



电子、语音版

· 论 著 ·

谷红注射液治疗急性缺血性脑卒中的多中心、 随机、双盲、安慰剂对照临床研究

夏健¹, 殷俊¹, 熊涛², 狄政莉³, 孙冰⁴, 王兵⁵, 胡仁琳², 龙泓宇¹, 黄清¹, 肖波¹

1. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008
2. 武汉市第五医院, 湖北 武汉 430050
3. 西安市中心医院, 陕西 西安 710003
4. 洛阳市第三人民医院, 河南 洛阳 471002
5. 淮安市中医院, 江苏 淮安 223001

摘要:目的 观察谷红注射液治疗急性缺血性脑卒中患者的临床疗效和安全性。方法 该研究为一项多中心、前瞻性研究, 采用随机、双盲、平行对照的临床试验设计方法。纳入 2021 年 7 月 22 日至 2024 年 4 月 30 日就诊于 31 家医院的急性缺血性脑卒中患者 2 000 例。经筛选随机分组后, 试验组纳入 999 例, 对照组纳入 1 000 例。试验组给予谷红注射液, 对照组给予安慰剂(生理盐水), 2 组疗程均为 10 d。比较 2 组患者发病 90 d 后的改良 Rankin 量表(mRS)相对于基线期的变化情况, 评估经治疗后 mRS 评分≤2 分的患者比例。观察并记录 2 组患者治疗期间出现的不良反应情况。结果 发病 90 d 后, 试验组 mRS 评分≤2 分的患者比例 [71.10%, 710/999] 高于对照组 [65.10%, 651/1 000], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在整个试验期间, 试验组不良反应的发生率为 0.70%, 对照组不良反应的发生率为 0.40%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。综合不良反应、临床实验室检查、心电图和生命体征等安全性评价指标结果, 试验组与对照组安全性相当。结论 谷红注射液具有疗效确切、安全可靠的优点, 且能够提高临床顺应性, 可有效改善急性缺血性脑卒中患者的临床症状, 提高生活质量, 值得临床推广使用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 1-7]

关键词:急性缺血性脑卒中; 谷红注射液; 随机对照试验; Rankin 量表评分

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.001

Clinical efficacy and safety of guhong injection in treatment of acute ischemic stroke: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

XIA Jian¹, YIN Jun¹, XIONG Tao², DI Zhengli³, SUN Bing⁴, WANG Bing⁵, HU Renlin², LONG Hongyu¹, HUANG Qing¹, XIAO Bo¹

1. Xiangya Hospital of Centre South University, Changsha, Hunan 410008, China

2. Wuhan Fifth Hospital, Wuhan, Hubei 430050, China

3. Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China

4. Luoyang Third People's Hospital, Luoyang, Heinan 471002, China

5. Huaian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaian, Jiangsu 223001, China

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of guhong injection in the treatment of patients with

基金项目: 吉林省科技厅医药健康产业发展专项资金项目(20190003); 吉林省科技厅医药健康产业发展专项资金项目(20200407007MH)。

收稿日期: 2024-06-18; 修回日期: 2024-08-07

作者简介: 夏健(1973—), 女, 博士, 教授, 主要从事脑血管疾病的基础与临床研究。Email: jianxia08@yahoo.com。

通信作者: 肖波(1962—), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 中南大学神经病学国家重点学科负责人, 国家临床重点建设专科负责人, 主要从事癫痫的基础和临床研究。Email: xiaobo_xy@126.com。

