

· 临床研究 ·

1,6-二磷酸果糖注射液(瑞安吉)治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究

刘秀琴 崔丽英 王拥军 贾建平 王得新

【摘要】 目的 评价1,6-二磷酸果糖注射液(FDP)治疗急性缺血性卒中的临床有效性及安全性。方法 多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。症状发生在72 h以内的颈内动脉系统的急性脑梗死患者,被随机分配至FDP或安慰剂2个治疗组,治疗10 d。除研究用药外,两组均同时应用治疗急性脑梗死常用的药物。有效性终点为治疗11 d及21 d时的卒中神经功能缺损评分。安全性及耐受性评价指标为实验室检查、不良事件发生率及病死率。结果 自2001年11月至2002年7月在4个中心共入选200例患者,FDP组101例,安慰剂组99例。治疗11 d时两组神经功能缺损评分差异无显著性($P=0.062$)。21 d时FDP治疗组神经功能改善优于安慰剂组($P=0.0438$)。FDP组除5例发生注射部位相关的疼痛外,无其他不良反应发生。结论 初步研究结果显示:FDP治疗症状发生在72 h以内的急性脑梗死是有效安全的药物。

【关键词】 急性脑梗死;1,6-二磷酸果糖

The clinical efficacy and safety of fructose-1,6-diphosphate (Ruianji) in treating acute cerebral infarction

LIU Xiuqin, CUI Liying, WANG Yongjun, et al

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To study the efficacy and safety of fructose-1,6-diphosphate (FDP) in treatment of acute cerebral infarction. Methods A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study was carried out. The patients with acute cerebral infarction within 72 hours of onset of symptoms were randomly allocated to receive either FDP or placebo treatment for 10 days. The routine treatment for acute cerebral infarction was used simultaneously in both FDP and placebo groups in addition to the trial agents. The efficacy end points were Chinese Stoke Neurological Functional Deficits Scale (CSNFDS) Score on days 11 and 21. The variables of safety and tolerance were laboratory test, adverse reaction and mortality. Results A total of 200 patients were enrolled at 4 centers from November 2001 to July 2002, and 101 patients were randomly assigned to receive FDP and 99 to receive placebo. There was no significant difference in CSNFDS Score between two groups on day 11, but much greater proportion of improvement in neurological function on day 21 was seen in FDP group than in placebo group ($P=0.0438$). No severe adverse reactions were observed except injection related pain in 5 patients. Conclusion The present study showed that FDP was effective and safe with a good tolerance in treatment of acute cerebral infarction within 72 hours of onset of symptoms.

【Key words】 acute cerebral infarction; fructose-1,6-diphosphate

1,6-二磷酸果糖(fructose-1,6-disphosphate, FDP)系

机体葡萄糖酵解的中间产物,通过糖酵解产生能量。大量实验研究已显示,外源性FDP通过多种途径对缺血性脑组织具有保护作用^[1],提示其在脑缺血缺氧疾病治疗中具有应用前景。根据国家药品监督管理局下达的新药研究批件,由北京协和医院,北京宣武医院,北京天坛医院及北京友谊医院对FDP(商品名为瑞安吉注射液)治疗急性脑梗死的有效性及安全性进行临床试验,其试验实施及结果报告如下。

收稿日期:2005-01-24

作者单位:100730 北京市,北京协和医院神经内科(刘秀琴、崔丽英);

100050 北京市,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(王拥

军);100053 北京市,首都医科大学宣武医院神经内科(贾建平);

100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院神经内科(王得新)

作者简介:刘秀琴,女,1939年11月生,吉林省吉林市人,医学学士,

主任医师。E-mail:liuxq@csc.pumh.ac.cn

1 研究方法

1.1 研究对象 进入本研究的患者需满足下列纳入标准：(1)卒中症状发生在 72 h 以内的颈内动脉系统的急性脑梗死；(2)年龄在 75 岁以下；(3)首次发病或以往卒中未留下明显的神经功能缺陷；(4)临床神经功能缺损程度评分为 5~40 分，瘫痪肢体肌力Ⅳ或Ⅳ级以下；(5)头颅 CT 或 MRI 排除颅内出血或其他颅内疾患；(6)患者同意参加试验并签署知情同意书。排除标准包括：(1)伴严重心功能不全及严重肝肾功能障碍者(BUN, Cr, ALT 超过正常高限 1.5 倍)；(2)伴严重糖尿病合并酮症酸中毒者；(3)应用银杏叶制剂、胞二磷胆碱、脑复康、脑活素、ATP、辅酶 A 等被认为具有脑保护作用的药物；(4)伴有中枢神经系统及其他器质性疾病者；(5)妊娠；(6)不能合作者。

