

## 注射用丹参多酚酸联合阿替普酶治疗急性脑梗死后的疗效分析

刘 鹏, 周梦茹, 高重阳

新乡市中心医院神经内一科, 河南 新乡 453700

**摘要:** **目的** 观察及探讨急性脑梗死应用阿替普酶溶栓后联合注射用丹参多酚酸治疗的临床效果。**方法** 选取新乡市中心医院2018年1月—2018年6月首发急性脑梗死患者71例, 其中对照组患者35例, 进行阿替普酶静脉溶栓治疗, 治疗组患者36例, 在对照组基础上应用注射用丹参多酚酸0.13 g/d, 共治疗14 d。对比两组治疗效果及两组分别治疗第7天及第14天的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和改良RANKIN量表(MRS)评分进行观察比较。**结果** 治疗组治疗总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗第1天时, NIHSS评分及MRS评分无统计学差异; 治疗第7、14天时, 两组NIHSS评分均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗第14天时, 观察组NIHSS评分明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在日常生活能力方面, 治疗组与对照组在第7天时, MRS评分无论是组间比较还是组内比较, 均无明显差异性; 但在第14天时, 无论组间比较还是组内比较, MRS评分均有明显的差异性且有显著的统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 急性脑梗死进行阿替普酶溶栓后联合注射用丹参多酚酸治疗能够有效的改善神经功能缺损症状及显著提高日常生活自理能力, 尤其在脑梗死1周之后临床效果更加显著, 值得临床推广和应用。

**关键词:** 阿替普酶; 急性脑梗死; 注射用丹参多酚酸; 神经功能; 日常生活自理能力

**中图分类号:** R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 02-0287-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.013

## Effect analysis of rt-PA combined with Salvianolic Acids for Injection on acute cerebral infarction

LIU Peng, ZHOU Mengru, GAO Chongyang

Department of Neurology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453700, China

**Abstract:** **Objective** To observe and investigate the clinical efficacy of alteplase combined with Salvianolic Acids for Injection for patients with acute cerebral infarction. **Methods** From January 2018 to June 2018, 71 patients with acute cerebral infarction who underwent intravenous thrombolysis with alteplase were randomly assigned to treatment group (36 cases) and control group (35 cases). Patients in treatment group received Salvianolic Acids for Injection at 0.13 g/day dosage for 14 days. Patients in the control group were given routine treatment. The scores of the United States national institutes of health stroke scale (NIHSS) and modified RANKIN scale (MRS) after treatment at 7, 14 days were compared between two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). On the first day of treatment, there was no statistical difference in NIHSS score and MRS score; on the seventh and fourteenth days of treatment, the NIHSS score of both groups decreased, and there was significant difference before and after treatment in the same group ( $P < 0.05$ ); on the fourteenth day of treatment, the NIHSS score of the observation group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). In terms of daily living ability, there was no significant difference in MRS score between the treatment group and the control group on the 7th day, but on the 14th day, there was significant difference in MRS score between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The treatment of alteplase thrombolysis combined with Salvianolic Acids for Injection for acute cerebral infarction can effectively improve the symptoms of neurological functional defects and significantly improve the ability of self-care in daily life, especially one week later, which is deserved the clinical expansion.

**Key words:** recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA); Salvianolic Acids for Injection; NIHSS; MRS

收稿日期: 2018-09-13

第一作者: 刘 鹏(1987—), 河南省新乡市人, 主治医师, 神经病学硕士, 主要从事脑血管病诊疗(缺血性脑血管病介入治疗方向)。

Tel: 13598737537 E-mail: 574526177@qq.com

在全世界范围内,卒中已成为严重威胁人类的疾病之一,是人类致死及致残的主要原因<sup>[1]</sup>,其具有发病率高、致残率高、病死率高、复发率高及并发症多的特点<sup>[2-3]</sup>。在临床类型中,缺血性卒中占到卒中的60%~80%,目前治疗急性缺血性卒中最有效的药物是重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)<sup>[4]</sup>,然而,即使对在发病时间窗内的缺血性卒中患者积极给予rt-PA静脉溶栓治疗,但仍有部分患者预后不佳,因此急性缺血性脑卒中溶栓后治疗极为关键。注射用丹参多酚酸是我国自主研发的新药,最初由中国医学科学院黎连娘教授<sup>[5]</sup>发现,对治疗急性脑梗死有其较好的疗效。本研究主要观察及评估注射用丹参多酚酸在阿替普酶静脉溶栓后治疗缺血性脑卒中的临床效果、探讨其可能的作用机制,为临床治疗提供新证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取新乡市中心医院2018年1月—2018年6月首发急性脑梗死进行阿替普酶静脉溶栓患者71例,其中治疗组36例,对照组35例。治疗组中男性患者20例,女性患者16例;年龄40~81岁,平均(61.16±10.76)岁;发病至溶栓治疗时间(OTT)平均(134.4±43.8)min,入院至溶栓治疗时间(DNT)平均(47.9±23.3)min。对照组中男性患者18例,女性患者17例;年龄42~79岁,平均(60.0±9.75)岁。OTT平均(127.8±55.2)min, DNT平均(52.1±22.5)min。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。所有患者均前述知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准。