acute ischemic stroke. **Methods** A multicenter prospective study was conducted with a randomized, double-blind, parallel-controlled clinical trial design. A total of 2 000 patients with acute ischemic stroke who attended 31 hospitals from July 22, 2021 to April 30, 2024 were enrolled, and after screening and randomization, 999 patients were enrolled in the experimental group and 1 000 were enrolled in the control group. The patients in the experimental group were given Guhong injection, while those in the control group were given placebo (normal saline), and the course of treatment was 10 days for both groups. The two groups were compared in terms of the change in modified Rankin Scale (mRS) score on day 90 after disease onset, as well as the proportion of subjects with an mRS score of ≤ 2 after treatment, and the adverse reactions during treatment were observed and recorded for both groups. **Results** On day 90 after disease onset, the experimental group had a significantly higher proportion of patients with an mRS score of ≤ 2 than the control group [71.10% (710/999) *vs* 65.10% (651/1 000), $P < 0.05$]. There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the experimental group and the control group during treatment (0.70% *vs* 0.40%, $P > 0.05$). The experimental group showed comparable safety to the control group based on a comprehensive safety assessment of adverse reactions, clinical laboratory tests, electrocardiographic findings, and vital signs. **Conclusions** Guhong injection has the advantages of marked clinical efficacy and good safety and reliability and can effectively improve clinical compliance and the clinical symptoms and quality of life of patients with acute ischemic stroke, and therefore, it holds promise for clinical application.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 1–7]

Keywords: acute ischemic stroke; guhong injection; randomized controlled trial; modified Rankin Scale

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的脑卒中类型,具有高发病率、高致残率、高病死率的特点^[1-3]。该病约占各类脑卒中的69.4%~70.8%^[4-5]。目前,我国脑卒中的粗病死率呈现持续上升的趋势,且上升速度远超其他国家^[6]。因此,对AIS进行及时有效的干预意义重大^[7]。临床治疗AIS的关键在于疏通闭塞血管,在短时间内恢复脑血流量,减轻神经组织损伤^[8]。谷红注射液中含有乙酰谷酰胺、红花提取液,可发挥抗血栓形成、改善脑部微循环等多种功效^[9]。既往研究显示,其对AIS具有一定的临床疗效,可改善患者神经功能^[10-12]。谷红注射液在治疗AIS方面,得到了《谷红注射液临床应用中国专家共识》的推荐,是临床上广泛使用的静脉注射制剂^[13]。目前,谷红注射液对于AIS治疗的相关临床研究主要集中在联合用药,而对于单药,且大样本量的临床研究较少。因此,本研究旨在通过多中心、大样本量的临床试验进一步评价谷红注射液单药治疗AIS的临床疗效,为临床推广使用提供参考。

1 对象与方法

1.1 试验设计

本试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计。整体原则遵循伦理道德原则即《赫尔辛基宣言》^[14]。符合科学性原则,遵循《国际药物研究和发展的伦理指南》(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice, ICH-GCP)要求^[15]。

签署知情同意后,将受试者按照1:1的比例随机分配至试验组和对照组(采用区组随机方法),分别接受谷

红注射液和安慰剂治疗。

鉴于谷红注射液为黄红色至棕红色澄明液体,出于伦理和安全性考虑,不宜在安慰剂中添加色素以模拟其外观。因此,本研究决定不制作与谷红注射液外观完全一致的模拟剂。为实现双盲试验的严格要求,我们采取了以下措施:在根据随机编号完成配药后,所有注射袋外部均被包裹以棕色遮光外膜,确保药液颜色不被识别;同时,输液管也统一选用棕色不透光型,以进一步确保在整个给药过程中,无论是研究人员还是受试者都无法通过视觉判断所输注的是试验药物还是安慰剂,从而有效维持了试验的双盲状态。

本研究通过了中南大学湘雅医院医学伦理委员会审查,审批编号:伦审GCP第(快202011323)号。

本研究已在中国临床试验注册中心完成注册,注册编号:ChiCTR2000040968。

1.2 研究对象

本研究为前瞻性多中心研究,采用随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心临床试验设计,以中南大学湘雅医院为临床试验负责单位,于2021年7月22日至2024年4月30日在31家医院同时招募2 000名受试者作为研究对象。

AIS的诊断参考中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[16]:①急性起病;②局灶性神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;③影像学检查显示责任病灶或症状或体征持续24 h以上;④排除非血管性病因;⑤脑CT或MRI排除脑出血。

