



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.016>

· 临床诊治经验与教训 ·

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗急性脑梗死临床疗效及机制研究

薛广团 高巍 陈俊杰 徐云磊

[关键词] 急性脑梗死; 依达拉奉右莰醇; 氧化应激; 炎症因子; 临床疗效

[中图分类号] R453.9 [文献标识码] B

急性脑梗死(ACI)是临床常见缺血性脑血管疾病,主要致病机制是由颈部及颅内动脉血管粥样硬化引起血管狭窄,导致动脉堵塞引起脑血管供血异常,而致脑神经元受损、坏死,常伴有不同程度的神经功能障碍^[1-2]。多因素参与 ACI 病理生理变化,缺血级联反应中每一环节均具有潜在的可干预靶点,目前 ACI 的治疗难点是如何针对多靶点发挥神经保护作用。本研究通过观察依达拉奉右莰醇注射用浓溶液对 ACI 患者氧化应激、炎症因子影响,探讨其治疗 ACI 患者的临床疗效。

对象与方法

1. 对象:2020 年 11 月~2021 年 5 月我院收治的 ACI 患者 78 例,其中男 47 例,女 31 例,年龄 30~80 岁,平均年龄(52.01±12.31)岁。将所有患者随机分为治疗组和对照组,每组各 39 例。ACI 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南(2018 版)》^[3]中的诊断标准。纳入标准:(1)年龄<80 岁;(2)发病时间≤48 h;(3)首次发病的缺血性卒中且生命体征稳定;(4)入院时经头颅 CT 排除脑出血或经头颅 MRI 确诊;(5)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 3~15 分。排除标准:(1)ACI 后行静脉溶栓治疗或血管内介入治疗;(2)颈动脉夹层所致脑梗死;(3)颅内占位性病变;(4)精神疾病;(5)存在严重肝、心、肾等脏器功能不全;(6)高敏体质;(7)发生严重不良反应或不配合治疗。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者及家属均已签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:对照组依据《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南(2018 版)》^[3]给予 ACI 常规治疗;治疗组在对照组的基础上给予依达拉奉右莰醇注射用浓溶液[南京先声药业,国药准字 H20200007,规格为 10 mg×6 支]30 mg 静脉滴注(加入 0.9%氯化钠注射液 100 ml 中),30 min 内静脉滴注完,每日 2 次,14 日为 1 个疗程。2 组患者均持续治疗 14 日。

(2)观察指标:收集所有患者入院时的一般资料,包括性别、年龄、发病时间、既往病史。分别记录治疗前后两组患者 NIHSS 评分、Fugl-Meyer(FMA)评分、日常生活能力评定量表(ADL)评分^[4-5]。FMA 评分满分为 100 分,分数越高则运动能力越强;ADL 评分满分为 100 分,分数越高则自理能力越强。

分别测定治疗前后患者神经损伤标志物[中枢神经特异蛋白(S100β)]及氧化应激相关因子[超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)]与炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α]水平。记录所有患者在治疗期间不良反应发生情况。

(3)疗效标准:参照既往研究制定^[6]。痊愈:患者可正常工作及生活,且 NIHSS 评分减少≥90%;显效:患者生活可自理,但存在局限神经功能缺损状况,且 NIHSS 评分减少 45%~90%;有效:患者部分生活可自理,但存在显著神经功能缺损状况,且 NIHSS 评分减少 18%~45%;无效:患者生活不能自理,且 NIHSS 评分减少<18%。总有效率(%)=[痊愈(例)+显效(例)+有效(例)]/总例数(例)×100%。

3. 统计学处理:采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料比较:治疗组男 23 例,女 16 例;年龄 30~79 岁,平均年龄(55.52±8.93)岁;发病时间 6~48 h,平均发病时间(24.51±3.37)h;合并 2 型糖尿病 8 例,高血压病 12 例。对照组男 24 例,女 15 例;年龄 32~80 岁,平均年龄(42.49±9.35)岁;发病时间 6~48 h,平均发病时间(25.19±3.29)h;合并 2 型糖尿病 10 例,高血压病 10 例。两组患者年龄、性别、发病时间、高血压病史、糖尿病病史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组患者治疗前后 NIHSS、FMA 及 ADL 评分、神经损伤标志物、氧化应激相关因子与炎症因子水平比较:两组患者治疗前 NIHSS、FMA 及 ADL 评分、SOD、NSE、S100β、CRP、IL-6 及 TNF-α 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 NIHSS 评分、NSE、S100β、CRP、IL-6 及 TNF-α 水平均低于同组治疗前,FMA 及 ADL 评分、SOD 水平均高于同组治疗前($P < 0.05$)。治疗组患者治疗后 NIHSS 评分、NSE、S100β、CRP、IL-6 及 TNF-α 水平均显著低于同期对照组,FMA 及 ADL 评分、SOD 水平均显著高于同期对照组($P < 0.01$)。见表 1。

