

DOI:10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 16. 009

基于真实世界数据的注射用血栓通（冻干） 治疗脑梗死急性期疗效比较研究

李春晓^{1,2}, 陈玉欢¹, 凌霄^{1,2}, 李学林^{1,2}✉, 杨玉晴¹

1. 河南中医药大学第一附属医院/河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南省郑州市金水区人民路19号, 450000; 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心

[摘要] 目的 评价真实世界下注射用血栓通（冻干）治疗脑梗死急性期的临床疗效。方法 采用回顾性队列研究方法, 收集2014年1月1日至2019年4月30日河南省内4家医院收治的883例脑梗死急性期住院患者病历资料。根据患者是否使用注射用血栓通（冻干）治疗, 分为治疗组502例和对照组381例。采用倾向评分法控制混杂因素。比较两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、中医证候积分、实验室指标 [同型半胱氨酸（Hcy）、C反应蛋白（CRP）、血小板计数（PLT）、D-二聚体（D-D）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原含量（FIB）、血浆凝血酶原时间（PT）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）], 评价临床疗效、临床症状或体征疗效。结果 共匹配349对病例, 两组患者基线均衡可比（ $P>0.05$ ）。匹配前, 治疗后两组NIHSS评分和中医证候积分比较差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；匹配后, 治疗后两组患者NIHSS评分和中医证候积分比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；匹配前后, 两组治疗前后组内NIHSS评分和中医证候积分比较均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。匹配前后, 两组总有效率比较差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）, 治疗组较对照组可明显改善患者半身不遂、肌肤不仁、言语蹇涩情况（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）；匹配后, 与对照组比较治疗组治疗后可明显改善患者脉象（ $P<0.05$ ）。匹配后, 治疗后两组CRP、APTT水平差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；治疗前后两组间Hcy水平比较差异均有统计学意义（ $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ）, 治疗组LDL-C治疗前后比较有统计学意义（ $P<0.05$ ）。结论 注射用血栓通（冻干）治疗脑梗死急性期可改善临床症状或体征, 降低炎症因子水平及改善凝血功能。

[关键词] 脑梗死；注射用血栓通（冻干）；美国国立卫生研究院卒中量表；真实世界研究

中药注射剂是中成药制剂水平提升的成果, 在急、危、重症的救治中发挥了重要的作用^[1]。目前, 中药注射剂的临床疗效证据主要来源于随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）, 但因RCT严格控制纳入标准, 所形成的临床证据不足以代表该药在真实情况下临床使用效果^[2]。真实世界数据（real-world data, RWD）包含中医和西医双套临床诊疗信息, 全面覆盖各类人群, 能够代表真实世界中更为复杂的临床医疗决策场景^[3], 因此采

用真实世界医疗数据开展中药注射剂临床效果研究较为合适。疗效比较研究（comparative effectiveness research, CER）提倡以患者为中心, 注重现实世界客观环境与疾病之间的关系, 开展真实世界下的CER研究可以在强调整体化的同时又考虑各种综合因素, 对中药注射剂的临床疗效作出整体评价^[4]。

注射用血栓通（冻干）（简称血栓通）以三七总皂苷为主要成分, 具有活血祛瘀、通脉活络的功效, 是临床常用的活血化瘀类中药注射剂, 指南推荐用于脑梗死、冠心病等疾病的治疗, 并在临床中得到了广泛应用^[5-7]。本研究基于真实世界数据采用回顾性队列研究方法并结合CER设计理念, 开展基于真实世界医疗数据的CER研究, 旨在能够

基金项目：河南省科学技术厅2023年科技发展计划（232102310476）；河南省重点研发与推广专项（科技攻关）（202102310182）；河南省卫生健康委中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药拔尖人才培养项目（豫卫中医函〔2021〕15号）

✉ 通讯作者：lixuelin450000@163.com

科学、客观地评价血栓通治疗脑梗死急性期的临床用药有效性。本研究通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(批件号:2019HL-111)。

1 临床资料

1.1 研究对象

2014 年 1 月 1 日至 2019 年 4 月 30 日河南省 4 家医院(河南中医药大学第一附属医院、郑州市中医院、濮阳市中医院、平顶山市中医院)所有诊断为脑梗死急性期住院患者的真实世界医疗数据。

根据患者是否使用血栓通治疗进行分组,治疗组:使用血栓通联合常规治疗的脑梗死急性期住院患者;对照组:未使用血栓通,仅采用其他常规治疗(常规治疗包括溶栓、抗血小板、抗凝、降低纤维蛋白原、扩容及使用其他改善脑循环药、神经保护剂、中医中药)脑梗死急性期的住院患者。

1.2 诊断标准

参考《各类脑血管疾病诊断要点》^[8]及《中医内科学》^[9]脑梗死的诊断及分期标准,结合脑梗死病理改变和临床表现将脑梗死发病 1~2 周定为急性期。

1.3 纳入标准

1) 第一诊断为脑梗死急性期的住院患者;2) 治疗组患者住院期间使用了血栓通,对照组患者住院期间未使用血栓通;3) 病历资料完整(主要包括:病案首页信息、住院病程信息、生命体征信息、住院医嘱信息、检查信息等)。

