

50例脑梗死患者静脉溶栓后联用注射用丹参多酚酸的临床评价

景宏菲, 王艳芳, 王 龙, 刘贺丽, 白志超, 陈文静, 张 金

涿州市医院 神经内二科, 河北 涿州 072750

摘要: 目的 研究脑梗死患者于重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓后联用注射用丹参多酚酸的有效性和安全性。方法 将2017年1月—2018年6月入住涿州市医院rt-PA静脉溶栓后的急性脑梗死患者100例,随机分为治疗组和对照组,每组各50例。对照组予以常规治疗,观察组在常规治疗的基础上静滴注射用丹参多酚酸(130 mg),1次/d,共14 d。观察两组14 d时美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)、3个月时改良Rankin量表(mRS)评分,14 d内出现的颅内出血及死亡在内的所有不良事件。结果 治疗14 d时观察组的NIHSS小于对照组($P<0.05$);3个月时观察组预后良好(mRS=0~2)患者的比例(32/50)高于对照组(22/50)。14 d内的总不良事件例数、症状性颅内出血例数两组比较无统计学差异;14 d内两组均无死亡病例。结论 脑梗死患者于rt-PA静脉溶栓后联用注射用丹参多酚酸具有很好的安全性和有效性。

关键词: 急性脑梗死;注射用丹参多酚酸;重组组织型纤溶酶原激活物;有效性;安全性

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2248-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.026

Clinical study of Salvianolic Acids for Injection after rt-PA in treatment of 50 patients with cerebral infarction

JING Hongfei, WANG Yanfang, LIU Heli, BAI Zhichao, CHEN Wenjing, ZHANG Jin

The Second Department of Neurology Department, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) after rt-PA in the treatment of patients with cerebral infarction. **Methods** 100 patients with acute cerebral infarction in Zhuozhou City Hospital from January 2017 to June 2018 were selected and infused intravenously rt-PA, and then were randomized into two groups. 50 patients received routine treatment as control group. The patients in the observation group combined with SAFI 130 mg/time, intravenous drip, once a day, continuous treatment for 14 days. The National Institutes of Health stroke scale score at 14 days and modified Rankin scale at 3 months were assessed. The incidences of adverse events including intracranial or extracranial hemorrhage and death during the 14 days were recorded. **Results** At 14 days the average National Institutes of Health stroke scale score in the observation group was significantly lower than the control group (5.45 vs 6.83, $P<0.001$), and at 3 months more patients in the observation group had favorable outcomes of modified Rankin scale 0 to 2 (32/50 vs 22/50, $P=0.045$). There were no statistical differences in the incidences of total adverse events and in the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage during the 14 days ($P>0.05$) between two groups. During the first 14 days there was no death case in each group. **Conclusions** Intravenous SAFI after rt-PA has good efficacy and safety in patients with acute cerebral infarction.

Key words: acute ischemic stroke; Salvianolic Acids for Injection (SAFI); recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA); efficacy; safety

循证医学证明重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓是治疗急性脑梗死的有效方法之一,但此方法只能使不到一半的患者获得血管再通,且即使血管获得再通,仍有可能在随后的时间里再次

发生血管闭塞^[1]。因此,如何使脑梗死患者于静脉溶栓后得到进一步的有效治疗,对脑梗死患者的预后极为重要。依达拉奉、丁苯酞等神经保护剂能有效改善脑梗死患者预后的临床研究提示:神经保护剂对于改善静脉溶栓后脑梗死患者的预后可能同

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 景宏菲(1985—),女,硕士,主治医师,研究方向为脑血管病。E-mail:376339304@qq.com

样有效^[2]。基础和临床研究显示丹参多酚酸可通过多种神经保护作用改善脑梗死患者的神经功能^[3]，但它对静脉溶栓后脑梗死患者的有效性和安全性，尚未见报道。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

选取2017年1月—2018年6月入住涿州市医院神经内二科的100例脑梗死患者为研究对象。纳入标准为：(1)均符合1996年全国脑血管疾病会议制订的诊断标准，均经颅脑CT或MRI检查确诊，并排除颅内出血；(2)首次发病；(3)符合rt-PA静脉溶栓治疗的适应证，且无禁忌证；(4)美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分^[2]小于20分，大于4分；(5)年龄小于80岁，大于18岁；(6)非孕妇及哺乳期妇女；(7)发病前无明确痴呆、精神障碍等神经系统功能异常，无心力衰竭、支气管扩张、消化道出血、消化性溃疡、严重肝肾功能不全、肿瘤等疾病；(8)发病前无对丹参类药物过敏史或严重不良反应史；(9)签署知情同意书。

