

依达拉奉右莰醇用于不同程度急性脑梗死治疗的疗效研究

林小千, 阚姝, 张瑞成, 耿德勤, 丁红梅*

(徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨依达拉奉右莰醇治疗不同程度急性脑梗死的临床疗效。**方法** 纳入2021年1月至2021年12月徐州医科大学附属医院神经内科急性脑梗死患者180例为研究对象,随机分为2组,分别为对照组和观察组(依达拉奉右莰醇)各90例。比较2组治疗前后的血清炎症因子、神经功能缺损评分。通过美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评分将急性脑梗死患者细分为轻型(NIHSS \leq 5分)和中-重型(NIHSS $>$ 5分)2种亚型,再比较不同程度脑梗死患者的2种治疗方法的临床疗效。**结果** 治疗前2组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组的炎症因子及NIHSS评分均下降($P<0.05$);与对照组相比,观察组的NIHSS评分和炎症因子水平明显降低($P<0.05$)。观察组中,与轻型亚组相比,中-重型亚组的炎症因子和NIHSS更低($P<0.05$)。**结论** 依达拉奉右莰醇通过降低炎症因子改善急性脑梗死的神经功能缺损症状,并且对中-重型急性脑梗死症状改善效果更好。

关键词:急性脑梗死;依达拉奉右莰醇;炎症因子;神经功能缺损;神经保护;临床疗效

中图分类号:R743.32 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2023)08-0609-04

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2023.08.011

Effectiveness of edaravone dexborneol on the outcome of acute cerebral infarction of different degrees

LIN Xiaolian, KAN Shu, ZHANG Ruicheng, GENG Deqin, DING Hongmei*

(Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the effectiveness of edaravone dexborneol on the outcome of acute cerebral infarction of different degrees. **Methods** A total of 180 patients with acute cerebral infarction who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2021 to December 2021 were selected. They were randomly divided into two groups ($n=90$): a control group and an observation group (edaravone dexborneol). Both groups were compared for serum inflammatory factors and neurological deficit scores before and after treatment. Acute cerebral infarction was subdivided into mild (NIHSS \leq 5 points) and medium-severe (NIHSS $>$ 5 points) subtypes, and then the clinical outcome was compared between the two treatment methods for patients with cerebral infarction of different degrees. **Results** There was no statistical difference in baseline data between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, inflammatory factors and NIHSS scores decreased in both groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the observation group showed significant decreases in NIHSS scores and inflammatory factor levels ($P<0.05$). In the observation group, inflammatory factors and NIHSS in the medium-severe subgroup were lower than those in the light subgroup ($P<0.05$). **Conclusions** Edaravone dexborneol improves neurological deficits in acute cerebral infarction by reducing inflammatory factors, and is more effective in medium-severe acute cerebral infarction.

Key words: acute cerebral infarction; edaravone dexborneol; inflammatory factor; neurologic impairment; neuroprotection; clinical outcome

我国成年人群致死、致残率最高的疾病是脑卒中,其中缺血性脑卒中约占85%^[1]。目前研究表明急性脑梗死是多种机制、多重因素共同作用引起的,

涉及能量代谢异常、坏死核心周围的缺血缺氧、自由基生成及炎症反应等多种机制^[2-5]。因此,依靠单一机制的药物难以达到理想的治疗效果,多靶点神

基金项目:国家脑防委项目(GN-2018R0009)

* 通信作者, E-mail: dinghongmei1983@163.com

经保护药物的研发已成为新趋势^[6]。2020年我国新上市的I类创新药物依达拉奉右莰醇是按4:1比例在依达拉奉基础上加入右莰醇结构,因此具有清除自由基及抑制炎症相关蛋白的协同作用,治疗效果更好^[7-8]。本研究依据依达拉奉右莰醇的抗炎性机制探讨其治疗不同程度急性脑梗死的临床疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入2021年1月至2021年12月徐州医科大学附属医院收治的急性脑梗死180例患者为研究对象,随机分为2组,分别为对照组、观察组(依达拉奉右莰醇治疗组),每组各90例。对照组男性65例,女性25例,平均年龄(66.18±8.63)岁;观察组男性64例,女性26例,平均年龄(66.32±9.03)岁。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(批准文件编号:XYFY2018-KL038-01)。