1.4 排除标准

1) 合并肝功能或肾功能损害者;2) 由肿瘤、脑外伤、脑寄生虫、风湿性心脏病、房颤等引起的继发性脑栓塞者;3) 多脏器功能衰竭者;4) 合并使用除血栓通外其他活血化瘀类中药注射剂者。

2 方法

2.1 数据收集与标准化

采集河南省 4 家医院的医院信息系统中患者的结构化病案首页信息,涵盖患者性别、年龄、民族、个人史、家族史、既往史、过敏史、诊断、治疗结果、治疗用药、住院天数及次数等数据,采集电子病历系统中患者住院病程记录等信息,采集药品管理系统中药品名称/规格/厂家、用法用量、给药频次、给药途径、用药开始及结束日期等住院医嘱信息,采集医学影像存档与通讯系统、实验室信息管理系统中检验项目目标名称及结果、生化指标正常参考值、检查报告结果等内容,经过抽取、转换、加载系统加工处理后,按照数据仓库通用数据

模型(common data model, CDM)转换,形成包含各类采集信息的数据一致、结构标准的数据仓库。再参考国家医保局发布的医保信息业务编码标准中药品名称标准,锁定数据仓库中所有使用血栓通的住院患者,依据国际疾病分类标准 ICD-11^[10]编码中与缺血性中风相关诊断的名称及临床诊断常用名称,中医病证分类与代码标准名称,建立血栓通治疗脑梗死急性期的科研数据仓库,并通过河南中医药大学医药非结构化大数据管理系统提取电子医疗病例中的临床疗效指标。所有用于课题的涉及医护人员及患者的个人隐私信息均进行加密处理。

2.2 治疗方法

对照组使用常规治疗^[11-13],包括口服阿司匹林(每天 1 次,每次 100 mg)、氯吡格雷(每天 1 次,每次 75 mg)、吲哚布芬(每天 2 次,每次 100 mg)、西洛他唑(每天 1 次,每次 100 mg)静脉滴注依达拉奉(每天 2 次,每次 30 mg)、胞磷胆碱钠(每天 1 次,每次 0.25 g)等治疗手段。治疗组在常规治疗的基础上联合使用注射用血栓通(冻干)[广西梧州制药(集团)股份有限公司,国药准字 Z20025652],每次 250~500 mg,用 10% 葡萄糖注射液 250~500 ml 稀释,每日 1 次。

2.3 观察指标和方法

两组均选取治疗 14 天的病例。本研究中观察指标(除理化检测指标)均从病例中提取患者治疗前后相关症状,按照对应疗效评价标准邀请中医临床、西医临床、循证医学、临床中药学及临床药学高级别专家统一进行评分。

主要疗效指标:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[14],包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍及忽视症 11 个方面,总分 0~42 分,得分越高表示神经功能缺损程度越严重。

次要疗效指标:1) 中医证候积分^[15],包括头晕目眩、偏身麻木、言语謇涩等,根据症状无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分,得分越高,表示病情越重。2) 临床症状体征^[16],主要临床症状体征:半身不遂、肌肤不仁、口舌歪斜、言语謇涩;一般临床症状体征:面色、舌象、苔质、脉象、头晕、头痛;3) 临床疗效;4) 理化检测指标:血常规;同型半胱氨酸(Hcy);血清炎症因子:C反应蛋白(CRP);凝血功能:D二聚体(D-D)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原含量(FIB)、血浆凝血酶原时间(PT);血小板参数:

血小板计数 (PLT); 血脂: 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。

2.4 疗效评价标准

临床疗效评价标准: 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[15] 制定。1) 痊愈: NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$; 2) 显效: $46\% \leq$ NIHSS 评分减少 $< 90\%$; 3) 有效: $18\% \leq$ NIHSS 评分减少 $< 46\%$; 4) 无效: NIHSS 评分减少或增加 $< 18\%$ 。总有效率= (痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

中医症状/体征疗效评价标准: 参照《中风病辨证诊断标准 (试行)》^[16] 制定。1) 治愈: 临床症状/体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$; 2) 显效: 临床症状/体征明显改善, $70\% \leq$ 证候积分减少 $< 95\%$; 3) 有效: 临床症状/体征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少 $< 70\%$; 4) 无效: 临床症状/体征无明显改善甚或加重, 证候积分减少不足 30%。其中面色、舌脉分为消失、未消失两种情况: 1) 消失: 临床症状/体征消失或基本消失; 2) 未消失: 临床症状/体征仍存在甚或加重。

