

复方血栓通胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

赵莹¹, 郝红芬¹, 袁梅¹, 吴焕成^{2*}

1. 天津市北辰医院 药剂科, 天津 300400

2. 天津市北辰医院 脑系科, 天津 300400

摘要: **目的** 观察复方血栓通胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2018年6月—2020年6月天津市北辰医院接收89例急性脑梗死患者,按照门诊单双号将所有患者分为对照组(45例)和治疗组(44例)。对照组给予注射用阿替普酶,剂量按0.9 mg/kg计算,最大剂量<90 mg,首先于1 min内静脉推注药量10%,其余90%在0.9%氯化钠溶液100 mL稀释后于1 h内静脉滴注完毕。治疗组于对照组基础上口服复方血栓通胶囊,3粒/次,3次/d,连续治疗10 d。两组治疗10 d后进行疗效比较。观察两组治疗效果,比较两组血清学指标和生活能力。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率(97.73%)较对照组的总有效率(82.22%)高,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组NSE、hs-CRP、sICAM-1水平低于对照组($P<0.05$)。随访90 d后,两组改良RanKin量表(mRS)评分均较治疗前降低($P<0.05$),治疗组mRS评分低于对照组($P<0.05$)。**结论** 复方血栓通胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效确切,可降低患者血清NSE、hs-CRP、sICAM-1水平,提高其生活能力,促进预后,且不增加用药安全性风险。

关键词: 复方血栓通胶囊; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 血清学指标; 生活能力

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-0911-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.010

Clinical study on Compound Xueshuantong Capsules combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

ZHAO Ying¹, HAO Hong-feng¹, YUNA Mei¹, WU Huan-cheng²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

2. Department of Brain, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To observe the effect of Compound Xueshuantong Capsules combined with Alteplase for injection in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (89 cases) with acute cerebral infarction in Tianjin Beichen Hospital from June 2018 to June 2020 were randomly divided into the control group (45 cases) and the treatment group (44 cases). Patients in the control group were given Alteplase for injection, 0.9 mg/kg, maximum dose < 90 mg, first, 10% of the drug was injected intravenously within 1 min, and the remaining 90% was diluted with 100 mL 0.9% sodium chloride solution, and then intravenous drip was completed within 1 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Xueshuantong Capsules on the basis of the control group, 0.3 grains/time, three times daily, treated for 10 d. After treatment for 10 d, the clinical efficacies were evaluated, and serological indicators and living ability in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group (97.73%) was higher than that of the control group (82.22%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of NSE, hs-CRP, and sICAM-1 in two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of NSE, hs-CRP, and sICAM-1 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 90 d of follow-up, the mRS scores of two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the mRS scores of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Xueshuantong Capsules combined with Alteplase for injection has certain efficacy in the treatment of acute cerebral infarction, can reduce the serum levels of NSE, hs-CRP, and sICAM-1 of patients, improve their living ability, promote the prognosis, without increasing the risk of medication safety.

Key words: Compound Xueshuantong Capsules; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; serological indicator; living ability

收稿日期: 2021-03-21

基金项目: 天津市北辰区科技计划项目 (SHGY-2020033)

作者简介: 赵莹, 女, 本科。E-mail: zhaoy0963@163.com

*通信作者: 吴焕成 E-mail: gfuts88@163.com

调查显示,急性脑梗死近年发病率不断上升,且发病年龄逐渐趋于年轻化^[1]。目前重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓是治疗发病时间在 4.5 h 内的急性脑梗死患者的重要手段,可缓解临床症状,缩小梗死灶面积^[2-3]。阿替普酶是常用溶栓治疗药物,可激活纤溶酶原,溶解血栓,疏通冠状动脉,改善急性脑梗死患者的预后^[4]。复方血栓通胶囊为中药制剂,具有活血化瘀、益气养阴的功效,多被用于治疗脑梗死,与西药联合用于急性脑梗死患者中疗效确切^[5]。本研究选取天津市北辰医院接收 89 例急性脑梗死患者,观察复方血栓通胶囊与注射用阿替普酶溶栓联合治疗的效果,旨在为后续急性脑梗死患者的合理治疗提供更优化的药物方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月—2020 年 6 月天津市北辰医院接收 89 例急性脑梗死患者。其中男 48 例,女 41 例;年龄 52~75 岁,平均(63.68±2.41)岁;病变部位:基底节区 41 例、额叶 26 例、颞叶 22 例。研究的实施获得医院伦理委员会备案,且患者和家属均知情本研究,并签订知情同意书。

