

依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察

伊 恋^{1*}, 李星达², 王建秀¹, 张忠玲¹(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150000)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4130-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.32

摘要 目的: 观察依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的临床疗效及安全性。方法: 选取 AIS 患者 258 例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各 129 例。两组患者均给予抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、降糖、调脂、稳定斑块和营养脑细胞等常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上口服丁苯酞胶囊 200 mg, tid; 观察组患者在对照组基础上给予依达拉奉注射液 30 mg 加入氯化钠注射液 100 ml 中, ivgtt, bid。两组患者均持续治疗 14 d。观察两组患者治疗前及治疗后 7、14 d 血清炎症因子、血清微小 RNA(miR)222 及神经功能缺损评分, 并比较两组患者临床疗效及不良反应发生情况。结果: 治疗前, 两组患者血清炎症因子、miR-222 及神经功能缺损评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 7、14 d, 两组患者血清炎症因子水平及神经功能缺损程度评分均显著降低, 血清 miR-222 显著升高, 且观察组明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者临床总有效率为 92.2%, 显著高于对照组的 69.8%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论: 依达拉奉联合丁苯酞治疗 AIS 疗效显著, 能明显降低患者血清炎症因子水平, 促进 miR-222 表达, 改善神经功能, 且安全性较好。

关键词 依达拉奉; 丁苯酞; 急性缺血性脑卒中; 炎症因子; 血清微小 RNA222; 神经功能

Clinical Observation of Edaravone Combined with Butyl Phthalide in the Treatment of Acute Ischemic Stroke
YI Lian¹, LI Xingda², WANG Jianxiu¹, ZHANG Zhongling¹(1. Dept. of Internal Medicine Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of edaravone combined with butyl phthalide in the treatment of acute ischemic stroke (AIS). METHODS: 258 AIS patients were randomly divided into observation group and control group, with 129 cases in each group. Both groups were given routine treatment as antiplatelet, improving microcirculation, controlling blood pressure, lowering blood glucose, regulating blood lipid, keeping plaque stable, nourishing brain cells. Control group was additionally given Butyl phthalide capsules orally, 200 mg, tid. Observation group was additionally given Edaravone injection 30 mg added into Sodium chloride injection 100 ml, ivgtt, bid, on the basis of control group. Both groups continuously received 14 days of treatment. The serum inflammatory factor, miR-222 and neurologic impairment score of 2 groups were observed before treatment, 7, 14 d after treatment. Clinical efficacies and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in the serum inflammatory factor, miR-222 and neurologic impairment score between 2 groups before treatment ($P>0.05$). The serum inflammatory factor and neurologic impairment score of 2 groups were decreased significantly 7, 14 d after treatment, while serum levels of miR-222 were increased significantly; the observation group was significantly better than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Total effective rate of observation group was 92.2%, which was significantly higher than that of control group (69.8%), with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Edaravone combined with butyl phthalide is effective in the treatment of AIS, and can significantly decrease serum inflammatory factor level, promote the expression of miR-222 and improve neurologic function with good safety.

KEYWORDS Edaravone; Butyl phthalide; Acute ischemic stroke; Inflammatory factor; miR-222; Neurologic function

- 物治疗杂志, 2009, 16(3): 277.
- [8] 陶苹, 胡耀月, 黄源, 等. 亚裔女性乳腺癌危险因素 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(2): 164.
- [9] 谢奕彪, 边莉, 王涛, 等. 曲妥珠单抗联合蒽环类及紫杉类方案在乳腺癌新辅助化疗中安全性的观察和分析[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(5): 396.
- [10] 陈伟财, 何劲松, 吴恢升, 等. TCH 与 TAC 新辅助化疗在 HER2 过表达乳腺癌中的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(6): 373.
- [11] 耿强, 钱晓龙, 付丽, 等. 乳腺癌 HER2 检测的概况与进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(10): 671.
- [12] 刘亮, 李明春. 以表皮生长因子受体为作用靶点的抗肿瘤药物研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(5): 711.
- [13] 陈伟财, 何劲松, 王敏, 等. 联合曲妥珠单抗新辅助化疗对 HER2 过表达乳腺癌的疗效[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(9): 783.
- [14] 刘君, 杨艳芳, 顾林, 等. 曲妥珠单抗在 HER2 阳性乳腺癌患者新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1 065.
- [15] 洪荫, 涂健, 朱旬, 等. 免疫共刺激分子 B7-H1 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(11): 1 232.
- [16] 邹小盼, 郑新宇. B7 同源体 1 和白细胞介素 2 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(4): 247.

