

依达拉奉联合阿替普酶对老年急性脑梗死患者再灌注的影响

计悠扬, 王一涵, 李畅畅, 韩颖

(哈尔滨医科大学附属第一医院干部四病房, 哈尔滨 150000)

[摘要] **目的** 探讨依达拉奉联合阿替普酶对老年急性脑梗死(ACI)患者再灌注的影响。**方法** 选取老年ACI患者156例,采用随机数字表法将患者分为研究组($n=79$)与对照组($n=77$)。对照组采用阿替普酶治疗,研究组采用依达拉奉联合阿替普酶治疗,比较两组再灌注损伤、临床疗效、生化指标与药物安全性的差异。**结果** 研究组治疗总有效率(92.41%)明显高于对照组(68.83%),($\chi^2=13.951, P<0.001$)。研究组再灌注损伤发生率(2.53%)明显低于对照组(14.29%),两组差异有统计学意义($\chi^2=7.052, P=0.005$)。治疗前,两组神经元特异性烯醇酶(NSE)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、内皮素(ET)水平[(26.31 $\pm$ 4.98) μ g/L比(26.28 $\pm$ 5.02) μ g/L, (9.65 $\pm$ 1.46)nmol/mL比(9.71 $\pm$ 1.52)nmol/mL, (67.95 $\pm$ 14.28)u/mL比(67.85 $\pm$ 15.03)u/mL, (11.26 $\pm$ 1.56) μ mol/L比(11.31 $\pm$ 1.63) μ mol/L, (77.69 $\pm$ 9.01)ng/L比(77.71 $\pm$ 8.69)ng/L]比较,差异无统计学意义($t=0.037, 0.251, 0.043, 0.196, 0.014; P=0.971, 0.802, 0.966, 0.845, 0.989$)。治疗后,两组SOD水平[(109.68 $\pm$ 20.17)nmol/mL, (90.25 $\pm$ 14.36)nmol/mL]明显高于治疗前, NSE、MDA、hs-CRP、ET水平明显低于治疗前(P 均 <0.001),其中研究组SOD水平明显高于对照组, NSE、MDA、hs-CRP、ET水平明显低于对照组(P 均 <0.001)。出院后持续随访3个月,研究组死亡率(0.00%)明显低于对照组(15.58%), $\chi^2=13.338, P<0.001$ 。**结论** 依达拉奉联合阿替普酶有助于明显降低老年ACI患者再灌注损伤,改善生化指标与预后状况,且药物安全性较高。

[关键词] 脑梗死;再灌注;自由基清除剂;组织型纤溶酶原激活物;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.023

Edaravone combined alteplase on the influence of brain reperfusion for elderly patients with acute cerebral infarction Ji Youyang, Wang Yihan, Li Changchang, Han Yin (Four Ward of the Cadre, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Corresponding author: Han Yin, Email: 1373123797@126.com

[Abstract] **Objective** To study edaravone combined alteplase on the influence of brain reperfusion for elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 156 cases of elderly patients with ACI were selected, the patients were divided into research group ($n=79$) and control group ($n=77$) by using the random number table method. The control group was given alteplase treatment, the research group was given edaravone combined with alteplase treatment. The differences of reperfusion injury, clinical effect, biochemical indexes and drug safety between the two groups were compared. **Results** The total effective rate in the research group was 92.41%, which was significantly higher than that (68.83%) of the control group ($\chi^2=13.951, P<0.001$). Reperfusion injury rate in the research group was 2.53%, significantly lower than that (14.29%) of the control group ($\chi^2=7.052, P=0.005$). Before the treatment, serum neuron specific enolase (NSE), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), endothelin (ET) levels were compared between the two groups with no statistically significant differences. After the treatment, SOD level was significantly higher than that of pre-therapy, the levels of NSE, MDA, hs-CRP, ET were lower than those of pre-therapy in two groups. SOD of the research group was obviously higher, and the levels of NSE, MDA, hs-CRP and ET were significantly lower than those of the control group. With continuously out-hospital following-up for 3 months, the mortality of the research group (0.00%) was significantly lower than that of the control

作者简介:计悠扬,护师,Email:jyiyoutangt@163.com

通信作者:韩颖,副主任护师,Email:1373123797@126.com

group (15.58%, $\chi^2 = 13.338, P < 0.001$). **Conclusion** Edaravone combined with alteplase can decrease reperfusion injury for elderly patients with ACI and improve biochemical indicators and prognosis with good safety.