1.2 分组及治疗方法

100例患者均立即予rt-PA(0.9 mg/kg)静脉溶栓(先将总剂量的10%静推，再将剩下的90%于1 h内静滴完)；然后将100例患者随机分为2组，观察组和对照组，每组各50例。两组的一般资料见表1。

对照组给予基础治疗，阿托伐他汀钙40 mg，1次/d；血压高于180/105 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时，予以缓慢降血压；控制高血糖；rt-PA溶栓治疗24 h后开始予阿斯匹林肠溶片100 mg及硫酸氢氯吡格雷75 mg，1次/d，不予其他对血小板及凝血系统有影响的药物；不予任何可能具有神经保护作用的药物。观察组在基础治疗基础上加用注射用丹参多酚酸，静滴完rt-PA后注射用静滴丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司生产，国药准字Z20110011，规格130 mg/支、含丹参多酚酸100 mg，生产批号20160705)130 mg溶于0.9%氯化钠溶液250 mL，静滴，滴速控制在40滴/min以下，1次/d，共14 d。

1.3 观察指标

rt-PA溶栓治疗前进行NIHSS评分；第14天再次进行NIHSS评分；记录14 d内发生的包括颅内出血事件及死亡在内的所有不良事件；治疗3个月时进行改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分^[2]。所有患者均于溶栓治疗前、治疗第14天清晨空腹，抽取静脉血，由本院检验科检测血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、电解质、凝血功能；入院第1天内及治疗第14天时留取尿、粪便样本由本院检验科检测尿常规、粪便常规及潜血试验；入院第1天内及治疗第14天查心电图、胸部X线片、腹部彩超，双下肢静脉彩超。如病情有变化，立即进行相关化验检查。

颅内出血事件的判定：治疗14 d内，如神经功能缺损加重，立即复查颅脑CT；所有患者均于第14天时复查颅脑CT。症状性颅内出血的判定：CT检查确诊存在颅内出血，且确定颅内出血导致NIHSS评分增加4分及4分以上。颅外出血事件的判定：颅外出血包括消化道出血、泌尿道出血、呼吸道出血、牙龈出血、鼻衄、结膜出血、眼底出血、皮肤出血等。

1.4 统计学处理

运用SPSS 19.0统计软件进行数据处理，计量资料采用均数±标准差表示，两组间比较采用t检验，计数资料采用率(%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS评分与mRS评分比较

溶栓治疗前两组间的NIHSS评分无统计学差异($P=0.148$)；两组治疗14 d时NIHSS评分有统计学差异($P=0.000$)，观察组小于对照组，两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)；两组3个月时预后良好(即mRS评分为0~2分)患者的比例有统计学差异($P=0.045$)，且观察组高于对照组，见表2。

2.2 不良事件比较

两组治疗14 d时均无死亡病例；两组14 d内总不良事件发生例数、症状性颅内出血例数均无统计学差异($P=0.629, 1.000$)，见表3。

表1 两组的基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	男性/例	平均年龄/岁	高血压/例	高胆固醇/例	糖尿病/例	冠心病/例	心房纤颤/例	吸烟/例	前循环梗死/例	溶栓前NIHSS评分	发病至溶栓的时间/h
对照	27	62.85±9.08	30	18	11	7	10	22	37	10.23±2.55	3.45±0.63
观察	30	63.27±9.36	28	22	15	10	8	25	40	10.47±2.54	3.52±0.66

表2 两组疗效的比较

Table 2 Comparison on outcomes between two groups

组别	溶栓前NIHSS评分	治疗第14天时NIHS评分	治疗3个月mRS(0~2)患者的比例
对照	10.23±2.55	6.83±2.23	0.44(22/50)
观察	10.47±2.54	5.45±2.14*	0.64(32/50)*

与对照组比较:* $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

表3 两组14 d内不良事件发生情况

Table 3 Comparison on adverse events within 14 days between two groups

组别	总不良事件/例	症状性颅内出血/例	非症状性颅内出血/例	消化道出血/例	泌尿道出血/例	肺部感染/例
对照	10	3	1	0	1	3
观察	12	3	2	1	0	2

