

注射用丹参多酚酸联合注射用阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床观察

王少帅, 吴雪梅*

太原钢铁(集团)有限公司总医院 神经内科, 山西 太原 030003

摘要:目的 探讨注射用丹参多酚酸联合注射用阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的安全性及临床疗效。方法 选取太原钢铁(集团)有限公司总医院神经内科于2017年3月—2018年3月收治的急性缺血性脑卒中患者92例,分为对照组及观察组。对照组42例,给予静脉溶栓治疗,10%注射用阿替普酶(0.9 mg/kg)静推,其余90%在1 h内静点完毕,随后静脉滴注生理盐水250 mL;24 h后给予缺血性卒中的基础用药。观察组50例,在相同方法静脉溶栓后立刻给予注射用丹参多酚酸0.13 g加入250 mL生理盐水中,静脉滴注,1次/d,连续用药14 d;溶栓24 h后给予缺血性卒中的基础用药。所有入选患者分别于治疗前、治疗后14、90 d记录美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel(BI)指数、改良Rankin量表(mRS)评分并记录不良反应事件。结果 治疗前,对照组、观察组的NIHSS评分、mRS评分、BI指数未见显著差异。与治疗前比较,用药后14、90 d,对照组、观察组的NIHSS评分、mRS评分均显著下降,BI指数显著升高($P < 0.05$);用药后14 d,两组患者的NIHSS评分、mRS评分、BI指数未见显著差异;用药后90 d,观察组的NIHSS评分、mRS评分较对照组显著降低,BI指数显著升高($P < 0.05$)。两组患者用药后均未出现颅内出血。结论 注射用丹参多酚酸联合注射用阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者安全性高,且明显改善患者预后。

关键词:注射用丹参多酚酸;急性脑梗死;注射用阿替普酶;静脉溶栓;疗效;安全性

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)02-0314-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.020

Clinical observation of combination therapy with Salvianolic Acids for Injection and Alteplase for Injection of acute cerebral infarction

WANG Shaoshuai, WU Xuemei

General Hospital of TISCO Taiyuan, Taiyuan 030003, China

Abstract: **Objective** To study the safety and clinical efficacy of intravenous thrombolysis with Salvianolic Acids for Injection and Alteplase for Injection in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** 92 patients with acute cerebral infarction were selected and divided into control group and experimental group. 42 cases in control group were given rt-PA therapy with alteplase for 24 hours, and 50 cases in experimental group were given SAFI 100 mg + 0.9% sodium chloride 250 mL immediately after intravenous thrombolysis with the same method, once a day for 14 days, followed by ischemia 24 hours after thrombolysis. Basic drugs for stroke. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Activity of Daily Living (BI), Modified Rankin Scale (mRS) and adverse events were recorded before and 14 and 90 days after treatment. **Results** Before treatment, there were no significant differences in NIHSS score, mRS score and BI index between the control group and the observation group. Compared with before treatment, NIHSS score and mRS score of control group and observation group decreased significantly and BI index increased significantly at 14 and 90 days after treatment ($P < 0.05$); NIHSS score, mRS score and BI index of two groups had no significant difference at 14 days after treatment; NIHSS score and mRS score of observation group decreased significantly and BI index increased significantly at 90 days after treatment compared with control group ($P < 0.05$). There was no intracranial hemorrhage in both groups. **Conclusion** Intravenous thrombolysis with SAFI and rt-PA is safe and can improve the prognosis of patients with acute cerebral infarction.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; stroke; rt-PA; intravenous thrombolysis; curative effect

收稿日期: 2018-11-14

第一作者: 王少帅,男,山西太原,主治医师,硕士研究生,主要从事脑血管病研究。Tel: 13503506581 E-mail: 342051294@qq.com

*通信作者: 吴雪梅 E-mail: 342051294@qq.com

脑梗死是一种常见病和多发病,其发病率、致死率和死亡率高,是导致成人长期残疾的主要原因。在我国,脑血管病已超过恶性肿瘤成为国民死亡原因的第一位,其发病率高于世界平均水平^[1]。目前治疗脑梗死的方法主要有超早期溶栓、抗血小板、神经保护、神经康复、中医中药等。超早期溶栓治疗是目前循证医学证实治疗脑梗死的最有效方法。神经保护药物在临床中广泛使用,但疗效不佳,仍需要足够依据。本研究在静脉溶栓后早期加用或不加用注射用丹参多酚酸,观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择太原钢铁(集团)有限公司总医院神经内科于2017年3月—2018年3月收治的急性缺血性脑卒中患者92例,男51例,女41例;平均年龄61岁;均符合1995年第四届全国脑血管学术会议通过的诊断标准,并经头颅CT和(或)MRI证实。

