

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

陈曦光, 刘良敏, 张慧永, 李 林, 康 朋, 张 巾, 宋文俊

安阳市中医院 脑病一科, 河南 安阳 455000

摘 要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及预后。**方法** 选取安阳市中医院于2019年1月—2020年1月期间收治的急性脑梗死溶栓患者85例为研究对象。采用随机数字表法将患者分为对照组(40例)和观察组(45例)。对照组使用注射用阿替普酶进行静脉溶栓治疗, 最大剂量90 mg/d, 首次注射1 min内先将阿替普酶剂量的10%静脉推注, 剩余剂量在60 min内使用微量泵持续泵入。观察组在溶栓完毕后立即静脉滴注注射用丹参多酚酸, 130 mg/次, 1次/d, 共治疗14 d。对比两组患者治疗后的神经功能、预后及安全性。**结果** 治疗后, 对照组和观察组有效率分别为77.5%和93.3%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和观察组的美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)中位数为4.5(1, 9.25)和3(1, 4), 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗90 d内, 两组不良事件发生率分别为7.5%和6.7%, 两组间比较差异无统计学意义; 死亡率比较差异无统计学意义。治疗90 d后, 两组分别有20例(50%)、33例(73.3%)患者预后良好, 两组治疗后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 急性脑梗死超急性期溶栓后加用注射用丹参多酚酸, 可改善患者的神经功能, 且不增加出血及死亡风险。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 预后

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1639-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.032

Efficacy and prognosis of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction

CHEN Xiguang, LIU Liangmin, ZHANG Huiyong, LI Lin, KANG Peng, ZHANG Jin, SONG Wenjun

Department Encephalopathy, Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang 455000, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and prognosis of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 85 patients with acute cerebral infarction admitted to Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to January 2020 were selected as the study subjects. Patients were divided into control group (40 cases) and observation group (45 cases) by random number table method. Patients in the control group were treated with intravenous thrombolysis with Alteplase for Injection at a maximum dose of 90 mg/d, 10% of alteplase was injected intravenously within 1 min of the first injection, and the remaining dose of alteplase was continuously pumped with a micro pump within 60 min. Patients in the control group were intravenous infusion of Salvianolic Acids for Injection, 130 mg/d once daily administered immediately after thrombolysis for 14 days. After treatment, the neurological function, prognosis and safety of two groups were compared. **Results** After treatment, the effective rates of the control group and observation group were 77.5% and 93.3%, respectively, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the median NIHSS score in two groups was 4.5 (1, 9.25) and 3 (1, 4), respectively, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Within 90 days of treatment, the incidence of adverse events in two groups was 7.5% and 6.7%, respectively, with no statistically significant difference between two groups. And there was no statistically significant difference in mortality. After 90 days of treatment, 20 patients (50%) and 33 patients (73.3%) in two groups respectively had a good prognosis, and the difference between two groups after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** After hyperacute thrombolysis of acute cerebral infarction, the usage of Salvianolic Acids for Injection can improved neurological function, without increasing the risk of bleeding or death.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; acute cerebral infarction; NIHSS score; prognosis

收稿日期: 2020-07-07

第一作者: 陈曦光(1987—), 男, 硕士研究生, 脑病科主治医师, 研究方向为脑血管疾病临床观察。E-mail: lsmchenxiguang@126.com

卒中是全球第二大死亡病因,也是成人长期残疾的主要原因,急性脑梗死约占全部卒中的80%^[1]。重建血流或增加缺血区域血供,尽早尽快恢复血流灌注,积极挽救缺血半暗带中未完全坏死的神经细胞,已成为目前公认的指导急性脑梗死治疗的基本观念。在超早期静脉应用重组组织型纤溶酶原激活剂阿替普酶进行溶栓是有效的治疗方法^[2],但仍有一部分患者获益甚微。如何进一步提高溶栓患者治疗的有效性并改善患者预后,是急性脑梗死治疗亟待解决的问题。注射用丹参多酚酸是从丹参中提取的多种丹酚酸混合物,可通过血脑屏障作用于脑损伤病理的多个环节,改善卒中患者预后^[3-4]。本研究将对阿替普酶静脉溶栓后早期应用注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效及安全性展开探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安阳市中医院于2019年1月—2020年1月期间收治的急性脑梗死患者85例为研究对象。其中男性48例,女性37例;患者年龄44~90岁,年龄中位数为68(56,75);患者发病至入院时间81~201 min,中位时间140(113,165)。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄≥18岁,首次发生脑卒中事件;(2)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中缺血性脑卒中的诊断标准^[5],并经CT或MRI检查,排除出血性脑卒中,或确诊为急性缺血性脑卒中;(3)既往无神经功能障碍病史;(4)急性缺血性脑卒中患者意识清醒,发病至入院时间≤4.5 h;(5)其它条件均符合溶栓标准。(6)研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:(1)对注射用丹参多酚酸中的药物成分有过敏现象或其他不能使用该药的因素;(2)入组期间接受其他试验性治疗或手术;(3)溶栓前卒中症状恢复或仅为短暂性脑缺血发作;(4)合并有其他系统严重疾病;(5)妊娠及哺乳期女性。

