# 重组人尿激酶原治疗急性肺栓塞的临床研究

张琴琴[1,2]，梁宗安[1*]，秦先梅[2]
（1. 四川大学华西临床医学院/华西医院呼吸与危重症医学科，成都 610041；2. 重庆医科大学附属永川医院呼吸内科，重庆 402160）

**摘要：目的** 探讨重组人尿激酶原在急性肺栓塞（APE）治疗中的疗效及安全性。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2016 年 8 月我院收治的 APE 患者 78 例，根据患者入院顺序分为观察组和对照组，每组各 39 例。观察组静脉用重组人尿激酶原，对照组静脉滴注尿激酶。计算两组患者临床总有效率，比较两组患者治疗前、后血气、血压、凝血及纤溶相关指标，并观察两组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗后，观察组总有效率高于对照组［89.74% 对 61.54%，$P < 0.05$）。与治疗前相比，两组治疗后血气、血压、凝血及纤溶相关指标均较治疗前有所改善（$P < 0.01$），其中观察组动脉血氧分压、收缩压水平高于对照组［（88.96±8.43）mmHg、（132.98±14.65）mmHg 对（78.98±7.87）mmHg、（122.97±12.89）mmHg］（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），肺动脉收缩压低于对照组［（32.98±3.84）mmHg 对（45.98±4.87）mmHg］（$P < 0.01$）；观察组纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物 -1、凝血调节蛋白、血浆蛋白 C、血浆蛋白 S、血浆 D- 二聚体水平均低于对照组［（6.04±0.61）μg/L、（48.21±4.25）μg/L、（3.51±0.32）μg/L、（2.14±0.26）mg/L、（13.56±1.46）mg/L、（0.72±0.04）mg/L 对（9.87±0.93）μg/L、（54.32±5.11）μg/L、（5.15±0.53）μg/L、（3.24±0.37）mg/L、（19.58±1.94）mg/L、（1.03±0.09）mg/L］（$P < 0.01$）。观察组不良反应发生率低于对照组（7.69% 对 35.90%）（$P < 0.05$）。**结论** 重组人尿激酶原治疗 APE 临床疗效好，能有效改善患者血气、血压、凝血及纤溶相关指标，出血等不良反应少，值得临床推广应用。

**关键词：**重组人尿激酶原；急性肺栓塞（APE）；疗效；不良反应
**中图分类号：**R563.5；R973　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）05-0313-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.006



# Clinical research of recombinant human prourokinase in the treatment of acute pulmonary embolism

ZHANG Qin-qin[1,2], LIANG Zong-an[1*], QIN Xian-mei[2]
（*1. Department of Respiratory and Critical Medical, West China School of Medicine/West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 2. Department of Respiratory Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China*）

**Abstract:** ***Objective*** To study the efficacy and safety of recombinant human prourokinase in the treatment of acute pulmonary embolism（APE）. ***Methods*** A total of 78 cases of APE patients from September 2015 to August 2016 admitted were divided into observation group and control group according to the order of admission. The observation group was received recombinant human prourokinase, and the control group was given urokinase for treatment. The total effective rates of the two groups were calculated, and the blood gas, blood pressure, coagulation and the fibrinolysis related indexes of two groups before and after treatment were compared. The incidences of adverse drug reactions in two groups were observed. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group（89.74% *vs* 61.54%, $P<0.05$）. Compared with before treatment, the blood gas, blood pressure, coagulation and the fibrinolysis related indexes of two groups after treatment were improved（$P<0.01$）. The arterial oxygen pressure and systolic blood pressure in observation group were higher than those in control

**收稿日期：**2018-01-03；**修回日期：**2018-03-16
**作者简介：**张琴琴，住院医师，研究方向：肺血管病的诊断和治疗。
**通信作者：**梁宗安，主任医师，博士研究生导师，研究方向：支气管哮喘、睡眠呼吸障碍与内科危重疾病的诊断和治疗。

