

- [9] Flaherty ML, Woo D, Kissela B, et al. Combined IV and intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 64 (2): 386-388
- [10] Lee KY, Kim DJ, Kim DI, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(9): 1470-1475
- [11] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*, 2005, 36 (7): 1441-1446
- [12] Versnick EJ, Do HM, Albers GW, et al. Mechanical thrombectomy for acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26 (4): 875-879
- [13] Doepp F, Sanad W, Schreiber SJ, et al. Left ventricular apical thrombus after systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a patient with acute ischemic stroke. *Cardiovasc Ultrasound*, 2005, 3 (1): 14
- [14] Kilic E, B?hr M, Hermann DM. Effect of recombinant tissue plasminogen activator after intraluminal thread occlusion in mice. Role of hemodynamic alterations. *Stroke*, 2001, 32: 2641-2647
- [15] Bravata DM. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: optimizing its use in routine clinical practice. *CNS Drugs*, 2005, 19 (4): 295-302

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0027-07

## 急性心肌梗死静脉溶栓药物研究现状及进展

【作者】 郭远林 李建军

中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院 (北京 100037)

【中图分类号】 R541.4; R97

【文献标识码】 B

1986年, GISSI研究首次表明, 采用链激酶静脉溶栓治疗能降低ST段抬高急性心肌梗死(AMI)患者的死亡率, 并可以与冠状动脉内溶栓治疗相媲美, 为AMI的治疗和预后带来了革命性的转变。随着介入治疗时代的到来, 直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)在梗死相关冠状动脉开通率、颅内出血发生率等方面较静脉溶栓更具优势, 进一步改变了AMI的治疗格局。近年来许多研究旨在比较直接PCI与静脉溶栓的疗效, 至今尚无定论, 尤其在远期疗效和临床预后方面<sup>[1]</sup>, 然而目前仍普遍存在盲目和过于热衷介入治疗的现象, 因此, 有必要重申和强调静脉溶栓治疗的重要性, 并对新型溶栓药物的研究现状及进展作一概述。

### 1 溶栓治疗的研究方向

成功的溶栓治疗在于重点优化以下方面: 溶栓剂的生化及药理学特性, 如纤维蛋白特异性、抗原

性、血浆半衰期、抗纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)活性等; 溶栓方案, 如溶栓药使用方法及其伴随的抗凝抗血小板治疗; 疗效学指标, 包括有效性及安全性, 主要是冠状动脉再通率、近远期心脏事件率和严重出血发生率(如颅内出血)等。因此, 溶栓治疗的研究方向主要集中在两方面, 一是理想溶栓剂的研究和开发, 二是强有效的辅助治疗(包括药物及介入治疗等), 以保证梗死血管的持续再通, 减少严重不良反应。

### 2 新型溶栓药物进展

理想的溶栓剂应具备如下特点: 高效(梗死动脉再通率高, 并达到充分、持续再通)、安全(颅内出血发生率低)、低毒(无抗原性)、用药方便(如弹丸式给药法, 且伴随用药简便)、易于获得、成本低廉等。可能的途径: 一是寻找符合上述特征天然来源的溶栓药物, 并将其转化为基因工程产

品；二是用分子生物学理论和基因工程技术，对现有的溶栓剂进行分子重组和修饰，研制新型溶栓剂，使之符合上述特征。

## 2.1 组织型纤溶酶原激活剂变异性

组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, t-PA) 是最经典的纤溶酶原激活剂，目前已应用现代分子生物学技术对其结构功能区进行改造和优化，研制出了一系列 t-PA 变异体，如 r-PA、TNK-tPA 等，它们是第三代溶栓剂的代表。其主要特点为纤维蛋白特异性增强，抗纤溶酶原活化物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI) 活性增强，半衰期延长，便于静脉注射使用等。

2.1.1 r-PA (reteplase) r-PA 是由德国研制开发的 t-PA 突变体，为众多突变体中最早获准上市的药品 (1996 年美国 FDA 批准)。其特点是对纤维蛋白的结合力较 t-PA 下降 5 倍，从而使药物更易自由扩散到血凝块中，起效迅速，血栓更易被溶解，但对陈旧性血栓的溶解能力低于 t-PA；其半衰期较长，间隔 30min 分 2 次静脉推注给药即可，且无需随体重调节剂量，给药方便。

