

## · 临床研究 ·

## 依达拉奉右苄醇联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的临床研究

李培<sup>1</sup>, 饶国敏<sup>1</sup>, 王玉松<sup>2</sup>, 孔祥慧<sup>1</sup>, 骆泓洁<sup>1</sup>, 王素洁<sup>1</sup>, 张志杰<sup>3</sup>, 李健<sup>1</sup>

1. 唐山市工人医院 神经内科, 河北 唐山 063003

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八二医院 神经内科, 河北 唐山 063000

3. 唐山南湖医院 神经内科, 河北 唐山 063013

**摘要:** **目的** 探讨依达拉奉右苄醇联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 10 月—2022 年 10 月唐山市工人医院收治的 84 例急性脑梗死患者, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组患者静脉滴注脑蛋白水解物注射液, 取 250 mL 生理盐水, 加入脑蛋白水解物注射液 10 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上静脉滴注依达拉奉右苄醇注射液浓溶液, 15 mL 加入 100 mL 生理盐水, 2 次/d。两组均连续用药 2 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、神经生长因子 (NGF)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 92.86%, 显著高于对照组的 71.73% ( $P < 0.05$ )。治疗 1、2 周两组 NIHSS 评分均较治疗前有所下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组下降程度更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清 NGF 较治疗前显著上升, MMP-9、NT-proBNP 水平均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组血清细胞因子水平改善更显著 ( $P < 0.05$ )。**结论** 依达拉奉右苄醇联合注射用脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的疗效显著, 能有效促进患者神经功能恢复, 可以提高血清 NGF, 降低 MMP-9 及 NT-proBNP 水平, 且安全性可靠, 值得临床推广使用。

**关键词:** 依达拉奉右苄醇注射液浓溶液; 脑蛋白水解物注射液; 急性脑梗死; 基质金属蛋白酶-9; N-末端脑钠肽前体

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)08 - 1943 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.018

## Clinical study of edaravone and dexborneol combined with cerebroprotein hydrolysate in treatment of acute cerebral infarction

LI Pei<sup>1</sup>, RAO Guo-min<sup>1</sup>, WANG Yu-song<sup>2</sup>, KONG Xiang-hui<sup>1</sup>, LUO Hong-jie<sup>1</sup>, WANG Su-jie<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-jie<sup>3</sup>, LI Jian<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063003, China

2. Department of Neurology, No.982 Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Tangshan 063000, China

3. Department of Neurology, Tangshan Nanhu Hospital, Tangshan 063013, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of edaravone and dexborneol combined with cerebroprotein hydrolysate in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 84 patients with acute cerebral infarction admitted to Tangshan Workers' Hospital from October 2021 to October 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to random number table method, with 42 patients in each group. Patients in the control group were iv administered with Cerebroprotein Hydrolysate Injection, 10 mL was added into 250 mL normal saline, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Edaravone and Dexborneol Concentrated Solution for injection on the basis of the control group, 15 mL was added into 100 mL normal saline, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, nerve growth factor (NGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.86%, significantly higher than that of the control group (71.73%) ( $P < 0.05$ ). After 1 week and 2 weeks of treatment, the NIHSS scores in both groups were decreased compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the decrease in the treatment group was more significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum NGF of the two

收稿日期: 2023-03-07

作者简介: 李培, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。E-mail: lipei05156@163.com

groups was significantly increased compared with that before treatment, but the levels of MMP-9 and NT-proBNP were decreased compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the serum cytokine levels in the treatment group were more significantly improved ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Eदारavone and dexborneol combined with cerebroprotein hydrolysate has remarkable curative effect in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively promote the recovery of neurological function in patients, and can improve serum NGF, reduce the level of MMP-9 and NT-proBNP with safe and reliable, which is worthy of clinical promotion and use.

