

重组人尿激酶原治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死的多中心Ⅲ期临床试验

尿激酶原临床试验协作组(由李天德 肖成祖 刘 锐 刘丽凤整理)

摘 要 **目的** 比较尿激酶原和尿激酶溶栓后的开通率和安全性。**方法** 采用随机、单盲、阳性药对照多中心临床试验。尿激酶原用量为 50mg($n=110$)和 60mg($n=115$),尿激酶用量 150 万 U($n=103$)。用冠脉造影观察溶栓后 90min 梗死相关冠状动脉的开通率,并检测患者的各项体征和生化指标,观察 14 天内病死率、颅内出血率及其他不良反应。**结果** 溶栓后 90min,尿激酶原 50mg 组的 TIMI 2+3 级开通率为 78.50%,TIMI 3 级为 60.75%;60mg 组分别为 72.73% 和 56.36%,均高于尿激酶的开通率 51.58% 和 36.84%,具有显著的统计学差异。50mg 组和 60mg 组之间比较则无统计学差异。同时证明尿激酶原在病死率、颅内出血率及其他不良反应方面均好于尿激酶。**结论** 尿激酶原溶栓后的冠脉开通率和安全性均优于尿激酶,是一种更为理想的溶栓新药。

关键词 尿激酶原 尿激酶 冠脉开通率 安全性 Ⅲ期临床试验

Multicenter Phase III Study of Recombinant Prourokinase for Acute Myocardial Infarction with ST – segment Elvation. *Prourokinase Clinical Trial Group (Written by Li Tiande*, Xiao Chengzu, Liu Rui, Liu Lifeng*).* * Department of Cardiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract Objective To compare the efficacy and safety of prourokinase and urokinase on acute myocardial infarction. **Methods** Totally 328 patients of acute myocardial infarction with symptoms of ST – segment elevation entered the study and randomized to receive prourokinase(50mg, $n=110$), (60mg, $n=115$) or urokinase(1.5×10^6 U, $n=103$). The patency of infarct related coronary artery at 90 min after administration of thrombolytic agents was assessed by coronary angiography. The adverse reaction was also observed by measuring all kind of physical signs and blood, urine biochemical parameters. **Results** The patency of coronary artery in the prourokinase 50mg group was 78.50% (TIMI 2+3) and 60.75% (TIMI 3), in 60mg group was 72.73% and 56.36% respectively. Both of them were higher in the patency than that of the urokinase group(51.56% and 36.84%, respectively). Safety data including mortality up to 14 days, intracranial hemorrhage and other adverse reaction also showed that security of prourokinase groups were better than the urokinase group. **Conclusion** As an thrombolytic agent, prourokinase is more effective and safe.

Key words Prourokinase; Urokinase; Patency; Safety; Phase III study

美国心脏病学会(ACC)/心脏协会(AHA)2008 年关于急性 ST 段抬高型心肌梗死的指南中提出,对 ST 段抬高的急性心肌梗死的病人,在首次医疗接触 90min 内,实施介入治疗的治疗效果要比溶栓治疗好,因此在有条件行冠脉介入治疗的医院应争取机会

尽早进行介入治疗^[1]。但由于技术和设备条件,或患者未能及时送到医院等原因,常常无法在该最佳时间窗内完成操作而达不到预期效果。对于这些不能及时进行介入治疗或不适于作介入治疗的患者,采用溶栓药物治疗仍应作为首选的治疗方案。因此研究

基金项目:国家“863”基金资助项目(2004AA2Z3850)

