

人尿激肽原酶对急性缺血性脑卒中患者的影响研究

陈忠宁, 罗桂金, 陈远博

【摘要】 目的 探讨人尿激肽原酶 (HUK) 对急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月深圳市松岗人民医院神经内科收治的 AIS 患者 60 例, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 30 例。在对症治疗基础上, 对照组患者予以 0.9% 氯化钠注射液 100 ml, 观察组患者予以 HUK 0.15 PNAU + 0.9% 氯化钠注射液 100 ml; 两组患者均连续治疗 7 d。比较两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数评分、区域软脑膜评分 (rLMC) 及治疗后改良 Rankin 量表 (mRS) 评分, 观察治疗前后弥散加权成像 (DWI) 序列梗死体积、缺血半暗带 (IP) 体积、患侧/健侧相对灌注参数 [相对平均通过时间 (rMTT)、相对达峰时间 (rTTP)、相对脑血容量 (rCBV)、相对脑血流量 (rCBF)] 及侧支循环改善情况, 计算 $\Delta rMTT$ (治疗后 rMTT - 治疗前 rMTT)、 $\Delta rTTP$ (治疗后 rTTP - 治疗前 rTTP)、 $\Delta rCBV$ (治疗后 rCBV - 治疗前 rCBV)、 $\Delta rCBF$ (治疗后 rCBF - 治疗前 rCBF)。**结果** 治疗前两组患者 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、rLMC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数评分、rLMC 高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 mRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者 DWI 序列梗死体积、IP 体积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 DWI 序列梗死体积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组患者 IP 体积小于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者健侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBV$ 、 $\Delta rCBF$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者患侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBF$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两组患者患侧 $\Delta rCBV$ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者侧支循环改善率高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** HUK 能有效改善 AIS 患者神经功能, 降低患者残障程度, 提高患者日常生活能力, 促进患者侧支循环建立。

【关键词】 卒中; 激肽释放酶类; 侧支循环

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.009

陈忠宁, 罗桂金, 陈远博. 人尿激肽原酶对急性缺血性脑卒中患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (4): 39-42. [www.syxnf.net]

CHEN Z N, LUO G J, CHEN Y B. Impact of human urinary kallidinogenase on patients with acute ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (4): 39-42.

Impact of Human Urinary Kallidinogenase on Patients with Acute Ischemic Stroke CHEN Zhong-ning, LUO Gui-jin, CHEN Yuan-bo

The First Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Songgang, Shenzhen, Shenzhen 518105, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of human urinary kallidinogenase on patients with acute ischemic stroke. **Methods** From January 2013 to January 2015, a total of 60 patients with acute ischemic stroke were selected in the Department of Neurology, the People's Hospital of Songgang, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 30 cases. Based on symptomatic treatment, patients of control group received 0.9% sodium chloride injection (100 ml), while patients of observation group received human urinary kallidinogenase (0.15) combined with 0.9% sodium chloride injection (100 ml); both groups continuously treated for 7 days. NIHSS score, Barthel index and regional leptomeninges score (rLMC) before and after treatment, modified Rankin scale (mRS) score after treatment were compared between the two groups; infarct volume under DWI sequence, ischemic penumbra volume, affected side/normal side relative perfusion parameters [including relative mean transit time (rMTT), relative time to peak (rTTP), relative cerebral blood volume (rCBV) and relative cerebral blood flow (rCBF)] and improvement of collateral circulation, while $\Delta rMTT$ (difference value of $\Delta rMTT$ before and after treatment), $\Delta rTTP$ (difference value of $\Delta rTTP$ before and after treatment), $\Delta rCBV$ (difference value of $\Delta rCBV$ before and after treatment) and $\Delta rCBF$ (difference value of $\Delta rCBF$ before and after treatment) were calculated. **Results** No statistically significant differences of NIHSS score, Barthel index or rLMC was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, NIHSS score of observation group was statistically significantly lower than that of control group, Barthel index and rLMC of observation group were statistically significantly higher

than those of control group ($P < 0.05$). After treatment, mRS score of observation group was statistically significantly lower than that of control group. No statistically significant differences of infarct volume under DWI sequence or ischemic penumbra volume was found between the two groups before treatment, nor was infarct volume under DWI sequence between the two groups after treatment ($P > 0.05$), while ischemic penumbra volume of observation group was statistically significantly smaller than that of control group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences of normal side $\Delta rMTT$, $\Delta rTTP$, $\Delta rCBV$ and $\Delta rCBF$ between the two groups, so were affected side $\Delta rMTT$, $\Delta rTTP$ and $\Delta rCBF$ ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of affected side $\Delta rCBV$ was found between the two groups ($P > 0.05$). Collateral circulation improvement rate of observation group was statistically significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Human urinary kallidinogenase can effectively improve the neurological function, activity of daily living and collateral circulation of patients with acute ischemic stroke, reduce the degree of disability.