**Key words:** Eदारavone and Dexborneol Concentrated Solution for injection; Cerebroprotein Hydrolysate Injection; acute cerebral infarction; MMP-9; NT-proBNP

急性脑梗死的发病人群普遍为中老年人,其发病率逐年上升,具有高致残率、高致死率的特点<sup>[1]</sup>。关于急性脑梗死的病因,多数学者认为其与动脉粥样硬化、房颤、血液高凝状态等因素有关。目前临床尚无治疗急性脑梗死的特效方案,关键在于极早期治疗,争取在时间窗内恢复患者梗死病灶缺血暗带的血流供应,同时避免再灌注损伤。但临床经验表明,多数急性脑梗死患者经积极治疗后仍存在神经功能缺损的问题,严重威胁患者的生命安全<sup>[2]</sup>。相关研究指出,细胞因子与急性脑梗死患者神经功能存在密切联系,如神经生长因子(NGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)及N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等,通过检测治疗前后细胞因子的变化有助于判定药物的治疗效果<sup>[3]</sup>。注射用脑蛋白水解物适用于老年学痴呆、记忆力障碍及脑功能不全等病症,能有效促进神经功能恢复<sup>[4]</sup>。依达拉奉右莰醇能有效抑制氧化酶活性,目前已有研究报道其对急性脑梗死合并糖尿病患者的治疗具有积极作用<sup>[5]</sup>。本研究采用依达拉奉右莰醇联合注射用脑蛋白水解物治疗急性脑梗死,取得了较好的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月—2022 年 10 月唐山市工人医院收治的 84 例急性脑梗死患者,男性 45 例,女性 39 例;年龄 44~77 岁,平均(65.22±5.76)岁;平均发病至入院时间(10.30±1.08)h;梗死部位:基底节 29 例,颞叶 24 例,额叶 23 例,顶叶 8 例;基础疾病:糖尿病 29 例,冠心病 22 例,高血压 11 例。

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》所描述的诊断标准<sup>[6]</sup>;经影像学检查确诊;生命体征平稳,发病时间在 24 h 内。

排除标准:伴有恶性肿瘤者;伴有免疫功能、凝血功能异常者;伴有出血性疾病、脏器功能不全者;合并消化道溃疡者;近期发生脑卒中者;对本研究涉及药物过敏者;接受溶栓、抗凝药物治疗者。

### 1.2 药物

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液由先声药业有限公司生产,规格 5 mL:依达拉奉 10 mg 与右莰醇 2.5 mg,产品批号 201025、210612、220507;脑蛋白水解物注射液由河北智同生物制药股份有限公司生产,规格 5 mL/支,产品批号 20201105、20210816、20220718。

### 1.3 分组和治疗方法

将 84 例患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 42 例。对照组男性 23 例,女性 19 例;年龄 44~75 岁,平均(65.15±5.73)岁;发病至入院平均时间(10.32±1.08)h;梗死部位:基底节 15 例,颞叶 13 例,额叶 11 例,顶叶 3 例;基础疾病:糖尿病 14 例,冠心病 12 例,高血压 5 例。治疗组男性 22 例,女性 20 例;年龄 45~76 岁,平均(65.28±5.86)岁;发病至入院平均时间(10.27±1.13)h;梗死部位:基底节 14 例,颞叶 11 例,额叶 12 例,顶叶 5 例;基础疾病:糖尿病 15 例,冠心病 10 例,高血压 6 例。经统计学处理,两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者静脉滴注予脑蛋白水解物注射液,取 250 mL 生理盐水,加入脑蛋白水解物注射液 10 mL,1 次/d;治疗组在对照组基础上静脉滴注依达拉奉右莰醇注射用浓溶液,15 mL 加入 100 mL 生理盐水,2 次/d。两组均连续用药 2 周。

### 1.4 临床疗效判断标准<sup>[7]</sup>

基本痊愈:治疗后,患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分与治疗前比较下降 91%~100%,可进行正常工作;显效:治疗后,患者 NIHSS 评分与治疗前比较下降 46%~90%,可进行基础工作;有效:治疗后,患者 NIHSS 评分与治疗前比较下降 18%~45%,工作受到影响;无效:治疗后,患者 NIHSS 评分与治疗前比较下降≤17%或增加,无法进行正常工作。

