

依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂治疗脑梗死的疗效

陈 阳¹, 程英平², 李清华¹, 陈晓彬¹, 沈 燕¹, 叶 军¹

(1. 复旦大学附属浦东医院 神经内科, 上海 201300; 2. 复旦大学附属浦东医院 急诊部, 上海 201300)

[摘要] 目的: 观察依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)对脑梗死的疗效及对S100 β 、同型半胱氨酸(Hcy)和前白蛋白(PA)的表达影响。方法: 选择110例脑梗死患者, 随机分为对照组和观察组, 对照组予rt-PA溶栓治疗, 观察组在对照组的基础上予以依达拉奉治疗, 观察两组治疗后的疗效及S100 β 、Hcy和PA水平的变化。结果: 治疗后, 观察组的总有效率为78.18%, 对照组为56.36%, 两组差异有统计学意义($\chi^2 = 4.996$, $P < 0.05$); 两组的NIHSS评分, S100 β 和Hcy较治疗前明显降低($P < 0.01$), 而Barthel指数和PA水平较治疗前明显升高($P < 0.01$), 观察组上述观察指标的改善较对照组更为明显($P < 0.01$)。结论: 依达拉奉联合rt-PA治疗脑梗死疗效较好, 可能与降低S100 β 和Hcy水平, 提高机体的PA水平有关。

[关键词] 急性脑梗死; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 依达拉奉; 同型半胱氨酸

[中图分类号] R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)01-0103-03

Efficacy of Edaravone and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator on Patients with Cerebral Infarction

CHEN Yang¹, CHENG Yingping², LI Qinghua¹, CHEN Xiaobin¹, SHEN Yan¹, YE Jun¹

(1. Department of Neurology, Shanghai Pudong Hospital, Affiliated Pudong Hospital of Fudan University, Shanghai 201300, China; 2. Department of Emergency, Shanghai Pudong Hospital, Affiliated Pudong Hospital of Fudan University, Shanghai 201300, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of edaravone and recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) on patients with cerebral infarction, and its impact on S100 β , homocysteine (Hcy), prealbumin (PA). **Methods:** A total of 110 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into observation group and control group with equal number in each group. The control group was treated with rt-PA and thrombolytic therapy, the observation group was given edaravone on the basis of control group therapy. After treatment, the curative effect, S100 β , Hcy and PA levels before and after treatment were observed in each group. **Results:** After treatment, the total effective rate was 78.18% in observation group, and 56.36% in control group, the difference was statistical significant ($\chi^2 = 4.996$, $P < 0.05$). The NIHSS score, S100 β and Hcy were lower than that before treatment, ($P < 0.01$), and Barthel Index and PA level were significantly higher than that before treatment ($P < 0.01$), the reduced or elevated indexes in observation group were significantly higher than that of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The efficacy of edaravone combined with rt-PA therapy on patients with cerebral infarction were obvious, they may be related to reduce the levels of S100 β and Hcy, and improve PA levels.

[Key words] acute cerebral infarction; recombinant tissue-type plasminogen activator; edaravone; homocysteine

急性脑梗死起病急,发展快、预后较差,具有较高的致残和致死率,引起学者们的关注。现有的治疗如重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓治疗具有挽救脑缺血,降低脑损伤的作用,而依达拉奉具有清除体内自由基和抗氧化的作用,从而缓解神经损伤。本研究联合运用依达拉奉和 rt-PA 治疗急性脑梗死,疗效显著,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2010年1月~2012年6月收治的急性脑梗死的患者110例,均符合脑梗死的诊断标准。纳入标准:发病在4.5 h内,无昏睡或者昏迷等严重意识障碍者,血压控制在24/14 kPa,头颅CT已经排除脑出血者,瘫痪的肢体肌力 \leq IV级,本人或家属签署知情同意书。排除标准:有严重心、肝、肾功能障碍者,3月内有脑梗死或者心肌梗死史者,颅内动脉畸形或者动脉瘤患者,正在使用抗凝剂,或凝血酶原国际标准化比率 >1.5 ,或血小板 $<100 \times 10^9/L$,或血糖 <2.7 mmol/L者,孕妇。将患者随机分为观察组和对照组,两组均为55例。观察组男性24例,女性31例,45~80岁,平均 (62.34 ± 12.34) 岁;完全前循环梗死23例,部分前循环梗死28例,后循环梗死4例;伴高血压22例,糖尿病16例,冠心病7例,慢性支气管炎14例。对照组男性23例,女性32例,(46~80)岁,平均 (61.98 ± 11.24) 岁;完全前循环梗死21例、部分前循环梗死29例、后循环梗死5例;伴高血压21例,糖尿病18例,冠心病9例,慢性支气管炎12例。两组在年龄,性别,合并疾病方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组予0.9 mg/kg rt-PA(阿替普酶)的剂量在1~2 min内静推,剩余药物用微泵静脉维持1 h,后予以羟乙基淀粉500 mL静脉滴入,每天一次,疗程10 d,并于24 h复查头颅CT或MRI观察无出血后,予阿司匹林100 mg/d,持续服用3个月。同时予脱水,补充电解质,营养神经等对症支持治疗。观察组在对照组的基础上予依达拉奉30 mg加入生理盐水注射液100 mL中静脉滴注,每天2次,连续应用7 d。