【Key words】 Stroke; Kallikreins; Collateral circulation

急性缺血性脑卒中 (AIS) 属于急性缺血性脑血管疾病, 具有致残率高、复发率高及病死率高等特点, 其病理学基础为动脉粥样硬化斑块脱落、栓子阻塞血管或血液因素导致血栓形成, 造成脑组织供血不足, 局部脑组织缺血、缺氧而导致软化坏死。AIS 患者出现神经功能缺损症状后数小时内若未予以有效治疗会导致疾病进一步加重^[1-2]。AIS 病灶中心坏死区周围存在缺血半暗带 (IP), 发病初期 IP 细胞由于缺血、缺氧而进入休眠状态, 若及时改善缺血、缺氧情况则可使细胞恢复正常功能^[3-4]。人尿激肽原酶 (HUK) 是一种组织型激肽原酶, 具有舒张血管平滑肌、改善局部血流等作用。HUK 属于国内研发的一类新药, 已收入最新《中国脑血管病防治指南》推荐用药目录, 其能通过抑制细胞凋亡并减缓炎性细胞浸润而减轻脑组织损伤、缩小梗死体积, 促进血管再生。本研究旨在探讨 HUK 对 AIS 患者的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月深圳市松岗人民医院神经内科收治的 AIS 患者 60 例。纳入标准: (1) 符合 AIS 诊断标准^[5]; (2) 发病至入院时间 < 72 h (发病后既往后遗症不影响神经功能评分); (3) 经颅脑 CT、MRI 检查确诊, 并排除合并颅内出血、肿瘤及创伤者; (4) 年龄 18 ~ 80 岁; (5) 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 > 4 分。排除标准: (1) 合并严重心肺功能不全或慢性肝肾疾病患者; (2) 存在严重出血倾向或实施溶栓、抗凝及降纤治疗患者; (3) 对本研究所用药物过敏患者; (4) 妊娠期或哺乳期妇女; (5) 近期行重大手术患者; (6) 血压 120/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 患者; (7) 治疗期间使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 患者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组与观察组, 每组 30 例。两组患者性别、年龄、高危因素比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经深圳市松岗人民医院

医学伦理委员会审核批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高危因素[n(%)]			
				吸烟	高脂血症	高血压	糖尿病
对照组	30	18/12	50.3 ± 8.2	22(73.3)	26(86.7)	23(76.7)	8(26.7)
观察组	30	20/10	52.2 ± 7.8	24(80.0)	23(76.7)	25(83.3)	10(33.3)
$\chi^2(t)$ 值		0.072	0.912 ^a	0.093	0.445	0.104	0.079
P值		0.789	0.365	0.760	0.505	0.747	0.778

注: ^a 为 t 值

1.2 方法 两组患者均予以对症治疗, 包括口服阿司匹林肠溶缓释片, 静脉注射奥扎格雷钠和依达拉奉等。在对症治疗基础上, 对照组患者予以 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 30 min; 观察组患者予以 HUK (广东天普生产, 国药准字 H20052065, 规格: 0.15 PNAU) 0.15 PNAU 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注 30 min; 两组患者均连续治疗 7 d, 治疗期间监测患者血压、血糖及血脂指标等。

1.3 观察指标 (1) 比较两组患者治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、区域软脑膜评分 (rLMC) 及治疗后改良 Rankin 量表 (mRS) 评分, 其中 NIHSS 评分越高表明神经功能缺损程度越严重, Barthel 指数评分越高表明日常生活能力越好, rLMC 评分越高表明侧支循环越好, mRS 评分越高表明残障越严重。(2) 采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 超导型磁共振扫描仪, 通过弥散加权成像 (DWI) 测定序列梗死体积、达峰时间 (TTP) 延迟区体积, 计算缺血半暗带 (IP) 体积, IP 体积 = TTP 延迟区体积 - DWI 梗死体积; 通过灌注加权成像 (PWI) 测定相对灌注参数, 包括相对平均通过时间 (rMTT)、相对达峰时间 (rTTP)、相对脑血容量 (rCBV)、相对脑血流量 (rCBF), 计算 $\Delta rMTT$ (治疗后 rMTT - 治疗前 rMTT)、 $\Delta rTTP$ (治疗后 rTTP - 治疗前 rTTP)、 $\Delta rCBV$ (治疗后 rCBV - 治疗前 rCBV) 及

$\Delta rCBF$ (治疗后 $rCBF$ - 治疗前 $rCBF$); 采用 Nicolet TC-8080 经颅多普勒超声 (TCD) 检测动脉平均血流速度, 以动脉平均血流速度改善 10% 定义为侧支循环改善^[6]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料采用 Fisher 精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、rLMC、mRS 评分

