

生脉注射液对轻中度脑梗死超时间窗 rt-PA 溶栓患者预后的影响

张卫国^{1*}, 王素洁², 刘海燕^{3#}(1.唐山市工人医院放射科, 河北唐山 063000; 2.唐山市工人医院神经内科, 河北唐山 063000; 3.唐山市工人医院CT室, 河北唐山 063000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2918-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.13

摘要 目的:探讨生脉注射液对电子计算机断层扫描(CT)指导下轻中度脑梗死超时间窗注射用阿替普酶(rt-PA)溶栓患者预后的影响。方法:168例超时间窗的轻中度脑梗死患者按随机数字表法分为对照组(84例)和观察组(84例)。对照组患者给予rt-PA(0.9 mg/kg),将使用总剂量10%的rt-PA在1 min内静脉推注入患者体内,剩余90%的药物加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注(持续时间不短于1 h),溶栓治疗24 h后行CT检查,复查确认无颅内出血后给予口服阿司匹林300 mg/d,连用10 d,后改为100 mg/d继续口服90 d,同时,酌情给予他汀类调脂药、钙拮抗药、 β 受体阻滞药、硝酸酯类药物。观察组患者在对照组治疗的基础上加用生脉注射液40 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,每天1次,连用28 d。观察两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良的Rankin评分、日常生活能力表-巴氏指数(Barthel)评分变化和溶栓治疗后48 h内症状性颅内出血情况、继发性出血情况、住院时间、术后3个月死亡情况及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者NIHSS评分、改良的Rankin评分、Barthel评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6 h、24 h、7 d后两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,且治疗24 h、7 d后观察组低于对照组;治疗3个月后两组患者改良的Rankin评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;治疗3个月后两组患者Barthel评分显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者住院时间显著短于对照组,术后3个月死亡率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗的基础上加用生脉注射液对CT指导下轻中度脑梗死超时间窗rt-PA溶栓患者预后有良好的改善作用,可降低NIHSS评分、改良的Rankin评分,提高Barthel评分,缩短住院时间,降低术后3个月死亡率,且安全性较好。

关键词 生脉注射液;轻中度脑梗死;超时间窗;注射用阿替普酶;溶栓;预后

Prognosis Effect of Shengmai Injection to the rt-PA Thrombolysis on Broadened Therapeutic Window Patients of Mild-to-moderate Cerebral Infarction

ZHANG Weiguo¹, WANG Sujie², LIU Haiyan³(1.Dept of Radiology, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2.Dept of Neurology, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 3. CT-room, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the prognosis effect of Shengmai injection to the rt-PA thrombolysis on broadened therapeutic window patients of mild-to-moderate cerebral infarction under the guidance of computer tomography(CT). **METHODS:** 168 patients with mild-to-moderate cerebral infarction were randomly divided into control group (84 cases) and observation group (84 cases). Control group received rt-PA (0.9 mg/kg), and 10% of the total rt-PA was mixed and injected into patients within 1 min, the rest 90% adding into 250 ml 0.9% Sodium chloride injection (no less than 1 h), CT was performed after 24 h thrombolytic therapy, and the patients with no intracerebral hemorrhage in re-examination received 300 mg/d aspirin for 10 d, then 100 mg/d for 90 d, and appropriate statins, calcium antagonists, β -blockers and nitrates; observation group additionally received 40 ml Shengmai injection, adding into 250 ml 5% Glucose injection, intravenous infusion, once a day, for 28 d. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Rankin score, daily living-Barthel Index (Barthel) score, rate of symptomatic intracranial hemorrhage, rate of secondary hemorrhage, hospitalization time, 3-month postoperative mortality and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** Before treatment, there were no significant differences in the NIHSS score, Rankin score and Barthel score ($P>0.05$). The NIHSS score in 2 groups after 6 h, 24 h and 7 d were significantly lower than before, and observation group was lower than control group after 24 h and 7 d; Rankin score after 3 months was significantly lower than before, and observation group was lower than control group; Barthel score after 3 months was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, The differences were statistically significant ($P<0.05$). The hospitalization time in observation group was significantly shorter than in control group, and 3-month postoperative mortality was significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. **CONCLUSIONS:** Based on conventional treatment, Shengmai injection has improvement in the rt-PA intravenous thrombolysis on broadened therapeutic window patients of mild-to-moderate cerebral infarction under the guidance of CT, it can reduce NIHSS score and Rankin score, increase Barthel score, shorten hospitalization time and reduce the 3-month postoperative mortality, with good safety.