1.2 入选标准

①年龄大于18岁,临床诊断急性缺血性脑卒中;②神经功能缺损症状持续30 min以上且在治疗前未缓解;③既往无明显功能残障,改良Rankin量表(mRS)评分≤1;④签署知情同意书。

1.3 排除标准

①患者存在可能影响神经功能评估的精神或神经疾病病史;②最近3个月内存在增加出血风险的疾病,如严重肝脏疾病、溃疡性胃肠疾病;③过去10 d内接受大型手术,有显著创伤或出血疾病;④肾功能衰竭,定义为血清肌酐>2.0 g/L(177 mmol/L)或肾小球滤过率<30 (mL/min×1.73 m²);⑤血小板计数<100×10⁹/L;⑥血糖水平<2.8 mmol/L或>22.2 mmol/L;⑦患者正在口服抗凝药物治疗,如华法林,且国际标准化比值>1.5;⑧在48 h内使用过肝素,且活化部分凝血活酶时间(APTT)超过实验室正常值上限;⑨怀疑血管闭塞的病因为动脉内夹层;⑩妊娠,或患者为育龄妇女且尿或血β-HCG阳性。

1.4 一般资料和临床特征

研究共入组92例,根据患者意愿进行注射用丹参多酚酸联合注射用阿替普酶治疗(观察组)以及标准治疗(对照组);其中观察组50例,对照组42例。两组用药前的性别、年龄、既往高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、房颤病史、入院的基线NIHSS评分、BI指数、mRS评分,溶栓后即刻NIHSS评分比较均无显著差异,见表1。

1.5 治疗方法

对照组42例,给予注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司,规格50 mL)静脉溶栓治疗,方法为10%的注射用阿替普酶(0.9 mg/kg)静推,其余90%在1 h内静点完毕,随后静脉滴注生理盐水250 mL;24 h后给予缺血性卒中的基础用药(包括抗血小板聚集、降脂、清除氧自由基、营养神经等);观察组50例,在相同方法静脉溶栓后,立刻给予注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.13 g/支,批号2050816),0.13 g加入250 mL生理盐水中,静脉滴注,1次/d,连续用药14 d,溶栓24 h后给予缺血性卒中的基础用药。

1.6 观察指标

所有入选患者分别于治疗前、治疗后14、90 d记录美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel(BI)指数、mRS评分^[2],并记录不良反应事件。

1.7 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布用中位数表示,计量资料两独立样本采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

如表2所示,治疗前,对照组、观察组的NIHSS评分、mRS评分、BI指数未见显著差异。与治疗前比较,用药后14、90 d,对照组、观察组的NIHSS评分、mRS评分均显著下降,BI指数显著升高($P < 0.05$);用药后14 d,两组患者的NIHSS评分、mRS评

表1 两组基本信息比较

Table 1 Comparison of basic information between two groups

组别	n/例	男/女	年龄/岁	合并病/例				NIHSS评分	
				高血压	糖尿病	心脏病	高脂血	入院基线	溶栓后即刻
对照	42	17/25	60.31±10.3	24	12	7	16	13.31±3.11	9.02±3.01
观察	50	28/22	61.12±9.6	33	17	9	28	13.67±6.22	8.34±2.65