(收稿日期: 2015-12-23 修回日期: 2016-05-12)
(编辑: 胡晓霖)

* 主治医师, 硕士。研究方向: 脑血管病、痴呆。电话: 0451-85555936。E-mail: YiLianyx@163.com

急性缺血性脑卒中(AIS)是由多种因素引发的脑血液循环障碍,细胞内钙调蛋白(CaM)表达量升高引发的钙超载是导致AIS损伤的主要原因,其中调控基因在转录后表达的非翻译小分子微小RNA(miR)222可与CaM基因靶向结合,在AIS的发生发展中扮演着重要角色^[1]。因此,有效调控血清miR-222表达有望成为AIS靶向治疗的新方向。为明确依达拉奉联合丁苯酞对AIS患者血清miR-222的影响,本研究观察了依达拉奉联合丁苯酞治疗AIS的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经头颅CT或磁共振成像(MRI)检查确诊为AIS;(2)首次发病至入院时间 ≤ 72 h。排除标准:(1)脑部大面积缺血、合并意识障碍或生命体征不稳定者;(2)脑出血或活动性出血倾向者;(3)严重心、肝、肾等其他重要脏器功能障碍者;(4)全身性感染或恶性肿瘤者;(5)精神疾病,或因其他原因无法完成本研究者;(6)对本研究药物过敏者。

1.2 研究对象

选取我院2013年9月—2015年9月收治的AIS患者258例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各129例。两组患者性别、年龄和基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别,例		基础疾病,例			
			男	女	高血压	高血脂	冠心病	糖尿病
观察组	129	62.18±13.64	85	44	69	54	36	25
对照组	129	62.25±12.91	89	40	72	52	39	21
χ^2		4.215	2.154		5.214			
P		>0.05	>0.05		>0.05			

1.3 治疗方法

两组患者均给予抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、降糖、调脂、稳定斑块和营养脑细胞等常规治疗^[2]。对照组患者在常规治疗基础上口服丁苯酞胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20050299,规格:100 mg)200 mg, tid;观察组患者在对照组基础上给予依达拉奉注射液(昆明积大制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20050495,规格:20 ml:30 mg)30 mg加入氯化钠注射液100 ml中, ivgtt, bid。两组患者均持续治疗14 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者治疗前及治疗后7、14 d血清炎症因子及血清miR-222水平。抽取患者治疗前及治疗后7、14 d空腹静脉血5 ml,凝固后以离心半径10 mm,转速3 000 r/min离心10 min,留取血清于-80℃冰箱中,待测。采用免疫透射比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP),酶联免疫吸附(ELISA)法检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素8(IL-8)。(2)观察两组患者治疗前及治疗后7、14 d神经功能缺损程度评分。神经功能缺损程度评分标准^[3]:总计0~45分,轻度为0~15分,中度为16~30分,重度为31~45分。(3)观察两组患者临床疗效及不良反应发生情况。临床疗效评价标准^[3]——基本痊愈:神经功能缺损程度评分降低 $>90\%$;显著进步:神经功能缺损程度评分降低46%~90%;进步:神经功能缺损程度评分降低16%~45%;无变化:神经功能缺损程度评分降低 $<16\%$,或

增加 $<18\%$;恶化:神经功能缺损程度评分增加 $\geq 18\%$ 。总有效=基本痊愈+显著进步+进步。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后7、14 d,两组患者血清炎症因子水平均显著降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较见表2。

表2 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of serum inflammatory factor level between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	指标	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
观察组	129	hs-CRP, mg/L	17.69±3.35	10.26±3.55**	7.09±2.64**
		TNF- α , μ g/L	16.40±4.52	11.08±3.75**	6.97±2.88**
		IL-8, μ mol/L	29.58±5.47	20.09±4.76**	15.74±3.81**
对照组	129	hs-CRP, mg/L	17.51±3.64	14.69±3.58*	10.89±3.15*
		TNF- α , μ g/L	16.42±4.39	14.31±4.08*	10.91±3.55*
		IL-8, μ mol/L	29.75±5.81	25.58±5.44*	21.04±4.29*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.2 两组患者血清miR-222水平比较

治疗前,两组患者血清miR-222水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后7、14 d,两组患者血清miR-222水平均显著升高,且观察组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清miR-222水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后血清miR-222水平比较($\bar{x}\pm s, \times 10^{-3}$)

Tab 3 Comparison of serum level of miR-222 between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, \times 10^{-3}$)

组别	n	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
观察组	129	0.619±0.241	0.835±0.224**	1.259±0.358**
对照组	129	0.625±0.235	0.717±0.198*	0.926±0.320*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.3 两组患者神经功能缺损程度评分变化

治疗前,两组患者神经功能缺损程度评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后7、14 d,两组患者神经功能缺损程度评分均显著降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后神经功能缺损程度评分比较见表4。

表4 两组患者治疗前后神经功能缺损程度评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab 4 Comparison of neurologic impairment score between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
观察组	129	28.85±1.36	15.31±2.67**	8.83±1.85**
对照组	129	28.71±1.39	19.52±1.66*	15.69±1.86*
t		0.175	4.336	9.571
P		>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. control group,** $P<0.05$

2.4 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为92.2%，显著高于对照组的69.8%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者临床疗效比较见表5。

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [csae(%)]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效
观察组	129	48(37.2)	55(42.6)	16(12.4)	10(7.8)	0(0)	119(92.2)
对照组	129	29(22.5)	29(22.5)	32(24.8)	39(30.2)	0(0)	90(69.8)
χ^2							5.494
P							<0.05

