

· 研究快报 ·

HELP 治疗急性脑梗死的初步疗效观察

董强 韩翔 王伟 薛骏 吕传真

目前针对脑梗死的早期治疗主要集中于迅速恢复局部脑血流以及保护神经细胞两大目标上,超早期治疗则以溶栓为主。根据美国国立神经病和卒中研究所的报道显示,尽管接受组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)治疗的患者约有一半能够恢复功能,但较严重脑卒中患者应用 t-PA 治疗取得明显改善的几率只有 8%^[1],这些患者的不良转归促使临床寻找更有效的急性脑卒中治疗措施。由肝素介导的体外低密度脂蛋白及纤维蛋白原沉淀系统(heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein-apolipoprotein(a)-fibrinogen precipitation, HELP)能有效降低胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)及纤维蛋白原含量,而对血浆的基本成分(如白蛋白、球蛋白、电解质等)无明显影响,目前国外已用于治疗顽固性高脂血症、肾脏疾病、急性胰腺炎、心脏搭桥术后及血管性痴呆等。因该系统可在 2 h 内迅速降低患者血粘度、纤维蛋白原含量及增加局部器官血流量,而逐步应用于急性缺血性血管疾病(如急性脑梗死、严重肢体缺血性疾病、视网膜血管阻塞、急性听力丧失等)的治疗^[2,3]。

我院自 1995 年 10 月以来,引进德国生产的 HELP 系统用于脑梗死患者的治疗,探索 HELP 治疗早期脑梗死的可能前景。现报道如下。

资料与方法

一、对象

收集上海华山医院及武汉同济医院 1999 年 10 月~2000 年 10 月间的 10 例住院脑梗死患者并作为治疗组,男 6 例,女 4 例;年龄 60~78 岁,平均 70.40 岁。根据性别、年龄、欧洲卒中神经功能评分(ESS)及纤维蛋白原含量等配对选取同期住院而未实施 HELP 治疗的 20 例脑梗死患者为对照组,男 12 例,女 8 例;年龄 60~78 岁,平均 70.45 岁。所有患者起病均在 48 h 内,不包括短暂性脑缺血发作、可逆性神经功能缺损及心源性脑栓塞患者,两组病例均符合全国第四届脑血管疾病会议诊断标准,并经头部 CT 或 MRI 证实。有下列情况之一者不入选:HELP 治疗前血压超过 180/100 mmHg;活动性癫痫;既往有明确的颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤;CT 提示脑出血、出血性梗死;心功能不全或严重肝肾功能不全;纤维蛋白原(FIB)含量 <2.0 g/L,有出血病史及出血倾向;近 3 个月内有手术史等。

二、方法

HELP 治疗系统包括 HELP 仪器及一次性的血浆分离器、血脂过滤器、肝素吸附器、输液管及相关液体(均由德国 Braun Melsungen 公司提供)。主要操作步骤为:从患者前臂静脉中取血,血液经 HELP 系统作用后,从前臂的另一条静脉输回人体,

1 次治疗共过滤血浆 2 500~3 000 ml,历时 2~3 h。HELP 系统在体外将血液中的细胞成分及血浆分离,然后将与血浆等量的醋酸钠缓冲剂(pH=4.45)和肝素(100 IU/ml)的混合液加入血浆中,使之 pH=5.12,此时血浆中的低密度脂蛋白(LDL)、脂蛋白 a 及 FIB 将与肝素结合而沉淀,过剩的肝素则通过吸附器从净化过的血浆中清除,再通过碳酸氢盐透析使血浆恢复到最初生理状态,然后将治疗后的血浆与细胞成分一同回输到患者体内。

