

依达拉奉联合胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑梗死的临床研究

姚胜旗, 陆学胜, 许敏, 张燕, 张允

上海市同仁医院, 上海 200336

摘要: **目的** 观察依达拉奉联合胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效和安全性。**方法** 上海市同仁医院 2009 年 5 月—2013 年 5 月入院的急性脑梗死患者 90 例, 随机分为依达拉奉组、胞二磷胆碱组和联合用药组, 每组 30 例。在常规治疗基础上, 依达拉奉组单用依达拉奉 30 mg/次, 2 次/d; 胞二磷胆碱组单用胞二磷胆碱, 750 mg/d; 联合用药组联用两药。3 组疗程均为 14 d。治疗前及后 14、90 d, 测量患者血清超氧化物歧化酶 (SOD)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、高敏感性 C-反应蛋白 (Hs-CRP) 水平, 评定神经功能缺损、日常生活能力、运动功能, 分析临床疗效, 检测药物安全性。**结果** 3 组治疗前血清中 SOD、NSE、Hs-CRP 水平以及 NIHSS、ADL 及 MAS 分数无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后 14 d, 联合用药组 SOD 高于依达拉奉组 ($P > 0.05$)、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$) 组, NSE、Hs-CRP 低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P > 0.05$); 治疗后 90 d, 联合用药组 SOD 高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$), NSE、Hs-CRP 低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$)。3 组 NIHSS 分数在治疗后 14、90 d 降低 ($P < 0.05$), ADL 及 MAS 分数升高 ($P < 0.05$); 联合用药组 NIHSS 分数在治疗后 14、90 d 明显低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$), ADL 及 MAS 分数明显高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$)。联合用药组治疗后 14 d 疗效分布与依达拉奉组、胞二磷胆碱组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。联合用药组 14、90 d 后治疗有效例数及总有效率均高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组。暂未发现严重不良反应。**结论** 相较单用依达拉奉或胞二磷胆碱, 两药联合运用更能有效减少自由基水平、保护神经元, 更好地改善病情及预后, 更有利于神经功能、日常生活能力、运动功能恢复。

关键词: 依达拉奉; 胞二磷胆碱; 急性缺血性脑梗死

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)04-0408-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.020

Clinical study on edaravone combined with citicoline in treatment of acute cerebral infarction

YAO Sheng-qi, LU Xue-sheng, XU Min, ZHANG Yan, ZHANG Yun

Shanghai Tong Ren Hospital, Shanghai 200336, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and safety of edaravone combined with citicoline in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. **Methods** The patients (90 cases) diagnosed as acute cerebral infarction in Shanghai Tong Ren Hospital from May 2009 to May 2012 were randomly divided into edaravone group, citicoline group, and combination group, each had 30 cases. On the basis of conventional therapy, the patients in the edaravone group were given edaravone, in the citicoline group were given citicoline, while in the combination group were given edaravone combined with citicoline for 14 d. Before the treatment, 14 d, and 90 d after the administration, the clinical efficacy and the changes of superoxide dismutase (SOD), neuron-specific enolase (NSE), and high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) levels were observed, and NIHSS, ADL, and MAS were tested. **Results** Before the treatment, SOD, NSE, and Hs-CRP levels as well as NIHSS, ADL, and MAS tests scores in the three groups had no statistical difference ($P > 0.05$). The SOD level in the combination group was higher than that in the edaravone group ($P > 0.05$) and the citicoline group ($P < 0.05$), while NSE and Hs-CRP levels in the combination group were less than those in the edaravone group and citicoline group ($P > 0.05$) in 14 d after the treatment. The SOD level in the combination group was higher than that in the edaravone group and citicoline group ($P < 0.05$), while NSE and Hs-CRP levels in the combination group were less than those in the edaravone group and citicoline group ($P < 0.05$) in 90 d after the treatment. Compared with the scores before the treatment, NIHSS scores in the

收稿日期: 2014-03-07

作者简介: 姚胜旗, 神经内科专业, 研究方向为脑血管病。Tel: 13501943569 E-mail: yaoshengqi75@163.com

all three groups decreased ($P < 0.05$), while ADL and MAS scores increased ($P < 0.05$) in 14 and 90 d after the treatment. Also NIHSS scores in the combination group were significantly lower than those in the edaravone group and citicoline group ($P < 0.05$), and its ADL and MAS scores were significantly higher than those in the edaravone group and citicoline group ($P < 0.05$). On day 14, the distribution of efficacy in the combination group had statistically significant difference compared with that in the edaravone group and citicoline group ($P < 0.05$). The effective cases and rate in the combination group were higher than the number in the edaravone group and citicoline group in 14 and 90 d after the treatment. No serious adverse reactions had been reported. **Conclusion** Compared the treatment with the application of edaravone or citicoline alone, the combined use of the two drugs is more effective to the removal of free radicals, neurons protection, the recovery of nerve function, daily function, and motor function, thereby improving the condition and prognosis.