### 1.2 纳入标准

均符合中华医学会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》<sup>[6]</sup>中急性缺血性的卒中诊断标准,并经脑CT和/或磁共振成像(MRI)检查确为非心源性急性缺血性脑卒中;首次发作且符合阿替普酶静脉溶栓的适应症。

### 1.3 排除标准

合并腔隙性脑梗死或出血性脑梗死者;存在溶栓禁忌证者;近3个月内曾服用抗凝药物者;有癫痫史者;合并严重心、肝、肾等脏器严重疾病或恶性肿瘤者;过敏体质或对本研究药物过敏者;妊娠期或哺乳期妇女等。

### 1.4 治疗方法

两组患者均常规给予银杏达莫注射液改善循

环(国药准字H52020032, 20 mL/d, 1次/d),依达拉奉注射液清除脑自由基(国药准字H20031342, 30 mg/次, 2次/d),均治疗14 d;对照组在此基础上予以阿替普酶注射液(爱通立,进口药品注册标准: JX19990020)于发病4.5 h内应用,按照患者体重情况,计算用药剂量(标准计量0.9 mg/kg)。首剂10%在10 s内静脉推注完毕,剩余剂量在60 min内持续泵入。观察组在对照组基础上于入院当天给予注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,每支装0.13 g、含丹参多酚酸100 mg,批号20170612)0.13 g配以0.9%氯化钠溶液250 mL,每日1次,静脉滴注治疗,连用14 d为1疗程。两组患者均在阿替普酶溶栓24 h后行头颅CT排除检查排除出血,给予口服抗血小板药物阿司匹林肠溶片(国药准字J20080078, 100 mg/d口服),治疗14 d。

### 1.5 疗效评价

依据中华医学会神经病学分会制定的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准》<sup>[7]</sup>评估临床疗效。分别于治疗第1天及治疗后7、14 d时,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及改良RANKIN量表(MRS)评分评估患者的神经功能缺损情况及生活自理能力。NIHSS满分42分,分值越高,提示患者神经功能缺损越严重;MRS评分满分5分,分值越低,提示患者日常生活能力越好。

疗效判定标准:痊愈,NIHSS评分降低90%~100%;显效,NIHSS评分下降50%~89%;有效,NIHSS评分下降15%~49%;无效,NIHSS评分下降<15%;恶化,转外科治疗或患者死亡。

总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

### 1.6 统计学方法

此次研究中所获数据采用SPSS 19.0进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 $t$ 检验;计数资料采用百分率表示,使用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

治疗组治疗的总有效率为91.66%,对照组治疗的总有效率为71.42%,治疗组有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 两组患者用药前后NIHSS评分及MRS评分比较

治疗第1天时,NIHSS评分及MRS评分无统计学差异;治疗第7、14天时,两组NIHSS评分均降低,

表1 两组患者临床效果比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	35	13	7	5	9	71.42
治疗	36	18	8	7	3	91.66*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗第14天时,观察组NIHSS评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在日常生活能力方面,治疗组与对照组在第7天时,MRS评分无论是组间比较还是组内比较,均无明显差异性;但在第14天时,无论组间比较还是组内比较,MRS评分均有明显的差异性且有显著的统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 3 讨论

急性脑梗死以其高发病率、高致残率(60%~70%)、高病死率(急性期第1个月死亡率为13%~27%,前3个月死亡率约为18.33%)和逐年增长的医疗费用成为影响国计民生的重大公共卫生问题,给整个家庭和社会带来了巨大的负担<sup>[8-10]</sup>。极早开通阻塞血管,挽救缺血半暗带是急性脑梗死治疗的关键。静脉重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓被证实是急性脑梗死早期血管再通的治疗最主要且有效方法<sup>[11-12]</sup>。静脉溶栓由于具有严格的时间窗限制,因此能够通过其获益的患者不到3%,尽管能够给予溶栓治疗,但依然有2/3的患者遗留有不同程度的残疾<sup>[13]</sup>,尤其对合并有大血管闭塞或病情较重的患者效果不佳,其再通率低(13%~18%)<sup>[14]</sup>。因此,溶栓后再治疗尤为关键。