治疗组患者在起病后 48 h 内进行第 1 次 HELP 治疗,如病情需要可在 7 d 后再行一次 HELP 治疗,同时给予丹参 30 g+低分子右旋糖酐 500 ml 静滴,每日 1 次,连续治疗 14 d。对照组患者则给予腹部皮下注射低分子肝素 4 100 U 及丹参 30 g+低分子右旋糖酐 500 ml 静滴,每日 1 次,连续治疗 14 d。两组均应用他汀类降脂药、肠溶阿司匹林等抗血小板聚集药物,不使用溶栓、降纤酶、扩血管等药物,治疗前 2 h 内禁用 ACEI 制剂。

观察患者神经功能恢复情况,对患者进行 ESS 评分、ADL 评分。治疗终点 1 选在治疗后 10 d,主要是考虑低分子肝素临床应用疗程为 10 d;治疗终点 2 选在治疗后 21 d。HELP 治疗前、后分别检测患者血胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)及血浆纤维蛋白原含量,用比浊法检测血粘度(全血、血浆),同时还进行白细胞、红细胞计数。

三、疗效标准及统计学分析

采用 SPSS 10.0 版软件进行配对 *t* 检验、成组 χ^2 分析及 logistic 回归分析。神经功能缺损评分及日常生活能力缺陷评分以增分率来判断治疗效果。将增分率分为 4 级来判断疗效,分级如下:基本痊愈——增分率 >89%;显著进步——增分率为(46~89)%;进步——增分率为(18~46)%;无效——增分率 <18%。基本痊愈和显著进步均归为有效。日常生活能力缺陷评定分为如下 5 档:极严重功能缺陷——0~20 分;严重功能缺陷——25~45 分;中度功能缺陷——50~70 分;轻度功能缺陷——75~95 分;无功能缺陷——100 分。基本痊愈:无或轻度功能缺陷;显著进步:有功能缺陷,较治疗前提升 2 档;进步:有功能缺陷,较治疗前提升 1 档;无效:有功能缺陷,提升不到 1 档。基本痊愈和显著进步均归为有效。

结 果

一、临床疗效评价

治疗组与对照组患者治疗前的性别构成、年龄、ESS 评分、ADL 评分及 FIB 含量等详见表 1,两组基本情况比较,差异无显著性意义,具有可比性。

治疗组与对照组在治疗终点 1(治疗后 10 d)时的 ESS 总有效率分别为 50% 和 15%,2 组间差异具有显著性意义($P < 0.05$);治疗组在治疗终点 2(治疗后 21 d)时与对照组比较,其 ESS 评分(70.4 ± 23.06)分明显优于对照组(60.7 ± 18.94)

基金项目:卫生部重点装备基金(No. 20012433)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科(董强、韩翔、薛骏、吕传真);华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(王伟)

分;治疗组总有效率为 60%,对照组总有效率为 40%,经 χ^2 检验,两组间差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗组与对照组的 ADL 评分在上述 2 个治疗终点时差异均有显著性意义(表 2)。将起病-开始治疗的时间与神经功能改善情况(增分率)进行 Pearson 相关分析,发现时间与最终 ADL 评分改善程度间具有显著相关性($P=0.044$),但与治疗即时、7 d、14 d 时的 ESS 评分改善情况无显著相关性(均 $P>0.05$)。进一步分析后发现,在治疗 14 d 时,那些治疗有效的患者其平均起病-治疗时间为 (14.08 ± 3.41) h,而无效的患者则为 (27.75 ± 10.40) h。

表 1 2 组基本情况比较

组别	性别 (男/女)	年龄(年)	ESS(分)	ADL(分)	FIB(g/L)
治疗组($n=10$)	6/4	70.40 ± 6.38	50.40 ± 17.72	24.00 ± 17.45	3.77 ± 0.58
对照组($n=20$)	12/8	70.45 ± 6.41	51.80 ± 16.67	26.50 ± 16.79	3.53 ± 0.80

表 2 2 组患者在各治疗终点时的 ADL 疗效评定结果比较(例)

