

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.015

文章编号: 1005-8982(2019)03-0078-05

依达拉奉对急性脑梗死的疗效及其对出血性转化的影响*

孙凡, 刘恒, 徐倩倩, 卜一, 马征, 高燕军
(承德医学院附属医院, 河北 承德 067000)

摘要:目的 探究依达拉奉联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及其对出血性转化(HT)、五聚素3(PTX3)与血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的影响。**方法** 选取2014年1月—2017年1月承德医学院附属医院收治的116例急性脑梗死患者。根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组58例。对照组给予阿替普酶治疗,观察组在对照组基础上给予依达拉奉治疗。比较两组患者的临床疗效、HT的发生率及治疗前后NIHSS评分、ADL评分,同时监测治疗前后血清PTX-3、Lp-PLA2水平及治疗过程中不良反应发生率。**结果** 治疗后两组NIHSS评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);对照组、观察组总有效率分别为50.00%和74.14%,观察组高于对照组($P < 0.05$);对照组、观察组出血性转化发生率分别为24.14%和10.34%,观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组PTX-3、Lp-PLA2均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组不良反应总发生率为10.34%和12.07%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 依达拉奉联合阿替普酶治疗急性脑梗死,可以有效改善神经功能缺损,提高临床疗效,预防出血性转化,降低血清Lp-PLA2、PTX3水平,减轻炎症反应,且安全性较好。

关键词: 脑梗死/脑梗塞;依达拉奉/处方药;阿替普酶/处方药;出血性转化/脑出血

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Effect of Edaravone on hemorrhagic transformation in treatment of acute cerebral infarction*

Fan Sun, Heng Liu, Qian-qian Xu, Yi Bu, Zheng Ma, Yan-jun Gao
(Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To observe therapeutic effect of Edaravone plus Alteplase on hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction patients. **Methods** A total of 116 cases with acute cerebral infarction admitted in our hospital during January 2014 to January 2017 were involved in this stud. They were randomly divided into observation group and control group ($n = 58$). Patients in control group were given Alteplase, and patients in the observation group were given Edaravone in addition to Alteplase. The NIHSS score and ADL score before and after treatment, curative effect, incidence of HT, serum PTX-3 and Lp-PLA2 before and after treatment, and adverse reactions were compared. **Results** The NIHSS scores were significantly reduced in both groups after treatment ($P < 0.05$), and patients in observation group experienced significant lowered score than that in control group ($P < 0.05$). The total effective rate in observation group was enhanced compared with control group ($P < 0.05$). The incidence of hemorrhagic conversion in observation group was increased when compared with that in control group ($P < 0.05$). Expression of PTX-3 and Lp-PLA2 decreased in observation group when compared with that in control

收稿日期: 2018-06-22

*基金项目: 河北省承德市科技支撑计划项目(No: 201701A061)

[通信作者] 马征, E-mail: 253969269@qq.com

group ($P < 0.05$). Total incidence of adverse reactions was comparable between observation group and control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Edaravone combined with Alteplase effectively improves nerve function defect, and prevent hemorrhagic transformation in treatment of acute cerebral infarction.

Keywords: acute cerebral infarction; edaravone; alteplase; hemor-rhagic transformation

静脉溶栓是治疗急性脑梗死的常用方法,但也会增加患者出血性转化(hemor-rhagic transformation, HT)的风险^[1],冠状动脉粥样硬化是急性脑梗死的主要发病机制之一,脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)参与动脉粥样硬化的各个阶段,五聚素3(pentraxin 3, PTX3)被证实参与了冠状动脉粥样硬化的病变过程^[2-3]。阿替普酶是常用的溶栓药物,依达拉奉是一种脑保护剂,可以抑制梗死灶周边的水肿。本研究通过依达拉奉联合阿替普酶治疗急性脑梗死,探究其对HT、血浆Lp-PLA2、PTX3的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2017年1月承德医学院附属医院收治的116例急性脑梗死患者为研究对象。按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组58例。两组患者一般资料见表1,患者性别、年龄、病程、基础疾病等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。研究经本院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①临床诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[4]中的相关诊断标准;②发病时间 < 4.5 h;③首次发病;④有明确神经系统体征;⑤患者家属知情且签署知情同意书。排除标准:①有颅内出血或蛛网膜下腔出血史,近期有头颅外伤、心肌梗死、出血、外科大手术史;②合并凝血障碍、血小板减少、严重高血压、恶性肿瘤等出血倾向疾病;③正在使用抗凝药物,或14 d内使用过肝素;④血糖异常(< 2.7 mmol/L或 > 22.2 mmol/L);⑤合并严重心、肺、肝、