作者单位:解放军总医院(李天德、王禹、陈练、田新莉);首都医科大学宣武医院(华琦、刘力松、万云高、许骥);内蒙古医学院附属医院(崔晓迎、黄志民、宁荣霞);哈尔滨医科大学附属第一医院(李为民、王岚峰、李竹琴、陈严东);沈阳军区总医院(韩雅玲、王东梅、隋因、王敦增);第四军医大学西京医院(贾国良、李成祥、李家一、袁铭);辽宁省人民医院暨辽宁省心血管病医院(李占全、徐桂萍、刘莹、曲海波);首都医科大学附属北京同仁医院(赵秀丽、梁峰、马力、马春荣);郑州大学第一附属医院(黄振文、张金盈、张晓、刘闯);东南大学附属中大医院(马根山、闫金川、丁澍);西安交通大学第一医院(袁祖贻、刘艳、王燕妮、刘豫);解放军 254 医院(浦奎、李惠敏、孟永霞、郭峰);广州中山医科大学第一附属医院(马虹、吴素华、何建桂);吉林省人民医院(王晓璐、邓杨、李元春、李世震);成都第三人民医院(王伟、蔡琳、余秀琼、刘健雄);天津医科大学第二医院(李广平、陈树涛、丛洪良、张梅);第三军医大学新桥医院(黄岚、于学军、赵刚、晋军);第二军医大学长海医院(秦永文、郑兴、游晓华、杨志宏);北京大学第一医院医学统计室(姚晨、张高魁);军事医学科学院生物工程研究所(张正光、胥照平、胡显文、肖成祖);上海天士力药业有限公司(刘锐、赵敏、杨旭、姜燕)

通讯作者:李天德,电子信箱:tedli301@yahoo.com.cn;肖成祖,电子信箱:xiaocz61@yahoo.com.cn

出一种更为理想的溶栓药物仍是非常必要的。

尿激酶原由 411 个氨基酸组成,是一种分子质量为 (50 ~ 54) kDa 的糖蛋白。当 Lys¹⁵⁸ ~ Ile¹⁵⁹ 位点被纤溶酶、胰蛋白酶、激肽释放酶等水解后,可形成双链尿激酶,故被称为尿激酶原 (prourokinase, Pro - UK)。1985 年国际血栓形成和止血委员会将其定名为单链尿激酶型纤溶酶原激活剂 (single chain urokinase type plasminogen activator, 或 scu - PA)。由于在实验中发现尿激酶原在溶栓方面具有对血栓的特异性、高开通率、低再梗发生率和无过敏性,引起各国科学家极大的关注。军事医学科学院生物工程研究所首先用 CHO 细胞表达成功,1998 年前完成了临床前研究。2004 年前由解放军总医院等 7 家医院完成了 II 期临床试验,自 2004 年 3 月 ~ 2005 年 8 月由解放军总医院等 18 家医院进行了 III 期临床试验,进一步验证了该药治疗 ST 段抬高的急性心肌梗死患者的有效性和安全性^[2]。

对象与方法

1. 入选和排除标准:入选标准:①发病 ≤ 6h 的急性 ST 段抬高的心肌梗死患者,(严重的持续性胸痛 ≥ 30min 以上,含硝酸甘油症状不缓解;相邻 2 个或 2 个以上导联 ST 段抬高,在肢体导联 ≥ 0.1mV,胸导联 ≥ 0.2mV);②年龄 18 ~ 75 岁;③体重 45 ~ 95kg;④患者和(或)家属愿意参加本试验,并同意签署知情同意书。排除标准:①非 ST 段抬高的心肌梗死及不稳定性心绞痛;②1 个月内有出血、外伤和内脏手术史,或目前有活动性消化道溃疡;③高血压患者,血压 ≥ 180/110mmHg (1mmHg = 0.133kPa);④可能患有主动脉夹层动脉瘤、感染性心内膜炎;⑤严重的心源性休克或严重左心力衰竭;⑥既往有过脑出血、蛛网膜下腔出血、卒中历史,或患颅内肿瘤;⑦患有各种血液病、出血性疾病,或有出血性倾向;⑧严重的肝肾功能障碍;⑨妊娠期。

2. 试验方案:试验采用随机、单盲、阳性药对照多中心试验。试验方案由解放军总医院伦理委员会批准。试验分成尿激酶原 50mg、尿激酶原 60mg 和尿激酶 150 万 U 3 个平行治疗组 1:1:1 随机入组。采用尿激酶作为试验中的对照药,是因为尿激酶是当时国内临床上使用最广泛的溶栓药,它在国内已进行过大量的临床研究,确诊了它在治疗 ST 段抬高的心肌梗死病人的疗效和安全性。同时它与尿激酶原在分子结构和作用机制方面又是同一类型的溶栓药,更具有可比性。

3. 试验用药物:尿激酶原由军事医学科学院生物工程研究所和上海天士力药业有限公司生产,并由国家生物制品检定所检测合格的冻干产品,批号 20030901。对照药为尿激酶,由广东天普生化医药有限公司生产的冻干制品,批号 20030426 和 20040123。

