

# 尤瑞克林治疗大面积脑梗死的临床分析及文献回顾\*

夏海平<sup>1,2</sup>, 任乃勇<sup>1</sup>, 钱进军<sup>1</sup>, 赵康仁<sup>1</sup>, 刘娜<sup>3</sup>, 于明<sup>2,4,△</sup> (1. 江苏大学附属第四人民医院神经科, 江苏镇江 212003; 2. 江苏大学临床医学院神经病学教研室, 江苏镇江 212003; 3. 江苏省镇江市第一人民医院神经科 212002; 4. 江苏大学附属医院神经科 江苏镇江 212002)

**【摘要】目的** 探讨尤瑞克林治疗大面积脑梗死的临床疗效。**方法** 将大面积脑梗死患者 60 例随机分为对照组和治疗组, 对照组(30 例)接受常规治疗, 治疗组(30 例)在常规治疗的基础上给予尤瑞克林治疗。观察比较治疗前后神经功能缺损(NIHSS)、Barthel 指数及日常生活能力量表(ADL)评分, 评估患者治疗效果。**结果** 治疗 10、20 d 后各项评分变化差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。**结论** 尤瑞克林注射液可以明显改善大面积脑梗死患者的意识及神经功能缺损, 降低病死率, 有助于改善预后, 提高患者的存活率及生存质量。

**【关键词】** 尤瑞克林; 大面积脑梗死; 疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.008 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)21-2963-02

**Clinical analysis and literature review of urinary kallidinogenase in treatment of massive cerebral infarction\*** XIA Hai-ping, REN Nai-yong, QIAN Jin-jun, ZHAO Kang-ren, LIU Na, YU Ming\* (Department of Neurology, Affiliated Fourth People's Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212003, China; 2. Teaching and Researching Section of Neurology, College of Clinical Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212003, China; 3. Department of Neurology, Zhengjiang Municipal First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China; 4. Department of Neurology, Affiliated Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical effect of urinary kallidinogenase in treating massive cerebral infarction. **Methods** 60 patients with massive cerebral infarction were randomly divided into the control and the treatment group. The control group(30 cases)received the routine treatment, while on this basis the treatment group (30 cases)received urinary kallidinogenase. The scores of the nerve function defect(NIHSS), Barthel index and the activity of daily living scale(ADL20)were compared before and after treatment to evaluate the treatment effect. **Results** The differences in various indexes after 10, 20 d treatment had statistical significance( $P < 0.01$ ); the curative effects of the treatment group were significantly better than those of the control group with statistical difference( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Urinary kallidinogenase injection can obviously improve the consciousness and neurological function impairment of the patients with massive cerebral infarction, reduce the mortality rate, conduce to improve the prognosis and improve the survival rate and the quality of life.

**【Key words】** urinary kallidinogenase; massive cerebral infarction; curative effect

尤瑞克林即人尿激肽原酶是从男性尿液中提取的精制糖蛋白, 可裂解激肽原, 释放具有多种生物活性的激肽, 作用于多种生理病理过程。激肽限速酶尤瑞克林治疗轻中度脑梗死的报道较多<sup>[1]</sup>。江苏大学附属第四人民医院神经科于 2007 年 3 月至 2013 年 5 月采用尤瑞克林治疗急性大面积脑梗死患者 30 例, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、Barthel 指数(BI)、日常生活能力量表(ADL)评分均明显改善<sup>[2-3]</sup>, 所有患者治疗期间均未发现明显不良反应, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 3 月至 2013 年 5 月江苏大学附属第四人民医院诊治的急性大面积脑梗死患者 60 例。所有患者均符合 Adams<sup>[4]</sup>提出的标准, 经头颅 CT 或 MRI 证实并排除脑出血, 男 32 例, 女 28 例。随机分为对照组和治疗组各 30 例, 观察组中男 18 例, 女 12 例, 平均(52.8±10.3)岁; 治疗组

中男 14 例, 女 16 例, 平均(50.8±11.4)岁。两组患者的性别、年龄等资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。纳入标准: 发病在 72 h 以内, NIHSS 评分 6~22 分, 符合颈内动脉系统脑梗死, 表现为肢体偏瘫、偏深感觉障碍、失语等症状患者, 经头颅 CT 或 MRI 证实为新发脑梗死。排除标准: 合并严重心、肝、肾功能不全患者(转氨酶或肌酐大于 2 倍正常值), 严重过敏史, 严重出血性疾病史; 心肌酶谱异常患者; 有大血管畸形者; 其他严重疾病患者。本研究患者均签署知情同意书, 并已获得医院伦理委员会批准。

**1.2 方法** 治疗组将尤瑞克林 0.15 IU 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注, 每天 1 次, 滴速 30~40 滴/分, 7 d 为 1 个疗程。根据患者梗死情况, 常规给予阿司匹林肠溶片 100 mg 抗血小板聚集治疗, 20%甘露醇脱水降颅压治疗; 并根据患者病情给予控制血压、控制血糖、稳定粥样硬化斑块等治疗。对照

\* 基金项目: 江苏省自然科学基金资助(BK2008249); 江苏省镇江市社会发展项目(SH2014062)。

作者简介: 夏海平, 女, 研究生, 主治医师, 主要从事神经内科工作。 △ 通讯作者, E-mail: jsnjmr@163.com。

组给予阿司匹林肠溶片和抗血小板聚集治疗,20%甘露醇脱水降颅压等常规治疗。

**1.3 监测项目** 治疗前后用 NIHSS 评定临床神经功能缺损程度,BI 和 ADL 评分评定日常生活活动能力。同时,在治疗前后检测肝肾功能、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT),记录不良反应。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较采用 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

