黄芪注射液联合 rt-PA 治疗急性缺血性脑卒中的临床研究

陈 刚

(湖北省黄石市中医医院急诊科 435002)

摘要:目的 探讨黄芪注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓对急性缺血性卒中患者的灌注 CT 检查结果以及脑梗死出血性转化(HT)发生的影响。方法 对 2013 年 5 月至 2014 年 7 月因急性缺血性卒中发病 6 h 内入院的 54 例患者进行回顾性分析,根据不同治疗方法分为 rt-PA 静脉溶栓治疗组($n=24$)和黄芪注射液联合 rt-PA 组($n=30$)两组。收集两组患者部分临床资料,并对所有患者溶栓前及溶栓后 24 h 进行头部 CT 灌注检查计算出相对脑血流量(rCBF)、脑血容量(rCBV)、脑血管表面通透性(rPS)数值以及根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)计算患者评分,另外收集 2 周内发生 HT 的患者例数,最后统计分析两组间治疗前后 rCBF、rCBV、rPS、NIHSS 评分的差值以及治疗 2 周内 HT 发生的病例数有无差别。结果 黄芪注射液联合 rt-PA 组灌注 CT 参数的 rCBF、CBV、rPS 以及 NIHSS 评分治疗前后的差值均高于 rt-PA 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组 2 周内 HT 的发生例数差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 黄芪注射液联合 rt-PA 能明显增加急性脑缺血卒中患者的脑部血流情况,同时减轻脑血管表面通透性,进而改善患者预后。

关键词:脑卒中; 黄芪; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.024 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)14-1970-03

Effect of combination of astragalus injection with recombinant tissue plasminogen activator for the patients with acute ischemic stroke

CHEN Gang

(Department of Emergency, Chinese Medicine Hospital of Huangshi, Huangshi, Hubei 435002, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of combination of astragalus injection with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on the result of CT perfusion and the occurrence of hemorrhagic transformation (HT) in acute ischemic stroke patients. **Methods** A total of 54 patients with acute ischemic stroke clinically confirmed within 6 h were retrospectively analyzed. According to two different treatment, 54 cases were divided into rt-PA group ($n=24$) and astragalus injection combined with rt-PA group ($n=30$). Partial clinical data, CT perfusion parameters about relative cerebral blood flow (rCBF), relative cerebral blood volume (rCBV), relative permeability surface (rPS) and NIHSS scores before and after thrombolytic therapy within 24 h were collected. The number of HT cases occurred in two weeks was also recorded. Then the clinical data, the baseline NIHSS scores, the change of the rCBF, rCBV, rPS, NIHSS scores and the incidence rate of HT were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in clinical data and the base NIHSS scores before the treatment between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the change of rCBF, rCBV, rPS and NIHSS scores in astragalus injection combined with rt-PA group were significantly higher than that of rt-PA group ($P<0.05$). While there was no difference in the incidence rate of HT between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Astragalus injection combined with rt-PA can improve the cerebral blood supply of the patients with acute ischemic stroke, meanwhile it can reduce permeability of cerebral vascular surface, which consequently improve the prognosis.

Key words: stroke; astragalus; recombinant tissue plasminogen activator; intravenous thrombolysis

急性缺血性脑卒中的世界范围内导致患者致死致残的主要原因,目前的治疗方案无法令人满意的主要原因是由于患者接受治疗时间一般都超过了相对建议治疗时间窗^[1]。作为美国食品与药品监督管理局唯一认可的治疗药物,重组组织型纤维原激活剂(rt-PA)的建议治疗时间窗一般认为在发病内 3 h^[2],另外一些国家认为 4.5 h 内就应进行溶栓治疗^[3],而国内一般对尿激酶使用时间建议为在 6 h 内^[4]。另外大量基础研究以及临床研究证明,如果超过时间窗继续使用溶栓治疗会有明显血管以及神经毒性作用^[5],更严重的是即使有部分患者在合适的治疗时间窗内得到治疗,也会出现脑水肿以及脑梗死出血性转化,所以据统计全球目前只有约不到 5% 的患者能得到 rt-PA 治疗,而国内几乎不到 2%^[6]。目前临床以及实验研究

