

依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效分析

王伟平,牛国忠,金石,蒋琳,蒋敏海(杭州市第一人民医院神经内科,杭州 310006)

摘要:目的 观察依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效及安全性。方法 将 137例急性脑梗死患者随机分为两组,对照组 68例采用常规治疗;治疗组 69例在常规治疗基础上加用依达拉奉 30 mg, iv gtt, bid;共 14 d。结果 治疗组在治疗后 14 d, 21 d 神经功能缺损评分与日常生活活动能力改善均较对照组明显, P 值均 <0.01 ;治疗后 21 d, 治疗组和对照组显效率分别为 63.8%, 39.7%, 总有效率分别为 88.4%, 70.6%, 两组差异均有显著统计学意义 ($P<0.01$);治疗后 90 d, 治疗组日常生活活动能力改善较对照组明显 ($P<0.01$)。两组肝功能异常、梗死后出血等各种不良事件发生情况无明显差异。结论 依达拉奉治疗急性脑梗死安全有效。

关键词:依达拉奉;自由基清除剂;脑梗死;治疗

中图分类号: R743.330.53 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)02-0154-03

Clinical Observation on the Therapeutic Effect of Edaravone on Cerebral Infarction

WANG Wei-ping, NIU Guo-zhong, JIN Shi, JIANG Lin, JIANG Min-hai (Department of Neurology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy and safety of edaravone in the treatment of acute cerebral infarction. **METHODS** One hundred and thirty-seven patients with acute cerebral infarction were randomly divided into two groups. The control group ($n=68$) received conventional therapy only, while the treatment group ($n=69$) received additional edaravone 30 mg, iv gtt, bid, for 14 days. **RESULTS** The scores of neurologic impairment and activities of daily living (ADL) were improved in both groups. But the improvement in the treatment group was greater than that in the control group ($P<0.01$) 14 days and 21 days after the treatment. At the 21st day, the excellence rates in the treatment and control groups were 63.8% and 39.7%, respectively ($P<0.01$), the total effective rates in the treatment and control group were 88.4% and 70.6%, respectively ($P<0.01$). The improvement of ADL in the treatment group was significantly compared with that control group at the 90st day ($P<0.01$). There was no significantly difference in the occurrence of adverse events such as liver dysfunction and hemorrhagic infarction between the two groups. **CONCLUSION** Edaravone is safe and effective in treating patients with acute cerebral infarction.

KEY WORDS: edaravone; free radical scavenger; cerebral infarction; treatment

自由基的产生与清除失衡会导致氧化应激,其在脑损伤的发生中占有重要地位,具有抑制脂质过氧化的脂氧化酶活性的依达拉奉已在 2001 年首先在日本被认可,我国近年亦开始应用于临床,2005 年 11 月~2006 年 5 月,我们对 137 例急性脑梗死患者分组进行治疗,治疗组 69 例加用依达拉奉,取得了较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入选 137 例为我院 2005 年 11 月~2006 年 5 月的神经内科住院患者,男 76 例,女 61 例,年龄 (66.8 ± 7.7) 岁,52~86 岁,发病距入院时间 3~48 h,平均 (14.1 ± 13.5) h,随机分为治疗组和对照组,治疗组 69 例,对照组 68 例。全部病例均符合中华医学会第四次脑血管病会议制定的脑梗死诊断

标准,头颅 CT 除外出血,神经功能缺损评分采用改良爱丁堡-斯堪的那维亚评分 (the modified Edinburgh-Scandinavia stroke scale, MESSS) ≥ 8 分。并排除以下病例:既往有脑卒中病史并遗留神经功能缺损者;严重心、肺、肝、肾功能不全者;多种药物过敏者;选择溶栓、抗凝或降纤治疗者。按 MESSS 评分,分为轻型 (0~15 分,本研究入选者为 8~15 分),中型 (16~30 分),重型 (31~45 分)。治疗组轻、中、重型分别为 22, 38, 9 例,平均 (21.9 ± 7.5) 分;对照组轻、中、重型分别为 21, 37, 10 例,平均 (21.4 ± 7.7) 分。两组年龄、性别、MESSS 评分差异无显著性 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组均常规予丹参注射液 20 mL 加生理盐水 250 mL, iv gtt, qd;胞二磷胆碱 0.5 加生理盐水 100 mL, iv gtt, qd;拜阿司

