

SFDA 新药临床批件号：2011S00817

国药准字：Z20110035

百裕®银杏内酯注射液Ⅳ期临床研究总结报告

——银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中（恢复期）瘀血阻络证

非对照、开放式、多中心临床研究

试验负责单位：天津中医药大学第二附属医院
主要研究者：王保和
试验部分参加单位：首都医科大学附属北京天坛医院
四川大学华西医院
中国中医科学院西苑医院
第四军医大学附属医院唐都医院
成都中医药大学附属医院
吉林大学第一医院
中山大学附属第三医院
广州中医药大学第一附属医院
华中科技大学同济医学院附属协和医院
中南大学湘雅医院
预计参加单位数量：82 家
统计单位：第四军医大学卫生统计学教研室
监查单位：普瑞盛（北京）医药科技开发有限公司
广州博济医药生物技术股份有限公司
试验起止日期：2013 年 4 月至 2014 年 6 月
申办单位：成都百裕科技制药有限公司
联系地址：成都市科园南路 88 号天府生命科技园
联系电话：028-82631688 61557790

目录

缩略语表.....	3
方案摘要.....	4
研究流程图.....	7
总结报告摘要.....	8
正文.....	10
一、试验目的.....	10
二、试验起止日期.....	10
三、试验设计.....	10
四、试验病例数.....	10
五、试验方法.....	10
六、医院选择.....	10
七、研究病例概述.....	12
八、安全性评估.....	14
8.1 暴露情况及依从性.....	14
8.2 血压波动情况.....	15
8.3 不良事件总结.....	16
8.4 与研究药物有关的不良事件情况.....	17
8.5 不良事件多因素分析.....	19
8.6 过敏、全身、局部反应分析.....	24
九、疗效评估.....	24
9.1 总体疗效分析.....	25
9.2 NIHSS 量表分析.....	26
9.3 改良 Rankin 量表分析.....	27
9.4 相关分层分析.....	29
9.4.4 按患者年龄分层分析结果.....	32
9.4.5 按病例来源分层分析结果.....	33
9.4.6 按医院类型分层分析结果.....	34
9.4.7 按地区分层分析结果.....	35
9.4.8 按合并疾病分层分析结果.....	36
9.5 对 NIHSS 单项改善.....	37
十、合并疾病及用药情况分析.....	37
10.1 合并疾病分析.....	37
10.2 合并用药分析.....	38
十一、治疗脑梗塞合并用药情况分析.....	39
十二、常用联合用药对预后的影响分析.....	40
12.1 联合那个抗血小板药分层分析.....	40
12.2 联合应用他汀类药物分层分析.....	41
12.3 合并依达拉奉是否影响预后?.....	42
13.5 用药溶媒是否影响预后?.....	43
十三、总结.....	44

缩略语表

AE	不良事件
<u>ABPM</u>	<u>动态血压监测</u>
ALP	碱性磷酸酶
ALT	血清谷丙转氨酶
APTT	活化部分凝血活酶时间测定
AST	血清谷草转氨酶
BUN	尿素氮
β 2-MG	β 2-微球蛋白
CK	肌酸激酶
CK-MB	肌酸激酶同工酶
CRF	病例报告表
Cr	肌酐
FAS	全分析集
FIB	纤维蛋白原
GCP	药物临床试验质量管理规范
γ -GT	血清 γ 谷氨酰转肽酶
HGB	血红蛋白
INR	国际标准化比值
ITT	意向性分析集
NIHSS 评分	美国国立卫生研究院卒中量表评分
PPS	符合方案集
<u>PLT</u>	<u>血小板</u>
PT	凝血酶原时间
SS	安全性数据集
CFDA	国家食品药品监督管理总局
TBIL	血清总胆红素
TT	凝血酶时间
ULN	正常值上限
WBC	白细胞

方案摘要

研究药物	百裕®银杏内酯注射液
研究题目	评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证的多中心临床研究
研究目的	1. 评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中瘀血阻络证的安全性和有效性； 2. 评价百裕®银杏内酯注射液不良反应发生的相关因素。
研究设计	银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中 恢复期 瘀血阻络证安全性评价方案——非对照、开放式、多中心临床研究，N=3600
纳入标准	1. 符合西医缺血性脑卒中诊断标准； 2. 符合中医中风病中经络诊断标准； 3. 发病后 7 天-6 个月； 4. 符合瘀血阻络证辨证标准； 5. 自愿签署知情同意书。
排除标准	1. 伴有神智障碍者（神志障碍或严重痴呆者）； 2. 已知对银杏类药物、乙醇、甘油过敏或过敏体质者； 3. 妊娠、哺乳者和有妊娠计划者； 4. <u>脑梗死后脑出血以及脑动脉炎患者</u> ； 5. <u>由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并房颤而引起的脑栓塞者</u> ； 6. <u>ALT、AST≥正常值上限的 2.5 倍，Cr≥正常值上限 1.5 倍</u> ； 7. 有精神异常或医生认为不宜参加临床研究者； 8. 有出血倾向者， <u>3 个月内发生过严重出血者</u> ，PLT 小于正常值范围下限或 APTT 大于对照值 3 秒以上者； 9. 近 1 个月参加其他临床研究者。
样本量	3600 例
给药方法	银杏内酯注射液 10ml/次，0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 250ml 稀释，静脉滴注，一日 1 次。滴速根据患者情况不超过 40-60 滴/分钟。
疗程	14 天。
合并用药	1. <u>阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板药物</u> ：遵医嘱； 2. 所有中药注射剂和活血化瘀类中成药：本试验 14 天治疗期中禁止使用此类药物；

	<p>3. 入组前已经使用的指南中常规治疗脑梗的药物如溶栓、抗血小板、抗凝、神经保护等药物遵医嘱使用；</p> <p>4. 治疗合并疾病的药物，如降压、调脂、降糖等药物遵医嘱使用；</p> <p>5. 记录要求：任何合并使用的药物均在 CRF 中按要求详细记录，不得空项。</p>
访视点	<p>1. 每天观察不良事件/反应、生命体征、血压等非实验室测量指标。</p> <p>2. 实验室指标测量 2 次，即入组时和治疗结束后。</p> <p>若有不良事件/反应发生，应根据实际情况增加访视点，随访至出现结局指标或相应指标稳定。</p>
筛选指标	尿妊娠试验、PLT、APTT
安全性指标	<p>1.不良事件发生率</p> <p>①密切关注不良事件，随时观察，及时记录。</p> <p>②主要观察本品在前期临床试验中观察到的不良反应，如眩晕、头痛、眼发涩发干、恶心、呕吐，胃脘胀满，面潮红，面唇发麻等；</p> <p>③观察其他银杏叶提取物制剂的不良反应，如皮肤及附件损害（皮疹、瘙痒、发热、皮肤发红、血管神经性水肿），神经系统损害（头晕、头痛、烦躁、寒战、大汗、失眠），心血管系统损害（胸闷、低血压、皮肤湿冷、静脉炎），消化系统损害（腹痛、腹泻、严重肝损害、呕吐），呼吸系统损害（呼吸困难、咳嗽），全身性损害（过敏性休克）等；</p> <p>④同时应观察中药注射剂其他常见不良反应，如局部反应、血管刺激、心悸、过敏性哮喘、呼吸困难、喉头水肿、过敏性休克甚至死亡等；</p> <p>⑤特别注意对各种变态反应（过敏反应）、全身反应（如热原反应）、局部反应等方面的观察。</p> <p>⑥重点关注严重不良事件和与药物有关的不良事件。</p> <p>2.生命体征治疗前后变化</p> <p>①静息 10 分钟的血压、体温、呼吸、心率；</p> <p>②重点关注血压波动情况。</p> <p>3.实验室各项指标治疗前后异常变化</p> <p>血常规（RBC、WBC、HGB、PLT）、尿常规（ERY、LEU、GLU、PRO）、便常规+潜血、肝功能（ALT、AST、TBIL、ALP、γ-GT）、肾功能（BUN、Cr、β2-MG）、心肌酶（CK、CK-MB）；凝血试验（PT、APTT、TT、FIB、</p>

	D-Dimer) 4.常规 12 导联心电图, 观察 PT 间期、QRS 间期、ST 段、T 波。
疗效性指标	美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS), 改良 Rankin 量表
质量控制要点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既往药敏史、过敏史详细询问和记录; 2. 合并疾病详细记录, 如高血压、高血脂、糖尿病、冠心病等; 3. 入组前 3 天已经使用的和正在使用的中西药物详细记录; 4. 若发生 SAE, 病人所用银杏内酯立即封存, 并上报组长单位和申办者; 5. 若发生严重不良事件, 病人所用的其他注射液立即封存, 并上报组长单位和申办者; 6. 银杏内酯注射液不能与除 0.9%氯化钠或 5%G.S 外任何药物混合滴注; 7. 当天输注银杏内酯注射液前、后所用所有注射液及其所用溶媒详细记录; 8. 滴速、溶媒详细记录。 9. 药品批次详细记录。
统计方法	<p>采用 SAS9.1.3 统计分析软件进行分析。原则: 计量资料将采用均数±标准差进行统计描述, 治疗前后的比较采用配对 t 检验。计数资料采用频数(构成比)进行统计描述, 治疗前后的比较采用 CMH-χ^2 检验或非参数检验。</p> <p>安全性分析: 以描述性分析为主, 描述不良反应发生率及其 95%可信区间。</p> <p>有效性分析: 治疗前后的比较采用配对 t 检验、CMH-χ^2 检验等。</p>
试验起止日期	2013 年 4 月至 2014 年 6 月

研究流程表

	筛选入组期	常规收集数据	用药结束
访视次数	第 1 次		第 2 次
访视时间点	用药前(-3~0 天)	每日	用药结束后 (14 天+3 天)
基本信息采集	√		
签署知情同意书	√		
体格检查	√		
既往病史和治疗史	√		
合并疾病和治疗史	√		
本品基本用药情况 (溶媒、滴速)		√	
筛选指标			
尿妊娠试验 [△]	√		
PLT(血常规)	√		
APTT (凝血)	√		
安全性检查	√		
生命体征 (血压、体温、呼吸、心率)	√	√	√
血常规、尿常规、便常规+潜血	√		√
肝功能、肾功能、心肌酶	√		√
凝血试验	√		√
常规 12 导联心电图	√		√
审核入组排除标准	√		
疗效性指标			
NIHSS 量表 (NIHSS 评分)	√		√
改良 Rankin 量表	√		√
其他工作			
记录不良事件*		√	√
记录合并用药		√	√
试验病例完成后工作			
研究负责人审核病历	完成病例观察后 2 天内将病历等资料交研究负责人审核		
监查员审核病历	监查员定期监查, 包括审核原始病历等记录		

[△]仅针对未绝经妇女, 接受筛选前 7 日内结果。继发性闭经 1 周以上时也要作妊娠试验。

*不良事件需要输液用药期间每天随时观察, 及时记录。

注意筛选指标还有: PLT 小于正常值范围下限或 APTT 大于对照值 3 秒以上者。

总结报告摘要

银杏内酯注射液于 2013 年 4 月至 2014 年 6 月进行上市后临床研究，研究题目《评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证的多中心临床研究》，研究目的：1. 评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中瘀血阻络证的安全性和有效性；2. 评价百裕®银杏内酯注射液不良反应发生的相关因素。

本研究共在全国 29 个省市的 82 家中、西医三甲医院进行临床研究。

本次研究共入组 3652 例，其中完成试验 3352 例，脱落 300 例，脱落率为 8.21%；符合方案的病例有 3036 例，占入组病例的 83.13%，有 616 例不符合方案，占入组病例的 16.87%；进入 FAS 的病例有 3652 例，占入组病例的 100.0%；全部入组病例均进入安全性分析。

本研究对所有病例进行了安全性及有效率的分析，并进行了重点因素的分层分析。

安全性方面：

经对血压进行重点监测，银杏内酯注射液对血压无明显影响，患者平均血压波动 3 mmHg。

3652 例中共发生 100 余例与药品可能相关的不良事件。均为轻中度不良反应，停药后自行缓解。最常见的不良反应表现为面部潮红（1.83%，常见），眩晕（0.79%，偶见），皮疹（0.47%，偶见）。

本项 3652 例的研究中，共出现与药物有关的过敏反应 52 例，不良反应发生率 1.15%，属常见范畴；局部反应 18 例，不良反应发生率 0.49%，属偶见范畴；未出现与药物相关的全身反应如寒战、高热（反应）。

分析发现地区及梗塞部位是发生不良反应的主要影响因素。1200 例数据分析时发现的合并抗血小板药及联合使用他汀类药物（也）为影响因素，但 3600 余例的数据分析显示这两因素不影响不良反应发生情况， $P>0.001$ 。

有效性方面：

本 3652 例病例中，入组时 NIHSS 评分 ≥ 16 分 FAS (PPS) 的病例约占 2.27% (2.44)；4-15 分 FAS (PPS) 者占 49.90% (53.26)； ≤ 3 分 FAS (PPS) 者占 47.82% (44.30%)。疗前改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 分者占 69.43% (67.79%)，mRS >2 分者占 30.57% (32.21)，故本次研究病例以轻中度缺血性脑梗塞为主。

临床总有效率 65.72%，痊愈率 10.50%。

NIHSS 评分疗前平均 4 分，疗后平均 3 分，平均减分 1 分，与治疗前相比，有显著统计学差异（FAS:P=0.0000；PPS:P=0.0000）。其中 67.69%疗后减分 \geq 1；44.63%疗后减分 \geq 2；23.55%疗后减分 \geq 3。

改良 Rankin 量表治疗前后有统计学差异（P=0.0000），42.7%的患者（PPS 集）经过治疗后状况改善。

临床治疗预后情况与患者病情、病程、年龄、疾病分型、合并疾病情况等有关。

1. 病情：轻度脑梗塞（NIHSS 评分 \leq 3 分）患者痊愈率最高，22.65%；对于中度脑梗塞（NIHSS 评分 4-15 分）有效率最高，经治疗，73.06%的患者均有效。

2. 病程：对病程 $>$ 180 天的痊愈率最高，达 16%；对于病程在 7-15 天的临床总有效率最高，达 70.04%。

3. 年龄：患者年龄与临床治疗效果有关，年纪越轻，临床治疗效果越好，治疗有效率（NIHSS 疗效）组间有统计学差异（ $P<0.05$ ， $P=0.0183$ ），临床总有效率组间统计无显著性差异（ $P=0.0207$ ）。组间治疗后改良 Rankin 有显著性差异（ $P<0.0001$ ）。