1.1.1 纳入标准 年龄在40~80岁范围内;诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准^[9];发病时间在6~48h;所有研究对象同意并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 行静脉溶栓或取栓的患者;房颤、心源性栓塞、肿瘤相关性卒中患者;肺部、泌尿系或其他原因引起的感染患者;有严重心脏、肝肾疾病的患者;精神障碍的患者或者听理解障碍的患者无法配合完成神经系统查体;不能全程配合治疗及随访的患者。

1.2 治疗方法 2组患者均给予抗血小板聚集、稳定斑块、抗凝等常规处理,合并高血压、糖尿病患者予降压、降糖治疗。对照组患者每次给予0.9%氯化钠100ml,每日2次静脉滴注;观察组常规处理基础上,每次将依达拉奉右莰醇(国药准字H20200007,先声药业有限公司)15ml加入到100ml 0.9%氯化钠中,每天2次静脉滴注;治疗疗程为期2周。

1.3 观察指标

1.3.1 血液学指标 2组患者在治疗当天用药前及治疗2周后采集空腹肘静脉血,测定中性粒细胞和淋巴细胞计数,从而计算中性粒细胞和淋巴细胞比率(NLR),超敏C反应蛋白(hs-CRP)。酶联免疫吸附法检测血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)。

1.3.2 神经功能 治疗前后对所有研究对象使用美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评估神

经功能缺损。依据治疗前NIHSS评分结果,将研究对象划分2个亚型:NIHSS≤5分为轻型卒中;>5分为中-重型卒中^[10]。治疗后90d使用改良Rankin评分量表(mRS)评估患者预后。

1.3.3 不良反应 收集所有研究对象治疗期间药物不良反应的发生情况,尤其是转氨酶升高、胃肠道反应等。

1.4 统计学处理 使用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料,以均数±标准差表示,用 t 检验比较组间差异的统计学意义;不符合正态分布的计量资料,以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}-P_{75})]$ 表示,用非参数检验比较组间差异的统计学意义;分类变量组间比较用 χ^2 检验评估差异的统计学意义。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前临床资料的比较 对照组和观察组的年龄、性别、卒中危险因素(糖尿病、高血压、吸烟、饮酒)和炎症指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 2组间治疗效果的比较 从表2可知,与治疗前相比,治疗后观察组和对对照组炎症指标(NLR、hs-CRP和MMP-9)及NIHSS评分均有所下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,观察组的炎症指标和NIHSS评分更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 不同亚型的患者治疗效果比较 从表3可知,观察组中轻型亚组中除NLR和NIHSS外,hs-CRP、MMP-9治疗前后无明显差异($P>0.05$);中-重型亚组治疗后的炎症指标及NIHSS水平均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 2组间药物安全性的比较 2组间在2周治疗期间所有患者未出现肾功能异常,部分患者出现肝功能异常、胃肠道反应和过敏症状不良反应,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。胃肠道反应表现为食欲下降多见,占4例,发生率约4.44%,转氨酶升高均为轻度异常,过敏反应表现为皮肤瘙痒,无严重的皮疹等不良反应。见表4。

2.5 2组间治疗结束后90d疗效的比较 在治疗结束后90d,观察组的mRS评分在0-1分的受试者比例显著高于对照组,分别为64.5%和45.6%(优势比OR=2.166,95%CI:1.190-3.942, $P=0.011$)。

表 1 2 组间基线资料比较 (n=90, 例)