2.5 统计学方法

采用软件 SPSS 22.0 及 GraphPad Prism 8.0。采用倾向评分平衡混杂因素, 卡钳值为 0.02。符合正态分布的连续变量用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用独立样本 t 检验, 自身前后比较用配对样本 t 检验; 不符合正态分布以中位数及四分位

数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验和 Mann-Whitney U 检验; 计数、等级资料采用 [频数(%)] 进行描述, 组间比较采用卡方检验; 显著水平为 0.05。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

共纳入脑梗死急性期患者 883 例, 其中治疗组 502 例, 对照组 381 例。两组患者在合并高脂血症, 合并使用抗血小板药、抗凝药和其他神经系统药方面, 基线不平衡, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。为保证基线平衡, 数据具有可比性, 按照性别、年龄、合并疾病、合并用药相同原则, 对治疗组与对照组进行 1:1 倾向评分匹配。匹配后, 获得 349 例治疗组病例和匹配的 349 例对照组病例, 共计 698 例。匹配后的治疗组与对照组患者的基线特征平衡, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

3.2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较

表 2 示, 匹配前, 两组 NIHSS 评分治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组患者 NIHSS 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且两组治疗前后组内比较均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。匹配后, 两组间患者 NIHSS 评分治疗前和治疗后差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组治疗前后组内比较均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 两组脑梗死急性期患者基线资料比较
Table 1 Baseline characteristics of patients with acute cerebral infarction between groups

项目	匹配前		匹配后		χ^2/t 值 (P 值)	
	治疗组 (502 例)	对照组 (381 例)	治疗组 (349 例)	对照组 (349 例)	匹配前	匹配后
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	66.23 $\pm$ 12.52	67.04 $\pm$ 13.58	66.69 $\pm$ 12.10	66.46 $\pm$ 13.62	-1.090 (0.274)	-0.030 (0.908)
性别/例 (男/女)	298/204	214/157	199/150	202/147	0.907 (0.341)	0.053 (0.818)
合并疾病/例 (%)						
糖尿病	126 (25.10)	86 (22.57)	81 (23.21)	78 (22.35)	0.758 (0.384)	0.073 (0.787)
高脂血症	71 (14.14)	33 (8.66)	41 (11.75)	33 (9.46)	6.265 (0.012)	0.967 (0.325)
高血压病	289 (57.57)	199 (52.23)	199 (57.02)	185 (53.01)	2.497 (0.114)	1.135 (0.287)
冠心病	25 (4.98)	26 (6.82)	22 (6.30)	18 (5.16)	1.353 (0.245)	0.424 (0.515)
用药情况/例 (%)						
脑循环与促智药	420 (83.67)	328 (86.09)	292 (83.67)	297 (85.10)	0.983 (0.322)	0.272 (0.602)
其他神经系统药	221 (44.02)	209 (54.86)	181 (51.86)	187 (53.58)	10.172 (0.001)	0.207 (0.649)
抗血小板药	240 (47.81)	225 (59.06)	190 (54.44)	193 (55.30)	10.990 (0.001)	0.052 (0.819)
抗凝药	107 (21.31)	33 (8.66)	29 (8.31)	33 (9.46)	25.990 (<0.001)	0.283 (0.595)
抗糖尿病药	140 (27.89)	102 (26.77)	91 (26.07)	95 (27.22)	0.136 (0.713)	0.117 (0.732)
血脂调节药	460 (91.63)	359 (94.23)	332 (95.13)	327 (93.70)	2.160 (0.141)	0.679 (0.410)
降压药	272 (54.18)	199 (52.23)	184 (52.72)	181 (51.86)	0.332 (0.565)	0.052 (0.820)
其他心血管系统药	445 (88.65)	348 (91.34)	318 (91.12)	318 (91.12)	1.720 (0.190)	0.000 (1.000)

表2 两组脑梗死急性期患者治疗前后NIHSS评分比较

Table 2 Comparison of NIHSS scores before and after treatment in patients with acute cerebral infarction in the two groups

[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

时间	匹配前				匹配后			
	治疗组 (502 例)	对照组 (381 例)	Z 值	P 值	治疗组 (349 例)	对照组 (349 例)	Z 值	P 值
治疗前	3 (1, 5)	3 (1, 5)	-0.14	0.890	3 (1, 6)	3 (1, 5)	-1.14	0.254
治疗后	2 (0, 3)	2 (1, 4)	-1.99	0.046	2 (0, 3.5)	2 (1, 4)	-0.99	0.323
Z 值	-14.33	-9.93			-12.19	-9.04		
P 值	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表。

表3 两组脑梗死急性期患者治疗前后中医证候积分比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment in patients with acute cerebral infarction between groups