4. 疾病分型：治疗腔隙性梗死临床痊愈率最高，达 18.02%；临床有效率以部分前循环梗死、腔隙性梗死最好，有效率分别为 69.26%、66.47%。

5. 基础疾病：重点分析了高血压、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症的临床治疗效果，发现：本研究对于单独合并高脂血症的痊愈率最高，达 18.95%，对于高尿酸血症的显著进步率最高，达 50%；临床治疗总有效率评价以合并高脂血症、高尿酸血症最好，分别为 74.74%、75%。组间比较有显著性差异（ $P<0.0001$ ）。

6. NIHSS 单项：有 29.4%的患者经过银杏内酯注射液及其他药物治疗后有不同程度的改善，而有 31.0%的患者下肢运动有改善；对其他单项有 4.47-18.09%有患者有改善。

正文

百裕®银杏内酯注射液于 2011 年经国家食品药品监督管理局批准上市，国药准字 Z20110035，由成都百裕科技制药有限公司生产，主要成分为银杏内酯 A、B、C 和白果内酯，功能为“活血化瘀，通经活络。用于中风病中经络（轻中度脑梗塞）恢复期瘀血阻络证，症见半身不遂，口舌歪斜，言语蹇涩，肢体麻木等”。根据《银杏内酯注射液药品注册批件审批结论》、《药品注册管理办法》（局令第 28 号），《药物临床试验质量管理规范》，和《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》的相关规定，在上市后进行临床研究，评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中（瘀血阻络证）的安全性。临床研究的批件号为 2011S00817。

一、试验目的

1. 评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中瘀血阻络证的安全性和有效性；
2. 评价百裕®银杏内酯注射液不良反应发生的相关因素。

二、试验起止日期

2013 年 4 月至 2014 年 6 月

三、试验设计

非对照、开放式、多中心临床研究

四、试验病例数

本次研究共入组 3652 例。

五、试验方法

详见方案摘要

六、医院选择

本试验选择医院已涵盖 29 个省市自治区的 82 家医院三级医院，现将部分医院名称详列：

省区	西医院	中医院
黑龙江	哈尔滨医科大学第四附属医院	黑龙江中医药大学附属二院
湖北	华中科大同济医学院附属协和医院	
湖南	中南大学湘雅医院	
北京	首都医科大学附属北京天坛医院	中国中医科学院西苑医院
吉林	吉林大学第一医院	
江苏	东南大学附属中大医院	苏州市中医院
辽宁	盛京医院	辽宁中医药大学附属医院
山东	山东大学第二医院	山东中医药大学第二附属医院
陕西	唐都医院	西安市中医院
上海	同济大学附属同济医院	上海市中医医院
天津	天津市人民医院	天津中医药大学第二附属医院
福建	福建医科大学一附院	
广东	中山大学附属第三医院	广州中医药大学第一附属医院
广西	中国人民解放军第 303 医院	广西中医药大学瑞康医院
贵州	贵阳医学院附属医院	贵阳中医学院第一附属医院
海南	海南省人民医院	
河南	郑州大学第一附属医院	河南中医药研究院附属医院
江西	江西省人民医院	
内蒙	内蒙古医科大学附属医院	包头市中心医院
宁夏	宁夏医科大学总医院	
山西	山西医科大学第一医院	

四川	四川大学华西医院	成都中医药大学第一附属医院
新疆	新疆医科大学第一附属医院	新疆维吾尔自治区中医医院
云南	昆明医学院附属第二医院	
重庆	重庆医科大学第二附属医院	重庆市中医院

七、研究病例概述

本次研究共入组 3652 例，其中完成试验 3352 例，脱落 300 例，脱落率为 8.21%；符合方案的病例有 3036 例，占入组病例的 83.13%，有 616 例不符合方案，占入组病例的 16.87%；进入 FAS 的病例有 3652 例，占入组病例的 100.0%；全部入组病例均进入安全性分析。

表 1 相关分析集

随机入组		3652(100.0)
其中：	完成试验	3352(91.79)
	试验期间脱落	300(8.21)
	不良事件	118(3.23)
	自认为缺乏疗效	24(0.66)
	违背试验方案	6(0.16)
	失访	11(0.30)
	其他	141(3.86)
安全性人群	安全性分析集 (SAS)	3652(100.0)
有效性人群	全分析集 (FAS)	3652(100.0)
	符合方案集 (PPS)	3036(83.13)

图 1 人口学资料 (FAS 集)

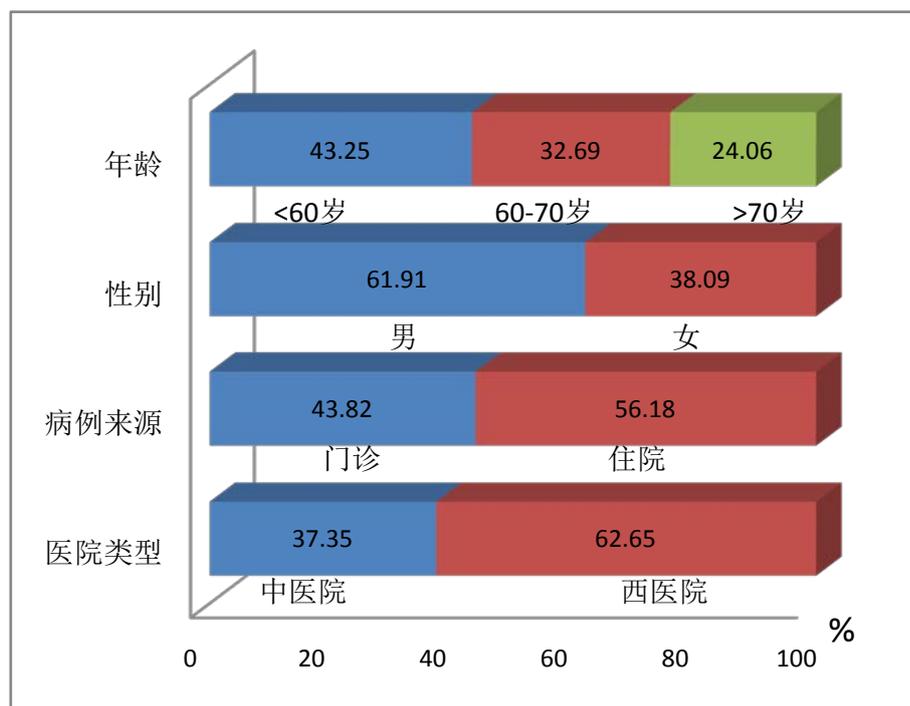


图 2 疾病情况 (FAS 集)

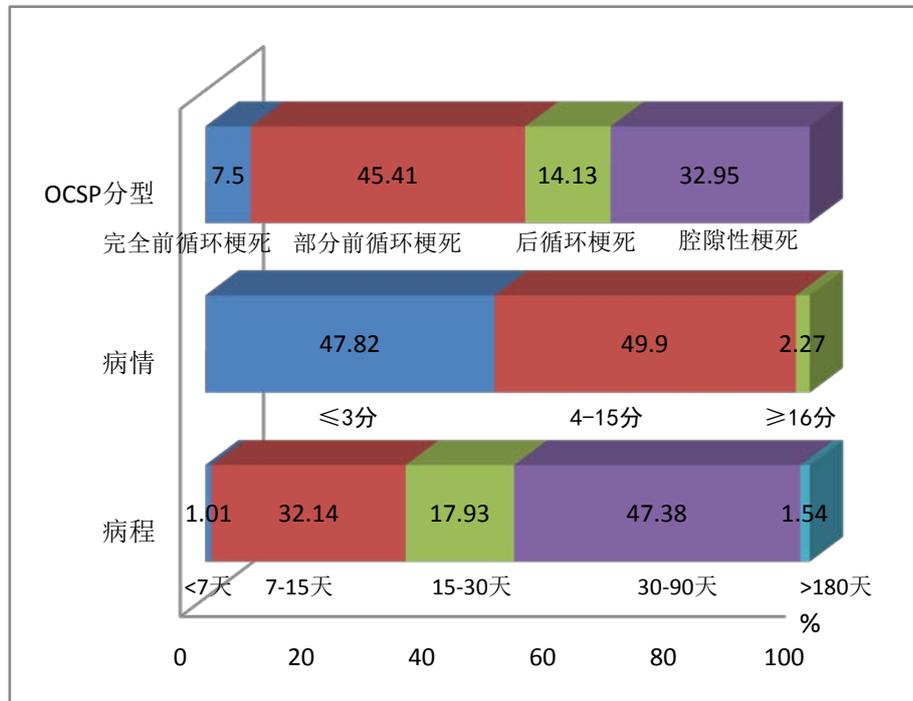


图 3 合并疾病情况 (FAS 集)

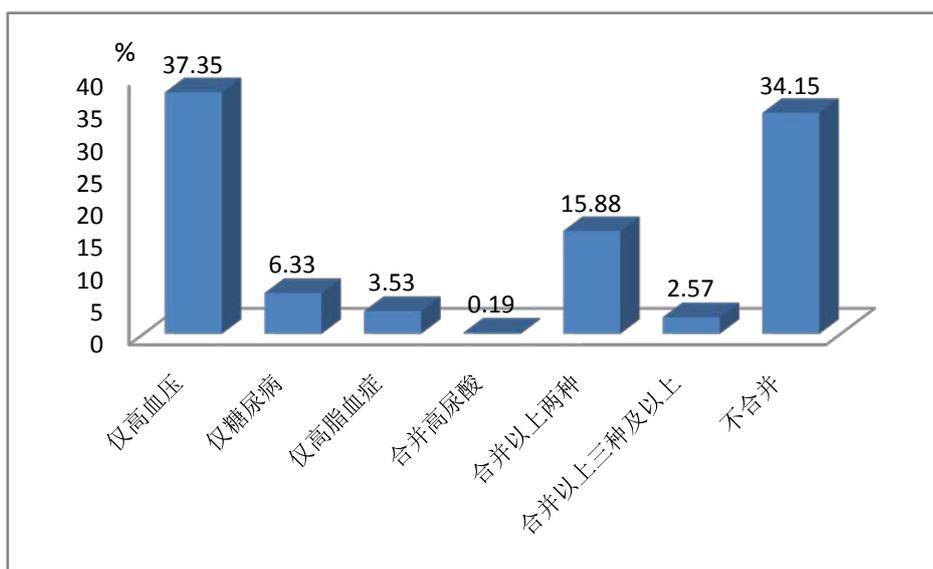
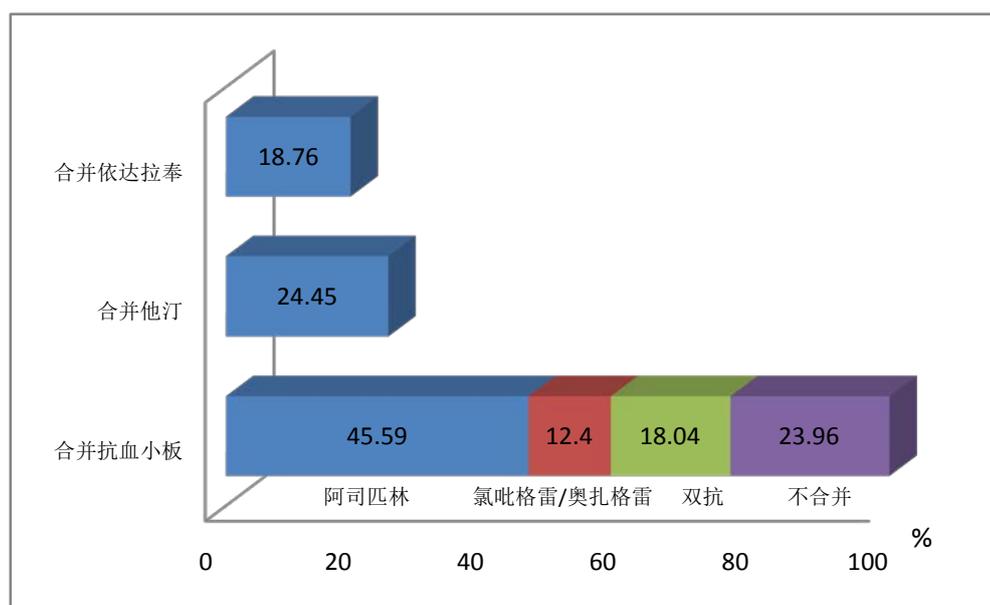


图 4 合并用药情况 (FAS 集)



八、安全性评估

8.1 暴露情况及依从性

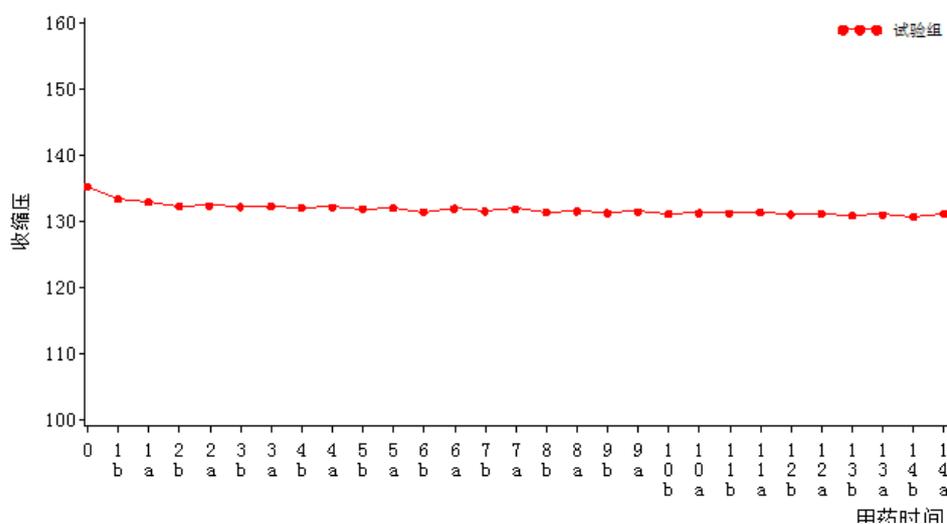
表 2 暴露情况及依从性 (SAS 集)

用药时间(天)	13.38±2.66
研究时间(天)	15.26±7.59
用药支数	63.20±17.32
用药滴速	
<40 滴/分	757 (20.80)
40-60 滴/分	2827 (77.66)
>60 滴/分	56 (1.54)
用药溶媒	
葡萄糖注射液	56 (1.54)
氯化钠注射液	3349 (92.41)