肾等器官功能不全及免疫系统疾病;⑥对本研究方案药物过敏。

1.2 治疗方法

两组患者在入院后均给予相同的基础治疗与护理,包括预防感染、抗血小板以及控制血压等。对照组患者入院后立即予以注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰制药公司,批号:702685)治疗,1次用量0.9 mg/kg,最大剂量 < 90 mg,其中10%的剂量静脉推注,1 min推完。其余剂量静脉滴注,1 h滴完。溶栓结束后立即监测患者凝血功能与头部CT,以避免脑出血。观察组在对照组基础上给予依达拉奉注射液(吉林省博大制药股份有限公司,批号:H20051992),取30 mg溶于100 ml生理盐水中,静脉滴注,2次/d,连续治疗14 d。两组患者均住院治疗、观察至少2周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标 分别于入院时(治疗前)和治疗后14 d进行神经功能缺损评分和日常生活能力评分。神经功能缺损评分:使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5],评分项目包括意识、感觉、视野、凝视、忽视症、面瘫、构音障碍、失语,以及上下肢肌力、远端肢体功能共济失调,分数越高,则神经功能缺损越严重。

日常生活能力评分:根据Barthel指数量表评价日常生活能力(activities of daily living, ADL)^[6],包括饮食、洗澡、穿衣、行走、控制大小便、上下楼梯等项目。分数越高,则生活能力越强。

1.3.2 临床疗效 参考欧洲脑卒中评分(ESS)标准^[7],根据患者NIHSS评分,评价其疗效,分为治愈、显效、

表1 患者一般资料比较 ($n=58$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(h, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病/例		
				高血压	高血脂	糖尿病
对照组	31/27	57.68 \pm 6.53	2.68 \pm 0.53	39	33	16
观察组	33/25	59.43 \pm 6.47	2.72 \pm 0.61	40	29	14
χ^2/t 值	0.139	1.450	0.377	0.040	0.554	0.180
P 值	0.709	0.150	0.707	0.842	0.457	0.672

有效及无效。治愈：治疗后患者 NIHSS 评分较治疗前降低超过 90%；显效：治疗后患者 NIHSS 评分较治疗前降低 46% ~ 90%；有效：治疗后患者 NIHSS 评分较治疗前降低 18% ~ 45%；无效：治疗后患者 NIHSS 评分较治疗前降低 >18% 或增加。总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.3.3 出血性转化 观察患者 HT 的发生率。参照欧洲急性卒中合作组研究 (ECASS)^[8]，依据患者头颅 CT 表现，将 HT 分为出血性梗死 (hemorrhagic infarction, HI) 和脑实质血肿 (parenchymal hematoma, PH)，进一步细分为：HI1，无占位效应，梗死灶边缘有点状出血；HI2，无占位效应，梗死灶内有多个融合的点状或片状出血区；PH1，有轻微占位效应，出血区占梗死灶的 30% 以下；PH2，出血区占梗死灶的 30% 以下，有明显占位效应或出血区远离梗死灶。

1.3.4 血清 PTX-3、Lp-PLA2 水平 检测两组患者治疗前后血清 PTX-3、Lp-PLA2 水平，治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 5 ml，加入乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 抗凝，2 000 r/min 离心 15 min，置入 -80℃ 冰箱冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 PTX-3、Lp-PLA2 水平，