[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

时间	匹配前				匹配后			
	治疗组 (502 例)	对照组 (381 例)	Z 值	P 值	治疗组 (349 例)	对照组 (349 例)	Z 值	P 值
治疗前	5 (3, 9)	4 (4, 5)	-3.42	0.001	5 (3, 9)	4 (2, 7)	-2.75	0.006
治疗后	3 (1, 5)	4 (2, 7)	-6.98	<0.001	3 (1, 5)	3 (1, 5)	-0.44	0.660
Z 值	-15.56	-11.78			-13.18	-11.18		
P 值	<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表3示, 匹配前两组间中医证候积分治疗前、治疗后差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 且两组治疗前后组内比较均具有统计学意义 ($P<0.01$); 匹配后, 两组中医证候积分治疗前差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但两组治疗前后组内比较均具有统计学意义 ($P<0.01$)。

3.4 两组患者治疗后临床疗效比较

表4示, 匹配前治疗组总有效率为95.02%, 对照组为93.44%; 匹配后治疗组总有效率为95.13%, 对照组为93.70%。匹配前后两组总有效率比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.5 两组患者治疗后主要临床症状或体征疗效比较

表5示, 匹配前后, 治疗组较对照组可明显改善患者半身不遂、肌肤不仁、言语謇涩情况 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 而两组口舌歪斜症状均无明显改善 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者治疗后一般临床症状或体征疗效比较

表6示, 匹配前, 与对照组比较, 治疗组治疗后可显著改善患者的面色、舌象、苔质和脉象 ($P<0.05$); 匹配后, 与对照组比较, 治疗组可显著改善脉象 ($P<0.05$)。而匹配前及匹配后, 两组的头晕、头痛症状均无明显改善 ($P>0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后实验室指标检测结果比较

表7示, 匹配前, 两组CRP水平治疗前差异无

表4 两组脑梗死急性期患者治疗后临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy after treatment in patients with acute cerebral infarction between groups

[例 (%)]

临床疗效	匹配前		匹配后	
	治疗组 (502 例)	对照组 (381 例)	治疗组 (349 例)	对照组 (349 例)
痊愈	18 (3.59)	8 (2.10)	15 (4.30)	8 (2.29)
显效	8 (1.59)	25 (6.56)	5 (1.43)	16 (4.58)
有效	451 (89.84)	323 (84.78)	312 (89.40)	303 (86.83)
无效	25 (4.98)	25 (6.56)	17 (4.87)	22 (6.30)
总有效	477 (95.02)	356 (93.44)	332 (95.13)	327 (93.70)
χ^2 值	1.01		0.679	
P 值	0.314		0.410	

统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组间D-D、LDL-C及Hcy水平治疗前差异均有统计意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 治疗后差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 而两组间HDL-C、APTT、FIB、PT及PLT水平治疗前及治疗后比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗组LDL-C、PLT, 对照组Hcy治疗前后组内比较有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

匹配后, 两组CRP、APTT水平治疗前差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组LDL-C水平治疗前差异有统计学意义 ($P<0.01$), 治疗后差异无统计学意

表5 两组脑梗死急性期患者治疗后主要临床症状或体征疗效比较

Table 5 Comparison of main clinical symptoms or signs after treatment in patients with acute cerebral infarction between groups

[例 (%)]

主要临床症状或体征		匹配前		匹配后		χ^2 值 (<i>P</i> 值)	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	匹配前	匹配后
半身不遂	治愈	128 (29.63)	50 (14.84)	89 (29.57)	48 (15.69)	21.17 (<0.001)	17.62 (0.001)
	显效	110 (25.46)	95 (28.19)	80 (26.57)	89 (29.08)		
	有效	123 (28.47)	117 (34.71)	88 (29.24)	107 (34.97)		
	无效	71 (16.44)	75 (22.26)	44 (14.62)	62 (20.26)		
	合计	432 (100)	337 (100)	301 (100)	306 (100)		
肌肤不仁	治愈	26 (32.91)	3 (9.09)	15 (28.85)	3 (9.37)	9.963 (0.012)	5.814 (0.047)
	显效	0	0	0	0		
	有效	0	1 (3.03)	0	1 (3.13)		
	无效	53 (67.09)	29 (87.88)	37 (71.15)	28 (87.50)		
	合计	79 (100)	33 (100)	52 (100)	32 (100)		
口舌歪斜	治愈	63 (54.78)	45 (43.69)	44 (50.57)	38 (41.30)	4.531 (0.210)	3.794 (0.285)
	显效	10 (8.70)	10 (9.71)	8 (9.20)	9 (9.78)		
	有效	15 (13.04)	11 (10.68)	14 (16.09)	11 (11.96)		
	无效	27 (23.48)	37 (35.92)	21 (24.14)	34 (36.96)		
	合计	115 (100)	103 (100)	87 (100)	92 (100)		
言语謇涩	治愈	58 (37.42)	44 (33.59)	41 (36.94)	36 (31.58)	12.76 (0.005)	11.32 (0.010)
	显效	21 (13.55)	7 (5.34)	13 (11.71)	5 (4.39)		
	有效	22 (14.19)	38 (29.01)	15 (13.51)	34 (29.82)		
	无效	54 (34.84)	42 (32.06)	42 (37.84)	39 (34.21)		
	合计	155 (100)	131 (100)	111 (100)	114 (100)		