3. 两组患者临床疗效比较:治疗组患者总有效率、痊愈率均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者不良反应比较:两组患者治疗期间血常规、肝肾

表 1 两组患者治疗前后 NIHSS、FMA 及 ADL 评分、神经损伤标志物、氧化应激相关因子与炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分 (分)	FMA 评分 (分)	ADL 评分 (分)	SOD (U/ml)	NSE (ng/L)	S100β (ng/L)	CRP (mg/ml)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (pg/mg)	
对照组	治疗前	39	11.53 ± 3.16	46.36 ± 3.69	61.25 ± 8.18	66.78 ± 13.36	27.66 ± 5.32	0.49 ± 0.12	13.26 ± 3.12	55.62 ± 12.64	8.69 ± 1.09
	治疗后	39	9.26 ± 3.27 ^a	58.28 ± 5.33 ^a	67.29 ± 5.57 ^a	88.39 ± 10.32 ^a	17.25 ± 1.62 ^a	0.23 ± 0.09 ^a	6.62 ± 3.24 ^a	29.23 ± 13.22 ^a	4.26 ± 0.56 ^a
治疗组	治疗前	39	11.23 ± 3.37	46.88 ± 3.37	62.36 ± 8.45	65.69 ± 12.82	28.65 ± 5.36	0.46 ± 0.13	14.62 ± 3.36	53.66 ± 12.36	9.12 ± 0.86
	治疗后	39	6.93 ± 4.32 ^{ab}	71.63 ± 6.38 ^{ab}	86.68 ± 18.35 ^{ab}	107.14 ± 11.29 ^{ab}	8.23 ± 1.57 ^{ab}	0.11 ± 0.03 ^{ab}	3.39 ± 2.75 ^{ab}	17.68 ± 12.37 ^{ab}	3.32 ± 0.63 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期对照组比较,^b $P < 0.01$

表 2 两组患者临床疗效比较[例,(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	39	6(15.38)	12(30.77)	10(25.64)	11(28.21)	71.79
治疗组	39	10(25.64) ^a	14(35.90)	8(20.51)	7(17.95)	82.05 ^a

注:与对照组比较, $P < 0.05$

功能、凝血功能、心电图均无异常,无其他不良反应发生。

讨 论

既往研究结果显示,ACI 发病率有逐年升高趋势^[7]。据 2019 年《中国脑卒中防治报告》统计结果,我国 40 岁以上人群中曾患及现患脑卒中已达 1 300 多万人,每年因脑卒中死亡 190 万人。脑梗死发病率、致残率及致死率均较高,给家庭及社会带来沉重负担,如何减轻脑梗死后的致残率、致死率应引起重视。

神经保护剂研究是目前热点,尽管其种类繁多,但该类药物只针对脑缺血-级联反应中的单个关键靶点发挥作用。多靶点神经保护剂药物较少。依达拉奉右莰醇注射用浓溶液由依达拉奉和右莰醇以 4:1 的组成配比,作用于神经损伤的多靶点。CRP 具有高敏感性、强特异性,主要用于 ACI 患者机体感染和疾病进展的监测及诊断^[8]。TNF-α 是已知的创伤相关、机体介导感染及炎症反应重要的细胞因子^[9]。自由基清除剂依达拉奉有亲脂基团,具有相对好的血脑屏障通透性,易抵达神经损伤部位,还能阻止脂质过氧化反应,减轻脑组织缺血缺氧造成的脑水肿症状,可通过清除脑损伤后氧自由基的大量产生,从而达到减轻神经细胞的慢性炎症反应、减轻组织氧化应激、修复神经元等作用^[10-11]。

本研究结果显示,治疗组治疗 14 日后血清 S100β、IL-6、TNF-α 和 CRP 水平均显著低于对照组。提示应用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗可增强机体抗炎的功能。TNF-α 参与机体炎症因子免疫系统损伤应答机制;中枢神经系统中的 IL-6 水平能够有效反映活化星形胶质细胞及神经内皮细胞的活性及生理状态^[12]。S100β 是由大脑的星形胶质细胞分泌,为酸性小分子钙结合蛋白,当神经元损伤时,血清中的 S100β 水平会明显升高。S100β 可阻碍神经损伤的修复,加重患者病情^[13]。本研究结果显示,采用依达拉奉右莰醇浓溶液治疗可减轻 S100β 水平,起到神经保护作用。血清 SOD 是反映体内抗氧化自由基水平的主要指标^[14]。本研究结果显示,治疗后治疗组 SOD 水平高于对照组,提示采用依达拉奉右莰醇浓溶液治疗可增强机体消除氧自由基的功能。既往研究显示,右莰醇能有效降低脑血管通透性,并显著提升 SOD 活性及机体抗氧化能力^[15]。