* 副主任医师。研究方向:放射影像诊断。电话:0315-3722272。
E-mail:lelege1970@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:神经内科疾病。E-mail:
15932518118@163.com

KEYWORDS Shengmai injection; Mild-to-moderate cerebral infarction; Beyond the optimal time-window; rt-PA thrombolysis; Thrombolytic; Prognosis

急性脑梗死具有高致残率和高致死率的特点,严重威胁人类生命健康。虽然脑梗死发生的6 h内是最佳治疗时间^[1],但部分患者因多种原因而错失了该时段。目前,治疗超时间窗脑梗死的最佳方法仍然是采用注射用阿替普酶(rt-PA)溶栓法^[2],但部分患者达不到临床预期的效果,且预后较差。因此,如何提高rt-PA溶栓效果和改善患者的预后是临床研究的重点。生脉注射液是一种由红参、麦冬、五味子3种中药制成的注射液,具有益气养阴、复脉固脱的功效,临床主要用于心悸、气短和四肢厥冷等证的治疗。近年来,多项研究表明,生脉注射液对急性脑梗死患者具有很好的临床作用^[3-4]。基于以上背景,本研究选取超时间窗的轻中度脑梗死患者为对象,在电子计算机断层扫描(CT)指导下观察生脉注射液对rt-PA溶栓预后的影响,以期为临床治疗超时间窗轻中度脑梗死提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年3月—2015年3月我院收治的168例超时间窗的轻中度脑梗死患者,采用随机数字表法分为对照组(84例)和观察组(84例)。对照组男性39例、女性45例,中位年龄为65.0岁,发病时间中位数为10.5 h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分中位数为10.5分,日常生活能力表-巴氏指数(Barthel)评分中位数为40.5分。观察组男性41例、女性43例,中位年龄为67.5岁,发病时间中位数为11.0 h,NIHSS评分中位数为11.0分,Barthel评分中位数为41.5分。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

参考2008年《欧洲急性卒中标准》^[5]和2010年《中国脑血管病防治指南》^[6],纳入标准:(1)轻中度脑梗死者(NIHSS评分 ≤ 15 分);(2)发病在6~12 h之间者;(3)CT检查结果显示,两侧脑血流量(CBF)比值在0.21~0.35之间,提示有缺血半暗带区者;(4)年龄在18~80周岁之间者;(5)血压在180/100 mm Hg(1 mmHg=0.133 kPa)以下者;(6)患者家属自愿参加并签署知情同意书者。排除标准:(1)CT检查发现高密度病灶,确定脑内出血,且CT评价无缺血半暗带区者;(2)近3个月内有头颅外伤者;(3)近3周内有胃肠道或泌尿道出血者;(4)近3个月内有脑梗死或心肌梗死,但不包括陈旧小腔隙梗死者;(5)伴有活动性出血、外伤或骨折的患者;(6)曾接受过口服抗凝药物治疗,且国际标准化比值 > 1.5 者;(7)48 h内接受过肝素治疗的患者;(8)血小板计数 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$,血糖 < 2.8 mmol/L,血细胞比容 $< 25\%$ 者;(9)合并心、肾、肝功能不全或者其他严重疾病,如糖尿病、肿瘤等。