表6 两组脑梗死急性期患者治疗后一般临床症状或体征疗效比较

Table 6 Comparison of general clinical symptoms or signs efficacy of after treatment in patients with acute cerebral infarction

between groups

[例 (%)]

一般临床症状/体征		匹配前		匹配后		χ^2 值 (<i>P</i> 值)	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	匹配前	匹配后
头晕	治愈	101 (33.55)	100 (38.76)	68 (33.17)	86 (36.75)	6.429 (0.093)	2.533 (0.469)
	显效	71 (23.60)	74 (28.68)	52 (25.37)	68 (29.06)		
	有效	105 (34.88)	70 (27.13)	69 (33.66)	66 (28.21)		
	无效	24 (7.97)	14 (5.43)	16 (7.80)	14 (5.98)		
	合计	301 (100)	258 (100)	205 (100)	234 (100)		
头痛	治愈	11 (34.38)	9 (36.00)	5 (25.00)	9 (37.50)	0.075 (0.995)	1.330 (0.722)
	显效	6 (18.75)	4 (16.00)	5 (25.00)	4 (16.67)		
	有效	10 (31.25)	8 (32.00)	6 (30.00)	8 (33.33)		
	无效	5 (15.62)	4 (16.00)	4 (20.00)	3 (12.50)		
	合计	32 (100)	25 (100)	20 (100)	24 (100)		
面色	消失	224 (57.58)	189 (69.74)	157 (59.25)	166 (66.94)	10.08 (0.001)	3.249 (0.071)
	未消失	165 (42.42)	82 (30.26)	108 (40.75)	82 (33.06)		
	合计	389 (100)	271 (100)	265 (100)	248 (100)		
舌象	消失	193 (38.99)	171 (50.29)	150 (43.48)	158 (49.84)	10.47 (0.001)	2.689 (0.101)
	未消失	302 (61.01)	169 (49.71)	195 (56.52)	159 (50.16)		
	合计	495 (100)	340 (100)	345 (100)	317 (100)		
苔质	消失	186 (45.04)	153 (53.31)	144 (51.06)	139 (52.65)	4.641 (0.031)	0.138 (0.711)
	未消失	227 (54.96)	134 (46.69)	138 (48.94)	125 (47.35)		
	合计	413 (100)	287 (100)	282 (100)	264 (100)		
脉象	消失	219 (44.15)	134 (35.92)	166 (48.12)	129 (37.83)	5.976 (0.015)	7.403 (0.007)
	未消失	277 (55.85)	239 (64.08)	179 (51.88)	212 (62.17)		
	合计	496 (100)	373 (100)	345 (100)	341 (100)		

治疗组 LDL-C、对照组 Hcy 治疗前后组内比较有统计学意义 ($P<0.05$)。

Table 7 Comparison of laboratory indicators before and after treatment in patients with acute cerebral infarction between groups