纳入标准:①年龄18~75周岁(包含18周岁及75周岁),性别不限;②符合AIS诊断标准;③发病时长1~2周;④首次发病,或既往卒中未遗留明显后遗症[本次发病前改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分 ≤ 1 分];⑤美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 4 分,且 ≤ 16 分;⑥由患者本人或其监护人理解并自愿签署知情同意书。

排除标准:①本次缺血性脑卒中已接受或拟采用血管开通治疗的患者,如溶栓、取栓、超早期血栓抽吸和支架成形术等;②患有脑肿瘤、脑炎、脑脓肿等疾病,或证实有出血性脑卒中、硬膜外血肿、硬膜下血肿的患者;③严重意识障碍(NIHSS评分I a项 ≥ 2 分)的患者;④患有严重高血压未能控制,收缩压 ≥ 180 mmHg和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg,或低血压(血压低于90/60 mmHg)的患者;⑤合并有出血性疾病或有出血倾向的患者;⑥筛选时,肝功能(丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶 $>$ 正常值上限2.0倍);肾功能(血清肌酐 $>$ 正常值上限1.5倍)的患者;⑦有精神疾病史或痴呆的患者;⑧其他严重的器官或系统性疾病,或伴有恶性肿瘤的患者;⑨有药物或酒精滥用史的患者;⑩对两种以上药物过敏或已知对试验药物成分过敏的患者;⑪哺乳、妊娠期女性,或在试验期间有生育计划的患者;⑫筛选前3个月内参加过其他临床试验的患者;⑬研究者认为其他不适合参加本研究的患者。

所有筛选成功进入本试验的受试者均将按照统计学原则被纳入分析人群,相关数据同样遵循统计学原则进行分析。在数据盲态审核会议中,由主要研究者、申办方代表、独立的统计专家,以及数据管理员共同参与,依据预定的研究方案及违背情况评估标准,集体讨论并决定哪些病例应被视为有效数据纳入分析,哪些因严重方案违背而需被剔除。这样的流程确保了数据处理的公正性、透明度和科学性。

1.3 给药方法

试验组:谷红注射液用生理盐水250 mL稀释后应用,一次20 mL,缓慢静脉滴注(滴速:30~40滴/min),每天1次,连续给药10 d。对照组:安慰剂(生理盐水)用生理盐水250 mL稀释后应用,一次20 mL,缓慢静脉滴注(滴速:30~40滴/min),每天1次,连续给药10 d。谷红注射液应单独使用,禁止与其他药品混合配伍使用,使用谷红注射液前先用生理盐水冲洗输液软管。

谷红注射液由通化谷红制药有限公司提供,批号:20201009,有效期:2021年12月;批号:20211107,有效期:2023年9月;批号:20221202,有效期:2024年9月;批号:20230301,有效期:2025年3月2日。规格为10 mL。

谷红注射液安慰剂为生理盐水,由通化谷红制药有限公司提供,批号:320072701,有效期:2021年12月;批

号:2110507,有效期:2023年9月;批号:2210501,有效期:2024年9月;批号:2310516,有效期:2025年3月2日。规格为10 mL。

1.4 合并用药

研究期间允许使用《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[16],以及2017年《中国缺血性脑卒中急性期诊疗指导规范》^[17]推荐的除溶栓药和神经保护剂以外的治疗药物:(1)一般处理和支持治疗药物:如退热、脱水剂、降压、降脂、降糖、营养支持、抗生素治疗。甘露醇由于具有自由基清除作用,因此仅限于作为脱水剂用于降低颅内压。(2)改善脑血循环药物:①抗血小板药:包括阿司匹林、氯吡格雷等;②抗凝药:包括普通肝素、低分子肝素、类肝素、口服抗凝剂(如华法令)和凝血酶抑制剂(如阿加曲班)等;③降纤药:包括降纤酶、巴曲酶、安克洛酶、蚓激酶、蕲蛇酶等;④扩容药:包括晶体液(如葡萄糖、氯化钠注射液等)、血液制品(如全血、血浆、白蛋白等)、人工胶体液(如明胶、右旋糖酐、琥珀酸明胶等)等。

