

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.016

依达拉奉治疗2型糖尿病合并脑梗死临床研究*

张莹,吕巧云,赵慧芳,温子海,李晓华

(河北省唐山市丰南区医院内科,河北唐山 063300)

摘要:目的 探讨依达拉奉用于2型糖尿病(T2DM)合并脑梗死患者的疗效和安全性。方法 选择T2DM合并脑梗死患者70例,随机分为观察组与对照组,各35例。对照组患者予常规治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用依达拉奉,均治疗2周。结果 观察组患者总有效率为94.29%,明显高于对照组的77.14% ($P < 0.05$);观察组患者血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素6(IL-6)水平及S100B蛋白浓度分别为(300 ± 27)ng/mL, (11.7 ± 1.4)ng/L和(0.97 ± 0.18) μ g/L,低于对照组的(307 ± 32)ng/mL, (12.8 ± 1.9)ng/L和(1.81 ± 0.37) μ g/L,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血液流变学指标均低于治疗前($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);观察组患者神经功能缺损评分显著下降,Barthel指数显著上升,且均优于对照组($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 依达拉奉治疗T2DM合并脑梗死,可以改善血糖水平,降低神经功能缺损评分,提升日常生活能力,改善血液流变学指标,降低血清sICAM-1及IL-6水平,临床疗效显著,能使患者获益。

关键词:2型糖尿病;依达拉奉;血液流变学;日常生活活动能力

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0049-03

Clinical Study on Edaravone in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Cerebral Infarction

Zhang Ying, Lü Qiaoyun, Zhao Huifang, Wen Zihai, Li Xiaohua

(Department of Internal Medicine, Fengnan District Hospital in Tangshan City, Tangshan, Hebei, China 063300)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of edaravone in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with cerebral infarction. **Methods** Totally 70 patients with T2DM complicated with cerebral infarction were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 30 cases in each group. The control group was given conventional treatment, on this basis, the observation group was treated with edaravone. The two groups were treated for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.26%, which was significantly higher than 77.14% of the control group ($P < 0.05$). The levels of sICAM-1 and IL-6, the concentration of S100B protein were (300 ± 27)ng/mL, (11.7 ± 1.4)ng/L and (0.97 ± 0.18) μ g/L, which were significantly lower than (307 ± 32)ng/mL, (12.8 ± 1.9)ng/L and (1.81 ± 0.37) μ g/L in the control group ($P < 0.05$). The hemorheological indexes of the two groups were all lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those in the observation group was lower than those of the control group ($P < 0.05$). The neurological deficit score of the observation group was significantly decreased, while the Barthel index was significantly increased, which were better than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Edaravone in the treatment of T2DM complicated with cerebral infarction can improve blood glucose level, reduce neurological deficit score, improve the ability of daily living, improve the hemorheological indexes, reduce the levels of serum sICAM-1, IL-6, its clinical effect is significant and it can benefit the patient.

Key words: type 2 diabetes mellitus; edaravone; hemorheology; ability of daily living

*基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目[20172478]。

第一作者:张莹(1977-),女,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症,(电子信箱)gueadyt@163.com。

- busulfan and cyclophosphamide in matched-related bone marrow transplantation for thalassemia[J]. Blood Adv, 2017, 1(13): 792-801.
- [10] Kumfu S, Fucharoen S, Chattipakorn SC, et al. Cardiac complications in beta-thalassemia: From mice to men[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(11): 1126-1135.
- [11] Saki N, Abroun S, Salari F, et al. Molecular Aspects of Bone Resorption in β -Thalassemia Major[J]. Cell J, 2015, 17(2): 193-200.
- [12] Oikonomidou PR, Casu C, Rivella S, et al. New strategies to target iron metabolism for the treatment of beta thalassemia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016, 1368(1): 162-168.
- [13] Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, et al. Effects of deferasirox-deferoxamine on myocardial and liver iron in patients with severe transfusional iron overload[J]. Blood, 2015, 125(25): 3868-3877.
- [14] Ansari S, Azarkeivan A, Miri-Aliabad G, et al. Comparison of iron chelation effects of deferoxamine, deferasirox, and combination of deferoxamine and deferiprone on liver and cardiac T2* MRI in thalassemia major[J]. Caspian J Intern Med, 2017, 8(3): 159-164.
- [15] Xia SJ, Zhang D, Huang LT, et al. Comparative Efficacy and Safety of Deferoxamine, Deferiprone and Deferasirox on Severe Thalassemia: A Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82662.

