

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.015

依达拉奉佐治急性脑梗死并脑微出血对患者神经功能及氧化应激指标的影响*

刘德浪, 顾勇, 刘卫花

(海南省中医院, 海南 海口 510203)

摘要:目的 探讨依达拉奉辅助治疗急性脑梗死(ACI)并脑微出血(CMBs)的临床疗效及对患者神经功能及氧化应激指标的影响。方法 选取医院2017年1月至2019年1月收治的ACI并CMBs患者110例,按治疗方法的不同分为对照组和观察组,各55例。两组患者均在基础治疗的同时给予阿司匹林肠溶片及阿托伐他汀钙片口服,观察组患者加用依达拉奉注射液静脉滴注。两组均连续治疗14 d。结果 观察组总有效率为76.36%,显著高于对照组的58.18% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、中枢神经特异性蛋白(S100 β)和髓过氧化物酶(MPO)水平均显著降低,血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著升高,观察组上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);对照组与观察组不良反应发生率相当(12.73%比20.00%, $\chi^2 = 1.063$, $P = 0.303 > 0.05$)。结论 依达拉奉辅助治疗ACI并CMBs,可有效降低机体氧化应激状态和改善神经功能。

关键词:急性脑梗死;脑微出血;依达拉奉;辅助治疗;神经功能;氧化应激;临床疗效

中图分类号:R969.4;R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0044-03

Effects of Edaravone on Neurological Function and Oxidative Stress in Patients with Acute Cerebral Infarction Complicated Cerebral Microbleeds

LIU Delang, GU Yong, LIU Weihua

(Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan, China 510203)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of edaravone for acute cerebral infarction(ACI) complicated cerebral microbleeds (CMBs) and its effect on patients' neurological function and oxidative stress indicators. **Methods** A total of 110 cases of ACI patients with CMBs admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were divided into the control group and observation group according to treatment methods, 55 cases in each group. On the basis of basic treatment, both groups were treated with aspirin combined with atorvastatin orally, and the observation group was added with edaravone intravenous injection. **Results** The total effective rate in observation group was 76.36%, which was significantly better than 58.18% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the national institutes of health stroke score(NIHSS) score, serum neuronspecific enolase(NSE), S100 β and myeloperoxidase(MPO) in the two groups were significantly lower, the serum glutathione peroxidase(GSH-Px) and superoxide dismutase(SOD) levels significantly higher, and the improvements in the observation group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The adverse reactions were similar between two groups (12.73% vs. 20.00%, $\chi^2 = 1.063$, $P = 0.303 > 0.05$). **Conclusion** Edaravone has a significant therapeutic effect on ACI combined with CMBs. It can effectively improve the neurological function and reduce the oxidative stress.

Key words: acute cerebral infarction; cerebral microbleeds; edaravone; adjuvant therapy; neural function; oxidative stress reaction; clinical efficacy

急性脑梗死(ACI)是临床常见脑血管疾病,多因动脉粥样硬化、血栓等导致脑动脉血管管腔狭窄甚至闭塞,局部脑组织急性缺血缺氧导致,具有致死、致残率高和易复发的特点^[1]。脑微出血(CMBs)是脑微血管破损导致的脑微血管亚临床损伤,以血管局部微小出血和含铁血黄素沉积为主要特征^[2]。CMBs是ACI患者出血转化的独立危险因素,增加了ACI继发性脑出血的风险^[3]。目前,临床对于ACI尚无标准治疗方案,多以溶栓、抗血小板聚集和调脂降压等为主,虽能在一定程度上改善脑缺血缺氧状态、减轻水肿,但ACI并CMBs病情复杂,溶栓治疗的应用受限,受损神经功能不能及时修复,导致预后较差^[4]。依达拉奉属神经保护药物,通过清除氧自由基及抑制脂质过氧化,减轻神经细胞的氧化损

伤程度^[5]。本研究在基础治疗及阿司匹林和阿托伐他汀治疗基础上加用依达拉奉治疗ACI并CMBs,探讨其对患者神经功能和氧化应激指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:参照2014年中华医学会拟订的ACI诊治标准^[6],存在椎-基底动脉和(或)颈内动脉缺血症状和体征,经头颅CT或MRI检查明确梗死部位;磁敏感加权成像(SWI)检查可见类圆形、小范围(2~10 mm)的信号丢失或呈低信号^[7]。

纳入标准:符合ACI及CMBs诊断标准;发病时间短于48 h,生命体征稳定;年龄45~73岁;近3个月内未服用过免疫抑制剂、抗凝药物及非甾体抗炎药物,无

*基金项目:国家自然科学基金[81960227]。

第一作者:刘德浪,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医治疗脑病,(电子信箱)nmgpovj@163.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=55$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	基础疾病(例)				梗死面积 ($\bar{X} \pm s$,cm ²)	病程 ($\bar{X} \pm s$,h)	梗死部位(例)			出血病灶数 ($\bar{X} \pm s$,个)
			高血压	糖尿病	高血脂症	冠心病			小脑	基底节	脑干	
对照组	31/24	56.32 ± 6.32	36	9	6	12	18.02 ± 3.25	25.32 ± 8.13	11	35	9	4.86 ± 2.69
观察组	28/27	56.81 ± 7.35	32	6	5	11	18.25 ± 3.76	24.69 ± 9.53	9	33	13	4.45 ± 2.53
χ^2/t 值	0.329	0.207			0.279		0.359	0.631		0.986		0.693
P 值	0.566	0.836			0.964		0.721	0.530		0.611		0.490