Key words: edaravone; citicoline; acute ischemic cerebral infarction

脑血管病具有发病率高、致残率高、死亡率高的“三高”特点，是威胁人类，尤其是中老年人健康的常见病、多发病。目前，脑梗死已成为我国第一位、世界第二位的死因，同时也是致残的重要原因^[1]。缺血性脑梗死约占所有脑梗死类型的 80%，好发于 50 岁以上人群，患者常伴有动脉粥样硬化、高血压、风心病、冠心病或糖尿病，以及吸烟、饮酒等不良嗜好，常表现为头痛、头晕、眩晕、短暂性肢体麻木、无力及其他神经功能缺损^[2]。神经保护治疗是最主要的治疗措施之一，自由基清除剂如依达拉奉及膜稳定剂胞磷胆碱成为正在进行临床研究的几种具有前景的神经保护药物^[3]。因此，该类药物的临床研究对急性缺血性脑梗死患者的治疗和预后具有重要意义。上海市同仁医院采用依达拉奉联合胞二磷胆碱治疗急性缺血性脑梗死取得较好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上海市同仁医院 2009 年 5 月—2013 年 5 月入院治疗的急性脑梗死患者 90 例，其中男 42 例、女 48 例，年龄为 32~87 岁，平均年龄 (62.7 ± 10.2) 岁，发病时间为 (6.6 ± 2.2) h。

纳入标准：符合 2010 年中国急性缺血性脑梗死临床诊断标准^[4]，美国国立卫生院神经功能缺损 (NIHSS) 评分 3~25 分，纳入患者均已签订知情同意书。排除标准：既往有脑梗死并有神经功能缺损者，脑出血、蛛网膜下腔出血及脑部肿瘤患者，严重心肝肾功能不全者。

1.2 药物

依达拉奉注射液由吉林省博大制药有限责任公司生产，规格 20 mL : 30 mg，产品批号为 070418；胞二磷胆碱钠注射液由福建省闽东力捷药业有限公司生产，规格 2 mL : 0.25 g，产品批号为 050303。

1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将 90 例患者分为依达拉奉

组、胞二磷胆碱组和联合用药组，各 30 例。3 组均按中国脑血管病指南用阿司匹林、丹参等常规药物治疗，并控制血糖、血压，维持水电解质平衡。依达拉奉组：常规用药基础上加用依达拉奉 30 mg/次，2 次/d，静脉滴注；胞二磷胆碱组：常规用药基础上加胞二磷胆碱钠注射液 750 mg/d，静脉滴注；联合用药组：常规用药基础上加用依达拉奉 30 mg/次，2 次/d、胞二磷胆碱钠注射液 750 mg/d，静脉滴注。3 组疗程均为 14 d。依达拉奉可能加重心脏病、肾功能损害和导致肝功能衰竭^[6]，胞二磷胆碱暂未有相关报道。3 组神经功能缺损程度评分分别为依达拉奉组： (17.5 ± 3.5) 分；胞二磷胆碱组： (16.5 ± 3.3) 分；联合用药组： (16.7 ± 3.2) 分。3 组在年龄、发病时间、神经功能缺损程度评分等上差异均无统计学意义，具有可比性。

1.4 观察指标

治疗前及后 14、90 d，分别测量患者血清 S 血清超氧化物歧化酶 (SOD)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、高敏感性 C-反应蛋白 (Hs-CRP) 水平。采用扩增法测定 SOD 水平，电化学发光免疫法测定 NSE 水平，免疫速率散射比浊法检测 Hs-CRP 水平。应用 NIHSS、日常生活活动量表 (ADL)^[4] 及卒中患者运动功能评估量表 (MAS)^[5] 评定患者神经功能，治疗期间进行实验室常规检查及头颅 CT 或 MRI 检查，并监测患者治疗期间的不良反应。