数项临床试验已证实了其疗效和安全性，其中 INJECT 试验入选患者共 6010 例，结果表明其 35d 死亡率与链激酶类似，但出血性脑卒中略高于 SK (分别为 0.77% 和 0.37%)。RAPID I、II 试验入选患者共 924 例，旨在与 t-PA 比较，结果表明 r-PA 溶栓效率更高 (90 min 再通率分别为 83% 和 73%，达 TIMI-3 血流者分别为 61% vs 45%， $P<0.01$ )，死亡率降低 (分别为 3.1% 和 8.4%)。而更大规模的优效性临床试验 GUSTO III 研究入选患者共 15 059 例，结果表明 r-PA 并不优于 t-PA，二者死亡率相当 (30d: 7.47% 和 7.24%， $P=0.60$ ；1 年: 11.2% 和 11.06%， $P=0.77$ )，出血性脑卒中亦无统计学差异 (分别为 0.91% 和 0.87%)<sup>[2,3]</sup>。这可能与 r-PA 的再通率来自于较小规模临床试验以及伴随治疗情况、对凝血系统的激活程度、再闭塞率等因素有关，目前正在进行的 GUSTO IV 试验根据 r-PA 更容易激活血小板这一特性，拟观察 r-PA 与血小板糖蛋白

II b/IIIa 拮抗剂合用的临床疗效，其结果可能有助于解释上述疑问。

2.1.2 Montepase (E26010) Montepase 是由日本研制开发的 t-PA 点突变体，1998 年在日本上市，其特点是激活纤溶酶原的能力在纤维蛋白存在时较无纤维蛋白时强 14.9 倍，作用持续，不产生抗体，半衰期长达 20min 以上。动物模型显示其具有良好的再通率，临床上以 2.75 万 U/kg 单次注射给药，60min 再通率可达 79.4 %。国外已有多项临床试验证实较之于仅行直接 PCI 或仅行 montepase 溶栓疗法，montepase 院前或急诊室溶栓结合补救性 PCI 疗法更有利于早期恢复 TIMI-3 级血流，减小梗死心肌范围，降低 30d 病死率，并能提高直接 PCI 成功率，减少 AMI 及 PCI 并发症。最近临床试验报道 PCI 术前 montepase 的应用还能降低 PCI 术后再狭窄，且 2 年随访时不良心脏事件率显著低于直接 PCI<sup>[4,5]</sup>，表明该溶栓药更有利于改善 AMI 患者长期预后。

2.1.3 TNK-tPA (tenecteplase, metalyse<sup>®</sup>) TNK-tPA 是由美国研制开发的 t-PA 多点突变体，已于 2000 年获得美国 FDA 批准用于治疗 AMI。TNK-tPA 具有许多优良特性：半衰期长，仅需单次弹丸式静脉注射给药；纤维蛋白特异性增加 14 倍；PAI 活性增强 80 倍；几乎不影响机体凝血系统，内在致血栓作用小于其他纤溶酶原激活剂等<sup>[6]</sup>。这些决定了其血管再通更迅速、更持久，血栓溶解作用更强、更完全，对富含血小板的血栓其作用更明显，并已得到多种动物实验证实。特别值得一提的是，TNK-tPA 于 60min 即可达到其他溶栓剂于 90min 才能达到的 TIMI-3 级血流率，可能与其单次弹丸式注射给药加快了给药速度有关<sup>[7]</sup>，这种简便快速的给药方式使得 TNK-tPA 不仅适用于急诊室溶栓，而且非常适用于院前溶栓。

国外 TNK-tPA 的临床研究较多，TIMI 10A、TIMI 10B 及 ASSENT-1 研究为一系列以剂量探索为主旨的临床试验，而 ASSENT-2 研究是一项随机、双盲、对照、多中心的大规模临床试验，共入选患者 16 949 例，进一步证实了 TNK-tPA 溶栓的有效