均在探索血管再通与神经保护等联合治疗方案,借此扩宽 rt-PA 的使用范围,而这对改善患者预后,加强其血管再通作用,最大限度地发挥 rt-PA 的治疗效果,延长溶栓时间窗等都都有着积极的意义^[7]。本研究回顾性分析本院 54 例急性缺血性脑梗死患者不同治疗方案对其脑部血流情况和脑血管表面通透性以及出血性转化(HT)发生的影响,初步探讨黄芪注射液联合 rt-PA 静脉溶栓的临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共收集 2012 年 3 月至 2014 年 8 月本院住院的急性脑梗死患者 68 例,剔除 9 例临床资料不完整的患者、5 例治疗过程中和随访期间(3 个月内)死亡的患者,共纳入研究对象 54 例。其中患者的一般资料包括性别、年龄、是否合并高

血压、糖尿病、房颤等病史等。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:病例诊断均符合 2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[8]以及 rt-PA 溶栓治疗标准,主要包括年龄为 18~75 岁,无昏迷等意识障碍,CT 检查无颅内出血以及大面积梗死灶,皆为首次发作且卒中症状时间超过 1 h,入院时发病时间不超过 6 h,患者或家属对检查和治疗知情同意并签字。排除标准:既往蛛网膜下腔出血病史;近 3 月有脑外伤史、胃肠道出血或者尿路出血,1 月内曾行外科手术治疗;伴有严重心肝疾病,肾功能不全以及严重的糖尿病,体格检查时发现急性出血或者外伤性骨折;口服抗凝药物以及国际标准化比率(INR)大于 1.5,血糖低于 2.7 mmol/L,血压收缩压高于 180 mm Hg,舒张压高于 100 mm Hg,妊娠以及精神疾病无法交流的患者。

1.3 分组及治疗方法 rt-PA 组共 24 例,予以 0.9 mg/kg 的总量溶于 50 mL 生理盐水后取 5 mL 静脉缓慢推注,1 min 内推完,剩余的 40 mL 液体予以输液泵静脉滴注,1 h 完成。黄芪注射液联合 rt-PA 组共 30 例,在 rt-PA 治疗基础上,用 40 mL 黄芪注射液加入 5% 葡萄糖注射液 250 mL(糖尿病患者予以生理盐水)中进行静脉滴注,每日 1 次,共治疗 2 周。两组患者均以内科常规治疗为基础,包括吸氧,营养支持,维持水电解质平衡;控制体温、血糖、血压以及颅内压、营养神经;抗感染以及保护胃黏膜治疗。

1.4 监测指标 所有患者在治疗 24 h 前后均进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分以及灌注 CT 检查。CT 灌注成像采用 Philips 螺旋 CT,高压注射器经患者肘前静脉注射碘海醇(30 mg/mL)50 mL,利用 Perfusion 3 软件对感兴趣区域(ROD)进行脑血流(CBF)、脑血容量(CBV)以及脑血管表面通透性(PS)的测量,取平均值作为病变区的各参数的绝对值,并用镜面法在病变对侧测定正常区域的各相应值,相应计算出病侧/健侧的相对参数 rCBF、rCBV、rPS 的具体数值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,患者评分资料以及相关计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,不同组间治疗前后指标差异比较采用协方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 两组间发病年龄、性别、基础 NIHSS 分值以及合并基础疾病,入院时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较

指标	rt-PA 组 (n=24)	黄芪联合组 (n=30)	t/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67 ± 13.3	69 ± 12.1	11.20	0.564
男性/女性(n/n)	14/10	13/17	1.20	0.206
基础 NIHSS 分值(分, $\bar{x} \pm s$)	15.4 ± 5.3	14.9 ± 4.3	5.32	0.634
合并高血压(n)	15	18	0.35	0.851
合并糖尿病(n)	3	5	0.18	0.668
合并房颤(n)	6	5	0.57	0.550
入院时间(h, $\bar{x} \pm s$)	4.6 ± 3.1	4.1 ± 2.4	0.43	0.534