(收稿日期:2017-12-28)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者诱发心脑血管疾病的可能性为非糖尿病患者的2~4倍,而脑血管病是T2DM患者致残或致死的根本原因^[1]。糖尿病患者通常合并胰岛素分泌受阻,血液黏稠度较高,再加上中老年患者的占比偏高,极易诱发脑梗死。目前,T2DM慢性并发症发病机制较复杂,尚未明确。有研究证实,其发病机制和可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、S100B蛋白及白细胞介素6(IL-6)等指标相关^[2]。本研究中观察了T2DM合并脑梗死患者给予依达拉奉治疗前后患者血清、血液流变学指标的变化。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经颅脑CT确诊;符合世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断(1999年)^[3]和第4届全国脑血管病学术会议公布的诊断标准;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

排除标准:感染、缔结组织疾病或肿瘤;心脏、肝脏及肾功能不全;T2DM疾病发作。

病例选择与分组:选择我院内分泌科2016年1月至2017年9月收治的T2DM合并脑梗死患者70例,其中男33例,女37例;年龄(61±8)岁;病程2~20年,中位病程7.5年。将70例患者随机分为对照组与观察组,各35例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=35$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	中位病程 (年)
对照组	16/19	61±8	24.5±1.8	7.5
观察组	17/18	61±8	24.4±1.9	7.4
t/χ^2 值	3.271	2.193	3.225	2.740
P 值	0.075	0.067	0.253	0.071

1.2 方法

对照组患者予降血糖、恢复循环等常规治疗,如口服降糖药、饮食干预等。治疗组患者在对照组治疗基础上,加用依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字H20080056,规格为每支20 mL:30 mg)30 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次。两组疗程均为2周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

日常生活活动能力与神经功能:根据Bathel指数^[4]、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]分别对治疗后进行评价。Bathel指数共10项,总分100分,分值越高,说明患者的日常活动能力相对越好。NIHSS用于评估患

者的神经功能缺损状况,共纳入12项,分值越小,提示病情越轻。

血清学、血液流变学指标:采集患者空腹静脉血并加入采血管,室温下凝固后,以3 000 r/min转速离心处理10 min,抽取上清液放入-80℃冰箱储存,使用双抗体夹心法测定sICAM-1和IL-6水平及S100B蛋白浓度。

按照《中药新药临床研究指导原则》相关标准^[6]进行疗效判定。显效:临床症状、体征大体消失,NIHSS评分下降程度≥75%;有效:临床症状或体征有所改善,NIHSS评分下降程度为30%~74%;无效:临床症状相较于治疗前未变化或加重,NIHSS评分下降程度≤30%。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.00统计软件包进行处理。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,对不同指标实施正态性或方差齐性检验,行 t 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组有2例患者出现低血糖,3例伴有轻微恶心,1例天门冬氨酸氨基转移酶轻度上升,治疗后均已消失。其他患者未见不良反应。两组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=35$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	13(37.14)	14(40.00)	8(22.86)	27(77.14)
观察组	13(51.43)	15(42.56)	2(5.71)	33(94.29)*

注:与对照组比较, $\chi^2=11.372$, $*P=0.038<0.05$ 。

表3 两组患者血清学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=35$)

指标	时间	对照组	观察组
sICAM-1 (ng/mL)	治疗前	334±31	331±28
	治疗后	307±32*	300±27* [△]
IL-6 (ng/L)	治疗前	15.3±1.7	15.1±1.5
	治疗后	12.8±1.9*	11.7±1.4* [△]
S100B蛋白(μg/L)	治疗前	2.17±0.42	2.15±0.43
	治疗后	1.81±0.37*	0.97±0.18* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。下表同。

表4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=35$)

组别	时间	全血高切黏度 (mPa·s)	全血低切黏度 (mPa·s)	血小板黏附率 (%)	红细胞比容 (%)
对照组	治疗前	5.58±1.03	13.35±2.26	68.46±7.82	49.10±2.52
	治疗后	4.40±1.02*	9.76±1.72*	58.92±6.31*	43.13±2.00*
观察组	治疗前	5.74±1.12	13.76±2.42	69.72±7.48	49.77±2.78
	治疗后	3.28±0.93* [△]	7.27±1.84* [△]	50.16±5.68* [△]	37.48±2.13* [△]

表5 两组患者血糖、NIHSS评分及Bathel指数
比较($\bar{X} \pm s, n=35$)

组别	时间	血糖(mmol/L)	NIHSS 评分(分)	Bathel 指数
对照组	治疗前	15.40 ± 2.34	35.15 ± 5.34	38.43 ± 6.30
	治疗后	9.57 ± 1.55*	28.27 ± 4.16*	57.61 ± 5.06*
观察组	治疗前	15.68 ± 2.48	34.77 ± 4.28	39.02 ± 7.24
	治疗后	7.27 ± 1.31* [△]	20.28 ± 3.16* [△]	62.50 ± 5.30* [△]