尿激酶原的给药方案是先在 3min 内静脉注射 20mg(溶于 10ml 生理盐水),余下的溶于 90ml 生理盐水,在 30min 内

滴注完毕。尿激酶的给药方案为 60min 静脉滴注(溶于 100ml 生理盐水)。此外,给患者立即服用阿司匹林 300mg,尿激酶原组在给药前给以肝素 50mg,以后根据 aPTT 测定,给以 500 ~ 750U/h 肝素,使测定值维持在正常值的 1.5 ~ 2.0 倍 (50 ~ 70s) 直至 48h;尿激酶组则在用药后,待 aPTT 恢复至 50 ~ 70s 后,与尿激酶原组相同,给肝素维持至 48h。

4. 观察指标:(1)主要观察指标:给药 90min 后用冠状动脉造影判定的开通率,TIMI 2 级以上为有效开通,表明溶栓成功(低于 2 级者,可进一步采用介入或搭桥等治疗措施)。同时要观察给药后可能出现的各种不良反应,包括颅内及各脏器的出血、各种心脏事件包括心脏破裂以及 14 天内的死亡等。(2)次要观察指标:观察临床的开通率。认定临床开通的指标是:①原先心电图抬高最显著导联的 ST 段,在给药后 120min 内,或任何一个导联在 30min 内的 ST 段前后比较,抬高的 ST 段回降 ≥ 50%;②给药后 120min 内,胸痛症状显著减轻 (≥ 70%) 或消失;③给药后 2h 内,心电图出现再灌注心律失常;④血清 CK - MB 酶峰提前在发病 14h 内和(或)CK 峰值在 16h 内出现。具备上述 4 项中的 2 项者(除外 2 项与 3 项组合),考虑为临床开通试验期间,除要密切观察病人的各种症状和体征,进行各项血、尿和肝功、肾功检查外,要定时记录心电图变化、检测各项心肌生化标志物指标,以及各项凝血和纤溶指标。

5. 统计学方法:使用 SAS 9.0 统计分析软件,所有试验数据均由独立的统计分析人员进行,统计检验均采用 *t* 检验或 χ^2 检验, $P < 0.05$ 的差别具有统计学意义。对梗死相关冠脉血管开通率及主要观察项目的检验,除作 CMH - χ^2 检验外,还要计算出各组差别的 95% 的可信区间。

结 果

1. 入选人员的基本情况:试验共随机入选 328 名,其中尿激酶原 50mg 组 110 名,尿激酶原 60mg 组 115 名,对照药尿激酶组 103 名。他们中的男女性别比,平均年龄、身高、体重、患有高血脂、高血压比例、以及从发病至入院的时间和溶栓时间窗等都大致相等(表 1, P 均 > 0.05)。此外,在血尿常规、肝肾功能、心电图、心肌酶学检查方面,3 组也均具有可比性(P 均 > 0.05)。

2. 冠脉开通率:为了治疗伦理上的考虑,试验采用溶栓后 90min 冠脉造影观察冠脉血管再通率而非再灌注率。接受造影者计入 PP 人群,每一照相体位应 ≥ 150 帧图像资料,造影材料都备份完整录像或光盘资料,由非参加本研究的心血管临床和影像专家独立盲态评判,进行 TIMI 分级。由此获得的结果作为判定冠脉开通的直接指证。在入选的患者中,由于某种原因,有部分患者接受了溶栓药,但未作造影者,则统计为 ITT 人群。此外,还通过患者的体征,心电图和血液生化学指标,判定受试者在接受溶栓药后

表 1 Ⅲ期临床试验入选病人基本情况[*n*(%)]

