

· 临床研究 ·

参芎葡萄糖注射液对不同阶段急性缺血性脑卒中患者疗效及安全性的影响[※]

● 张传玲 陈新[▲] 吴晖 朱美 张何源 黄安杰 许亚晔 王芳 肖鹏程 林佳薇

摘要 目的:研究参芎葡萄糖注射液对不同阶段急性缺血性脑卒中患者疗效及不良事件的差异。方法:将120例中度急性缺血性脑卒中患者随机分为治疗组和对照组,各60例,每组均包含30例急性早期(病程6~72 h)患者和30例急性中期(病程3~7 d)患者。对照组接受常规基础治疗,治疗组在对照组的基础上加用参芎葡萄糖注射液治疗,共治疗2 w。观察两组不同阶段治疗前后的NIHSS评分、mRS评分、颅脑影像学变化,对比其疗效及不良事件发生率。结果:治疗组的急性早期组、急性中期组的总有效率比较无统计学差异($P>0.05$),但均显著高于同期对照组($P<0.05$);治疗组的急性早期组的不良事件发生率显著高于治疗组的急性中期组及对照组($P<0.05$)。结论:对于不同阶段的中度急性缺血性脑卒中患者,参芎葡萄糖注射液均能提高总有效率,但急性早期(6~72 h)比急性中期(3~7 d)开始治疗的不良事件发生率高。

关键词 急性脑卒中;不同阶段;参芎葡萄糖注射液;疗效;不良事件

急性缺血性脑卒中是由于多种原因导致脑供血动脉闭塞、脑组织缺血缺氧、神经功能受损的一类疾病,其发病率、致残率、致死率均高,是我国成年居民非伤死残的首位病因,给患者、家庭及社会都造成巨大的负担^[1]。中医药活血化瘀治疗稳定有效^[2-3],但临床发现该法对于不同阶段的急性缺血性脑卒中的有效率与不良事件发生率有所不同。参芎葡萄糖注射液是由活血化瘀中药提取物所制成的注射剂,在临床上应用广泛^[4-6]。本观察选用参芎葡萄糖注射液对不同阶段的急性缺血性脑卒中患者进行活血化瘀治疗,旨在研究疗效及不良事件差异。为便于比较,本观察

仅选取中度脑卒中患者。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年7月至2020年6月福建中医药大学附属人民医院的急性缺血性脑卒中患者120例,采用SAS软件产生的随机数字,将患者随机分为治疗组和对照组,各60例,每组均包含30例急性早期(病程6~72 h)患者和30例急性中期(病程3~7 d)患者。对照组中,急性早期组男16例,女14例,平均年龄(63.60±10.51)岁,卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分^[7]为(10.90±4.07)分,吸烟史9例,高血压史7例,糖尿病史6例,心房颤动史7例;急性中期组男19例,女11例,平均年龄(64.07±11.03)岁,NIHSS评分为(11.07±3.21)分,吸烟史11例,高血压史6例,糖尿病史5例,心房颤动史5例。治疗组中,急性早期组男17例,女13例,平均年龄(63.33±10.14)岁,NIHSS评分为(11.13±3.15)分,吸烟史10例,高血压史5例,糖尿病史4例,心房颤动史7例;急性中期组男18例,女12例,平均年龄(62.83±

※基金项目 福建省科技厅社会发展引导性(重点)项目(No.2016Y0048)

▲通讯作者 陈新,男,主任医师。主要从事脑血管病的中西医结合临床研究。E-mail:chen-stone@163.com

• 作者单位 福建中医药大学附属人民医院(福建 福州 350004)

10.71)岁,NIHSS评分为(10.97±2.53)分,吸烟史 8 例,高血压史 5 例,糖尿病史 4 例,心房颤动史 8 例。治疗组与对照组各期患者之间的一般情况比较无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[8]、《神经病学》^[9]关于急性缺血性脑卒中的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照 1996 年国家中医药管理局脑病急症协作组制定的《中风病诊断与疗效评定标准》^[10],并参照《中医临床病证诊断疗效标准》^[11]与《中医内科学》^[12]中关于中风的诊断标准。

1.3 纳入标准 (1)符合中、西医诊断标准;(2)病情属于中度的患者(NIHSS评分为 5~15 分);(3)发病至开始治疗的时间(onset to needle time,ONT)处于 6~72 h 或 3~7 d;(4)年龄 35~85 岁;(5)患者及家属自愿参加研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)合并颅内出血者或其它系统出血(如消化道出血)者;(2)进行 Rt-PA 静脉溶栓或介入血管内溶栓的患者;(3)行介入血管内机械取栓或血管支架置入术的患者;(4)行颈动脉狭窄内膜斑块切除术、旁路血管联通等手术的患者;(5)心房颤动致急性栓塞的患者;(6)伴有其它系统严重疾病的患者;(7)药物过敏者;(8)严重认知障碍、精神病或其他原因长期卧床者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 严格按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》接受规范的基础治疗:密切监测血压、心率、呼吸情况,酌情吸氧以维持血氧饱和度 $>94\%$,积极控制血压,稳定血糖,抗血小板聚集,改善脑循环,神经保护等治疗,并做好护理与康复训练。