颅脑创伤和手术史。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:伴有心、肝、肾等脏器功能异常;心源性梗死,严重意识障碍,心率或呼吸不稳定;出血性脑梗死,脑血管畸形,脑白质病,颅内肿瘤;严重感染、急性炎症疾病、恶性肿瘤、血液或免疫系统疾病;对本研究拟用药物过敏;临床资料不全。

病例选择与分组:选取医院2017年1月至2019年1月收治的ACI并CMBs患者110例,按治疗方法的不同分为对照组和观察组,各55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。

1.2 方法

两组患者入院后接受降血压、抗血小板聚集、改善微循环、营养支持、控制血糖等基础治疗,同时给予阿司匹林肠溶片(Bayer Vital GmbH,国药准字H20130339,规格为每片100mg)口服,每次1片,每日1次;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字H20051407,规格为每片10mg)口服,每次1片,每日1次。观察组患者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20mL:30mg)30mg,溶于100mL 0.9%氯化钠注射液中,30min内静脉滴注完毕,每日2次。两组均连续治疗14d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[8]判断神经功能缺损情况,包含11个项目,分值越高表示神经功能缺损越严重。分别于治疗前及治疗14d后采集患者空腹静脉血5mL,2500r/min离心15min,取上清液。采用化学发光法(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)检测血清神经功能指标,包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)及中枢神经特异性蛋白(S100 β);采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司)检测血清氧化应激指标,包括髓过氧化物酶(MPO)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及超氧化物歧化酶(SOD),严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定^[9]:显效,临床症状、体征明显改善,NIHSS评分降低 $>90\%$;好转,临床症状、体征有所改善,NIHSS评分降低 $45\% \sim 90\%$;一般,临床症状、体征略有缓解,NIHSS评分降低 $18\% \sim 45\%$;无效,临床症状、

体征无改善或加重,NIHSS评分升高或降低 $<18\%$ 。总有效=显效+好转。

安全性:观察患者皮肤瘙痒、胃肠道反应、肝功能异常、乏力及心率减缓等不良反应发生情况。

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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

CMBs起病隐匿,缺乏典型的症状、体征^[10],其病理

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=55$]

组别	显效	好转	一般	无效	总有效
对照组	13(23.64)	19(34.55)	8(14.55)	15(27.27)	32(58.18)
观察组	18(32.73)	24(43.64)	9(16.36)	4(7.27)	42(76.36) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=4.129$,[#] $P=0.042<0.05$ 。

表3 两组患者神经功能指标及NIHSS评分比较($\bar{X} \pm s$, $n=55$)

组别	NSE(μ g/L)		S100 β (μ g/L)		NIHSS评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44.36 ± 8.69	30.57 ± 6.14 [*]	2.63 ± 0.57	1.72 ± 0.49 [*]	13.52 ± 3.29	7.29 ± 1.21 [*]
观察组	44.01 ± 8.96	25.73 ± 6.53 [*]	2.55 ± 0.63	0.97 ± 0.42 [*]	13.75 ± 3.53	5.76 ± 1.05 [*]
t 值	0.184	3.534	0.390	8.361	0.330	6.651
P 值	0.854	0.001	0.698	0.000	0.742	0.000

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=55$)

组别	MPO(mg/L)		GSH-Px(U/mL)		SOD(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3.22 ± 0.65	1.95 ± 0.43 [*]	98.36 ± 17.61	124.38 ± 21.13 [*]	74.25 ± 12.58	105.32 ± 18.62 [*]
观察组	3.35 ± 0.73	1.53 ± 0.41 [*]	101.03 ± 16.82	142.86 ± 22.05 [*]	75.47 ± 14.83	124.28 ± 22.71 [*]
t 值	0.141	4.736	0.757	4.074	0.440	4.332
P 值	0.888	0.000	0.451	0.000	0.661	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=55$]

组别	皮肤瘙痒	胃肠道反应	肝功能异常	乏力	心率减缓	合计
对照组	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	7(12.73)
观察组	2(3.64)	3(5.45)	3(5.45)	2(3.64)	1(1.82)	11(20.00) [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=1.063$,[#] $P=0.303>0.05$ 。

机制复杂,高血压、老龄化、血脂异常是导致CMBs的重要危险因素。ACI并CMBs是颅内大血管病变和微血管损伤共存的疾病,47%~80%的ACI患者伴有CMBs,严重影响治疗方法的选择^[11]。早期溶栓虽是治疗ACI最有效的手段,但其治疗时间窗较窄,大多数患者就诊时已错过最佳溶栓期;另外,ACI并CMBs患者出血转化风险较高,溶栓的应用受限^[12]。