项目	尿激酶原 50mg	尿激酶原 60mg	尿激酶 150 万 U	检验统计量	<i>P</i>
人数	110	115	103		
男性	88 (80.0)	93 (80.9)	84 (81.6)	0.083 (卡方)	0.960
女性	22 (20.0)	22 (19.1)	19 (18.5)		
平均年龄 (岁)	59	57	55	0.109 (卡方)	0.897
平均身高 (cm)	170	171	170	0.031 (<i>F</i>)	0.970
平均体重 (kg)	70	72	70	0.398 (<i>F</i>)	0.672
高血脂	9 (8.2)	15 (13.0)	11 (10.7)	1.394 (卡方)	0.498
高血压	42 (38.2)	42 (36.5)	40 (38.8)	0.134 (卡方)	0.935
溶栓时间窗 (min)	230.9 ± 83.5	231.1 ± 86.9	226.5 ± 85.8	0.102 (<i>F</i>)	0.903
发病 3h 内入院	41 (37.3)	35 (30.4)	40 (38.8)	1.941 (卡方)	0.379
发病 3 ~ 6h 内入院	69 (62.7)	80 (69.6)	63 (61.2)		

120min 的临床开通率,作为冠脉开通的间接指标。结果可见表 2,90min 的冠脉造影的直接开通率,尿激酶原 50mg 组、60mg 组和尿激酶组的 TIMI 2 + 3 级和 TIMI 3 级开通率分别为 78.50% 和 60.75% ,72.73% 和 56.36% 以及 51.58% 和 36.84% 。120min 的临床开通率则分别为 90.91% 、84.35% 和 69.90% 。经统计分析,在 95% 可信区间内,PP 人群 50mg 组 2 + 3 级的开通率比 UK 组高 8.46 ~ 29.69;60mg 组比 UK 组高 8.10 ~ 34.20 ,均有明显的统计学差异。而 50mg 与 60mg 组之间 (- 5.62 ~ 17.17) 则无统计学差异。ITT 人群和临床试验的检测结果类同 (略) ,均表明尿激酶原 50mg 组和 60mg 组的开通率均优于尿激酶,而尿激酶原两组间的开通率无统计学差别。

表 2 Ⅲ期临床试验受试者冠脉开通率

项目	尿激酶原 50mg	尿激酶原 60mg	尿激酶 (UK) 150 万 U
冠脉 TIMI 2 + 3 级开通率 (%)	78.50	72.73	51.58
(PP 人群)	(84 / 107)	(80 / 110)	(49 / 95)
冠脉 TIMI 3 级开通率 (%)	60.75	56.36	36.84
(PP 人群)	(65 / 107)	(62 / 110)	(35 / 95)
冠脉 TIMI 2 + 3 级开通率 (%)	76.36	69.57	47.57
(ITT 人群)	(84 / 110)	(80 / 115)	(49 / 103)
冠脉 TIMI 3 级开通率 (%)	59.09	53.91	33.98
(ITT 人群)	(65 / 110)	(62 / 115)	(35 / 103)
临床开通率 (%)	90.91	84.35	69.90
(ITT 人群)	(100 / 110)	(97 / 115)	(72 / 103)

率差 95% CI: PP2 + 3 级: 50mg vs UK (8.46 ~ 29.69) ; 60mg vs UK (8.10 ~ 34.20) ; 50mg vs 60mg (- 5.62 ~ 17.17) 。 PP3 级: 50mg vs UK (10.50 ~ 37.31) ; 60mg vs UK (6.11 ~ 32.94) ; 50mg vs 60mg (- 8.71 ~ 17.48)

3. 不良反应: 试验期间受试者出现的不良反应主要集中在心脏和出血两方面 (表 3) , 心脏方面有心源性休克、心脏骤停、心力衰竭、再发性心绞痛、心室纤

颤、心包积液、心悸心速等。在出血方面有颅内出血、消化道出血、血尿和皮肤黏膜出血等。其中一些严重的不良反应,经顾问组专家逐一讨论,多数是疾病本身的原因,而与药物无关。其中值得注意的是,尿激酶原 50mg 组中死亡 3 名,60mg 组有 2 名死亡,他们在使用溶栓药后均达到了 TIMI 2 或 3 级,但其中仍有 3 名做了 PCI,其死亡可能与不适当地作了 PCI 有关。尿激酶组的 3 名死亡者,其中两名 TIMI 0 级,是死于心肌梗死的自然过程。另外,尿激酶原 50mg 组有 1 人在溶栓达 TIMI 3 级后进行了 PCI + 支架手术,48h 后出现脑出血症状 (后经治疗痊愈出院) 。此例颅内出血不能排除因支架手术,大量应用肝素的原因。从死亡、颅内出血和其他不良反应也可看出尿激酶原比尿激酶更安全。