治疗前两组患者 NIHSS 评分、Barthel 指数评分、rLMC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组, Barthel 指数评分、rLMC 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。治疗后对照组患者 mRS 评分为 (2.9 ± 1.0) 分, 观察组患者 mRS 评分为 (2.0 ± 1.7) 分。观察组患者 mRS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 2.525$, $P < 0.05$)。

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

Table 2 Comparison of NIHSS score, Barthel index and rLMC between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS 评分		Barthel 指数评分		rLMC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	9.3 ± 2.2	6.8 ± 2.4	42.3 ± 5.6	55.3 ± 7.7	12.3 ± 4.3	12.8 ± 5.0
观察组	30	9.5 ± 2.7	4.9 ± 2.1	39.8 ± 6.3	60.3 ± 7.6	10.3 ± 3.5	15.6 ± 4.1
t 值		0.315	3.267	1.624	2.520	1.976	2.377
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: NIHSS = 美国国立卫生研究院卒中量表, rLMC = 区域软脑膜评分

2.2 DWI 序列梗死体积、IP 体积 治疗前两组患者 DWI 序列梗死体积、IP 体积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后两组患者 DWI 序列梗死体积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组患者 IP 体积小于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后 DWI 序列梗死体积、IP 体积比较 ($\bar{x} \pm s$, cm^3)

Table 3 Comparison of infarction volume under DWI sequence and ischemic penumbra volume between the two groups before and after treatment

组别	例数	DWI 序列梗死体积		IP 体积	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	18.21 ± 12.62	11.41 ± 9.52	81.63 ± 36.91	65.32 ± 32.41
观察组	30	19.52 ± 17.33	10.95 ± 9.29	86.52 ± 37.33	24.44 ± 18.13
t 值		0.335	0.189	1.555	6.029
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: DWI = 弥散加权成像, IP = 缺血半暗带

2.3 相对灌注参数 两组患者健侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBV$ 、 $\Delta rCBF$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者患侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBF$ 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者患侧 $\Delta rCBV$ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 4)。

2.4 侧支循环改善情况 对照组患者侧支循环改善 8 例 (26.7%); 观察组患者侧支循环改善 21 例 (70.0%)。观察组患者侧支循环改善率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.611$, $P < 0.05$)。

3 讨论

第 3 次全国死因调查结果显示, 脑血管疾病在我国死亡原因中位居第一, 约占死亡总人数的 25%。AIS 患者局部脑缺血区包括缺血中心区和 IP, 其中缺血中心区血流阈值急剧下降会导致神经元不可逆损伤; IP 因残留部分血流或侧支循环而导致神经元损伤可逆, 若短时间恢复血流可使损伤神经元恢复正常功能, 故尽快恢复 IP 血供对改善 AIS 患者预后具有重要的临床意义^[2]。目前, 临床治疗 AIS 的方法主要包括溶栓、降纤、抗血小板聚集, 但治疗效果不很理想^[7]。现代医学认为, AIS 的首选治疗方法是采用重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 溶栓治疗, 但其具有严格的适应证、禁忌证及治疗时间窗, 且目前临床上于发病 6 h 内行溶栓治疗的 AIS 患者不足 10%, 故其实际治疗效果不很理想^[8-9]。

表 4 两组患者治疗前后相对灌注参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of relative perfusion parameters between the two groups before and after treatment

组别	例数	$\Delta rMTT (\times 10^{-3}, s)$		$\Delta rTTP (\times 10^{-3}, s)$		$\Delta rCBV (\times 10^{-1}, ml/100 g)$		$\Delta rCBF (\times 10^{-1}, ml \cdot 100 g^{-1} \cdot min^{-1})$	
		健侧	患侧	健侧	患侧	健侧	患侧	健侧	患侧
对照组	30	162.91 ± 376.69	-808.22 ± 205.88	123.31 ± 209.19	-438.05 ± 426.90	-102.03 ± 269.11	78.10 ± 302.11	-68.92 ± 173.88	53.34 ± 91.56
观察组	30	-98.41 ± 151.02	-1374.29 ± 382.91	-201.86 ± 241.55	-1072.97 ± 414.09	161.92 ± 351.73	79.45 ± 238.22	48.24 ± 102.91	196.04 ± 112.13
t 值		3.527	7.132	5.574	5.847	3.264	0.019	3.176	5.399
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: rMTT = 相对平均通过时间, rTTP = 相对达峰时间, rCBV = 相对脑血容量, rCBF = 相对脑血流量