表2 两组早期、远期预后结局比较

Table 2 Comparison of early and long-term outcome of two groups

组别	n例	NIHSS评分			mRS评分			BI指数		
		治疗前	用药后14d	用药后90d	治疗前	用药后14d	用药后90d	治疗前	用药后14d	用药后90d
对照	42	13.31±3.11	8.47±2.22*	6.49±1.16*	3.13±0.56	1.63±0.86*	1.35±1.01*	38.34±15.38	49.30±12.83*	57.67±28.56*
观察	50	13.67±6.22	6.34±2.86*	4.64±1.22*#	3.73±0.86	1.51±0.12*	0.51±0.76*#	36.76±13.23	68.34±25.36*	83.67±30.67*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group in same period of treatment

分、BI指数未见显著差异;用药后90 d,观察组的NIHSS评分、mRS评分较对照组显著降低,BI指数显著升高($P < 0.05$)。两组患者用药后均未出现颅内出血。

3 讨论

急性脑梗死患者超早期采用阿替普酶静脉溶栓已经成为脑梗死最有效的治疗方法,可挽救患者的生命,改善神经功能缺损,提高患者生存质量。但急性缺血性脑梗死急性期治疗指南及共识中指出溶栓后24 h后复查头颅CT排除脑出血后才能应用抗血小板聚集药物,故24 h内能否应用活血药物仍存在争议^[2]。

本研究结果显示,静脉溶栓后立即应用注射用丹参多酚酸,并未发生颅内出血等严重并发症,说明在静脉溶栓后的24 h内,使用丹参多酚酸是安全有效的。推测原因,丹参多酚酸是复方丹参的提取部位,是从丹参中提取的一类既有咖啡酰缩酚酸结构,又有新木脂素骨架的水溶性成分,具有良好的水溶性和明确的抗氧化、抗自由基功能^[3],可减轻缺血脑组织的再灌注损伤,能够经抑制脂质过氧化反应,发挥保护抗氧化酶的活性,以及介导神经和缺血脑组织的保护作用^[4];其能够明显降低脑缺血再灌注的脑梗死体积和神经功能评分,改善其组织学形态,保护损伤的缺血脑组织;丹酚酸B可以上调基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,减少血管周围的渗出,对血脑屏障有明显的保护作用,减轻缺血再灌注损伤^[5-7]。所以,推测由于注射用丹参多酚酸对血管内皮起到了保护作用及减轻缺血再灌注损伤,从而使得在静脉溶栓后立即应用注射用丹参多酚酸,并未发生颅内出血等严重并发症。

本研究用NIHSS评分、mRS评分和BI指数评价注射用丹参多酚酸的临床疗效。与仅使用静脉溶栓的患者相比,使用静脉溶栓联合注射用丹参多酚酸的患者,其90 d后的NIHSS评分、mRS评分及

BI指数均明显改善。两组患者的一般资料及治疗前的NIHSS、mRS评分无统计学差异,说明治疗前患者的神经损伤程度和日常生活能力整体上处于同一水平。研究结果提示,注射用丹参多酚酸能明显改善脑梗死患者神经功能缺损症状,提高患者日常生活能力。

注射用丹参多酚酸为急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后提供了用药可能,有效改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损程度,且不良反应少,尤其在急性期,注射用丹参多酚酸值得临床进一步研究。但本研究仍存在一些不足,本研究样本量少,观察组仍使用了拜阿司匹林、依达拉奉等基础用药,其显著临床疗效,可能是实验药物的作用,也可能是基础药物与实验药物相互作用的结果。

参考文献

- [1] Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(2): 182-187.
- [2] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南编写委员会. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [3] Tang M K, Ren D C, Zhang J T, et al. Effect of salvianolic acids from Radix Salviae miltiorrhizae on regional cerebral blood flow and platelet aggregation in rats [J]. Phytomedicine, 2002, 9(5): 405-409.
- [4] 曾明, 边佳明, 田国祥, 等. 丹参多酚酸盐对急性缺血性脑卒中患者运动和认知功能影响的系统评价 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(11): 1301-1307.
- [5] 李琴, 韩力培, 李泽慧, 等. 丹酚酸B通过抑制MAPK通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤 [J]. 药学学报, 2010, 45(12): 1485-1490.
- [6] 李继梅, 张英. 脑的侧支循环与缺血性卒中 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(8): 627-631.
- [7] 夏杨, 张惠军, 聂亚莉. 丹酚酸B预处理对心肌缺血/再灌注损伤能量代谢的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2210-2213.