纳入标准:(1)患者均符合相关诊治指南中急性脑梗死诊断标准^[6],且经头颅电子计算机断层扫描(CT)、脑血管检查等确诊;(2)发病时间均小于 4.5 h;(3)患者均在本院接受治疗,并获得随访,随访时间≥3 个月;(4)依从性好,可配合完成本次研究。

排除标准:(1)合并重要脏器疾病者;(2)入组前 3 个月有颅外伤史;(3)合并动脉瘤或颅内肿瘤、脑出血等疾病的患者;(4)有急性出血倾向或正在服用抗凝剂的患者;(5)近 3 周内胃肠道出血者;(6)治疗前血压≥180 mm Hg/110 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa)。

1.2 药物

注射用阿替普酶(勃林格殷格翰制药有限公司生产,规格 20 mg/支,产品批号 20180203、20191221);复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 20180303、20191115)。

1.3 分组和治疗方法

按照门诊单双号将所有患者分为对照组(45 例)和治疗组(44 例)。对照组中男 25 例,女 20 例;年龄 53~75 岁,平均(63.36±2.59)岁;病变

部位:基底节区 20 例、额叶 14 例、颞叶 11 例。治疗组中男 23 例,女 21 例;年龄 52~74 岁,平均年龄(64.01±2.52)岁;病变部位:基底节区 21 例、额叶 12 例、颞叶 11 例。两组患者一般资料比较无显著差异,有可对比性。

全部患者进行吸氧、调节血糖、血压、加强营养等常规治疗。对照组给予注射用阿替普酶,剂量按 0.9 mg/kg 计算,最大剂量<90 mg,首先于 1 min 内静脉推注药量 10%,其余 90%在 0.9%氯化钠溶液 100 mL 稀释后于 1 h 内静脉滴注完毕;1 d 后复查头颅 CT。治疗组于对照组治疗的基础上口服复方血栓通胶囊,3 粒/次,3 次/d,连续治疗 10 d。两组患者治疗 10 d 后进行疗效比较。

1.4 临床疗效判断标准

参照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)计算治疗前后 NIHSS 减分率。NIHSS 计 11 项内容,总分 42 分,分数越高则神经功能越差^[7]。

NIHSS 减分率=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分

痊愈:NIHSS 减分率≥91%,患者无症状;显效:46%≤NIHSS 减分率<91%,患者症状显著改善;有效:18%≤NIHSS 减分率<46%,患者症状有所减轻;无效:NIHSS 减分率<18%或升高^[8]。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血清学指标 于治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平,试剂盒均购自美国 R&D 公司,操作严格遵照说明书进行。

1.5.2 生活能力 治疗结束随访 90 d,参照改良 RanKin 量表(mRS)评估患者自主生活能力状况。该量表计 0~6 分,分数越高,生活能力越差,预后不佳^[9]。

1.6 不良反应观察

记录并比较两组出血(主要包括胃肠道、泌尿生殖道或颅内出血等)、心律失常(患者出现心悸、乏力、出汗等症状)、过敏(患者出现皮疹、皮肤瘙痒、荨麻疹等过敏反应)、胃肠道反应(患者出现恶心、呕吐等症状)等不良反应的发生情况,并计算发生率。

发生率=不良反应例数/总例数

1.7 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件, 计数资料以百分数、例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验; 若期望值 <5 , 采用连续校正 χ^2 检验; 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 组内采用配对 t 检验; 偏态分布计量资料用中分为数间距[M (P25~P75)]表示, 组间比采用 Mann-Whitney U 检验, 组内不同时间点比采用 Wilcoxon 符号秩检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 (97.73%) 较对照组的总有效率 (82.22%) 高, 组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清学指标比较