1.5.2 治疗组 在对照组的基础上,加用参芎葡萄糖注射液(吉林通化天实制药有限公司产品,批准文号为国药准字 H52020703,生产批号为 181003,规格为 100 mL/瓶)静脉输注治疗,200 mL/次,每日 1 次。

两组均以 2 w 为 1 个疗程,治疗 1 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 神经功能评估 治疗前后分别进行 NIHSS 评分、改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分^[13-14]。

1.6.2 颅脑影像学 治疗前后行颅脑 MRI 检查,评估梗死灶变化、脑水肿与脑组织受压如中线移位等情况,以及是否转化为脑出血等关键指标。

1.6.3 不良事件 主要观察神经系统不良事件,即

新出现神经系统症状与体征,或原有神经系统症状或体征加重。若出现该情况,需复查头颅 CT 或 MRI 了解有无颅内出血或新发脑梗死灶等情况。由于一般性不良事件如短暂皮疹、轻度胃肠道反应等,一般无需特殊处理,故而不计入本观察。

1.6.4 临床疗效 根据《中医临床病证诊断疗效标准》^[11]与《中国脑梗死急性期康复专家共识》^[15]从神经功能评分、影像学复查对比情况综合制订疗效评定标准。(1)显效:①治疗后 NIHSS 评分减少 ≥ 4 分,神经功能障碍明显改善,未出现新的神经功能障碍;②mRS 评分减少 ≥ 1 分;③复查 MRI 见梗死区结构由模糊恢复变为可辨识,水肿与占位效应几乎或彻底消失。(2)有效:①NIHSS 评分减少 < 4 分,神经功能障碍改善但不明显,未出现新的神经功能障碍;②mRS 评分无变化;③复查 MRI 见原梗塞灶“半暗带”仍可辨识,脑水肿明显消退,或虽仍有水肿但较前已有所改善。(3)无效:①治疗后 NIHSS 评分无改变或增加,原有神经功能障碍较前加重,或出现新的功能障碍;②mRS 评分增加;③复查 MRI 见原有脑水肿程度较前加剧,或梗塞范围扩大甚至出血。注:总有效率($\%$)=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件进行分析。计数资料以例数(n)、百分比率($\%$)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各期治疗前后 NIHSS 评分、mRS 评分比较 治疗前,两组患者各期的 NIHSS 评分与 mRS 评分比较均无统计学差异($P>0.05$);治疗后,两组患者各期的 NIHSS 评分与 mRS 评分均较治疗前下降,差异有统计学意义($P<0.05$),其中治疗组的急性早期组和急性中期组均比同期对照组下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组患者的急性早期组与急性中期组比较均无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者各期临床疗效比较 治疗组中,急性早期组和急性中期组的总有效率分别为 73.33%、76.66%;对照组中,急性早期组和急性中期组的总有效率分别为 46.67%、43.33%。两组患者的急性早期组与急性中期组疗效比较均无统计学差异($P>0.05$),但治疗组的急性早期组与急性中期组的疗效均比同期对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者各期治疗前后 NIHSS 评分、mRS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	亚组	例数	NIHSS 评分		mRS 评分	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	急性早期组	30	12.83±1.21	10.07±0.95*	2.13±0.72	1.87±1.20*
	急性中期组	30	12.37±1.50	10.13±0.96*	2.13±0.81	2.00±1.24*
治疗组	急性早期组	30	12.03±1.15	7.03±0.75**	2.20±0.70	1.30±1.10**
	急性中期组	30	11.87±2.05	6.93±1.35**	2.10±0.79	1.67±1.01**

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同期对照组治疗后比较,** $P < 0.05$

表 2 两组患者各期临床疗效比较[例(%)]

组别	亚组	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	急性早期组	30	8(26.67)	6(20.00)	16(53.33)	14(46.67)
	急性中期组	30	7(23.33)	6(20.00)	17(56.67)	13(43.33)
治疗组	急性早期组	30	12(40.00)	10(33.33)	8(26.67)	22(73.33)*
	急性中期组	30	7(23.33)	16(53.33)	7(23.33)	23(76.66)*

