

重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓联合安宫牛黄丸治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性研究

王进华 段婷婷 杨铭 张承亮

温州医科大学附属衢州医院(衢州市人民医院)神经内科,浙江衢州 324000

通信作者:张承亮, Email: qzthumb@163.com

【摘要】目的 观察安宫牛黄丸联合重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者临床疗效的影响。**方法** 选择2019年9月至2021年6月在温州医科大学附属衢州医院治疗的112例AIS患者作为研究对象。按随机原则将患者分为观察组和对照组,每组56例。两组均给予基础治疗,对照组在基础治疗的同时加用rt-PA;观察组在对照组基础上给予安宫牛黄丸每次1丸、每日1次,两组均治疗14d。比较两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、临床疗效和不良反应发生率的差异。**结果** 随着治疗时间延长,两组NIHSS评分均较溶栓后即刻降低,以观察组的降低程度更显著,且出院时观察组NIHSS评分明显低于对照组(分:3.94±2.81比6.33±4.17, $P < 0.05$)。观察组总有效率和预后良好率均明显高于对照组[总有效率:94.64%(53/56)比76.79%(43/56),预后良好率:66.07%(37/56)比41.07%(23/56),均 $P < 0.05$]。观察组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义[23.2%(13/56)比19.6%(11/56), $P > 0.05$]。**结论** 对于AIS患者采用安宫牛黄丸联合rt-PA治疗有利于恢复神经功能,且安全有效。

【关键词】 重组组织型纤溶酶原激活剂; 安宫牛黄丸; 急性缺血性脑卒中

基金项目:浙江省医学会临床科研基金项目(2021ZYC-A210)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.006

Study on clinical efficacy and safety of recombinant tissue-type plasminogen activator intravenous thrombolysis combined with Angong Niu Huang pill in treatment of patients with acute ischemic stroke

Wang Jinhua, Duan Tingting, Yang Ming, Zhang Chengliang

Department of Neurology, Quzhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University (Quzhou People's Hospital), Quzhou 324000, Zhejiang, China

Corresponding author: Zhang Chengliang, Email: qzthumb@163.com

【Abstract】Objective To observe the effect of Angong Niu Huang pill combined with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) on clinical efficacy for treatment of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 112 AIS patients who were treated in Quzhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University from September 2019 to June 2021 were selected as the study subjects. The patients were randomly divided into an observation group and a control group, with 56 cases in each group. Both groups were given basic treatment, while the control group was given rt-PA at the same time of applying basic treatment; on the basis of the control group, the observation group was given Angong Niu Huang pill one pill each time, once a day, and both groups were treated for 14 days. The differences in National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS) score, clinical effect and adverse reaction rate between the two groups before and after treatment were compared. **Results** With the prolongation of treatment time, the NIHSS scores of both groups decreased immediately after thrombolysis, especially in the observation group, and the NIHSS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group at discharge (3.94±2.81 vs. 6.33±4.17, $P < 0.05$). The total effective rate and the good prognosis rate of the observation group were significantly higher than those of the control group [total effective rate: 94.64% (53/56) vs. 76.79% (43/56), good prognosis rate: 66.07% (37/56) vs. 41.07% (23/56), both $P < 0.05$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group [23.2% (13/56) vs. 19.6% (11/56), $P > 0.05$]. **Conclusion** For AIS patients, Angong Niu Huang pill combined with rt-PA is safe and effective, which is beneficial to the recovery of neurological function.

【Key words】 Recombinant tissue-type plasminogen activator; Angong Niu Huang pills; Acute ischemic stroke

Fund program: Clinical Scientific Research Fund Project of Zhejiang Medical Association of China (2021ZYC-A210)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.006

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)会导致患者出现残疾或死亡,目前医学上将AIS归纳为仅次于缺血性心脏疾病的第一位死亡病因,从目前的发病情况来看,我国是当前世界上脑卒中流

行及潜在发病较为严重的国家之一,且针对AIS的治疗方法比较有限^[1-3]。根据相关理论,人体脑组织在持续性供血障碍后内部将形成核心坏死区及其周围的缺血半暗带,其中缺血半暗带还未完全坏

死,处于功能沉默状态,但随着时间的推移,将逐渐由可逆性损伤转变为不可逆性,因此早期积极进行溶栓治疗,恢复血管再通是治疗 AIS 的关键。欧美国家的调查研究指出,即使经过积极的溶栓治疗,仍有 50% 的患者未能从中获益,其主要原因是血管开通后再闭塞,引起神经功能缓解后再次回到溶栓前状态^[4]。我国卒中指南指出:针对 AIS,溶栓后 24 h 内最重要的禁忌证是抗栓治疗^[5]。这就导致溶栓后 24 h 内为治疗的空白期,即使患者症状进一步加重,临床医师所能用到的治疗药物也很有限。因此,探索溶栓后 24 h 内针对 AIS 治疗的有效药物成为当前研究的热点。安宫牛黄丸属传统的中医急救药物,对脑卒中、颅脑损伤、高热、惊厥等疾病有确切疗效^[6]。基于此,本研究探讨安宫牛黄丸、重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)联合治疗对 AIS 患者的临床疗效的影响,以期为 AIS 的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2019 年 9 月至 2021 年 6 月本院收治的 112 例 AIS 患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5]中 AIS 的诊断标准;②于发病 4.5 h 内进行溶栓治疗;③患者知情并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:①药物不耐受者;②合并严重器官功能损伤或恶性肿瘤者;③妊娠期妇女;④存在溶栓禁忌证者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:2016-084-01),对患者采取的治疗或检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组:按 1:1 的比例将患者随机分为观察组和对照,每组 56 例。