[**Keywords**] Brain Infarction; Reperfusion; Free radical scavengers; Tissue plasminogen activator; Aged

脑缺血半暗带概念为急性脑梗死(ACI)阿替普酶静脉溶栓治疗提供了理论依据,且经大量临床文献证实,阿替普酶静脉溶栓治疗 ACI 患者有效安全^[1]。但再灌注损伤是影响溶栓治疗效果的主要因素之一,其中再灌注损伤是指缺血脑组织恢复再灌注后脑组织损伤程度骤然加重的现象^[2]。ACI 患者采用阿替普酶静脉溶栓治疗虽然可挽救缺血半暗带,但再灌注损伤可能严重影响患者的预后状况与生活质量^[3-6]。依达拉奉是广泛应用于临床的自由基清除剂,关于依达拉奉联合阿替普酶对老年 ACI 患者再灌注的影响研究较为罕见^[7]。本研究探讨依达拉奉联合阿替普酶对老年 ACI 患者再灌注的影响,旨在指导有效的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月我院老年科住院部老年 ACI 患者 156 例,采用随机数字表法分为两组。研究组 79 例,其中男 50 例,女 29 例,年龄范围 60~78 岁,年龄(68.2 ± 5.1)岁,病程范围 1~8 h 平均病程(4.26 ± 0.95)h;对照组 77 例,其中男 48 例,女 29 例,年龄范围 61~77 岁,年龄(67.9 ± 6.2)岁,病程范围 1~8 h,病程(4.31 ± 0.87)h;两组患者在性别、年龄与病程之间差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性。本研究方案经哈尔滨医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 全部患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》关于 ACI 的诊断标准^[8],年龄 ≥ 60 岁,脑血流容量(CBV) $< 1/3$ 局部脑血流流量(CBF)或正常,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9] 12~30 分,病程 < 6 h,收缩压(SBP) < 180 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),舒张压(DBP) < 100 mm Hg,意识清晰,具有静脉溶栓适应证,患者及其家属同意参加本研究试验并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准^[10] 具有脑卒中、心肌梗死既往史,药物过敏史,妊娠哺乳期妇女,合并肝肾功能障碍、心肺功能不全、严重低血糖(空腹血糖 < 2.7 mmol/L)、严重高血压、严重糖尿病、脑血管异常、脑

水肿、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、肌肉骨骼系统疾病、全身感染性疾病、大面积脑梗死、活动性出血、外伤、颅内出血与精神性疾病等患者。

1.3 治疗方法 对照组患者采用阿替普酶[Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG(德国)生产,规格 50 mg]45 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,1 h 内静脉泵注,阿替普酶 5 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,静脉注射,同时,24 h 后采用甘露醇注射液、阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素钙、胞二磷胆碱、尼莫地平、高压氧、降压、降脂、降糖、调节水电解质平衡与对症支持治疗等。研究组患者在对照组患者的基础上采用依达拉奉(国药集团国瑞药业有限公司生产,规格 20 mL:30 mg)30 mg + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,每天 2 次,7 d 为 1 个疗程。根据患者的具体状况调整合适的用药时间与用药剂量,2 个疗程后比较两组患者临床疗效,治疗后复查 CT,明确再灌注损伤情况,同时,复查血常规、肝肾功能指标与凝血功能指标。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效^[11] 对于治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 91%~100% 则评定为基本治愈;对于治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 46%~90% 则评定为显著进步;对于治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 18%~45% 则评定为有效;对于治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低 $< 18\%$ 则评定为无效;对于治疗后 NIHSS 评分较治疗前增加则评定为加重;治疗总有效率 = 基本治愈率 + 显著进步率 + 有效率。

1.4.2 生化指标 比较两组患者治疗前后血清神经元特异性烯醇酶(NSE)、血清丙二醛(MDA)、血清超氧化物歧化酶(SOD)、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血浆内皮素(ET)水平的差异,其中 NSE、SOD 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,hs-CRP 采用免疫透射比浊法检测,MDA 采用硫代巴比妥酸法检测,ET 采用放射免疫分析法检测,试剂盒购自南京森贝伽生物科技公司。

1.4.3 药物安全性 比较两组脑出血、肝功能不全、肾功能不全、凝血功能异常与死亡发生率的差异。

1.4.4 质量监控 由经严格培训的老年科主治医

师填写一般资料,由非参与本研究试验的资深医师录入与核对相关数据,避免研究试验参与者个人因素对研究结果产生的偏倚,提高研究客观性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。患者的年龄、病程与生化指标为计量资料且符合正态分布,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料的比较采用成组设计资料的 t 检验,组内比较为配对 t 检验。其余资料为计数资料,采用例(%)表示,两组间的计数资料采用 χ^2 检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的对比结果 研究组治疗总有效率明显高于对照组, $P < 0.05$,见表 1。此外,研究组与对照组再灌注损伤发生率分别为 2.53%(2/79),14.29%(11/77),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.052, P = 0.005$)。