注:与同期对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 两组患者各期不良事件发生率比较 治疗组中,急性早期组发生 12 例(头痛 8 例,其中伴发喷射性呕吐 2 例;原有的言语不清加重 2 例;原有的肢体无力与麻木加重 2 例),发生率为 40.00%;急性中期组发生 2 例(头痛 1 例;呕吐 1 例),发生率为 6.67%。这些不良事件均经影像学检查排除继发性脑出血后,经适当的脱水降颅压或对症治疗,症状即减轻,不影响药物疗程的使用。治疗组的急性早期组和急性中期组的不良事件发生率比较有统计学差异($P < 0.05$);对照组中无不良事件发生,与治疗组的急性中期组比较无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

近年来,急性缺血性脑卒中后外科手术、血管内介入治疗发展很快。但是,由于许多脑卒中患者长期患有高血压、动脉硬化性心脏病、糖尿病与糖尿病周围神经损害等基础疾病,掩盖了脑卒中发病之初的前驱症状,导致许多患者就诊时已错过药物溶栓的最佳窗口期;另一方面,也正是由于这些基础疾病,很多患者无法耐受麻醉、外科手术与介入治疗。因此,西医常规基础治疗依然十分重要^[16],然而其效果却仍不尽人意,而中医药在该病的治疗上有其独特的优势。许多临床研究提示中医药治疗脑卒中的机理可能是:有效扩张血管、抗自由基、抑制组织炎症反应、促进半暗带血管修复、抗缺血再灌注损伤^[17-19]。

祖国医学认为,急性缺血性脑卒中当属于“中风”范畴。明代方贤《奇效良方》认为“气塞不通,血塞不流”是中风发生的重要因素。明代楼英在《医学纲目》

中指出“中风皆因脉道不利,气血闭塞也”。清代王清任《医林改错》认为:“中风半身不遂,偏身麻木,是由气虚血瘀而成。”由此可见,脑络瘀阻是急性缺血性脑卒中的基本病机,当以活血化瘀为其治疗的基本大法,正如张锡纯所曰:“治以化瘀之品,以化其脑中瘀血,而以宣通气血畅达经络之药佐之。”研究^[20]证实,化瘀法对抑制神经细胞的凋亡,缩小脑梗死面积,修复受损海马组织,脑梗死危险因素的防治,改善脑梗死相关证候群,提高生存质量,抑制相关基因表达等方面有一定的疗效。

参芎葡萄糖注射液的主要成分为丹参素和盐酸川芎嗪。丹参素为中药丹参的有效成分,而盐酸川芎嗪为中药川芎的有效成分,因而参芎葡萄糖注射液具有活血化瘀的功效。现代药理学研究^[21]表明:丹参素可有效抑制血小板释放收缩血管物质、促进纤维蛋白溶解、降低血黏滞度而扩张脑血管、增加血流量、改善微循环,并抑制自由基的产生而缓解脑缺血缺氧再灌注损伤;川芎嗪可有效抑制血小板聚集、降低血液黏度、增加血液流速、改善微循环,还可保护血管内皮细胞,减少细胞内钙超载,加速血氧自由基的清除,因此常用于血管阻塞性疾病的治疗。动物实验^[22]进一步证实:参芎葡萄糖注射液能减轻缺血引起的脑细胞损伤、降低脑组织含水量及降低缺血脑组织丙二醛含量及提高乳酸脱氢酶活力从而实现脑保护。因此参芎葡萄糖注射液对缺血的脑组织有保护作用,在临床上应用广泛,也常常与依达拉奉、奥扎格雷等药物联合运用以增强疗效^[23-25]。有研究^[26]对全国 19 家三甲医院的临床用药疗程进行分析表明,参芎葡萄糖注射液的

疗程多为 10~14 d,故而本研究的疗程设定为 2 w。

本观察发现,治疗组在降低 NIHSS 评分、mRS 评分方面优于对照组,疗效高于对照组,提示联合应用参芎葡萄糖注射液优于单纯西医治疗。本研究中对对照组未出现神经系统不良事件,而治疗组出现 14 例神经系统不良事件。这些不良事件均经影像学复查排除了病情自然进展(新发脑梗死灶)的可能,故而考虑该情况可能与参芎葡萄糖注射液的使用有关。同时,本研究还发现治疗组的急性早期组的不良事件发生率显著高于治疗组的急性中期组,提示早于 72 h 开始的活血化瘀治疗可能是不良事件产生的主要原因。其机理可能为:脑卒中急性期,缺血的脑组织代谢异常并产生大量炎症介质与兴奋性氨基酸、血脑屏障破坏并继发脑水肿。如果在此阶段运用活血化瘀药物,虽可改善局部血液循环、加速病损局部炎症介质等有害物的廓清,从而促进修复并产生疗效,但也正是由于血脑屏障已经受损,此时扩张血管可导致渗出增加、脑水肿加剧因而产生不良事件,其机理类似于再灌注损伤^[27];缺血性脑卒中 72 h 后就进入病理分期的软化期^[9],病灶局部出现胶原增生,形成了类似于血脑屏障的初步修复^[28],因此,72 h 后进行活血化瘀扩张血管治疗不再加重渗出等损害,表现为神经系统不良事件发生率较低。