表 3 Ⅲ期临床试验期间的各种不良反应

不良反应	尿激酶原 50mg	尿激酶原 60mg	尿激酶 150 万 U
心脏事件			
心源性休克	1 (死亡)	2 (死亡)	1 (死亡)
心脏骤停	1 (死亡)	0	1 (死亡)
阿斯综合征			1 (死亡)
再发性心绞痛	2	1	1
心室纤颤	1 (死亡)	1	1
心悸、心动过速	0	2	2
心力衰竭	0	0	1
心包积液	1	0	0
胸闷	0	0	2
出血事件			
颅内出血	1	0	2 (1 死亡)
消化道出血	1	0	2
血尿	3	6	10
皮肤、黏膜出血	3	3	4

1 级出血 (颅内出血和血红蛋白下降 > 5g/dl) : 50mg 组 1 人, UK 组 4 人; 2 级出血 (临床可见出血和血红蛋白下降 3 ~ 5g/dl) : 50mg 组 1 人。其余均低于 2 级

4. 对纤溶系统的影响:这次检测的纤溶系统的指标主要是纤溶酶、纤溶酶原和纤维蛋白原(表 4)。对纤溶酶测定的结果是:尿激酶原(Pro - UK)50mg 组给药后 2h 平均减少 26.5g,24h 减少 13.4g;60mg 组 2h 减少 29.7g,24h 减少 8.5g;UK 组 2h 减少 45.6g,24h 减少 13.4g,48h 后均恢复至正常。对纤溶酶原的测定结果是:Pro - UK 50mg 组给药后 2h 平均减少 17.2g,24h 减少 10.0g;Pro - UK 60mg 组 2h 减少 21.4g,24h 减少

9.2g, UK 组 2h 减少 35.9g,24h 减少 21.9g,48h 3 组均基本恢复正常。此外,纤维蛋白原的测定结果是:Pro - UK 50mg 组给药后基本无变化,Pro - UK 60mg 组 2h 稍有下降,而 UK 组在 2h 时下降了 54.1%,两组尿激酶原与尿激酶的差异有统计学意义($P < 0.01$)^[3]。这些结果表明,尿激酶原对全身纤溶系统的影响明显小于尿激酶。

表 4 III 期临床试验中各组药物对纤溶系统的影响(g/L)

项目	组别	给药 0h	2h	24h	48h
纤溶酶	Pro - UK 50mg	69.4 ± 19.6	42.9 ± 16.3	56.0 ± 12.5	72.2 ± 16.2
	Pro - UK 60mg	64.8 ± 21.0	35.1 ± 17.0	56.3 ± 13.2	70.7 ± 10.3
	UK	67.9 ± 25.5	22.3 ± 11.2	54.5 ± 10.6	68.0 ± 11.4
纤溶酶原	Pro - UK 50mg	67.4 ± 27.7	50.2 ± 23.0	57.4 ± 21.5	96.5 ± 23.4
	Pro - UK 60mg	70.1 ± 31.5	48.7 ± 20.5	60.9 ± 19.3	74.5 ± 20.3
	UK	69.5 ± 35.7	33.6 ± 17.6	47.6 ± 20.1	78.7 ± 24.7
纤维蛋白原	Pro - UK 50mg	3.52 ± 0.71	3.21 ± 0.68	3.49 ± 0.69	3.39 ± 0.74
	Pro - UK 60mg	3.42 ± 0.72	2.97 ± 0.75	3.32 ± 0.72	3.34 ± 0.80
	UK	3.49 ± 0.69	1.60 ± 0.72	3.17 ± 0.65	3.26 ± 0.80

纤维蛋白原 2h, 两组尿激酶原和尿激酶 t 检测, P 均 < 0.01

通过 III 期临床试验表明,静脉使用重组人尿激酶原对急性 ST 段抬高性心肌梗死患者的梗死相关冠脉有较好的溶栓开通作用,溶栓后 90min 冠脉造影显示,用药 50mg 组(静脉注射 20mg,余下的在 30min 内静脉滴注完毕)的 TIMI 2 + 3 级开通率为 78.50%,TIMI 3 级开通率为 60.75%;60mg 组分别为 72.73%和 56.36%,均高于对照药尿激酶的开通率,51.58%和 36.84%。具有显著的统计学差别。50mg 组和 60mg 组之间则无统计学差别。

