

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.021

艾地苯醌联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床研究*

夏东晖¹, 张 静¹, 张新杰², 吕 静¹, 李 欣³, 王文胜^{1△}

(1. 河北省邢台市人民医院, 河北 邢台 054001; 2. 河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000; 3. 邢台医学高等专科学校第二附属医院, 河北 邢台 054000)

摘要:目的 探讨艾地苯醌联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效,以及对血清氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)水平的影响。方法 选择医院2016年10月至2018年10月收治的急性脑梗死患者94例,随机分为对照组和研究组,各47例。两组患者均给予依达拉奉治疗,研究组患者联用艾地苯醌。结果 研究组有效率为89.36%,显著高于对照组的70.21% ($P < 0.05$);两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分显著降低,日常生活能力量表(ADL)和简易精神状态量表(MMSE)评分均显著升高,且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者失语严重程度和各项言语功能评分均较治疗前显著改善,且研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,两组患者 oxLDL 和氧化型低密度脂蛋白抗体(oxLDL - Ab)水平均显著降低,且研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相近 ($P > 0.05$)。结论 艾地苯醌联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效显著,能明显改善患者的神经功能、日常生活能力、痴呆程度和运动性失语状况,初步机制分析可能与其降低血清 oxLDL 和 oxLDL - Ab 水平有关,且安全性较高。

关键词:艾地苯醌;依达拉奉;急性脑梗死;氧化型低密度脂蛋白;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0066-04

Clinical Study on Idebenone Combined with Edaravone in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

XIA Donghui¹, ZHANG Jing¹, ZHANG Xinjie², LYU Jing¹, LI Xin³, WANG Wensheng¹

(1. Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei, China 054001; 2. Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China 054000; 3. The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei, China 054000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of idebenone combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on the level of serum oxidized low-density lipoprotein(oxLDL). **Methods** Totally 94 patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital from October 2016 to October 2018 were selected and randomly divided into the control group and the study group, 47 cases in each group. The patients in the two groups were treated with edaravone, on this basis, the patients in the study group were treated with idebenone. **Results** The effective rate of the study group was 89.36%, which was significantly higher than 70.21% of the control group ($P < 0.05$). The score of National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) in the two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), while the scores of Activity of Daily Living Scale(ADL) and Mini-Mental State Scale(MMSE) in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the severity of aphasia and the score of speech function in the two groups were significantly improved, and those in the study group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum oxLDL and oxLDL - Ab in the two groups were significantly decreased, and those in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar in the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Idebenone combined with edaravone is effective in the treatment of patients with acute cerebral infarction, which can significantly improve the neurological function, ADL, the degree of dementia and motor aphasia. The preliminary mechanism may be related to the reduction of serum oxLDL and oxLDL - Ab, and the safety of the drug is high.

Key words: idebenone; edaravone; acute cerebral infarction; oxidized low-density lipoprotein; clinical efficacy; safety

急性脑梗死(ACI)指脑供血的突然中断所导致的脑组织坏死^[1]。动脉粥样硬化不稳定斑块破裂致使栓子脱落,最终导致动脉栓塞是ACI的主要发病机制^[2]。氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)与动脉粥样硬化和脑血管疾病的发生、发展关系密切^[3]。ACI多发于50岁以上中老年人群,具有发病率、残疾率和死亡率高特点^[4]。近年来,ACI发病率不断升高,已成为我国中老年人首位致残和致死原因,患者往往表现出不同程度的神经功能损伤、认知功能障碍和日常生活能力降低,严重者甚至

出现运动型失语症状,严重威胁患者的生活质量和生命健康^[5]。依达拉奉和艾地苯醌均为自由基清除剂,对脑缺血缺氧具有较强的保护作用,在治疗ACI中已获得一定应用。本研究中报道了艾地苯醌联合依达拉奉治疗ACI的临床效果及对患者血清oxLDL水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)》中相关诊断标准^[6];经脑部CT/MRI影像

*基金项目:河北省邢台市科技计划项目[2018ZC078]。

第一作者:夏东晖,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)xia donghui588@126.com。

△通信作者:王文胜,博士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病,(电子信箱)jjimingli588@126.com。

学检查确诊;年龄 50~80 岁;首次发病,发病时间短于 48 h;本研究已获医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:颅内占位性病变、脑出血及颅内动脉瘤;合并严重心血管疾病或肝肾功能不全;合并严重免疫系统疾病;意识障碍;对本研究中拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院 2016 年 10 月至 2018 年 10 月收治的 ACI 患者 94 例,随机分为对照组和研究组,各 47 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($n=47$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	梗死部位(丘脑/脑叶/基底节/ 放射冠/半卵圆中心,例)
对照组	25/22	63.2 $\pm$ 4.1	3/20/11/6/7
研究组	27/20	64.7 $\pm$ 4.5	5/22/9/5/6
t/χ^2 值	0.172	1.689	0.962
P 值	0.678	0.085	0.915