HUK 是从健康男性尿液中提取的激肽原酶，其是人体内激肽系统（KKS）的限速酶，能激活激肽底物产生十肽物质，并在激肽酶作用下转化为九肽调节物；此外，其通过选择性结合 $\beta 1$ 受体而促进血管舒张物质释放，并通过舒张血管平滑肌而开通闭塞微小血管，进而代偿性增加缺血中心区及 IP 血供及建立侧支循环，从而减轻缺血-再灌注损伤^[10-11]。侧支循环是大脑远端微小血管的交叉回合点，其可直接决定脑血管储备能力及影响脑血流动力学^[12]。当脑血流发生急性中断时，缺血区可通过动脉吻合支代偿性增加 IP 血供，故侧支循环对改善脑卒中后血流再灌注、出血及神经功能具有重要的临床意义^[13-14]。

本研究结果显示，治疗后观察组患者 NIHSS 评分、mRS 评分低于对照组，Barthel 指数评分、rLMC 高于对照组，提示 HUK 可改善 AIS 患者神经功能、降低患者残障程度、提高患者日常生活能力及改善侧支循环，与相关研究结果相一致^[15-17]。本研究结果还显示，治疗后两组患者 DWI 序列梗死体积间无差异，分析原因可能与 AIS 患者病情发展过程中脑水肿进行性缓解有关；观察组患者治疗后 IP 体积小于对照组，提示 HUK 可缩小 AIS 患者 IP 体积；两组患者健侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBV$ 、 $\Delta rCBF$ 及患侧 $\Delta rMTT$ 、 $\Delta rTTP$ 、 $\Delta rCBF$ 间有差异，但两组患者患侧 $\Delta rCBV$ 间无差异，提示健侧血流灌注改变可能与颅内非患侧动脉缺血有关。另外，HUK 扩血管作用较明显，能促进血管形成，并通过扩张缺血脑组织微动脉而改善局部组织血供。本研究结果显示，观察组患者侧支循环改善率高于对照组，提示 HUK 可促进 AIS 患者侧支循环建立，进一步证实其具有扩张血管作用。

综上所述，HUK 能有效改善 AIS 患者神经功能，降低患者残障程度，提高患者日常生活能力，促进患者侧支循环建立，值得临床推广应用。但本研究未探讨 HUK 改善 AIS 患者侧支循环的具体机制，有待进一步研究完善。

作者贡献：陈忠宁进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责；罗桂金、陈远博进行试验实施、评估、资料收集；陈忠宁进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 吕美光, 李书剑, 周智明, 等. 胰岛素治疗急性卒中应激性高血糖对患者预后影响的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2012, 2 (19): 54-56.
- [2] LUO Y, WANG Z, LI J, et al. Serum CRP concentrations and severity of ischemic stroke subtypes [J]. Can J Neurol Sci, 2012,

39 (1): 69-73.

- [3] MORETTI A, FERRARI F, VILLA R F. Pharmacological therapy of acute ischaemic stroke: Achievements and problems [J]. Pharmacol Ther, 2015, 153: 79-89. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.004.
- [4] HENNERICI M G, KERN R, SZABO K. Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2013, 12 (6): 572-584. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70091-70097.
- [5] 郭君君, 苗阳, 王璐, 等. 人尿激肽原酶对急性脑梗死患者侧支循环的影响及其临床评估 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20 (2): 201-203.
- [6] 徐平, 韩薇, 于明, 等. 人尿激肽原酶治疗进展性前、后循环脑梗死的疗效研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27 (5): 381-383.
- [7] 盛灿, 李瑜霞, 谢云燕. 人尿激肽原酶对急性脑梗死侧支循环与脑血流灌注影响的多模态 MRI 研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27 (2): 77-81.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 146-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.02.022.
- [9] 赵志斌. 人尿激肽原酶治疗急性缺血性脑卒中的效果 [J]. 中国医药导报, 2014, 11 (32): 68-71.
- [10] 王静, 赵月月. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死临床疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16 (2): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2013.02.002.
- [11] 刘振琪, 郑颖. 尤瑞克林对分水岭脑梗死患者 NIHSS 评分的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16 (21): 90-91, 96.
- [12] 巩企霞, 钱进军, 赵康仁, 等. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死的临床效果与影响因素的相关性分析 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2013, 23 (4): 350-353, 359.
- [13] 王杰华, 李国前. 人尿激肽原酶对脑缺血再灌注大鼠胶质细胞源性神经营养因子和血小板源性生长因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (5): 421-423. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.05.012.
- [14] 杨星昱. 急性分水岭脑梗死患者脑灌注的变化及尤瑞克林的影响 [D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [15] BROZICI M, VAN DER ZWAN A, HILLEN B. Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review [J]. Stroke, 2003, 34 (11): 2750-2762.
- [16] 李继梅, 张英. 脑的侧支循环与缺血性卒中 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9 (8): 627-631. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.08.002.
- [17] RIBO M, FLORES A, RUBIERA M, et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation [J]. Stroke, 2011, 42 (12): 3465-3469. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623827.

(收稿日期: 2016-12-08; 修回日期: 2017-03-18)

(本文编辑: 李洁晨)