

## 依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究

李晓红<sup>1</sup>, 郑玉敏<sup>1</sup>, 万里姝<sup>2</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院 神经内科, 辽宁 沈阳 110001

2. 丹东市第一医院 神经内科, 辽宁 丹东 118000

**摘要:** **目的** 探讨依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效和作用机制。**方法** 选择2011年3月—2013年3月就诊于中国医科大学附属第一医院的急性脑梗死患者121例, 随机分为对照组(60例)和治疗组(61例)。对照组采用常规治疗, 治疗组加用依达拉奉注射液10 mg/次, 加入0.9%氯化钠溶液100 mL, 静脉滴注, 2次/d, 10 d为1个疗程。治疗1~2个疗程后比较两组治疗前, 治疗5、10 d, 治疗结束时神经功能缺损(NIHSS)评分、促炎/抑炎细胞因子、自由基的情况。**结果** 治疗组和对照组治疗的有效率分别是83.61%、61.67%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者经治疗后, NIHSS评分均较治疗前有所下降, 同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 治疗5、10 d, 治疗结束时治疗组NIHSS评分均显著低于同一时间点对照组的评分, 两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。从治疗10 d开始, 两组患者白细胞介素6(IL-6)、内皮素1(ET-1)、丙二醛(MDA)均较治疗前有所下降, 白细胞介素13(IL-13)、超氧化物歧化酶(SOD)均较治疗前有所升高, 同组治疗前后差异有统计学意义( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。治疗组IL-6和ET-1在治疗5、10 d, 治疗结束后与对照组差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗组IL-13、SOD水平在治疗10 d、治疗结束时与对照组差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗组MDA水平在治疗结束后与对照组的差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** 依达拉奉能对急性脑梗死患者具有较好的疗效, 其作用可能与清除自由基和抑制炎性氧化应激有关。

**关键词:** 依达拉奉; 急性脑梗死; 自由基; 细胞因子

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)06-0639-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.014

## Clinical study of edaravone in treatment of acute cerebral infarction

LI Xiao-hong<sup>1</sup>, ZHENG Yu-min<sup>1</sup>, WAN Li-shu<sup>2</sup>

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. Department of Neurology, the First Hospital of Dandong, Dandong 118000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect and mechanism of edaravone in the treatment of acute cerebral infarction.

**Methods** Patients (121 cases) with acute cerebral infarction from March 2011 to March 2013 for the treatment in the First Affiliated Hospital of China Medical University were randomly divided into control (60 cases) and treatment (61 cases) groups. The patients in the control group accepted conventional treatment, and those in the treatment group treated with Edaravone Injection 30 mg add 0.9% sodium chloride solution 100 mL, iv infusion, 2 times/d, 10 d for one courses. NIHSS, proinflammatory /anti-inflammatory cytokines, free radicals of before treatment, treatment for 5 and 10 d were compared after 1 — 2 courses treatment.

**Results** The efficacy on the patients in the treatment and control groups were 83.61% and 61.67%, and there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the NIHSS scores in the two groups were decreased, and there was statistical significance before and after the treatment ( $P < 0.05, 0.01$ ); NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the same time point in the control group for 5/10 d and at the end of the treatment ( $P < 0.05, 0.01$ ). From the treatment of 10 d, interleukin 6 (IL-6), endothelin 1 (ET-1), and malondialdehyde (MDA) were decreased, while interleukin 13 (IL-13) and superoxide dismutase (SOD) were more increased than before the treatment in the two groups. The difference was statistically significant ( $P < 0.05, 0.01$ ). The IL-6 and ET-1 of 5, 10 d and at the end of the treatment in treatment group were different compared with the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The IL-13 and the level of SOD in 10 d and at the end of the treatment in the treatment group were different compared with the control group ( $P < 0.01$ ). At the end of the treatment,

收稿日期: 2014-02-27

作者简介: 李晓红, 女, 工作于中国医科大学附属第一医院。E-mail: lixiaohongshenyang@163.com

the level of MDA in the treatment and control groups was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Edaravone have the good therapeutic effect on acute cerebral infarction patients, the mechanism may be related to scavenging free radicals and inhibiting inflammatory oxidative stress.