匹林 100 mg, po, qd;根据病情使用降血压、降血糖药和脱水剂,维持水和电解质平衡。治疗组入院时即加用依达拉奉(江苏先声药业公司生产,批号:80 - 051008,每支 10 mg)30 mg加生理盐水 100 mL, iv gtt, bid,连续治疗 14 d,开始用药距离发病时间为 (15.3 ±13.7) h;对照组同时予等量生理盐水静脉滴注,开始用药距离发病时间为 (15.0 ±13.9) h。治疗期间均未予专业康复训练。

1.3 疗效评定

根据神经功能缺损程度评分值减少判断。基本痊愈:功能缺损评分减少 91% ~100%,病残程度为 0 级;显著进步:功能缺损评分减少 46% ~90%,病残程度为 1 ~3 级;进步:功能缺损评分减少 18% ~45%;无变化:功能缺损评分 ±17%内,恶化:功能缺损评分增加 18%以上,把无变化与恶化归入无效。基本痊愈与显著进步作为显效率的判断。在治疗前后及发病后 90 d 予日常生活活动能力评分(采用 Barthel index, BI)。

1.4 安全性评估

严格记录不良事件,治疗前后查头颅 CT或(和)MR、肝肾功能、血脂、血常规、凝血功能。

1.5 统计学方法

两组年龄、治疗前神经功能缺损评分采用成组设计资料的 t 检验,其他计量资料采用 Wilconxon秩和检验;治疗后显效率与有效率比较用四格表资料的 χ² 检验。不良事件比较用确切概率法, P <0.05 为差异有统计学意义; P <0.01 为差异有显著统计学意义。

表 2 两组治疗有效率比较 (69/68)

Tab 2 The comparison of the effective power between two groups (69/68)

		Basic heal	Patency improvement	Improvement	Inefficacy	Excellence rate	Effective rate
7 d	Treated group	4(5.8%)	9(13.0%)	12(17.4%)	44(63.8%)	13(18.8%)	25(36.2%)
	Control group	3(4.4%)	5(7.6%)	10(14.7%)	50(73.5%)	8(11.8%)	18(26.5%)
14 d	Treated group	9(13.4%)	27(39.1%)	19(30.4%)	14(20.3%)	36(52.2%)*	55(79.7%)*
	Control group	6(8.8%)	14(20.6%)	22(32.4%)	26(38.2%)	20(29.4%)	42(61.8%)
21 d	Treated group	15(21.7%)	29(42.0%)	17(24.6%)	8(11.6%)	44(63.8%)*	61(88.4%)*
	Control group	9(13.2%)	18(26.5%)	21(30.9%)	20(29.4%)	27(39.7%)	48(70.6%)

注:与对照组比较,* P <0.05; ** P <0.01

Note: Comparison with control group,* P <0.05; ** P <0.01

表 3 两组治疗前后 Barthel 指数评分变化

Tab 3 The comparison of Barthel index pre- and post-treatment between two groups

Group	n	Pre therapy	7 d	14 d	21 d
Treated group	69	32.6 ±25.1*	41.9 ±27.8*	55.5 ±20.1**	69.7 ±23.4**
Control group	68	33.7 ±24.5	40.3 ±26.7	47.2 ±21.3	58.3 ±20.2

注:与对照组比较,* P >0.05; ** P <0.01

Note: Comparison with control group,* P >0.05; ** P <0.01

2.4 二组治疗前后血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血浆纤维蛋白原等变化无统计学意义。

2.5 不良事件

治疗组 4 例、对照组 2 例 ALT 轻度增高,治疗组 2 例、对

2 结果

2.1 治疗后两组患者神经功能缺损评分变化

治疗组在治疗后 14, 21 d 其 MESSS 值改善均较对照组明显,有显著统计学意义,见表 1。

表 1 两组治疗前后神经功能缺损评分(MESSS)变化

Tab 1 The comparison of MESSS pre- and post-treatment between two groups

Group	n	Pre therapy	7 d	14 d	21 d
Treated group	69	21.9 ±7.5	16.3 ±8.5	12.0 ±7.3*	10.1 ±6.9*
Control group	68	21.4 ±7.7	17.6 ±8.2	15.4 ±7.1	13.8 ±6.6