表 1 两组临床疗效的对比结果

组别	例数	基本治愈 (例)	显著进步 (例)	有效 (例)	无效 (例)	加重 (例)	总有效 [例(%)]
对照组	77	17	23	13	15	9	53(68.83)
研究组	79	30	32	11	5	1	73(92.41)
χ^2 值							13.951
P 值							<0.001

注:总有效 = 基本治愈 + 显著进步 + 有效

2.2 两组治疗前后生化指标的对比结果 治疗前,两组 NSE、MDA、SOD、hs-CRP、ET 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,全部患者 SOD 水平明显高于治疗前,NSE、MDA、hs-CRP、ET 水平明显低于治疗前($P < 0.05$),其中研究组 SOD 水平明显高于对照组,NSE、MDA、hs-CRP、ET 水平明显低于对照组, P 均 < 0.05 。见表 2。

表 2 两组治疗前后生化指标的对比结果($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NSE($\mu\text{g/L}$)	MDA(nmol/mL)	SOD(u/mL)	hs-CRP($\mu\text{mol/L}$)	ET(ng/L)
对照组	治疗前	77	26.28 $\pm$ 5.02	9.71 $\pm$ 1.52	67.85 $\pm$ 15.03	11.31 $\pm$ 1.63	77.71 $\pm$ 8.69
	治疗后	77	16.27 $\pm$ 2.57	7.65 $\pm$ 1.76	90.25 $\pm$ 14.36	4.85 $\pm$ 1.06	61.08 $\pm$ 8.14
配对 t 值, P 值			12.823, <0.001	4.452, <0.001	6.654, <0.001	45.715, <0.001	6.669, <0.001
研究组	治疗前	77	26.31 $\pm$ 4.98	9.65 $\pm$ 1.46	67.95 $\pm$ 14.28	11.26 $\pm$ 1.56	77.69 $\pm$ 9.01
	治疗后	77	10.28 $\pm$ 2.34	5.14 $\pm$ 1.02	109.68 $\pm$ 20.17	2.31 $\pm$ 0.76	41.85 $\pm$ 7.59
配对 t 值, P 值			14.219, <0.001	19.088, <0.001	15.857, <0.001	32.469, <0.001	15.631, <0.001
两组比较 (成组 t 值, P 值)	治疗前		0.037,0.971	0.251,0.802	0.043,0.966	0.196,0.845	0.014,0.989
	治疗后		15.229, <0.001	10.932, <0.001	6.915, <0.001	17.234, <0.001	15.265, <0.001

2.3 两组药物安全性的对比结果 两组治疗后复查肝肾功能指标与凝血功能指标正常,出院后采用电话与家庭持续随访 3 个月,两组患者脑出血发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组死亡率明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

本研究结果显示,与阿替普酶治疗患者比较,依达拉奉联合阿替普酶治疗患者治疗总有效率明显增高,再灌注损伤发生率明显降低,死亡率明显降低,两者比较差异有统计学意义。治疗前两种治疗方案患者 NSE、MDA、SOD、hs-CRP、ET 水平比较差异无统计学意义,治疗后,全部患者 SOD 水平明显高于治疗前,NSE、MDA、hs-CRP、ET 水平明显低于治疗前,其中,依达拉奉联合阿替普酶治疗患者上述指标明显优于阿替普酶治疗患者。可见依达拉奉有助于明显改善老年 ACI 阿替普酶静脉溶栓治疗患者的临床疗效,降低再灌注损伤与死亡的发生风险,其可能与 NSE、MDA、SOD、hs-CRP、ET 等指标的水平干预具有紧密的关系。进一步探究其原因为:①依达拉奉具有亲脂基团与分子量小等特征,对血脑屏障具有高通透性,为发挥药物疗效奠定良好的基础,且通过发挥强有效清除自由基与抗氧化作用,抑制脂质过氧化现象,减轻脑水肿程度,避免神经细胞过氧化损害,抑制迟发性神经元死亡,进而明显改善神经功能。因此,依达拉奉可广泛应用于 ACI 患者中,且使 ACI 患者在改善临床疗效、神经功能、再灌注损伤与预后状况中获益。②hs-CRP 是肿瘤坏死因子诱导肝细胞形成的急性时相反应蛋白,其作为炎症因子而有助于准确反映炎症反应程度与脑损伤程度^[12]。依达拉奉通过有效拮抗次黄嘌呤氧化酶与黄嘌呤氧化酶的活性,促进前列环素形成,减少炎症因子 hs-CRP 生成。③SOD 是机体主要的抗