受试者如果患有基础疾病需要长期用药,研究期间可继续使用。整个试验期间所有受试者禁止联合使用乙酰谷酰胺注射液(或注射用乙酰谷酰胺、乙酰谷酰胺葡萄糖注射液等)或红花注射液;禁止联合使用《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[16]列出的神经保护剂和溶栓药物;禁止使用机械取栓或支架等血管开通技术。

1.5 疗效指标

以发病后90 d的mRS评分 ≤ 2 分的受试者比例作为评估治疗效果的主要指标。在此评价标准下,mRS评分 ≤ 2 分表示受试者达到相对独立的状态,能够较好地完成日常生活活动;而mRS评分 > 2 分则表明受试者存在明显的残障或预后不良。为了量化治疗效果,我们将分别计算患者群体在治疗前(即发病后但未接受治疗前)和治疗后(发病后90 d)mRS评分 ≤ 2 分的受试者比例。

1.6 安全性指标

治疗前后记录患者生命体征(血压、体温、脉搏、呼吸状况)、体格检查、神经系统详细体检,检测血常规、尿常规+镜检、便潜血、肝功能、肾功能、凝血功能、血脂、血糖、电解质、心肌标志物、血脂、妊娠检查、12导联心电图,并记录治疗过程中的不良反应。

1.7 统计学方法

采用SAS 9.4统计分析软件进行数据分析。优效性设计,所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计意义。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。分类变量以 $[n(\%)]$ 表示,两组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。本研究采用全分析集(Full Analysis Set, FAS)分

析,对退出试验的病例缺失值以其最后一次的检测结果转接为最终结果。

安全性评估主要依据安全性数据集,安全性数据集的定义为所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。安全性指标采用描述性统计,组间比较采用卡方检验。统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群特征

本研究共纳入了31家医院的2 000例受试者,31家医院为:中南大学湘雅医院(2例)、重庆市九龙坡区中医院(43例)、淮安市中医院(20例)、绵阳市中医医院(30例)、承德医学院附属医院(2例)、聊城市第二人民医院(2例)、西电集团医院(14例)、驻马店市中医院(125例)、洛阳市第三人民医院(6例)、平顶山市第一人民医院(100例)、重庆市北碚区中医院(51例)、东莞市松山湖中心医院(24例)、武汉市第五医院(16例)、皖北煤电集团总医院(52例)、攀枝花市中西医结合医院(1例)、邯郸市中医院

(85例)、邯郸市第一医院(2例)、漯河市中医院(100例)、曹县人民医院(16例)、铜川矿务局中心医院(100例)、西安市中心医院(11例)、山东中医药大学第二附属医院(218例)、聊城市中医院(200例)、辽源市中医院(200例)、辽宁中医药大学附属第四医院(80例)、西安市第九医院(100例)、西安医学院附属第三医院(50例)、成都市双流区中医医院(70例)、驻马店市第一人民医院(120例)、十堰市中医医院(50例)、莒县中医医院(110例)。

共有1 999例受试者成功入组,将所有受试者随机分为两组,其中试验组(999例),对照组(1 000例)。试验组平均年龄60.4岁,最大年龄89岁,最小年龄31岁;男性566例,占比56.66%,女性433例,占比43.34%;汉族989例,占比99.00%,其他民族10例,占比1.00%。对照组平均年龄60.4岁,最大年龄95岁,最小年龄28岁;男性591例,占比59.10%,女性409例,占比40.90%;汉族987例,占比98.70%,其他民族13例,占比1.30%。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 基线人口学资料(FAS)