组别	治疗终点 1		治疗终点 2	
	有效	无效	有效	无效
治疗组($n=10$)	6	4	7	3
对照组($n=20$)	4	16	6	14

二、实验室结果分析比较

分别在治疗后第 1,3,7,10 天检测患者血浆纤维蛋白原含量,具体数据见表 3。虽然治疗组 FIB 在第 3 天即开始反跳,甚至后期还高过对照组,但临床神经功能的改善主要与早期 FIB 的迅速降低、血液流变学的好转密切相关。治疗组其它各血液流变学检测指标在治疗后即刻和治疗后 2 周时与初始值间的差值比较详见表 4。根据表 4 数据显示,在治疗后即刻血液流变学参数(包括高切、低切、血浆粘度)、CHO 及 TG 含量等均有显著性变化,其中 CHO 含量降低还持续至治疗后第 2 周;而血中红细胞、白细胞、血红蛋白含量等在 HELP 治疗前、后均无显著性变化,提示 HELP 治疗除了能有效清除血脂外,对患者血液流变学性质的迅速改善也有一定作用;而且对血液中的大分子物质(诸如红细胞、白细胞等)没有显著性影响。

表 3 2 组患者血浆 FIB 随治疗时间的变化情况分析(g/L)

组别	治疗前	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 10 天
治疗组	3.77 ± 0.58	$1.69 \pm 0.41^*$	3.22 ± 1.02	4.28 ± 0.96	4.11 ± 0.60
对照组	3.52 ± 0.80	3.33 ± 1.25	2.57 ± 1.89	2.61 ± 1.87	2.93 ± 1.80

注:与治疗前比较, * $P<0.05$

表 4 治疗组各血液学检测指标在治疗后即刻、2 周时与治疗前数据的差值分析

检测指标	与治疗前差值	
	治疗后即刻	治疗后 2 周
血液高切粘度	$0.74 \pm 0.51^*$	0.22 ± 0.87
血液低切粘度	$7.29 \pm 5.88^*$	8.99 ± 11.34
血浆粘度	$0.21 \pm 0.10^*$	0.02 ± 0.17
CHO(mg/L)	$1.86 \pm 0.79^*$	$1.21 \pm 1.04^*$
TG(mmol/L)	$0.34 \pm 0.36^*$	-0.27 ± 1.12
WBC($\times 10^{12}/L$)	0.51 ± 2.13	0.58 ± 0.08
RBC($\times 10^9/L$)	0.07 ± 0.06	0.47 ± 0.40
Hb(g/L)	0.60 ± 2.97	9.50 ± 7.78

注: * 表示与治疗前数据间的差值具有显著性意义

讨 论

相关研究表明,高纤维蛋白血症合并高血压可显著提高患者脑卒中的发生率。当患者处于脑梗死急性期时,FIB 增多,从而导致微循环障碍,使缺血半暗区的血流量进一步减少^[4];同时 FIB 和血浆脂蛋白的浓度增加可进一步提高血细胞浓度,并导致血浆及全血粘度增加。因此治疗缺血性脑血管病的一个重要手段就是降低血浆 FIB 和脂蛋白含量,从而改善血液流变学状态。通过 HELP 治疗可降低患者 FIB 和脂蛋白浓度,其最主要的目的就是改善微循环,促进脑部血液循环,促使氧尽快进入脑细胞内,从而最终挽救具有潜在恢复功能的半暗带区脑细胞,改善患者脑功能及临床症状^[5]。

FIB 与全血粘度有关,因此通过降低血浆 FIB 可使血液粘度降低^[6,7],抑制血栓发展。有研究发现,血浆 FIB 和脑血流之间呈负相关,即 FIB 值越高,脑血流速度越低^[8]。目前降纤疗法在急性脑卒中治疗中的作用已有较明确的结论,Sherman 等^[9]用安克洛酶治疗急性卒中患者时发现,如治疗组患者血浆 FIB 水平控制在 $1.18 \sim 2.03 \mu\text{mol/L}$ 时,其疗效将明显优于对照组。而在一些规模较大的安克洛酶治疗试验中,发现安克洛酶治疗组脑梗死体积较对照组明显缩小^[7,10],从侧面佐证了降低 FIB 疗法在缺血性脑卒中治疗中的价值。