注:与对照组比较,* P <0.01

Note: Comparison with control group,* P <0.01

2.2 两组患者治疗有效率比较

治疗组治疗后 14, 21 d 其显效率及总有效率均高于对照组,差异均有统计学意义,见表 2。

2.3 两组患者治疗后日常生活活动能力评分变化

在治疗后 14, 21 d,治疗组 Barthel 指数值增加均较对照组明显。差异有显著统计学意义,见表 3。在随访三个月内,治疗组 1 例、对照组 2 例死于肺炎等并发症,治疗组 3 例、对照组 2 例因在外地失去联系等原因未能完成出院后随访,完成随访的 129 例中,在治疗后 90 d,治疗组 65 例 Barthel 指数(77.1 ±20.2)分,对照组 64 例(64.3 ±21.4)分,治疗组 Barthel 指数值增加较对照组明显。差异有显著统计学意义(P <0.01)。

照组 1 例同时伴 AST 轻度升高,继续随访 2 周后均恢复正常;治疗组 3 例、对照组 4 例发生梗死后出血,对这部分患者均停用拜阿司匹林;治疗组与对照组各有 1 例皮疹;两组总体及各种不良事件发生情况差异均无统计学意义(P >

0.05);发病后三个月死亡率无统计学意义。

3 讨论

自由基的产生与清除失衡会导致氧化应激,其在脑损伤的发生中占有重要地位,脑梗死后,自由基生成显著增加,并通过细胞内不同的分子机制导致神经元的损伤。具有抑制脂质过氧化的依达拉奉,能够清除氧自由基而保护神经细胞,保护血管内皮细胞,保护血脑屏障,减轻脑水肿,抑制脑缺血再灌注损伤,抑制脑血管痉挛,减轻自由基导致的级联损伤,改善脑机能^[1];依达拉奉还可以通过抗细胞程序性死亡的作用来保护缺血缺氧的神经细胞^[2];有学者通过对脑梗死患者血浆生物标志物检测,发现依达拉奉能使脑皮质梗死患者血浆氧化修饰低密度脂蛋白、S-100B蛋白与锰超氧化物歧化酶(MnSOD)等降低,从而减少氧化损伤造成的脑损害^[3]。有研究者发现,依达拉奉还能降低急性脑梗死患者血清C反应蛋白水平,从减轻炎症介质释放的角度,支持依达拉奉的脑保护作用^[4]。依达拉奉为我们提供了一个与以往不同的、但却有效的手段来保护脑细胞,在2001年首先在日本被认可,我国近年亦开始应用于临床,并显示出了良好效果^[4-5]。

本研究对发病48 h内的急性脑梗死患者,治疗组69例在常规治疗基础上加用依达拉奉,取得了良好效果,治疗后14、21 d,治疗组神经功能缺损与日常生活能力改善均较对照组明显,有显著统计学差异,治疗后21 d,治疗组和对照组显效率分别为63.8%、39.7%,总有效率分别为88.4%、70.6%,两组差异均有显著统计学意义。

本研究还对全部病例进行了安全性分析,发现治疗组与

对照组各有3例与4例发生梗死后出血,与其固有的发生率相近;各有4例与2例肝功能轻度异常,其肝功能异常可能与用药有关,但两组差异无统计学意义,且均在短期内恢复。我们认为依达拉奉治疗急性脑梗死安全有效,是一种较为理想的药物。

参考文献

- [1] WATANABE T, TANAKA M, WATANABE K, *et al*. Research and development of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotectant [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(3): 99-111.
- [2] AMEMIYA S, KAMIYA K, NITO C, *et al*. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats [J]. *Eur J*, 2005, 6(1): 125-130.
- [3] UNO M, KITAZATO K T, SUZUE A, *et al*. Inhibition of brain damage by edaravone, a free radical scavenger, can be monitored by plasma biomarkers that detect oxidative and astrocyte damage in patients with acute cerebral infarction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(8): 1109-1116.
- [4] ZHANG Z Y, HUANG X M, HE Y Z, *et al*. Influence and significance of edaravone on serum C-reactive protein level in acute cerebral infarction patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2006, 23(4): 336-337.
- [5] LI G H, CHEN H. Effects of edaravone and early rehabilitation on acute cerebral infarction [J]. *Pract Geriatr* (实用老年医学), 2006, 20(1): 51-53.

收稿日期: 2006-09-25