项目	试验组($n=999$)	对照组($n=1\ 000$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	60.4 \pm 9.44	60.4 \pm 9.56	0.14	0.892
性别[$n(\%)$]			1.22	0.269
男	566(56.66)	591(59.10)		
女	433(43.34)	409(40.90)		
身高/m; $(\bar{x}\pm s)$	1.67 \pm 0.09	1.67 \pm 0.08	-0.83	0.409
体重/kg; $(\bar{x}\pm s)$	65.56 \pm 10.31	65.81 \pm 9.98	-0.98	0.326
汉族[$n(\%)$]	989(99.00)	987(98.70)	0.39	0.531
是否患有脑部疾病[$n(\%)$]			0.01	0.914
是	50(5.01)	49(4.90)		
否	949(94.99)	951(95.10)		
是否合并有出血性疾病[$n(\%)$]			0.01	0.999
是	1(0.10)	0(0)		
否	998(99.90)	1 000(100.0)		
是否合并其他系统性疾病[$n(\%)$]			1.41	0.235
是	356(35.64)	382(38.20)		
否	643(64.36)	618(61.80)		
脑卒中病史[$n(\%)$]			0.11	0.738
是	139(13.91)	134(13.40)		
否	860(86.90)	866(86.60)		
精神疾病或痴呆病史[$n(\%)$]			—	—
是	0(0)	0(0)		
否	999(100.0)	1 000(100.0)		
药物过敏史[$n(\%)$]			0.33	0.564
是	5(0.50)	7(0.70)		
否	994(99.50)	993(99.30)		
酒精滥用史[$n(\%)$]			—	—
是	0(0)	0(0)		
否	999(100.0)	1 000(100.0)		

1 999例受试者中合并用药共664例、2 938例次,发生率33.22%。试验组合并用药324例、1 492例次,发生率32.43%,系统名称以“心血管系统用药”(282例、580例次,发生率28.23%)、“血液和造血器官用药”(221例、434例次,发生率22.12%)、“消化和代谢系统药物”(159例、337例次,发生率15.92%)、“神经系统用药”(44例、69例次,发生率4.40%)为主。对照组合并用药340例、1 446例次,发生率34.00%,系统名称以“心血管系统用药”(290例、585例次,发生率29.00%)、“血液和造血器官用药”(230例、438例次,发生率23.00%)、“消化和代谢系统药物”(153例、295例次,发生率15.30%)、“神经系统用药”(42例、65例次,发生率4.20%)为主。

本研究共纳入2 000例受试者,经过90 d的治疗随访,共计脱落74例,完成试验1 926例。其中试验组脱落39例,完成961例;对照组脱落35例,完成965例。脱落主要原因有:不良事件、受试者本人要求退出试验等,详见表2。

2.2 发病后90 d受试者mRS评分≤2分的比例

试验组、对照组两组发病后90 d mRS评分≤2分的受试者分别有710例(71.10%)和651例(65.10%),两组mRS

评分≤2分的受试者比例差异有统计学意义($\chi^2=10.350$, $P=0.002$)。

试验组mRS评分较基线减少 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 为-1(-2, 0)分,对照组mRS评分较基线减少为-1(-1, 0)分,组间差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3。

发病后90 d mRS评分与基线差值的最小二乘均数及95%可信区间:试验组为-0.84(-0.95~-0.73),对照组为-0.69(-0.80~-0.58),试验组-对照组为-0.15(-0.23~-0.08)。

2.3 安全性分析

1 999例受试者中共发生不良事件75例、96例次,发生率3.75%;不良反应11例、12例次,发生率0.55%;严重不良事件6例、7例次,发生率0.30%;严重不良反应1例、1例次,发生率0.05%;导致脱落的不良事件3例、3例次,发生率0.15%;导致脱落的不良反应1例、1例次,发生率0.05%。试验组与对照组各类不良事件(反应)发生率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

所有相关不良事件发生率最高的为上呼吸道感染和头晕,试验组和对照组分别为0.10%(1/999)、0.40%

表2 受试者完成或脱落情况分析(FAS)