指标	对照组	观察组	指标	对照组	观察组
性别			吸烟史		
男	65	64	有	11	13
女	25	26	无	79	77
糖尿病			饮酒史		
有	26	24	有	9	6
无	64	66	无	81	84
高血压			年龄(岁)	66.18±8.63	66.32±9.03
有	34	35	NE(×10 ⁹ /L)	4.33±1.77	4.30±1.66
无	56	55	LY(×10 ⁹ /L)	1.92±0.62	1.88±0.64
冠心病			NLR	2.44±1.27	2.54±1.28
有	14	17	hs-CRP (mmol/L)	7.00(3.60,10.00)	9.15(3.88,10.53)
无	76	73	MMP-9(mg/L)	910.66±309.50	878.54±291.12
NIHSS(分)	8.79±3.74	8.38±3.04			

NE. 中性粒细胞数;LY. 淋巴细胞数

表 2 2 组间治疗效果的比较

组别	n	时点	NLR	hs-CRP (mmol/L)	MMP-9(mg/L)	NIHSS(分)
对照组	90	治疗前	2.44±1.27	7.00(3.60,10.00)	910.66±309.50	8.79±3.74
		治疗后	1.79±0.69 [#]	4.45(2.38,6.55) [#]	581.34±295.77 [#]	7.31±3.41 [#]
观察组	90	治疗前	2.54±1.28	9.15(3.88,10.53)	878.54±291.12	8.38±3.04
		治疗后	1.47±0.42 ^{**}	2.70(1.50,4.95) ^{**}	496.06±273.97 ^{**}	5.98±3.00 ^{**}

与本组治疗前比较:[#]P<0.05;与对照组比较:^{*}P<0.05

表 3 观察组轻型和中-重型卒中治疗效果的比较

组别	检测指标	治疗前	治疗后	T/Z	P
轻型	NLR	2.74±1.22	1.67±0.30	2.826	0.017
	hs-CRP (mmol/L)	6.45(3.90,10.15)	2.7(2.22,4.15)	-1.804	0.071
	NIHSS	4.33±0.77	4.25±2.22	4.083	0.002
	MMP-9(mg/L)	560.48±167.11	364.20±280.16	1.681	0.121
中-重型	NLR	2.50±1.28	1.44±0.43	6.859	0.000
	hs-CRP (mmol/L)	9.40(3.85,10.63)	2.8(1.4,5.7)	-4.402	0.000
	NIHSS	9.35±2.77	6.5±2.82	8.372	0.000
	MMP-9(mg/L)	927.47±275.29	516.34±269.10	12.074	0.000

表 4 2 组间药物安全性的比较[例(%)]

组别	胃肠不适	转氨酶高	过敏
对照组	4(4.44)	7(7.78)	2(2.22)
观察组	5(5.56)	8(8.89)	2(2.22)

3 讨论

急性脑梗死是指由脑动脉血栓或栓塞导致脑组织血流量下降,引起脑组织坏死,迅速出现神经功能缺损症状体征的临床综合征,多见于中老年人群,具有“五高”的特点^[1]。目前国内外公认的有效治疗

方法是动静脉溶栓治疗,但由于受时间的限制,获益的患者非常少^[11]。对于绝大多数超过溶栓时间窗的或者有溶栓禁忌症的患者而言,除了抗血小板聚集、他汀类药物,是否还有更有效的治疗药物?目前这一问题仍在探索中。新近的研究表明,依达拉奉右莰醇具有多重神经保护机制,血脑屏障通过率高,能更好地保护神经及脑血管^[12-15]。

本研究结果可知,2组患者在年龄、性别、危险因素及炎性指标方面无差异,说明治疗前一般资料和临床资料2组间基本一致。治疗2周后复测炎性指标和NIHSS的差异有统计学意义,说明无论是对照组及观察者对急性脑梗死的治疗均是有效的,患者神经功能缺损症状有好转。2组间治疗后比较,可见依达拉奉右莰醇治疗的观察组NIHSS下降更低,治疗后90d观察组的mRS评分在0-1的受试者比例高于对照组,差异有统计学意义,说明依达拉奉右莰醇具有神经保护作用;同时发现炎性指标包括NLR、hs-CRP和MMP-9降低,差异有统计学意义,说明依达拉奉右莰醇具有减轻炎症反应作用。