1.3 方法

1.3.1 CT扫描方法 所有患者的溶栓治疗均在CT扫描指导下进行。选定大脑前、中、后动脉血管供应的基底节层面,通过静脉团注法注入50 ml碘造影剂,对选定的层面进行单层扫描。获取脑观测区内的动态时间-密度曲线以后,采用灌注CT软件计算CBF比值,若CBF比值为0.21~0.35,提示有缺血半暗带区。

1.3.2 溶栓治疗方法 对照组患者参照《重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性脑卒中临床应用共识(2012版)》^[7]对患者进行CT指导下溶栓治疗。rt-PA(商品名:爱通立,德国Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co., KG,规格:

50 mg/瓶,批准文号:S20110051)的常规使用剂量为0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg。将使用总剂量10%的rt-PA在1 min内静脉推注入患者体内,剩余90%的药物加入0.9%氯化钠注射液250 ml中静脉滴注,持续滴注时间不短于1 h。采用rt-PA溶栓治疗的患者24 h内禁止服用抗凝药物或者抗血小板聚集的药物。溶栓治疗24 h后行CT检查,复查确认无脑内出血后给予口服阿司匹林300 mg/d,连续服用10 d,后改为100 mg/d继续服用90 d。同时,酌情给予他汀类调脂药、钙拮抗药、 β 受体阻滞药或硝酸酯类药物。观察组患者在对照组治疗的基础上加用生脉注射液(江苏苏中药业集团,规格:5 ml/瓶,批准文号:Z32021055)40 ml加入5%葡萄糖注射液250 ml中静脉滴注,每天1次,连续用28 d。

1.4 观察指标

1.4.1 观察患者治疗前后NIHSS评分 在患者溶栓治疗前和治疗6 h、24 h、7 d后进行NIHSS评分,以评价患者神经功能缺失症状。该评分共12条(14项),每项评分0~2或0~3分,分值越高代表神经功能缺失越严重。两组患者的NIHSS评分采用中位数表示。

1.4.2 观察患者治疗前后改良的Rankin和Barthel评分 在溶栓治疗3个月对患者进行改良的Rankin和Barthel评分,以对其预后进行评价。改良的Rankin评分量表分为6个等级,0级:完全无症状;1级:有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活;2级:轻度残疾,不能完成所有活动,但能独立完成自己的日常事务;3级:中度残疾,行走、吃饭、穿衣等可依靠辅助工具完成,其他复杂任务需要帮助才能完成;4级:重度残疾,需要帮助才能完成行走、吃饭等简单任务;5级:严重残疾,卧床并二便失禁。Barthel评分量表是评价患者独立生活能力的权威量表,该量表包含10项指标,每项3~4个等级,相邻等级间相差5分。Barthel总分100分,分值越高表示患者的独立生活能力越好。两组患者Barthel评分采用中位数表示。

1.4.3 其他指标观察 记录两组患者溶栓治疗后48 h内症状性颅内出血及继发性出血的病例数,并记录两组患者的住院时间、术后3个月死亡的病例数。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。两个独立样本的中位数采用非参数检验;两个独立样本的等级资料采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

治疗前,两组患者NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6 h、24 h、7 d后两组患者NIHSS评分显著低于同组治疗前,且治疗24 h、7 d后观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后改良的Rankin评分比较

治疗前,两组患者改良的Rankin评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后两组患者改良的Rankin评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者治疗前后Barthel评分比较

治疗前,两组患者Barthel评分比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。治疗3个月后两组患者Barthel评分显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表1 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

Tab 1 Comparison of NIHSS score between 2 groups before and after treatment

组别	n	NIHSS评分,分			
		治疗前	治疗后6h	治疗后24h	治疗后7d
对照组	84	10.5	9.5*	8.0*	7.0*
观察组	84	11.0	9.0*	7.0**	5.5**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

表2 两组患者治疗前后改良的Rankin评分比较(例)

Tab 2 Comparison of Rankin score between 2 groups before and after treatment(case)