总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

## 1.5 观察指标

**1.5.1 NIHSS 评分** 包括面瘫、视野、凝视、意识、肢体共济失调、上肢运动、下肢运动、语言、忽视、感觉、构音障碍等因子，分值 0~42 分，分值越高则神经功能缺损程度越严重<sup>[8]</sup>。

**1.5.2 血清细胞因子水平** 治疗前后抽取空腹静脉血 5 mL，分离血清，应用酶联免疫吸附试验检测血清 NGF、MMP-9 及 NT-proBNP 水平，试剂盒由上海博湖生物科技有限公司提供，操作按照试剂盒说明书进行。

## 1.6 不良反应观察

记录两组用药期间不良反应发生情况，包括皮疹、胃肠道反应及肝功能异常，如用药期间患者皮肤的颜色、纹理或外观发生异常变化的现象，可判定为皮疹；腹胀、腹痛、便秘、腹泻，可判定为胃肠道反应；常规肝功能检查结果可见指标超出参考值的上限和下限，体格检查（观察皮肤巩膜颜色、触诊肝脏大小、判断有无肝区触痛、Murphy 征等）可见异常，存在既往病史（有无肝炎病毒接触史、

饮酒情况、不洁饮食、药物毒物史、家族史等），可判定为肝功能异常。

## 1.7 统计学处理

所有资料都采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，行  $t$  检验。计数资料采用率表示，行  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 92.86%，显著高于对照组的 71.73% ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组 NIHSS 评分比较

治疗 1、2 周两组 NIHSS 评分均较治疗前有所下降 ( $P < 0.05$ )，且治疗组下降程度更明显 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组血清细胞因子水平比较

治疗后，两组患者血清 NGF 水平均较治疗前显著上升，MMP-9、NT-proBNP 水平均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ )，且治疗组血清细胞因子水平改善更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	11	10	9	12	71.73
治疗	42	20	12	7	3	92.86*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 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	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
对照	42	14.73 ± 3.21	11.48 ± 2.15*	8.63 ± 0.59*
治疗	42	14.85 ± 3.17	7.26 ± 1.72*▲	4.27 ± 0.71*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: ▲ $P < 0.05$

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

表 3 两组血清细胞因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum cytokines between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	NGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )		MMP-9/(pg·mL <sup>-1</sup> )		NT-proBNP/(pmol·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	175.14 ± 17.92	191.45 ± 22.73*	309.31 ± 20.18	207.57 ± 16.29*	306.18 ± 66.46	227.49 ± 16.94*
治疗	42	171.67 ± 18.24	225.84 ± 21.04*▲	308.47 ± 20.52	179.42 ± 13.65*▲	305.82 ± 64.95	164.24 ± 21.85*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生皮疹 2 例, 胃肠道反应 1 例, 肝功能异常 2 例, 不良反应发生率是 11.90%;

治疗组发生皮疹 1 例, 胃肠道反应 2 例, 肝功能异常 1 例, 不良反应发生率是 9.52%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	肝功能异常/例	发生率/%
对照	42	2	1	2	11.90
治疗	42	1	2	1	9.52

### 3 讨论

相关调查显示, 在急性脑血管疾病中急性脑梗死病例人数占 2/3, 死亡人数 20%~30%<sup>[9]</sup>。该病情发展迅速, 短时间内患者可出现口齿不清、感觉麻木、口角歪斜等, 神经功能出现不可逆损伤。基础研究表明, 急性脑梗死发病时病灶部位神经功能受损主要与局部钙离子超载、自由基损伤、炎症反应及兴奋性氨基酸表达水平升高有关, 并在病灶周围形成缺血明暗带<sup>[10]</sup>。急性脑梗死的治疗应注重减轻或逆转缺血明暗带神经细胞损伤, 改善局部血液循环, 并积极预防缺血再灌注损伤。