性和安全性。其结果表明, TNK-tPA 单剂弹丸式注射 (0.53mg/kg) 与 t-PA 加速溶栓方案 (GUSTO 法) 相比较, 2 组的 30d 及 1 年死亡率相似 (6.18% 对 6.15%; 9.2% 对 9.1%), 出血性脑卒中发生率无显著性差异 (0.93% 对 0.94%), 而 TNK-tPA 组总严重出血率 (除出血性脑卒中) 明显低于 t-PA 组 (26.43% 对 28.95%,  $P=0.0003$ )。亚组分析还显示, 对溶栓距梗死性胸痛时间大于 4h 的患者, TNK-tPA 组明显获益, 30d 死亡率明显降低, 这可能与其超强的纤维蛋白选择性有关<sup>[8]</sup>。最近, 国产 TNK-tPA (广州铭康公司) 也已完成了其 II 期剂量探索预试验, 并初步确定国人的推荐剂量为 20mg, 目前正在进行 20mg TNK-tPA 单剂弹丸式注射与 TUCC 方案 (50mg rt-PA) 相比较的 II 期临床试验。

**2.1.4 n-PA (lanoteplase)** n-PA 是由美国研制开发的 t-PA 缺失和点突变体, 尚待 FDA 批准。其特点是对纤维蛋白的亲合力降低, 但其溶栓活性增强; 肝脏的清除率减慢, 半衰期延长, 可单次静脉给药, 按体重调节剂量; 其抗 PAI-1 活性增强, 因而再闭塞率降低。

InTIME-II 研究是旨在与 t-PA 相比较 (GUSTO 方案) 的 n-PA III 期临床试验, 是一项随机、双盲、对照、多中心临床试验, 共入选患者 15 078 例。结果表明, n-PA 组 30d 死亡率与 t-PA 组相似 (6.77% 对 6.60%,  $P>0.05$ ), 然而出血性脑卒中率显著增加 (1.13 % 对 0.62 %,  $P=0.003$ )<sup>[9]</sup>。有研究定量比较了 n-PA 与 TNK-tPA、rt-PA 的纤溶活性, 发现 n-PA 的纤溶活性持续时间很长 (达 180min), 认为这可能是其出血性脑卒中增加的原因<sup>[10]</sup>。颅内出血风险可能是 n-PA 尚未被 FDA 批准的一个重要原因。

**2.1.5 其他变异体** TM866 是 t-PA 缺失突变体, 具有较长的半衰期, 正在实验研究阶段; ds-PA 是一种新型 t-PA 变异体, 其纤维蛋白特异性强, 半衰期超长 (达 190min), 并具有较强的抗 PAI-1 活性, 有较高的临床研究价值, 但尚未开展大规模临床试验。

## 2.2 靶向溶栓剂

靶向溶栓是指将传统溶栓药物与抗纤维蛋白抗体或抗血小板表面蛋白抗体相结合形成复合物, 因此该复合物既有血栓特异的结合位点, 又有溶解血栓的效应位点, 从而使溶栓药物导向性地浓集于血栓部位而发挥超强溶栓作用。靶向溶栓是新型溶栓剂的研发热点, 通常选择抗体和疗效均最强的药物来进行基因重组, 溶栓效力可增强几倍至几十倍 (如将单克隆抗体与来自蛇毒的溶纤酶相联接等), 主要不足是这些复合物分子均有潜在的抗原性, 价格昂贵, 均尚未用于人体。近年来有研究<sup>[11]</sup>用精-甘-天冬-丝氨酸 (Arg-Gly-Asp-Ser, RGDS) 肽修饰的脂质体作为载体包裹溶栓剂而实现导向溶栓, 有较好的临床应用前景。RGDS 肽与活化的血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体相结合, 是血栓形成的最后共同通路。RGDS 肽分子量小, 是机体内源性存在的物质 (纤维蛋白原降解片段), 无免疫原性, 而脂质体为磷脂双层分子层组成的环形封闭囊泡, 对身体无明显的毒副作用、无免疫原性, 是用于构建靶向溶栓分子复合物的优良选择, 目前正在实验研究阶段。

## 2.3 嵌合体溶栓剂

将分别属于 2 种溶栓剂的不同结构域有选择地进行分子嵌合而构建成新的溶栓剂称为嵌合体溶栓剂, 旨在结合 2 种溶栓剂的优点而提高溶栓效能, 并减少或消除不良反应, 是研制新型溶栓药物的又一新方向。现有的 K1K2Pu 嵌合体 (amediplase) 为意大利 Menarini 公司研制开发, 它是由 t-PA 分子上 K1 三角域和 K2 三角域 (Ser1-Gln3, Asp87-Phe274) 与单链尿激酶 (scu-PA) 分子上的丝氨酸蛋白酶域 (Ser138-Leu411) 构建而成的嵌合体。K1K2Pu 嵌合体兼有 t-PA 和 scu-PA 两种分子的优点, 其半衰期较 t-PA 和 scu-PA 延长 6~20 倍, 溶栓活性增强 3~16 倍, 且不溶解纤维蛋白原, 不激活全身溶栓系统。这些特性已在多种动物栓塞模型上得以证实, 并已开始进行 II 期临床试验。