1.2 试验设计及治疗方案 为多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。符合上述纳入标准的患者，按区组随机表被随机分配至治疗组及安慰剂组。治疗组加用 FDP 注射液 100 ml(10 g)，静脉输注，2 次/d，在 20 min 内输入。对照组加用安慰剂(0.9%氯化钠注射液)100 ml，输注方法、次数与 FDP 组相同。总疗程 10 d。试验用药由北京华新制药有限公司提供。安慰剂包装、颜色及剂型与 FDP 注射液完全一致。除试验药物外，两组均同时应用治疗急性脑梗死常用的药物，包括抗凝剂、活血化瘀药物、扩容剂等。所用药物必须详细记录。

1.3 评价 (1)临床疗效评价：依据 1995 年全国第四次脑血管病学术会议制定的神经功能缺损评分草案^[2]，于用药前及用药后第 11 和 21 天评定患者的神经功能缺损程度。根据治疗前后神经功能缺损评分变化评定临床疗效：①基本痊愈——功能缺损评分减少 91%~100%；②显著进步——功能缺损评分减少 46%~90%；③进步——功能缺损评分减少 18%~

45%；④无变化——功能缺损评分减少或增加 17%以内；⑤恶化——功能缺损评分增加 18%以上。依据基本痊愈和显著进步总和计算总有效率。(2)安全性及耐受性评价：指标包括不良反应的发生率及治疗前后的血常规、肝肾功能和心电图的改变。

1.4 统计学方法 本试验的区组随机表及试验记录的统计分析由中国协和医科大学统计教研组制定及实施，应用 *t* 检验，配对 *t* 检验和 χ^2 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 入选患者及治疗前特征 自 2001 年 11 月至 2002 年 7 月入选患者总数 200 例，FDP 组 101 例，安慰剂组 99 例，除安慰剂组 1 例病人于治疗第 5 天，因脑疝合并肺部感染及电解质失衡死亡外，其余病例均完成治疗全过程。治疗前两组在年龄、性别、既往脑梗死和伴随其他疾病的患者比例以及卒中发生到开始治疗的平均时间和神经功能缺损程度等方面均无显著差异(表 1)。FDP 组及安慰剂组伴随应用的其他药物分别包括：抗凝剂 50.6%和 49.4%，钙阻滞剂 46.0%和 54.0%，活血化瘀药 47.6%和 52.4%，扩容药 56.4%和 46.6%，降颅压药 45.0%和 54.3%，两组间伴随用药差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 有效性分析 治疗第 11 天 FDP 组基本痊愈 10 例(9.9%)，显著进步 39 例(38.6%)，总有效率 48.5%，安慰剂组基本痊愈 7 例(7.1%)，显著进步 31 例(31.3%)，总有效率 38.4%，两组统计学无显著差异($\chi^2 = 5.55, P = 0.062$)。治疗第 21 天，FDP 组基本痊愈 24 例(23.8%)，显著进步 48 例(47.5%)，总有效率 71.3%，而安慰剂组基本痊愈及显著进步分别为 20 例(20.2%)和 37 例(37.4%)，总有效率 57.6%。FDP 组有效率高于安慰剂组($\chi^2 = 4.105, P = 0.0428$)，见表 2。

表 1 试验前两组特征比较

项 目	FDP 组(<i>n</i> = 101)	安慰剂组(<i>n</i> = 99)	<i>t</i> 值或 χ^2	<i>P</i> 值
平均年龄(岁)	63.1 ± 11.6	62.31 ± 10.96	0.53	0.60
性别(男)	67(66.3%)	57(57.6%)	1.629	0.20
既往脑梗死病史	22(21.8%)	21(21.2%)	0.009	0.92
伴随疾病	38(37.6%)	36(36.4%)	0.00	1.00
症状发生到开始治疗时间(h)	39.2 ± 21.9	37.4 ± 25.3	0.49	0.63
神经功能缺损程度				
轻度(0~15)	93(92%)	90(90.9%)	1.28	0.53
中度(16~30)	7(7.0%)	9(9.1%)	0.009	0.92
重度(31~45)	1(1%)	1(1%)		

表2 两组临床疗效比较

组别	时间(d)	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡	总计
FDP组(%)	11	10(9.9)	39(38.6)	33(32.7)	16(15.8)	3(3.0)	0	101(100)
安慰剂组(%)	11	7(7.1)	31(31.3)	28(28.3)	30(30.3)	2(2.0)	1(1.0)	99(100)
FDP组(%)	21	24(23.8)	48(47.5)	24(23.7)	3(3.0)	2(2.0)	0	101(100)
安慰剂组(%)	21	20(20.2)	37(37.4)	18(18.2)	22(22.2)	1(1.0)	1(1.0)	99(100)