组别	n	Rankin评分分级	治疗前	治疗3个月后*
			对照组	84
		1级	1	21
		2级	16	21
		3级	41	20
		4级	24	15
		5级	2	1
观察组*	84	0级	0	10
		1级	1	29
		2级	15	19
		3级	41	16
		4级	25	10
		5级	2	4

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group after treatment, ** $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后Barthel评分比较(分)

Tab 3 Comparison of Barthel score between 2 groups before and after treatment(score)

组别	n	Barthel评分	
		治疗前	治疗3个月后
对照组	84	40.5	55.0*
观察组	84	41.5	64.5**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.4 两组患者其他指标比较

观察组患者住院时间显著短于对照组、术后3个月死亡率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后48h内症状性颅内出血发生率、继发性出血发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者其他指标比较

Tab 4 Comparison of other indexes between 2 groups

组别	n	治疗后48h内症状性颅内出血,例(%)	继发性出血,例(%)	住院时间,d	术后3个月死亡,例(%)
对照组	84	4(4.76)	4(4.76)	16.77±3.45	5(5.59)
观察组	84	5(5.95)	3(3.57)	13.56±2.68*	2(2.38)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

溶栓治疗超时间窗急性脑梗死的前提是患者脑中具有可逆性缺血半暗带区,因此在进行治疗前,需采用CT和磁共振成像(MRI)等方法确定是否存在缺血半暗带区。与MRI比较,CT具有快速、经济、设备普及等优点,因而CT指导下的溶栓治疗是目前最常用的方法^[8]。

生脉注射液是一种中药复方制剂,临床一直广泛用于心悸、四肢厥冷等证的治疗,但近年来发现其对脑缺血病也具有治疗作用。方中红参中的人参皂苷能促进前列腺素的合成,抑制血栓素的生成,发挥抑制血栓形成的作用;麦冬可消除自由基,五味子可抑制脂质过氧化,从而可改善脑中微血管循环、抑制血栓形成^[9]。同时,生脉注射液还能通过扩张血管而发挥抗脑缺血的作用^[10]。

本研究结果提示,在常规治疗基础上加用生脉注射液对CT指导下轻中度脑梗死超时间窗rt-PA溶栓患者的预后改善作用,能降低NIHSS评分、改良的Rankin评分和提高Barthel评分,同时缩短住院时间,降低术后3个月死亡率,且安全性较好。由于本研究纳入样本量较小,观察时间较短,此结论尚需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陈翠荣,赵振国,周媛.轻中度急性脑梗死MRI指导下超时间窗静脉溶栓治疗的研究[J].卒中与神经疾病,2014,21(6):330.
- [2] 王海嵘,刘佳福,刘鸣,等.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死不同时间窗疗效的比较[J].内科学理论与实践杂志,2012,7(1):42.
- [3] 肖雁,唐冬良,江拥军.生脉注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J].人民军医,2005,48(9):501.
- [4] 刘芳,贺海霞,周德生.生脉注射液联合血管通注射液治疗急性脑梗死的有效性及其安全性分析[J].中医药导报,2015,21(8):60.
- [5] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1317.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组指南协作组.2010中国急性缺血性卒中诊治指南[J].中华神经科杂志,2010,43(2):146.
- [7] 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性脑卒中专家共识组.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性脑卒中临床应用共识:2012版[J].中华内科杂志,2012,51(12):1006.
- [8] 刘世丽,冷静,孙华山.CT灌注成像在急性缺血性脑卒中rt-PA溶栓中的指导意义[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(2):148.
- [9] 易玉新,杨宇,屈晓冰.生脉注射液治疗老年脑梗死临床疗效及作用机制探讨[J].中国中西医结合杂志,2003,23(1):10.
- [10] 徐淑华,刘生友.生脉注射液的药理作用研究进展[J].中国药事,2010,24(4):405.

(收稿日期:2015-12-06 修回日期:2016-03-24)

(编辑:张静)