本研究结果显示,治疗组患者治疗后 NIHSS 评分低于同期对照组,FMA 及 ADL 评分均显著高于同期对照组,表明依达拉奉右莰醇能够明显改善 ACI 患者神经功能,提高生活质量。NSE 有维持神经元细胞膜兴奋性的作用,ACI 发生后,NSE 水平

显著升高。ACI 患者由于神经细胞膜的通透性增加,许多生物酶扩散进入脑脊液,进而通过损伤的血脑屏障进入循环系统,而周围循环系统中氧化应激、炎症指标水平异常表达会逆向影响患者血脑屏障功能。本研究结果显示,治疗组总有效率为 82.05%、痊愈率为 30.76%,均高于对照组的 71.79%、20.51%,提示依达拉奉右莰醇治疗 ACI 安全有效。依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂,可清除自由基,提高 ACI 的功能结局;右莰醇具有抗炎作用,能够抑制炎症细胞因子[TNF-α、IL-1、IL-6、环氧化物水解酶(COX)-2 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等]表达,两种组分协同增效,阻止自由基和炎症互生循环,多机制协同增效,双管齐下,共同发挥神经保护的良好作用^[16]。

综上所述,依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗 ACI,可提高临床疗效,减轻炎症反应,抗自由基损伤,从而有效保护患者的神经功能并抑制脑缺血再灌注损伤,值得临床进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 袁长红,吴晓宇,陈长春,等.急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素及预测模型分析[J].临床内科杂志,2021,38(6):396-398.
- [2] 闫振文,郑眉光,李梅.脑苷肌肽注射液联合银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的效果及对患者炎症反应和高凝状态的影响[J].中国医药,2020,15(9):1390-1393.
- [3] 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 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [4] 程弘禹,张新江,李姗姗,等.银杏酮酯对缺血性卒中患者血浆促炎因子及认知功能的作用研究[J].中国卒中杂志,2016,11(11):947-953.
- [5] 吴春农.依达拉奉治疗出血性脑梗死的疗效及其对 IL-1β 和 IL-6 的影响[J].血栓与止血学,2017,23(4):606-608.
- [6] 童晓南,张阳.补阳还五汤联合依达拉奉对脑卒中患者血流变学及 MMPs 的影响[J].世界中医药,2018,13(4):900-903.
- [7] 饶艳玲,黄威.丁苯酞联合依达拉奉对 ACI 患者的临床疗效分析[J].临床内科杂志,2018,35(11):783-784.
- [8] 吕建朝,潘雅娟,刘建敏,等.阿司匹林与氯吡格雷联合治疗对 ACI 患者血清可溶性细胞间粘附分子-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 影响研究[J].临床军医杂志,2017,45(10):1022-1024.
- [9] 任麦青.TNF-α 和 IL-1β 在细菌性脑膜炎患儿血清中的表达及其临床意义[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(14):65-66.
- [10] 高元杰,钟纯正,王御林,等.瑞舒伐他汀联合依达拉奉治疗急性脑梗死效果观察[J].临床军医杂志,2021,49(9):1048-1050.
- [11] 杨帆,白抚生,尤林,等.依达拉奉对脑缺血再灌注损伤患者神经功能、氧化应激和炎症反应的影响[J].疑难病杂志,2020,19(9):880-883,887.
- [12] Gioia L, Klahr A, Kate M, et al. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial II (ICH ADAPT II) protocol[J]. BMC Neurology, 2017, 17(1):100.
- [13] 桂林英,杨军政,孟祥会,等.银杏叶提取物治疗老年 ACI 临床观察[J].解放军医药杂志,2018,30(10):85-88.
- [14] 胡建萍,郭佳,张廷华,等.银杏二萜内酯葡胺、丁苯酞联合依达拉奉治疗脑梗死的有效性安全性分析[J].河北医药,2021,43(2):219-222.
- [15] Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, et al. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3):427-435.
- [16] Gauberti M, De Lizarondo SM, Vivien D. The “inflammatory penumbra” in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence[J]. Eur Stroke J, 2016, 1(1):20-27.

(收稿日期:2021-05-25)

(本文编辑:高婷)