

## 纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病的疗效及其机制研究

韩石蕊<sup>1</sup>, 程洪兵<sup>1</sup>, 赵永旗<sup>1</sup>, 郭社民<sup>2</sup>

1. 濮阳市人民医院, 河南 濮阳 457000

2. 濮阳市食品药品检验检测中心, 河南 濮阳 457000

**摘要:** **目的** 探讨纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病的疗效及其机制。**方法** 将180例缺血性脑血管病患者随机分为两组, 每组各90例, 对照组给予依达拉奉注射液30 mg 静脉滴注, 每日2次, 研究组在对照组基础上给予盐酸纳洛酮注射液2 mg 静脉滴注, 每日2次。两组均连用14 d。分别在治疗前、治疗后检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)浓度以及血液流变学指标。比较两组的临床疗效和不良反应。**结果** 治疗后, 两组血清MDA浓度均较治疗前降低, SOD浓度均较治疗前升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 且研究组MDA浓度明显低于对照组, SOD浓度明显高于对照组, 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组治疗后血液流变学指标改善情况明显优于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组总有效率94.4%, 明显高于对照组83.3%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组均无明显不良反应。**结论** 纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病能增进疗效, 其机制可能与提高SOD, 降低MDA, 改善脑组织供血有关。

**关键词:** 依达拉奉; 纳洛酮; 脑血管疾病; 氧自由基损伤

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)12-1749-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.015

## Edaravone combined with Naloxone in treatment of cerebral vascular disease and mechanism investigation

HAN Shi-rui<sup>1</sup>, CHENG Hong-bing<sup>1</sup>, ZHAO Yong-qi<sup>1</sup>, GUO She-min<sup>2</sup>

1. Pharmacy Department, People's Hospital of Puyang, Puyang 457000, China

2. Inspection Test Center, Puyang Food and Drug Inspection Testing Center, Puyang 457000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect and mechanism of edaravone combined with naloxone in treatment of cerebral vascular disease. **Methods** 180 patients with ischemic cerebrovascular disease were randomly divided into two groups with 90 cases in each group, and the control group were treated with Edaravone, and the study group were treated with Edaravone combined with Naloxone. The serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) concentration and blood rheology indexes before and 14d after treatment of were detected, and clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The serum MDA concentration 14d after treatment of the study group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ), and the SOD concentration was significantly higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). The blood rheology indexes 14 d after treatment of the study group were significantly improved than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the study group with 94.4% was significantly higher than that of the control group with 83.4% ( $P < 0.05$ ). There were no obvious adverse reaction in the two groups. **Conclusions** Edaravone combined with naloxone in treatment of cerebral vascular disease can enhance the therapeutic effect, and the mechanism may be associated with increased SOD, reduced MDA, and improved blood supply to the brain.

**Key words:** Edaravone; Naloxone; cerebral vascular disease; oxygen free radical damage

目前脑血管疾病已成为我国中老年人重要的死亡原因, 据卫生部门统计, 2010年在农村、城市人口死因中, 脑血管疾病分别占第1、3位<sup>[1]</sup>。脑血管

疾病尤以缺血性脑血管病最为常见, 临床上短暂脑缺血发作、脑血栓形成、脑梗死等缺血性脑血管病占70%~80%, 脑血管疾病具有高发病率、高致残

收稿日期: 2017-05-04

作者简介: 韩石蕊(1968—), 男, 本科, 主任药师, 研究方向为临床药学及药事管理。Tel: 18839319333 E-mail: hanshirui\_1968@126.com

率、高死亡率、高复发率的特点,给患者家庭及社会造成了沉重的负担。缺血性脑血管疾病的发病机制复杂,目前已提出了兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)的神经毒性作用、细胞内钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )浓度过高、细胞凋亡、一氧化氮(nitric oxide, NO)作用、氧自由基损伤、炎性细胞因子损害等学说<sup>[2]</sup>,并为临床治疗及药物的研制提供了重要的指导。依达拉奉为新型氧自由基清除剂和抗氧化剂,纳洛酮为阿片受体完全拮抗剂。既往已有不少研究表明,依达拉奉联合纳洛酮治疗脑血管疾病的临床疗效较好,但有关联合用药对微观环境的影响的报道并不多。为此,本研究主要立足于氧自由基损伤学说,探讨了纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病的疗效及其机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2014 年 8 月—2016 年 8 月濮阳市人民医院收治的 180 例缺血性脑血管病患者,均经头颅 CT 或 MRI 检查并按 1995 年《各类脑血管疾病诊断要点及临床功能缺损程度评分标准》<sup>[3]</sup>明确诊断,均为首次发病,排除出血性疾病、血液系统疾病及心、肝、肾、肺严重疾病和精神疾病。随机分为两组各 90 例,对照组男 53 例,女 37 例,平均年龄( $67.3 \pm 4.9$ )岁;脑梗死 62 例,短暂脑缺血发作 13 例,脑血栓形成 15 例;研究组男 55 例,女 35 例,平均年龄( $68.1 \pm 3.6$ )岁;脑梗死 65 例,短暂脑缺血发作 11 例,脑血栓形成 14 例。两组年龄、性别、疾病类型无统计学差异,具有可比性。