1.3 分组与治疗方案

采用随机数字表法将患者分为对照组(40例)和观察组(45例)。对照组男性21例,女性19例;年龄45~87,中位年龄67.5(56,73.75);既往高血压病史19例,高脂血症16例,糖尿病史9例,冠状动脉心脏病史12例;美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)评分中位数为9(6.25,15.75);患者发病至入院时间84~201 min,中位时间140.5(110.25,

174.75)。观察组男性27例,女性18例;年龄44~90,中位年龄68(56.5,76.5);既往高血压病24例,高脂血症22例,糖尿病史10例,冠状动脉心脏病史16例;NIHSS评分中位数为10(8,15);患者发病至入院时间81~200 min,中位时间140(113,159.5)。两组患者基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组使用注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药公司,注册证号S20110052,规格50 mg/支)进行静脉溶栓治疗,最大剂量90 mg/d,首次注射1 min内先将阿替普酶剂量的10%静脉推注,剩余剂量在60 min内使用微量泵持续泵入。观察组在溶栓完毕后立即静脉滴注注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,0.13 g/支,生产批号20180402、20190302),130 mg,1次/d,共治疗14 d。两组患者在溶栓24 h后,均给予常规基础治疗,治疗方案依据中国急性脑缺血性卒中诊治指南。

1.4 观察指标

1.4.1 神经功能评价 分别在溶栓治疗前后进行NIHSS评分^[6],以评估患者神经功能。NIHSS满分42分,分值越高则神经功能缺损越严重。治疗有效定义为治疗后14 d NIHSS评分较治疗前减少至少15%(≥15%)。有效率定义为治疗有效率=有效患者例数/总例数。

1.4.2 预后评价 在溶栓治疗前与治疗90 d后使用改良Rankin量表^[7](mRS)进行预后评价。将mRS评分为0~2分定义为预后良好,mRS评分>2分定义为预后不良,并将其作为临床预后评价标准,预后良好率=预后良好/总例数。

1.4.3 安全性评价 利用90 d内不良事件发生率和病死率进行安全性评估。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验评估,均不符合正态分布,使用中值和四分位数(IQR)描述变量,组间比较用非参数检验(Mann-Whitney检验);计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗有效性和安全性比较

治疗后,对照组和观察组有效率分别为77.5%和93.3%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组的NIHSS评分为4.5(1,9.25)和3(1,4),两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

治疗 90 d 内对照组发生脑出血 1 例,牙龈出血 2 例;观察组发生脑出血 2 例,牙龈出血 1 例,两组不良事件发生率分别为 7.5% 和 6.7%,两组间比较差异无统计学意义;90 d 死亡率比较,两组死亡各 1 例,差别无统计学意义,见表 1。

2.2 两组预后评价比较

治疗 90 d 后,对照组和观察组分别有 20 例、33 例患者预后良好,两组预后良好率分别为 50.0%、73.3%,两组治疗后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗有效性和安全性比较

Table 1 Comparison of effectiveness and safety between two groups

组别	n/例	疗效评价			不良事件		90 d 死亡率	
		n/例	占比/%	NIHSS 评分/中位数(IQR)	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	31	77.5	4.5(1,9.25)	3	7.5	1	2.5
观察	45	42	93.3*	3(1,4)*	3	6.7	1	2.2

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 mRS 评分及预后比较

Table 2 Comparison on mRS score and prognosis between two groups

组别	n/例	观察时间	mRS 评分(n/例)							预后良好	
			0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	n/例	占比/%
对照	40	治疗前	1	2	6	8	15	8	0	9	22.5
		治疗后	3	8	9	14	4	1	1	20	50.0
观察	45	治疗前	0	3	7	9	19	7	0	10	22.2
		治疗后	4	14	15	7	3	1	1	33*	73.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

急性脑梗死是神经内科危急症,约占全部脑卒中的 80%。急性脑梗死是由于脑动脉血流中断而引发的局部脑组织缺血缺氧坏死,进一步出现相应的神经功能缺损。急性脑梗死发生后,失血中心区域神经元坏死,出现缺血半暗带组织,尽早开通闭塞血管,创建侧支循环,改善神经功能和有效挽救缺血性半暗带脑组织是提高急性缺血性脑卒中治疗效果的关键。超早期静脉溶栓治疗是开通血管、恢复梗死区血流灌注的重要措施之一,有严格时间窗(3.0~4.5 h)限制^[8]。溶栓治疗使部分急性脑梗死患者受益,但仍有部分患者的临床症状改善不明显甚至进展,导致患者最终发生神经功能缺损甚至死亡。