1.5 疗效评价

按全国第四届脑血管病会议修定的“脑梗死患者神经功能缺损程度评分标准”结合 NIHSS 评定^[4]。基本痊愈：NIHSS 评分减少 91%~100%，病残程度 0 级；显著进步：NIHSS 评分减少 46%~90%，病残程度 1~3 级；进步：NIHSS 评分减少 18%~45%；无变化：NIHSS 评分减少或增加在 17% 以内；恶化或死亡：NIHSS 评分增加 18% 以上或死亡。结果为基本痊愈、显著进步和进步为治疗有效，计算总有效率。

1.6 不良反应

两组在治疗过程中,检测患者血常规、尿常规、肝肾功能及凝血功能等,看有无不良反应的发生。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以绝对值及构成比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血清 SOD、NSE 和 Hs-CRP 水平变化

依达拉奉组、胞二磷胆碱组和联合用药组治疗前

血清中 SOD、NSE、Hs-CRP 水平无统计学差异;3 组 NSE、Hs-CRP 水平在治疗后 14、90 d 下降 ($P < 0.05$);依达拉奉组、联合用药组 SOD 水平治疗后 14、90 d 升高 ($P < 0.05$);治疗后 14 d,联合用药组血清中 SOD 水平高于依达拉奉组 ($P > 0.05$)、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$),而 NSE、Hs-CRP 水平低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P > 0.05$)。治疗后 90 d,联合用药组对血清中 SOD 水平明显高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$),而 NSE、Hs-CRP 水平明显低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 急性缺血性脑梗死患者血清中 SOD、NSE 和 Hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 1 Comparison on SOD, NSE and Hs-CRP levels in serum of patients with acute ischemic cerebral infarction ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	阶段	SOD/(U·mL ⁻¹)	NSE/(μg·L ⁻¹)	Hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
依达拉奉	治疗前	135.5±21.1	27.4±3.7	15.9±1.5
	治疗后 14 d	169.8±25.4*	16.5±2.3*	7.5±1.8*
	治疗后 90 d	181.2±16.8*	14.6±1.5*	6.6±1.4*
胞二磷胆碱	治疗前	137.3±24.5	25.3±3.1	14.8±2.1
	治疗后 14 d	148.7±26.2	16.8±3.0*	8.1±1.5*
	治疗后 90 d	168.2±13.5	14.5±1.3*	6.8±1.3*
联合用药	治疗前	136.1±22.7	26.1±4.0	15.8±2.0
	治疗后 14 d	186.2±23.8* [#]	15.3±2.4*	5.8±1.7*
	治疗后 90 d	208.2±17.8* ^{▲#}	12.4±1.4* ^{▲#}	4.4±1.5* ^{▲#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与依达拉奉组比较: [▲] $P < 0.05$; 与胞二磷胆碱组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs edaravone group; [#] $P < 0.05$ vs citicoline group

2.2 神经功能缺损程度变化

依达拉奉组、胞二磷胆碱组和联合用药组治疗前 NIHSS、ADL 及 MAS 分数无统计学差异 ($P > 0.05$);3 组 NIHSS 分数在治疗后 14、90 d 明显降低 ($P < 0.05$),ADL 及 MAS 分数明显升高 ($P < 0.05$),3 组治疗均能改善神经功能;联合用药组

NIHSS 分数在治疗后 14、90 d 明显低于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$),ADL 及 MAS 分数明显高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 临床疗效比较

治疗后 14 d,依达拉奉组基本治愈 4 例,显著

表 2 急性缺血性脑梗死患者 NIHSS、ADL 及 MAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 2 Comparison on NIHSS, ADL and MAS scores of patients with acute ischemic cerebral infarction ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	阶段	NIHSS/分	ADL/分	MAS/分
依达拉奉	治疗前	17.5±3.5	25.1±4.1	19.0±3.3
	治疗后 14 d	12.2±2.4*	52.6±5.3*	27.5±4.2*
	治疗后 90 d	8.2±1.8*	62.0±5.7*	34.6±4.0*
胞二磷胆碱	治疗前	16.5±3.3	26.5±4.9	18.8±3.1
	治疗后 14 d	11.7±2.4*	50.2±5.1*	26.2±4.1*
	治疗后 90 d	7.2±1.5*	60.9±3.3*	31.8±4.3*
联合用药	治疗前	16.7±3.2	24.8±5.5	19.4±4.6
	治疗后 14 d	8.9±2.1* ^{▲#}	64.3±5.6*	34.8±4.9*
	治疗后 90 d	5.2±1.8* ^{▲#}	71.8±4.7* ^{▲#}	39.4±4.1* ^{▲#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与依达拉奉组比较: [▲] $P < 0.05$; 与胞二磷胆碱组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs edaravone group; [#] $P < 0.05$ vs citicoline group

