

文章编号:1003-2754(2023)10-0936-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0202

依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察

李春颖¹, 鞠东升¹, 潘澍潇¹, 朱辉², 靳颖¹

摘要: 目的 观察依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的疗效性和安全性。方法 收集2020年11月—2022年4月松原吉林油田医院收治的AIS患者共计124例,随机分为实验组(阿替普酶静脉溶栓+依达拉奉右莰醇组)和对照组(阿替普酶静脉溶栓组),对比治疗效果。结果 实验组治疗总有效率为82.3%,高于对照组的64.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其溶栓后不同阶段NIHSS评分结果(5.40 ± 3.82)分、(4.14 ± 3.44)分、(0.57 ± 0.99)分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗期间均未发生药物不良反应。结论 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗AIS患者临床疗效确切。

关键词: 依达拉奉右莰醇; 阿替普酶; 急性缺血性脑卒中; 疗效

中图分类号:R743.3 文献标识码:A

Efficacy of edaravone dexborneol combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke LI Chunying, JU Dongsheng, PAN Shuxiao, et al. (Songyuan Jilin Oilfield Hospital, Songyuan 138000, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of edaravone dexborneol combined with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** The data were collected from 124 patients with AIS who were admitted to our hospital from November 2020 to April 2022. The patients were randomly divided into experimental group (intravenous thrombolysis with alteplase + treatment with edaravone dexborneol) and control group (intravenous thrombolysis with alteplase), and the two groups were compared for efficacy. **Results** The overall response rate in the experimental group was significantly higher than that in the control group (82.3% vs 64.5%, $P < 0.05$). The National Institutes of Health Stroke Scale scores at different stages after thrombolysis were significantly lower in the experimental group (5.40 ± 3.82 , 4.14 ± 3.44 , and 0.57 ± 0.99) than in the control group ($P < 0.05$). No adverse drug reactions were observed in the two groups during the treatment. **Conclusion** Edaravone dexborneol combined with alteplase has definite clinical efficacy in the treatment of AIS.

Key words: Edaravone dexborneol; Alteplase; Acute ischemic stroke; Efficacy

脑卒中是全球致残的主要原因和第二大死亡原因^[1],至少50%幸存者将遗留残疾^[2]。静脉溶栓是目前公认的有效治疗手段,阿替普酶(alteplase, rt-PA)是发病4.5 h内的缺血性脑卒中的首选溶栓药物。尽管如此,仍有相当一部分患者并未从中受益。有研究表明,外源性阿替普酶具有神经毒性,因此预后不良可能与阿替普酶诱导神经毒性和/或脑缺血再灌注损伤有关^[3,4]。多项临床研究表明依达拉奉右莰醇注射用浓溶液可对抗谷氨酸兴奋性毒性作用,抑制炎症反应,通过多靶点阻断脑缺血级联反应,疗效确切,安全性高^[5-7],与阿替普酶联合应用有可能降低溶栓过程中出现的各种神经损伤。本研究通过观察依达拉奉右莰醇联合阿替普酶静脉溶栓的临床治疗效果,力求为超早期脑卒中患者的治疗提供更多的选择方案,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究已通过松原吉林油田医院伦理委员会审查并批准(LL-KSPJ-KY-2021-004)。连续纳入从2020年11月—2022年4月在我院住院治疗的急性缺血性脑卒中(发病时间窗在4.5 h内)患者,共纳入124例患者,其中男性87例,女性37例,平均年龄(63.20 ± 11.99)岁。所有入组

患者的病历应详细记载病史、常规化验及影像学检查结果。

1.1.1 病例入选标准 (1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准,经影像检查证实为脑梗死的患者;(2)发病4.5 h内,无rt-PA静脉溶栓禁忌;(3)无血液病、感染性疾病、肿瘤等重大疾病依据;(4)同意参加该试验,并在知情同意书上签字确认;(5)完成90 d电话随访、门诊复诊或住院复查者。