项目	试验组[n(%)]	对照组[n(%)]	合计[n(%)]
随机入组	1 000(100.00)	1 000(100.00)	2 000(100.00)
完成试验	961(96.10)	965(96.50)	1 926(96.30)
缺乏疗效	3(7.69)	1(2.86)	4(5.41)
不良事件	1(2.56)	1(2.86)	2(2.70)
受试者要求退出试验	20(51.28)	23(65.71)	43(58.11)
违背试验方案	0(0)	1(2.86)	1(1.35)
失访	9(23.08)	4(11.43)	13(17.57)
被申办者终止	0(0)	0(0)	0(0)
其他原因	6(15.38)	5(14.29)	11(14.86)
受试者是否破盲			
是	0(0)	0(0)	0(0)
否	1 000(100.00)	1 000(100.00)	2 000(100.00)

表3 发病后90 d mRS评分较基线的变化(FAS)

指标	试验组(n=999)	对照组(n=1 000)	t/Z值	P值
基线($\bar{x}\pm s$)	2.6±0.69	2.6±0.68	1.25	0.211
发病后90 d($\bar{x}\pm s$)	1.7±0.97	1.9±0.96	-4.25	<0.001
发病后90 d与基线的差值 $[M(P_{25}, P_{75})]$	-1(-2, 0)	-1(-1, 0)	-4.40	<0.001

注:[#]试验组和对照组实际完成试验的病例数分别为963、966例。

表4 治疗期发生的不良事件总结表

项目	试验组(n=999)			对照组(n=1 000)			χ^2 值	P值
	例次	例数	发生率(%)	例次	例数	发生率(%)		
全部不良事件	49	40	4.00	47	35	3.50	0.352	0.559
不良反应	7	7	0.70	5	4	0.40	0.826	0.386
严重不良事件	5	5	0.50	2	1	0.10	2.679	0.124
严重不良反应	1	1	0.10	0	0	0.00	1.002	0.500
导致脱落的不良事件	2	2	0.20	1	1	0.10	0.335	0.625
导致脱落的不良反应	1	1	0.10	0	0	0.00	1.002	0.500

(4/1 000)和0.40%(4/999)、0.10%(1/1 000);不良反应发生率最高的为头晕和肝功能异常,试验组和对照组分别为0.10%(1/999)、0.10%(1/1 000)和0.00%(0/999)、0.20%(2/1 000)。发生的7例严重不良事件和1例严重不良反应均已缓解/好转。实验室检查结果显示,试验组、对照组均存在治疗前临床意义判定为正常,治疗后判定为异常且有临床意义;和/或治疗前临床意义判定为异常无临床意义治疗后判定为异常有临床意义的情况,但总体人数较少,未造成严重不良反应。生命体征和体格检查结果显示,试验组、对照组两组受试者治疗后与基线比较均无明显变化。

3 讨论

AIS是由脑血管病变等引起的脑部供血供氧障碍,临床表现为骤发性昏迷、语言障碍、肢体障碍等,其病死率、致残率较高,好发于45~70岁人群^[18-19]。临床上治疗多以保护和修复脑神经、改善脑缺血缺氧状态、抗血小板聚集为主要手段^[20]。降低AIS患者残疾率或病死率的关键在于抢救及时,临床常规干预仅能够帮助患者控制病情,但仍有较高的复发率^[21]。目前,临床治疗最有效的方法是对患者进行动脉、静脉溶栓,虽能够有效并快速恢复缺血部位血液灌流,但同时有着较高的出血风险和严格的适应证^[22-24]。因此,寻找一种有效治疗方案对挽救AIS患者生命显得尤为重要。

