	0.30	0.52	0.16	0.43	0.16	0.17	0.21

1.2 治疗方法 所有患者均给予尿激酶静脉溶栓治疗,根据体质量和临床效果,常规静脉给予 100~150 万 U 后,常规给予口服阿司匹林,静脉应用尼莫地平,丹参注射液等,所有患者均不应用抗凝治疗。对照组不应用盐酸法舒地尔。12 h 组应用盐酸法舒地尔(盐酸法舒地尔由天津红日药业提供,批准文号:国药准字 H20040356)30 mg 每 12 小时 1 次,8 h 组每 8 小时 1 次。均给予生理盐水 100 mL 稀释后静脉滴入,每次静脉滴入时间为 30 min。

1.3 监测指标 治疗期间监测患者的呼吸、血压、意识状态等指标,复查患者头颅 CT,观察继发颅内出血情况。所有患者在治疗前和治疗后 14、30 d 测定凝血时间指标。对治疗前、治疗后 14、30 d 各组患者进行欧洲卒中量表(ESS)评分,临床神经功能缺损程度评分标准和临床疗效评定标准均以 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定标准为依据^[3]。

1.4 统计学处理 使用 SPSS11.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用重复测量的方差分析,两组间比较用 q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不良反应发生情况 应用盐酸法舒地尔和尿激酶的患者治疗后均无不可耐受不良反应发生,治疗中有 1 例患者复查头颅 CT 提示有少量渗血,临床症状未加重,经调整治疗后症状好转,有 2 例治疗中出现头痛,程度不严重,未停药。治疗组与对照组中均无大量颅内血肿出血情况发生。

2.2 各组间神经功能评分 各组患者经过 14、30 d 治疗后的 ESS 评分都较治疗前有明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。12 h 组和 8 h 组治疗后的 ESS 评分与对照组对比,差异有统计学意义($P < 0.05$);8 h 组与 12 h 组对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者 ESS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 30 d 后
12 h 组	20	49.16 ± 7.52	62.52 ± 8.32	90.23 ± 9.02
8 h 组	20	51.20 ± 8.12	79.17 ± 9.15	97.32 ± 9.56
对照组	20	48.23 ± 8.22	59.43 ± 9.16	76.25 ± 8.76

3 讨 论

急性缺血性脑血管病目前特有治疗方法为在时间窗内应用溶栓药物开放血管,溶栓治疗是急性脑梗死的有效治疗方法,如采用溶栓治疗,必须在“治疗时间窗(发病 4.5~6.0 h 内或更短时间内接受治疗)”内,否则易导致出血^[4]。研究发现,局部脑血流(rCBF)保持在 30 mL · 100 g⁻¹ · min⁻¹ 以上时,脑

神经功能不受明显影响,当 rCBF 低于 20 mL · 100 g⁻¹ · min⁻¹ 时,会出现一定程度的神经功能缺损,当 rCBF 低于 10 mL · 100 g⁻¹ · min⁻¹ 时,才会出现不可逆脑细胞坏死,因此在一定时间内由于侧支循环,脑梗死后存在半暗区和梗死区。据调查,仅 5% 的患者临床上接受溶栓治疗,作者发现临床上应用尿激酶溶栓治疗后的患者,经复查头颅 CT 发现 98.3% 有梗死灶,提示溶栓治疗后梗死区的血流即使有恢复也仍会有脑梗死发生^[5]。这说明溶栓治疗后易发生再梗死,而对于再梗死目前还没有控制办法,同时溶栓治疗并不能抑制缺血瀑布的发生。脑梗死后神经元的缺血性损害一般以神经元去极化为起点,严重缺氧数分钟后神经膜电势差就会丧失,膜渗透性增加,细胞不能维持细胞膜内外离子梯度,离子平衡就会被扰乱,神经细胞就会因为主要离子通过细胞膜重新分布而丧失兴奋性。缺氧损害可造成 Na⁺ 内流增加,细胞内 Na⁺ 增多,引起 Cl⁻ 及 H₂O 的被动流入,导致神经细胞的水肿和其他急性损伤,如细胞膜的水泡样肿胀^[6-7]。跨膜 Na⁺ 梯度是 Na⁺、Ca²⁺ 交换和从细胞外摄取谷氨酸的能量来源,Na⁺ 内流可以促进兴奋性氨基酸等神经递质的释放,进而导致 Ca²⁺ 内流;胞内 Na⁺ 的增加可逆转细胞膜上的 Na⁺/Ca²⁺ 交换,使细胞内 Ca²⁺ 浓度增加;同时细胞能量匮乏使 Ca²⁺-ATP 活性降低,胞内 Ca²⁺ 难以泵出,最终造成 Ca²⁺ 的增加,表明在缺血性神经损伤中包括了 Ca²⁺ 的参与调节^[8]。