### 1.2 方法

两组均接受缺血性脑血管病常规治疗及对症综合支持治疗,在此基础上,对照组给予依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,规格 20 mL:30 mg,批号 1406066)30 mg 静脉滴注,每日 2 次;研究组在对照组基础上给予盐酸纳洛酮注射液(吉

林敖东药业集团延吉股份有限公司,规格 1 mL:1 mg,批号 140601)2 mg 静脉滴注,每日 2 次。两组均连用 14 d。

### 1.3 观察指标及疗效标准

(1) 两组均于治疗前、治疗后采集清晨卧位空腹外周血 3 mL,离心获上清液装于 EP 管藏于 $-80^{\circ}\text{C}$ 环境中待检。分别通过硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛(MDA)、黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)浓度。试剂盒均由江苏科特生物科技有限公司提供,严格按说明书进行操作。(2) 治疗前、治疗后分别采血使用全自动血液流变学测试仪检测全血比黏度、全血还原黏度、红细胞压积及纤维蛋白原。(3) 治疗前后采用中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)分别对患者的神经功能缺损进行评估,疗效标准<sup>[3]</sup>:治疗前后 CSS 减分 91%~100%,病残程度 0 级为基本治愈;减分 46%~90%,病残程度 1~3 级为显著进步;减分 18%~45%为进步;减分不足 18%或增加为无变化;评分不减反增且增分 $>18\%$ 为加重。总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数。

### 1.4 不良反应

治疗前后检查血、尿常规、肝肾功能等指标,观察不良反应。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计软件分析处理数据,计数资料以率表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后血清 MDA、SOD 浓度比较

治疗后,两组血清 MDA 浓度均较治疗前降低,SOD 浓度均较治疗前升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且研究组 MDA 浓度明显低于对照组,SOD 浓度明显高于对照组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 MDA、SOD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on serum MDA and SOD between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	MDA( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		SOD( $\text{kU}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	90	8.11 $\pm$ 1.05	5.33 $\pm$ 1.49*	56.20 $\pm$ 5.39	92.87 $\pm$ 4.60*
研究	90	8.09 $\pm$ 1.87	3.25 $\pm$ 1.40*#	57.80 $\pm$ 5.41	125.06 $\pm$ 5.15*#

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 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

### 2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较

治疗后, 两组全血比黏度、全血还原黏度、红细胞压积及纤维蛋白原等血液流变学指标均较治疗前明显改善, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且研究组改善程度明显优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组疗效比较

研究组总有效率 94.4%, 明显高于对照组 83.3%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 不良反应

两组血、尿常规和肝肾功能检查均未见明显异常, 无过敏、恶性呕吐、发热、皮疹等不良反应出现。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on blood rheology indexes between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	全血比黏度/(mPa·s)		全血还原黏度/(mPa·s)		红细胞压积/%		纤维蛋白原/(g·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	90	4.63±0.77	4.44±0.75	9.69±1.62	9.08±0.55*	51.83±5.44	42.07±3.35*	4.36±0.74	3.41±0.33*
研究	90	4.64±0.84	3.85±0.52*#	9.75±1.09	7.36±0.49*#	51.75±4.93	34.70±2.24*#	4.33±0.51	2.96±0.16*#

与本组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 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

表 3 两组疗效比较

Table 3 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	加重/例	总有效率/%
对照	90	5	26	44	10	5	83.3
研究	90	13	23	49	3	2	94.4*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

SOD 是体内天然存在的自由基清除剂, 能够保护组织细胞免受氧自由基的损伤。MDA 是脂质过氧化反应过程中的代谢产物, 浓度越高, 表示自由基生成越多<sup>[4]</sup>。正常情况下, 机体代谢过程中生成的自由基能够被 SOD、过氧化物酶、过氧化氢酶等清除, 自由基的含量相对平稳。但是缺血性脑血管病患者由于脑组织缺血, ATP 合成不足, 能量供应减少, 进而影响 SOD、过氧化物酶、过氧化氢酶等作用的正常发挥, 导致氧自由基不能被有效清除。蓄积的氧自由基可参与脂质过氧化反应, 破坏膜的结构, 导致膜通透性改变, 为神经细胞、血管内皮细胞及胶质细胞损伤等奠定基础<sup>[5-6]</sup>。可以说, 氧自由基在脑神经功能损害中起着关键的介导作用<sup>[7]</sup>。