**Key word:** edaravone; cerebral infarction; free radical; cytokine

急性脑梗死的治疗以改善患者梗死区缺血为主, 溶栓治疗虽然能够有效改善供血, 但存在如下缺点<sup>[1]</sup>: 增加出血风险; 具有时间窗, 患者就诊时往往已错过最佳救助机会; 并发症发生率高; 溶栓治疗费用较高, 患者经济负担重。考虑到脑梗死后血管闭塞、血管内血栓形成等因素, 可造成脑组织缺血缺氧, 再灌注时可形成大量自由基, 导致脑组织出现缺血-再灌注损伤, 多数专家认为临床药物治疗选择单一用药不能阻断缺血的级联反应, 应提倡对急性脑梗死患者进行神经保护, 因此, 具有抑制脂质过氧化、清除氧自由基功效的依达拉奉也成为研究的热点。为进一步明确依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及作用机制, 中国医科大学附属第一医院应用依达拉奉对急性脑梗死患者进行治疗, 并对治疗后不同时间患者的神经功能缺损及细胞因子和自由基水平进行分析, 以探讨其作用机制, 从而为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究已向中国医科大学附属第一医院伦理委员会报备, 经伦理委员会批准后实施。所有观察对象均来自医院神经内科 2011 年 3 月—2013 年 3 月收治的住院病例, 符合 1995 年全国第 4 届脑血管病会议制定的诊断标准<sup>[2]</sup>。共收集观察对象 121 例, 其中男 83 例, 女 38 例, 年龄 50~75 岁, 平均年龄 (64.6±9.4) 岁, 病程 3~22 h, 平均病程 (9.9±4.5) h。

纳入标准: (1) 经颅脑 CT 或 MRI 排除颅内出血; (2) 首次发病患者; (3) 心肝肾功能正常; (4) 无意识障碍; (5) 年龄 50 岁以上; (6) 对依达拉奉无过敏现象。

排除标准: (1) 严重感染、出血性疾病或出血倾向者; (2) 低纤维蛋白原、自身免疫性疾病患者; (3) 可逆性缺血性神经功能缺损者; (4) 有凝血功能障碍者或应用抗凝、抗血小板药物者; (5) 短暂性脑缺血患者。研究开始前已向所有患者讲明可能存在的风险及收益, 所有患者均表示知情同意, 并签署知情同意书。

### 1.2 药物

依达拉奉注射液由南京先声东元制药有限公司

生产, 规格 10 mg/支, 产品批号 80-131111。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者按照随机数字表进行随机分成治疗组 (61 例) 和对照组 (60 例), 其中, 治疗组男 42 例, 女 19 例, 年龄 50~75 岁, 平均年龄为 (64.5±10.4) 岁, 病程 3~21 h, 平均病程为 (9.8±2.6) h; 对照组男 41 例, 女 19 例, 年龄 51~75 岁, 平均年龄为 (64.8±11.2) 岁, 病程 3~22 h, 平均病程 (10.1±4.5) h。两组患者在年龄、性别比、病程各方面差异均无统计学意义, 资料可比性良好。

对照组给予常规控制血压、降糖、降血脂处理, 改善微循环, 并给予营养神经药物和血小板聚集抑制剂, 酌情使用甘露醇和抗生素。治疗组在对照组基础上加用依达拉奉注射液 10 mg/次, 加入 0.9% 氯化钠溶液 100 mL, 静脉滴注, 2 次/d, 10 d 为 1 个疗程, 若效果不佳可继续治疗第 2 个疗程。对患者治疗前, 治疗 5、10 d, 治疗结束时各指标进行评价。

### 1.4 评价指标

患者治疗前, 治疗 5、10 d, 治疗结束时抽取静脉血, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 进行白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 13 (IL-13) 检测, 采用放免法进行内皮素 1 (ET-1) 检测。试剂盒均来自南京建成生物有限公司, 批号 20101121、20100341、20125142。

ELISA 法测定各组超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 水平, 试剂盒均来自南京建成生物有限公司, 批号 20112514、20114451。

### 1.5 疗效标准

对两组患者进行美国国立卫生院神经功能缺损 (NIHSS) 评分, 并按照 1995 年全国第 4 届脑血管病会议制定标准进行疗效评价<sup>[3]</sup>。基本痊愈: 评分减少 91%~100%; 显著进步: 评分减少 46%~90%; 进步: 评分减少 18%~45%; 无变化: 评分减少或增加在 17% 以内; 恶化: 神经功能缺损评分增加 18% 以上; 死亡: 患者死亡。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

### 1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无皮疹、瘙痒感、肝肾功能损伤等不良反应发生。

### 1.7 统计学分析

统计资料采用 SPSS 20.0 软件包进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述,同一时间点两组资料的比较采用 One-way ANOVA 方差分析,不同时间点资料分析采用重复测量数据的方差分析,两组患者临床疗效比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

治疗组基本痊愈 18 例,显著进步 21 例,进步 12 例,治疗有效率为 83.61%,对照组基本痊愈 9 例,显著进步 10 例,进步 18 例,有效率为 61.67%,两组有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者 NIHSS 评分

两组患者经治疗后,NIHSS 评分均较治疗前有

所下降,同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ );治疗 5、10 d,治疗结束时治疗组 NIHSS 评分均显著低于同一时间点对照组的评分,两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ),见表 2。