1.1.2 排除标准 (1)临床确诊急性脑梗死因时间窗内经评估风险未接受rt-PA静脉溶栓者;(2)合并其他系统严重疾病的患者(心、肝、肾功能不全,肿瘤、外伤等),类似药物过敏者及病情严重危及生命者;(3)不能完成随访者。

1.2 病例分组 依据不同治疗方案随机分为实验组(rt-PA静脉溶栓+依达拉奉右莰醇注射液组)和对照组(rt-PA静脉溶栓组)。

1.3 用药方案 所有入组患者rt-PA静脉溶栓

收稿日期:2023-07-10;修订日期:2023-09-06

作者单位:(1. 松原吉林油田医院,吉林 松原 138000;2. 吉林大学第一医院二部,吉林 长春 130031)

通信作者:靳颖, E-mail: lcy8943@163.com

治疗方案均采用0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg)静脉滴注,其中10%在最初1 min内静脉推注,其余持续滴注1 h;溶栓后24 h行影像学检查排除颅内出血,常规加用抑制抗血小板聚集治疗。实验组确定静脉溶栓前,等待化验过程中及早给予依达拉奉右莪醇注射液15 ml加入100 ml生理盐水稀释后静脉滴注,30 min滴完,每天2次,连续治疗14 d。对照组:常规应用改善循环及脑保护药物。

1.4 疗效评定与观察内容 所有入组患者用药前进行NIHSS评分和mRS评分,溶栓后24 h、14 d再次进行NIHSS评分,溶栓后90 d通过电话随访及门诊复诊、部分患者住院复查评估患者NIHSS评分和mRS评分变化,并观察治疗期间有无药物相关的肝肾功能损伤等不良反应发生。

溶栓后14 d根据第4届脑血管病学术会议制定的脑卒中后疗效标准:(1)痊愈,NIHSS评分减少91%~100%;(2)显效,NIHSS评分减少46%~90%;(3)有效,评分NIHSS减少18%~45%;(4)无效,评分NIHSS未减少<18%或增加。痊愈+显效+有效为总有效。

1.5 统计学方法 应用SPSS 24.0软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,差异比较采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,差异比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 界定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较 本研究共纳入2020年11月—2022年4月我院收治的缺血性脑卒中患者124例,其中实验组入组62例,对照组入组62例,两组患者在基本资料比较中差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。

表1 实验组和对照组的基本资料比较

变量	实验组(n=62)	对照组(n=62)	P值
性别,男[n(%)]	43(69.40)	44(71.00)	0.844
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.65±11.88	63.45±9.98	0.056
高血压[n(%)]	46(74.20)	43(69.40)	0.549
2型糖尿病[n(%)]	18(29.00)	15(24.20)	0.542
高脂血症[n(%)]	14(22.60)	14(22.60)	1.000
冠心病[n(%)]	10(16.10)	12(19.40)	0.683
心房纤颤[n(%)]	7(11.30)	6(9.70)	0.769
吸烟史[n(%)]	40(64.50)	35(56.50)	0.358
发病时间($\bar{x}\pm s$,min)	190.68±47.35	188.98±55.19	0.855
溶栓前NIHSS评分($\bar{x}\pm s$)	8.35±3.85	8.71±4.44	0.635

2.2 两组患者治疗前后疗效对比 与对照组治疗后64.5%的总有效率相比,实验组治疗后的治疗总有效率为82.3%,明显较高($\chi^2=4.996, P=0.025$),具体数据见表2。

表2 两组患者治疗前后疗效对比(n,%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
实验组	62	28	15	11	82.3*
对照组	62	26	12	22	64.5

与对照组相比 * $P<0.05$

2.3 两组治疗前后评分比较 溶栓后24 h、14 d两组间NIHSS评分对比,对照组明显高于实验组,差异对比具有统计学意义($P<0.05$);溶栓后90 d两组间NIHSS评分和mRS评分对比,对照组明显高于实验组,差异对比具有统计学意义($P<0.05$)(见表3)。