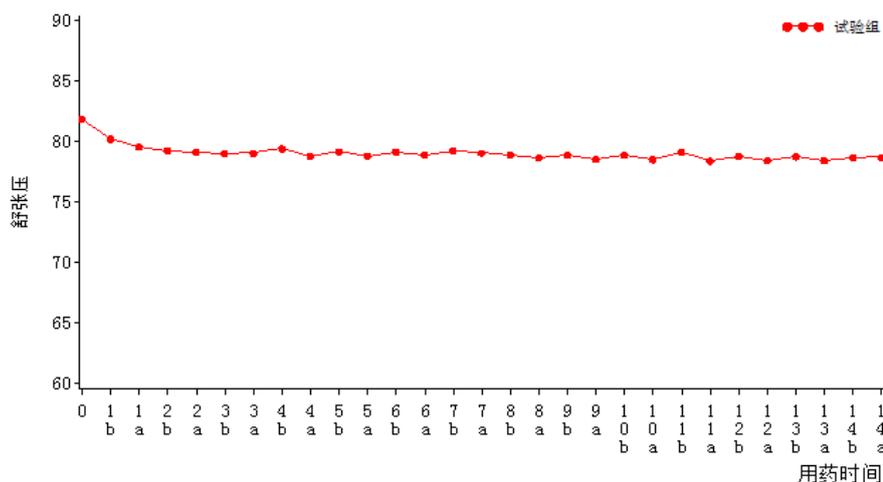
8.2 血压波动情况

银杏内酯注射液对患者血压影响较小，详见下图：

图 5 银杏内酯注射液对血压的影响



所有受试者用药前、后各时点收缩压平均波动 $3.67 \pm 15.65 \text{mmHg}$ 。



所有受试者用药前、后各时点舒张压平均波动 3.08 ± 10.38 mmHg。

8.3 不良事件总结

3652 例中共有 548 例受试者发生 930 例次不良事件，发生率为 15.01%。与研究药物有关的不良事件有 193 例 307 次，发生率为 5.28%。与研究药物无关的不良事件有 374 例共发生 623 次，发生率为 10.24%。导致脱落的不良事件有 120 例共发生 201 次，发生率为 3.29%。严重不良事件有 8 例共发生 12 次，发生率为 0.22%。

表 3 不良事件总结表(SAS)

	例次	例数	发生率	(95%可信区间)
全部不良事件	930	548	15.01	(13.86, 16.21)
与研究药物有关的不良事件	307	193	5.28	(4.58, 6.06)
与研究药物无关的不良事件	623	374	10.24	(9.28, 11.27)
导致脱落的不良事件	201	120	3.29	(2.73, 3.92)
严重不良事件	12	8	0.22	(0.10, 0.43)

注：发生率为百分率。

8.4 与研究药物有关的不良事件情况

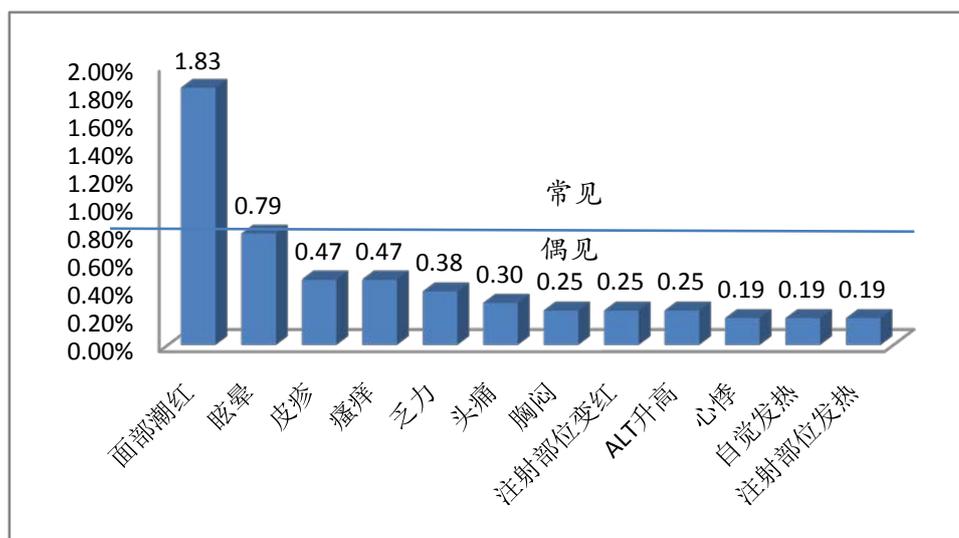
表 4 与研究药物有关的不良事件发生例次与频率 (SAS)

不良反应表现	例次	发生率	属性*	不良反应表现	例次	发生率	属性*
面部潮红	67	1.83%	常见	上腹不适	3	0.08%	罕见
眩晕	29	0.79%	偶见	斑丘疹	3	0.08%	罕见
皮疹	17	0.47%	偶见	皮肤潮红	3	0.08%	罕见
瘙痒	17	0.47%	偶见	输液部位红斑	3	0.08%	罕见
乏力	14	0.38%	偶见	γ-谷氨酰转移酶升高	3	0.08%	罕见
头痛	11	0.30%	偶见	肌酸激酶增加	3	0.08%	罕见
胸闷	9	0.25%	偶见	头部不适	2	0.05%	罕见
注射部位变红	9	0.25%	偶见	烦躁不安	2	0.05%	罕见
ALT 升高	9	0.25%	偶见	嗜睡	2	0.05%	罕见
心悸	7	0.19%	偶见	肢体疼痛	2	0.05%	罕见
自觉发热	7	0.19%	偶见	结膜充血	2	0.05%	罕见
注射部位发热	7	0.19%	偶见	荨麻疹	2	0.05%	罕见
呕吐	6	0.16%	偶见	部分凝血活酶活化时间延长	2	0.05%	罕见
一过性血压升高	6	0.16%	偶见	血尿酸升高	2	0.05%	罕见
红斑	6	0.16%	偶见	失眠	1	0.03%	罕见
注射部位疼痛	6	0.16%	偶见	胃肠神经官能症	1	0.03%	罕见
恶心	5	0.14%	偶见	兴奋状态	1	0.03%	罕见
全身发红	4	0.11%	偶见	肠胃胀气	1	0.03%	罕见
AST 升高	4	0.11%	偶见				

反胃	1	0.03%	罕见	咽喉刺激	1	0.03%	罕见
腹泻	1	0.03%	罕见	结膜水肿	1	0.03%	罕见
干呕	1	0.03%	罕见	眼睛不适	1	0.03%	罕见
口干	1	0.03%	罕见	过敏性皮炎	1	0.03%	罕见
窦性心动过速	1	0.03%	罕见	皮肤干燥	1	0.03%	罕见
一过性血压降低	1	0.03%	罕见	输液部位静脉炎	1	0.03%	罕见
僵硬	1	0.03%	罕见	尿血阳性	1	0.03%	罕见
麻木	1	0.03%	罕见	纤维蛋白 D-二聚体增高	1	0.03%	罕见
上肢麻木	1	0.03%	罕见	血胆红素升高	1	0.03%	罕见
颈部疼痛	1	0.03%	罕见	血肌酸磷酸激酶 MB 升高	1	0.03%	罕见
全身关节疼痛	1	0.03%	罕见				

*注：根据国际医学科学组织委员会（CIOMS）对不良反应发生率的定义的标准：十分常见（ $\geq 10\%$ ），常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 1% ），偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 0.1% ），罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 0.01% ），十分罕见（ $< 0.01\%$ ）。

图 6 与银杏内酯注射液相关的主要不良事件频率



研究中不良反应以轻度为主：轻度不良反应 155 例（4.24%），中度不良反应 37 例（1.01%），未发生重度不良反应。没有与药物有关的全身反应、输液反应

发生。所有不良反应在观察结束/随访时均消失或缓解，转归良好，无后遗症。

8.5 不良事件多因素分析

表 5 发生不良反应组的各因素分析

	分组	发生不良反应组	未发生不良反应组	检验方法	P
年龄 分层	≤60 岁	81 (41.97)	1492 (43.32)	单向有序 CMH-CHI	0.5394
	>60 岁且≤70 岁	61 (31.61)	1128 (32.75)		
	>70 岁	51 (26.42)	824 (23.93)		
性别	男	109 (56.48)	2152 (62.21)	CHI-SQUARE	0.1101
	女	84 (43.52)	1307 (37.79)		
来源	门诊	69 (36.13)	1525 (44.24)	CHI-SQUARE	0.0278
	住院	122 (63.87)	1922 (55.76)		
医院 类型	中医院	56 (29.02)	1308 (37.81)	CHI-SQUARE	0.0139
	西医院	137 (70.98)	2151 (62.19)		
地区	华北地区	30 (15.54)	863 (24.95)	CHI-SQUARE	<0.0001
	东北地区	17 (8.81)	638 (18.44)		
	华东地区	48 (24.87)	546 (15.78)		
	华南地区	35 (18.13)	443 (12.81)		
	华中地区	46 (23.83)	602 (17.40)		
	西南地区	13 (6.74)	280 (8.09)		
	西北地区	4 (2.07)	87 (2.52)		
生产 批号	20120301	9 (4.66)	80 (15.20)	CHI-SQUARE	0.0230
	20120303	6 (3.11)	114 (3.30)		
	20121101	21 (10.88)	283 (8.18)		
	20121102	31 (16.06)	736 (21.28)		
	20121201	21 (10.88)	344 (9.95)		
	20130501	12 (6.22)	381 (11.01)		
	08130706	45 (23.32)	856 (24.75)		
	08130714	48 (24.87)	565 (16.33)		
OCSP 分型	完全前循环梗死	10 (5.35)	259 (7.62)	CHI-SQUARE	0.0001
	部分前循环梗死	91 (48.66)	1538 (45.24)		
	后循环梗死 n (%)	44 (23.53)	463 (13.62)		
	腔隙性梗死 n (%)	42 (22.46)	1140 (33.53)		
病程 分层	<7 天 n (%)	3 (1.56)	34 (0.98)	单向有序 CMH-CHI	0.7201
	≥7 天且≤15 天	62 (32.29)	1110 (32.13)		
	>15 天且≤30 天	34 (17.71)	620 (17.95)		
	>30 天且≤90 天	92 (47.92)	1636 (47.35)		
	>180 天 n (%)	1 (0.52)	55 (1.59)		
疗前 NIHS	≥16 分	1 (0.52)	82 (2.37)	单向有序 CMH-CHI	0.4307
	>3 分且<16 分	96 (49.74)	1726 (49.91)		

S 评分	≤3 分	96 (49.74)	1650 (47.72)		
疗前改良 Rank in 量表	mRS≤2 分	137 (70.98)	2398 (69.35)		
	mRS>2 分	56 (29.02)	1060 (30.65)	CHI-SQUARE	0.6307
	合并高血压	73 (37.82)	1291 (37.32)		
	合并高脂血症	5 (2.59)	124 (3.58)		
	合并糖尿病	11 (5.70)	220 (6.36)		
	合并高尿酸	0 (0.00)	7 (0.20)		
合并疾病	合并四种疾病的两种	42 (21.76)	538 (15.55)	CHI-SQUARE	0.2963
	合并四种疾病的三种及以上	6 (3.11)	88 (2.54)		
	不合并前述四种疾病	56 (29.02)	1191 (34.43)		
合并用药 1	合并阿司匹林	99 (51.30)	1566 (45.27)		
	合并氯吡格雷/奥扎格雷	32 (16.58)	421 (12.17)		
	合并阿司匹林+氯吡/奥扎格雷	29 (15.03)	630 (18.21)	CHI-SQUARE	0.0250
	不合并前述三药	33 (17.10)	842 (24.34)		
合并用药 2	合并阿托伐他汀	66 (34.20)	827 (23.91)		
	不合并阿托伐他汀	127 (65.80)	2632 (76.09)	CHI-SQUARE	0.0012
合并用药 3	合并依达拉奉	47 (24.35)	638 (18.44)		
	不合并依达拉奉	146 (75.65)	2821 (81.56)	CHI-SQUARE	
滴速	<40 滴/分 n(%)	34 (17.62)	723 (20.97)		
	40-60 滴/分	156 (80.83)	2671 (77.49)	Fisher 确切概率	
	>60 滴/分	3 (1.55)	53 (1.54)		
溶媒	葡萄糖注射液	8 (4.17)	267 (7.78)		
	氯化钠注射液	184 (95.83)	3165 (92.22)	CHI-SQUARE	0.0658

注：当两组方差不齐 (P<0.1) 时, 采用 Satterthwaite t' 检验。

表 6 不良事件发生率多因素 logistic 回归分析结果

	Wald 卡方	P 值	OR	95%可信区间	水平间比较
性别	1.21	0.2718	1.227	(0.852, 1.769)	(男性 vs 女性)
年龄	5.82	0.0545	0.635	(0.408, 0.989)	(<60 岁 vs>70 岁)
分层			0.576	(0.359, 0.925)	(60-70 岁 vs>70 岁)
病程	3.90	0.4199	0.829	(0.064, 10.791)	(<7 天 vs6 个月以上)
分层			1.369	(0.290, 6.463)	(7-14 天 vs 6 个月以上)

			1.291	(0.271, 6.145)	(15-30 天 vs 6 个月以上)
			0.921	(0.201, 4.220)	(1-3 个月 vs 6 个月以上)
OCSP 分型	17.01	0.0007	2.93	(1.603, 5.359)	(完全前循环梗死 vs 腔隙性梗死)
			2.0	(1.242, 3.249)	(部分前循环梗死 vs 腔隙性梗死)
			2.853	(1.616, 5.034)	(后循环梗死 vs 腔隙性梗死)
生产 批号	15.87	0.0263	0.439	(0.223, 0.867)	(20121102 vs 08130714)
			0.413	(0.202, 0.843)	(08130706 vs 08130714)
			0.569	(0.260, 1.246)	(20130501 vs 08130714)
			0.944	(0.442, 2.017)	(20121101 vs 08130714)
			0.734	(0.328, 1.644)	(20121201 vs 08130714)
			0.674	(0.272, 1.671)	(20120303 vs 08130714)
			0.277	(0.093, 0.831)	(20120301 vs 08130714)

注：OR 值越大越容易发生不良事件。

由上表可知，不良事件发生率与疾病分型关系最大，与腔隙性梗死相比，完全前梗塞死不良事件的发生率最高，其次为后循环梗死；与病程也有关系，对于病程处于 7-30 天的患者更易发生不良事件。与患者年龄、药品生产批号等关系不大。