### 2.3 两组患者观察治疗比较

从治疗 10 d 开始,两组患者 IL-6、ET-1、MDA 均较治疗前有所下降,IL-13、SOD 均较治疗前有所升高,同组治疗前后差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。治疗组 IL-6 和 ET-1 在治疗 5、10 d,治疗后与对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗组 IL-13、SOD 水平在治疗 10 d、治疗结束时与对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );治疗组 MDA 水平在治疗结束后与对照组的差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	有效率/%
治疗	18	21	12	7	3	0	83.61**
对照	9	10	18	12	10	1	61.67

与对照组比较: \*\* $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs control group

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on NIHSS scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	治疗前	治疗 5 d	治疗 10 d	治疗结束
治疗	61	18.32 ± 2.15	12.07 ± 3.05**▲	10.13 ± 2.02**▲	6.35 ± 2.04**▲▲
对照	60	18.04 ± 3.21	16.75 ± 1.78*	12.42 ± 4.14**	10.58 ± 1.65**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与同期对照组比较: ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$  vs control group during the same period

表 3 两组患者观察指标比较

Table 3 Comparison on cytokine between two groups

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-13/(ng·L <sup>-1</sup> )	ET-1/(ng·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/(μmol·L <sup>-1</sup> )
治疗	61	治疗前	58.94 ± 21.63	29.69 ± 13.64	76.98 ± 26.54	69.18 ± 12.15	13.26 ± 3.68
		治疗 5 d	34.51 ± 12.25**▲▲	33.14 ± 21.58**	58.54 ± 19.84**▲▲	74.15 ± 25.14*	11.24 ± 3.45
		治疗 10 d	26.58 ± 14.57**▲▲	32.58 ± 9.65**▲▲	47.54 ± 11.64**▲▲	89.68 ± 16.95**▲▲	9.64 ± 3.48**
		治疗结束	21.03 ± 6.48**▲▲	32.89 ± 6.74**▲▲	40.25 ± 8.74**▲▲	98.55 ± 32.48**▲▲	8.06 ± 1.12**▲▲
对照	60	治疗前	59.15 ± 16.25	30.14 ± 15.84	75.64 ± 15.74	68.41 ± 10.65	13.74 ± 2.69
		治疗 5 d	42.65 ± 10.55**	32.58 ± 16.25*	63.48 ± 16.74**	71.56 ± 15.96	12.37 ± 1.58
		治疗 10 d	36.87 ± 11.96**	36.95 ± 7.59**	59.87 ± 4.78**	76.64 ± 27.81**	10.24 ± 3.79**
		治疗结束	30.25 ± 7.58**	38.56 ± 20.74**	57.89 ± 14.95**	82.36 ± 41.35**	10.11 ± 2.16**

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与同期对照组比较: ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  ▲▲ $P < 0.01$  vs control group during the same period

## 2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中均无皮疹、瘙痒感、肝肾功能损伤等不良反应发生。

## 3 讨论

急性脑梗死患者约有 50% 会出现不良预后, 给患者造成严重医疗和经济负担。最近研究发现, 急性脑梗死患者脑部存在炎症反应, 可导致大脑迟发性神经元损伤, 这也是造成急性脑梗死患者神经功能损伤的重要原因<sup>[4]</sup>。同时, 与炎症有关的细胞因子也可能造成血脑屏障通透性增加, 并增加氧自由基, 进一步加重脑细胞损伤程度。本研究利用抗氧化剂依达拉奉对急性脑梗死患者进行治疗, 以进一步探讨梗死过程中细胞因子和自由基的临床意义, 从而为临床诊治提供依据。

IL-6 是淋巴和非淋巴细胞在刺激下产生的, 能够刺激血管内皮细胞释放趋化因子和细胞黏附因子, 并产生氧自由基等, 引起细胞损伤<sup>[5]</sup>; IL-13 由 Th 细胞产生, 可以抑制炎症因子和趋化因子的分泌。Zhang 等<sup>[6]</sup>认为, IL-13 与脑梗死区域炎症程度具有相关性, 是重要的炎症抑制因子。由于脑梗死患者神经功能缺损程度与梗死部位的面积、炎症反应相关, 也有学者认为可以把 IL-13 作为脑梗死预后预测的指标之一<sup>[7]</sup>。ET-1 具有显著缩血管功能, 在梗死周围区域, ET-1 水平反应性增加, 使病死灶周围血管收缩, 起到减少病灶血流量的目的<sup>[8]</sup>。刘彦敏等<sup>[9]</sup>认为, ET-1 的增加提示病灶部位缺血、缺氧程度的增加, 不利于缺血暗带血供的恢复。