## 2.4 天然溶栓剂

指天然存在的、非人工合成的具有溶栓活性的物质,可来源于微生物、动植物等,如葡萄球菌激酶、纳豆激酶等。

**2.4.1 葡萄球菌激酶 (staphylokinase, Sak)** Sak 提取于金黄色葡萄球菌,由于其来源少且制剂纯度不高,现采用基因重组技术制成重组葡萄球菌激酶,即 r-Sak。r-Sak 不能直接将纤溶酶原转化为纤溶酶,而是与纤溶酶原形成复合物,该复合物无活性,只有在血栓表面微量纤溶酶的作用下,转变成 Sak-纤溶酶复合物,才能激活游离的纤溶酶原转化为纤溶酶而溶解血栓。r-Sak 的半衰期短,需 2 次静脉注射给药。其突出特性是具有高度的纤维蛋白选择性,无纤维蛋白存在时,血浆中的 Sak 被抗纤溶酶迅速中和,而在有纤维蛋白存在时,血栓表面的 Sak 可高度抵抗  $\alpha 2$ -抗纤溶酶的中和作用,从而使纤维蛋白降解发生在血栓局部,限制系统性纤溶酶原激活,无出血危险。同时,被纤溶酶释放出的 Sak 还可与纤溶酶原结合,参与再循环。r-Sak 的特性之二是对陈旧性血栓和富含血小板血栓的溶栓作用比其他药物强。特性之三是其作为异性蛋白,有一定免疫原性,大多数患者在用药 2 周内产生抗体,持续至少 7 个月,但不引起变态反应,也无其他副作用,研究发现其重组突变体 SY161 免疫原性降低,而溶栓效力不变,可弥补这一不足,现正处于 II 期临床试验阶段。此外, r-Sak 是目前分子量最小的溶栓药物,还可制成口服制剂用于血栓病的预防。STAR、CAPTORS I 两项临床试验已初步表明 r-Sak 溶栓具有良好的疗效和安全性; CAPTORS II<sup>[12]</sup>则进一步明确,剂量为 0.05mg/kg 的 r-Sak 其 TIMI-3 级血流率与 rt-PA 相同,而 2 次注射的用法更为简便,其安全性、近远期死亡率等值得进一步研究。国产 r-Sak 已初步完成了其 II 期临床试验。

**2.4.2 蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂 (DSPA, bat-PA)** DSPA 是吸血蝙蝠唾液中的一种能促使伤口出血、血液流动的因子,它的一个高分子蛋白组分与人类 t-PA 同源性最好,命名为 DSPA $\alpha 1$ 。DSPA $\alpha 1$  溶栓效力比 t-PA 更快更持久,对纤维蛋白

有高度特异性,不伴全身性纤维蛋白原溶解,出血现象与 t-PA 相当,虽具有潜在的免疫刺激性,但无变态反应发生。德国 PAION 公司研制开发了重组 DSPA $\alpha 1$ ,商品名为 desmoteplase,半衰期长达 2.8h,可确保单次静脉推注给药,其用于急性缺血性脑卒中溶栓治疗的 II 期临床试验证实,剂量为 125mg/kg 的 desmoteplase 安全、有效<sup>[13]</sup>,目前正处于 III 期临床试验阶段,但其用于 AMI 溶栓的研究尚未见报道。

**2.4.3 蚓激酶 (e-PA, lumbrokinase)** 1983 年日本学者首次发现正蚓科蚯蚓的水提取物有直接溶解纤维蛋白及纤溶酶原激活作用,后来称之为蚓激酶 (e-PA)。中国科学院生物物理所研制了其口服胶囊制剂并已上市,目前国内外主要研究方向是将各种同工酶分离纯化,开发成水针剂型,并利用基因重组技术来生产 e-PA。我国已对脑梗塞患者完成了其胶囊制剂的 III 期临床试验,临床上主要用于防治缺血性脑血管疾病、纤维蛋白原增高及血小板凝集率增高等患者。国外动物实验发现, e-PA 对直径 3mm 的微小移植血管具有良好的抗栓效应<sup>[14]</sup>,提示其可能有益于冠状动脉旁路移植术患者,但尚无相关临床试验证实。