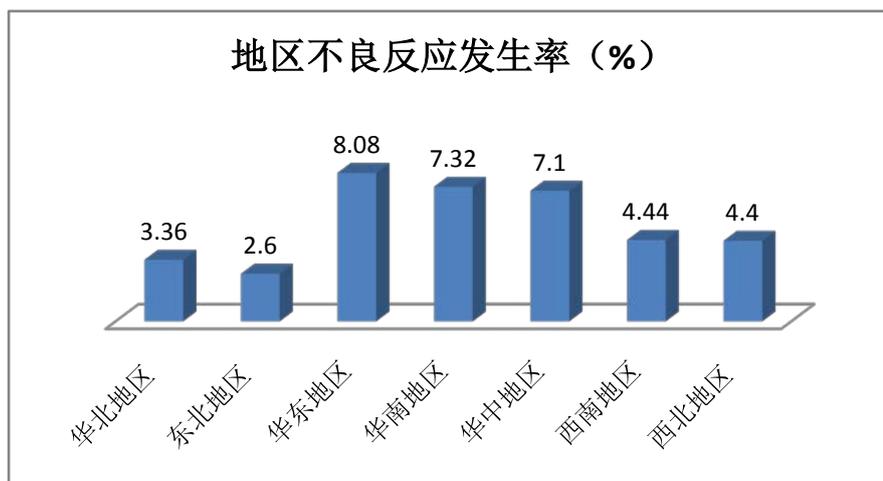
同时，我们还对不良事件与病例来源、基本生命体征；银杏内酯注射液的用量、滴速、稀释溶媒、合并疾病等情况进行了多因素分析，分析结果发现，不良事件的发生率与上述因素关系不大。

8.5.1 影响不良反应发生的因素——地区

对不良反应进行地区的分层分析发现，地区间差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)，华东 (8.08%)、华南 (7.32%)、华中地区 (7.10%) 的不良反应发生率高于其他地区。

原因分析：可能是不同地区人群对研究药物尤其是辅料酒精的敏感性差异所致。

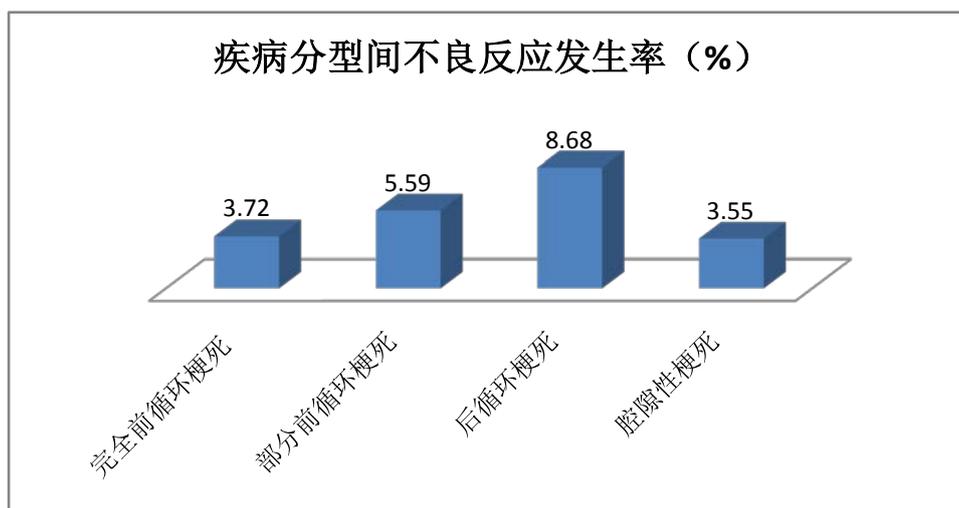
图 7 地区间不良反应发生率



8.5.2 影响不良反应发生的因素——梗塞部位

OCSP 分型的不良反应分层分析发现，组间差别有统计学意义 ($P=0.0001$)，后循环梗死的不良反应发生率最高，为 8.68%，腔隙性梗死的不良反应发生率最低，为 3.55%。

图 8 疾病分型间不良反应发生率

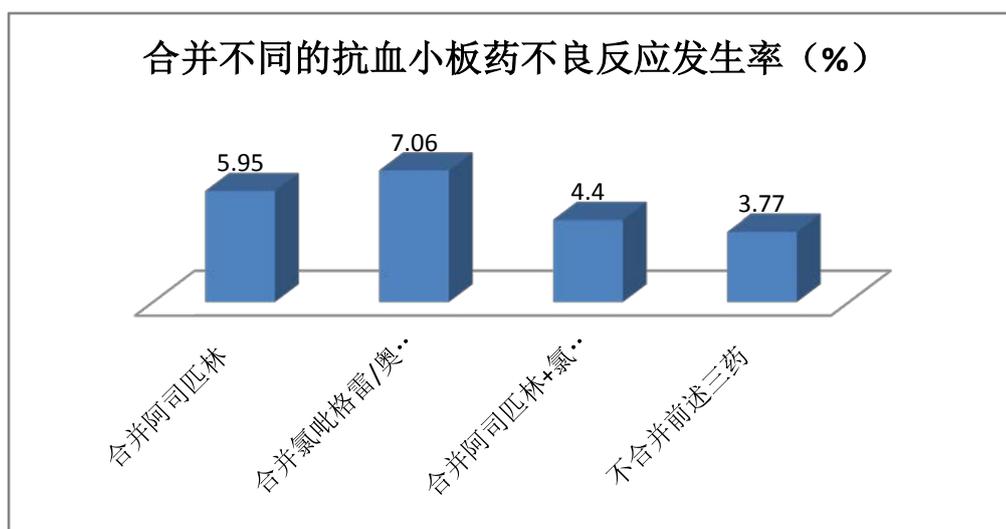


原因可能因疾病自身严重程度所致。同时后循环梗死会出现无 MRI 表现的头晕/眩晕和肢体无力，因此本研究出现的头晕、乏力等不良反应可能是后循环梗死本身症状所致。

8.5.3 合并抗血小板药物——可能不影响不良反应

对合并抗血小板聚集药物的不良反应分层分析发现：单独合并使用氯吡格雷/奥扎格雷组的 AE 发生率（7.06%）最高，不合并前述三药组的发生率最低（3.77%）。但组间无统计学差异（ $P=0.0250$ ）。本研究药物在合并单抗药物、双抗药物所发生的不良反应中出血风险并未增加。

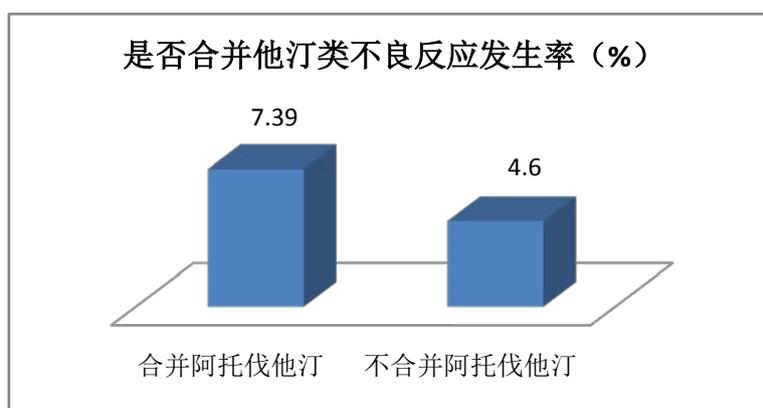
图 9 合并抗血小板药不良反应发生率



8.5.4 合并他汀类药物——可能影响不良反应

本研究中合并使用阿托伐他汀的受试者不良反应发生率（7.39%）高于不合并阿托伐他汀的受试者（4.60%），但差异无统计学意义（ $P=0.0012$ ）。

图 10 合并他汀类药不良反应发生率



经分析发现合并阿托伐他汀类人群的不良反应该以肝功能异常居多。此情况可能因阿托伐他汀对肝功能有影响所致。

8.6 过敏、全身、局部反应分析

表 7 过敏反应、全身反应、局部反应（3652 例）

不良事件名称	例次	例数	发生率
三者合计	100	75	2.05
过敏反应	67	54	1.48
局部反应	32	21	0.58
全身反应	1	1	0.03
与药物有关的三者合计	80	59	1.62
与药物有关的过敏反应	52	42	1.15
与药物有关的局部反应	28	18	0.49

注：1. 过敏反应包括皮疹、瘙痒、斑丘疹、过敏性皮炎、局部性瘙痒、红斑、丘疹样皮疹、躯干皮疹、全身发红、湿疹、荨麻疹、全身瘙痒；全身反应包括寒战和高热；局部反应包括输液部位红斑、输液部位静脉炎、输液部位漏出、注射部位变红、注射部位发红、注射部位疼痛、注射部位水肿、注射部位发热。

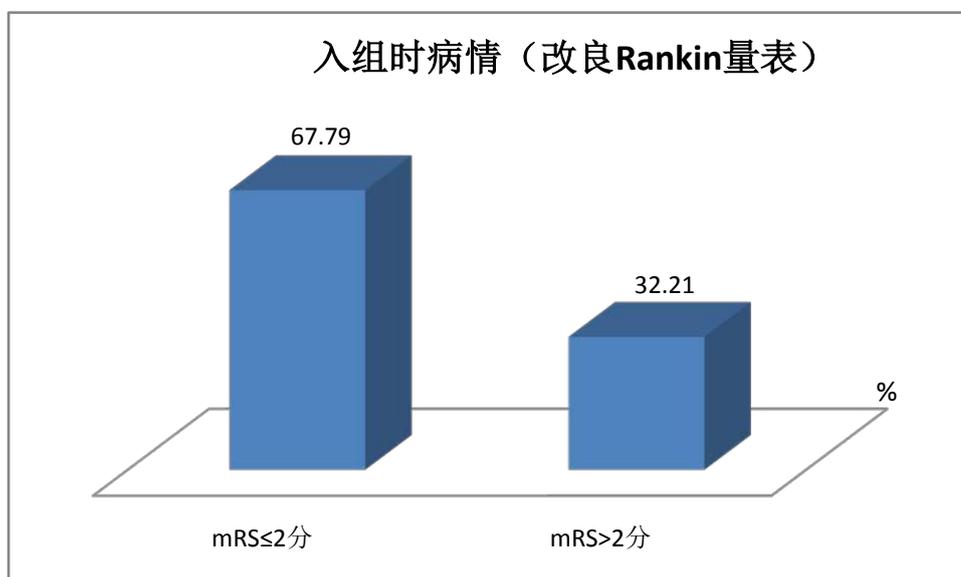
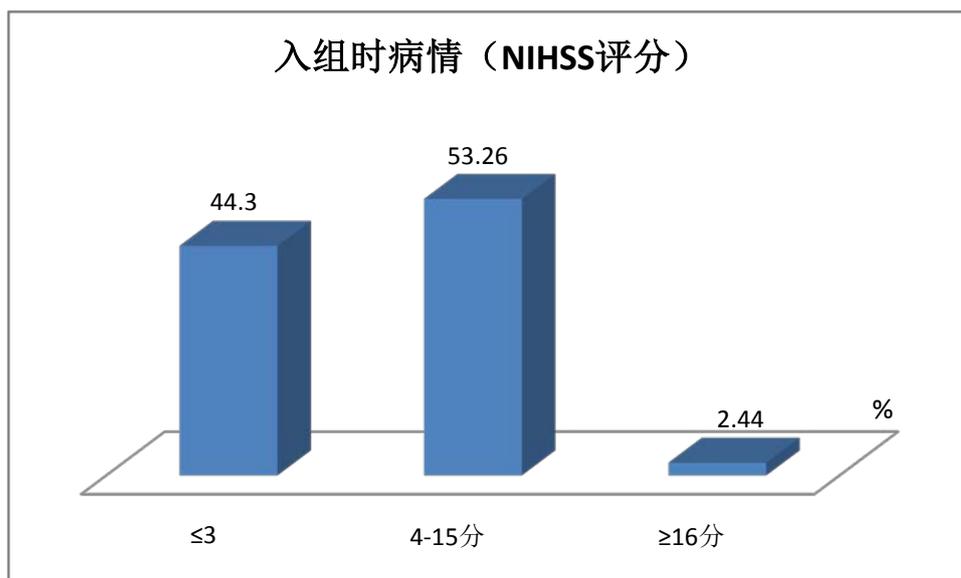
2. 三者合计=过敏反应+局部反应+全身反应。

3. 与药物有关是指与研究药物关系为‘肯定有关、很可能有关、可能有关’的不良事件。发生率为百分率。

本项 3652 例的研究中，共出现与药物有关的过敏反应 52 例，不良反应发生率 1.15%，属常见范畴；局部反应 18 例，不良反应发生率 0.49，属偶见范畴；未出现与药物相关的全身反应如寒战、高热（反应）。

九、疗效评估

本 3652 例病例中，入组时 NIHSS 评分 ≥ 16 分 FAS(PPS)的病例约占 2.27% (2.44)；4-15 分 FAS(PPS)者占 49.90% (53.26)； ≤ 3 分 FAS(PPS)者占 47.82% (44.30%)。疗前改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 分者占 69.43% (67.79%)，mRS > 2 分者占 30.57% (32.21)，故本次研究病例以轻中度缺血性脑梗塞为主。



9.1 总体疗效分析

临床总疗效判定标准：

基本痊愈：功能缺损评分（NIHSS 评分）减少 90~100%，病残程度（改良 Rankin 量表）0 级；

显著进步：功能缺损评分（NIHSS 评分）减少 46~89%，病残程度（改良 Rankin 量表）1~3 级；

进 步：功能缺损评分（NIHSS 评分）减少 18~45%；

无变化：功能缺损评分（NIHSS 评分）减少或增加在 18% 以内；

恶化：功能缺损评分（NIHSS 评分）增加 18% 以上。

表 8 临床总疗效

	FAS	PPS
基本痊愈 n(%)	329(10.08)	301(10.50)
显著进步 n(%)	866(26.54)	807(28.14)
进步 n(%)	848(25.99)	777(27.09)
无变化 n(%)	1200(36.78)	969(33.79)
恶化 n(%)	20(0.61)	14(0.49)
临床有效率 (%)	62.61%	65.72%
合计	3263	2868

注：治疗前 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表评分全为 0 的病例不纳入有效性分析（FAS 和 PPS 均不纳入），下同。