试剂盒由芬兰 Biohit 公司提供，严格参照说明书进行操作，减少误差。

1.3.5 不良反应 统计研究期间两组患者不良反应的发生情况，包括肾功能衰竭、肝功能异常、黄疸、异常出血、恶心、发热、腹痛、头晕、视力障碍等，并予以对症治疗。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较采用 *t* 检验，计数资料以率 (%) 表示，比较采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较

治疗前两组各指标差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗前后两组 NIHSS 评分比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，治疗后均降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；治疗前后两组 ADL 评分比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，治疗后均升高，且观察组高于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者各临床指标比较 (*n* = 58, $\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ADL		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	30.15 ± 6.20	16.71 ± 5.37	12.479	0.000	50.36 ± 10.39	63.80 ± 11.97	6.458	0.000
观察组	31.02 ± 5.83	10.28 ± 4.06	22.233	0.000	49.38 ± 9.14	73.54 ± 11.35	12.626	0.000
<i>t</i> 值	0.779	7.274			0.539	4.497		
<i>P</i> 值	0.438	0.000			0.591	0.000		

2.2 两组患者临床疗效比较

对照组和观察组的总有效率分别为 50.00% 和 74.14%，两组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.177, P = 0.007$)，观察组高于对照组。见表 3。

2.3 两组患者 HT 比较

在治疗期间，对照组和观察组 HT 发生率分别为 24.14% 和 10.34%，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.867, P =$

0.049)，观察组低于对照组。见表 4。

2.4 两组患者 PTX-3、Lp-PLA2 比较

治疗前两组 PTX-3、Lp-PLA2 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)；治疗前后两组 PTX-3、Lp-PLA2 比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，治疗后均下降，且观察组低于对照组，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 3 两组患者临床有效率比较 [*n* = 58, 例 (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	4 (6.90)	4 (6.90)	21 (36.21)	29 (50.00)	29 (50.00)
观察组	9 (15.52)	9 (15.52)	25 (43.10)	15 (25.86)	43 (74.14)

表 4 两组患者出血性转化比较 [*n* = 58, 例 (%)]

组别	HI1	HI2	PH1	PH2	合计
对照组	5 (8.62)	4 (6.90)	3 (5.17)	2 (3.45)	14 (24.14)
观察组	3 (5.17)	2 (3.45)	1 (1.72)	0 (0.00)	6 (10.34)

表5 两组 PTX-3、Lp-PLA2 比较 ($n=58, \bar{x} \pm s$)

组别	PTX-3/ (ng/L)		t 值	P 值	Lp-PLA2/ (μg/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	5.41 ± 1.77	3.37 ± 1.04	7.568	0.000	15.83 ± 5.07	11.50 ± 3.46	5.372	0.000
观察组	5.27 ± 1.68	2.30 ± 0.72	12.375	0.000	15.34 ± 4.95	7.13 ± 1.71	11.939	0.000
t 值	0.437	6.442			0.527	8.623		
P 值	0.663	0.000			0.599	0.000		

2.5 两组不良反应比较

两组患者治疗期间均未出现严重不良反应。观察组出现牙龈出血 2 例,肝功能轻度异常、恶心、腹痛、皮疹各 1 例,共 6 例,不良反应总发生率为 10.34%;对照组出现牙龈出血、恶心各 2 例,皮肤黏膜出血、肝功能轻度异常、头晕各 1 例,共 7 例,不良反应总发生率为 12.07%,两组不良反应均较轻微,发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.087, P=0.769$)。