试验同时证明尿激酶原的安全性良好,在病死率、颅内出血率及其他不良反应方面均好于对照药尿激酶。其原因之一是尿激酶原具有溶栓特异性,对纤溶系统的影响明显小于尿激酶。

讨 论

这次 III 期临床试验进一步扩大验证了 II 期的试验结果,再次证明了重组尿激酶原对治疗 ST 段抬高性急性心肌梗死是有效的、安全的。如果将 II 期和 III 期的试验结果合起来,更可清晰地看出,在病死率和颅内出血率方面尿激酶原明显地优于尿激酶。尿激酶原 50mg 组加 60mg 组共 265 例,病死率和颅内出血率分别为 2.26% 和 0.38%;而尿激酶(170 例)则分别为 5.88% 和 1.76%。即使和其他溶栓药比较,也是毫不逊色的^[4]。

急性心肌梗死在溶栓药出现以前的病死率极高,溶栓药使病死率逐渐下降至 8% ~ 10%^[4],而近代的介入疗法又进一步使其下降至 4.5% 左右^[5]。近些年来,人们企图把溶栓药的“使用方便”、“及时”和介入的“开通率高”两者的优点结合起来,由此出现了易化 PCI(facilitated PCI)和补救性 PCI(rescue PCI)。但是早期的试验结果却令人失望,病死率、颅内出血率常常高于单做 PCI 的^[6]。郭静萱等^[7]认为,采用这种溶栓与冠脉介入联合应用所以引起严重出血的可能原因,是选用了大剂量、长效溶栓剂如链激酶,当进行补救 PCI 时,其溶栓作用仍然存在的缘故。Keeley 等^[6]则认为,联合使用引起的危害可能与溶栓剂诱导血小板活化和凝聚,从而引起再闭塞率高的结果,而目前市场上的 t - PA, r - PA 以及 TNK - tPA 均存在该缺点。ASSENT - 4 PCI 研究组用 TNK - tPA 作易化 PCI 试验,由于出现了比 PPCI 更高的病死率和严重的出血而不得不中止了试验,其原因可能就在于 TNK - tPA 的半衰期长,又可诱发血小板的活化和凝聚的缘故^[8]。

在这次临床试验中,并未专门安排观察补救性 PCI 的效果,但实际上由于对 TIMI 0 ~ 1 级的病人几乎都做了 PCI,所以基本上就如同是“补救性 PCI”。结果病死率仅为 2%,是至今在急性心肌梗死治疗报

告中病死率最低的。这可能与笔者研制的尿激酶原半衰期短,约 7min,治疗剂量对血小板无激活凝集作用有关。这样的结果预示着该药可能是今后采用补救性 PCI 和易化 PCI 最理想的溶栓药物。如果在以后 IV 期临床试验能重复此结果,到那时也许可以规定,凡一旦确诊为 ST 段抬高的急性心肌梗死患者,无论他以后是否需要采用 PCI,都首先立即使用该溶栓药,愈早愈好。