临床有效率为基本痊愈、显著进步、进步之和，即 NIHSS 评分至少减少 18% 以上。由于本次研究入组的 ≤ 3 分的患者占 47.82%（1560 例，FAS 集），属轻度脑梗塞患者，经治疗症状明显改善的难度较大。

9.2 NIHSS 量表分析

NIHSS 评分是本研究主要的观察量表，是临床总疗效的核心指标。本次专门对 NIHSS 量表评分进行了统计分析，结果如下：

表 9 NIHSS 量表总分

	FAS	PPS	
治疗前评分	N(Missing)	3461(1)	3036(0)
	mean \pm SD	4.74 \pm 3.93	4.75 \pm 3.92
	median	4.00	4.00
	Min, Max	0.00, 32.00	0.00, 32.00
治疗后评分	N(Missing)	3461(1)	3027(9)
	mean \pm SD	3.20 \pm 3.38	3.11 \pm 3.27
	median	2.00	2.00
	Min, Max	0.00, 34.00	0.00, 29.00
治疗前-治疗后评分	N(Missing)	3461(1)	3027(9)
	mean \pm SD	1.54 \pm 2.07	1.64 \pm 1.98
	median	1.00	1.00
	Min, Max	-33.00, 19.00	-17.00, 19.00

	配对 t 值	43.7096	45.5375
	P 值	0.0000	0.0000
NIHSS 疗效	基本痊愈 n(%)	406(12.44)	366(12.76)
	显著进步 n(%)	826(25.31)	773(26.95)
	进步 n(%)	811(24.85)	746(26.01)
	无变化 n(%)	1200(36.78)	969(33.79)
	恶化 n(%)	20(0.61)	14(0.49)
NIHSS 减分	疗后减分 \geq 1分 n(%)	2212(63.91)	2049(67.69)
	疗后减分 \geq 2分 n(%)	1461(42.21)	1351(44.63)
	疗后减分 \geq 3分 n(%)	771(22.28)	713(23.55)
	疗后减分 \geq 4分 n(%)	392(11.33)	361(11.93)
	疗后减分 \geq 5分 n(%)	207(5.98)	192(6.34)

*注：NIHSS 疗效分析中治疗前仅 NIHSS 评分为 0 的病例按缺失处理，下同。

NIHSS 评分疗前平均 4 分，疗后平均 3 分，平均减分 1 分，与**治疗前相比，有显著统计学差异**（FAS:P=0.0000; PPS:P=0.0000）。其中 67.69%疗后减分 \geq 1；44.63%疗后减分 \geq 2；23.55%疗后减分 \geq 3。

9.3 改良 Rankin 量表分析

改良 Rankin 量表是本研究主要的观察量表，是临床总疗效的核心指标。本次专门对改良 Rankin 量表进行了统计分析，结果如下：

治疗前改良 Rankin 量表 0 级%FAS(PPS)结果为 0.66%(0.63%)、1 级%为 44.15%(43.77%)、2 级%为 22.94%(23.39%)、3 级%为 13.78%(14.33%)、4 级%为 16.41%(15.88%)、5 级%为 2.05%(2.01%)。治疗后改良 Rankin 量表 0 级%FAS(PPS)结果为 11.93%(12.19%)、1 级%为 48.25%(48.73%)、2 级%为 18.95%(19.19%)、3 级%为 9.91%(9.75%)、4 级%为 9.91%(9.75%)、5 级%为 1.10%(1.06%)。**治疗前后改良 Rankin 量表经配对符号秩检验差别有统计学意义**（FAS:P=0.0000; PPS:P=0.0000）。

表 10 改良 Rankin 量表

		FAS	PPS
治疗前	0 级 n(%)	23(0.66)	19(0.63)
	1 级 n(%)	1528(44.15)	1329(43.77)
	2 级 n(%)	794(22.94)	710(23.39)
	3 级 n(%)	477(13.78)	435(14.33)
	4 级 n(%)	568(16.41)	482(15.88)
	5 级 n(%)	71(2.05)	61(2.01)

	合计(Missing)	3461 (1)	3036 (0)
治疗后	0 级 n (%)	413 (11.93)	369 (12.19)
	1 级 n (%)	1670 (48.25)	1475 (48.73)
	2 级 n (%)	656 (18.95)	581 (19.19)
	3 级 n (%)	343 (9.91)	295 (9.75)
	4 级 n (%)	341 (9.85)	275 (9.08)
	5 级 n (%)	38 (1.10)	32 (1.06)
	合计(Missing)	3461 (1)	3027 (9)
治疗前-治疗后	升 4 级 n (%)	1 (0.03)	0 (0.00)
	升 3 级 n (%)	3 (0.09)	2 (0.07)
	升 2 级 n (%)	1 (0.03)	1 (0.03)
	升 1 级 n (%)	18 (0.52)	16 (0.53)
	不变 n (%)	2062 (59.58)	1734 (57.28)
	降 1 级 n (%)	1146 (33.11)	1065 (35.18)
	降 2 级 n (%)	197 (5.69)	182 (6.01)
	降 3 级 n (%)	30 (0.87)	24 (0.79)
	降 4 级 n (%)	3 (0.09)	3 (0.10)
	合计(Missing)	3461 (1)	3027 (9)
配对符号秩检验 R	472367.0	405901.5	
P 值	0.0000	0.0000	

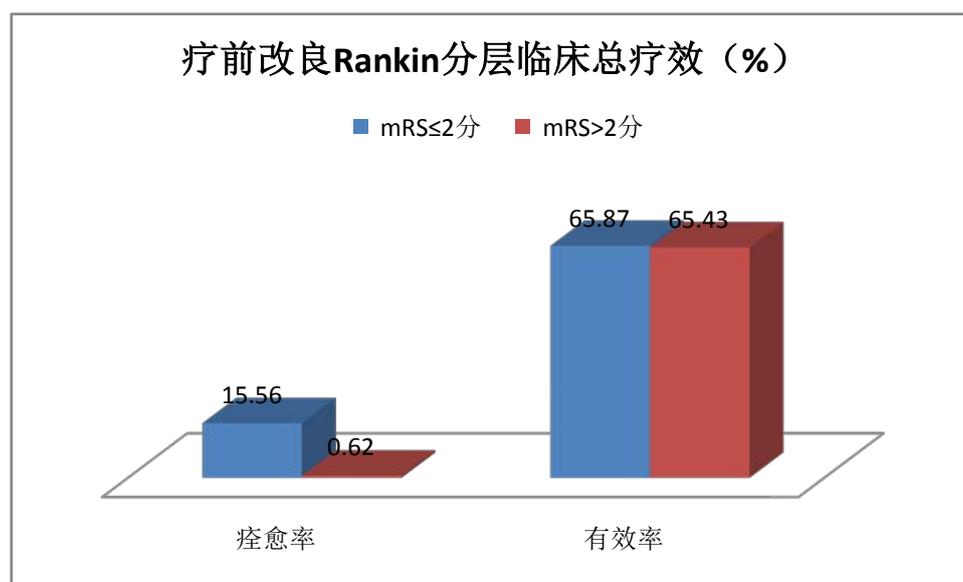
由上表可知：42.7%的患者（PPS 集）经过治疗后状况改善。

表 11 疗效分层分析（按疗前改良 Rankin 分层）组间比较结果 (PPS)

变量	检验方法	统计量	P
临床总疗效	单向有序 CMH-CHI	53.055	<0.0001
治疗前 NIHSS 评分	t' 检验	-35.625	<0.0001
治疗后 NIHSS 评分	t' 检验	-29.942	<0.0001
治疗前-治疗后 NIHSS 评分	t' 检验	-13.009	<0.0001
NIHSS 疗效	单向有序 CMH-CHI	55.891	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥ 1 分	CHI-SQUARE	104.193	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥ 2 分	CHI-SQUARE	186.077	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥ 3 分	CHI-SQUARE	203.484	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥ 4 分	CHI-SQUARE	180.270	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥ 5 分	CHI-SQUARE	132.908	<0.0001
治疗前改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	2218.044	<0.0001
治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	1632.412	<0.0001
治疗前-治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CH	193.862	<0.0001

注：当两组方差不齐 ($P < 0.1$) 时, 采用 Satterthwaite t' 检验。

图 11 按疗前改良 Rankin 量表分层分析之临床总有效率



对于疗前生活自理能力好的患者，痊愈率较高，达 15.56%；但无论治疗前自理能力如何，经治疗后两组临床总疗效无显著性差异。

9.4 相关分层分析

9.4.1 按 OCSP 分型分层分析结果

对临床总疗效按 OCSP 分层进行分析，发现：本临床研究（银杏内酯注射液

加常规治疗) 治疗腔隙性梗死临床痊愈率最高, 达 18.02%; 临床有效率以部分前循环梗死、腔隙性梗死最好, 有效率分别为 69.26%、66.47%。如下图所示:

图 12 按 OCSP 分层进行临床总疗效分析

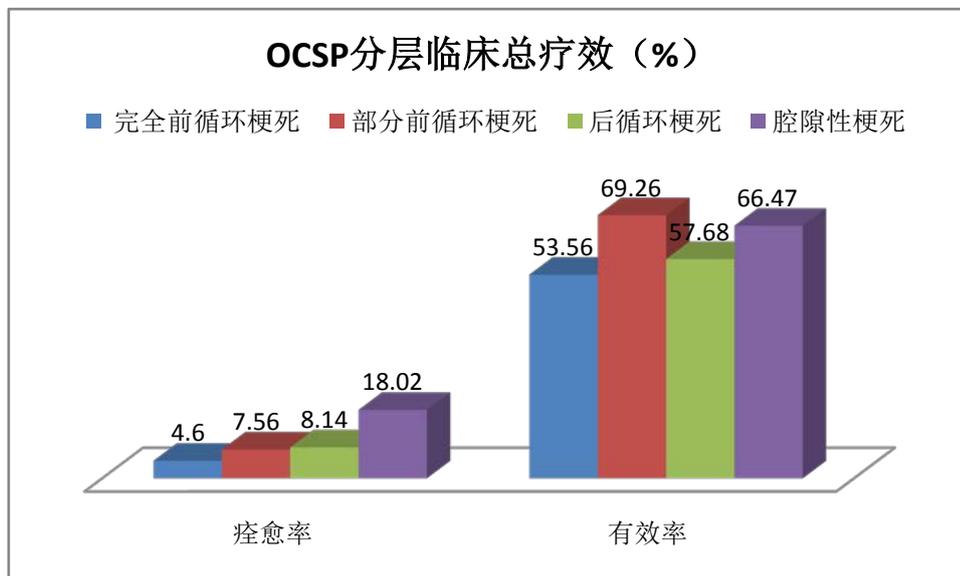
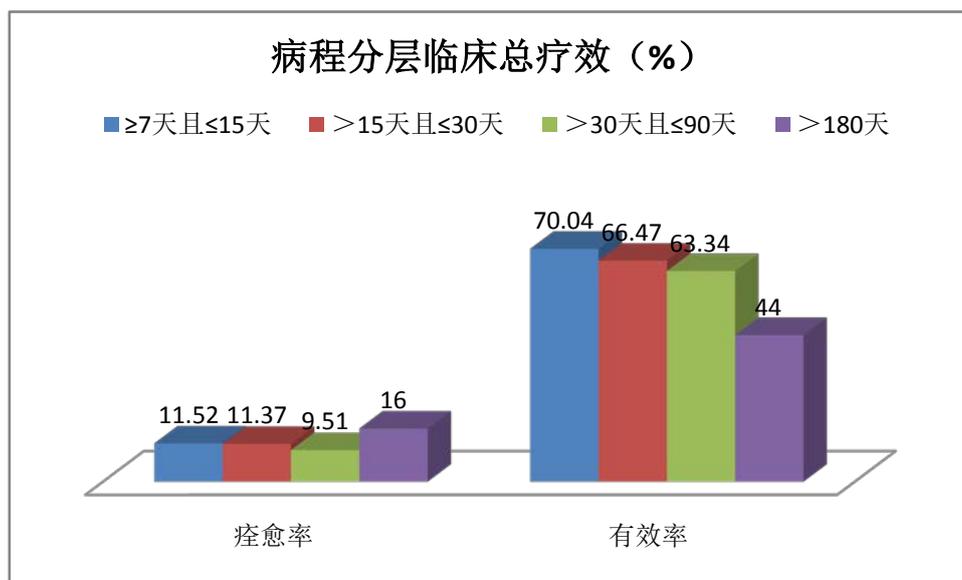


表 12 疗效分层分析 (按 OCSP 分层) 组间比较结果 (PPS)

变量	检验方法	统计量	P
临床总疗效	单向有序 CMH-CHI	70.818	<0.0001
治疗前 NIHSS 评分	秩和检验 Chi	276.531	<0.0001
治疗后 NIHSS 评分	秩和检验 Chi	319.762	<0.0001
治疗前-治疗后 NIHSS 评分	秩和检验 Chi	73.911	<0.0001
NIHSS 疗效	单向有序 CMH-CHI	70.841	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥1 分	CHI-SQUARE	48.735	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥2 分	CHI-SQUARE	64.416	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥3 分	CHI-SQUARE	47.234	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥4 分	CHI-SQUARE	24.323	<0.0001
疗后 NIHSS 减分	Fisher 确切概率		<0.0001
治疗前改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	146.240	<0.0001
治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	185.244	<0.0001
治疗前-治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	12.817	0.0050

9.4.2 按病程分层分析结果

图 13 按病程分层进行的临床总疗效分析



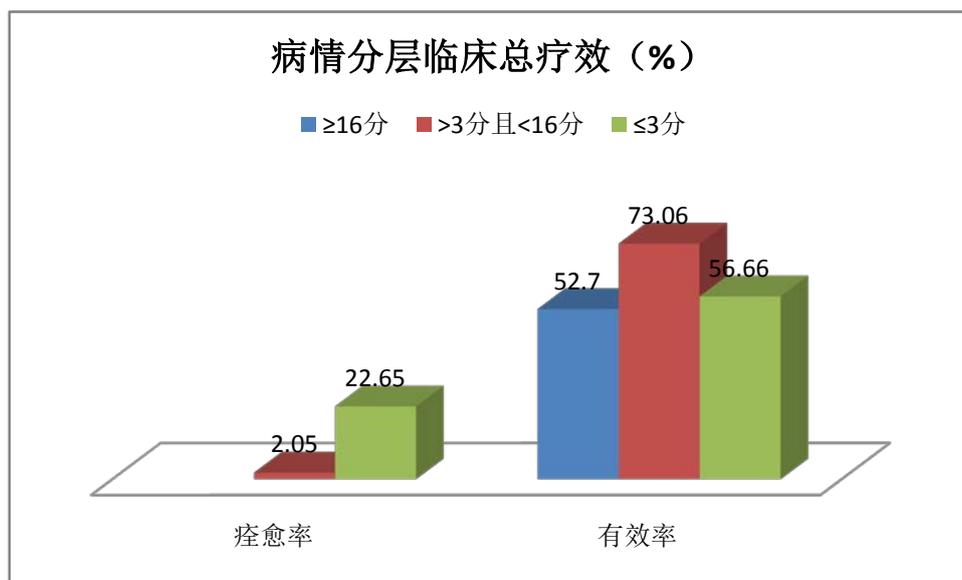
对临床总疗效按病程分层进行分析，发现：对病程>180天的痊愈率最高，达 16%；对于病程在 7-15 天的临床总有效率最高，达 70.04%。

