

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.10.005  
文章编号: 1005-8982 (2023) 10-0023-05

脑梗死专题·论著

## 依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗心源性脑梗死的疗效及对血清CXCL12、UCH-L1、HC-gp39水平的影响\*

赵海燕<sup>1</sup>, 李源<sup>1</sup>, 欧阳辉<sup>2</sup>, 魏中华<sup>3</sup>

(达州市中心医院 1. 神经内科, 2. 心血管内科, 3. 检验科, 四川 达州 635000)

**摘要: 目的** 探究依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗心源性脑梗死的疗效及对血清趋化因子12(CXCL12)、泛素C末端水解酶L1(UCH-L1)、人类软骨糖蛋白-39(HC-gp39)水平的影响。**方法** 选取2020年3月—2022年4月达州市中心医院收治的90例心源性脑梗死患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各45例。对照组给予瑞舒伐他汀治疗, 观察组给予依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗。比较两组疗效、CXCL12、UCH-L1、HC-gp39、血液流变学指标、血脂水平及美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分。**结果** 观察组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后血清CXCL12、UCH-L1、HC-gp39水平的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后全血低切黏度、全血高切黏度及纤维蛋白原水平的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后TC、TG、LDL-C水平的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗前后NIHSS评分的差值高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗心源性心肌梗死可有效提高患者临床疗效, 改善血液流变学指标、血脂、神经功能及炎症反应。

**关键词:** 心源性脑梗死; 瑞舒伐他汀; 依达拉奉; 趋化因子12; 血清泛素C末端水解酶L1; 人类软骨糖蛋白-39

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

## Efficacy of edaravone combined with rosuvastatin in the treatment of cardiogenic cerebral infarction and its effects on serum levels of CXCL12, UCH-L1 and HC-gp39\*

Zhao Hai-yan<sup>1</sup>, Li Yuan<sup>1</sup>, Ouyang Hui<sup>2</sup>, Wei Zhong-hua<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Department of Cardiovascular Medicine, 3. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy of edaravone combined with rosuvastatin in the treatment of cardiogenic cerebral infarction and its effects on the serum levels of C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12), ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), and human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39). **Methods** Ninety patients with cardiogenic cerebral infarction admitted to our hospital from March 2020 to April 2022 were included and randomly divided into the control group (45 cases) and the observation group (45 cases). The control group was treated with rosuvastatin, and the observation group was treated with edaravone combined with rosuvastatin. The therapeutic efficacy, serum levels of CXCL12, UCH-L1, and HC-gp39, hemorheological indicators, blood lipid levels and NIHSS scores were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate of the

收稿日期: 2023-02-10

\* 基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技项目(No:21PJ198)

observation group (91.11%) was higher than that of the control group (71.11%) ( $P < 0.05$ ). The differences of serum levels of CXCL12, UCH-L1, and HC-gp39 before and after the treatment in the observation group were greater than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The differences of whole blood viscosity at low and high shear rates and the level of fibrinogen before and after the treatment in the observation group were greater than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The differences of the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) before and after the treatment in the observation group were greater than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Besides, the differences of NIHSS scores before and after the treatment in the observation group were greater than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Eदारavone combined with rosuvastatin can effectively enhance the therapeutic efficacy for patients with cardiogenic myocardial infarction, and improve the hemorheological indicators, blood lipid levels, neurological function and inflammation.

**Keywords:** cardiogenic cerebral infarction; rosuvastatin; edaravone; C-X-C motif chemokine ligand 12; serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1; human cartilage glycoprotein 39