本研究发现, 对急性脑梗死患者利用依达拉奉治疗, 能够明显改善患者神经功能缺损程度, 并且该效果在治疗 5 d 后即可体现。鲍丽娟等<sup>[10]</sup>在对 22 项依达拉奉治疗急性脑梗死的 Meta 分析中发现, 依达拉奉能够显著改善患者神经功能, 具有明显的神经保护作用。而对细胞因子 IL-6 和 ET-1 而言, 治疗 5 d 时治疗组与对照组差异也显示统计学意义, 说明依达拉奉能够明显减少促炎因子的产生, 改善病灶区周围血管的痉挛程度, 使周围血管向梗死区域供血量增加, 从而达到治疗目的。同时研究发现, IL-13 在治疗 10 d 后才在两组间出现差异, 说明依达拉奉对免疫的调节首先是通过减少促炎因子的产生, 并间接增加抑炎因子而实现的。Tsujita 等<sup>[11]</sup>研究也认为, 依达拉奉能够通过减少炎症因子白三烯的合成而发挥抗炎作用。

自由基在急性脑梗死患者缺血 - 再灌注损伤中

的作用已得到人们公认。依达拉奉能够抑制氧自由基的产生, 减轻细胞膜不饱和脂肪酸氧化损伤, 并抑制神经细胞的过氧化作用<sup>[12-13]</sup>。SOD 可以阻断氧自由基的链式反应, 从而减轻自由基对机体的攻击。邱浩强等<sup>[14]</sup>认为, SOD 水平与自由基损伤程度间呈现负性相关。而 MDA 是自由基脂质过氧化产物, 是自由基作用于机体的结果, 其变化程度稍落后于自由基水平。本研究结果显示, 依达拉奉治疗 10 d 后 SOD 改变即可体现, 而 MDA 改变在治疗 10 d 时并不明显, 也说明依达拉奉的治疗作用是通过增加 SOD 实现的。

依达拉奉能够改善患者 NIHSS 评分, 对急性脑梗死患者具有较好的疗效, 其作用可能与清除自由基和抑制炎症氧化应激有关。但研究还提示一些有趣的结果: (1) 时间 - 组别的交互作用分析显示, 细胞因子的变化均无交互作用, 而自由基变化具有交互作用。这说明对于细胞因子而言, 其变化无时间趋势性仅与依达拉奉治疗有关; 而 SOD 和 MDA 变化可能有时间因素的作用。换句话说, 依达拉奉对细胞因子的作用是独立的, 而随着治疗时间的延长, 依达拉奉对自由基的清除作用也会增强。(2) 促炎因子 IL-6 的改变在依达拉奉治疗 5 d 后即已出现, 而抑炎 IL-13 和 SOD 改变的时间均落后于 IL-6, 这提示依达拉奉的治疗作用可能不仅仅是清除自由基, 而更有可能是缓解急性脑梗死患者缺血-再灌注时的炎症氧化应激。目前已有学者<sup>[15]</sup>开始关注依达拉奉治疗后患者核因子-kB (NF-kB) 及各自介质如 COX-2、iNOS 和 nNOS 变化, 这些研究为依达拉奉治疗的真正作用探讨和急性脑梗死发病机制探讨提供了思路。

## 参考文献

- [1] 卫保林, 曾引翠, 闫晋康. 早期应用阿司匹林治疗进展型脑梗死 30 例疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(8): 945-947.
- [2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-381.
- [4] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone on acute brain infarction. Randomized placebo-controlled, double-blind study at multicenters [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 15(25): 222-229.

- [5] 杨梅莉. 阿司匹林、依达拉奉与低分子肝素联合治疗进展性脑梗死的疗效及安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 1140-1143.
- [6] Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaak R, *et al.* Edaravone reduce early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain [J]. *Stroke*, 2009, 15(36): 2220-2225.
- [7] 苑司臣, 赵海涛. 依达拉奉治疗急性脑梗死 76 例临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(16): 7-8.
- [8] 丁国美. 依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 上海医学, 2009, 32(4): 78-81.
- [9] 刘彦敏, 周国新, 丁翠芝, 等. 依达拉奉治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 中国综合临床, 2009, 25(6): 1036-1038.
- [10] 鲍丽娟, 刘 宁, 胡小娟, 等. 依达拉奉治疗急性期脑出血 Meta 分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 16(23): 456-458.
- [11] Tsujita K, Shimomura H, Kawano H, *et al.* Effect of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 26(94): 481-484.
- [12] 李少明, 郑 东. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清NSE、S-100 $\beta$  和 MMP-9 的影响 [J]. 广东医学, 2010, 31(13): 516-518.
- [13] 韦廷求. 依达拉奉对急性脑出血患者再灌注损伤的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 124-125.
- [14] 邱浩强, 李树浩, 张和耀, 等. 依达拉奉、巴曲酶和阿司匹林联合治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(12): 1269-1272.
- [15] 王震宇, 王荣富, 禹同生, 等. 治疗急性脑梗死药物依达拉奉的药理与临床 [J]. 安徽医药, 2009, 13(1): 93-95.