3 讨论

随着社会老龄化程度的加深,急性脑梗死越来越常见,已成为高龄人群致死和致残的重要原因。急性脑梗死的病理基础是动脉内膜发生脂肪变性,与胆固醇沉积,粥样硬化斑块的形成,引起脑部缺氧缺血,局部脑组织发生坏死,并伴随氧自由基的大量产生,导致神经元细胞的损伤和凋亡^[9]。因此,在发病早期对疾病进行有效的治疗,恢复脑组织血供,挽救可逆性损伤的脑细胞,对于改善患者预后,降低病死率具有重要的意义。溶栓治疗是循证医学证实能治疗急性脑梗死的有效方法,在溶栓时间窗内接受溶栓治疗,可以显著减少致死和致残的风险,改善生存者的预后^[10]。但在临床应用中,只有少数患者可以在溶栓时间窗内接受治疗,并且治疗后有较大的出血性转化的风险。阿替普酶是临床常用的溶栓药物,可以结合血栓中的网状纤维蛋白,激活纤溶酶原,从而导致血栓溶解。阿替普酶溶栓迅速,可以快速恢复大脑血供,有效改善神经功能。然而,阿替普酶引起的缺血再灌注损伤,可能会导致出血性转化、血神经细胞凋亡等不良反应,影响治疗效果^[11]。

依达拉奉是一种脑保护剂,具有保护神经的作用,常用于急性脑血管疾病的治疗。动物实验^[12]证明,依达拉奉联合溶栓治疗,有助于增进溶栓效果,改善神经功能缺损症状,降低 HT 的发生率。临床研究^[13]也显示,依达拉奉有助于改善脑部大血管阻塞患者的

预后,并且与溶栓治疗有协同作用。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,而 HT 发生率观察组低于对照组;观察组治疗后 NIHHS 评分低于对照组,而 ADL 评分高于对照组。说明依达拉奉与阿替普酶具有协同作用,可以促进血管早期再通,改善神经功能缺损,提高临床疗效,预防出血性转化的发生,与 WADA 等^[14]的研究结果相符。分析其原因,可能与依达拉奉的抗氧化作用有关。自由基和过氧化反应是脑梗死的重要发病机制,依达拉奉可以消除自由基,在酶的诱导下减轻氧自由基介导的不良反应,抑制神经细胞与血管内皮细胞细胞膜脂质的过氧化反应^[15],稳定其细胞膜,避免其遭受破坏,配合阿替普酶溶栓,在恢复血流的同时减少再灌注损伤,促进患者神经功能的恢复。此外,依达拉奉还可以通过提高前列腺素水平抑制病灶周围的血肿,从而减轻可能出现的组织损伤,缓解病情的进一步发展。

急性脑梗死会伴随炎症反应,在粥样硬化斑块中,存在大量以巨噬细胞为主的炎症细胞。PTX-3 属于急性期反应蛋白,可以反映机体内炎症与免疫反应的进程^[16]。Lp-PLA2 是由淋巴细胞、巨噬细胞等在炎症介质的刺激下产生和分泌的一种促炎反应的磷脂酶,其酶解产物具有促炎症作用。研究表明^[2-3],PTX-3、Lp-PLA2 的含量与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关,是发病的危险因素。本研究结果显示,两组治疗后 PTX-3、Lp-PLA2 均下降,且观察组低于对照组。PTX-3、Lp-PLA2 在肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 等一系列炎症介质的刺激下,由各种炎症细胞合成并释放,进一步促进炎症介质的生成,加重炎症反应,形成恶性循环。同时,PTX3 可以激活补体通路,造成血管壁脂质沉积、浸润,且使成纤维细胞生长因子失活,抑制血管内膜的修复,引起粥样硬化斑块的产生^[17]。依达拉奉联合溶栓治疗,可以消除自由基,减轻血管内皮的损伤,防止神经细胞与血管内皮细胞细胞膜被破坏,从而避免大量炎症因子从坏死的细胞中被释放,

减轻炎症反应, 进而抑制 PTX-3、Lp-PLA2 的释放, 且依达拉奉可以增进溶栓效果, 缓解脑血管堵塞, 减少粥样斑块内聚集的巨噬细胞和泡沫细胞, 进一步抑制炎症因子的释放, 宜海杰等^[18]亦报道, 依达拉奉联合溶栓治疗可以降低急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、白细胞介素 6、白细胞介素 8 等炎症因子的水平。