溶栓后症状改善不明显甚至加重的原因比较复杂,其中的因素有:(1)栓子未溶解,血管开通失败。根据急性缺血性脑卒中治疗指南及共识,应用抗血小板聚集药物应在溶栓后 24 h 后并复查头颅 CT 排除脑出血,这就造成了溶栓和应用抗血小板聚集药物前 24 h 的空窗期。(2)溶栓后的再灌注损伤。缺血/再灌注引起的脑损伤是一个复杂的病理生理过程。

其诱导细胞死亡的 2 个主要因素在于氧化应激和炎症两个方面,通过引起微血管通透性改变,使血脑屏障受损,周围炎性细胞渗入到缺血性脑组织,最终导致脑水肿和急性炎症的发生^[9]。

注射用丹参多酚酸是一种从丹参中提取的中药复方制剂,作为活血化瘀注射剂在临床使用。一方面,注射用丹参多酚酸具有温和的抗血小板聚集及抗凝作用,能够弥补抗血小板药物使用前的空窗期,提高血管开通几率。另一方面,其主要成分丹酚酸 B、丹酚酸 D 和迷迭香等能够通过血脑屏障保护缺血引起的脑损伤^[10-11]。丹酚酸 B 作为主要的生物学成分,是自然界中发现的最强大的抗氧化剂之一,具有良好的生物活性,是良好的抗氧化剂和抗炎剂。动物实验发现,注射用丹参多酚酸通过减少自由基和改善能量代谢来预防缺血/再灌注诱导的大鼠脑损伤,改善缺血性半球的局部脑血流量,抑制血小板聚集,并促进脑缺血/再灌注损伤后运动功能的恢复^[12]。除了以上机制,注射用丹参多酚酸改善急性脑损伤的作用机制还包括:抑制细胞凋亡、保护神经细胞和促进损伤后血管及神经元增殖等^[3]。

为提高溶栓成功率,改善患者神经功能,本研究使用阿替普酶溶栓后立即加用注射用丹参多酚酸的联合用药方法,通过对比两组患者的治疗有效率、预后良好的比例和不良事件发生率,对其疗效及安全性进行评估。治疗后,观察组14 d治疗有效性和90 d预后较好的患者比例均高于对照组患者。观察组治疗后有效率为77.5%,显著高于对照组的93.3%;此外,观察组mRS评分为0~2的患者比例显著高于对照组。安全性方面,本研究并未观察到对出血或血栓形成等不良事件。

综上所述,急性脑梗死超急性期溶栓后加用注射用丹参多酚酸,可改善患者的神经功能,且不增加出血及死亡风险。

参考文献

- [1] Feigin V L, Forouzanfar M H, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2014, 383(9913): 245-254.
- [2] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012版) [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(12): 1006-1010.
- [3] 王富江, 李芮琳, 贾壮壮, 等. 注射用丹参多酚酸和血栓通注射液联合应用对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织星形胶质细胞和小胶质细胞的影响及作用机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 4029-4036.
- [4] 王伟芳. 注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 107-108.
- [5] 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.
- [6] Brott T, Adams H P, Olinger C P, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20(7): 864-870.
- [7] Dennis M, Mead G, Doubal F, et al. Determining the modified Rankin score after stroke by postal and telephone questionnaires [J]. Stroke, 2012, 43(3): 851-853.
- [8] 苏慧, 郭文怡. 急性缺血性卒中溶栓治疗新进展 [J]. 国际脑血管病杂志, 2000, 8(2): 106-109.
- [9] 韩敏. 急性脑梗死溶栓治疗进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2001, 23(1): 126-127.
- [10] Shi M, Huang F F, Deng C P, et al. Bioactivities, biosynthesis and biotechnological production of phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(6): 953-964.
- [11] 田介峰, 阎红, 瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [12] Fan Y, Luo Q P, Wei J J, et al. Mechanism of salvianolic acid B neuroprotection against ischemia/reperfusion induced cerebral injury [J]. Brain Res, 2018, 1679: 125-133.
- (上接第1605页)
- [15] 杨武韬. 人参的化学成分和药理研究进展 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(3): 33-34.
- [16] 姚梦杰, 吕金朋, 张乔, 等. 人参化学成分及药理作用研究 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1261-1263.
- [17] 白文字, 王厚恩, 王冰瑶, 等. 五味子化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2177-2183.
- [18] 彭婉, 马骁, 王建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 477-488.
- [19] 吴海娟. 益气复脉注射液治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(3): 396-397.
- [20] Zhong G, Jiang Y. Calcium channel blockage and anti-free-radical actions of ginsenosides [J]. Chin Med J, 1997, 110(1): 28-29.
- [21] Lee C H, Kim J H. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases [J]. J Ginseng Res, 2014, 38(3): 161-166.
- [22] 连宝涛, 李泽彰, 陈嘉城, 等. 益气复脉注射液治疗心力衰竭的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 215-220.
- [23] 余耀鸣, 王智勇. NT-proBNP诊断心衰患者的临床诊断意义探讨 [J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(18): 2727-2729.