尽管有降纤酶类药物可用于临床治疗,但药物治疗多存在不能在短期内快速、安全地改善患者血液流变学性质等缺点。有研究显示,脑梗死周边半暗区的血管丧失了自动调节功能,其血流量主要受血压及血粘度影响^[11]。而 HELP 治疗是目前一个可供选择的新方法之一,而且通过 HELP 治疗后,体内 FIB 含量、血脂、血粘度以及血液流变学性质等均可发生一系列改变,对机体阻塞性血管病变具有一定的预防、改善作用。Walzl 等^[11]报道,患者经 1 次 HELP 治疗后,其局部脑血流量最高可增加 19.9%。Hasegawa 等^[12]报道,通过 PET 检查发现患者经体外双重血浆置换系统(EDFP)治疗后,其每千克脑组织血流量可提高 $36.4 \sim 40.7 \text{ ml/min}$ 。

本研究中的 10 例脑梗死患者在发病后第 2 天内(平均 19.55 h)进行 HELP 治疗,发现血脂、血粘度及 FIB 含量均有显著性降低;并且神经功能恢复速度明显优于同期未进行 HELP 治疗的对照组患者。这 10 例患者经 HELP 治疗后即刻 ESS 评分就从 (50.4 ± 17.72) 分上上升至 (58.9 ± 21.83) 分,与 Hasegawa 等观察结果一致^[12]。治疗组患者经 1 周 HELP 治疗后其神经功能明显改善,治疗 2 周时的 ADL 评分仍显著高于对照组经 3 周治疗后的评分。

本研究同时还显示,那些就诊及时、较早得到治疗的患者,大多取得了较好疗效,提示治疗时间是影响疗效的重要因素之一。Rossler 等^[13]也提出应将治疗提早到发病 6 h 以内进行。由于实验室条件所限,本研究观察指标多侧重于血液流变学及 FIB 方面,HELP 治疗主要通过降低血粘度及 FIB 浓度来改善缺血半暗带的血流量,但并不能完全解释临床上出现的一系列症状改善变化。Klingel^[14]提出微循环改善的概念不仅仅局限于小血管开放,而应扩充到由血细胞、血浆、血管壁、组织细胞及其周围细胞外液所组成的一个具有交互影响作用的网络样系统。各种透析治疗(包括 HELP)实际上是在改善血流动力学的同时,也改善了组织细胞的功能。另外开始治疗时间与疗