谷红注射液作为一种新型的乙酰谷酰胺和红花提取物组成的复方制剂,兼具中西医结合的治疗特点,具有抗凝、抗血栓、改善微循环、抗氧自由基等功效^[25]。其中乙酰谷酰胺经脑部可代谢为 γ -氨基丁酸和谷氨酸,起到改善神经细胞代谢、改善脑功能等作用,在脑缺血和神经系统变性疾病中有着重要的神经保护作用。红花是治疗中风的常用药物,红花提取物主要包含红花苷类和红花黄色素成分,其中羟基红花黄色素A是最主要的水溶性成分,对脑缺血再灌注损伤具有良好的抗炎作用^[26]。张玉等^[27]的研究表明,谷红注射液作为中药复方制剂,有助于抗血栓形成,下调线粒体Bcl-2蛋白、Bax蛋白水平,减少红细胞聚集,降低全血黏度,提高纤维蛋白溶解酶活性,促使血栓溶解,进而达到改善脑部微循环的目的。严华等^[28]的研究表明,谷红注射液治疗AIS的效果显著,有利于患者神经功能恢复,增强其血管内皮功能,改善其血液流变学状态。史华等^[29]通过Meta分析结果显示,谷红注射液治疗脑卒中的痊愈率和有效率均优于对照组,两组不良反应发生率均较低,说明谷红注射液治疗脑梗死用药安全性较好。

目前,国际公认的AIS治疗疗效判断指标为90 d mRS评分^[30]。mRS评分广泛用于评估中风患者日常活动中的残疾程度及独立活动能力,共分为6级,从完全依赖他人到完全无症状,可以判定卒中后神经功能恢复情况。

本研究采用患者发病90 d后mRS评分变化情况以观察疾病疗效,结果表明治疗前后对比,两组mRS评分较基线相比均有所下降,以试验组的变化更明显,且mRS \leq 2分的受试者比例试验组高于对照组。这与江思德等^[31]、张苗等^[32]的研究结果一致。使用谷红注射液患者的90 d后mRS评分明显优于安慰剂对照组。由此可见,谷红注射液能够改善AIS患者病情程度,可促进患者神经功能恢复,有助于卒中后恢复。这可能是因为谷红注射液中红花提取物具有扩张脑血管的功能,能促进大脑的血液循环,还能阻止血小板的凝结,抗缺血再灌注损伤;其另一成分乙酰谷酰胺,作为一种神经肽可透过血脑屏障改善神经功能、神经细胞代谢,修复受损神经细胞,改善血管内皮功能^[33]。

药物不良反应是临床关注的重点。本研究中共出现11例不良反应,主要集中在肝功能异常、肝炎、头晕等。这与既往文献报道相似^[34-37]。试验期间均未发生出血性脑卒中、心肌梗死、血管性死亡等严重不良反应。观察组比对照组不良反应比例稍高,但差异无统计学意义。两组不良反应经治疗或停药后均消失,未造成严重不良事件,说明谷红注射液治疗AIS安全有效。

综上所述,谷红注射液在治疗AIS具有较好的疗效,能够有效改善患者的临床症状,恢复神经功能水平,改善预后,且具有良好的耐受性,未见严重不良反应,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

参 考 文 献

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990 - 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] IADECOLA C, ANRATHER J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7): 796-808.
- [4] WANG WZ, JIANG B, SUN HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [5] WANG DR, LIU JF, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [6] 赵锦程,王星,李起超,等. C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9与急性缺血性脑卒中患者全因死亡及卒中复发的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(8): 43-47.
- [7] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age - sex specific all - cause and cause - specific mortality for 240 causes of death, 1990 - 2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013