表3 两组治疗前后评分比较($\bar{x}\pm s$)

变量	实验组	对照组	t值	P值
溶栓前NIHSS评分	8.35±3.85	8.71±4.44	0.476	0.635
溶栓前mRS评分	3.55±1.04	3.61±1.16	0.326	0.745
溶栓后24 h NIHSS评分	5.40±3.82	7.26±4.43	2.491	0.014
溶栓后14 d NIHSS评分	4.14±3.44	5.85±3.93	2.563	0.012
溶栓后90 d NIHSS评分	0.57±0.99	3.44±3.19	6.600	<0.001
溶栓后90 d mRS评分	0.57±0.83	2.30±2.02	6.110	<0.001

2.4 两组患者神经功能恶化情况比较 溶栓后24 h内,溶栓后早期神经功能恶化例数:实验组1例,对照组8例,差异比较有统计学意义($P<0.05$);两组均未出现溶栓后出血;90 d内对照组死亡例数为3例,实验组死亡例数为1例,均与卒中加重相关;90 d内无复发病例(见表4)。

表4 两组患者神经功能恶化情况对比

变量	实验组	对照组	P值
24 h早期功能恶化人数	1	8	0.048
死亡人数	1	3	0.309

2.5 两组患者治疗前后安全性比较 所有入组患者在治疗过程中未出现发热、皮疹、胸闷、恶心、头痛等不良反应。两组患者治疗后肝肾功化验较前无明显变化,无统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中治疗的关键在于早期血管再通,阿替普酶静脉溶栓和血管内机械取栓是目前公认的有效再通方式。阿替普酶可诱导纤溶酶原转化为纤溶酶,有效溶解血栓^[8],但对脑缺血尤其是脑缺血再灌注过程中产生的氧自由基、炎症级联反应无效,亟需探讨多元化卒中治疗方案。依达拉奉是强

效自由基清除剂和抗氧化剂,容易通过血脑屏障,快速阻断缺血的级联反应,抑制细胞凋亡和神经毒性,从而促进神经功能的恢复,其疗效已得到临床证实^[9-12]。有研究表明,依达拉奉可能通过抑制血小板、血浆成分和白细胞产生活性氧来增强阿替普酶介导的溶栓作用^[13]。右莰醇是一个广谱的抗炎分子,能抑制脑缺血再灌注导致的炎症反应,正向调节GABAR功能,抑制谷氨酸兴奋性毒性,保护血脑屏障,调节中枢兴奋性^[14,15]。依达拉奉右莰醇注射用浓溶液协同作用,突破了以往药物治疗靶点方面的单一性,可更加全面和有效地发挥神经保护作用。

本研究针对发病4.5 h内急性脑梗死患者在行rt-PA静脉溶栓前,院内等待化验结果回报过程中及早应用依达拉奉右莰醇注射液治疗,并长期静点2周,与单纯rt-PA静脉溶栓患者进行比较,通过多个时间点的NIHSS评分进行评价,结果提示实验组评分变化更显著,且从溶栓后24 h开始评分差异具有统计学意义,证实阿替普酶溶栓患者超早期联合应用依达拉奉右莰醇注射液,起效快,临床效果更显著。溶栓后90 d实验组NIHSS评分和mRS评分明显低于对照组,差异有统计学意义,提示依达拉奉右莰醇注射液可有效改善阿替普酶溶栓患者远期预后,显著提高生活质量。本研究的疗效分析结果提示对照组总有效率为64.5%低于实验组的82.3%,两组临床效果比较差异具有统计学意义,与张黎宾研究结果^[16]相似,提示阿替普酶和依达拉奉右莰醇注射液联合用药疗效确切。