1.2.2 标本采集和检测 所有患者于入院后第1天及治疗7 d后,抽取患者清晨空腹肘静脉血3 mL

注入含0.2 mL 3.8%枸橼酸钠的抗凝管内,标本采集后1 h内3 000 r/min,离心10 min,将血清或血浆提取后分装于0.5 mL的EP管内, -30°C 保存,1个月内检测。采用荧光偏振免疫分析法检测血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,前白蛋白(PA)采用免疫比浊法测定,S100 β 蛋白水平采用酶联免疫吸附实验测定。

1.2.3 疗效评价 治疗3个月后,采用欧洲脑卒中量表(European stroke scale,ESS)和Barthel指数(Barthel index,BI)进行疗效评价。临床治愈:ESS评分大于96分,BI为100分,可以正常参加劳动或者上班;显效:ESS评分 $>80 \sim 96$ 分,BI $>90 \sim 100$ 分,生活尚能自理;有效:ESS评分 $50 \sim 80$ 分,BI $70 \sim 90$ 分,较治疗前病情具有明显进步;无效:ESS评分 <50 分,BI <70 分,治疗后的病情未见好转甚至恶化。其中,总有效率=(临床治愈+显效+有效)/病例总数 $\times 100\%$ 。神经功能缺损的改变,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS评分),主要评价意识、语言、肢体运动感觉功能等。采用BI对日常生活能力进行评分。

1.2.4 观察指标 观察两组治疗后的疗效,及治疗前后NIHSS评分、BI、S100 β 、Hcy和PA水平的变化。

1.3 统计学方法

采用SPSS 15.0软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料用率表示,两组间率比较采用 χ^2 检验。检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效

治疗3月后,观察组的总有效率为78.18%,而对照组的总有效率为56.36%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.996, P < 0.05$)。见表1。

表1 两组脑梗死患者疗效比较

Tab.1 Efficacy comparison of both groups

组别	<i>n</i>	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	55	21	14	8	12	78.18
对照组	55	16	9	6	24	56.36

2.2 NIHSS评分和BI

治疗前两组的NIHSS评分和BI差异无统计

学意义($P>0.05$),治疗3月后,两组的NIHSS评分较治疗前明显降低($P<0.01$),而BI指数较治疗前明显升高($P<0.01$),观察组的改变较对照组明显($P<0.01$)。见表2。

表2 两组脑梗死患者治疗前后NIHSS评分和Barthel指数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of NIHSS score and Barthel index of both groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分(分)		BI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	12.35±3.65	5.68±2.04 ⁽¹⁾	36.87±12.35	79.62±16.32 ⁽¹⁾
对照组	55	11.79±4.31	7.15±2.16 ⁽¹⁾	37.65±13.64	70.26±15.36 ⁽¹⁾
<i>t</i>		0.735	3.669	0.314	3.097
<i>P</i>		0.464	0.000	0.754	0.003

⁽¹⁾与治疗前比较, $P<0.05$

2.3 S100β,Hcy 和 PA 水平

两组治疗前S100β,Hcy和PA水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗7d后两组的S100β和Hcy水平较治疗前明显降低($P<0.01$),而PA水平较治疗前明显升高,观察组的改变较对照组明显($P<0.01$)。见表3。

