

高血压急性缺血性脑血管病的凝血纤溶 干预治疗的临床观察

马庆春 马济顺 孙宁玲

内容提要 目的:研究高血压急性缺血性脑血管病(AICVD)患者经抗凝治疗前后凝血、纤溶及蛋白 C 系统的反应及临床疗效。方法:对 57 例 AICVD 患者,随机分组后分别给予肝素及血栓通干预治疗,两组治疗前后分别测定凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)、组织纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)、活化蛋白 C(APC)。结果:肝素组临床愈显率 69.2%,血栓通组愈显率 67.7%,两组临床疗效比较差异无显著性($P>0.05$)。肝素组治疗后 PT 及 APTT 均延长,FIB 水平下降,t-PA 活性增加,PAI 活性下降,APC 无显著变化。血栓通组治疗后 FIB 水平下降,t-PA 活性增加,PAI 活性下降,APC 活性增加,而 PT 及 APTT 无显著变化。结论:肝素及血栓通对高血压伴缺血性脑卒中的早期治疗均有良好的抗凝及临床疗效。

关键词 高血压 急性缺血性脑血管病 凝血 纤溶

Clinical Observation on Effect of Intervention Therapy with Anticoagulant in Treating Patients of Hypertension Complicated with Acute Ischemic Cerebrovascular Disease MA Qing-chun, MA Ji-shun, SUN Ning-ling
Department of Hypertension, People's Hospital of Beijing University, Beijing (100044)

Objective: To study the changes of blood coagulation-fibrinolysis-C protein system in patients of hypertension with acute ischemic cerebrovascular disease (AICVD) after anticoagulation therapy. **Methods:** Fifty-seven cases of AICVD were grouped and treated with heparin and Xueshuantong (XST) respectively, and the levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activator inhibitor (PAI) and activated protein C (APC) were determined before and after treatment. **Results:** The clinical markedly effective rate in the heparin group and the XST group was 69.2% and 67.7% respectively with no significant difference ($P>0.05$). In the heparin group, level of PT and APTT prolonged, FIB decreased, t-PA activity elevated and PAI activity lowered, and APC unchanged. In the XST group, same changes in FIB, t-PA and PAI were shown but with APC increased, and PT and APTT unchanged. **Conclusion:** Both heparin and XST have good anticoagulatory function and show good clinical effect in treating patients with hypertension complicated with acute ischemic cerebrovascular diseases.

Key words hypertension, acute ischemic cerebrovascular diseases, blood coagulation, fibrinolysis

随着高血压发病率的上升,急性缺血性脑血管病(AICVD)也明显的增加。它多在高血压压力负荷的作用下,在脑动脉粥样斑块的基础上发展成为血栓或栓子脱落而引起脑动脉供应部位的脑功能丧失。在缺血性脑血管病中机体凝血、纤溶功能的障碍可能起了重要的作用。本研究对急诊住院高血压伴 AICVD 患者进行急性期的凝血、纤溶检查,并进行抗凝治疗,观察患者治疗过程中凝血、纤溶及蛋白 C 系统的临床反应。

资料与方法

1 临床资料 选取 1999 年 10 月~2000 年 3 月在本院高血压科住院的高血压伴 AICVD 患者 57 例,诊断既符合 1999 年 WHO/ISH 制定的高血压诊断标准⁽¹⁾,又符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的标准⁽²⁾,对上述患者随机分为两组,A 组为肝素治疗组 26 例,男 15 例,女 11 例;年龄 38~86 岁,平均(67.1±8.8)岁。住院时平均血压为(148.3±13.6/88.7±7.6)mmHg。入院时血压正常者 5 例,I~III 级血压水平 21 例。B 组为血栓通治疗组 31 例,男 18 例,女 13 例;年龄 48~79 岁,平均(69.0±7.9)岁。平均血压为(153.0±15.1/88.0±9.8)mmHg。入院时

血压正常者 7 例, I ~ III 级血压水平的患者 24 例。上述患者平均高血压年限均在 10 年以上, 并无糖尿病史, 脑中风发病 1 ~ 7 天, 经头颅 CT 或核磁共振成像 (MRI) 证实为急性缺血性脑血管病, 并且近 1 周内均未使用过抗凝药物及降压药物。两组年龄、性别、血压分级、神经功能缺损评分及实验室检查差异无显著性, 具有可比性 ($P > 0.05$)。