表 3 两组药物安全性的对比结果[例(%)]

组别	例数	脑出血	肝肾功能不全	凝血功能异常	死亡
对照组	77	11(14.29)	0(0.00)	0(0.00)	12(15.58)
研究组	79	9(11.39)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2 值		0.292	0.000	<0.001	13.338
P 值		0.589	1.000	1.000	<0.001

氧化物质之一,通过抗脂质过氧化,清除自由基,进而减少自由基产生,防止自由基对细胞的损伤^[13]。依达拉奉通过有效清除自由基,减少自由基合成,进而明显增加 SOD 水平。④MDA 是不饱和脂肪酸与氧自由基发生脂质过氧化的最终代谢产物,其水平改变间接提示氧自由基的含量^[14]。依达拉奉通过发挥有效的抗氧化与自由基清除作用,从而明显降低 MDA 水平。⑤ACI 患者脑组织血液灌注中断可刺激 ET 释放,再灌注损伤时 ET 再次高表达,而 ET 高水平可导致钙超载,造成血管痉挛,从而导致病情恶化^[15]。依达拉奉通过抑制白三烯表达,抑制 ET,从而发挥有效保护血管内皮细胞。⑥NSE 主要位于神经元细胞质中,当脂质过氧化时,神经细胞膜破裂,大量 NSE 释放至血液中,可作为神经细胞受损的信号指标之一^[16]。依达拉奉通过保护神经功能,进而降低 NSE 水平。

参考文献

[1] HUANG S. The influence of alteplase combined with butylphthalide on the clinical effect of cerebral infarction and inflammatory factors[J]. GAB,2017,25(4):41-43.

[2] XIAO P,ZHANG K,TAO Z, et al. Cardioprotective effect of pycnogenol in ischemic-reperfusion injury (IRI) in rats[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017,63(10):49-53.

[3] TIAN J, GUO S, CHEN H, et al. Combination of emricasan with ponatinib synergistically reduces ischemia/reperfusion injury in rat brain through simultaneous prevention of apoptosis and necroptosis[J]. Transl Stroke Res, 2017,24(1):4-8.

[4] LOGALLO N, NOVOTNY V, ASSMUS J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2017,16(10):781-788.

[5] 刘利娟,周德生,童东昌,等. 脑梗死缺血再灌注损伤

机制与内质网应激[J]. 中华中医药学刊, 2016,34(9):2217-2221.

[6] 程冉冉,李焰,周燕,等. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清 SOD、MDA 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(11):2974-2975.

[7] 张凤,邱菊,张黎明,等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能影响的临床研究[J]. 中国临床保健杂志, 2015,18(3):232-234.

[8] 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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015,48(4):246-257.

[9] BHARDWAJ A, SHARMA G, RAINA S K, et al. Advanced age and higher national institutes of health stroke scale score as predictors of poor outcome in ischemic stroke patients treated with alteplase: a study from a tertiary care centre in rural north-west India[J]. J Neurosci Rural Pract, 2017,8(2):236-240.

[10] 张榆佳,吴萍,许平,阳明. 三七总皂苷对急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后缺血再灌注损伤及出血性转化的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017,37(2):264-270.

[11] CHOI J C, KIM B J, HAN M K, et al. Utility of items of baseline national institutes of health stroke scale as predictors of functional outcomes at three months after mild ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017,26(6):1306-1313.

[12] 何义,徐丹蕾,徐云根,等. 不同剂量阿托伐他汀对急性 ST 段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入术患者血清超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2015,18(3):316-317.

[13] 王岩,张雪芳,王宇,等. 依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗脑梗死的疗效及对血液流变学、氧化酶活性的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017,32(4):477-478.

[14] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清 OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系[J]. 广东医学, 2017,38(9):1386-1389.

[15] 周毅,田学成. 氯吡格雷联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者的疗效及对血浆内皮素和血清炎症因子的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017,34(6):869-872.

[16] 崔振平. 早期康复训练对急性脑梗死患者血清 NGF、NSE、BDNF 及运动功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017,23(5):593-595.

(收稿日期:2017-11-23)