表 13 病程分层临床总疗效 (PPS)

	7-15 天	16-30 天	31-90 天	>180 天	P
基本痊愈	100(11.52)	58(11.37)	139(9.51)	4(16.00)	0.0028
显著进步	273(31.45)	141(27.65)	387(26.47)	5(20.00)	
进步	235(27.07)	140(27.45)	400(27.36)	2(8.00)	
无变化	255(29.38)	168(32.94)	530(36.25)	14(56.00)	
恶化	5(0.58)	3(0.59)	6(0.41)	0(0.00)	
合计	868(63)	510(36)	1462(65)	25(4)	

9.4.3 按病情轻重分层分析结果

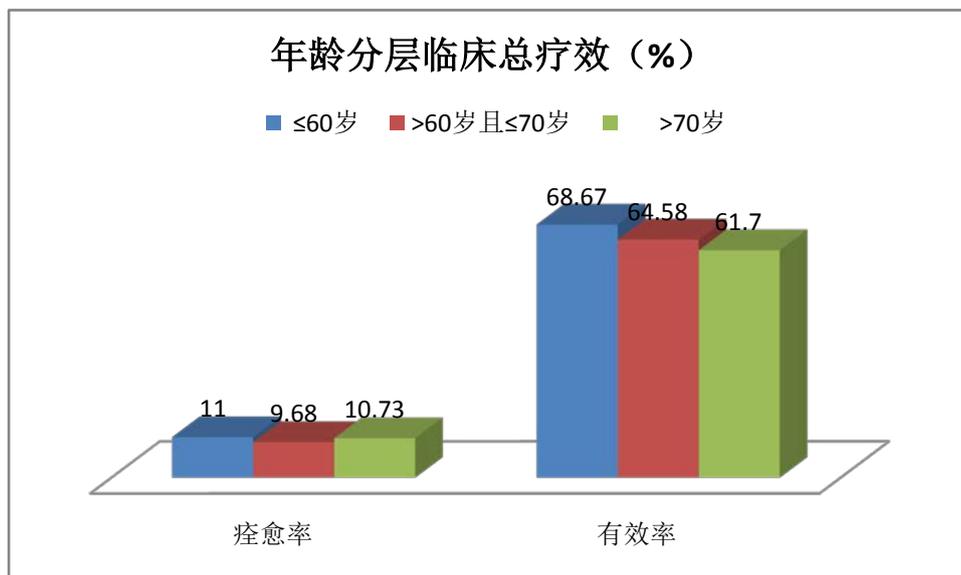
图 14 按病情分层进行的临床总疗效分析



对临床总疗效按病情分层进行分析，发现：轻度脑梗塞（NIHSS 评分 ≤ 3 分）患者痊愈率最高，22.65%；对于中度脑梗塞（NIHSS 评分 4-15 分）有效率最高，经治疗，73.06%的患者均有效。

9.4.4 按患者年龄分层分析结果

图 15 按年龄分层进行临床总疗效分析

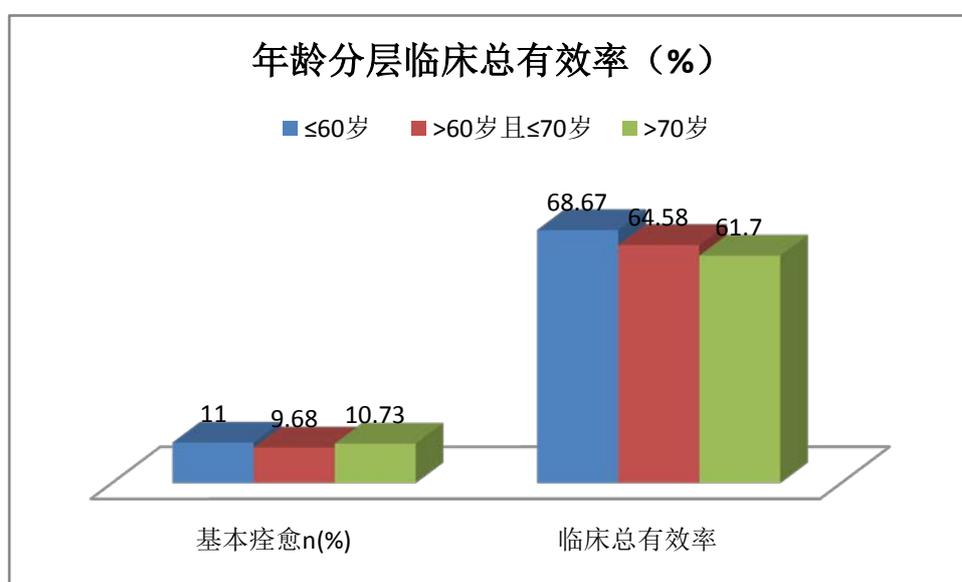


由上图可见，患者年龄与临床治疗效果有关，年纪越轻，临床治疗效果越好，治疗有效率(NIHSS 疗效)组间有统计学差异 ($P < 0.05$, $P = 0.0183$)。组间治疗后改良 Rankin 有显著性差异 ($P < 0.0001$)。

表 14 临床总疗效分层分析（按年龄分层）（PPS 集）

	≤60 岁	>60 岁且≤70 岁	>70 岁
基本痊愈 n(%)	137(11.00)	91(9.68)	72(10.73)
显著进步 n(%)	369(29.64)	264(28.09)	169(25.19)
进步 n(%)	349(28.03)	252(26.81)	173(25.78)
无变化 n(%)	383(30.76)	329(35.00)	254(37.85)
恶化 n(%)	7(0.56)	4(0.43)	3(0.45)
临床总有效率			
合计(Missing)	1245(64)	940(50)	671(53)

图 16 按年龄分层临床总有效率分析

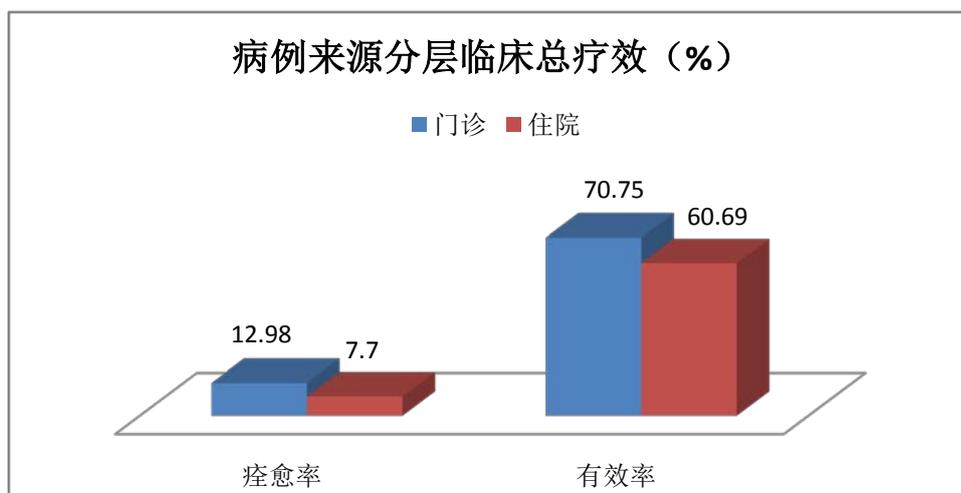


按年龄分层分析发现：临床总有效率组间统计无显著性差异（ $P=0.0207$ ）

9.4.5 按病例来源分层分析结果

统计分析发现：患者来源与临床治疗效果有关，在门诊治疗的患者疗效比住院的患者更好，组间比较有统计学差异（ $P<0.0001$ ）。经分析，可能与二者入组前的基线不同（NIHSS 评分组间比较有统计学差异， $P<0.0001$ ）有关。

图 17 按病例来源分层临床总有效率分析



9.4.6 按医院类型分层分析结果

统计分析发现：医院类型与临床治疗效果有关，在中医院治疗的患者疗效比西医院的患者更好，痊愈率达 12.94%，总有效率达 76.71，组间比较有统计学差异($P < 0.0001$)。治疗前 NIHSS 评分两组间无差异($P = 0.2869$)、治疗前改良 Rankin 两组无差异 ($P = 0.9665$)；治疗前一治疗后差值、NHSS 减分 1-3 分组间有统计学差异、治疗前-治疗后改良 Rankin 等组间有统计学差异 ($P < 0.0001$)。

图 18 按医院分层临床总有效率分析

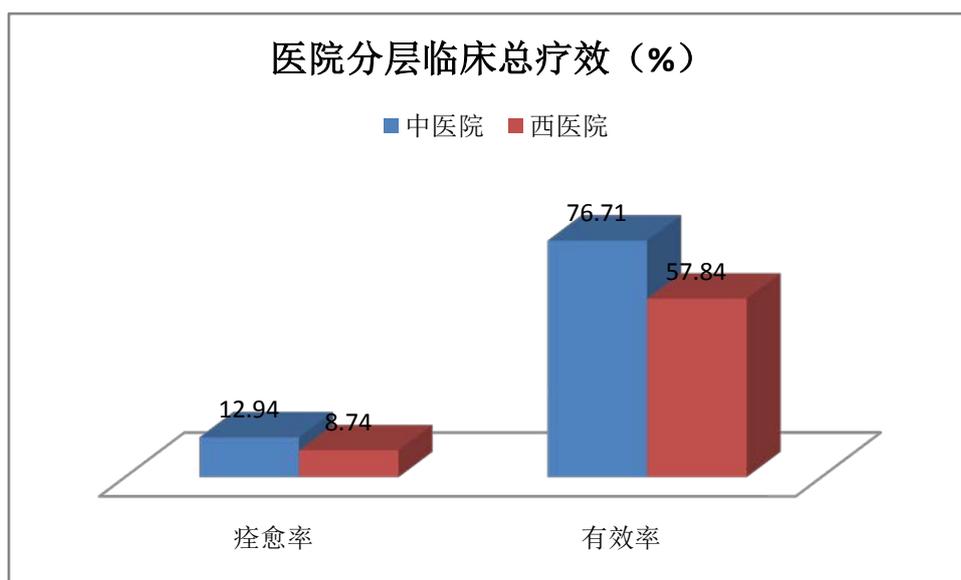


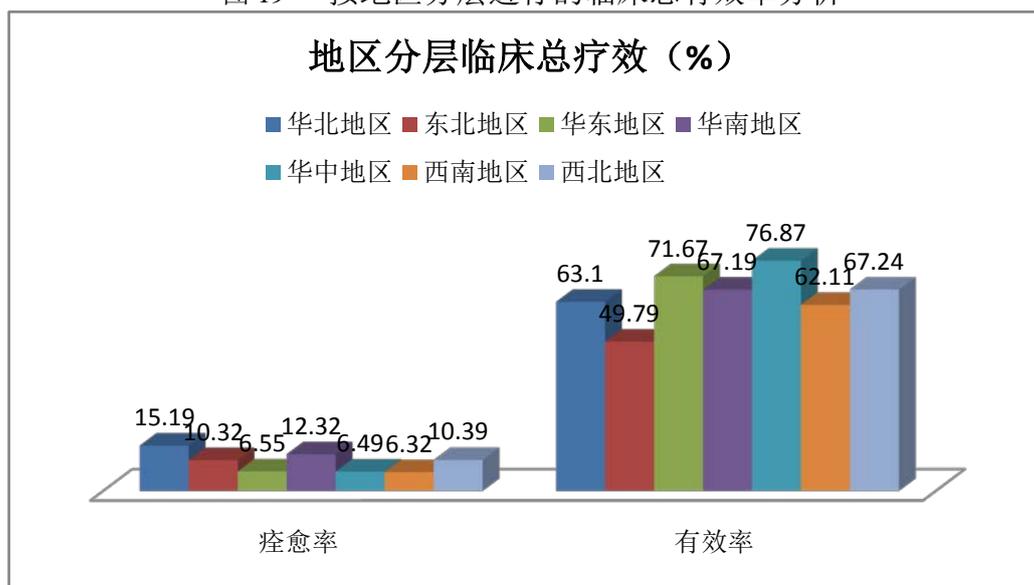
表 15 疗效分层分析（按医院类型分层）组间比较结果 (PPS)

变量	检测方法	统计量	P
临床总疗效	单向有序 CMH-CHI	88.905	<0.0001
治疗前 NIHSS 评分	t' 检验	1.065	0.2869
治疗后 NIHSS 评分	t' 检验	-2.987	0.0028
治疗前-治疗后 NIHSS 评分	t' 检验	6.740	<0.0001
NIHSS 疗效	单向有序 CMH-CHI	80.428	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥1 分	CHI-SQUARE	106.585	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥2 分	CHI-SQUARE	68.836	<0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥3 分	CHI-SQUARE	15.219	0.0001
疗后 NIHSS 减分 ≥4 分	CHI-SQUARE	3.142	0.0763
治疗前改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	0.002	0.9665
治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	9.983	0.0016
治疗前-治疗后改良 Rankin	单向有序 CMH-CHI	45.624	<0.0001

注：当两组方差不齐(P<0.1)时,采用 Satterthwaite t' 检验。

9.4.7 按地区分层分析结果

图 19 按地区分层进行的临床总有效率分析



据对地区进行分层分析，临床总疗效（痊愈率、有效率）组间有统计学差异 (P<0.0001)。据对数据进行分析，发现各地区治疗前 NIHSS 评分即存在差异

($P < 0.0001$)，即，基线不均衡。

9.4.8 按合并疾病分层分析结果

对于患者基础疾病进行了分层分析，尤其重点分析了高血压、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症的临床治疗效果，发现：本研究对于单独合并高脂血症的痊愈率最高，达 18.95%，对于高尿酸血症的显著进步率最高，达 50%；临床治疗总有效率评价以合并高脂血症、高尿酸血症最好，分别为 74.74%、75%。组间比较有显著性差异 ($P < 0.0001$)。