目前, 临床治疗脑血管疾病主要采取神经保护、尽早恢复病灶血流供应、抗凝、降低血压等策略。依达拉奉是一种强效的氧自由基清除剂, 能迅速清除氧自由基, 阻止脂质过氧化反应, 减轻自由基引发的级联损伤, 减轻脑缺血缺氧所致的神经细胞损伤, 对缺血性脑血管疾病具有显著的神经功能保护作用。研究发现, 内源性损伤因子 (尤其是内源性

阿片肽) 在各种危重疾病的发生发展过程中起着重要作用, 可影响脑的正常血流及组织代谢甚至是灭活神经细胞<sup>[8]</sup>。纳洛酮对各型阿片受体均有拮抗作用, 能有效抑制、逆转阿片受体所致的神经毒性, 能调节血栓素和前列环素, 抑制  $\beta$ -内啡肽分泌, 改善微循环和脑血流, 减轻灌注后脑损伤; 同时也能减少氧自由基的释放, 抑制脂质过氧化。

本研究结果显示, 纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病的临床疗效明显优于依达拉奉单独治疗, 与谢守嫔等<sup>[9]</sup>研究相符。从微观角度分析, 对照组治疗后血清 MDA 浓度明显降低, SOD 浓度明显升高, 说明依达拉奉可有效减少 MDA 的生成, 其中的机制可能与提高 SOD 含量及活性、减少自由基, 抑制脂质过氧化反应以及改善脑水肿严重程度有关<sup>[10]</sup>。而研究组血清 MDA 和 SOD 的这种变化趋势更明显, 并且血液流变学指标出现明显的改善, 其中的机制可能是纳洛酮能增加 SOD, 减少氧自由基的释放, 拮抗阿片肽的神经毒性, 减轻脑血流及组织代谢障碍, 进而协同依达拉奉增进疗效<sup>[11]</sup>。依达拉奉并无直接改善血液流变学的作用<sup>[12]</sup>, 但对照组部分血液流变学指标也有明显改善, 可能与依达拉

奉能抗自由基、抗氧化、拮抗部分退行性改变过程中小胶质细胞的氧化毒性等有关<sup>[13-14]</sup>。

综上所述,纳洛酮联合依达拉奉治疗脑血管疾病能更有效地抑制自由基、降低氧化程度,改善脑组织供血,提高临床疗效。

#### 参考文献

- [1] 张振强,宋军营,贾亚泉.缺血性脑血管疾病研究进展[J].河南大学学报(医学版),2012,04(33):312-317.
- [2] 游然,幸敏丽,沈海滔,等.缺血性脑血管疾病的发病机制及治疗药物[J].药学进展,2013,06(27):247-253.
- [3] 全国第四届脑血管疾病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点及临床功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-383.
- [4] 李冰.依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛及超氧化物歧化酶的影响[J].中国动脉硬化杂志,2010,11(33):900-902.
- [5] 蒋明勇,何举名,王汉蛟.依达拉奉联合醒脑静治疗成人急性脑梗死疗效的系统评价[J].中国循证医学杂志,2012,11(14):1339-1346.
- [6] 张蓓,李亚军,任会云,等.依达拉奉联合纳洛酮治疗急性大面积脑梗死的临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2010,12(04):1122-1123.
- [7] 马利萍,孙建国,彭英,等.依达拉奉清除自由基机制及临床应用[J].中国临床药理学与治疗学,2011,03(21):341-348.
- [8] 姜晴晴.纳洛酮联合依达拉奉辅助治疗急性脑梗死60例疗效观察[J].山东医药,2011,23(27):89-90.
- [9] 谢守嫔,彭晓兰,严雯,等.依达拉奉联合纳洛酮治疗脑梗死疗效的Meta分析[J].中国老年学杂志,2011,14(30):2761-2762.
- [10] 王定良,袁荣刚.依达拉奉与硫酸镁、大剂量纳洛酮联合治疗急性脑卒中的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2011,05(11):387-389.
- [11] 陈立朋,林亮君,杨国容,等.依达拉奉联合醒脑静注射液对重型颅脑损伤急性期脑血管痉挛的作用[J].广东医学,2016,37(2):288-291.
- [12] 兰德彬,邹兴军,陈锐.高血压脑出血术后高压氧联合依达拉奉治疗对脑血管功能的影响[J].医学研究杂志,2016,45(1):166-169.
- [13] 薄进保.依达拉奉联合银杏叶提取物治疗介入术后脑梗死的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1295-1298.
- [14] 冯怡墨,孙晓川,张晓冬,等.依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J].中国药房,2017,28(2):31.