group［(88.96±8.43) mmHg, (132.98±14.65) mmHg *vs* (78.98±7.87) mmHg, (122.97±12.89) mmHg］($P<0.05$, $P<0.01$), and the pulmonary artery systolic pressure was lower than that of control group［(32.98±3.84) mmHg *vs* (45.98±4.87) mmHg］($P<0.01$). The tissue type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, coagulation regulator protein, protein C, protein S, plasma D-dimer (DD) in observation group were lower than those in control group［(6.04±0.61) μg/L, (48.21±4.25) μg/L, (3.51±0.32) μg/L, (2.14±0.26) mg/L (13.56±1.46) mg/L, and (0.72±0.04) mg/L *vs* (9.87±0.93) μg/L, (54.32±5.11 ) μg/L, (5.15±0.53) μg/L, (3.24±0.37) mg/L, (19.58±1.94) mg/L, and (1.03±0.09) mg/L］($P<0.01$). The adverse drug reaction rate in observation group was lower than that in control group (7.69% *vs* 35.90%, $P<0.05$). ***Conclusion*** Recombinant human prourokinase is effective in the treatment of APE. It can effectively improve blood gas, blood pressure, coagulation and the fibrinolysis related indexes, and has less adverse drug reactions such as bleeding.

**Key words:** recombinant human prourokinase; acute pulmonary embolism (APE); curative effect; adverse drug reaction





肺栓塞（PE）主要是因为外源性或内源性栓子阻塞肺动脉而导致的肺循环障碍，在临床中属于较为常见的一种致死性心肺血管疾病，美国心血管疾病中 PE 发病率仅次于冠心病和高血压，病死率仅次于心肌梗死和肿瘤[1]。2008 年欧洲心脏病学会制定的“急性肺血栓栓塞症诊断和治疗指南”中 PE 分为“低危、中危、高危”3 个危险层[2]。目前在治疗高危急性肺栓塞（APE）方面主要以抗凝［低分子肝素和抗凝药物华法林］联合溶栓治疗，其中尿激酶属于较为常见的溶栓药物，尽管疗效确切，然而依然存在众多不足之处[3]。为临床治疗 APE 提供更多可借鉴之处，本文就重组人尿激酶原在 APE 治疗中的疗效及安全性进行分析，现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选取 2015 年 9 月至 2016 年 8 月我院呼吸与危重症医学科收治的 APE 患者 78 例。纳入标准：①经 16 层螺旋 CT 肺动脉成像检查诊断为 PE；②伴有血流动力学变化，同时出现休克、低血压现象；③伴有动脉血氧饱和度降低、呼吸频率增加等表现的呼吸窘迫症；④两肺叶以上发生大块肺栓塞者。排除标准：①中枢神经系统肿瘤或损伤者，出现出血性脑卒中；②曾接受过创伤性心肺复苏者；③近一个月内有过胃肠道出血；④近一个月内脑部受损或开展过创伤较大的外科手术治疗。本研究获得我院伦理委员会的批准和实施，同时取得患者及其家属的知情同意。

### 1.2 药品

注射用重组人尿激酶原，商品名：普佑克，生产厂家：上海天士力药业有限公司，生产批号：20150214 等，规格：5 mg/ 支 ×10 支；注射用尿激酶，生产厂家：天津生物化学制药有限公司，规格：10 000 IU/ 支 ×10 支，生产批号：20150411 等。

### 1.3 分组与方法

根据患者入院顺序分为观察组和对照组，每组各 39 例。观察组在治疗前静脉注射肝素 50 mg（6 250 IU），随之以 500 ～ 750 IU/h 维持 48 h，确保活化部分凝血活酶时间（APTT）不超过正常值的 1.5 ～ 2.0 倍，然后将 20 mg 的重组人尿激酶原和 10 ml 的生理盐水混合后，静脉推注，3 min 内完毕，后将 30 mg 的重组人尿激酶原和 90 ml 的生理盐水进行混合，静脉滴注，30 min 内完成。对照组将 30 000 IU 的尿激酶和 100 ml 的生理盐水混合后，静脉滴注，30 min 内完成。静脉滴注尿激酶 4 ～ 6 h 后，测 APTT，当 APTT 恢复至正常值的 1.5 ～ 2.0 倍后，随之将 5 000 IU 的肝素和 250 ml 氯化钠注射液混合，静脉滴注，一日 4 次，确保 APTT 在 48 h 内不高于正常值的 1.5 ～ 2.0 倍。两组患者溶栓治疗前均嚼服