本研究使用依达拉奉辅助阿替普酶治疗急性脑梗死, 结果发现治疗期间观察组对照组不良反应率差异无统计学意义, 说明治疗效果的增加不以安全性降低为代价。

综上所述, 依达拉奉联合阿替普酶治疗急性脑梗死, 具有协同作用, 可以有效改善神经功能缺损, 提高临床疗效, 预防出血性转化, 降低血清 Lp-PLA2、PTX3 水平, 减轻炎症反应, 且安全性较好。

参 考 文 献:

- [1] HAFEZ S, ABDELSAID M, ELSHAFFEY S, et al. Matrix metalloprotease 3 exacerbates hemorrhagic transformation and worsens functional outcomes in hyperglycemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 843-851.
- [2] SANTILLI F, GUAGNANO M T, INNOCENTI P, et al. Pentraxin 3 and platelet activation in obese patients after gastric banding[J]. *Circulation Journal*, 2016, 80(2): 502-511.
- [3] 赵培, 李永辉, 高伟, 等. 动脉粥样硬化血栓形成性卒中血清 Lp-PLA2 水平的研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(16): 2233-2235.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [5] 蔡必扬, 郭洪权, 李华. 关于美国国立卫生研究院卒中量表翻译的警示 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(9): 712.
- [6] KIM S. Activities of daily living (ADL)[J]. *Gerontologist*, 2014, 1(1): 20-301.
- [7] SHROFF G. Comparison of nutech functional score with European stroke scale for Patients with cerebrovascular accident treated with human embryonic stem cells: NFS for CVA patients treated with hESCs[J]. *Journal of Vascular & Interventional Neurology*, 2017, 9(4): 35-43.
- [8] AMIRI H, BLUHMKI E, BENDSZUS M, et al. European cooperative acute stroke study-4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExTEND[J]. *International Journal of Stroke*, 2016, 11(2): 260-267.
- [9] ZHENG Z, NING M, ZHENG Y, et al. Association of serum immunoglobulin-G to porphyromonas gingivalis with acute cerebral infarction in the Chinese population:[J]. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 2015, 19(6): 628-632.
- [10] DAOU B, DEPRINCE M, D'AMBROSIO R, et al. Pennsylvania comprehensive stroke center collaborative: statement on the recently updated IV rt-PA prescriber information for acute ischemic stroke[J]. *Clinical Neurology & Neurosurgery*, 2015, 139(10): 264-268.
- [11] 尚俊英, 李雪峰, 赵虹, 等. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后出血性转化的相关因素分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(7): 1009-1012.
- [12] 李吕力, 韦俊杰, 李晓峰, 等. 依达拉奉对脑缺血再灌注大鼠血管细胞黏附分子 1 的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(5): 519-521.
- [13] MIYAJI Y, YOSHIMURA S, SAKAI N, et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry[J]. *Neurologia Medico Chirurgica*, 2015, 55(3): 241-247.
- [14] WADA T, YASUNAGA H, INOKUCHI R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 345(1): 106-111.
- [15] JAMI M S, SALEHI-NAJAFABADI Z, AHMADINEJAD F, et al. Edaravone leads to proteome changes indicative of neuronal cell protection in response to oxidative stress[J]. *Neurochemistry International*, 2015, 90(15): 134-141.
- [16] MAGRINI E, MANTOVANI A, GARLANDA C. The dual complexity of PTX3 in health and disease: a balancing act[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2016, 22(6): 497-510.
- [17] JESSICA B, SIP D, CARLOS K J, et al. Targeting T cells to treat atherosclerosis: odyssey from bench to bedside[J]. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2016, 2(3): 194-199.
- [18] 宜海杰, 韩秀平, 白利杰, 等. 依达拉奉联合阿替普酶对急性脑梗死炎症因子的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(36): 7143-7146.

(张西倩 编辑)