[M(P ₂₅ , P ₇₅)/ $\bar{x}\pm s$]									
指标	时间	匹配前				匹配后			
		治疗组	对照组	Z值	P值	治疗组	对照组	Z值	P值
CRP /mg·L ⁻¹	治疗前	5.34(4.30,75.40) [4]	14.40(4.00,60.60) [15]	-0.30	0.764	5.34(4.30,75.40) [4]	20.60(3.50,60.60) [11]	0.00	1.000
	治疗后	3.35(1.40,5.28) [4]	10.10(4.30,29.10) [15]	-2.10	0.036	3.35(1.40,5.27)[4]	9.80(4.30,41.60) [11]	-1.96	0.049
	Z值	-1.83	-0.45			-1.83	-0.445		
	P值	0.068	0.650			0.068	0.657		
D-D /mg·L ⁻¹	治疗前	0.22(0.19,0.45) [12]	0.62(0.29,1.32)[6]	-2.15	0.031	0.26(0.17,0.47) [10]	0.40(0.28,1.70)[5]	-1.47	0.142
	治疗后	0.26(0.17,0.54) [12]	0.61(0.29,1.44)[6]	-1.31	0.189	0.32(0.19,0.06)[10]	0.50(0.24,1.59)[5]	-0.74	0.462
	Z值	-1.14	-0.32			-1.17	-1.22		
	P值	0.225	0.752			0.241	0.223		
LDL-C/ mmol·L ⁻¹	治疗前	2.66(2.22,3.17) [14]	2.63(2.33,3.42)[3]	-0.82	< 0.001	2.59(1.98,3.23)[8]	3.00(2.33,3.21)[3]	-0.51	< 0.001
	治疗后	1.79(1.31,2.12) [14]	2.03(1.34,2.25)[3]	-0.88	0.436	1.79(1.31,2.21)[8]	2.16(1.26,3.06)[3]	-0.41	0.501
	Z值	-3.23	-1.00			-2.52	-1.07		
	P值	0.001	0.285			0.012	0.285		
HDL-C/ mmol·L ⁻¹	治疗前	1.01(0.82,1.17)[14]	0.99(0.93,1.21)[3]	-0.29	0.767	1.01(0.83,1.12)[8]	0.99(0.93,1.21)[3]	-0.20	0.838
	治疗后	0.94(0.82,1.17)[14]	1.11(0.94,1.40)[3]	-0.77	0.441	1.02(0.82,1.17)[8]	1.11(0.94,1.40)[3]	-0.61	0.540
	Z值	-1.478	-1.069			-0.211	-1.069		
	P值	0.140	0.285			0.833	0.285		
APTT/s	治疗前	26.90(20.20,30.40)[17]	24.95(24.35,27.85) [8]	-0.67	0.502	26.90(24.20,32.10) [11]	25.00(24.50,28.70)[7]	-0.55	0.586
	治疗后	28.90(24.20,33.55)[17]	24.85(23.20,27.10) [8]	-1.89	0.058	28.90(25.90,32.40)[11]	24.30(22.90,27.40) [7]	-1.99	0.046
	Z值	-1.44	-0.560			-0.98	-0.845		
	P值	0.149	0.575			0.328	0.398		
Hey/ μmol·L ⁻¹	治疗前	17.93(12.04,22.92)[4]	41.76(27.59,52.76)[6]	-2.35	< 0.001	17.93(12.04,22.92)[4]	35.42(24.79,48.57)[5]	-2.21	< 0.001
	治疗后	12.48(8.43,19.59) [4]	19.72(16.80,22.01)[6]	-1.27	0.109	12.48(8.43,19.59) [4]	20.4(18.72,23.16) [5]	-1.47	0.043
	Z值	-1.09	-2.20			-1.09	-2.02		
	P值	0.273	0.028			0.273	0.043		
FIB/g·L ⁻¹	治疗前	2.80(2.09,3.79) [18]	2.67(2.45,3.56)[8]	-0.06	0.956	2.82(2.35,4.23) [11]	2.63(2.44,3.60)[7]	-0.59	0.556
	治疗后	2.71(2.36,3.36) [18]	2.80(2.17,3.34)[8]	-0.14	0.089	2.72(2.40,3.29) [11]	2.55(2.09,3.38)[7]	-0.01	0.928
	Z值	-1.11	-0.70			-0.89	-0.507		
	P值	0.267	0.484			0.374	0.612		
PT/s	治疗前	11.70(10.70,13.60)[7]	16.10(9.62,33.60) [4]	-0.76	0.124	11.00(9.80,13.02) [4]	16.10(9.62,33.60) [4]	-0.87	0.386

续表 7 两组脑梗死急性期患者治疗前后实验室指标检测结果比较

Table 7(continued) Comparison of laboratory indicators before and after treatment in patients with acute cerebral infarction between two groups $[M(P_{25}, P_{75})/\bar{x}\pm s]$

指标	时间	匹配前				匹配后			
		治疗组	对照组	Z 值	P 值	治疗组	对照组	Z 值	P 值
PT/s	治疗后	11. 50(10. 80, 12. 50)[7]	12. 15(9. 07, 19. 35) [4]	-0. 28	0. 567	11. 10(10. 05, 11. 92) [4]	12. 15(9. 07, 19. 35) [4]	-0. 73	0. 417
	Z 值	-0. 17	-1. 09			-0. 37	-1. 09		
	P 值	0. 865	0. 273			0. 715	0. 273		
PLT /10 ⁹ ·L ⁻¹	治疗前	214. 50(179. 25, 252. 25)[50]	225. 50(164. 00, 288. 00)[40]	-0. 41	0. 682	213. 50(168. 25, 255. 25)[34]	236. 00(164. 00, 292. 50)[33]	-0. 75	0. 475
	治疗后	202. 50(159. 00, 250. 00)[50]	215. 50(171. 50, 260. 50)[40]	-0. 42	0. 673	195. 00(156. 75, 258. 00)[34]	223. 00(172. 00, 256. 00)[33]	-0. 75	0. 452
	Z 值	-1. 98	-1. 72	-1. 87	-1. 79				
	P 值	0. 047	0. 085	0. 061	0. 074				

注：CRP，C 反应蛋白；D-D，D 二聚体；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；APTT，活化部分凝血活酶时间；Hcy，同型半胱氨酸；FIB，纤维蛋白原；PT，血浆凝血酶原时间；PLT，血小板计数；[] 中为例数。

