

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.06.011

重组活化凝血因子Ⅶ对自发性脑出血患者的疗效分析

鲍渝霞¹, 高荐辕^{2△}

(1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省实验诊断研究所/云南省检验医学重点实验室, 昆明 650032; 2. 昆明医科大学第一附属医院血管外科, 昆明 650032)

摘要: **目的** 探讨重组活化凝血因子Ⅶ治疗自发性脑出血患者的临床疗效和安全性。 **方法** 收集昆明医科大学第一附属收治的自发性脑出血患者 128 例为研究对象, 随机分为对照组 59 例和观察组 69 例。对照组给予常规补液治疗+酚磺乙胺治疗; 观察组在常规补液治疗的基础上增加重组活化凝血因子Ⅶ治疗。治疗 24 h 后, CT 平扫评估两组血肿体积变化情况, 治疗 3、7 d 后分别采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评估两组患者的恢复情况; 治疗 30、90 d 后采用 Rankin 量表(mRS)和日常生活力量表(ADL)评估患者的长期预后; 记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。 **结果** 治疗后 24 h, 观察组患者血肿增大体积较对照组小, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 3 d 和 7 d, 两组患者的临床症状均得到改善, 观察组患者 NIHSS 评分明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 90 d, 观察组患者 mRS 评分和 ADL 评分优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组的不良反应比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 重组活化凝血因子Ⅶ治疗自发性脑出血患者效果显著, 能有效改善神经功能恢复且不增加不良反应的发生率, 是一种安全、有效的治疗方法。

关键词: 重组活化凝血因子Ⅶ; 自发性; 脑出血; 美国国立卫生院卒中量表评分**中图法分类号:** R743.34**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)06-0772-03

Analysis on curative effect of recombinant activated blood coagulation factor Ⅶ in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage

BAO Yuxia¹, GAO Jianyuan^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/ Yunnan Provincial Institute of Experimental Diagnosis/Yunnan Provincial Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Department of Vascular Surgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of recombinant activated factor Ⅶ (rFⅦa) in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. **Methods** One hundred and twenty-eight cases of spontaneous intracerebral hemorrhage treated in this hospital were collected as the study subjects and randomly divided into the control group (59 cases) and observation group (69 cases). The control group was given the routine liquid infusion therapy plus ethamsylate; while on this basis the observation group was added with rFⅦa therapy. The change of hematoma volume was evaluated by using CT plain scanning after 24 h treatment. The NIHSS score was used to evaluate the recovery situation of the two groups after 3, 7 d treatment. The Rankin scale (mRS) and ADL scores were used to evaluate the long term prognosis on 30, 90 d after treatment; the occurrence situation of adverse reactions in the two groups during the therapeutic process was recorded. **Results** After 24 h treatment, the enlarged volume of hematoma in the observation group was less than that in the control group, the difference between them was statistically significant ($P < 0.05$); the symptoms after 3, 5 d treatment in the two groups were significantly improved, the NIHSS score in the observation group was significantly better than that in the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$); after 90 d treatment, the mRS score and ADL score in the observation group were better than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the adverse reactions had no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.558$). **Conclusion** rFⅦa has significant effect for treating spontaneous cerebral hemorrhage, can effectively improve the recovery of neurological function and does not increase the incidence of adverse reactions, and is a safe and effective treatment method.