2.2 治疗前后 CT 灌注检查参数以及 NIHSS 改变 黄芪注射液联合 rt-PA 组灌注 CT 参数的 CBF、CBV、PS 以及 NIHSS 评分治疗前后的差值均高于 rt-PA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两周后,rt-PA 组并发 HT 有 4 例,黄芪联合组有 2 例,两组比较差异无统计学意义($P = 0.245$)。

表 2 两组患者治疗前后 CT 灌注参数 NIHSS 改变的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	rt-PA 组(n=24)		黄芪联合组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
NIHSS(分)	15.4 ± 5.3	11.3 ± 3.3	14.9 ± 4.3	9.2 ± 4.1
CBF(mL/g)	0.81 ± 0.25	1.15 ± 0.54	0.89 ± 0.32	1.97 ± 0.54
CBV(mL/g)	1.21 ± 0.99	2.31 ± 1.19	1.05 ± 0.95	3.35 ± 1.37
PS[mL/(g · min)]	8.43 ± 4.97	5.43 ± 2.38	9.17 ± 5.34	3.43 ± 1.65

3 讨 论

中国古代医家认为“中风病”的本质为正气虚,其后继感风、火、痰、气、瘀导致发病。气虚血瘀,脉络受阻为其的主要病机,气虚为本,血瘀痰浊贯穿于疾病始终。而黄芪被成为补药之长,善补气促血行,能益气养元,扶正祛邪故被广泛运用于“中风病”临床。另外基础实验研究中发现黄芪还具有降低兴奋性氨基酸毒性、抑制神经细胞凋亡^[9]、抗氧化、清除自由基、保护脑血屏障作用^[10],故被认为是与 rt-PA 联合治疗急性缺血性卒中的合适药物选择。

目前中国卒中中患者发病率约以每年 8.7% 的速度增长,世界卫生组织预测未来 30 年仍会按照此增长速度继续增加^[11]。但现阶段临床治疗方式与理想状态下的静脉溶栓治疗目标仍遥不可及,因为虽然静脉溶栓能提高急性脑梗死患者的临床预后,但会同时将 HT 的风险提高约 50% 以上,继而临床上关于急性脑梗死 HT 风险评估会对临床静脉溶栓治疗的进行产生明显影响。如何正确合适的对 HT 风险评估,又不被其所束缚,积极寻求中西医结合方法减少 rt-PA 治疗副作用,恢复血管再通以及提高患者生活质量是以后各类联合治疗卒中研究的侧重点。

CT 灌注成像相对于 PET 以及 MRI 等检查具有简便快捷、经济等优势^[12],CBF、CBV 图能精确反映梗死区域的血运情况,而 PS 则为监测脑血管屏障损坏的常用指标,以上指标与正常对应区域的相对值 rCBF 和 rCBV 为脑部血流情况的重要血流动力学参数^[13],有研究发现根据 rCBF 和 rCBV 比值下降的程度可以提前判断脑梗死的预后^[14],另外发现在脑梗死发生之前会出现 rCBF 和 rCBV 下降。所以本次研究利用 CT 灌注所测且重复性好的测得的 rCBF、rCBV、rPS 参数值为指标,对黄芪注射液联合 rt-PA 的治疗方案进行研究,研究结果显示早期黄芪注射液联合 rt-PA 能明显改善急性脑梗死患者的梗死区域的脑部血流情况和脑血管表明通透性。有研究虽然证实脑血管渗透性可用来预测 HT 的发生^[15],但本次研究未发现黄芪注射液联合 rt-PA 未能明显减少 2 周内并发 HT 的患者数目,其原因可能与与本次研究的样本过少以及没有对高血压、糖尿病、房颤等 HT 常见发生危险因素进行相关性研究有关,所以未来应在扩大样本,排除各类临床因素的干扰情况下进一步对黄芪注射液联合 rt-PA 对(下转第 1974 页)