2.3 安全性及耐受性 治疗后患者尿常规、肝肾功能及心电图异常比例较治疗前减少(表3)。安慰剂组1例患者死亡。FDP组无死亡病例,但有5例发生注射部位的轻至中度疼痛,减慢输液速度或(和)局部热敷后疼痛减轻或缓解,无因此不良反应终止治疗者。

表3 用药前后实验室指标异常比较(例)

组别	时间	血常规	尿常规	肝功能	肾功能	心电图
FDP组	治疗前	23	34	18	7	30
	治疗后	13	17	10	5	27
安慰剂组	治疗前	21	30	14	13	36
	治疗后	9	15	11	8	31

3 讨论

自1970's以来,大量实验室及临床研究显示,FDP对各种原因所致的组织器官缺血-缺氧性损害具有明显的保护及治疗作用,并广泛应用于心肾缺血、休克等疾病及心脏外科手术等^[3-5]。1980's以来对其脑保护作用的实验研究显示其对成年和新生鼠脑、成年兔脑以及培养的星形细胞和神经元的缺血缺氧损伤具有明显的保护作用^[6-8];减少缺血半暗带细胞凋亡的发生及脑梗死半暗带范围的扩大^[9],为临床应用提供了实验室依据及理论基础。本研究显示,FDP治疗卒中发生在72h以内(平均39h)的急性脑梗死,在治疗的第11天及21天的神经功能缺损的改善优于安慰剂组,此种改善在治疗的第11天已显现出来,(总有效率FDP组48.5%,安慰剂组38.4%),但尚未达统计学的明显差异($\chi^2 = 5.55, P = 0.062$)。治疗第21天,FDP的有效性进一步提高,两组间差异具有显著意义,FDP组总有效71.3%,安慰剂组57.8%($\chi^2 = 4.105, P = 0.043$)。本研究中试验前后的实验室检查包括血尿常规,肝肾功能及心电图均未显示有意义的改变。FDP组除5例发生与注射部位相关的轻至中度疼痛外,未出现其他不良反应,这5例患者在给予适当处理后,症状改善或缓解,并且坚持至整个疗程结束。

万方数据

上述研究结果提示,FDP治疗急性脑梗死是安全有效且耐受性良好的药物。但就脑保护剂而言,200例的研究仅仅是一个初步的结果,加之研究当时对脑保护剂研究认识的局限性以及当时的研究背景及条件,研究设计未能达到现今对脑保护剂研究的认识。此外,FDP在临床上应用于急性缺血性卒中的治疗,国内报道的均系开放对照试验^[10-12],国外报道甚少^[13]。因此有必要对FDP在急性缺血性卒中的治疗作用进行循证的深入研究,以进一步确定它的治疗窗、治疗时限及对不同部位脑血管病变的作用等方面的问题。

FDP通过多重机制发挥作用^[6-9]。它具有调节葡萄糖代谢中若干酶活性的功能,是恢复和改善细胞能量代谢分子水平的药物。外源性FDP可作为缺血缺氧脑组织能量的直接来源,当脑组织处于缺血缺氧状态时,提供1克分子FDP,可产生4克分子的ATP,是缺氧时葡萄糖酵解所产生ATP的2倍。它具有增加红细胞韧性,稳定细胞膜、增加红细胞流体动力学系数,改善血红蛋白与组织间的氧交换,从而增加缺血组织对氧的利用。此外,FDP通过阻止 Ca^{2+} 内流及减少自由基的生成,对缺血缺氧后再灌注的组织损伤实现保护作用。FDP的多重脑保护作用非常符合当前提倡的联合治疗策略,可避免多种单一作用机制药物的联合,从而减少药物间的相互作用。脑保护治疗与再灌注治疗是相辅相成的^[14,15],血流再灌注是脑保护剂发挥作用的前提,脑保护剂促进再灌注(溶栓)后半暗带脑组织功能的恢复及延长溶栓治疗时限。因此,在脑梗死早期,FDP与溶栓治疗联合应用,既补充缺血缺氧引起的能量不足,也能减少溶栓后的再灌注损伤,从而改善脑卒中患者的功能状态,减少残疾的发生。

参考文献

- 1 丁素菊.1,6-二磷酸果糖对缺血脑组织的保护作用.国外医学神经病学神经外科学分册,1994,21:57-59.
- 2 中华神经病学学会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995).中华神经科杂志,1996,29:381-383.
- 3 王受益,戴瑞鸿,范维虎,等.1,6-二磷酸果糖对急性心肌