2 治疗方法 A 组给予肝素 6250U 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 500ml 中静脉滴注, 每天 2 次, 共 10 天。B 组给予血栓通(丽珠集团利民制药厂生产, 每 2ml 溶液含三七总皂甙 88 ~ 110ml)10ml 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 500ml 中静脉滴注, 每天 1 次, 共 10 天。两组均给予维生素 B₁、维生素 B₁₂ 营养神经治疗。并且住院 48h 后给予阿司匹林抗血小板聚集。对于梗塞后血压 > 140/90mmHg 的高血压患者住院 24h 后给予适当的降压药物, 使血压维持在 130 ~ 140/80 ~ 90mmHg 之间。如有颅压增高或大面积脑梗塞可给予 20% 甘露醇 125ml 快速静脉滴注, 每 8h 1 次。

3 观察项目及检测方法 (1) 两组患者均于治疗前后进行神经功能缺损评分 (2) 实验室检查: 两组患者均于治疗前后取静脉血 2.7ml 加入 3.8% 枸橼酸钠 0.3ml 抗凝剂中, 用美国 ACL300plus 分析仪测定凝血酶原时间 (PT), 部分凝血活酶时间 (APTT), 纤维蛋白原 (FIB) 及活化蛋白 C (APC)。用上海产 511 型酶标分析仪测定组织纤溶酶原激活物 (t-PA), 组织纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI) 含量, 并常规测定血、尿、粪常规, 肝、肾功能。

4 统计学处理 临床疗效比较采用 Ridit 分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间自身前后比较采用配对 t 检验, 组间比较采用两组 t 检验。

结 果

1 疗效标准 根据全国第四届脑血管病学术会议的“脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准与临床疗效评分标准”^[3] 评定疗效。痊愈: 神经功能缺损评分减少 91% ~ 100%; 显效: 神经功能缺损评分减少 46% ~ 90%; 进步: 神经功能缺损评分减少 18% ~ 45%; 无变化: 神经功能缺损评分减少或增加 17% 左右; 恶化: 神经功能缺损评分增加 18%。

2 两组神经功能缺损评分比较 治疗前后均有明显改善 ($P < 0.05$), 但两组治疗后差异无显著性 ($P > 0.05$)。

3 治疗结果 A 组 26 例中痊愈 6 例 (23.1%),

表 1 两组神经功能缺损评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n		缺损评分
A	26	治疗前	32.1 ± 11.2
		治疗后	25.9 ± 10.4*
B	31	治疗前	34.6 ± 10.7
		治疗后	26.7 ± 11.1*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

显效 12 例 (46.2%), 进步 6 例 (23.1%), 无变化 2 例 (7.7%), 愈显率 69.2%。B 组 31 例中痊愈 8 例 (25.8%), 显效 13 例 (41.94%), 进步 8 例 (25.8%), 无变化 2 例 (6.5%), 愈显率 67.7%, 两组临床疗效比较差异无显著性 ($u = 0.0808, P > 0.05$)。

4 两组患者治疗前后 PT、APTT 及 FIB 变化比较 见表 2。A 组治疗后 PT、APTT 有轻度的延长, FIB 有明显的改善, 与治疗前比较差异均有显著性 ($P < 0.05$)。B 组治疗前后 PT、APTT 无明显变化 ($P > 0.05$)。FIB 治疗后有明显改善 ($P < 0.05$), 但与 A 组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 PT、FIB 及 APTT 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		PT(s)	FIB(g/L)	APTT(s)
A	26	治疗前	11.0 ± 1.1	4.80 ± 1.59	31.3 ± 6.1
		治疗后	12.1 ± 1.4*	3.87 ± 1.11*	34.3 ± 5.2*
B	31	治疗前	11.7 ± 2.3	5.15 ± 2.15	33.1 ± 4.0
		治疗后	11.5 ± 2.3	4.28 ± 1.29*	34.3 ± 4.1

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

5 两组患者治疗前后 t-PA、PAI 及 APC 变化比较 见表 3。两组治疗后 t-PA 明显升高, PAI 明显下降, 与治疗前比较差异均有显著性 ($P < 0.05$), 但 B 组改善幅度优于 A 组 ($P < 0.05$)。A 组治疗后 APC 无显著变化, B 组治疗后 APC 明显升高, 与治疗前比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后 t-PA、PAI 及 APC 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		t-PA ($\mu\text{g/L}$)	PAI ($\mu\text{g/L}$)	APC (%)
A	26	治疗前	11.8 ± 3.9	35.4 ± 8.6	0.9 ± 0.1
		治疗后	14.5 ± 5.5*	31.6 ± 8.6*	0.9 ± 0.1
B	31	治疗前	9.9 ± 4.2	32.3 ± 6.2	0.8 ± 0.2
		治疗后	11.6 ± 5.1* [△]	26.8 ± 7.4* [△]	0.9 ± 0.2*