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生,亦未见血常规、肝肾功能指标明显变化。

3 讨论

由于机体神经元细胞的能量储备偏低,一旦AIS发生后完全缺血超过5 min,即可出现大量神经元损伤;同时,脑组织缺血再灌注过程往往伴随着大量氧自由基的释放,使得磷脂含量丰富的线粒体、细胞膜受到破坏,发生细胞功能障碍^[4]。因此,在AIS的治疗中,尽快恢复血流再通,预防脑组织进一步受损是保证治疗质量、改善患者预后的关键。

丁苯酞具有减少血管内皮细胞线粒体活性氧生成、减轻细胞损伤、维持细胞形态的作用,通过抗自由基、解除血管痉挛、改善能量代谢在保护神经元、修复神经功能等方面扮演了重要角色^[5]。依达拉奉是一种新型自由基清除剂,其主要作用机制为抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性,刺激前列环素形成,从而减少炎症介质白三烯产生,发挥清除自由基、减少缺血半暗带和抑制迟发性神经元死亡等作用^[6]。Bazan HA等^[7]研究发现,依达拉奉联合丁苯酞具有协同作用,其不同的作用机制可互相补充,共同促进神经元的保护与患者的预后。

hs-CRP是炎症反应的敏感性指标,当脑组织发生急性循环障碍时,缺血中心区域神经细胞迅速大量死亡,脑组织、脑微血管中花生四烯酸代谢速度加快,继而引发大量自由基生成,最终导致炎症反应、细胞凋亡,并表现为血清hs-CRP显著上升^[8]。AIS发生后,TNF- α 水平显著上升,并可通过如下几种途径参与脑损伤的发展:促进兴奋性氨基酸、一氧化氮释放,促进机体凝血状态和血管收缩,加重缺血性脑损伤,并增加AIS患者死亡风险;刺激急性期反应蛋白合成增加,激活多形核白细胞,诱导炎症细胞移行至神经组织,进而促进黏附分子表达,加重瀑布式级联反应^[9]。IL-8可趋化中性粒细胞,发挥调节炎症反应作用,其水平的升高预示着氧化代谢产物增加,细胞内酶大量释放及神经组织的炎症反应加剧。本研究结果显示,治疗前两组患者血清炎症因子水平均较高,治疗后血清炎症因子及神经功能缺损评分均得到显著改善,且观察组较对照组改善程度更加明显。与王慧娟等^[10]研究结论相同,说明依达拉奉联合丁苯酞能够有效调节炎症反应状态,改善神经功能缺损程度评分。

低表达的miR-222可调控信号转导和转录5A(STAT5A)活化,参与脑卒中动脉粥样硬化形成和破损过程^[11]。因此,研究血清miR-222变化有望为AIS脑保护治疗提供新的靶点,并进一步明确其防治机制。本研究结果显示,丁苯酞联合依达拉奉能够上调AIS患者血清miR-222表达,其原因可能为炎症

反应的抑制使得miR-222表达水平逐渐恢复,动脉斑块破裂风险得以降低,神经元得到有效保护^[12]。因此,本方案有望在改善患者预后的同时,降低AIS的致残率,对患者日后心脑血管疾病的预防亦可能存在一定意义。

综上所述,依达拉奉联合丁苯酞治疗AIS疗效显著,能明显降低患者血清炎症因子水平,促进miR-222表达,改善神经功能,且安全性较好。但本研究未能明确依达拉奉联合丁苯酞调控AIS患者血清miR-222的具体机制及对患者远期预后的影响,有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 高星乐,陈力宇,孙乐球,等.依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中中的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(16):1569.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南:2010[J].中国医学前沿杂志:电子版,2010,2(4):16.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中病人神经功能缺损度评分标准及临床疗效评定标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381.
- [4] Kikuchi K, Miura N, Kawahara K, et al. Edaravone (Radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: Review[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(1):7.
- [5] 吴锦英,李欣明,冯兵,等.丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者TNF- α , IL-1和神经功能恢复的影响[J].海南医学院学报,2014,20(5):621.
- [6] Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients: a preliminary study[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 313(1):132.
- [7] Bazan HA, Hatfield SA, O'Malley CB, et al. Acute loss of miR-221 and miR-222 in the atherosclerotic plaque shoulder accompanies plaque rupture[J]. *Stroke*, 2015, 46(11):3285.
- [8] Sørensen SS, Nygaard AB, Nielsen MY, et al. miRNA expression profiles in cerebrospinal fluid and blood of patients with acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(6):711.
- [9] 赵蕊,张桂莲.丁苯酞软胶囊联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(11):115.
- [10] 王慧娟,刘运平,曹妍,等.丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死患者对神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响[J].河北医药,2015,37(21):3255.
- [11] Selvamani A, Williams MH, Miranda RC, et al. Circulating miRNA profiles provide a biomarker for severity of stroke outcomes associated with age and sex in a rat model[J]. *Clin Sci*, 2014, 127(2):77.
- [12] 袁海军,汤永红,袁梅,等.微小RNA-222在急性缺血性脑卒中血清中的表达及其对钙调蛋白的调控作用[J].实用医学杂志,2015,31(5):765.

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-07-20)

(编辑:黄欢)