- [J]. Lancet, 2015, 385(9963): 117-171.
- [8] SONG TJ, KIM J, SONG D, et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurol, 2017, 13(2): 187-195.
- [9] 袁帅,邱宝珊,陈慧. 谷红注射液联合复方脑肽节苷脂注射液治疗腔隙性脑梗死患者的疗效分析[J]. 系统医学, 2023, 8(16): 179-182.
- [10] 宋杨. 降纤酶与谷红注射液联合对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(10): 140-142.
- [11] AMANO Y, SANO H, FUJIMOTO A, et al. Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2020, 10(2): 76-83.
- [12] 雷华斌,张恒. 谷红注射液联合阿替普酶治疗对急性脑梗死患者血清相关因子水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(13): 1840-1843.
- [13] 中国医师协会中西医结合医师分会,《谷红注射液临床应用中国专家共识》编写组. 谷红注射液临床应用中国专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(11): 1665-1670.
- [14] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects[J]. JAMA, 2013, 310(20): 2191-2194.
- [15] International Conference on Harmonisation. E6 good clinical practice R2 step 4.9 November 2016.
- [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] 国家卫生健康委员会办公厅. 中国脑卒中急诊治疗指南规范(2021版)[EB/OL]. (2021-08-31)[2024-05-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/202108/50c4071a86df4bfd9666e9ac2aaac605.shtml>.
- [18] EDWARDS MD, HUGHES TAT. Managing blood pressure in acute cerebral infarction[J]. J Neurol, 2021, 268(6): 2294-2296.
- [19] 刘彦超,盛刚,杨骏. 养血清脑颗粒联合尼麦角林治疗急性脑梗死疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 764-765.
- [20] PERERA AH, RUDARAKANCHANA N, MONZON L, et al. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair[J]. Br J Surg, 2018, 105(4): 366-378.
- [21] WANG BL, ZHONG L, QIAO PP, et al. Clinical efficacy and safety of nicergoline combined with oxiracetam in the treatment of vascular cognitive impairment[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(1(Special)): 417-422.
- [22] 翟明明,邹俊杰,李昭盈. 复方脑肽节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及其对血清S100 β 、NSE、8-iso-PGF2 α 和MDA水平的影响[J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1060-1065.
- [23] ABBAS NI, SAYED O, SAMIR S, et al. D-dimer level is correlated with prognosis, infarct size, and NIHSS in acute ischemic stroke patients[J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(2): 193-198.
- [24] GALEOTO G, FORMICA MC, MERCURI NB, et al. Evaluation of the psychometric properties of the Barthel Index in an Italian ischemic stroke population in the acute phase: a cross-sectional study[J]. Funct Neurol, 2019, 34(1): 29-34.
- [25] 过惟琚,房中华. 谷红注射液联合中药热敷治疗卒中后认知障碍的临床效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(1): 9-13.
- [26] AI JC, WAN HT, SHU MC, et al. Guhong injection protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury via anti-inflammatory effects in rats[J]. Arch Pharm Res, 2017, 40(5): 610-622.
- [27] 张玉,李爱云. 疏血通注射液联合丁苯酞注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(12): 1691-1692.
- [28] 严华,汪婷婷,龚柳盛,等. 谷红注射液联合尼麦角林治疗急性脑梗死的效果及对神经功能恢复、血管内皮功能的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(2): 236-239.
- [29] 史华,胡发明. 谷红治疗脑梗死的Meta分析[J]. 求医问药, 2013, 11(1): 158, 178.
- [30] BRODERICK JP, ADEOYE O, ELM J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials[J]. Stroke, 2017, 48(7): 2007-2012.
- [31] 江思德,邹耀兵,肖静,等. 谷红注射液对急性脑梗死40例临床评价[J]. 中国药业, 2016, 25(2): 40-41, 42.
- [32] 张苗. 谷红注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的多中心、随机、开放性临床观察[J]. 现代预防医学, 2010, 37(22): 4382-4383, 4385.
- [33] 唐光旭,李汶蔓,安春霞,等. 谷红注射液和丁苯酞注射液联合Solitaire AB型支架取栓治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1746-1750.
- [34] 刘欣欣,冯亚楠,蔡东华,等. 谷红注射液不良反应303例分析及文献回顾[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(7): 7-9.
- [35] 韦忠娜,邹戮,罗媛,等. 78例谷红注射液相关不良反应报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(2): 106-109.
- [36] 陶孟瑶,旷吉琳,麻文菁,等. 26例谷红注射液药品不良反应分析[J]. 中药与临床, 2021, 12(6): 38-41.
- [37] 马换青,马长兴,孙博,等. 64例谷红注射液致患者不良反应的相关因素分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(12): 1825-1829.

责任编辑:龚学民