治疗 10、20 d 后,NIHSS、BI 和 ADL 评分与治疗前比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗组疗效明显优于对照组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 NIHSS、BI 和 ADL 评分 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ , 分)

组别	治疗前			治疗后 10 d			治疗后 20 d		
	NIHSS	BI	ADL	NIHSS	BI	ADL	NIHSS	BI	ADL
对照组	22.12±5.54	15.22±11.31	79.1±10.23	14.61±6.54*	29.16±5.38*	63.86±15.23*	7.65±4.56*	54.6±3.05*	49.26±12.05*
治疗组	19.08±4.57	16.08±9.57	76.6±11.24	12.16±5.38*△	37.05±5.38*△	59.64±13.36*△	5.46±3.05*△△	66.2±17.21*△	43.22±15.65*△△

注:与治疗前比较,\*  $P < 0.01$ ;与对照组比较,△  $P < 0.05$ ,△△  $P < 0.01$ 。

**3 讨 论**

急性缺血性脑血管病是一种发病率高、危害大的疾病,尤其是大面积脑梗死,临床病情凶险,脑功能损害严重,病死率高。脑梗死病灶中心区细胞由于完全性缺血而死亡,但缺血半暗带尚有大量可存活神经元,如果血流迅速恢复,改善脑代谢,神经细胞仍可存活并恢复功能。目前早期治疗大面积脑梗死的关键是恢复梗死区血供,抢救缺血半暗带,减轻灌注损伤,抑制血小板聚集。研究证明缺血灶中有进行性微循环障碍,这与脑损伤密切相关<sup>[3]</sup>。

**3.1 大面积脑梗死的定义** 关于大面积脑梗死目前国内尚无统一定义,各种定义差别较大,但参阅文献发现采用 Adamas 分型法是较为公认的认定标准,即按梗死灶大小分为大梗死 (>3 cm,累及 2 个以上脑解剖部位)、小梗死(1.5~3 cm)和腔隙性梗死(≤1.5 cm)。

**3.2 尤瑞克林可在多个环节发挥对急性大面积脑梗死的治疗作用** 尤瑞克林能够穿过血脑屏障,降解人血浆激肽原,生成激肽与血管舒张素,作用于氧化亚氮-环单磷鸟苷(NO-cGMP)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)、纤溶酶等信号通路,导致各种生理学效应的产生。(1)选择性扩张缺血部位的微动脉,靶向性开启缺血区侧支血管(二级侧支),增加缺血半暗带局部脑血流量,改善微循环。对正常区域的动脉影响不大,避免盗血综合征<sup>[5]</sup>。(2)增强红细胞变形能力和氧解离能力,促进组织利用葡萄糖,改善糖代谢<sup>[6]</sup>。(3)同时激活纤溶酶、降低磷脂酶 A2、抑制血小板的聚集和脂质过氧化<sup>[7]</sup>。(4)激肽能诱导血管内皮产生舒张因子,促进损伤部位血管再生(三级侧支)等生物学效应<sup>[8]</sup>。(5)减轻炎性反应<sup>[9]</sup>。(6)通过 ERK1/2 通路保护脑神经细胞,促进神经元突起再生,通过抑制神经细胞凋亡,减轻神经功能损伤<sup>[10]</sup>。能够明显改善大面积脑梗死的神经功能缺失,抵抗脑缺血的多环节损害。

本研究通过评分比较,发现尤瑞克林对意识的恢复、颅神经及运动功能恢复更有明显,与以往的试验研究结果一致,但其具体机制有待进一步研究<sup>[5-10]</sup>。综上所述,对错过溶栓治疗时期的患者,适时使用尤瑞克林可有效降低患者的致残率,改善生存质量,急性大面积脑梗死适时使用尤瑞克林是一种安全可取的治疗手段。

likrein promoted activation of the ipsilesional sensorimotor cortex after acute cerebral infarction[J]. Eur Neurol, 2011,65(4):208-214.

[2] 盛莉. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中国乡村医药,1995,29(1):45.

[3] 王拥军,邓亚仙. 神经病学临床评定量表[M]. 北京:中国友谊出版公司,2005:283.

[4] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1):35-41.

[5] Cicardi M, Levy RJ, Mcneil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema[J]. N Engl J Med, 2010, 363(6):523-531.

[6] Liu L, Zhang R, Liu K, et al. Tissue kallikrein alleviates glutamate-induced neurotoxicity by activating ERK1[J]. J Neurosci Res, 2009, 87(16):3576-3590.

[7] Griesbacher T, Rainer I, Tiran B, et al. Kallikrein inhibitors limit kinin B(2) antagonist-induced progression of oedematous to haemorrhagic pancreatitis in rats[J]. Br J Pharmacol, 2008, 155(6):865-874.

[8] Tanaka RJ, Ono M, Harrington HA. Skin barrier homeostasis in atopic dermatitis: feedback regulation of kallikrein activity[J]. PLoS One, 2011, 6(5):e19895.

[9] Chen ZB, Huang DQ, Niu FN, et al. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and downregulates nuclear factor-kappaB[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(7):1356-1365.

[10] Xia CF, Yin H, Borlongan CV, et al. Kallikrein gene transfer protects against ischemic stroke by promoting glial cell migration and inhibiting apoptosis[J]. Hypertension, 2004, 43(2):452-459.

(收稿日期:2014-03-08 修回日期:2014-05-11)

**参考文献**

[1] Wang YD, Lu RY, Huang XX, et al. Human tissue kal-