进步 6 例, 进步 13 例, 总有效率为 76.7%, 胞二磷胆碱组基本治愈 4 例, 显著进步 6 例, 进步 11 例, 总有效率为 70.0%, 联合用药组基本治愈 7 例, 显著进步 14 例, 进步 6 例, 总有效率为 90.0%,

与依达拉奉组、胞二磷胆碱组比较具有统计学差异 ($P < 0.05$)。并且在治疗后 90 d 联合用药组治疗有效例数及总有效率均高于依达拉奉组、胞二磷胆碱组。见表 3。

表 3 急性缺血性脑梗死患者疗效分布及比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy distribution of patients with acute ischemic cerebral infarction

组别	阶段	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化或死亡/例	有效/例	总有效率/%
依达拉奉组	治疗后 14 d	30	4	6	13	5	2	23	76.7
	治疗后 90 d	30	5	8	11	4	2	24	80.0
胞二磷胆碱组	治疗后 14 d	30	4	6	11	8	1	21	70.0
	治疗后 90 d	30	6	6	14	2	2	26	86.7
联合用药组	治疗后 14 d	30	7	14	6	3	0	27	90.0 ^{▲#}
	治疗后 90 d	30	10	15	3	2	0	28	93.3

与依达拉奉组比较: [▲] $P < 0.05$; 与胞二磷胆碱组比较: [#] $P < 0.05$

[▲] $P < 0.05$ vs edaravone group; [#] $P < 0.05$ vs citicoline group

2.4 不良反应

依达拉奉的主要不良反应有体温升高、咳嗽、皮疹、头昏头痛、肢体酸痛、尿路感染、蛋白尿、转氨酶升高、再次中风、梗塞后出血、肺栓塞、房颤等^[9-10]。胞二磷胆碱在临床常见的不良反应有发热、头晕、失眠、心烦、胸闷心悸、气促咳嗽、皮疹、肝肾功能损伤等^[6]。有文献报道^[7-8]胞二磷胆碱可诱发癫痫, 特别是有癫痫病史的患者, 可诱发癫痫发作, 严重者可引起休克, 临床表现为全身酸痛、面色苍白、恶心、呕吐、胸闷心悸、血压下降等。3 组患者在治疗期间均暂未发现明显不良反应, 治疗前后 3 组血常规、尿常规、肝肾功能及凝血功能等检查均暂未发现显著变化。

3 讨论

脑卒中的脑梗死治疗目前主要依赖溶栓、抗凝治疗, 2001 年以前在神经保护方面一直无机制明确、疗效满意的治疗方法。1984 年日本三菱东京制药株式会社经过多次筛选, 开发了依达拉奉注射液, 在日本已完成 I ~ III 期临床试验, 于 2001 年 4 月 4 日在日本获得以“脑梗死急性期伴有的神经症候、日常生活活动障碍、功能障碍”为适应证的临床用药资格, 并于 2001 年 6 月 1 日在日本正式上市。本药能改善急性脑梗死患者的神经功能缺失和日常生活能力, 应用于急性脑缺血性疾病的治疗。依达拉奉因其有明确的药理作用, 在日本已被选用为脑梗死急性期的一线治疗药物。我国也开展了依达拉奉注射液的研究, 其结论是依达拉奉注射液能有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺失和日常生活能

力, 改善脑梗死患者的远期日常生活能力, 未见明显不良反应, 依达拉奉是一种新型治疗急性缺血性脑卒中的有效而安全的药物^[11]。胞二磷胆碱钠为核苷衍生物, 可改善头部外伤后或脑手术后意识障碍的意识状态, 促进脑卒中偏瘫病人的上肢运动功能恢复, 对促进大脑功能恢复、促进苏醒有一定作用。促进卵磷脂生物合成和抗磷脂酶 A 作用, 与蛋白分解酶抑制剂合用可保护及修复胰腺组织^[12]。