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 A 组治疗后比较, [△] $P < 0.05$

6 不良反应 两组患者治疗前后血、尿、粪常规检查, 肝、肾功能均未见明显异常变化。

讨 论

血栓的形成是缺血性脑血管病的一个主要病因。近年来研究发现, FIB 的水平对血栓性疾病及其并发症有重要的作用, 目前认为其对中风的预测意义不亚

于胆固醇的作用,它的危害不仅限于 FIB 本身,还有降解产物的作用,FIB 在病灶内不断的代谢降解,它们可以与血小板膜粘蛋白 II b/III a 结合而介导参与动脉粥样硬化的形成,从而引起血小板的聚积,损伤内皮细胞,增加血液粘度,促进平滑肌细胞、纤维母细胞的增殖,所有这些机制均有利于血栓的形成⁽⁴⁾。本研究抗凝治疗后两组均使 FIB 水平下降,从而抑制了 FIB 的促血栓形成作用达到治疗效果。

t-PA 和 PAI 是调节机体纤溶系统生理功能的一对关键物质。t-PA 主要由血管内皮细胞合成,分泌进入血液循环,它能特异性地激活血栓中的纤溶酶原转变为纤溶酶,启动纤溶系统,使纤维蛋白水解,血栓消除,血管再通。PAI 主要来自内皮细胞和血小板,它能快速地与 t-PA 结合成 1:1 分子比复合物,使 t-PA 不可逆的灭活,从而抑制了纤溶系统功能。当机体 t-PA 与 PAI 之间的动态平衡遭到破坏,容易发生血栓性疾病⁽⁵⁾。APC 是激活的蛋白 C,具有明显的抗凝血功能,它灭活凝血辅因子,阻碍因子 Xa 与血小板结合,促进纤维蛋白的溶解,刺激内皮细胞释放 t-PA 等纤溶酶原激活物,另外,它还能灭活 PAI。两组抗凝治疗均可使 t-PA 活性增加和 PAI 活性降低,起到了调节凝血纤溶平衡的作用。

本组研究主要选用经典的抗凝药物肝素及中药血栓通。肝素的主要作用是加速 AT-III 对凝血酶的中和,将凝血酶灭活,使其不能将纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体。小剂量肝素可减少血小板的聚积。它还能加强纤溶活性,促进纤溶酶原激活物的释放,降低血液粘度,使血管内皮细胞表面的负电荷恢复正常,防止血管内皮受高胆固醇血症所致损伤,间接防止血栓的形成。AICVD 患者经肝素治疗,理论上讲对已形成血栓无效,但从临床效果上仍能起到良好的治疗作用,考虑与肝素的多途径参与抗凝有关⁽⁶⁾。血栓通注射液是中药三七提取液,主要成分为三七总皂甙(PNS)和黄酮类物质。研究证明三七总皂甙可以显著地抑制试验性

血栓形成,抑制率可达到(92±3)% ,能显著地降低纤维蛋白原含量。体外凝血试验表明,血栓通使全血凝固时间、凝血酶原时间、凝血酶时间显著延长。体内实验使 FIB 降低。本组研究证实,血栓通确有促进 t-PA 或抑制 PAI 合成、释放,调节机体纤溶系统功能的作用,并使 FIB 降低,达到良好的临床疗效,起到活血化瘀的功能。

本研究表明肝素及血栓通对 FIB 均有明显的降低效果。均可使 t-PA 活性增加,PAI 活性减低。以往研究中证实抗凝治疗有引起出血的弊端,本研究肝素组 PT 及 APTT 明显延长,但未出现出血现象。考虑可能与肝素用量、用药时间及本组研究例数少有关。而血栓通无明显延长 PT 及 APTT 的作用,故预计临床应用将更安全,且有增加 APC 活性的作用,从而更好地加强了纤溶的作用。更重要的一点,经抗凝治疗后两组患者都显示了良好的临床疗效,说明抗凝血治疗确能改善急性脑卒中患者的凝血纤溶功能,防止血栓的进一步扩大,更大限度地保护脑细胞,降低进展性中风的发生率,从而降低病死率及致残率。

参 考 文 献

1. 中国高血压防治指南(1999 年 10 月). 高血压杂志 2000 ;8 (1):99—100.
2. 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志 1996 29(6):379—380.
3. 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准(1995). 中华神经科杂志 1996 29(6):381—383.
4. 王振义,李家增,阮长耿. 血栓与止血—基础理论与临床. 第 2 版. 上海:上海科学技术出版社,1995:492—493.
5. 王振义,阮长耿,马西,等. 血栓前状态. 中华血液学杂志 1991 ;12(9):427—430.
6. 黄如训. 脑卒中与血压. 内科急危重症杂志 2000 1(1):49—52.