1.3 治疗方法:对照组给予 rt-PA(每支 50 mg)静脉溶栓治疗,总剂量 0.9 mg/kg,总剂量的 10% 在 1 min 静脉推注(静推),剩余 90% 在 1 h 持续微泵注射。溶栓 24 h 后两组均复查头颅 CT,如无出血转化,给予调控血糖和血压及抗栓等基础治疗。在此基础上,观察组加用安宫牛黄丸,每次 1 丸,每日

1 次,两组均连续治疗 14 d。

1.4 观察指标:①比较两组基本资料〔包括性别、年龄、既往史、吸烟史、单纯后循环脑梗死,以及入院时、溶栓后即刻、溶栓后 24 h、出院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke scale, NHISS)评分〕的差异。NHISS 评分总分为 0~42 分,分值越低,神经损伤越轻,其中临床疗效评定参照《中国脑梗死中西医结合诊治指南 2017》^[7]:NIHSS 评分下降 85% 及以上为显效,下降 30%~85% 为有效,其余为无效;②不良事件,包括颅内出血、肝肾功能损伤、腹泻、皮疹、死亡等的发生情况;③采用 90 d 改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分评价临床疗效。其中 0~1 分代表预后良好,2 分及以上代表预后不良。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)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 两组一般资料比较(表 1):两组性别、年龄、既往史、吸烟史、单纯后循环脑梗死、入院时 NHISS 评分、血脂异常等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

2.2 两组患者治疗前后 NHISS 评分比较(表 2):溶栓后即刻两组 NHISS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),溶栓后 24 h 起两组 NHISS 评分均较溶栓后即刻明显降低(均 $P < 0.05$)。出院时观察组 NHISS 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。

组别	例数(例)	NHISS 评分(分)		
		溶栓后即刻	溶栓后 24 h	出院时
对照组	56	10.78 ± 5.12	8.23 ± 6.55 ^a	6.33 ± 4.17 ^a
观察组	56	11.23 ± 5.38	7.12 ± 4.06 ^a	3.94 ± 2.81 ^{ab}

注:与溶栓后即刻比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 两组患者出院时临床疗效及预后情况比较(表 3):观察组总有效率和预后良好率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.4 两组患者不良事件发生率比较(表 4):两组颅

表 1 不同治疗方法两组 AIS 患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别〔例(%)〕		年龄(岁)〔例(%)〕	高血压〔例(%)〕	糖尿病〔例(%)〕	冠心病〔例(%)〕	吸烟史〔例(%)〕	单纯后循环脑梗死〔例(%)〕	入院时 NHISS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	血脂异常〔例(%)〕
		男性	女性								
对照组	56	33	23	69.43 ± 5.51	28(50.00)	31(55.35)	15(26.79)	36(64.29)	22(39.29)	13.76 ± 6.32	44(78.57)
观察组	56	34	22	68.55 ± 6.42	30(53.57)	33(58.93)	13(23.21)	34(60.71)	24(42.86)	12.06 ± 8.06	45(80.35)

内出血、肝肾功能损伤、腹泻、皮疹、死亡等不良反应发生率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 不同治疗方法两组 AIS 患者临床疗效及预后良好率比较

组别	例数 (例)	显效 [(例)(%)]	有效 [(例)(%)]	无效 [(例)(%)]	总有效率 [% (例)]	预后良好率 [% (例)]
对照组	56	12(21.4)	31(55.4)	13(23.2)	76.79(43)	41.07(23)
观察组	56	15(26.8)	38(67.8)	3(5.4)	94.64(53) ^a	66.07(37) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

表 4 不同治疗方法两组 AIS 患者不良事件发生情况比较

组别	例数 (例)	不良事件[(例)(%)]						不良事件发生 率[% (例)]
		颅内 出血	肝功能 损伤	肾功能 损伤	腹泻	皮疹	死亡	
对照组	56	2(3.57)	3(5.36)	1(1.79)	1(1.79)	3(5.36)	1(1.79)	11(19.6)
观察组	56	1(1.79)	4(6.06)	2(3.57)	2(3.57)	2(3.57)	2(3.51)	13(23.2) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