组别	泌尿系统感染/例	坠床或跌倒/例	肝功能不全/例	过敏反应/例	褥疮/例	死亡/例
对照	0	0	2	0	0	0
观察	1	1	2	0	0	0

3 讨论

运用rt-PA静脉溶栓可使1/3的脑梗死患者获益,但仍有2/3的患者不能从中获益,且有极少数患者因症状性颅内出血而死亡^[4]。因此,于rt-PA静脉溶栓后仍需采取有效措施来进一步改善脑梗死患者的预后。静脉溶栓后运用抗血小板药来防止血栓的发展或复发,运用丁苯酞增加侧支循环来改善组织缺血,运用依达拉奉抗自由基来减少继发于缺血的自由基损伤,都是静脉溶栓后重要的治疗措施。由于继发于缺血的瀑布效应在缺血损伤中具有重要作用,研究能有效对抗瀑布效应的神经保护药物,具有重要临床运用价值,但目前仅有极少数象依达拉奉这样的神经保护药物证明具有临床疗效。

丹参中主要的有效成分为多种水溶性丹酚酸。天津天士力药业有限公司生产的注射用丹参多酚酸即为这些丹酚酸组成的混合物,其丹酚酸的纯度达100%,其中以丹酚酸B含量最高,另外还含有丹酚酸D、丹酚酸E、迷迭香酸和紫草酸,这些物质的含量占总量的80%。丹参多酚酸具有多种药理作用,能改善缺血脑组织的能量代谢,降低兴奋性氨基酸的含量^[5-6],能够抑制脂质过氧化反应^[7]、抑制炎症反应^[8]、抗凋亡^[9]、促进脑内缺血区微血管的生成和稳定^[10-11]、促进大脑皮层神经干细胞的增殖与分化^[12]。

丹参多酚酸药理机制的基础研究表明丹参多酚酸作用于多靶点、多环节,对抗继发于缺血的瀑

布效应,而发挥其神经保护作用。而丹参多酚酸治疗脑梗死的临床研究也显示:其具有很好的临床疗效和安全性^[13-14]。如刘施等^[14]对丹参多酚酸盐治疗脑梗死的随机对照试验(2016年8月截止),进行了有效性和安全性的荟萃分析,结果共纳入22个随机对照试验(共2762例患者),注射用丹参多酚酸盐可提高临床疗效总有效率和患者日常生活活动能力,改善神经功能缺损,有4篇文献明确无不良反应,2篇研究报道了共12例不良反应,其他文献均未对安全性做出说明;因此认为注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死具有较好的疗效,对其安全性尚需进一步探讨。笔者检索了自2016年9月至今的文献,共检索到10个有关丹参多酚酸盐治疗脑梗死的明确为随机对照设计的临床试验,研究结果均显示丹参多酚酸具有明显的临床疗效,而无明显毒副作用^[15-24]。孙莉等^[25]的研究提示:丹参多酚酸对生命体征和肝肾功能没有影响,而于艳雪等^[26]对丹参多酚酸盐的不良进行了综述,提示丹参多酚酸可能导致过敏反应、口唇麻木、全身发抖、牙龈出血等不良反应。

鉴于丹参多酚酸运用于脑梗死急性期有很好的临床疗效且无明显不良反应,笔者推测其对经rt-PA静脉溶栓的脑梗死患者也同样具有很好的有效性和安全性,但在中国知网检索发现目前尚无有关的报道,因此设计了此研究。NIHSS评分能很好地反映前循环梗死患者的病情严重程度,是临床研究中最常用的反映脑梗死患者急性期神经功能变化

的指标。而mRS能很好地反映脑梗死患者在急性期过后的生活自理能力,因此,本研究设立了发病后14 d的NIHSS评分和发病后3月的mRS这2个能很好反映疗效的观察指标。另外根据脑梗死静脉溶栓指南的要求,溶栓后24 h内不能运用抗血小板聚集药物,而在本研究中,要在rt-PA静脉溶栓后立即静滴丹参多酚酸,而丹参多酚酸又具有抗血小板聚集的作用^[27]。因此,本研究把观察颅内出血情况作为反映药物安全性的指标。本研究结果显示丹参多酚酸可降低14天的NIHSS分值,能提高3个月时预后良好(mRS=0~2)患者的比例,而不增加14 d内的总不良事件例数和症状性颅内出血例数,因此,此研究提示:对于脑梗死患者,于rt-PA静脉溶栓后立即静滴丹参多酚酸,是安全、有效的,值得于临床推广运用。