表3 两组脑梗死患者治疗前后S100β,Hcy和PA变化

Tab. 3 Changes of S100β,Hcy and PA in the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	S100β(U/L)		Hcy(μmol/L)		PA(次/分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55	31.65±8.67	25.64±7.65 ⁽¹⁾	21.36±6.35	8.69±1.36 ⁽¹⁾	136.58±12.35	256.37±25.64 ⁽¹⁾
对照组	55	30.98±7.65	15.68±6.35 ⁽¹⁾	20.98±5.34	15.34±2.36 ⁽¹⁾	137.49±10.46	278.65±27.65 ⁽¹⁾
<i>t</i> 值		0.430	7.430	0.340	18.106	0.417	4.382
<i>P</i> 值		0.668	0.000	0.735	0.000	0.678	0.000

⁽¹⁾与治疗前比较, $P<0.05$

3 讨论

NINDS、ECASS 和 ATLANTIS 等大型临床研究证实时间窗内溶栓的良好效益,溶栓治疗已成为 A 类证据,被各国急性脑梗塞治疗指南所推荐,具有里程碑的意义。溶栓治疗的目的是要在脑缺血导致组织坏死之前溶解血栓,再通脑血管,及时恢复脑组织的血液供应,避免缺血性级联反应引起的继发性脑损伤,从而达到减少或者避免脑功能缺损的目的^[1-2]。rt-PA 治疗脑梗死,能明显延长溶栓的时间窗和提高溶栓的疗效^[3]。在脑梗死溶栓后缺血再灌注损伤的机制中,自由基是导致脑组织损伤的重要环节,其可以造成脑细胞膜磷脂中的不饱和脂肪酸氧化,从而破坏细胞膜,导致细胞损伤^[4-5]。而依达拉奉为自由基清除剂,由于分子量小,极易通过血脑屏障,能降低急性缺血半暗带发展成梗死的几率,保护神经细胞的功能^[6]。本组研究表明观察组的总有效率为 78.18%,而对照组的总有效率为 56.36%,观察组的总疗效明显优于对照组,并且观察组的神经功能缺损评分和日常生活能力评定均明显优于对照组,说明依达拉奉联合 rt-PA

治疗急性脑梗死疗效确切。

S100β 蛋白在非神经系统破坏性疾病患者的血浆中一般不易测出,而在神经组织中含量比较丰富(如中枢神经胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞、核大胶质细胞等),故在脑组织损伤时,由于神经元,星形细胞和小胶质细胞释放 S100β 蛋白,其可以通过血脑屏障释放入血^[7]。有研究表明血浆 S100β 蛋白的浓度与急性脑梗死的病情呈正相关,并且对患者的预后判断也具有一定的价值^[8]。本研究结果显示,观察组与对照组治疗后 7 d 较治疗前明显降低($P<0.01$)。Hcy 是蛋氨酸脱甲基后形成,在体内有微量的存在。现已知 Hcy 与急性脑梗死严重程度及预后具有密切的相关性^[9]。高 Hcy 血症可以损伤血管内皮细胞,导致凝血和纤溶系统失衡,改变血小板的功能,从而导致血管平滑肌细胞发生增殖和迁移,促进脑血栓的形成^[10]。本研究结果显示,观察组与对照组治疗后 7 d Hcy 较前明显降低($P<0.01$)。PA 由肝脏合成,它为急性时相蛋白,主要反应肝脏的合成和分泌蛋白功能,半衰期仅为 1.9 d,明显短于白蛋白的

(下转第 108 页)

果,对髋关节轻微病变仍可有效检出。MRI 是断层成像的一种,利用磁共振现象获得人体电磁信号,并重建出人体信息。MRI 与 CT 有一些共同优势,比如它们都可以显示某种物理量在空间中的分布,但 MRI 可以得到任何方向的断层图像,三维图像,甚至可以得到空间-波谱分布的四维图像;另外, MRI 检查具有多平面成像及组织分辨率高等优点,可显示髋关节病滑膜炎期全部病程的病理改变,对髋关节病滑膜炎早期病变的显示敏感度更高^[10]。本研究中, MRI、CT 对髋关节病滑膜炎期关节间隙异常、骨质破坏、周围组织病变、关节囊积液、骨髓水肿检出率比较无统计学差异($P > 0.05$),提示两种检查方法均可对上述病变准确性;但 MRI 对关节软骨变化检出率显著高于 CT($P < 0.05$),表明 MRI 对髋关节病滑膜炎期判定优于 CT。

4 参考文献

- [1] 栗平, 窦蕊. 超声在发育性髋关节异常中的诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2012(8):785-786.
- [2] 张鑫. 高频超声对儿童髋关节滑膜炎的诊断价值[J].