目前大多研究将脑梗死静脉溶栓后24 h内NIHSS评分较基线上升 ≥ 4 分定义为静脉溶栓后早期功能恶化(early neurological deterioration, END),与卒中患者预后不良密切相关^[17]。END发生机制尚不完全明确,可能与缺血再灌注有关^[18]。本研究实验组END人数明显少于对照组,组间对比具有统计学意义,提示早期联合应用依达拉奉右莰醇有可能降低溶栓后END发生率,考虑与依达拉奉右莰醇对抗谷氨酸兴奋性毒性、抑制炎症级联反应有关,但缺乏大规模随机对照试验证据,需要进一步验证。

综上所述,依达拉奉右莰醇联合阿替普酶溶栓对急性缺血性脑卒中患者临床效果确切,能明显促进患者的神经功能缺损恢复,改善患者的生活质量和日常生活能力,值得推广应用。由于本研究样本量较少,且取栓技术开展后纳入重症患者数目减少,存在一定的局限性,未来需多中心、更大范围患者的临床研究予以证实。

伦理学声明:本研究方案经由松原吉林油田医院伦理委员会审批(批号:LL-KSPJ-KY-2021-004),在松原吉林油田医院药物临床试验机构注册(注册号:JG-SYYTY-SN-21-001),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李春颖负责撰写论文、分析数据;靳颖、鞠东升、潘澍潇负责设计研究;朱辉负责修

改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Khetsiwe P, Masuku, Gift Khumalo, et al. The effects of COVID-19 on the rehabilitation of persons with aphasia: A scoping review[J]. S Afr J Commun Disord 2022, 69(2): 920.
- [2] Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and pre-clinical studies[J]. Exp Neurol, 2021, 335: 113518.
- [3] Dong MX, Hu QC, Shen P, et al. Recombinant tissue plasminogen activator induces neurological side effects independent on thrombolysis in mechanical animal models of focal cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158848.
- [4] Chomova M, Zitnanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion[J]. Stress, 2016, 19(4): 341-348.
- [5] Xu J, Wang Y, Wang A, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial [J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(3): 109-114.
- [6] Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone dexborneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. Stroke, 2021, 52(3): 772-780.
- [7] 王倩倩,刘斌,郭娟.依达拉奉右莰醇注射用浓溶液治疗急性脑梗死的疗效与安全性观察[J].中风与神经疾病杂志,2022, 39(4):333-335.
- [8] Dhillon S. Alteplase: a review of its use in the management of acute ischaemic stroke[J]. CNS Drugs, 2012, 26(10): 899-926.
- [9] Zhao K, Li GZ, Nie LY, et al. Edaravone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Ther, 2022, 44(12): e29-e38.
- [10] Chen C, Li M, Lin L, et al. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(4): 907-917.
- [11] Fidalgo M, Ricardo Pires J, Viseu I, et al. Edaravone for acute ischemic stroke-Systematic review with meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2022, 219: 107299.
- [12] 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.
- [13] Kikuchi K, Setoyama K, Kawahara KI, et al. Edaravone, a synthetic free radical scavenger, enhances alteplase-mediated thrombolysis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 6873281.
- [14] Chang L, Yin CY, Wu HY, et al. (+)-Borneol is neuroprotective against permanent cerebral ischemia in rats by suppressing production of proinflammatory cytokines [J]. J Biomed Res, 2017, 31(4): 306-314.
- [15] Li Y, Ren M, Wang J, et al. Progress in borneol intervention for ischemic stroke: a systematic review [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 606682.
- [16] Zhang LB, Wang DH, Zhang W, et al. The efficacy of newer neuroprotective agent edaravone dexborneol combined with alteplase on acute ischemic stroke[J]. J Neurol Sci, 2021, 429: 119663.
- [17] Yu WM, Abdul-Rahim AH, Cameron AC, et al. The incidence and associated factors of early neurological deterioration after thrombolysis: results from SITS registry [J]. Stroke, 2020, 51(9): 2705-2714.
- [18] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis: incidence, predictors, and associated factors[J]. Stroke, 2014, 45: 2004-2009.

引证本文:李春颖,鞠东升,潘澍潇,等.依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察[J].中风与神经疾病杂志, 2023,40(10):936-938.