4 讨论

血栓通主要成分为三七总皂苷，对于神经具有多重调节作用，一方面通过作用于内源性抗氧化细胞促进毛细血管新生^[17]，另一方面通过对抗脑缺血引起的氧化应激反应抑制脑细胞凋亡^[18]，以上均是通过激活多个脑细胞信号调节通路^[19]，来改善患者的脑神经功能缺损情况。本研究结果显示，匹配后两组间NIHSS评分、总有效率比较治疗前和治疗后差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，两组组内治疗前后NIHSS评分比较均具有统计学意义 ($P<0.01$)，提示血栓通对于改善急性期脑梗死患者的NIHSS评分作用并不显著。而前期研究表明，血栓通治疗脑梗死急性期临床疗效显著，可改善NIHSS评分^[20]，与本研究结果不符。考虑到匹配前治疗后两组NIHSS评分差异有统计学意义，提示血栓通可以降低NIHSS评分，可能因匹配后样本量减少从而造成结果存在误差。

本研究亦显示，匹配后治疗前两组中医证候评分差异有统计学意义 ($P<0.05$)，而治疗后差异无统计学意义 ($P>0.05$)，提示治疗前与对照组相比治疗组中医症状更为严重，治疗后治疗组好转；治疗前后两组组内中医证候积分均有统计学意义 ($P<0.05$)，提示血栓通可以降低中医证候积分。在改善主要临床症状或体征方面，研究结果显示，匹配前后，治疗组较对照组可明显改善患者半身不遂、肌肤不仁、言语謇涩情况及脉象，表明血栓通对于半身不遂、肌肤不仁、言语謇涩、脉象的改善作用优于对照组。前期研究亦表明血栓通对于

脑梗死半身不遂患者临床治疗效果良好^[21]，能够明显改善神经传导速度，从而促进患者感觉功能的恢复^[22-23]；促进语言功能恢复^[24]，与本研究结果一致。

炎症因子可以反映脑梗死的神经损伤程度^[25]。APTT反映患者内源性凝血系统，该数值的变化与患者病情发展存在一定的相关性^[26]。本研究结果显示，匹配后治疗组CRP低于对照组，APTT长于对照组 ($P<0.05$)，提示血栓通治疗脑梗死急性期可以减轻神经损伤程度和血液高凝状态。

综合NIHSS评分、中医证候积分、患者症状和体征改善情况及实验室指标检测结果分析，血栓通治疗脑梗死急性期具有降低中医证候积分、改善临床症状或体征以及降低炎症因子水平与改善凝血功能的良好临床疗效。

真实世界关注的疗效指标大都具有广泛的临床意义，区别于随机对照试验多以次要临床终点指标为主要选择，真实世界研究可直接获取终点指标等多项临床结局，可以准确、客观地评价干预措施的真实临床疗效^[27]。本研究贴合真实世界研究情境选择中西医双层面的临床疗效指标，选择临床症状体征疗效及中医证候积分进行中医疗效评价，选择NIHSS评分与相关实验室检查指标进行西医疗效评价，可提高研究结果的客观性和科学性。本研究引入疗效比较研究的理念，旨在强调患者个体化临床疗效的同时，又可以从疾病、证候、患者主观感受到临床检测指标、临床各项体征的转归等多方面，进行系统整体的临床评价^[28-29]，与中医学的辨证论