水溶性阿司匹林（首日为 0.3 g，之后为一日 0.1 g），同时服用血管紧张素转化酶抑制剂、β 受体阻断剂和硝酸盐类等。

**1.4** 疗效评价标准

患者临床疗效评价标准如下：①痊愈：治疗后，患者的低氧血症及相关临床症状全部消失，经 CT 动脉造影复查，结果提示，肺动脉血栓全部消失则为痊愈；②有效：治疗后，患者的低氧血症及相关临床症状明显缓解，动脉血氧分压（$PaO_2$）值上升 1/2 ～ 3/4，经 CT 动脉造影复查，结果提示，肺动脉血栓有所减少则为有效；③无效：经治疗后，患者的低氧血症及相关临床症状未发生任何改善，甚至部分患者病情有所加重，$PaO_2$ 值在原有基础上有所下降或无变化，通过 CT 动脉造影复查，动脉血栓变严重或无变化[4]。以（痊愈＋有效）例数 / 总例数计算总有效率。

**1.5** 观察指标

观察两组患者治疗前、治疗后（治疗 7 d 后）血气、血压、凝血及纤溶相关指标以评价疗效。血气、血压指标主要包括 $PaO_2$、收缩压（SBP）和肺动脉收缩压（PASP）。治疗前后抽取两组患者 5 ml 的空腹静脉血，放置在枸橼酸抗凝管中，转速 3 000 r/min，离心 15 min，分离血浆后放置在 -50 ℃低温冰箱中待测，使用酶联免疫吸附试验检测凝血及纤溶指标，包括组织型纤溶酶原激活物（t-PA）、纤溶酶原激活物抑制物 -1（PAI-1）、凝血调节蛋白（TM）、血浆蛋白 C（PC）、血浆蛋白 S（PS）、血浆 D- 二聚体（D-D）。观察两组患者不良反应发生情况。

**1.6** 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）来表示，组间比价采用 $t$ 检验，计数资料用［$n$(%)］来表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验，以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 患者一般资料

两组患者性别、年龄、身高和体重等方面比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

**表 1　两组患者一般资料比较（$n$ = 39）**

**Table 1　Comparison of baseline characteristics between two groups（$n$=39）**

| 项目 | 观察组 | 对照组 |
|---|---|---|
| 性别（男/女）/例 | 18/21 | 17/22 |
| 年龄/岁 | 57.13±4.22 | 57.09±4.31 |
| 身高/cm | 166.48±0.53 | 166.52±0.51 |
| 体重/kg | 63.21±2.85 | 63.19±2.91 |
| 体质量指数/kg·m$^{-2}$ | 23.87±0.46 | 24.01±0.52 |
| 基础疾病/例（%） | | |
| 糖尿病 | 11（28.21） | 13（33.33） |
| 高血压 | 15（38.46） | 14（35.89） |
| 下肢静脉栓塞 | 12（30.77） | 13（33.33） |

**2.2** 临床疗效比较

两组比较显示，观察组痊愈率（66.66% 对 17.95%，$P < 0.01$）及总有效率（89.74% 对 61.54%，$P < 0.05$）显著高于对照组，详见表 2 。

**表 2　两组患者临床疗效比较［$n$ = 39，$n$(%)］**

**Table 2　Comparison of the efficacy between two groups［$n$=39，$n$(%)］**

| 组别 | 痊愈 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|---|---|---|---|---|
| 观察组 | 26（66.66）$^{\triangle\triangle}$ | 9（23.08）$^{\triangle}$ | 4（10.26）$^{\triangle}$ | 35（89.74）$^{\triangle}$ |
| 对照组 | 7（17.95） | 17（43.59） | 15（38.46） | 24（61.54） |

与对照组相比，$^{\triangle}P < 0.05$，$^{\triangle\triangle}P < 0.01$

*vs* control group, $^{\triangle}P < 0.05$，$^{\triangle\triangle}P < 0.01$

**2.3** 血气、血压指标比较

两组患者治疗前 $PaO_2$、SBP 和 PASP 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组患者治疗后 $PaO_2$、SBP 水平均较治疗前升高，PASP 水平较治疗前下降（$P < 0.01$），与对照组相比，观察组治疗后的 $PaO_2$、SBP 和 PASP 水平改善更明显（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），见表 3。

**2.4** 凝血及纤溶指标比较

两组患者治疗前 t-PA、PAI-1、TM、PC、PS 和 D-D 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组患者治疗后上述指标较治疗前降低（$P < 0.01$），与对照组相比，