注射用脑蛋白水解物是临床常用于治疗神经疾病的药物, 可透过人体血脑屏障, 在大脑皮质和海马发挥作用, 使受损的神经元细胞获取保护和修复, 且该药能重塑大脑神经元结构, 促使神经功能恢复。祝善尧等<sup>[11]</sup>对急性脑梗死患者予以脑蛋白水解物注射液联合尿激酶治疗, 结果发现脑蛋白水解物注射液能进一步提高疗效, 降低机体炎症反应, 改善脑动力学, 促进神经功能恢复。但有研究指出, 单纯采用注射用脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的疗效有限, 联合其他药物的疗效更佳<sup>[12]</sup>。依拉达奉右莪醇是神经保护剂, 由依拉达奉和右莪醇 2 种成分组成, 药理学研究表明, 与依拉达奉相比, 该药具有更好的长时程治疗效果, 2 种药物成分均对脑损伤发挥保护作用, 依拉达奉主要通过清除氧自由基发挥抗氧化性、减少炎症介质释放、降低血脑屏障通透性、保护神经胶质及血管内皮细胞等机制实现脑损伤保护作用<sup>[13-14]</sup>。右莪醇则通过抗血栓、舒张血管、干扰血脑屏障的破坏、调节炎症细胞因子的表达、促进血管生成、神经元修复等途径发挥脑损伤保护作用<sup>[15-16]</sup>。

本研究治疗组患者经依拉达奉右莪醇与注射用脑蛋白水解物联合治疗后, 其治疗总有效率高达

92.86%, 与单纯应用注射用脑蛋白水解物治疗的对照组相比疗效更优。究其原因, 2 药合用能迅速发挥作用, 清除氧自由基, 稳定脑血流速度, 阻断脑部病变如脑水肿、脑梗塞继续发展, 降低脑神经氧化损伤, 达到治疗脑梗死的目的。张颖楠等<sup>[17]</sup>指出依达拉奉右莪醇可通过降低氧化应激指标水平改善急性前循环脑梗死患者的神经缺损情况。另外曹广辉等<sup>[18]</sup>应用依达拉奉右莪醇治疗脑损伤, 发现该药能有效促进患者神经功能恢复, 改善脑代谢水平。这些研究进一步证实依达拉奉右莪醇对脑损伤的保护作用, 可提高急性脑梗死的治疗效果。

NGF 属于神经营养因子, 在大脑脑干、皮质、海马的神经元和胶质细胞内, 具有促进神经纤维再生和再发育的作用<sup>[19]</sup>。MMP-9 由中性粒细胞和巨噬细胞合成与分泌, 脑梗死发作后, MMP-9 分泌增加, 相关研究证实, 急性脑梗死患者血清 MMP-9 水平显著高于健康人群, 且与脑组织损伤呈正相关<sup>[20]</sup>。BNP 在急性脑梗死的早期诊断具有重要价值, 可作为敏感生物学标志物, NT-proBNP 属于 BNP 的前体, 已有资料证实急性脑梗死患者血清 NT-proBNP 水平升高, 且随着神经功能缺损程度增加, 其水平越高<sup>[21]</sup>。本研究治疗组治疗后血清 NGF 水平较对照组升高, MMP-9 及 NT-proBNP 水平与对照组比较明显降低, 说明依拉达奉右莪醇联合注射用脑蛋白水解物治疗能有效升高急性脑梗死患者的血清 NGF 水平, 降低 MMP-9 及 NT-proBNP 水平。本研究对两组患者进行 NIHSS 量表评估, 结果可见治疗组治疗 1、2 周两组 NIHSS 评分的下降程度与对照组相比更明显, 说明两药联用对急性脑梗死患者神经功能恢复作用更优, 这与依拉达奉右莪醇能增加神经保护活性, 促进神经元修复, 调节与神经功能相关细胞因子有关。另外本研究结果可见两组不良反应发生率比较并无差异, 说明两药联用安全可靠,