实用医技杂志, 2012(9):928-930.

- [3] 余晓莉, 张勇, 孙梦恬. 儿童髋关节滑膜炎磁共振成像表现[J]. 郑州大学学报:医学版, 2011(5):776-777.
- [4] 张静. 健康教育在儿童髋关节滑膜炎防治中的作用[J]. 河北医药, 2011(24):3836-3837.
- [5] 万梓鸣, 李明. 儿童急性髋关节滑膜炎临床分期及治疗[J]. 重庆医学, 2010(22):3096-3097.
- [6] 李兴兰. 微波配合中药离子导入治疗髋关节滑膜炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012(16):1752-1753.
- [7] 罗小兵, 罗萍. 高频超声检查在小儿髋关节滑膜炎诊断及疗效评价中的应用[J]. 中医正骨, 2012(6):50-51.
- [8] 栗河舟, 徐嵩龄. 发育性髋关节异常的超声筛查[J]. 中华医学超声杂志, 2012(9):42-44.
- [9] 司马海娟, 李小玲. 滑膜炎汤配合牵引治疗儿童髋关节滑膜炎 83 例[J]. 中医药导报, 2012(3):91-92.
- [10] 马文龙, 陈洪干, 吴亦新, 等. 磁共振成像在诊断成人髋关节滑膜炎中的意义[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014(3):48-49.

(2015-09-17 收稿, 2015-11-24 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 105 页)

半衰期 20~26 d, 故对其检测更能敏感反映肝脏对蛋白的合成和分泌功能。当机体处于应激状态时如急性脑梗死, 创伤和感染等, 肝脏由合成血浆结构蛋白为主转变为合成急性蛋白为主^[11]。而 PA 水平较治疗前明显升高, 且观察组高于对照组($P < 0.01$)。

本组研究表明依达拉奉联合 rt-PA 治疗急性脑梗死的机理可能与 S100 β 和 Hcy 水平降低和 PA 水平升高具有一定相关性。

4 参考文献

- [1] Jeong HS, Song HJ, Kim SB, et al. A comparison of stent-assisted mechanical thrombectomy and conventional intra-arterial thrombolysis for acute cerebral infarction[J]. J Clin Neurol, 2013(2):91-96.
- [2] Kim J, Song TJ, Song D, et al. Nonrelevant cerebral atherosclerosis is a strong prognostic factor in acute cerebral infarction[J]. Stroke, 2013(7):2013-2015.
- [3] Wang HX, Shen YJ, Ye SJ, et al. Mechanically assisted intra-arterial thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2013(5):1444-1450.
- [4] 何建明, 李玉蓉, 韦英秀, 等. 急性脑梗死患者血管内皮生长因子与自由基 SOD、MDA 的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2010(12):2295-2298.

- [5] 李少明, 郑东. 依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及对自由基含量的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009(5):302-303.
- [6] Kramer C, Aguilar MI, Hoffman-Snyder C, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis in the treatment of acute middle cerebral artery infarction: a critically appraised topic[J]. Neurologist, 2011(6):346-351.
- [7] Zhang H, Kang T, Li L, et al. Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum NSE, S-100B and endothelin[J]. Curr Neurovasc Res, 2013(3):216-221.
- [8] 张旭, 江秀龙, 雷惠新, 等. 急性脑梗死患者 S-100b 蛋白的动态检测及其临床意义[J]. 卒中与神经疾病, 2007(6):350-352.
- [9] 瞿国英, 林炜炜, 戴越刚. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者传统危险因素的相关性分析[J]. 检验医学, 2013(2):102-103.
- [10] 李京华, 李江, 曹宁, 等. 急性脑梗死患者血同型半胱氨酸及胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化及意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008(4):282-284.
- [11] Kim YT, Kim JW, Kim SH. Prealbumin changes in gynecologic patients undergoing intra-abdominal surgery[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2004(1):63-64.

(2015-06-11 收稿, 2015-09-28 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