- 病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 179-182.
- [2] Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: a prospective pilot study [J]. United European Gastroenterology J, 2013, 1(5): 368-374.
- [3] 王新颖, 王中秋, 徐萍, 等. 老年结直肠癌患者的肠道菌群检测结果分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(4): 226-229.
- [4] 陈念, 莫阳, 冷大跃, 等. 老年结直肠癌的临床和病理特点及其预后分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2013, 2(3): 114-118.
- [5] 王少东, 施惠, 陆恒, 等. 粪便钙卫蛋白在全消化系统疾病鉴别诊断中的意义[J]. 胃肠病学, 2012, 17(4): 237-239.
- [6] 蔡佳, 章述军. 粪便钙卫蛋白测定在门诊常见肠道疾病诊断中的意义[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(8): 946-948.
- [7] 蔡雪彦, 黄志伟, 陈小毅, 等. Ki-67 表达与结直肠癌 Dukes 分期关系[J]. 解剖学杂志, 2009, 31(4): 253-255.
- [8] 陈涛, 吕章春, 李可, 等. 浙江省永康市 2008~2010 年结直肠癌发病分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(10): 813-816.
- [9] Okuyama Y, Doi Y, Matsuyama N, et al. A novel sol particle immunoassay for fecal calprotectin in inflammatory bowel disease patients [J]. Clin Chim Acta, 2016, 10(14): 1279-1284.
- [10] 尹红, 罗保平, 李春亭. 左半梗阻性结肠癌患者 57 例临床病理特征及其预后生存的影响因素[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(6): 567-570.
- [11] 李世龙, 张宝, 张德江, 等. 大肠癌肿瘤标志物联合多层螺旋 CT 检查在大肠癌诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(6): 531-533.
- [12] Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants [J]. Rheumatology, 2015, 54(12): 2239-2243.
- [13] 杜金郎. 蛋白芯片技术检测多种肿瘤标志物对消化道恶性肿瘤的诊断价值分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(4): 473-475.
- [14] 杨卫文, 黎莉, 谭松, 等. 结直肠腺瘤患者血脂、脂蛋白、脂肪因子及粪钙卫蛋白水平检测的临床意义[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2012, 14(3): 303-305.
- [15] 吕辉, 郝世勇, 严能斌, 等. 粪钙卫蛋白在炎症性肠病、肠易激综合征和大肠癌鉴别诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2651-2652.

(收稿日期: 2016-01-25 修回日期: 2016-04-25)

(上接第 1971 页)

急性缺血性脑卒中的治疗效果进行评估, 明确其对于 HT 的发生是否有抑制作用。

参考文献

- [1] 李小刚. 急性缺血性卒中治疗时间窗[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(4): 273-274.
- [2] Tomsick TA, Khatri P, Jovin T, et al. Equipoise among recanalization strategies [J]. Neurology, 2010, 74(13): 1069-1076.
- [3] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J M, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [4] 刘庆宪, 宋永建. 急性缺血性脑卒中动静脉溶栓治疗时间窗研究[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6): 32-36.
- [5] Nicole O, Docagne F, Ali C, et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling [J]. Nat Med, 2001, 7(1): 59-64.
- [6] 李思睿, 章军建. 时间窗超过 3 h 急性卒中患者动脉溶栓治疗观察[J]. 中华神经医学杂志, 2001, 10(5): 436-440.
- [7] 蔡若蔚, 陈雅芳, 黄银辉, 等. 高血压对急性缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓疗效的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(11): 1622-1625.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010) [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [9] 刘莎莎, 高维娟, 钱涛, 等. 黄芪注射液对脑缺血/再灌注大鼠海马组织 JNK-3 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(5): 665-670.
- [10] 曲友直, 李敏, 高国栋, 等. 黄芪注射液对脑缺血再灌注后血脑屏障的保护作用及 ZO-1 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(1): 47-48.
- [11] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study [J]. Stroke, 2014, 45(3): 663-669.
- [12] 刘斌, 刘文虎, 王旭, 等. 进展性缺血性脑卒中患者 256 层螺旋 CT 头颈部血管成像特点分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(2): 138-142.
- [13] Jain AR, Jain M, Kanthala AR, et al. Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(10): 1895-1900.
- [14] Rovira A, Rovira-Gols A, Pedraza S, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23(1): 77-83.
- [15] Merali ZM, Wong T, Leung J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI and CT provide comparable measurement of blood-brain barrier permeability in a rodent stroke model [J]. Magn Reson Imag, 2015, 33(8): 1007-1012.

(收稿日期: 2016-01-26 修回日期: 2016-03-29)