并不增加用药风险。

综上所述,依达拉奉右莰醇联合注射用脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的疗效显著,能有效促进患者神经功能恢复,可以提高血清 NGF,降低 MMP-9 及 NT-proBNP 水平,且安全性可靠,值得临床推广使用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 梁菊萍,杨旸,董继存.急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J].中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.
- [2] 李华坚,陈海云,何超明,等.脑梗死急性期末患者神经功能缺损程度影响因素的多元回归分析[J].中国医药导报,2020,17(17):84-86.
- [3] 程朝辉,张跃亮,黄炜,等.急性脑梗死神经功能恢复与炎症因子的关系[J].海南医学,2019,30(19):2456-2458.
- [4] 王兴克.注射用脑蛋白水解物治疗老年脑出血后认知功能障碍的疗效和安全性[J].国际精神病学杂志,2021,48(1):102-104.
- [5] 姜飞,王东玉.依达拉奉右莰醇联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死合并糖尿病对患者血清氧化应激水平、颈总动脉内-中膜厚度、血清基质金属蛋白酶-12水平的影响[J].陕西医学杂志,2022,51(1):88-91.
- [6] 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.
- [7] 全国第四届脑血管病会议组.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):62-64.
- [8] 张磊,刘建民.美国国立卫生研究院卒中量表[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):79.
- [9] 刘国英,祁晓江,贾妃娟.1431例急性脑血管疾病住院病例特征分析[J].华南预防医学,2021,47(4):506-508.
- [10] 陈红梅,秦碧勇,尤志珺.天丹通络胶囊对急性脑梗死大鼠神经功能缺损评分及海马区 Nogo-A 和 LPA 蛋白表达的影响[J].中国药业,2020,29(11):34-38.
- [11] 祝善尧,葛伟,张欢.脑蛋白水解物联合尿激酶治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(3):469-473.
- [12] 曾晓金,赵晓蕾,赵兴利,等.银杏二萜内酯联合注射用脑蛋白水解物对急性脑梗死患者的疗效及对血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 表达的影响[J].中国临床医生杂志,2020,48(8):998-1000.
- [13] Terada T, Kulkarni J A, Huynh A, et al. Protective effect of edaravone against cationic lipid-mediated oxidative stress and apoptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(1): 144-149.
- [14] Tanaka M, Sugimura N, Fujisawa A, et al. Stabilizers of edaravone aqueous solution and their action mechanisms 1 Sodium bisulfite[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(3): 159-163.
- [15] 梁新,王亚丽.依达拉奉右莰醇神经保护作用机制及临床应用进展[J].陕西医学杂志,2022,51(2):249-252.
- [16] Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone dexamethasone versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: A phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 221-224.
- [17] 张颖楠,姜扬,任莉,等.依达拉奉右莰醇静脉滴注对急性前循环脑梗死血管内治疗开通良好患者脑损伤的改善作用[J].山东医药,2021,61(18):76-79.
- [18] 曹广辉,邱胜利,刘涛,等.依达拉奉右莰醇对颅脑损伤患者脑代谢及预后的影响[J].临床合理用药杂志,2021,14(33):62-64.
- [19] 蒋钰婷,周小清,陶先明,等.急性脑梗死患者血清铁蛋白、基质金属蛋白酶-9 和神经生长因子表达及与神经功能缺损程度的相关性分析[J].实用医院临床杂志,2021,18(5):29-32.
- [20] 郝泽林,吴建跃,滕振飞,等.急性脑梗死患者血清学指标与神经功能缺损和脑梗死体积及颈动脉斑块性质的相关性研究[J].中华全科医学,2020,18(11):1803-1806.
- [21] 徐康,刘启为,陆艳卉,等.急性脑梗死患者血清 NT-proBNP, hs-TNT, Lp-pLA2 水平与神经功能缺损严重程度及预后的相关性研究[J].卒中与神经疾病,2021,28(6):631-635.

[责任编辑 金玉洁]