脑梗死是由于脑组织局部供血突然减少或停止,相应脑组织缺血、缺氧,致脑组织坏死、软化而引发的疾病<sup>[1]</sup>。患者可出现头痛、头晕、眩晕、构音障碍、饮水呛咳、吞咽困难、认知功能下降、面部和/或肢体麻木、偏身感觉障碍等,严重者可能并发脑疝危及生命<sup>[2]</sup>。心源性脑梗死又称为心源性脑栓塞,是由于心脏栓子脱落导致脑血管发生闭塞<sup>[3]</sup>。大多数患者存在不同程度的肢体或语言功能障碍,严重影响生活质量,给家庭带来沉重负担<sup>[4]</sup>。目前,临床上用于治疗心源性脑梗死的药物很多,瑞舒伐他汀是一种合成他汀类药物,具有抗炎、抗氧化、离子通道稳定和自主神经系统调节的活性<sup>[5-6]</sup>。依达拉奉可通过改善梗死周围的脑血流量和抑制脂质过氧化来保护脑细胞免受损伤<sup>[7]</sup>。因此,本研究选择依达拉奉和瑞舒伐他汀共同治疗心源性脑梗死,探究对患者临床疗效、症状改善及血清趋化因子12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、泛素C末端水解酶L1(ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1)、人类软骨糖蛋白39(human cartilage glycoprotein-39, HC-gp39)水平的影响,为寻求更有效的治疗方法提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年3月—2022年4月达州市中心医院收治的90例心源性脑梗死患者作为研究对象,随机分为对照组和观察组,各45例。对照组男性25例,女性20例;年龄40~75岁,平均(57.50±8.93)岁;病程8~42 h,平均(25.01±8.67)h;观察组男性24例,

女性21例;年龄41~74岁,平均(57.38±8.82)岁;病程9~41 h,平均(24.96±8.71)h。纳入标准:①根据第五届脑血管学术会议制订的诊断标准<sup>[8]</sup>诊断为心源性脑梗死,并经影像学检查和超声心动图确诊;②>18岁;③具有完整临床数据;④配合药物治疗及随访。排除标准:①合并血液系统疾病或严重感染;②患严重精神症状或精神疾病;③合并心、肝、肾严重疾病;④服用瑞舒伐他汀或注射依达拉奉过敏。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

对照组给予瑞舒伐他汀(英国阿斯利康药业有限公司,国药准字:HJ20160545)口服治疗,1次/d,1次/片。观察组在对照组基础上加用依达拉奉(南京先声东元制药有限公司,国药准字:H20031342)注射治疗,取3支(30 mg)依达拉奉注射液与适量生理盐水混合,30 min左右完成静脉滴注,2次/d,在发病后24 h内给药,15 d/疗程。两组均治疗30 d。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效判定标准** 采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者疗效进行评估<sup>[9]</sup>。治愈:NIHSS评分减少>90%~100%,所有症状和体征消失,肌力正常,在日常生活中患者可以完全独立生活;显效:NIHSS评分减少>46%~90%,所有症状和体征均得到明显改善,肌肉力量明显恢复,在日常生活中,患者基本上可以自己生活;有效:NIHSS评分减少>17%~46%,所有症状和体征均

有所改善;无效:NIHSS 评分减少 $\leq 17\%$ ,治疗前后条件无变化,肌肉力量没有改善,患者在日常生活中无法独立生活。总有效率的计算公式如下:总有效率=(有效病例数+治愈病例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.3.2 血清 CXCL12、UCH-L1、HC-gp39 水平检测

采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,离心,分离血清,于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冷藏柜保存。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 CXCL12、UCH-L1 及 HC-gp39 水平,严格按照试剂盒说明书进行检测,ELISA 试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司。

1.3.3 血液流变学和血脂指标检测 采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,置于抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 15 min,取上清,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冷藏柜保存。使用自动生化分析仪(型号 7600,日本日立株式会社)检测血液流变学(全血低切黏度、全血高切黏度及纤维蛋白原水平)和血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]水平。

1.3.4 神经功能状况评分 神经功能状况根据 NIHSS<sup>[10]</sup>进行评估。NIHSS 评分包括 11 个维度:上肢运动、下肢运动、肢体自由运动、语言、感觉、凝视、意识水平、视野、面瘫、构音障碍和忽视,总分 0~42 分,总分与神经功能损伤呈正相关。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较用  $t$  检验,计数资料以构成比或率( $\%$ )表示,比较用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

两组总有效率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.874, P=0.015$ ),观察组高于对照组。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n=45, 例(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效率
观察组	12(26.67)	29(64.44)	4(8.89)	41(91.11)
对照组	10(22.22)	22(48.89)	13(28.89)	32(71.11)

### 2.2 两组治疗前后血清 CXCL12、UCH-L1、HC-gp39 水平的变化

两组治疗前后血清 CXCL12、UCH-L1、HC-gp39 水平的差值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后血清 CXCL12、UCH-L1、HC-gp39 水平的差值比较 (n=45, ng/mL,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	CXCL12 差值	UCH-L1 差值	HC-gp39 差值
观察组	4.73 $\pm$ 0.49	1.29 $\pm$ 0.14	65.95 $\pm$ 6.80
对照组	3.91 $\pm$ 0.40	1.10 $\pm$ 0.12	36.97 $\pm$ 3.82
t 值	8.696	6.912	24.925
P 值	0.000	0.000	0.000