治和整体观思想相一致。

本研究基于回顾性真实世界医疗数据得出血栓通治疗脑梗死急性期具有良好临床疗效。本研究中数据来源于真实的临床诊疗信息,具有足够大的样本量,保证了研究结果的真实性和科学性;使用队列研究模式结合中西医病证特点进行疗效比较研究,既贴合了中药注射剂本身的中医药特色,又以患者为中心注重现实世界客观环境与疾病之间的关系,保证了研究结果的普适性,具有较好的外推性。但本研究也存在一定的局限性:1)研究样本局限于河南省内,可能会造成地域偏倚;2)本研究数据均为回顾性研究数据,结果尚需开展前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1]何萍,李峰杰,李连达,等. 发展中药注射剂是治病救人的需要[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6):1011-1014.
- [2]LI GW, SAJOBI TT, MENON BK, et al. Registry-based randomized controlled trials—what are the advantages, challenges, and areas for future research? [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 80: 16-24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.003.
- [3]姚明宏,任燕,贾玉龙,等. 构建基于特许药械政策的真实世界数据研究模式[J]. 中国食品药品监管, 2021(11): 14-19.
- [4]李春晓,陈玉欢,凌霄,等. 基于真实世界大数据的中药注射剂比较效益研究方法的思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(14):1234-1237,1241.
- [5]张旭明,耿洪娇,刘毅,等. 注射用血栓通(冻干)治疗急性脑梗死的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15):131-141.
- [6]国家中医心血管病临床医学研究中心,中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会,等. 三七总皂苷制剂临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(10):1157-1167.
- [7]龙文杰,谢雁鸣,张俊华,等. 注射用血栓通(冻干)治疗不稳定型心绞痛临床应用专家共识[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(7):633-636.
- [8]中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 13(1):3-5.
- [9]周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017:304.
- [10]国家卫生健康委. 关于印发《国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)中文版》的通知:国卫医发(2018)52号[EB/OL]. (2018-12-14)[2023-06-14]. <http://www.nhc.gov.cn/zhuz/index.shtml>.
- [11]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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [12]中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 缺血性卒中基层诊疗指南(实践版·2021)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9):947-958.
- [13]康梅娟,张旖旎,张保朝,等. 依达拉奉注射液联合血栓通冻干粉治疗老年性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21):1930-1933.
- [14]中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中国实用内科杂志, 1997, 17(5):313-315.
- [15]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:99.
- [16]国家中医药管理局脑病急症科组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3):64-66.
- [17]鲍嘉敏,宋永嘉,张立创,等. 三七总皂苷对血管生成影响的研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(10):2759-2765.
- [18]黄依丹,成嘉欣,石颖,等. 近五年三七化学成分、色谱分析、三七提取物和药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10):2584-2596.
- [19]周玉嘉,张志辰,周晶,等. 三七总皂苷早期干预对脑缺血再灌注损伤大鼠 NLRP3/IL-1 β 信号通路相关因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12):7275-7278.
- [20]LV J, XIE Y, SUN M, et al. Efficacy and Safety of Xueshuantong Injection on acute cerebral infarction: clinical evidence and GRADE assessment[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 822. doi: 10.3389/fphar.2020.00822.
- [21]宁丹,王诗尧. 空气压力波联合抗血小板治疗对脑卒中后偏瘫患者症状和下肢血流的影响[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(1):146-148.
- [22]向庆伟,陈延,谭子虎,等. 注射用血栓通(冻干)联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4):893-897.
- [23]孟宪悦,杨宇峰,石岩. 四种中药注射剂辅助甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变网状 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(9):68-75.
- [24]于学平,郝克倩. 血栓通注射液治疗脑梗死疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志, 2002, 11(4):361-362.
- [25]陈亚楠. 急性脑梗塞患者 TNF- α 、IL-6、CRP、MDA 和 SOD 水平及其临床意义[J]. 医学信息, 2020, 33(24):107-109.
- [26]侯英楠,李百慧,刘运杰等. 急性脑梗死患者 Cys C 及凝血功能(Fg、AT-III、PT)的临床检验价值[J]. 世界最

- 新医学信息文摘, 2017, 17(41): 119.
[27]张喻, 曲艺, 董丽, 等. 真实世界证据与随机对照试验
证据比较研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 971-975.
[28]曹卉娟, 王丽琼, 刘建平. 比较效果研究方法在以“整

- 体医学”为核心理念的中医药研究领域的应用探讨
[J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1257-1260.
[29]刘建平, 费宇彤. 比较效果研究的背景与概念[J]. 现
代中医临床, 2015, 22(1): 25-27.

Comparative Study on Effect of Xueshuantong Injection (lyophilized) in the Treatment of Acute Phase of Cerebral Infarction based on Real-world Data

LI Chunxiao^{1,2}, CHEN Yuhuan¹, LING Xiao^{1,2}, LI Xuelin^{1,2}, YANG Yuqing¹

1. The first Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine / Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases by Henan and Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of Xueshuantong Injection (lyophilized) in the treatment of cerebral infarction in the acute phase under the real world. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to collect 883 patients with acute cerebral infarction admitted to 4 hospitals in Henan Province from January 1st, 2014 to April 30th, 2019. According to whether the patients were treated with Xueshuantong Injection (lyophilized), they were divided into treatment group (502 cases) and control group (381 cases). The propensity score method was used to control the confounding factors. The changes of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and laboratory indicators including homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT), D-dimer (D-D), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen content (FIB), plasma prothrombin time (PT), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were compared between groups before and after treatment. The clinical efficacy, clinical symptoms or signs efficacy were evaluated. **Results** A total of 349 cases were matched, and the baseline of the two groups was comparable ($P > 0.05$). Before matching, there were statistically significant differences in NIHSS scores and TCM syndrome scores between groups after treatment ($P < 0.05$), while after matching, there was no significant difference ($P > 0.05$); the changes of NIHSS score and TCM syndrome score before and after treatment was statistically significant in both groups either before or after matching ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total effective rate between groups both before and after matching ($P > 0.05$). Compared to the control group, the treatment group could significantly improve the patients' hemiplegia, skin unkindness and speech astringency ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); after matching, compared to that in the control group, the pulse manifestation of the patients in the treatment group was significantly improved after treatment ($P < 0.05$). After matching, there were significant differences in CRP and APTT levels between groups after treatment ($P < 0.05$); before and after treatment, the difference of Hcy level between groups was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the treatment group was statistically significant in improving LDL-C ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshuantong Injection (lyophilized) in the treatment of acute cerebral infarction has the clinical efficacy of improving clinical symptoms or signs, reducing inflammatory factor levels and improving coagulation function.

Keywords cerebral infarction; Xueshuantong Injection (lyophilized); The National Institutes of Health Stroke Scale; real-world study

(收稿日期: 2022-12-03; 修回日期: 2023-05-22)

[编辑: 叶晨]