- 梗塞死亡率的影响.中国急救医学,1991,11:封1-3.
- 4 Pfaller W, Thorwartl U, Nevinny-Stickel M, et al. Clinical value of fructose 1,6-bisphosphate in monitoring renal proximal tubular injury. *Kidney Int Suppl*, 1994, 47: S68-S75.
- 5 Riedel BJ, Gal J, Ellis G, et al. Myocardial protection using fructose-1, 6-diphosphate during coronary artery bypass graft surgery: a randomized; placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 2004, 98: 20-29.
- 6 Farias LA, Smith EE, Markov AK. Prevention of ischemic-hypoxic brain injury and death in rabbits with fructose-1, 6-bisphosphate. *Stroke*, 1990, 21: 606-613.
- 7 Sola A, Berrios M, Sheldon RA, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate after hypoxic-ischemic injury is protective to the neonatal rat brain. *Brain Res*, 1996, 741: 294-299.
- 8 Kuluy JW, Gregory GA. Fructose-1, 6-bisphosphate reduces infarct volume after reversible middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*, 1993, 24: 1576-1583.
- 9 龙洁,张在强,李小玲. 1,6-二磷酸果糖对缺血性脑损伤保护机制的研究. *中华医学杂志*, 2002, 82: 232-235.
- 10 许萍,杨涵锡. 1,6-二磷酸果糖在治疗脑卒中和颅脑损伤病例的作用. *中国急救医学*, 1991, 11: 282.
- 11 周法根,胡弘煜,黄监政. 1,6-二磷酸果糖治疗脑卒中临床疗效观察. *临床神经病学杂志*, 1996, 9: 367-368.
- 12 王允明,孔永奇. 1,6-二磷酸果糖治疗急性脑梗塞临床观察. *实用医学杂志*, 1997, 13: 845.
- 13 Karaca M, Kilic E, Yajici B, et al. Ischemic stroke in elderly patients treated with a free radical scavenger-glycolytic intermediate solution: a preliminary pilot trial. *Neurol Res*, 2002, 24: 73-80.
- 14 Gladstone DJ, Black SE, Hakim AM. Towards wisdom from failure: lessons from neuroprotective stroke trials and new therapeutic directions. *Stroke*, 2002, 33: 2123-2136.
- 15 Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies - the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17 (Suppl 1): 153-166.

· 经验交流 ·

老年感染性休克 42 例临床总结

张金花 杨海利 刘宇

为进一步提高对老年感染性休克患者的救治水平,本文对解放军总医院 309 临床部近 10 年老年与非老年感染性休克患者进行了总结和分析。

1 临床资料

自 1994 年至今,解放军总医院 309 临床部共收治感染性休克患者 69 例,所选病例均符合感染性休克的诊断标准^[1];老年 > 60 岁患者(老年组)42 例,占发病总数的 60.9%,非老年患者(非老年组)27 例,占发病总数的 39.1%。

2 结 果

2.1 原发病 作为感染性休克的主要原因,呼吸道感染老年组 18 例,非老年组 15 例,其次为肠道感染、败血症、胆道感染等,老年组分别为 5、6 及 1 例,非老年组分别为 5、3 及 8 例;其中,老年组住院即明确诊断的有 11 例,占在院外抗感染治疗患者人数的 26%,非老年组只有 1 例为感染中发生休克,占发病人数的 3.7%,由此说明老年感染性疾病患者易发生休克。

2.2 临床死亡率及临床症状 老年组死亡率高达 31%,非老年组为 11%;临床症状除四肢末梢发凉外,其发热、呼吸困难、意识障碍、尿少及多器官功能障碍^[2]均高于非老年组,老年组分别为 28、20、25、14 及 12 例,非老年组分别为 25、4、7、2 及 1 例;这些因素对预后起到决定性作用。可能与老年组患者的死亡率高有直接关系。

2.3 实验室检查 白细胞作为抗感染中主要细胞之一,在老年组与非老年组均以升高为主;同时,从检查结果看老年患者更易发生转氨酶及肌酐升高、心电图异常、呼吸衰竭及代谢性酸中毒等,说明老年患者更易发生相应脏器损害及并发症。

3 讨 论

通过上述总结分析有以下体会:老年感染性疾病患者易发生休克;老年感染性休克的主要诱因与非老年患者无明显差异;感染中毒症状等不典型,易出现并发症,死亡率高。鉴于上述不利因素,在治疗中强有力抗感染的同时,营养免疫支持治疗,各脏器功能保护,水电解质平衡的调节等综合救治尤为重要。

参 考 文 献

- 1 陈珠,主编.实用内科.北京:人民卫生出版社,2001.240.
- 2 陈德昌,刘大伟.多器官功能障碍的定义与诊断标准. *中华医学杂志*, 1998, 68: 226.

收稿日期:2005-01-05

作者单位:100091 北京市,解放军总医院 309 临床部呼吸科(张金花、刘宇);041000 临汾市,山西临汾市临钢医院内科(杨海利)

作者简介:张金花,女,1963 年 10 月生,医学本科,副主任医师。Tel: 010-66775085