本研究提示,联合应用盐酸法舒地尔和尿激酶治疗急性脑梗死比仅用尿激酶溶栓治疗的患者神经功能恢复好。考虑盐酸法舒地尔为 Rho 激酶抑制剂,可以改善急性脑梗死溶栓治疗后缺血瀑布发作。本药具有可抑制细胞内钙离子导致的血管收缩而不降低细胞内钙离子浓度,控制钙超载;使血管扩张缓解及预防脑血管痉挛,增加脑缺血部位的血流量;提高脑局部葡萄糖利用率;抑制脑神经细胞受损。有研究提示,盐酸法舒地尔对脑细胞保护的机制主要有:(1)通过阻断 Rho 激酶对肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)的抑制作用,抑制钙敏化效应,可以拮抗多种炎症物质诱导的血管收缩,有效扩张血管,产生有效地抗脑血管痉挛的效应,改善脑缺血^[9];(2)通过拮抗 Rho 激酶就可有效抑制炎细胞的迁徙和浸润,减少炎症递质的产生,从而减轻炎症反应,抑制细胞凋亡和蛋白水解,减轻组织的破坏^[10];(3)通过抑制 Rho 激酶,可以增加 eNOS 的表达,促进 NO 的生成,发挥对组织损伤的保护作用;(4)通过有效降低血液黏度、红细胞压积,防止血小板凝聚。

另外,本研究提示盐酸法舒地尔应用不同剂量对神经功能恢复有明显差异,因为盐酸法舒地尔半衰期为 16 min,约 60% 以上的药物于给药 24 h 内以原形及代谢产(下转第 1335 页)

有力的预测因子,可以根据 MHD 患者的 PAPP-A 水平给予及时合理干预,降低心血管并发症的发生率。

本研究结果提示,MHD 患者血清 PAPP-A 水平普遍增高,合并有 CVD 患者升高更明显,且 PAPP-A 与 LVMI 呈正相关,与 EF 呈负相关,PAPP-A 可能是 MHD 患者合并 CVD 的预测指标。但由于本研究标本量较少,且血清 PAPP-A 检测复杂,临床应用有一定局限性,有关结论有待进一步研究。

参考文献

[1] Mezzano D, Pais EO, Aranda E, et al. Inflammation, not homocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(2): 240-244.

[2] 李文斌, 朱竹先, 魏勇, 等. 维持性血液透析患者心血管并发症与炎症反应及氧化应激的相关性研究 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2010, 30(3): 409-411.

[3] Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 380(1/2): 59-67.

[4] Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass—be careful to use the right units of measurement [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20(6): 783.

[5] Balsam A, El Kossi MM, Lord R, et al. Cardiovascular disease on hemodialysis: predictors of atherosclerosis and

survival [J]. *Hemodial Int*, 2009, 13(3): 278-285.

[6] Zhang L, Kao WH, Berthier-Schaad Y, et al. C-Reactive protein haplotype predicts serum c-reactive protein levels but not cardiovascular disease risk in a dialysis cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(1): 118-126.

[7] Balaram SK, Agrawal DK, Edwards JD. Insulin like-growth factor21 activates nuclear factor2B and increases transcription of the intercel12 lular adhesion molecule21 gene in endothelial Cell [J]. *Cardiovasc Surg*, 1999, 7(1): 91-97.

[8] Bell D, Medermott BJ. Contribution of de novo protein synthesis to the hypertrophic effect of IGF-1 but not of thyroid hormones in adult ventricular cardiomyocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 206(1/2): 113-124.

[9] Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Bross R, et al. Kidney insufficiency and nutrient-based modulation of inflammation [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8(4): 388-396.

[10] Verbeke F, Van Biesen W, Pletinck A, et al. Acute central hemodynamic effects of a volume exchange in peritoneal dialysis [J]. *Perit Dial Int*, 2008, 28(2): 142-148.

(收稿日期: 2013-10-12 修回日期: 2013-12-15)

(上接第 1332 页)

物的形式随尿液排出,故需要应用每日 3 次给药以稳定血药浓度,才能发挥其作用于血管调节和神经保护,从而更好地改善缺血区侧支循环。

总之,盐酸法舒地尔在脑缺血和兴奋毒性脑损伤中的神经保护作用已经在很多的临床前期试验中得到证明,其主要抑制 Rho 激酶活性起到神经保护和血管扩张作用,而且每天应用不同的剂量可以达到不同的效果。同时要注意应用盐酸法舒地尔后患者血压的监测及严重颅内出血的不良反应情况,为临床提供更好的治疗方案。

参考文献

[1] Yagita Y, Kitagawa K, Sasaki T, et al. Rho-kinase activation in endothelial cells contributes to expansion of infarction after focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(11): 2460-2469.

[2] Huang L, He Z, Guo L, et al. Improvement of cognitive deficit and neuronal damage in rats with chronic cerebral ischemia via relative long-term inhibition of rho-kinase [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 757-768.

[3] Satoh S, Hitomi A, Ikegaki I, et al. Amelioration of endothelial damage/dysfunction is a possible mechanism for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors against ischemic brain damage [J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(1): 191-195.

[4] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and

stroke protection [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2251-2257.

[5] Fava A, Wung PK, Wigley FM, et al. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(6): 925-929.

[6] Kasuya H. Clinical trial of nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm; multicenter cooperative study in Tokyo [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 2): 165-167.

[7] Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, et al. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Circ J*, 2009, 73(2): 361-370.

[8] Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina [J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(2): 105-110.

[9] Wetttschreck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology [J]. *J Mol Med*, 2002, 80(10): 629-638.

[10] Wang YX, Martin-McNulty B, da Cunha V, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysis [J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2219-2226.

(收稿日期: 2013-10-12 修回日期: 2013-12-18)