图 20 按合并疾病进行的分层临床总有效率分析

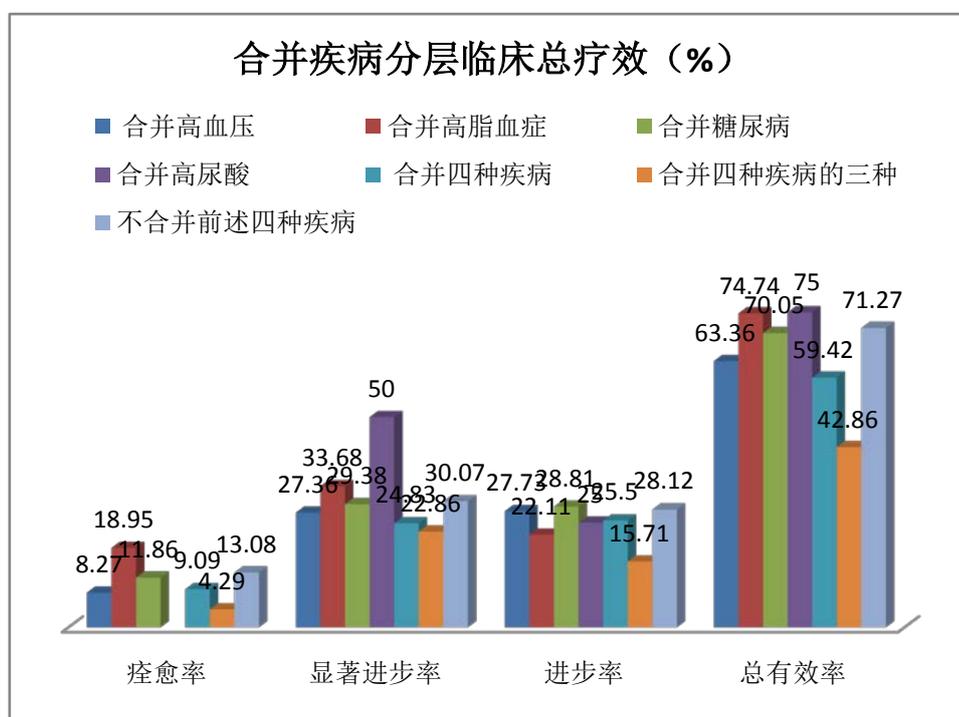


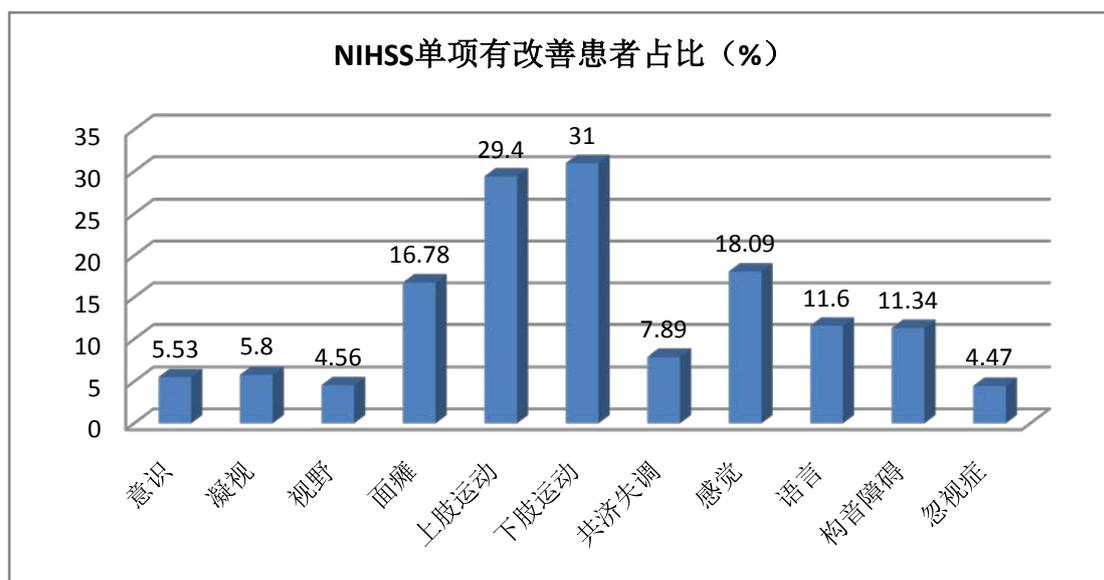
表 16 合并疾病分层分析临床总疗效疗效 (PPS)

	合并高血 压	合并高脂 血症	合并糖尿 病	合并高 尿酸	合并四种 疾病	合并四种疾 病的三种	不合并前述 四种疾病	P
基本痊愈	91 (8.27)	18 (18.95)	21 (11.86)	0 (0.00)	41 (9.09)	3 (4.29)	127 (13.08)	
显著进步	301 (27.36)	32 (33.68)	52 (29.38)	2 (50.00)	112 (24.83)	16 (22.86)	292 (30.07)	
进步	305 (27.73)	21 (22.11)	51 (28.81)	1 (25.00)	115 (25.50)	11 (15.71)	273 (28.12)	
无变化	399 (36.27)	23 (24.21)	53 (29.94)	1 (25.00)	178 (39.47)	40 (57.14)	275 (28.32)	<0.0001
恶化	4 (0.36)	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (1.11)	0 (0.00)	4 (0.41)	
合计 (Missing)	1100 (52)	95 (10)	177 (11)	4 (1)	451 (20)	70 (7)	971 (67)	

9.5 对 NIHSS 单项改善

经对 NIHSS 单项如意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍等进行分析时，发现：有 29.4% 的患者经过银杏内酯注射液及其他药物治疗后有不同程度的改善，而有 31.0% 的患者下肢运动有改善；对其他单项有 4.47-18.09% 有患者有改善。

图 21 单项评分改善情况分析



十、合并疾病及用药情况分析

10.1 合并疾病分析

在 3652 例统计病例中，有 34.15% 的患者不合并高血压、高血脂、糖尿病及高尿酸症等；约有 2/3 的缺血性脑卒中患者合并高血压、高血脂、糖尿病、高尿酸症中的一种或多种；有 37.35% 的患者合并仅单纯合并高血压。同时合并三种疾病的患者不足 3% (2.57)。

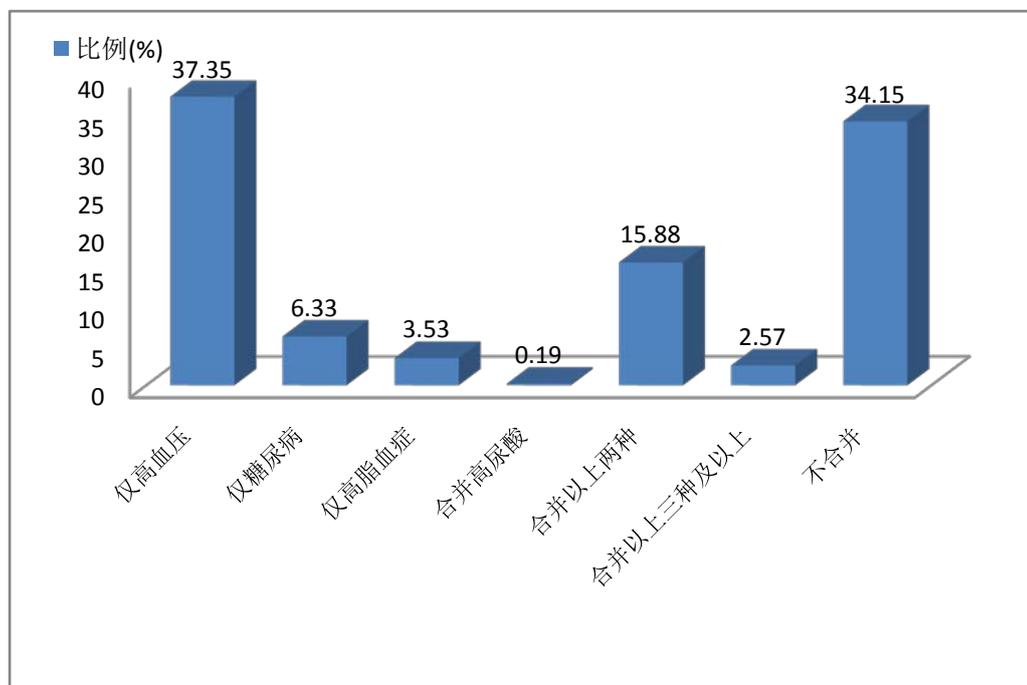
在符合方案集 (PPS 集) 的病例中，有 83.94% 的患者预后较好 (疗后 mRS \leq 2 分，轻度残疾)；16.06% 的患者可能预后不佳。

在预后较好的人群中，不合并高血压、高血脂、糖尿病的患者最多，占 36.88%，合并高血压的患者其次，也约占 1/3 (34.22%)。

在预后不佳的人群中，合并高血压的人群最多，占 36.67%，第二位的为不

合并三类疾病者，也占预后不佳人群中 30%。

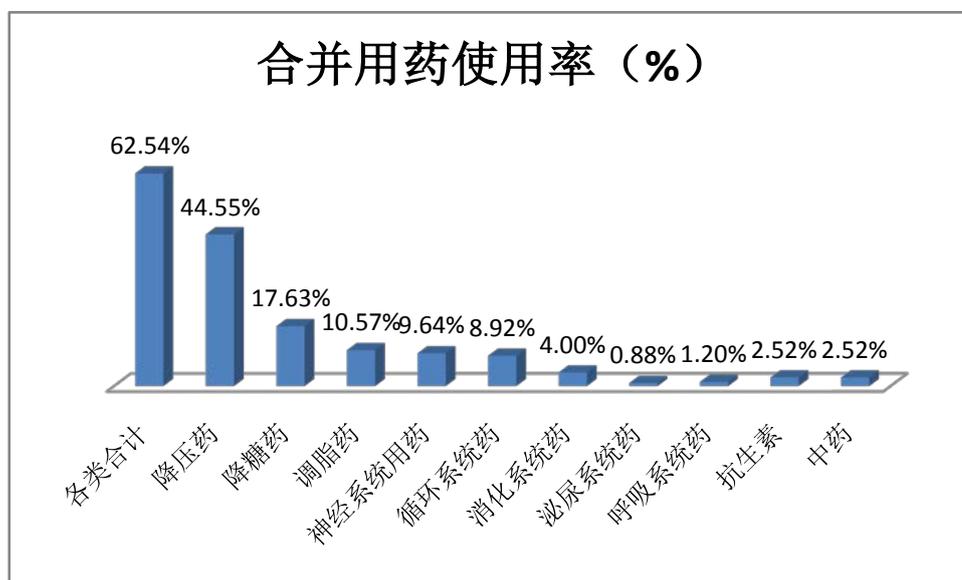
图 22 合并疾病情况分析



10.2 合并用药分析

本次临床研究共收合并用药 4691 频次，涉及病例 2284 例，合并用药率 62.54%。参照《基本医疗保险药品目录》（2009 版）对所有药物进行分类。经统计主要合并药物及类别使用率如下图。

图 23 合并疾病用药分类例次及比例图



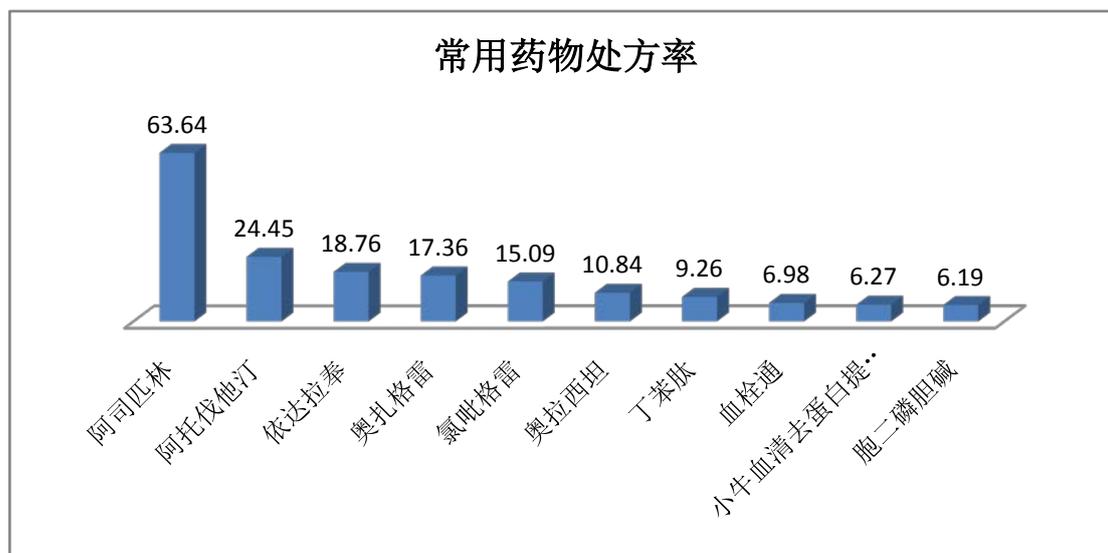
十一、治疗脑梗塞合并用药情况分析

据统计针对本次脑梗塞共合并用药/非药物治疗共 12042 例次，有合并治疗的病例共计 3123 例，占有所有病例的 85.51%。其中用药例次最多的列举如下：

表 17 治疗脑梗塞常用药品情况表

序号	药名	频次	例数	处方率
1	阿司匹林	2344	2324	63.64
2	阿托伐他汀	905	893	24.45
3	依达拉奉	694	685	18.76
4	奥扎格雷	640	634	17.36
5	氯吡格雷	557	551	15.09
6	奥拉西坦	402	396	10.84
7	丁苯肽	339	338	9.26
8	血栓通	259	255	6.98
9	小牛血清去蛋白提取物	231	229	6.27
10	胞二磷胆碱	227	226	6.19
11	长春西汀	227	223	6.11
12	单唾液酸四己糖神经节苷脂	216	211	5.78
13	脑蛋白水解物	211	208	5.7
14	前列地尔	213	208	5.7
15	瑞舒伐他汀	188	185	5.07
16	辛伐他汀	170	170	4.65
17	马来酸桂哌齐特	128	127	3.48
18	吡拉西坦	111	109	2.98
19	脑苷肌肽	109	108	2.96
20	甲钴胺	103	101	2.77