效间的关系可能与下列因素有关:机体在应激反应时,可产生 C 反应蛋白(CRP)^[15]、补体及 FIB 等,HELP 治疗不仅可去除 FIB、胆固醇及脂蛋白外,还可清除一些补体等等(如 C3、TCC 等)^[16,17],并使谷胱甘肽还原酶活性增加 20%,使谷胱甘肽过氧化物酶活性降低 19%,而超氧化物歧化酶活性未受明显影响^[18]。另外,HELP 治疗还可去除一些内毒素^[19]及由血管壁产生的炎性因子,在一定程度上防止这些因子对半影区神经细胞的毒性作用,起到了急性期的神经保护作用。在急性脑卒中发生后的数小时内,体内多个系统被激活(包括抗凝、纤溶、补体等系统),导致血液中存在各种过量的物质分子(如 t-PA),对敏感的脑神经细胞造成毒性作用,通过 HELP 治疗可有效减轻上述毒性作用,使血液恢复到发病前或正常时的状态以利于神经细胞修复,同时还避免了各种静脉药物的毒副作用。因此,HELP 疗法治疗缺血性脑梗死具有快速、安全等特点,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*, 1997, 28:2119-2125.
- 2 Jaeger BR. The HELP system for the treatment of atherothrombotic disorders: a review. *Therap Apher Dial*, 2003, 7:391-396.
- 3 Suckfull M, Seidel D, Thiery J, et al. Treatment of sudden hearing loss through Fibrinogen/LDL-apheresis. A prospective, randomized multicenter trial. *Z Kardiol*, 2003, 92:III59-III63.
- 4 Ernst E. Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med*, 1990, 227:365-372.
- 5 Walzl M, Schied G, Walzl B. Effects of ameliorated haemorheology on clinical symptoms in cerebrovascular disease. *Atherosclerosis*, 1998, 139:385-389.
- 6 Hickenbottom SL, Barsan WG. Acute ischemic stroke therapy. *Neurol Clin*, 2000, 18:379-397.
- 7 Meschia JF. Anticoagulant and defibrinogenating agents in acute ischemic stroke and cerebral venous thrombosis. *Semin Neurol*, 1998, 18:461-470.
- 8 Jaeger BR, Labarrere CA. Fibrinogen and atherothrombosis: vulnerable plaque or vulnerable patient. *Herz*, 2003, 28:530-538.
- 9 Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous anecrod for treatment of acute ischemic stroke; the STAT study: a randomized controlled trial. *Stroke Treatment with Ancrod Trial. JAMA*, 2000, 283:2395-2403.
- 10 Samsa GP, Matchar DB, Williams GR, et al. Cost-effectiveness of anecrod treatment of acute ischaemic stroke: results from the Stroke Treatment with Ancrod Trial (STAT). *J Eval Clin Pract*, 2002, 8:61-70.
- 11 Walzl B, Walzl M, Valetitsch H, et al. Increased cerebral perfusion following reduction of fibrinogen and lipid fractions. *Haemostasis*, 1995, 25:137-143.
- 12 Hasegawa Y, Tagaya M, Fujimoto S, et al. Extracorporeal double filtration plasmapheresis in acute atherothrombotic brain infarction caused by major artery occlusive lesion. *J Clin Apheresis*, 2003, 18:167-174.
- 13 Rossler A, Berrouschot J, Barthel H, et al. Potential of rheopheresis for the treatment of acute ischemic stroke when initiated between 6 and 12 hours. *Ther Apher*, 2000, 4:358-362.
- 14 Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, et al. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects. *Ther Apher*, 2000, 4:348-357.
- 15 Ridker PM. Cardiology patient page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 2003, 108:e81-e85.
- 16 Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, et al. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Ther Apher*, 2001, 5:252-259.
- 17 Wurzner R, Schuff-Werner P, Franzke A, et al. Complement activation and depletion during LDL-apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest*, 1991, 21:288-294.
- 18 Schettler V, Methe H, Schuff-Werner P, et al. Acute effect of HELP treatment on radical scavenging enzyme activities, total glutathione concentrations in granulocytes, and selenium in plasma. *Eur J Clin Invest*, 2000, 30:26-32.
- 19 Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *J Artif Organs*, 2003, 6:1-8.

(收稿日期:2004-05-29)

(本文编辑:郭铁成 易浩)

· 短篇论著 ·

氦-氖激光血管内照射治疗氯氮平所致便秘的疗效观察

金学敏 朱毅平

氯氮平是目前使用较广泛的广谱抗精神病类药物,因具有强烈的外周抗胆碱能作用,故患者服用后便秘是其主要副反应之一^[1]。我科采用氦-氖激光血管内照射治疗(intravascular He-Ne laser irradiation, ILIB)氯氮平引发的便秘,临床证明疗效满意。现报道如下。

一、资料与方法

本组研究对象均选自因精神病而在本院精神科接受治疗的患者,患者入选标准为:①符合我国精神疾病分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)中关于精神分裂症的诊断标准^[2];②年龄在 18~50 岁之间;③无精神活性物质及药物滥用史;④既往无便秘史及心、肝、肾、神经系统等病史;⑤入院时血、尿、大便秘常规及肝、肾功能、凝血功能、心电图检查等均正常。符合入选

作者单位:313000 湖州,浙江省湖州市第三人民医院