依达拉奉通过抑制次黄嘌呤氧化酶活性,降低自由基生成速率,发挥抗氧化作用;另外,依达拉奉的分子量小、脂溶性强,血脑屏障通过率高,能顺利到达受损脑组织,抑制脂质过氧化和清除自由基,减轻神经细胞凋亡和缓解脑水肿程度,逆转神经功能损伤^[13]。

神经功能恢复情况是评价ACI病情发展和预后的重要指标。NSE和S100 β 是神经细胞损伤的敏感标志物,参与神经细胞能量代谢和信号传导过程;ACI发生时,神经细胞缺血缺氧坏死,NSE和S100 β 大量释放,导致血NSE和S100 β 水平明显升高^[14]。NIHSS评分是评价脑卒中患者神经功能缺损状况的重要指标,可用于卒中患者病情和定期疗效评估。本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组,且治疗后患者血清NSE及S100 β 水平、NIHSS评分均明显低于对照组。依达拉奉能降低自由基对脑组织的损伤程度及减轻机体炎症反应,促进神经功能恢复。本研究中两组不良反应发生率相当,表明依达拉奉不增加不良反应。

氧化应激过度激活是脑组织缺血引起神经损伤的重要继发因素,脑梗死后,脑局部组织缺血导致代谢异常,自由基大量生成和集聚,造成氧化应激反应,进一步损伤脑组织,引起神经功能异常^[15]。MPO是机体氧化代谢产物,过量表达会造成中枢神经组织损伤。GSH-Px是人体内重要抗氧化酶,能将过氧化物还原为羟基化合物,促进过氧化氢的降解,保护细胞正常结构和功能免受过氧化物的干扰和损害^[16]。SOD是高效自由基清除酶,参与机体有害物质的清除和活性氧(ROS)还原过程;脑缺血缺氧状况下,ROS大量生成,导致SOD不断消耗,若ROS生成速率超过抗氧化酶清除能力,则会造成组织损伤^[17]。本研究中观察组患者治疗后血清MPO水平明显低于对照组,GSH-Px和SOD水平均明显高于对照组,证明依达拉奉能有效清除体内氧自由基,降低氧化应激反应对脑组织造成的损伤,从而提高预后效果。

综上所述,依达拉奉辅助治疗ACI并CMBs,可有效减轻机体氧化应激状态和改善神经功能。

参考文献:

[1] JIA C, WEI C, HU M, et al. Correlation between antiplatelet therapy in secondary prevention of acute cerebral infarction and cerebral microbleeds: A susceptibility-weighted imaging (SWI) study[J].

J Xray Sci Technol, 2018, 26(4): 623-633.

- [2] BOWMAN GL, DAYON L, KIRKLAND R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12): 1640-1650.
- [3] THORN LM, SHAMS S, GORDIN D, et al. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 327-330.
- [4] 尹华. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗急性脑梗死脑微出血的疗效及对生化指标的影响比较[J]. *中国药业*, 2017, 26(15): 51-53.
- [5] 凌雪辉, 韩瑛, 陆红梅, 等. 阿替普酶联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者疗效及对氧化应激水平影响[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(11): 1262-1263.
- [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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] CANNISTRARO RJ, BADI M, EIDELMAN BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review [J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [8] JEYASEELAN RD, VARGO MM, CHAE J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as An Early Predictor of Poststroke Dysphagia [J]. *PM R*, 2015, 7(6): 593-598.
- [9] 刘丹, 董彦, 齐彦菲, 等. 脑苷肌肽联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死临床研究[J]. *中国药业*, 2019, 28(19): 76-78.
- [10] 朱慧颖, 余萍, 梅俊华, 等. 急性脑梗死患者脑微出血的危险因素及其对心脑血管事件发生率影响的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(3): 88-92.
- [11] SHIN H, CHUNG M, ROSE DZ. Licorice Root Associated With Intracranial Hemorrhagic Stroke and Cerebral Microbleeds [J]. *Neurohospitalist*, 2019, 9(3): 169-171.
- [12] 丁琪, 陈旭. 静脉溶栓对中老年急性脑梗死合并脑微出血的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5147-5149.
- [13] 熊昕丽, 胡晖, 顾晓波, 等. 脑心通胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死 58 例临床研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(18): 49-52.
- [14] MERCIER E, TARDIF PA, CAMERON PA, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review [J]. *Brain Inj*, 2018, 32(1): 29-40.
- [15] KOBAYASHI S, FUKUMA S, IKENOUE T, et al. Effect of edaravone on neurological symptoms in real-world patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1805-1811.
- [16] SONG W, ZHAO J, YAN XS, et al. Mechanisms Associated with Protective Effects of Ginkgo Biloba Leaf Extracton in Rat Cerebral Ischemia Reperfusion Injury [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(19): 1045-1051.
- [17] 刘长春, 徐涛, 莫卫焱, 等. 醒脑静联合依达拉奉治疗对大面积脑梗死患者血清氧化应激指标、神经功能及血流动力学的影响[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(5): 458-460.

(收稿日期: 2019-12-17)