缺血性脑梗死 SOD 是机体抗氧化的关键酶, 也是清除氧自由基的重要酶, 可以间接反映机体清除氧自由基的能力^[13]。NSE 水平升高的速度及幅度与脑组织损伤程度及部位密切相关^[14]。Hs-CRP 与急性缺血性脑梗死的严重程度关系密切, 对其病情的进展及预后具有重要的临床价值^[15]。脑缺血后磷脂酶 A2 水解卵磷脂产生花生四烯酸和溶血卵磷脂, 并产生氧自由基和脂质过氧化物介导损伤, 胞二磷胆碱可以减少溶血卵磷脂的产生, 抑制磷脂酶 A2 活性, 从而保护缺血后神经元。依达拉奉是一种自由基捕获剂, 能抑制黄嘌呤氧化酶、次黄嘌呤氧化酶活性, 刺激前列环素生成, 减少炎症介质白三烯, 降低脑自由基浓度, 缩小缺血半暗带发展或梗死的面积, 并抑制迟发性神经元的死亡^[16]。

在疗效方面, 根据 NIHSS、ADL 以及 MAS 量表发现, 3 组治疗都能有效改善患者情况, 在神经功能缺失、日常生活能力、运动功能的改善和恢复方面有显著的效果, 且联合用药组相对于其他组改善情况的差异具有统计学意义。特别是在 14 d 的测评中, 联合用药组与依达拉奉组、胞二磷胆碱组

疗效分布比较同样具有统计学意义。在 90 d 的检测、不具统计学意义,可能由于在治疗后 90 d 内,患者的可控因素相对较少,而导致其相关性较差,但是仍能从有效率上发现,联合用药组在治疗 90 d 后的情况更优于依达拉奉组、胞二磷胆碱组。

综上所述,相较单用依达拉奉或胞二磷胆碱,两药联合运用更能有效保护神经元,改善病情及预后,更有利于神经功能、日常生活能力、运动功能恢复。

参考文献

- [1] 陈 竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 10-17.
- [2] Donnan G A, Fisher M, Macleod M, *et al.* Stroke [J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1612-1623.
- [3] Philip M, Benatar M, Fisher M, *et al.* Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currency in phase II/III acute ischemic stroke trials [J]. *Stroke*, 2009, 40: 577-581.
- [4] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [5] 燕铁斌, 许俭兴. 脑卒中病人早期运动功能恢复的评估——FMA 与 MAS 量表比较 [J]. *国外医学: 物理医学与康复学分册*, 1996, 16(2): 65-67.
- [6] 刘增娟, 陈军丽. 胞二磷胆碱所致不良反应 47 例文献分析 [J]. *医药导报*, 2007, 26(3): 317-318.
- [7] 王 林, 崔素华, 刘 苔. 大剂量应用胞二磷胆碱致休克 1 例 [J]. *武警医学*, 1995, 6(5): 300.
- [8] 赵春丽, 何伟生. 胞二磷胆碱致精神异常 4 例 [J]. *临床荟萃*, 1996, 11(6): 287.
- [9] 徐秀余, 朱俊峰, 陈潇潇. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗塞的疗效与不良反应的 Meta 分析 [J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(1): 43-44.
- [10] 贾 巍, 张小林, 张 敏. 依达拉奉对治疗急性脑梗塞的疗效分析 [J]. *医学信息*, 2005, 18(8): 992-993.
- [11] 殷晓进, 王九文. 依达拉奉治疗脑卒中研究进展 [M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2005: 2-5.
- [12] 刘 莉, 石正洪, 鄢 琦, 等. 胞二磷胆碱治疗急性脑梗卒中效果的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(4): 404-412.
- [13] 刘建军. 依达拉奉对急性脑梗死患者氧自由基的清除效果及神经功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 22(33): 5577-5578.
- [14] 陈 平. 依达拉奉对急性脑梗死患者神经元特异性烯醇化酶和 C 反应蛋白水平及预后的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 23(16): 70-71.
- [15] 王喜春, 马 冲, 梁庆成. Hcy、Hs-CRP、D-D 诊断急性脑梗死的临床价值分析 [J]. *中国现代医生*, 2013, 51(16): 84-85.
- [16] 关泉峰, 杨东明, 武玉琴. 缺血性脑血管病药物治疗进展 [J]. *吉林医学*, 2010, 31(17): 2682-2683.