Key words: rFⅦa; spontaneous; intracerebral hemorrhage; NIHSS

数据显示,自发性脑出血是目前国际上发病率和致死率最高的疾病之一。西方国家自发性脑出血约占卒中患者的 15%,中国自发性脑出血占卒中患者的比例高达 50%~60%^[1-2]。自发性脑出血病死率很高,接近 50%,幸存者大多遗留有偏瘫等严重神经功能障碍后遗症,给家庭和社会带来沉重的经济负担和社会问题。因此,改善自发性脑出血患者的预后,提高患者的生活质量是当今迫切需要解决的医学难题。尽管目前有多种治疗手段治疗自发性脑出血,如外科清除血肿、降颅内压及控制血压等^[3],但效果并不十分理想,特别是对自发性脑出血导致的偏瘫等后遗症,常规治疗更是显得无能为力。研究显示,患者早期应用重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)可有效降低患者继续出血的风险,改善患者的临床症状^[4]。本研究对自发性脑出血患者应用 rFⅦa 治疗,发现其可以改善患者的长期预后,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用随机对照的临床研究方法,连续选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月昆明医科大学第一附属医院收治的自发性脑出血患者 128 例为研究对象。根据电脑随机抽取原则,分为观察组患者 69 例,对照组患者 59 例。观察组男 39 例,女 30 例;年龄 42~71 岁,平均(54.3±10.1)岁;病程为 2.5~12.0 h,平均(6.9±4.0)h;入院后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分为(15.34±6.97)分。对照组男 34 例,女 25 例;年龄 46~73 岁,平均(55.1±12.1)岁;病程为 3.5~12.05 h,平均(7.1±3.3)h;入院后 NIHSS 评分为(16.05±7.09)分。两组患者在性别、病程、NIHSS 评分等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断与入选标准 所有患者均符合第 4 届脑血管病会议修订的《各类脑血管病诊断要点》中关于自发性脑出血的诊断标准^[5]。入选标准:(1)颅脑 CT 明确诊断为自发性脑出血;(2)年龄 40~80 岁;(3)发病时间<12 h;(4)为首次发病,幕上出血量≤30 mL,行保守治疗者;(5)患者或亲属对本研究知情同意并签署同意书。排除标准:(1)继发性自发性脑出血;(2)凝血功能异常,或长期服用抗血小板聚集和抗凝药物;(3)近 6 个月内有颅脑外伤及手术史者;(4)患者存在严重心、肝、肾功能不全等严重疾病;(5)出血量大,需手术治疗或意识不清者。

1.3 方法 入院后所有患者完善相关辅助检查,及时给予对症处理。对照组患者接受常规治疗,包括心电监护,吸氧,降颅内压,控制血压、血糖,以及预防血管痉挛等,并给予酚磺乙胺 1.0 mg 静脉注射;观察组患者除接受常规治疗外,给予 rFⅦa 按 80 μg/kg 体质量静脉注射。治疗过程中,定期检测两组患者的生化

指标及症状、体征。

1.4 观察指标与疗效判定 治疗前和治疗后 24 h 行颅脑 CT 平扫检查,计算血肿体积并进行比较;在治疗后 3、7 d 记录 NIHSS 评分变化情况;治疗后 90 d 门诊或电话随访患者,采用改良 Rankin 量表(mRS)和日常生活力量表(ADL)评估患者的长期预后;记录患者在治疗过程中出现的不良反应情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血肿体积变化情况 两组患者在治疗前颅脑 CT 平扫显示血肿体积差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 24 h 行颅脑 CT 平扫检查发现,对照组患者血肿体积较治疗前明显增大,且对照组血肿体积大于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。将两组患者血肿变化的体积进行比较,对照组患者血肿增大体积较观察组患者更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血肿体积比较($\bar{x} \pm s$, mL)

组别	n	血肿体积		
		治疗前	治疗 24 h 后	血肿增大值
对照组	59	24.56±8.19	27.06±5.31 [#]	3.76±2.09
观察组	69	23.77±9.52	25.17±3.09 [*]	1.89±1.12 [*]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 两组患者经治疗 3 d 后,病情明显改善,NIHSS 评分较治疗前均有所改善,且观察组患者较对照组改善更为明显($P<0.05$)。治疗 7 d 后,两组患者临床症状进一步改善,与各组治疗前相比,差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组患者 NIHSS 评分明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	59	13.84±6.52	11.17±3.09 [#]	10.89±4.12 [#]
观察组	69	13.55±7.19	8.66±5.31 ^{#*}	7.76±3.09 ^{#*}

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.05$

2.3 两组患者 3 个月随访情况比较 治疗前两组患者的 mRS 评分与 ADL 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 90 d 两组患者 mRS 评分与 ADL 评分均较治疗前明显好转,观察组 mRS 评分与 ADL 评分优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 mRS 评分、ADL 指数比较(±s, 分)

组别	n	mRS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗 90 d	治疗前	治疗 90 d
对照组	69	3.9±1.6	2.0±0.9 [#]	40.5±13.1	57.9±19.1 [#]
观察组	59	3.5±1.5	1.1±0.7* [#]	40.5±13.1	73.1±22.6* [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.05$

2.4 治疗安全性评价 观察组患者在治疗过程中有 1 例出现不良反应,为恶心、腹痛;对照组无不良反应发生。两组患者均未出现因不良反应终止治疗情况。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 5.89, P=0.758$)。