本观察结果表明:①西药改善循环治疗临床有效,但联合参芎葡萄糖注射液可提高疗效;②参芎葡萄糖注射液在缺血性脑卒中 72 h 以内开始治疗的不良事件较多,建议以 3~7 d 开始治疗为宜。

参考文献

[1]王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.
 [2]王磊.活血化瘀药治疗急性缺血性脑卒中临床观察[J].光明中医,2017,32(18):2659-2661.
 [3]孙芳芳.中医治疗方案对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损和致残结局的影响[J].中医临床研究,2019,11(14):67-69.
 [4]杨敏,肖明中.参芎葡萄糖注射液结合康复治疗脑梗死对患者神经功能缺损及日常生活能力的影响[J].中外医学研究,2018,16(27):1-3.
 [5]郑林,董永喜,谢玉敏,等.参芎葡萄糖注射液安全性试验研究[J].中国药理学通报,2015,31(6):887-888.
 [6]李森,郭远达,隋晓峰,等.评价参芎葡萄糖注射液安全性的前瞻性研究[J].中南药学,2018,16(9):1325-1328.
 [7]EDWARD C, JAUCH, JEFFREY L, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health care professionals from the American heart association/American stroke association[J].STROKE,2013(3):870-947.

[8]中华医学会神经病学分会.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.
 [9]贾建平,陈生弟.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2013:175-177.
 [10]国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断、疗效评定标准[J].陕西中医,1988,19(9):434.
 [11]国家中医药管理局.中医临床病证诊断疗效标准[S].北京:中国中医药出版社,2017:37.
 [12]张伯礼,吴勉华.中医内科学(新世纪第四版)[M].北京:中国中医药出版社,2017:127-128.
 [13]袁俊亮,张晓丹,李海英,等.smRSq 量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究[J].临床神经病学杂志,2016,29(3):161-163.
 [14]范玉华,姬晓县,蓝琳芳.国内脑卒中临床试验疗效判断方法中改良 Rankin 评分的应用现状[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(7):412-415.
 [15]中国脑梗死急性期康复专家共识组.中国脑梗死急性期康复专家共识[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(1):1-6.
 [16]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.
 [17]张艾嘉,王爽,王萍,等.缺血性脑卒中中的病理机制研究进展及中医药防治[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
 [18]张宝霞,张金生,杜梅梅,等.活血化瘀药调控干细胞旁分泌效应修复损伤脑组织作用机制的研究[J].中华中医药杂志,2015,30(1):288-292.
 [19]于潇,王贵阳,侯宇东,等.中药抗脑缺血再灌注损伤的作用及其机制的研究进展[J].中草药,2021,52(5):1471-1484.
 [20]彭玉芝,彭玉霞,闫咏梅.“化痰”法治疗脑梗死研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(11):68-71.
 [21]林英奎,吴寿兴.参芎注射液治疗缺血性脑血管疾病的疗效及机制分析[J].罕少疾病杂志,2019,26(3):64-66.
 [22]王姗姗,熊辉.参芎葡萄糖注射液对急性不完全性脑缺血的保护作用[J].中南药学,2014,12(6):541-543.
 [23]吕健,孙梦华,张成,等.参芎葡萄糖注射液治疗脑血栓形成的有效性和安全性系统评价与 Meta 分析[J].中国中药杂志,2019,44(14):2902-2913.
 [24]严澎,李文波,何玉清,等.参芎葡萄糖注射液联合奥扎格雷治疗急性脑血栓形成的疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(22):61-62.
 [25]刘宁.参芎葡萄糖注射液联合依达拉奉在脑梗死患者治疗中的应用[J].中国医药科学,2020,10(20):96-98,163.
 [26]王晶莹,谢雁鸣,刘岷,等.基于电子医疗数据的 8316 例参芎葡萄糖注射液的用药信息分析[J].世界中医药,2020,15(1):19-23.
 [27]李明航,田晓翠,安瑞娣,等.全反式维甲酸通过作用于 JNK/P38 MAPK 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注引起的血脑屏障损伤[J].中国病理生理杂志,2019,35(1):112-118.
 [28]施妙妙,季秋虹.动态对比增强磁共振评估急性脑梗死血脑屏障的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(12):1135-1136.

(收稿日期:2020-10-12)

(本文编辑:蒋艺芬)