治疗后, 两组 NSE、hs-CRP、sICAM-1 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且治疗组患者 NSE、hs-CRP、sICAM-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	12	12	13	8	82.22
治疗	44	18	15	10	1	97.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/(ng·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	sICAM-1[M (P25~P75), ng·mL ⁻¹]
对照	45	治疗前	37.02 ± 3.29	17.58 ± 1.86	318.36 (316.36, 320.02)
		治疗后	27.46 ± 3.14*	13.18 ± 2.01*	269.36 (265.86, 271.25)*
治疗	44	治疗前	36.69 ± 3.35	17.73 ± 2.07	318.25 (312.36, 320.02)
		治疗后	22.28 ± 3.10*▲	10.02 ± 1.97*▲	230.02 (228.61, 234.33)*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组生活能力比较

随访 90 d 后, 两组 mRS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 治疗组 mRS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

对照组胃肠道反应、出血、心律失常分别为 2、2、1 例; 治疗组胃肠道反应、出血、过敏分别为 2、2、1 例。对照组和治疗的不良反应发生率分别为 11.11%、6.82%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 两组 mRS 评分比较

Table 3 Comparison on mRS score between two groups

组别	n/例	观察时间	mRS 评分[M (P25~P75)]
对照	45	治疗前	3.00 (3.00, 4.00)
		治疗后	2.00 (1.00, 2.00)*
治疗	44	治疗前	4.00 (3.00, 5.00)
		治疗后	1.00 (1.00, 2.00)*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	出血/例	心律失常/例	过敏/例	发生率/%
对照	45	2	2	1	0	11.11
治疗	44	1	1	0	1	6.82

3 讨论

急性脑梗死病因复杂,合并高血压、糖尿病、心脏病等基础疾病均可能是诱发急性脑梗死的重要因素^[10]。急性脑梗死的治疗常根据不同病因、疾病类型、发病时间等确定综合治疗方案,实施个性化治疗,一般在降血糖、血压、吸氧等内科支持治疗基础上实施脑保护、降颅压等措施,以改善患者症状,促进预后^[11]。目前关于具体何种治疗方案应用于急性脑梗死患者中效果更佳、安全性高等尚未达成统一意见。

重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓是治疗急性脑梗死常用手段,以阿替普酶最为常见。阿替普酶主要成分是糖蛋白,静脉输注可与纤维蛋白结合,发挥溶解血栓、恢复脑组织灌注等作用,进而改善患者临床症状^[12-13]。此外,重组组织型纤溶酶原激活剂治疗窗相对较宽,对机体凝血系统影响较小,用药后出血风险较低,安全性高。中医认为,急性脑梗死属于“中风”范畴,瘀血阻滞是其主要病机,治疗应以益气通络、活血化瘀为主^[14]。复方血栓通胶囊由三七、黄芪、丹参、玄参组成,诸药为伍,共奏活血化瘀、益气养阴的功效^[15-16]。研究显示,复方血栓通胶囊可有效调节机体血糖水平,具有清除氧自由基、增加脑局部血流量等作用^[17]。本研究结果表明,复方血栓通胶囊联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效。

NSE 是临床用于评估神经细胞损伤程度、疾病预后的重要指标,脑卒中后,患者脑组织神经元损伤,NSE 经血脑屏障释放入血液中,血液中 NSE 水平升高^[18]。hs-CRP 属于急性期反应蛋白,是炎症反应重要标志物,血清 hs-CRP 不仅可以反映机体炎症情况,还利于评估脑梗死患者的病情和预后状况^[19]。sICAM-1 主要存在于血管内皮细胞,通过炎症机制参与急性脑梗死发生发展,对急性脑梗死病情和预后评估具有重要意义^[20]。本研究中,治疗组的总有效率高于对照组。治疗后,治疗组 NSE、hs-CRP、sICAM-1 水平均低于对照组,提示复方血栓通胶囊联合阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死效果确切,可改善神经功能。分析其原因可能为,复方血栓通胶囊生物学活性较广泛,用于脑血管疾病治疗,可增加患者脑循环血流,改善脑组织微循环,降低血液黏稠度,利于神经功能恢复,联合使用阿替普酶溶栓治疗利于快速恢复患者脑组织血流灌注,溶解血栓,改善预后^[21]。