1.2 方法

对照组患者给予依达拉奉注射液(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字 H20130133,规格为每支 5 mL:10 mg)30 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,2 次/日;观察组患者在此基础上加用艾地苯醌片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H10970137,规格为每片 30 mg)30 mg,口服,3 次/日。两组患者均持续治疗 14 d。

1.3 观察指标

量表评分:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[7]评估神经功能损伤情况,测定内容涵盖语言、共济失调、感觉和意识状态等方面,满分 42 分,分值越高,神经功能损伤越严重。采用简易精神状态量表(MMSE)^[8]评估痴呆程度,检测内容包括定向力、回忆、语言和记忆力等,总分 30 分,分值越高,认知受损情况越轻。采用日常生活能力量表(ADL)^[9]评价生活活动能力,满分 100 分,分值越高,代表生活能力越优。

运动性失语情况评价:采用波士顿失语诊断检测法^[10](BDAE)评价失语严重程度,分为 6 个等级,等级越高,失语严重程度越轻。采用汉语失语成套检测法^[11]评估言语功能,包括命名、理解、复述和流利性 4 个方面,分数越高,言语功能越佳。

表 4 两组患者治疗前后言语功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=47$)

组别	命名		理解		复述		流利性	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	18.17 $\pm$ 3.14	31.08 $\pm$ 4.52*	76.12 $\pm$ 3.78	106.12 $\pm$ 5.88*	33.08 $\pm$ 4.92	47.09 $\pm$ 5.72*	9.30 $\pm$ 2.02	14.22 $\pm$ 3.21*
研究组	17.87 $\pm$ 2.92	36.32 $\pm$ 5.43*	75.70 $\pm$ 3.92	135.72 $\pm$ 6.92*	32.79 $\pm$ 4.83	58.96 $\pm$ 5.82*	9.24 $\pm$ 2.03	18.92 $\pm$ 3.73*
t 值	0.480	5.197	0.529	22.649	0.302	9.997	0.253	5.921
P 值	0.633	0.000	0.598	0.000	0.763	0.000	0.820	0.000

血清指标:分别于治疗前后清晨抽取患者空腹肘静脉血各 5 mL,4℃ 下,3 000 r/min 离心 30 min,收集上清液 2 mL,置 -78℃ 保存,备用。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 oxLDL,氧化型低密度脂蛋白抗体(oxLDL-Ab)水平,试剂盒由上海百蕊生物科技有限公司提供,严格按说明书要求操作。

疗效判定:分为基本痊愈、显著进步、进步和无变化 4 个等级^[6]。以前三者合计为有效率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验和 U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。对照组发生恶心 3 例,呕吐、皮疹各 2 例,研究组发生恶心、呕吐各 3 例,皮疹 2 例,对照组和研究组不良反应发生率分别为 14.89% 和 17.02%,组间比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.082$, $P=0.778>0.05$)。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=47$]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	有效
对照组	8(17.02)	18(38.30)	7(14.89)	14(29.79)	33(70.21)
研究组	13(27.66)	15(31.91)	14(29.79)	5(10.64)	42(89.36)
U/χ^2 值		1.620			5.341
P 值		0.039			0.021

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS,MMSE,ADL 评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=47$)

组别	NIHSS		MMSE		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	15.28 $\pm$ 2.67	10.52 $\pm$ 2.34*	16.72 $\pm$ 2.60	22.55 $\pm$ 3.08*	69.29 $\pm$ 10.03	78.09 $\pm$ 11.02*
研究组	14.86 $\pm$ 3.07	9.14 $\pm$ 1.67*	16.07 $\pm$ 2.49	26.04 $\pm$ 3.20*	68.86 $\pm$ 9.72	85.23 $\pm$ 11.32*
t 值	0.708	3.291	1.238	5.387	0.211	3.111
P 值	0.481	0.001	0.219	0.000	0.833	0.002

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 4 和表 6 同。

3 讨论

ACI 作为神经内科常见的缺血性脑血管疾病,具有极高的致残率和致死率。ACI 患者普遍存在半暗带,如果在短时间内能迅速恢复血流供应,缺血半暗带神经细胞可恢复功能,一旦超过治疗时间窗,缺血性坏死脑组织则会出现缺血再灌注损伤,造成脑细胞损伤,最终表现为

表5 两组患者失语严重程度比较($n=47$,例)

组别	治疗前						治疗后					
	0级	1级	2级	3级	4级	5级	0级	1级	2级	3级	4级	5级
对照组	9	10	13	9	5	1	6	7	14	7	9	4
研究组	8	12	11	9	6	1	2	2	4	15	12	12
U值				0.120						3.541		
P值				0.905						0.000		

表6 两组患者 oxLDL 和 oxLDL - Ab 水平比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{g/L}, n=47$)