尿激酶原在国外很早就开始研究,临床试验的报告也很多^[9],特别要提出的如 Michels 等^[10]与 UK 比较的疗效;Bar 等^[11]与 tPA 疗效的比较,以及 Tebbe 等^[12]与 SK 疗效的比较等,他们都采用了多中心试验,病例数在 500~3000 例左右。试验的结果都证明尿激酶原的冠脉开通率都 70% 以上,都不低于对照药。后来 Betriu^[13]对 6000 多病例进行了归纳总结,对尿激酶原良好的疗效作了肯定,但为什么一直未被批准呢?除其他原因外,该药在治疗中未表现出它应有的特异性,即在保护纤溶系统,减少出血,特别是在减少颅内出血方面与对照药未见差别,或稍高于对照药,是其主要原因。笔者在 I 期临床试验的药代动力学试验中发现,药物从单链转化为双链的转化率与给药量和给药方案有关^[14]。当采用 1/4 量推注,3/4 量 60min 静脉滴注时,药量为 20mg 时,未见转化,而给药 35mg 和 50mg 时的转化率分别为 15.4% 和 27.9%。De Boer 等^[15]报道,给 20mg 组,未见转化,给 40mg 组,可有 22% 的转化。笔者还发现,当给药方案改变为先用 20mg 推注,余下量 30min 静脉滴注时,其转化率明显下降,当给药量为 65mg 时,其转化率仅 14%,即使给药量高达 85mg 时,转化率也仅为 18.9%。Koster 等^[16]曾报道,当采用 80mg 和国外传统的给药方案时,其双链转化率达 28%,即实际上用药中约有 24mg 已成为双链尿激酶,因此它的特异性已不复存在。这也许就是上述国外临床试验未见特异性的原因,因为他们采用的都是 80mg 和传统的给药方案。笔者的用量(50mg 或 60mg)和用药方案(20mg 静脉注射,余药 30min 静脉滴注),其转化率 < 14%,即转化为双链的量不到 8mg,这就使笔者的用药方案保持了该药的特异性,减少了不良反应。此外,在该药的溶栓机制中,尽管要靠转化为尿激酶的作用,但尿激酶原又有它本身的溶栓机制。Liu 等^[17]证明,当纤维蛋白在纤溶酶作用下暴露出 E 片段后,尿激酶原的催化活性可增加至 450 倍左右。他们又进一步证明^[18],部分转化为尿激酶状态的尿激酶原

对纤溶酶原的催化效率要比尿激酶高至少 5 倍以上。看来这可能是在我们的试验中,尿激酶原的溶栓效果要比尿激酶更高的原因。当然,由于它具有特异性,因此用药量可以比尿激酶高(我国规定尿激酶用量在 150 万 U),这也可能是获得更高开通率的另一原因。总之,试验证明了,笔者试制的重组尿激酶原在我们的给药量和给药方案下,既具有更高的冠脉开通率,又保持了其特异性,减少了不良反应,真正成为了一种理想的安全、有效的溶栓药。

(致谢:感谢顾问组的专家胡大一教授、郭静萱教授和蒋宝琦教授对我们试验进行的卓有成效指导。感谢杜洛山主任、刘宏斌主任对冠脉造影进行独立的分级评判)。

参考文献

- 1 Antman EM, Arstrong PW, Bates ER, *et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. JACC, 2008, 51(2): 216-240
- 2 肖成祖. 细胞制药与尿激酶原[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 249-253
- 3 许骥, 华琦, 刘力松, 等. 重组人尿激酶原与尿激酶对急性心肌梗死患者纤溶系统影响的比较[J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(2): 132-135
- 4 肖成祖. 溶栓新药尿激酶原治疗急性心肌梗死的研究进展和探讨[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(1): 5-8
- 5 Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, *et al.* Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. Eur heart J, 2005, 26: 2063-2074
- 6 Keeley EC, Boura J, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials[J]. Lancet, 2006, 367: 579-588
- 7 郭静萱, 牛杰. 对急性心肌梗塞补救性经皮冠状动脉腔内成形术的新观点[J]. 中国循环杂志, 2000, 15(2): 67-68
- 8 ASSENT-4PCI investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4PCI): randomized trial[J]. Lancet, 2006, 307: 569-578
- 9 俞炜源, 张正光, 肖成祖. 尿激酶原的性质、结构、功能及其药代动力学和临床应用效果[J]. 生物技术通讯, 1998, 9(1): 35-44
- 10 Michels R, Hoffmann H, Windeler J, *et al.* A double-blind multicenter comparison of the efficacy and safety of saruplase and urokinase in the treatment of acute myocardial infarction: Report of the SUTAMI Study[J]. J Thromb Thrombolysis, 1995, 2(2): 117-124
- 11 Bar FW, Meyer J, Vermeer F, *et al.* Comparison of saruplase and alteplase in acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 1997, 79: 727-732
- 12 Tebbe U, Michels R, Adgey J, *et al.* Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS equivalence trial[J]. J Am Coll Cardi-