### 2.3 两组治疗前后血液流变学指标的变化

两组治疗前后全血低切黏度、全血高切黏度及纤维蛋白原水平的差值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组高于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标的差值比较 (n=45,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	全血低切黏度 差值/mPa.s	全血高切黏度 差值/mPa.s	纤维蛋白原 差值/(g/L)
观察组	6.12 $\pm$ 1.13	1.39 $\pm$ 0.15	0.86 $\pm$ 0.13
对照组	3.02 $\pm$ 0.60	0.60 $\pm$ 0.10	0.45 $\pm$ 0.05
t 值	16.254	29.396	19.746
P 值	0.000	0.000	0.000

### 2.4 两组治疗前后血脂水平的变化

两组治疗前后 TC、TG、LDL-C 水平的差值比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),观察组高于对照组。见表 4。

### 2.5 两组治疗前后神经功能状况的变化

观察组治疗前后 NIHSS 评分的差值为(7.83 $\pm$

表 4 两组治疗前后血脂水平的差值比较 (n=45, mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	TC 差值	TG 差值	LDL-C 差值
观察组	2.57 $\pm$ 0.30	2.11 $\pm$ 0.23	2.20 $\pm$ 0.24
对照组	1.67 $\pm$ 0.21	1.64 $\pm$ 0.19	1.47 $\pm$ 0.15
t 值	16.487	10.568	17.303
P 值	0.000	0.000	0.000

0.82)分,对照组为(4.70±0.53)分,经*t*检验,差异有统计学意义( $t=21.505, P=0.000$ ),观察组高于对照组。

### 3 讨论

心源性脑梗死患者往往会出现脑动脉硬化,血液黏度异常增加,血液循环紊乱,使血流减慢,血液中的纤维蛋白和血小板沉积并黏附在血管壁上形成血栓,导致脑组织缺氧、缺血,最终诱发脑梗死<sup>[11]</sup>。脑梗死在临床上可分为不同的类别,心源性脑梗死是最常见的脑梗死之一,发病率和死亡率高,给患者带来了极大的困扰<sup>[12]</sup>。瑞舒伐他汀是一种合成他汀类药物,不仅能够改善神经功能、炎症反应,还具有降脂的作用,但是单一给药治疗心源性脑梗死的效果不够理想<sup>[13]</sup>。因此还需结合其他药物提高疗效。

依达拉奉是一种新型的抗氧化剂和羟基自由基清除剂,能够减少血管内皮细胞损伤、组织损伤及脑水肿,延缓神经元死亡,减少神经功能缺损,对治疗心源性脑梗死大有益处<sup>[14]</sup>。本研究中观察组可有效提高临床疗效,在血液流变学、血脂及神经功能方面效果更好。分析其原因可能为瑞舒伐他汀不仅具有降脂的作用,还能减少大脑中的负荷囊肿和脑部炎症,从而有助于减少大脑损伤<sup>[15]</sup>。依达拉奉有利于血管功能的恢复和改善,此外依达拉奉的神经保护作用也有效改善了心源性心肌梗死引起的神经功能缺损<sup>[16]</sup>。

CXCL12与脑梗死脑功能损伤严重程度密切相关,研究发现CXCL12可能通过调控造血干细胞来影响缺血组织的血管生成,当脑梗死患者发生脑血管损伤后,血小板活化作用显著增强,CXCL12表达水平随之上调<sup>[17]</sup>。UCH-L1是一种27 kDa小蛋白,属于UCH去泛素化酶家族,主要存在于中枢和周围神经系统的神经元和神经纤维中<sup>[18]</sup>。据报道血清UCH-L1水平与脑组织神经元损伤程度呈正相关<sup>[19]</sup>。HC-gp39是一种40 kDa糖蛋白,是哺乳动物几丁质酶样蛋白家族的成员,由巨噬细胞、中性粒细胞和癌细胞产生,调节血管内皮生长因子,参与炎症反应、细胞外基质重塑和纤维化<sup>[20]</sup>。本研究结果发现,依达拉奉联合瑞舒伐他汀可有效降低血清CXCL12、UCH-L1、HC-gp39水平。可能是