**2.4.4 蛇毒纤溶酶原激活剂 (TSV-PA)** TSV-PA 是我国首次发现的一种天然纤溶酶原激活剂,现已研制出重组产品。它是从竹叶青蛇毒中分离得到的专一激活纤溶酶原的蛋白酶,是一种典型的蛇毒丝氨酸蛋白酶,目前尚处于实验研究阶段。TSV-PA 只含有 t-PA 和尿激酶的催化结构域而不含有其他结构域,因此它只对纤溶酶原高度特异。重组 TSV-PA 在兔脑血栓模型中显示了其良好的体内溶栓活性<sup>[15]</sup>,对 AMI 的疗效有待进一步研究。

**2.4.5 纳豆激酶 (nattokinase, NK)<sup>[16]</sup>** 1987 年由日本研制开发,是从纳豆食品中分离到的一种具有强烈纤溶活性的酶。该酶具有强大的溶栓效力,其溶栓时并不激活纤溶酶原,而是直接作用于交联纤维蛋白,同时能激活内皮细胞产生纤溶酶原激活剂而间接溶栓,其纤溶活性为纤溶酶的 4 倍以上。该

酶可使重组 PAI-1 失活, 其失活后引起的间接纤溶效果比直接纤溶效果强。它半衰期长, 可静脉注射, 临床用法简便; 此外, 它具有抗胰酶水解能力, 且分子量小, 是一个单链蛋白质, 易于被消化道吸收, 因此不仅可以静脉注射, 制成口服剂型效果也好, 并已经动物实验证实。而且, 它来源于食品, 无抗原性, 安全性好; 对纤维蛋白原不敏感, 不水解血浆纤维蛋白质, 故不易引起出血倾向; 可用细菌进行液体发酵生产, 造价低廉, 若利用转基因技术组建基因工程菌的方法还可大幅度提高产量。

2.4.6 豆豉纤溶酶<sup>[17]</sup> 为我国研究人员从豆豉中分离出的具有高度纤溶活性的酶, 其半衰期长, 无毒副作用, 不引起内出血, 具有十分重要的开发价值。虽然近年来从豆豉中分离到不少具有纤溶活性的菌株, 但对菌株鉴别及其分子结构均不清楚。若能系统地收集各种菌株从而建立一个具有纤溶活性的菌种库, 再从中筛选优质纤溶酶并进行酶分子进化研究, 将具有重要意义。

### 3 溶栓辅助药物进展

AMI 治疗的关键是梗死相关动脉快速、完全、持续再灌注。由于多数溶栓剂会产生程度不同的矛盾性促凝作用, 因此, 溶栓的辅助治疗对保障梗死相关动脉的持续再灌注具有重要意义, 也是溶栓治疗的一大进展和下一步研究方向。

水蛭素 (hirudin) 是一种直接凝血酶抑制剂, 大规模临床试验 HERO-2 研究<sup>[18]</sup>发现, 水蛭素前体 (bivalirudin) 用于链激酶溶栓的辅助抗凝虽然能减少冠脉再闭塞率, 但出血并发症显著增加, 且颅内出血有增多趋势, 因此, 美国心胸科医师协会 (ACCP) 第七次会议不建议其用于链激酶的辅助抗凝治疗, 但对于明确或可疑存在肝素诱导的血小板减少症患者, 推荐用 t-PA 溶栓辅以水蛭素抗凝<sup>[19]</sup>。

依诺肝素作为一种低分子肝素其作用已得到多项大规模溶栓试验的证实。HART II 试验证实用于 t-PA 溶栓辅助治疗其作用至少等同于普通肝素; ASSENT-3 试验证实用于 TNK-tPA 溶栓辅助治疗其

作用优于普通肝素, 且不增加颅内出血发生率; 然而应注意的是, ASSENT-3 PLUS 试验<sup>[20]</sup>表明, 依诺肝素会增加 >75 岁患者的颅内出血风险。