本研究结果提示,应用注射用丹参多酚酸治疗组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );说明注射用丹参多酚酸确实有明显临床效果;在神经功能缺损方面,治疗组与对照组在第7天

时NIHSS评分无显著差异,在第14天时NIHSS评分有显著差异,具有统计学意义( $P < 0.05$ );为此进行组内对比,发现在第7、14天时,治疗组与对照组的NIHSS评分的变化有显著差异且有统计学意义( $P < 0.05$ );说明注射用丹参多酚酸可有效改善神经功能缺损症状,而这种神经功能的改善是需要动态观察。之所以能改善神经功能缺损症状,与丹参多酚酸在药理方面具有改善微循环及侧枝循环、提高线粒体ATP酶活性、改善能量代谢减轻脑水肿、抗氧化应激保护内皮细胞功能、减轻再灌注损伤相关<sup>[15-16]</sup>。同时现代动物研究表明,注射用丹酚酸具有更高的血脑屏障通过率,通过抑制内质网应激而引起脑保护作用,减少脑梗死面积的作用<sup>[17]</sup>,可改善神经功能。

本研究显示,在日常生活能力方面,治疗组与对照组在第7天时,MRS评分无论是组间比较还是组内比较,均无明显差异性;但在第14天时,无论组间比较还是组内比较,MRS评分均有明显的差异性且有显著的统计学意义( $P < 0.05$ );说明注射用丹参多酚酸同样能提高患者日常生活能力,并且在病程第14天时更为显著,这与神经修复本身需要更长时间有关;既往研究<sup>[18]</sup>也说明丹参多酚酸具有促进血管的生成和促进神经修复的多靶点作用,而这种作用随着时间的推移更加显著。

综上所述,急性脑梗死在阿替普酶溶栓后联用注射用丹参多酚酸,可以显著改善患者神经功能缺损症状及提高患者的日常生活自理能力,尤其在治疗7 d之后效果更加显著,可作为急性脑梗死静脉

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分与MRS评分比较

Table 2 Comparison on NIHSS score and MRS score before and after treatment between two groups

组别	n/例	NIHSS评分			MRS评分		
		第1天	第7天	第14天	第1天	第7天	第14天
对照	35	7.48±5.76	6.97±6.63*	6.77±7.26*	3.34±1.25	2.05±1.47	1.91±1.56*
治疗	36	10.47±8.36	6.36±3.84*	4.58±2.92**	3.27±1.05	2.11±0.88	1.41±0.96**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后同期比较: \*\* $P < 0.05$

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

溶栓治疗后的新选择并在临床中积极推广。

#### 参考文献

- [1] Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000 [J]. Stroke, 2000, 31: 2011-2023.
- [2] Fonarow G C, Zhao X, Smith E E, et al. Door-to-needle times for tissue Plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after quality improvement initiative [J]. JAMA, 2014, 311: 1632-1640.
- [3] Sturm J W, Dewey H M, Donnan G A, et al. Handicap after stroke: how does it relate to disability, perception of recovery, and stroke subtype: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS) [J]. Stroke, 2002, 33: 762-762.
- [4] Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, et al. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry [J]. Hypertension, 2014, 63: 54-60.
- [5] 黎连娘, 张均田. 丹参及其同属植物的水溶性活性成分 [J]. 医学研究通讯, 2001, 30(7): 2-4.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 16-19.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标 1995 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [8] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry(CNSR) [J]. Stroke, 2011, 42(6): 1658-1664.
- [9] Liu L, Wang D, Wong K S, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority [J]. Stroke, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [10] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [11] Xu A D, Wang Y J, Wang D Z, et al. Consensus statement on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke by the Chinese Stroke Therapy Expert Panel [J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(8): 543-548.
- [12] Jauch E C, Saver J L, Adams H P J R, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association [J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947.
- [13] Emberson J, Lees K R, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [14] Asadi H, Dowling R, Yan B, et al. Advances in endovascular treatment of acute ischemic stroke [J]. Intern Med J, 2015, 45(8): 798-805.
- [15] 夏静, 陈瑞琦, 陈旭征, 等. 总丹参多酚酸预处理对脊髓缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2015, 5(2): 33-37.
- [16] 黄旭玲. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能的影响 [J]. 中国继续教育杂志, 2015(28): 180-181.
- [17] 王伟. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注内质网应激的影响 [J]. 中国老年保健医学, 2018(16): 52-54.
- [18] Leventhal C, Rafii S, Rafii D, et al. Endothelial trophic support of euron production and recruitment from the adult mammalian ubependyma [J]. Mol Cell Neurosci, 1999, 13(6): 450-464.