图 24 治疗脑梗塞常用药物处方率



由上图可知：阿司匹林使用集中度最高，63.64%的患者使用了它；排名前五位的药物中共 3 个抗血小板药，另两个为奥扎格雷(17.36%)、氯吡格雷(15.09%)。三药处方之合达 96.9%，可见抗血小板作为指南推荐的治疗药物在中、西医医生中接受度、执行度均较高。

阿托伐他汀钙随着学术推广，在临床中处方率也不低（24.45%）。

其余均为神经保护剂，神经保护剂为依达拉奉、奥拉西坦、丁苯酞、血栓通、小牛血清去蛋白提取物、胞二磷胆碱、长春西汀等。与前期进行的市场调研情况吻合。

十二、常用联合用药对预后的影响分析

12.1 联合那个抗血小板药分层分析

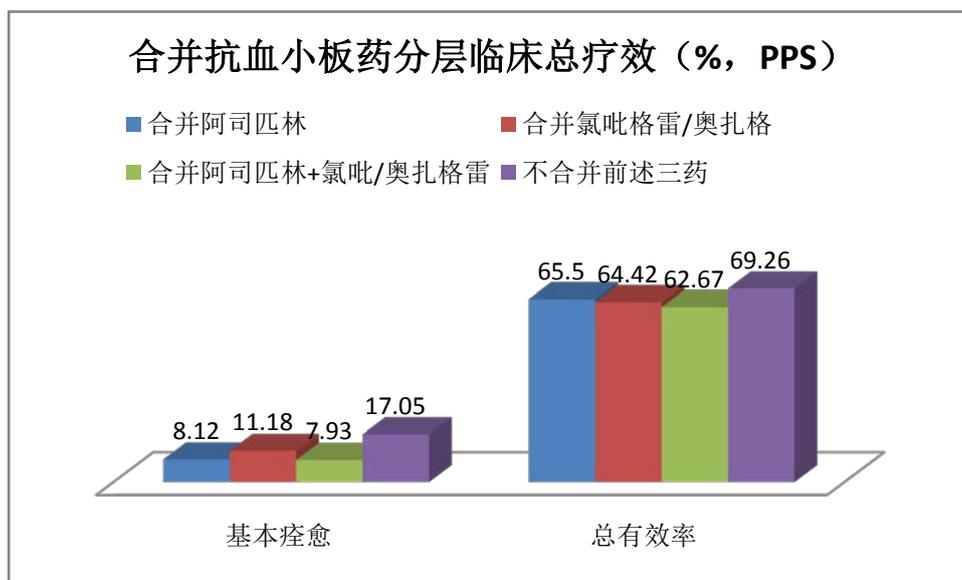
缺血性脑卒中指南推荐抗血小板治疗（IA 级），那银杏内酯注射液联合那个或那几个抗血小板预后可能更好呢？

数据进行统计发现：选择何种抗血小板药对临床总疗效、NIHSS 疗效、改良 Rankin 等的疗效指标无明显影响。主要数据分析结果如下：

表 18 合并抗血小板药分层临床总疗效 (PPS)

	合并阿司匹林	合并氯吡格雷/ 奥扎格雷	合并阿司匹林+氯 吡/奥扎格雷	不合并前述三 药
基本痊愈	110(8.12)	38(11.18)	41(7.93)	112(17.05)
显著进步	398(29.39)	92(27.06)	141(27.27)	176(26.79)
进步	379(27.99)	89(26.18)	142(27.47)	167(25.42)
无变化	459(33.90)	120(35.29)	193(37.33)	197(29.98)
恶化	8(0.59)	1(0.29)	0(0.00)	5(0.76)
合计(Missing)	1354(66)	340(21)	517(33)	657(48)

图 25 合并抗血小板药临床总有效率



经单向有序 CMH-CHI 检测方法统计分析， $P=0.0008$ ，说明与那种抗血小板药联合应用，或者应用单抗或双抗，对治疗临床总有效率无明显影响。

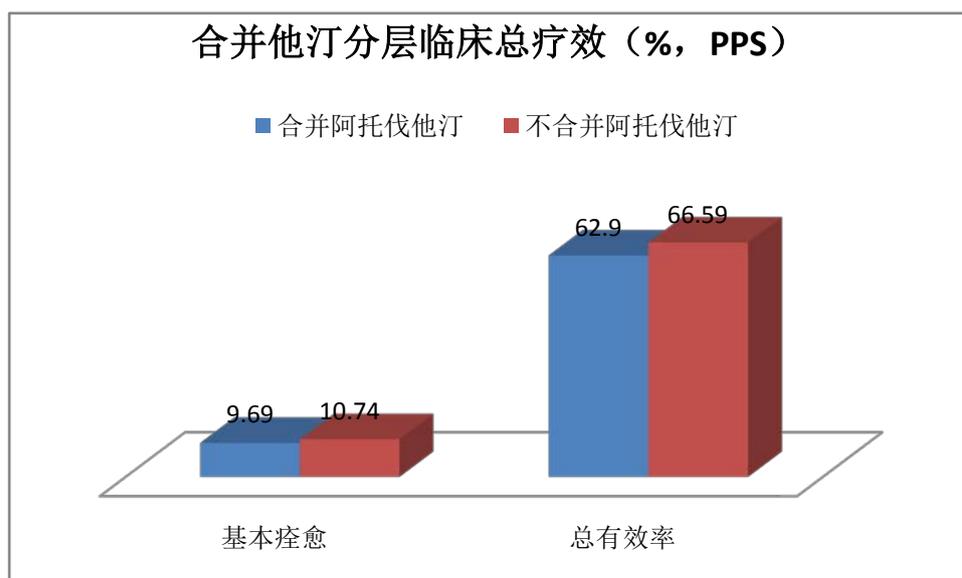
12.2 联合应用他汀类药物分层分析

经分层分析，银杏内酯注射液是否联合他汀类药物对临床总有效率无明显影响 ($P=0.0697$)

表 19 合并他汀类药物分层分析

	合并阿托伐他汀	不合并阿托伐他汀
基本痊愈	65 (9.69)	236 (10.74)
显著进步	177 (26.38)	630 (28.68)
进步	180 (26.83)	597 (27.17)
无变化	247 (36.81)	722 (32.86)
恶化	2 (0.30)	12 (0.55)
合计 (Missing)	671 (40)	2197 (128)

图 26 合并他汀类药物分层分析图



12.3 合并依达拉奉是否影响预后？

银杏内酯注射液基础研究证明具有神经保护（神经血管单元保护）、改善血液循环作用。此次将临床最常用的神经保护剂依达拉奉单独进行相关分层分析，统计结果如下：

表 20 合并依达拉奉分层分析

	合并依达拉奉	不合并依达拉奉
基本痊愈	34(6.45)	267(11.41)
显著进步	156(29.60)	651(27.81)
进步	165(31.31)	612(26.14)
无变化	171(32.45)	798(34.09)
恶化	1(0.19)	13(0.56)
合计(Missing)	527(19)	2341(149)

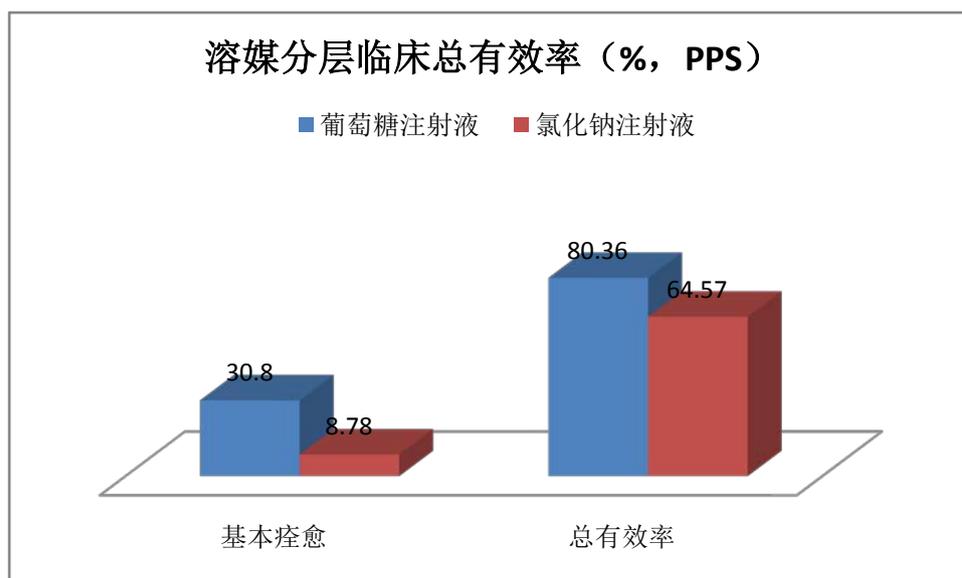
经单向有序 CMH-CHI 检测方法统计分析， $P=0.3859$ ，是否与依达拉奉联合应用，对治疗临床总有效率无明显影响。

13.5 用药溶媒是否影响预后？

银杏内酯注射液常用溶媒为葡萄糖注射液、氯化钠注射液。因缺血性脑卒中大多患者合并有糖尿病，故以氯化钠注射液作为溶媒的相对较多，约有 92.1% 的患者以氯化钠注射液为溶媒进行治疗。

表 21 溶媒对疗效的影响分析

	葡萄糖注射液	氯化钠注射液
基本痊愈	69(30.80)	230(8.78)
显著进步	68(30.36)	732(27.95)
进步	43(19.20)	729(27.84)
无变化	44(19.64)	914(34.90)
恶化	0(0.00)	14(0.53)
合计 (Missing)	224(14)	2619(154)



以葡萄糖注射液为溶媒，临床基本痊愈率 30.8%，临床总有效率 80.36%；以氯化钠注射液为溶媒，临床基本痊愈率 8.78%，临床总有效率 61.57，两组比较， $P < 0.0001$ ，临床疗效具有统计学差异。分析原因：可能因为两组样本量差别较大引起。

十三、总结

银杏内酯注射液于 2013 年 4 月至 2014 年 6 月进行上市后临床研究，研究题目《评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中恢复期瘀血阻络证的多中心临床研究》，研究目的：1. 评价百裕®银杏内酯注射液用于缺血性脑卒中瘀血阻络证的安全性和有效性；2. 评价百裕®银杏内酯注射液不良反应发生的相关因素。

本研究共在全国 29 个省市的 82 家中、西医三甲医院进行临床研究。

本次研究共入组 3652 例，其中完成试验 3352 例，脱落 300 例，脱落率为 8.21%；符合方案的病例有 3036 例，占入组病例的 83.13%，有 616 例不符合方案，占入组病例的 16.87%；进入 FAS 的病例有 3652 例，占入组病例的 100.0%；全部入组病例均进入安全性分析。

本研究对所有病例进行了安全性及有效率的分析，并进行了重点因素的分层分析。

安全性方面：

经对血压进行重点监测，银杏内酯注射液对血压没明显影响，患者平均血压

波动 3mmHg。

3652 例中共发生与研究药物有关的不良事件有 193 例 307 次，发生率为 5.28%。均为轻中度不良反应，停药后自行缓解。最常见的不良反应表现为面部潮红（1.83，常见），眩晕（0.79%，偶见），皮疹（0.47%，偶见）。

本项 3652 例的研究中，共出现与药物有关的过敏反应 52 例，不良反应发生率 1.15%，属常见范畴；局部反应 18 例，不良反应发生率 0.49，属偶见范畴；未出现与药物相关的全身如寒战、高热反应。

分析发现地区及梗塞部位是发生不良反应的主要影响因素。1200 例数据分析时发现的合并抗血小板药及联合使用他汀也为影响因素，但 3600 余例的数据分析显示这两因素不影响不良反应发生情况， $P>0.001$ 。

有效性方面：

本 3652 例病例中，入组时 NIHSS 评分 ≥ 16 分 FAS(PPS)的病例约占 2.27% (2.44)；4-15 分 FAS(PPS)者占 49.90% (53.26)； ≤ 3 分 FAS(PPS)者占 47.82% (44.30%)。疗前改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 分者占 69.43% (67.79%)，mRS >2 分者占 30.57% (32.21)，故本次研究病例以轻中度缺血性脑梗塞为主。

临床总有效率 65.72%，痊愈率 10.50%。

NIHSS 评分疗前平均 4 分，疗后平均 3 分，平均减分 1 分，与治疗前相比，有显著统计学差异（FAS: $P=0.0000$ ；PPS: $P=0.0000$ ）。其中 67.69%疗后减分 ≥ 1 ；44.63%疗后减分 ≥ 2 ；23.55%疗后减分 ≥ 3 。

改良 Rankin 量表治疗前后有统计学差异（ $P=0.0000$ ），42.7%的患者（PPS 集）经过治疗后状况改善。

临床治疗预后情况与患者病情、病程、年龄、疾病分型、合并疾病情况等有关。

1.病情：轻度脑梗塞（NIHSS 评分 ≤ 3 分）患者痊愈率最高，22.65%；对于中度脑梗塞（NIHSS 评分 4-15 分）有效率最高，经治疗，73.06%的患者均有效。

2.病程：对病程>180 天的痊愈率最高，达 16%；对于病程在 7-15 天的临床总有效率最高，达 70.04%。

3.年龄：患者年龄与临床治疗效果有关，年纪越轻，临床治疗效果越好，治疗有效率(NIHSS 疗效)组间有统计学差异 ($P<0.05$, $P=0.0183$)，临床总有效率组间统计无显著性差异 ($P=0.0207$)。组间治疗后改良 Rankin 有显著性差异 ($P<0.0001$)。

4.疾病分型：治疗腔隙性梗死临床痊愈率最高，达 18.02%；临床有效率以部分前循环梗死、腔隙性梗死最好，有效率分别为 69.26%、66.47%。

5.基础疾病：重点分析了高血压、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症的临床治疗效果，发现：本研究对于单独合并高脂血症的痊愈率最高，达 18.95%，对于高尿酸血症的显著进步率最高，达 50%；临床治疗总有效率评价以合并高脂血症、高尿酸血症最好，分别为 74.74%、75%。组间比较有显著性差异 ($P<0.0001$)。

6.NIHSS 单项：有 29.4%的患者经过银杏内酯注射液及其他药物治疗后有不同程度的改善，而有 31.0%的患者下肢运动有改善；对其他单项有 4.47-18.09%有患者有改善。