在早期临床治疗中,血管再通是治疗 AIS 的关键措施,其中 rt-PA 对于恢复血管再通具有良好疗效。但根据临床研究结果,rt-PA 治疗在 AIS 患者发病 4.5 h 内的治疗获益率仅为 12%~25%,特别是大血管闭塞获益率更低,仅为 13%~18%^[8],表明单独使用 rt-PA 进行溶栓治疗效果不太明显。国外指南也提出,在溶栓后 24 h 内禁止使用抗栓药物治疗,但 AIS 神经功能恶化恰恰多数发生在发病 24 h 内^[9]。因此,溶栓 24 h 内为药物治疗 AIS 的空白期,临床上至今鲜见 AIS 溶栓 24 h 内的有效治疗药物。本研究探讨安宫牛黄丸对 AIS 患者临床疗效的影响。根据中医学观点,AIS 相当于中风,常因元气大伤、脑窍闭阻、瘀血、风痰瘀阻而发病,在临床上以活血通络、化痰祛瘀为治疗原则。安宫牛黄丸具有清热解毒、镇惊化痰开窍的功效,多用于临床中风患者的治疗,为“凉开三宝”之一。研究显示,安宫牛黄丸具有抗炎、减轻脑水肿、神经保护等作用^[10]。亦有研究表明,安宫牛黄丸能有效延缓患者的脑细胞死亡时间,延长 AIS 治疗窗口,可避免脑细胞死亡所致偏瘫、痴呆等不良后遗症的发生^[11]。这些研究均证实安宫牛黄丸对急性脑卒中特别是出血性脑卒中的疗效显著。但对于 AIS 的治疗,特别是 rt-PA 静脉溶栓后与安宫牛黄丸的联合治疗研究少。

本研究表明,溶栓后立即使用安宫牛黄丸,并没有降低溶栓 24 h 后 NHSS 评分,考虑可能与样本量较小有关,也可能与安宫牛黄丸的药理学作用有关,推测安宫牛黄丸对于脑卒中急性期血栓溶解、血管

再通方面作用较小。但在之后的脑卒中功能恢复过程中,本研究结果表明,观察组出院时 NHSS 评分较对照组明显降低,总有效率及 90 d 预后良好率较对照组明显升高,提示安宫牛黄丸对神经功能的恢复疗效确切。这与安宫牛黄丸具有调节血管内皮功能,改善脑组织血流灌注,保护脑细胞等的的作用有关。对于联合用药,本研究结果提示,观察组和对照组安全性良好。众所周知,使用 rt-PA 溶栓治疗,有 5% 左右的出血并发症,其中最严重和危及生命的是颅内出血,使用安宫牛黄丸联合治疗并未增加并发症的发生率^[12],说明 rt-PA 联合安宫牛黄丸治疗 AIS 是安全的。

综上所述,rt-PA 溶栓联合安宫牛黄丸治疗 AIS 安全有效,可降低患者出院时的 NHSS 评分,改善预后。下一步将通过随访研究安宫牛黄丸对降低 AIS 患者复发率是否有一定作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王涛,文仁英,李国辉,等.经桡动脉与经股动脉介入途径接触性溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(2):138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.02.005.
- [2] 巩利英,张桂茹.阿替普酶联合尤瑞克林治疗急性脑梗死中的疗效评估[J].中华急诊医学杂志,2019,28(6):784-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.026.
- [3] 余颜,龙须,邓常清,等.中风 II 号方对急性脑梗死患者血管内皮损伤及炎症反应的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2021,28(6):653-657. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.002.
- [4] Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis[J]. Stroke, 2009, 40(7): 2438-2441. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.552547.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [6] 世界中医药学会联合会急症专业委员会,中国医师协会急诊医师分会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,等.安宫牛黄丸急重症临床应用专家共识[J].中国急救医学,2019,39(8):726-730. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.08.003.
- [7] 中国中西医结合学会神经科专业委员会.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144. DOI: 10.7661/j.cjim.20171221.483.
- [8] 裔雅萍,林燕,刘焯,等.急性缺血性脑卒中患者急诊快速时效管理体系的构建及其效果观察[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(6):709-712. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.06.019.
- [9] Schellinger PD, Köhrmann M. Current acute stroke trials and their potential impact on the therapeutic time window [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(2): 169-177. DOI: 10.1586/ern.11.198.
- [10] Shen JG. Clinical efficacy and therapeutic mechanisms of traditional chinese medicine for neuroprotection and neurogenesis in stroke treatment [J]. Digital Chin Med, 2018, 1(3): 191-197.
- [11] 郑芳昆,龙登毅,贝箐,等.安宫牛黄丸联合常规治疗对急性脑梗死恢复期患者的临床疗效[J].中成药,2021,43(2):381-384. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.015.
- [12] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, 等.急性缺血性卒中静脉阿替普酶溶栓后出血转化的治疗和结局:美国心脏协会/美国卒中协会科学声明 [J].中国脑血管病杂志,2018,15(7):386-392. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2018.07.012.

(收稿日期:2022-03-21)