因为两者联合使用可明显改善神经功能,有效抑制炎症反应,从而降低血清CXCL12、UCH-L1、HC-gp39水平,使得患者临床症状得以改善。

综上所述,依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗心源性脑梗死可有效提高患者临床疗效,改善患者血液流变学指标水平、血脂水平、神经功能及炎症反应。

### 参考文献:

- [1] WU B, WANG Y, LI W, et al. The effect of rosuvastatin on cardiogenic cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9444-9450.
- [2] CHU W, WANG H. Transesophageal echocardiography in cardiogenic embolic cerebral infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1):58-61.
- [3] DING H J, MA C, YE F P, et al. Bridging therapy and direct mechanical thrombectomy in the treatment of cardiogenic cerebral infarction with anterior circulation macrovascular occlusion[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(27):8051-8060.
- [4] IBEKWE E, KAMDAR H A, STROHM T. Cardio-cerebral infarction in left MCA strokes: a case series and literature review[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4):2413-2422.
- [5] JIN X, KIM M H, HAN K H, et al. Efficacy and safety of co-administered telmisartan/amlodipine and rosuvastatin in subjects with hypertension and dyslipidemia[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(10):1835-1845.
- [6] 朱华伟. 疏通针联合瑞舒伐他汀钙片治疗200例动脉粥样硬化性脑梗死的疗效观察[J]. *北方药学*, 2019, 16(02): 31-32.
- [7] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(10): 1324-1327.
- [8] 陈立云,李义召. 全国第五届脑血管疾病学术会议纪要[J]. *山东医药*, 2000, 40(1): 45-46.
- [9] OLIVATO S, NIZZOLI S, CAVAZZUTI M, et al. e-NIHSS: an expanded national institutes of health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12): 2953-2957.
- [10] RAJASHEKAR D, WILMS M, MACDONALD M E, et al. Lesion-symptom mapping with NIHSS sub-scores in ischemic stroke patients[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(2):124-131.
- [11] 吴斌,王彦,李伟,等. 高压氧联合瑞舒伐他汀治疗心源性脑梗死患者的临床观察[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(2):152-155.
- [12] 张应魏,容琼文,贝宁,等. 血塞通注射液联合依达拉奉对老年急性脑梗死的临床疗效及对血流动力学的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(16):3376-3380.
- [13] CHILBERT M R, VANDUYN D, SALAH S, et al. Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin for dyslipidemia: current



- insights[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2177-2186.
- [14] DING Y, ZHU W, KONG W, et al. Edaravone attenuates neuronal apoptosis in hippocampus of rat traumatic brain injury model via activation of BDNF/TrkB signaling pathway[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 17(2):514-522.
- [15] EVANGELISTA F F, COSTA-FERREIRA W, MANTELO F M, et al. Rosuvastatin revert memory impairment and anxiogenic-like effect in mice infected with the chronic ME-49 strain of *Toxoplasma gondii*[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0250079.
- [16] WU L, SUN Y, NI G, et al. Edaravone combined with clopidogrel is beneficial to improve efficacy, neurological impairment, and life function in acute cerebral infarction patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:8030521.
- [17] 张新峰, 刘芳芳, 陈珊珊, 等. 老年腔隙性脑梗死患者 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与认知功能障碍的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(3):168-179.
- [18] MORRIS M C, BERCEZ A, NIZIOLEK G M, et al. UCH-L1 is a poor serum biomarker of murine traumatic brain injury after polytrauma[J]. *J Surg Res*, 2019, 244: 63-68.
- [19] 郑金玉, 齐亮, 韩辉, 等. 创伤性脑损伤 UCH-L1 水平与损伤程度, 病情变化及预后的相关性分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(7):703-706.
- [20] 郭连峰, 牟娜, 刘兆玮, 等. 老年急性脑梗死患者血清 CRP、VEGF 及 HC-gp39 水平动态变化及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(1):14-19.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 赵海燕, 李源, 欧阳辉, 等. 依达拉奉联合瑞舒伐他汀治疗心源性脑梗死的疗效及对血清 CXCL12、UCH-L1、HC-gp39 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(10): 23-27.

**Cite this article as:** ZHAO H Y, LI Y, OUYANG H, et al. Efficacy of edaravone combined with rosuvastatin in the treatment of cardiogenic cerebral infarction and its effects on serum levels of CXCL12, UCH-L1 and HC-gp39[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(10): 23-27.