组别	oxLDL		oxLDL - Ab	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	135.42 ± 19.71	114.06 ± 21.14*	113.40 ± 17.92	82.52 ± 11.07*
研究组	133.07 ± 20.64	98.72 ± 14.92*	111.63 ± 17.90	71.90 ± 9.81*
t值	0.473	3.985	0.255	4.886
P值	0.637	0.000	0.799	0.000

脑水肿和神经元死亡^[12]。ACI 临床常见症状为认知、运动功能障碍、记忆力减退和行为异常等,严重影响患者的生活质量。有效清除自由基,可改善神经功能,保护脑组织,抑制脑水肿,最终阻止缺血性脑梗死的发生和发展。

依达拉奉为强效自由基清除剂,脂溶性高,血脑屏障透过率高达 60%,极易进入脑组织^[13]。依达拉奉通过清除细胞和血管内自由基,抑制氧化酶活性,进而抑制脂质过氧化,可明显改善血管内皮细胞和神经细胞的氧化损伤。艾地苯醌为醌类化合物,具有强大的清除自由基和抗氧化作用。艾地苯醌作为目前唯一能透过血脑屏障的线粒体靶向药物,能明显改善神经退行性疾病和脑血管病等患者的认知、行为等功能^[14]。本研究结果显示,两者联合治疗 ACI 的疗效显著优于单用依达拉奉,同时,患者的 NIHSS,MMSE,ADL 评分显著改善。提示联用能发挥协同作用,对患者神经功能损伤、认知功能和生活活动能力的改善作用显著提高。其主要机制如下:能代替辅酶 Q 激活线粒体电子传递系统,且活性比辅酶 Q 高,能增强细胞呼吸链功能,促进三磷酸腺苷合成,改善细胞能量代谢;具有抑制血小板聚集作用,改善微循环,改善细胞能量和氧的供给,能减少自由基造成的损伤;对脑内神经递质的代谢具有改善作用,保护血管壁细胞膜的稳定性^[15]。

运动性失语即表达性失语,由优势半球第三额回病变引起。ACI 是运动性失语的主要病因,这与 ACI 发生后的病灶缺血缺氧所引起的脑组织功能区损伤关系密切^[16]。本研究结果显示,联合治疗对 ACI 运动性失语的改善程度显著高于单用依达拉奉,提示其协同治疗作用。这与艾地苯醌激活线粒体细胞功能,改善缺血缺氧组织能量代谢及抑制过氧化,减少对细胞的损伤等功能紧密相关。赵抗山等^[17]的研究指出,艾地苯醌能有效改善 ACI 患者的神经症状和功能障碍,对治疗运动性失语症效果显著,与本研究结果相似。

近年来的研究显示颈动脉粥样硬化不稳定性斑块的破裂所导致栓子脱落,使动脉出现栓塞,是 ACI 发生、发展的主要原因。动脉粥样硬化形成的重要环节为 LDL 氧化为 oxLDL。OxLDL 生成后进一步被巨噬细胞吞噬,转为泡沫细胞后释放相关细胞因子,对血管内皮造成损伤,同时对凝血系统、血小板激活等功能造成直接影响,加速粥样硬化形成^[18]。本研究结果显示,联合治疗能显著降低患者血清 oxLDL 和 oxLDL - Ab 水平,且效果优于单用依达拉奉。oxLDL - Ab 能确切反映 LDL 在体内的氧化修饰程度。LDL 在机体受到自由基攻击时会氧化修饰为 oxLDL,具有明显的细胞毒作用,可损伤血管内皮^[19]。艾地苯醌和依达拉奉协同发挥自由基清除作用,使机体自由基大量减少,oxLDL 和 oxLDL - Ab 水平显著下降。两组不良反应相当,表明联合用药仍具有较高的安全性,但也有可能与本研究病例数较少有关。

综上所述,艾地苯醌联合依达拉奉治疗 ACI 疗效显著,能明显改善患者的神经功能、日常生活能力、痴呆程度和运动性失语状况,初步分析,可能与其降低血清 oxLDL 和 oxLDL - Ab 水平有关。

参考文献:

- [1] WU W, GUAN Y, XU K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(4): 2510 - 2517.
- [2] NOVOTNY V, THOMASSEN L, WAJE - ANDREASSEN U, et al. Acute cerebral infarcts in multiple arterial territories associated with cardioembolism[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2017, 135(3): 346 - 351.
- [3] YOKOTA C, SAWAMURA T, WATANABE M, et al. High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age- and sex-matched cross-sectional study[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2016, 23(10): 1222 - 1226.
- [4] 张作念, 王志晔, 顾伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1375 - 1377.
- [5] 宓特, 屈传强, 王翔, 等. 不同部位急性脑梗死的认知功能障碍特点分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(15): 1205 - 1207.
- [6] 赵建国, 高长玉, 项宝玉, 等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10): 948 - 949.
- [7] 王云霄, 袁俊亮, 胡文立. 常用卒中量表的研究进展[J].