3 讨论

3.1 T2DM 与血清指标

sICAM-1 在机体中有较多的分布,在血管内皮细胞中的表达偏高。作为 T2DM 典型的大血管并发症,脑梗死同样与 sICAM-1 紧密相关。sICAM-1 可以介入脑梗死后机体的炎症反应,糖尿病状态下有突出的炎症反应^[7]。T2DM 同时伴有脑梗死患者的血清 sICAM-1 水平相较于 T2DM 患者明显更高^[8]。有研究证明,脑梗死缺血情况下的脑组织,损伤前血清 S100B 浓度显著上升,对神经系统造成损伤;CT 证实有病变者该指标均会上调,提示有脑外伤或脑损伤^[9-11]。同时,炎症因子可以促进脑内毛细血管内皮细胞 sICAM-1 的过表达,通过释放缩血管类物质,加速血管收缩,减小血流量,使脑梗死恶化。本研究结果显示,依达拉奉注射液可以降低 sICAM-1 和 IL-6 水平。可能的作用机制为对损伤部位自由基进行清除,减少血管内皮受损和抑制炎症反应。可见,该药对 T2DM 改善作用,能使患者成功获益。

3.2 T2DM 与血糖

T2DM 患者极易合并脑血管意外,推测与高胰岛素血症、高血糖症等有很大关联^[12]。高血糖症作为关键的影响因子,减少一氧化氮(NO)的释放,加速形成超氧离子,抑制机体的血管舒张功能。同时,高血糖时还将加剧患者的脑血管病变,尤其脑缺氧或是缺血情况下糖元无氧酵解快速,酸性代谢产物在细胞中堆积,出现外酸中毒,脑细胞代谢也将明显受损。本研究结果显示,依达拉奉给药后患者的血糖水平显著低于常规用药。另外,高血糖还将升高患者的糖化血红蛋白水平,增加血黏度。本研究证实,观察组患者全血高切黏度及全血低切黏度等各项指标,均低于治疗前和对照组,说明该药可改善患者的血液流变学指标,调节血糖,减少脑血管病事件。

3.3 依达拉奉在 T2DM 治疗中的应用

依达拉奉是自由基清除剂、抗氧化剂,核心成分为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,相对分子质量为 174.20,具有亲脂性基团,通透率高达 60%。作为典型的自由基捕获剂,可对黄嘌呤氧化酶及次黄嘌呤氧化酶自身的活性进行抑制,诱导分泌前列环素,抑制炎症介质白三烯,下调羟自由基的浓度,减小梗死体积,延缓迟发性神经元死亡,防止出现脂质过氧化反应,预防脑

水肿和抑制内皮细胞损伤^[13]。其还可调节血糖浓度及血液动力学参数,维持心肌直径及正常线粒体结构,对心肌提供较好的保护^[14-15]。本研究结果提示,患者各项指标均有所下降,无明显不良反应,安全性高。

综上所述,依达拉奉治疗 T2DM,可改善其血糖水平,降低 NIHSS 评分,提高日常生活能力,改善血液流变学指标,降低 sICAM-1,IL-6 水平和 S100B 蛋白浓度,疗效较好,值得推广。

参考文献:

- [1] 郗涛. 丹红注射液联合奥扎格雷钠治疗糖尿病并急性脑梗死 46 例[J]. 中国药业,2012,21(10): 89-90.
- [2] 徐爱元,叶文兵,刘雪保,等. 依达拉奉联合银杏达莫治疗 2 型糖尿病并发急性脑梗塞临床观察[J]. 中国医药导刊,2013,15(9):1499-1502.
- [3] 高丽梅. 高压氧联合依达拉奉和银杏达莫治疗 2 型糖尿病并急性脑梗死 33 例[J]. 中国药业,2015,24(11): 52.
- [4] 陈玉芹,陈建权,刘春梅. 糖尿病并发急性脑梗死患者他汀类药物依从性影响因素分析[J]. 中国药业,2013,22(18): 72-73.
- [5] 陆明智. 糖尿病合并急性脑梗塞 87 例临床分析[J]. 航空航天医学杂志,2011,22(6):703-704.
- [6] 张耐茹,王冬梅. 2 型糖尿病患者合并 NAFLD 的相关危险因素分析[J]. 中国药业,2012,21(22): 158-159.
- [7] 唐传秀,文风华. 糖尿病合并急性脑梗塞 77 例[J]. 实用医药杂志,2012,29(5):387.
- [8] 马丽荣. 强化降糖方案联合左卡尼汀治疗 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 98 例[J]. 中国药业,2014,23(13): 80-82.
- [9] 王冰,赵渤,翁文采. 血清高敏 C 反应蛋白对急性脑梗塞风险的临床预测价值[J]. 心血管康复医学杂志,2017,26(4): 372-375.
- [10] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel reeradical scavenger,edaravone(MCI 186),on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. Cerebrovasc Dis,2003,15(3): 222-229.
- [11] 张峰. 依达拉奉在急性脑梗塞治疗中的临床价值研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(42): 8278-8279.
- [12] Tatsushi K, Yasuo K. Mild hypothermia enhances efficacy of neuroprotective agents in cerebral ischemia in rats[J]. International Congress Series,2003,1252: 93-101.
- [13] Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2001,21(1): 2-14.
- [14] 刘心萍. 依达拉奉的临床应用研究进展[J]. 中国药业,2009,18(7): 62-63.
- [15] 胡华,杨元元,刘晶,等. 丹红注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效和安全性系统评价[J]. 中华中医药杂志,2017,11(10): 4683-4689.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-28)