3 讨 论

自发性脑出血的原发性损伤主要是血肿的占位效应和直接破坏作用,它造成组织损伤、脑水肿、移位甚至脑积水,由此产生的机械性压迫严重损伤了神经元和胶质细胞^[6];同时血肿的继发性损伤还触发一系列病理生理改变,加快细胞损伤,加重脑水肿,严重影响患者的预后^[7]。此外,血肿还通过引起病灶区血流减少,神经递质的释放,线粒体的功能障碍和细胞膜去极化等路径,进一步损伤神经元和胶质细胞^[7]。随后,凝血块和血红蛋白的降解引发继发性损伤的发生。

自发性脑出血发生后,尽管在短时间内局部止血过程就能被激活,但是资料显示 73%患者于 3 h 内血肿增大,甚至有 35%患者伴有明显临床症状恶化,部分血肿增大发生在出血后 12 h。同时,周围水肿面积 24 h 内亦不断增大,出血后 5~6 d 达高峰,可持续约 2 周^[8]。血肿及水肿的体积、增长的速度,以及持续时间是影响自发性脑出血预后的决定因素。自发性脑出血主要治疗措施是止血、清除血肿及控制脑灌注压^[9]。

自发性脑出血后迅速给予有效的止血手段,可明显抑制血肿体积的持续增大,rFⅦa 作为一种通过外源性途径发挥止血作用的药物,被广泛用于出血患者的止血治疗。rFⅦa 能够在损伤血管附近产生大量凝血酶,启动外源性途径;在组织发生出血时,rFⅦa 可以增大与血小板的亲合力,从而激活 FⅩ,产生凝血酶,发挥止血效果^[10]。另有研究显示,rFⅦa 的作用范围较为局限,只在破损小动脉损伤处发挥凝血作用,而不影响全身凝血系统,且 rFⅦa 的半衰期仅为 2.6 h,极大降低了由凝血异常所引起的诸多不良反应,并且其所形成的密集血凝块具有持续长久的凝血功能^[11]。

本研究中对自发性脑出血患者采用 rFⅦa 治疗,治疗后 24 h 患者血肿未见明显增大($P<0.05$),其增大大体积极小小于对照组($P<0.05$);治疗后 7 d,患者临床症状明显改善,观察组患者的 NIHSS 评分明显优于对照组患者;观察组患者在治疗过程中有 1 例出

现不良反应,与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,采用 rFⅦa 治疗自发性脑出血患者效果显著,能有效促进神经功能恢复,控制病情发展,且不增加不良反应的发生率,是一种安全、有效的治疗方法。

参考文献

- [1] BRODERICK J, CONNOLLY S, FELDMANN E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults; 2007 update; a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. Stroke, 2007, 38(6):2001-2023.
- [2] WEI J W, HUANG Y, WANG J G, et al. Current management of intracerebral haemorrhage in China: a national, multi-centre, hospital register study[J]. BMC Neurol, 2011, 11(1):16-20.
- [3] GERNER S T, KURAMATSU J B, MOELLER S, et al. Specific lobar affection reveals a rostrocaudal gradient in functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2017, 48(3):587-595.
- [4] 李强, 丁素菊, 李威. 重组活化凝血因子Ⅶ治疗超早期脑出血的临床疗效观察[J]. 国际脑血管病杂志, 2007, 15(11):818-820.
- [5] 洪素妹, 孙淑岩, 贾小平, 等. 高压氧联合通腑醒脑方治疗急性高血压脑出血 94 例临床观察[J]. 河北中医, 2015, 37(9):1358-1359.
- [6] KIM J Y, BAE H J. Spontaneous intracerebral hemorrhage; management[J]. J stroke, 2017, 19(1):28-39.
- [7] XIE L L, LI A, SHEN J B, et al. OTUB1 attenuates neuronal apoptosis after intracerebral hemorrhage[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1/2):171-180.
- [8] Al-Shahi S R, Labovitz D L, Stapf C. Spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. BMJ, 2009, 24(1):339-344.
- [9] FIORELLA D, MOCCO J, ARTHUR A. Intracerebral hemorrhage; the next frontier for minimally invasive stroke treatment[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(10):987-988.
- [10] LINKEVICIUS M, SANDEGREN L, ANDERSSON D I. Mechanisms and fitness costs of tigecycline resistance in Escherichia coli[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(12):2809-2819.
- [11] COHEN M C, SCHEIMBERG I. Evidence of occurrence of intradural and subdural hemorrhage in the perinatal and neonatal period in the context of hypoxic Ischemic encephalopathy: an observational study from two referral institutions in the United Kingdom[J]. Pediatr Dev Pathol, 2009, 12(3):169-176.