血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂辅助溶栓的安全性未能得以证实, 大规模临床试验 GUSTO V 研究表明, 阿昔单抗 (abciximab) 辅助溶栓会增加中重度出血的发生率<sup>[21]</sup>。因此, 不推荐任何一种血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂用于链激酶溶栓的辅助治疗, 不推荐阿昔单抗用于 r-PA 或 TNK-tPA 减量溶栓的辅助治疗。不过, 氯吡格雷可作为阿司匹林过敏患者的替代药物辅助溶栓, 但其疗效和安全性尚待大规模临床试验证实。

### 4 结语

对于 ST 段抬高 AMI, 患者在就诊或呼救后短时间内获得冠脉、心肌双水平再灌注, 是提高生存率并改善远期生存质量的关键。临床实践表明, 直接 PCI 至少存在以下问题: 多支冠状动脉急性血栓, 无再流或慢血流, 急诊转院途中的危险性和耗时性 (“时间就是心肌”), 非工作时间急诊介入人员相对紧缺, 介入治疗费用相对昂贵等<sup>[22-25]</sup>。此外, 直接 PCI 优于溶栓治疗还须具备两个条件: 一是 “门- (转) -球囊” 时间 <90min, 二是 PCI 成功率能够达到国际临床试验的高水平, 否则, 心脏科医生就须当机立断、积极自信地采取静脉溶栓治疗, 摒弃溶栓乃劣势疗法的错误观点。对于目前众多的新型溶栓药物, 至今尚无大规模临床试验显示某种药物疗效明显优于另一种, 但胸痛 4h 之内溶栓疗效明显优于 4h 以后, 所以最重要的还是争取时间, 同时配以有效的辅助治疗方案, 包括抗凝、抗血小板治疗与介入治疗。

### 【参考文献】

- [1] Brophy JM, Bogaty P. Primary Angioplasty and Thrombolysis Are Both Reasonable Options in Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 292-297
- [2] A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary

- Arteries (GUSTO III) Investigators. N Engl J Med, 1997, 337: 1118-1123
- [3] Topol EJ, Ohman EM, Armstrong PW, et al. Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction: results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. Circulation, 2000, 102: 1761-1765
- [4] Kurihara H, Matsumoto S, Tamura R, et al. Clinical outcome of percutaneous coronary intervention with antecedent mutant t-PA administration for acute myocardial infarction. Am Heart J, 2004, 147 (4): E14
- [5] Inoue T, Nishiki R, Kageyama M, et al. Long-term benefits of alteplase before coronary angioplasty in acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2005, 95 (4): 506-508
- [6] Cohen M, Arjomand H, Pollack CV Jr. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Emerg Med, 2004, 22: 14-23
- [7] Iamach J. Thrombolytic bolus may give acute MI a thrombolytic ride. Physical's Weekly, 1999, 16 (15): 122
- [8] Sinnaeve P, Alexander J, Belmans A, et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16 949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J, 2003, 146: 27-32
- [9] InTIME-II Investigators. Intravenous nPA for the treatment of infarcting myocardium early: InTIME-II, a double blind comparison of single bolus lanoteplase vs. accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J, 2000, 21: 2005-2013
- [10] Al-Shwafi KA, de Meester A, Pirenne B, Col JJ. Comparative fibrinolytic activity of front-loaded alteplase and the single-bolus mutants tenecteplase and lanoteplase during treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J, 2003, 145 (2): 217-225
- [11] 王红霞, 杨慧, 郝刚, 等. 脂质体作为溶栓药物载体靶向抗血栓的实验研究. 首都医科大学学报, 2004, 25 (3): 290-294
- [12] Armstrong PW, Burton J, Pakola S, et al. CAPTORS II Investigators. Collaborative Angiographic Patency Trial Of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS II). Am Heart J, 2003, 146 (3): 484-488
- [13] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke, 2005, 36 (1): 66-73
- [14] Hwang CM, Kim DI, Huh SH, et al. In vivo evaluation of lumbrinase, a fibrinolytic enzyme extracted from Lumbricus rubellus, in a prosthetic vascular graft. J Cardiovasc Surg (Torino), 2002, 43 (6): 891-894
- [15] 李文辉, 吕梁, 张云. 重组竹叶青蛇毒纤溶酶原激活剂 TSV-PA 体内溶栓效应观察. 中国天然药物, 2003, 1 (1): 50-53
- [16] Liu JG, Xing JM, Chang TS, et al. Purification of nattokinase by reverse micelles extraction from fermentation broth: effect of temperature and phase volume ratio. Bioprocess Biosyst Eng, 2005, 8: 1-7
- [17] 范晓丹, 郭勇. 豆豉纤溶酶——一种潜在的新型溶栓药物. 生命的化学, 2005, 25 (5): 427-429
- [18] White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet, 2001, 358: 1855-1863
- [19] Menon V, Harrington RA, Hochman JS, et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. CHEST, 2004, 126: 549S-575S
- [20] Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation, 2003, 108: 135-142
- [21] Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. Lancet, 2001, 357: 1905-1914
- [22] Widimsky P, Budesinski T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. Eur Heart J, 2003, 24: 94-104
- [23] Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. J Am Coll Cardiol, 2003, 41:

2138-2142

- [24] Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic

therapy. JAMA, 2000, 284: 3131-3138

- [25] Conti CR. Thrombolytic therapy for acute ST segment elevation myocardial infarction: should it be given to all patients? Indian Heart J, 2005, 57 (1): 76-77

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0033-03

## 痛风和高尿酸的治疗

【作者】 吴东海

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R589; R971.1

【文献标识码】 B

尿酸是嘌呤核苷酸的分解代谢产物, 人体尿酸的来源可分为外源性和内源性。①外源性: 从富含嘌呤或核蛋白的食物转化而来, 占体内尿酸的20%。②内源性: 由体内氨基酸、核苷酸及其他小分子化合物合成的核酸分解代谢而来, 占体内尿酸的80%。正常体内尿酸池平均为1200mg, 产生750mg/d, 排泄500~1000mg, 其中1/3 (约200mg) 在大肠内分解, 2/3 (约600mg) 由肾脏排泄。

### 1 痛风和高尿酸血症的临床表现

嘌呤代谢紊乱及 (或) 尿酸排泄减少会引起高尿酸血症。高尿酸血症的临床表现可分为: 无症状高尿酸血症、急性痛风性关节炎、痛风间歇期和痛风石及慢性关节炎。

#### 1.1 无症状高尿酸血症

血尿酸增高, 但未出现关节炎、痛风石或肾结石等临床症状, 这个时期除非做化验, 一般不易察觉。无症状高尿酸血症可持续10~20年, 有的可终生不出现痛风。一般说来血尿酸越高, 出现痛风的危险性越大。

#### 1.2 急性痛风性关节炎

四季均可发病, 以春秋季节最多。关节局部损伤、饱餐暴饮、过度疲劳、受湿冷、某些药物、感染及外科手术等均可诱发急性发作。这些因素可使本已呈过饱和状态的尿酸形成针状结晶沉积在滑液

中, 结晶可趋化白细胞, 白细胞吞噬结晶后释放炎症因子, 引起急性发作。

典型发作者, 睡前健康状态良好, 午夜痛醒, 起病急, 疼痛约在48h达高峰, 状如刀割和咬噬, 甚至不能忍受被单覆盖和周围震动。起病数分钟至数小时内可见受累关节周围软组织红、肿、热、痛, 边界清楚。半数患者首次累及单侧拇趾关节, 其次为足背、足跟、踝、膝、肘、腕和指。亦可累及鹰咀滑囊和跟腱等关节外组织。

急性痛风性关节炎的自然病程不等, 与严重程度有关。轻度发作可在2~3d内恢复; 中度发作疼痛几小时内达高峰, 高峰持续1~3d, 然后逐渐缓解, 7~10d内恢复正常; 严重发作需几周才能完全缓解。由此可见, 初发痛风不经治疗, 亦可自愈, 但多次发作, 转成慢性痛风性关节炎后就会有持续疼痛。

#### 1.3 间歇期

两次痛风发作之间称为间歇期。首次发作之后, 一半以上的患者在一年内复发, 只有7%的病人长期观察而无复发。后期起病较缓, 趋向多关节受累, 病情更严重, 持续时间更长, 恢复更慢。

#### 1.4 痛风石及慢性关节炎

病人最终进入慢性关节炎痛风期, 伴持续性关节疼痛, 同时出现痛风石。血尿酸浓度越高, 病程