但是,本研究也有一定的局限性。在本研究中,入选病例在溶栓前的NIHSS评分在4~20分,平均为10~11分(因绝大多数为前循环梗死,NIHSS评分应能很好地反映此组病例的严重程度),故本研究入选的病例仅属于具有中等程度神经功能障碍的患者。因此,本研究结果不能推广到病情较轻或较重的患者。本研究入选病例中房颤患者及后循环梗死患者较少,故对于栓塞性脑梗死或后循环梗死患者,丹参多酚酸的有效性和安全性可能还需进一步专题研究。本研究没有进行盲法设计,受试者及研究者均知道受试者的分组情况,本研究也没设立安慰剂对照,不排除这些情况有对研究结果产生一定影响的可能。希望以后的研究能进一步设计成双盲、安慰剂对照、多中心、大样本量的研究,并根据脑梗死的病因、脑梗死的类型及溶栓前病情的严重程度等进行亚组分析,以进一步提高研究质量,丰富对丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者的有效性和安全性的认识。

参考文献

- [1] 中国卒中协会,中国卒中协会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706-729.
- [2] 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2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] 常慧敏,李常新. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 183-185.
- [4] Gadhia J, Starkman S, Ovbiagele B, et al. Assessment and improvement of figures to visually convey benefit and risk of stroke thrombolysis [J]. Stroke, 2010, 41: 300-306.
- [5] 蒋玉凤,王秋华,刘智勤,等. 丹酚酸对B缺血小鼠脑能量代谢和脑水肿的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2300-2303.
- [6] 蒋玉凤,王秋华,刘智勤,等. 丹酚酸B对脑缺血小鼠脑能荷和三磷酸腺苷酶活性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(18): 1903-1906.
- [7] 任德成,杜冠华,张均田. 总丹酚酸对脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 275-277.
- [8] 徐士欣,张军平,李伟,等. 丹酚酸B对活化血小板诱导脑微血管内皮细胞炎症应答的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10(12): 1215-1218.
- [9] 金惠民,赵承梅,赵旭,等. 丹酚酸B对局灶性脑缺血再灌注大鼠bcl-1和bax蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1475-1476.
- [10] He Q, Wang S, Liu X, et al. Salvianolate lyophilized injection promotes post-stroke functional recovery via the activation of VEGF and BDNF-TrkB-CREB signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Me, 2015, 8(1): 108-122.
- [11] 李耀汝. 注射用丹参多酚酸通过JAK2/STAT3信号通路促进脑缺血小鼠血管生成及改善行为功能 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [12] Guo G, Li B, Wang Y, et al. Effects of salvianolic acid B on proliferation, neurite outgrowth and differentiation of neural stem cells derived from the cerebral cortex of embryonic mice [J]. Sci Chin Life Sci, 2010, 53(6): 653-662.
- [13] 刘雪洁,谢道俊,杨波,等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死患者的疗效及对hs-CRP和血液流变学的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 296-300.
- [14] 刘施,吴嘉瑞,蔺梦娟,等. 基于Meta分析的注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(4): 248-255.
- [15] 乔静,卢泽民. 注射用丹参多酚酸钠治疗缺血性脑卒中的临床分析 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 151-152.
- [16] 吕志威,吕远,杨炯,等. 依达拉奉联合注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗塞的临床疗效 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(19): 63-64.
- [17] 林镇坤,杨炯. 注射用丹参多酚酸盐改善脑梗死患者日常生活能力的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(11): 20-22.
- [18] 石珣,韩莉,王秋丽. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗塞患者疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(4): 103-104.
- [19] 段芙蓉. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗塞疗效分

- 析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(2): 26-27.
- [20] 乔英博. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死患者的疗效评价 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(31): 146-147.
- [21] 李娇红, 李小刚. 注射用丹参多酚酸盐治疗急性脑梗死患者的临床疗效 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1222-1225.
- [22] 杜海燕, 王海容, 严峻. 注射用丹参多酚酸盐联合常规治疗缺血性脑卒中疗效观察 [J]. 中国药师, 2018, 21(2): 272-275.
- [23] 郑明翠, 韩辉, 宋书婷, 等. 注射用丹参多酚酸盐治疗不同类型脑梗死疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 152-155.
- [24] 董丹. 注射用丹参多酚酸盐治疗脑梗死急性期疗效及护理 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(6): 184-185.
- [25] 孙莉, 雷德宝. 注射用丹参多酚酸盐对缺血性脑卒中患者的安全性评价 [J]. 襄阳职业技术学院学报, 2013, 12(6): 18-20.
- [26] 于艳雪, 王晨, 刘光辉. 注射用丹参多酚酸盐不良反应文献概述 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(2): 115.
- [27] 朱培霞. 丹参多酚酸盐对健康人血小板聚集与黏附作用影响 [J]. 北方药学, 2017, 14(9): 133.