观察组治疗后上述指标改善更明显（$P < 0.01$），见表 4。

**2.5** 不良反应分析

观察组中出血患者为 2 例，心律失常患者为 1 例；对照组中出血患者为 5 例，2 例患者出现皮疹、支气管痉挛过敏反应，发热患者为 3 例，4 例患者出现恶心呕吐。所有患者不良反应均较轻微，未予以任何处理，均自行好转。观察组的不良反应率低于对照组（7.69% 对 35.90%，$P < 0.05$）。

## 3 讨论

PE 临床谱非常广泛，从没有或极少的临床症状到急性右心衰竭所致心源性休克甚至死亡。因此在 PE 患者中应开展准确、快速的危险分层，根据基础心肺功能、血流动力学状态、栓塞程度及可能的预后开展个体化治疗[5]。在治疗 APE 中将肺动脉再通作为重要的治疗原则，因此较为常见的治疗方式为溶栓和抗凝治疗[6]。其中，溶栓治疗主要是在体外注射相应的溶栓酶，以至肺动脉再通，从而实现治疗 APE 的目的[7-8]。

当前临床中较为常用的溶栓酶主要包括阿替普酶、尿激酶和瑞替普酶，其中尿激酶对内源性纤维蛋白溶解系统发挥直接作用，在裂解纤溶酶原中能发挥催化作用，进而转化为纤溶酶，不但能降解纤维蛋白凝块，且可降解血循环中的凝血因子Ⅴ、凝血因子Ⅷ及纤维蛋白原等，以发挥溶栓功能[9-10]。尿激酶静脉滴注，虽然可明显提高患者体内的纤溶酶活性，然而药物停用几小时后，纤溶酶活性会恢复至原有水平[11-12]。此外，尿激酶的特异性较差，会导致纤维蛋白原大量消耗，引起出血等并发症。与尿激酶相比，重组人尿激酶原作为纤溶酶原激活剂，可直接激活血栓表面的纤溶酶原转化为纤溶酶，从而溶解纤维蛋白，更好地促使血液流通[13]。重组人尿激酶原作为特异性的纤溶酶原激活剂，对体内血栓能发挥特异的溶解功能。静脉滴注重组人尿激酶原于循环系统中处于相对非活性状态，在血浆内源性纤溶酶原中所发挥的作用较小，当在血栓表面被

**表 3 两组患者血气、血压指标比较**（$\bar{x}\pm s$，$n = 39$，单位：mmHg）

**Table 3 Comparison of blood gas and blood pressure between two groups**（$\bar{x}\pm s$，$n=39$，unit: mmHg）

| 组别 | $PaO_2$ | | SBP | | PASP | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 71.54±7.08 | 88.96±8.43$^{**\triangle\triangle}$ | 112.07±12.67 | 132.98±14.65$^{**\triangle}$ | 54.98±5.32 | 32.98±3.84$^{**\triangle\triangle}$ |
| 对照组 | 71.61±7.12 | 78.98±7.87$^{**}$ | 111.14±11.71 | 122.97±12.89$^{**}$ | 55.03±5.36 | 45.98±4.87$^{**}$ |

与同组治疗前比，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后比，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$

*vs* the same group before treatment, $^{**}P<0.01$; *vs* control group after treatment, $^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$

**表 4 两组患者凝血及纤溶指标比较**（$\bar{x}\pm s$，$n = 39$）

**Table 4 Comparison of coagulation and fibrinolysis indexs between two groups**（$\bar{x}\pm s$，$n=39$）

| | t-PA /μg·L$^{-1}$ | PAI-1/μg·L$^{-1}$ | TM /μg·L$^{-1}$ | PC /mg·L$^{-1}$ | PS /mg·L$^{-1}$ | D-D /mg·L$^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 观察组 | | | | | | |
| 治疗前 | 12.14±1.46 | 78.53±7.21 | 6.32±0.64 | 4.38±0.47 | 25.43±2.65 | 1.25±0.16 |
| 治疗后 | 6.04±0.61$^{**\triangle\triangle}$ | 48.21±4.25$^{**\triangle\triangle}$ | 3.51±0.32$^{**\triangle\triangle}$ | 2.14±0.26$^{**\triangle\triangle}$ | 13.56±1.46$^{**\triangle\triangle}$ | 0.72±0.04$^{**\triangle\triangle}$ |
| 对照组 | | | | | | |
| 治疗前 | 12.19±1.51 | 78.52±7.18 | 6.39±0.65 | 4.41±0.52 | 25.51±2.72 | 1.28±0.19 |
| 治疗后 | 9.87±0.93$^{**}$ | 54.32±5.11$^{**}$ | 5.15±0.53$^{**}$ | 3.24±0.37$^{**}$ | 19.58±1.94$^{**}$ | 1.03±0.09$^{**}$ |