对急性脑梗死患者的病情早期进行评估,针对不同程度的脑梗死患者给予更合理的治疗方法,可更合理地医疗资源配置,从而减轻家庭和社会的经济负担^[16]。本研究根据SOCRATE研究^[10]将急性脑梗死患者分为2个亚型:NIHSS≤5分为轻型卒中,>5分为中-重型卒中,进一步分析依达拉奉右莰醇的症状改善效果。与治疗前相比,使用依达拉奉右莰醇治疗后轻型卒中患者炎性指标中NLR及NIHSS评分下降,中-重型卒中患者所测炎性指标及NIHSS评分均下降,差异有统计学意义,说明依达拉奉右莰醇对轻型及中-重型急性脑梗死均有效;进一步研究发现,中-重型卒中经治疗后NIHSS评分下降更明显,依达拉奉右莰醇对治疗中-重型脑梗死效果更显著。与此同时,依达拉奉右莰醇与对照组相比,并未明显增加不良反应的发生,其安全性比较高。

综上所述,依达拉奉右莰醇可有效地改善缺血脑组织的神经功能缺损症状,其机制有可能是通过抑制炎症反应而促进神经功能恢复,并且对中-重型急性脑梗死治疗更好,可作为临床上治疗急性脑梗死的新选择。

参考文献:

- [1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国卒中防治仍面临巨大挑战:《中国卒中防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.
- [2] Kaur H,Prakash A,Medhi B. Drug therapy in stroke:from preclinical to clinical studies [J]. Pharmacology, 2013, 92 (5/6): 324-334.
- [3] Candelario-Jalil E,Dijkhuizen RM,Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. Stroke,2022,53(5):1473-1486.
- [4] Shin TH,Lee DY,Basith S, et al. Metabolome changes in cerebral ischemia[J/OL]. Cells,2020,9(7):1630.
- [5] Franke M, Bieber M, Kraft P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. Brain Behav Immun, 2021, 92:223-233.
- [6] Savitz SI,Baron JC,Fisher M, et al. Stroke treatment academic industry roundtable X:brain cytoprotection therapies in the reperfusion era[J]. Stroke,2019,50(4):1026-1031.
- [7] Xu J,Wang AX,Meng X, et al. Edaravone dextroborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke:a phase III, randomized, double-blind, comparative trial [J]. Stroke, 2021, 52(3):772-780.
- [8] 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.
- [9] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901.
- [10] Romano JG,Smith EE,Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis:a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry [J]. JAMA Neurol,2015,72(4):423-431.
- [11] Shibata K,Hashimoto T,Miyazaki T, et al. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke:past and future[J]. Curr Pharm Des, 2019,25(3):242-250.
- [12] 张亚洁,王炎强,牟英峰,等.依达拉奉右莰醇对脑缺血再灌注大鼠焦虑抑郁样行为的影响及机制[J].中华行为医学与脑科学杂志,2022,31(1):17-24.
- [13] Xu LL,Gao YR,Hu M, et al. Edaravone dextroborneol protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice[J]. Fundam Clin Pharmacol,2022,36(5):790-800.
- [14] Hu RY,Liang J,Ding L, et al. Edaravone dextroborneol provides neuroprotective benefits by suppressing NLRP3 inflammasome-induced microglial pyroptosis in experimental ischemic stroke[J/OL]. Int Immunopharmacol,2022,113(Pt A):109315.
- [15] Huang YX,Zhang XJ,Zhang C, et al. Edaravone dextroborneol downregulates neutrophil extracellular trap expression and ameliorates blood-brain barrier permeability in acute ischemic stroke[J/OL]. Mediators Inflamm,2022,2022:3855698.
- [16] Hurford R,Sekhar A,Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke[J]. Pract Neurol,2020,20(4):304-316.

收稿日期:2023-02-19 修回日期:2023-08-09

本文编辑:程春开