急性脑梗死患者致残率高,大多患者存在不同程度偏瘫,生活能力下降,给家庭和社会带来一定负担^[22]。本研究发现,随访 90 d,治疗组 mRS 评分低于对照组,提示复方血栓通胶囊与阿替普酶溶栓联合治疗急性脑梗死可提高患者生活能力,促进预后。分析其原因可能为,在阿替普酶溶栓基础上使用复方血栓通胶囊起到标本兼治作用,可通过改善凝血障碍、脑微循环达到促进神经元恢复效果,进而利于提高患者生活能力,提高预后^[23]。本研究还发现,两组不良反应发生率比并无显著差异,提示在阿替普酶基础上使用复方血栓通胶囊并不会增加药物不良反应,安全性好。

综上所述,复方血栓通胶囊联合注射用阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效确切,可降低患者血清 NSE、hs-CRP、sICAM-1 水平,提高其生活能力,促进预后,且不增加用药安全性风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Prabhakaran S. Big data trends in stroke epidemiology in the United States: But are they good data [J]. *Neurology*, 2017, 89(19): 1940-1941.
- [2] Liu S, Feng X, Jin R, et al. Tissue plasminogen activator-based nanothrombolysis for ischemic stroke [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 15(2): 173-184.
- [3] 潘耀新,黄健军,蒙兰青,等.不同部位脑梗死患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓效果对比分析 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(12): 1469-1471.
- [4] Anderson C S, Robinson T, Lindley R I, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2018, 374(24): 2313-2323.
- [5] 刘洋,陈冬,祁江峡.复方血栓通胶囊对氯吡格雷抵抗急性脑梗死的疗效及神经功能的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(12): 133-136.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] Kwah L K, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61.
- [8] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准 [M].北京:科学技术文献出版社,2010: 391-392.
- [9] Patel N, Rao V A, HeilmanEspinoza E R, et al. Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9 Q [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(5): 971-975.

- [10] 刘 华, 周原吉, 夏 云, 等. 缺血性卒中患者发病因素及其一级预防方法探究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(22): 164-167.
- [11] 龙章玲, 胡 晓. 阿司匹林和氯吡格雷在急性脑梗死中的应用进展 [J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1262-1265.
- [12] Fan Y, Liao X, Pan Y, *et al.* Intravenous thrombolysis is safe and effective for the cryptogenic stroke in china: data from the thrombolysis implementation and monitor of acute ischemic stroke in china (TIMS-China) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(1): 220-226.
- [13] 陈曦光, 刘良敏, 张慧永, 等. 注射用丹参多酚酸联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察和预后评价[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1639-1642.
- [14] 顾玉宝, 刘敬霞, 王 枫, 等. 中医药治疗脑梗死的临床研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 303-306.
- [15] 胡 伟, 刘丹荣, 刘雨银, 等. 复方血栓通胶囊辅治缺血性脑卒中的疗效及其对神经功能和血清 PARK7、GFAP 的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 116-118, 122.
- [16] 李 宁. UPLC-Q-OrbitrapHRMS 结合主成分分析的复方血栓通胶囊质量评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4552-4560.
- [17] 黄舞标. 复方血栓通胶囊佐治缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(10): 70-71.
- [18] Wang Y, Xu S P, Pan S Y, *et al.* Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9685-9693.
- [19] Cai Z Y, He W B, Zhuang F J, *et al.* The role of high high-sensitivity C-reactive protein levels at admission on poor prognosis after acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 423-429.
- [20] Wu B N, Wu J, Hao D L, *et al.* High serum sICAM-1 is correlated with cerebral microbleeds and hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients [J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32(6): 631-636.
- [21] 谭文澜, 张永全, 陆 晖, 等. 血栓通治疗急性脑梗死的疗效及其对患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(11): 1513-1516.
- [22] 黄方杰, 胡历博, 周世梅, 等. 急性缺血性脑卒中患者日常生活能力改善与血红蛋白相关性的初步研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(8): 752-756.
- [23] 王 璐, 熊 燕, 黄澄鹏. 复方血栓通胶囊对于急性脑梗死阿替普酶溶栓后的价值 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 210-213.

[责任编辑 解学星]