与同组治疗前比，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后比，$^{\triangle\triangle}P<0.01$

*vs* the same group before treatment, $^{**}P<0.01$; *vs* control group after treatment,$^{\triangle\triangle}P<0.01$

纤溶酶或激肽酶激活后，会有部分变成双链尿激酶，导致血栓纤维蛋白部分溶解[14]。一旦血栓纤维蛋白暴露出 E- 片段后，重组人尿激酶原会直接激活此片段 C- 端两个赖氨酸残基上的纤溶酶原，产生大量纤溶酶，使活性增加 500 倍，从而快速降解血栓纤维蛋白。本研究结果显示，观察组痊愈率（$P < 0.01$）及总有效率均高于对照组（$P < 0.05$）。同时，与对照组相比，观察组治疗后的 $PaO_2$、SBP 和 PASP 水平改善更明显（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。

作为纤溶酶原激活剂类溶栓药物，重组人尿激酶原在使用过程中易发生出血合并症，因此在使用此药物前后应对患者凝血及纤溶指标保持密切监测。本次研究结果发现，观察组患者的 t-PA、PAI-1、TM、PC、PS 和 D-D 水平明显下降，且降低的效果优于对照组（$P < 0.01$）。此外，观察组仅出现 2 例出血患者，1 例心律失常患者，不良反应发生率低于对照组（$P < 0.05$）。

## 4　结论

综上所述，重组人尿激酶原治疗 APE 临床疗效好，能有效改善患者血气、血压、凝血及纤溶相关指标，出血等不良反应少，值得临床推广应用。

## 参考文献：


[1] 梁峰, 胡大一, 沈珠军, 等. 2014 年欧洲心脏学会急性肺栓塞诊断治疗指南解读[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2014, 2(3): 21-26.

[2] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, *et al*. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2008, 29(18): 2276-2315.

[3] 冯琦琛, 李选, 董国祥, 等. 急性高危肺栓塞介入取栓、溶栓中应用 r-tPA 与尿激酶溶栓时间及疗效比较[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 21(3): 460-463.

[4] 古忆, 卢新政. 2011美国大面积肺栓塞、深静脉血栓形成及慢性血栓栓塞性肺动脉高压治疗指南解读[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2): 164-167.

[5] Swol J, Buchwald D, Strauch J, *et al*. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series[J]. Perfusion, 2016, 31(1): 54-59.

[6] Wadhera RK, Piazza G. Treatment options in massive and submassive pulmonary embolism[J]. Cardiol Rev, 2016, 24(1): 19-25.

[8] 周仑, 张存泰. 以指南为指导规范老年急性肺栓塞的诊治[J]. 老年医学与保健, 2016, 22(1): 7-11.

[9] 赵凤芹, 杨海山. 急性肺栓塞的诊治研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(13): 1715-1718.

[10] 雷蕾, 杨军兰, 解好群, 等. 间断小剂量尿激酶治疗肺栓塞临床观察[J]. 实用医学杂志, 2015, 11(7): 1134-1136.

[11] 姚朱华, 陈湾湾, 曹明英, 等. 注射用重组人尿激酶原治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效和安全性及影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(9): 1061-1066.

[12] 汪雁博, 谷新顺, 傅向华, 等. 国产重组人尿激酶原治疗急性心肌梗死有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(17): 2083-2088.

[13] Marshall PS, Tapson V, Jiménez D. Controversies in the management of life-threatening pulmonary embolism[J]. Semin Res Crit Care Med, 2015, 36(6): 835-841.

[14] 金杰, 丁文彬, 袁瑞凡, 等. 不同溶栓方法治疗急性肺栓塞疗效的对比分析[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(8): 667-671.


（责任编辑：赵绪韬）


《世界临床药物》公众微博、微信号

公众微博
weibo.com/sjlcyw

公众微信
微信号:wcd-wcd