- ol, 1998, 31:487-493
- 13 Betriu A. Clinical profile of mortality and safety[J]. Inter J Pract Suppl, 1998,99:16-20
- 14 肖成祖. 细胞制药与尿激酶原[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2011:244-248
- 15 De Boer A, Klufft C, Gerloff J, *et al.* Pharmacokinetics of saruplase, a recombinant unglycosylated human single-chain urokinase-type plasminogen activator and its effects on fibrinolytic and haemostatic parameters in healthy male subjects[J]. Thromb Haemost, 1993,70(2):320-325
- 16 Koster RW, Cohen AF, Hopkin GR, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saruplase, an unglycosylated single-chain urokinase-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction[J]. Thromb Haemost, 1994,71:740-744
- 17 Liu JN, Gurewich V. Fragment E-2 from fibrin substantially enhances pro-urokinase-induced glu-plasminogen activation. A kinetic study using the plasmin-resistant mutant pro-urokinase ala-158-rpro-UK[K]. Biochemistry, 1992,31:6311-6317
- 18 Liu JN, Pannell R, Gurewich V. A transitional state of pro-urokinase that has a higher catalytic efficiency against glu-plasminogen than urokinase[J]. J Biol Chem, 1992,267(22):15289-15292

(收稿日期:2013-07-01)

(修回日期:2013-07-04)

成人主动脉根部内径参考值与地理环境之间的关系研究

许金辉 李小平 葛 森 何进伟 努尔阿米娜·艾海提 谷琳琳 姜吉琳

摘 要 **目的** 为制定中国成年人主动脉根部内径参考值的统一标准提供科学依据。**方法** 收集了中国 28 个市(县)卫生单位和有关科研单位测定的 2125 例健康成年人主动脉根部内径参考值,运用相关分析和回归分析的方法,研究了其与海拔高度(X_1),年日照时数(X_2),年平均气温(X_3),年平均相对湿度(X_4),年降水量(X_5),气温年较差(X_6)和年平均风速(X_7)7 个地理环境指标之的关系。**结果** 中国成年人主动脉根部内径正常参考值与地理因素之间有显著相关性。用向后回归分析的方法推出: $Y = 17.31 + 0.003043X_5 + 0.1702X_6 + 1.362X_7 \pm 2.27$ 。用该方程计算出中国 2232 个观测点的参考值,应用 GIS 空间插值分析拟合出中国成人主动脉根部内径参考值地理分布趋势图。**结论** 若已知中国某地的年降水量,气温年较差和年平均风速,可用该方程计算出该地主动脉根部内径参考值;从空间趋势分布图也可得到中国成人主动脉根部内径参考值的地理分布规律:整体呈东北西南走向,东北地区参考值高于西南地区。

关键词 主动脉根部内径参考值 地理环境 相关分析 回归分析

Relationship between Geographical Factors and the Reference Value of Adult Aortic Root Diameter. Xu Jinhui, Li Xiaoping, Ge Miao, He Jinwei, Ahat Nuramina, Gu Linlin, Jiang Jilin. College of Tourist and Environment Science, Shaanxi Normal University, Shaanxi 710062, China

Abstract Objective To supply a scientific standard for unifying the reference value of adult aortic root diameter in various region of China. **Methods** Data of 2125 healthy adults from 28 hospital or institute of different areas were collected. Correlation and regression analysis was used to study the relationship between the 7 geographical factors of altitude (X_1), annual sunshine hours (X_2), the annual average temperature (X_3), annual average relative humidity (X_4), annual precipitation (X_5), annual temperature range (X_6) and annual average wind speed (X_7), and aortic root diameter. **Results** There was a significant correlation between the reference value of adult aortic root diameter and geographical factors. The linear regression equation from backward regression analysis was $Y = 17.31 + 0.003043X_5 + 0.1702X_6 + 1.362X_7 \pm 2.27$. we used this equation to calculate the 2232 observation point reference value. Then we fit the geographical distribution trends map of Chinese adult aortic root diameter reference value by using the GIS spatial interpolation analysis. **Conclusion** If the data of annual precipitation, annual temperature range and the annual average wind speed in some areas were obtained, the reference value of aortic root diameter could be calculated. We could also know the geographical distribution of adult aortic root diameter in China from the spatial trends maps. The reference value in Northeast was higher than that in Southwest.

Key words Reference value of aortic root diameter; Geographical factors; Correlation analysis; Regression analysis

基金项目:国家自然科学基金资助项目(40971060)

作者单位:710062 西安,陕西师范大学旅游与环境学院

通讯作者:葛森,研究员、博士生导师,电子信箱:gemiao@snnu.edu.cn, gemiao@yahoo.com.cn