

# 依达拉奉右莰醇治疗早期急性进展性动脉粥样硬化型脑梗死的疗效

马冬娇<sup>1</sup>, 陈国芳<sup>1</sup>, 冯尧<sup>2</sup>, 肖成华<sup>3</sup>, 王炎强<sup>4</sup>

1. 徐州医科大学徐州临床学院, 江苏 徐州 221009; 2. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221009;  
3. 徐州医科大学附属医院神经内科, 江苏 徐州 221009; 4. 潍坊医学院附属医院神经内二科, 山东 潍坊 261000

**摘要:** **目的** 探讨依达拉奉右莰醇在早期急性进展性动脉粥样硬化型脑梗死治疗中的应用及疗效。**方法** 纳入2021年6月至9月徐州市中心医院收治的140例进展性动脉粥样硬化型脑梗死、发病48 h内、未进行接受静脉溶栓治疗和血管内介入治疗的患者为对象进行回顾性研究。根据是否使用依达拉奉右莰醇注射液分为试验组( $n=64$ , 使用)和对照组( $n=76$ , 未使用), 比较两组治疗14 d后的疗效。**结果** 试验组治疗有效率87.5%, 对照组治疗有效率86.8%, 两组差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗前两组基线资料、病变部位、主要血液指标及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、mRS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ); NIHSS评分、mRS评分两组患者治疗后分别较治疗前降低( $P<0.05$ ); 但治疗后组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 依达拉奉右莰醇在丁苯酞氯化钠等药物治疗基础上未进一步促进早期急性进展性动脉粥样硬化型脑梗死患者的神经功能修复。

**关键词:** 依达拉奉, 右莰醇; 脑梗死; 动脉粥样硬化; 进展性卒中

**中图分类号:** R743.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)04-0522-04

## Efficacy evaluation of edaravone dexborneol in the treatment of early acute progressive atherosclerotic cerebral infarction

MA Dong-jiao<sup>\*</sup>, CHEN Guo-fang, FENG Yao, XIAO Cheng-hua, WANG Yan-qiang

<sup>\*</sup>The Xuzhou Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Corresponding author: CHEN Guo-fang, E-mail: cgfxdd@126.com

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of edaravone dexborneol in the treatment of early acute progressive atherosclerotic cerebral infarction. **Methods** A total of 140 patients with progressive atherosclerotic cerebral infarction who were treated in Xuzhou Central Hospital from June to September 2021, within 48 hours of onset, without intravenous thrombolysis and intravascular interventional therapy were included in the retrospective study. According to whether using edaravone dexborneol, they were divided into experimental group ( $n=64$ , used) and control group ( $n=76$ , unused), and the effects of the two groups after 14 days of treatment were compared. **Results** The effective rate was 87.5% in the experimental group and 86.8% in the control group, and the difference between two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in baseline data, lesion location, main blood indexes, NIHSS score and mRS score between two groups before treatment ( $P>0.05$ ). The NIHSS scores and mRS scores of the two groups after treatment were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups after treatment ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Edaravone dexborneol does not further promote the restoration of nerve function in patients with early acute progressive atherosclerotic cerebral infarction on the basis of drug treatment such as butylphthalide sodium chloride.

**Keywords:** Edaravone, dexborneol; Cerebral infarction; Atherosclerosis; Progressive stroke

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81870943)

脑梗死是由于脑细胞缺血坏死引发的一系列不可逆性功能损伤,动脉粥样硬化型脑梗死属于其中最常见的类型<sup>[1]</sup>。脑梗死虽然属于神经内科常见病、多发病,但仍有20%~30%患者发病后数小时至24~48 h内神经功能迅速进展,最终落下严重残疾<sup>[2]</sup>。早期神经功能恶化病理生理学尚未完全了解,血流动力学因素、血栓形成并扩展、兴奋性毒性和炎症均有可能参与上述过程<sup>[3-4]</sup>。虽然血管再通可以有效挽救可逆性缺血组织<sup>[5]</sup>,但再灌注损伤的风险很高,有效抑制卒中早期进展十分关键,依达拉奉右莰醇是最新研发的一种抗炎、抗氧化的药物<sup>[6]</sup>,本研究着重对其应用于早期急性进展性动脉粥样硬化型脑梗死进行探讨。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年6月至9月徐州市中心医院收治的140例进展性动脉粥样硬化型脑梗死(发病48 h内)、未接受静脉溶栓治疗和血管内介入治疗的患者为研究对象进行回顾性研究,根据是否使用依达拉奉右莰醇注射液(生产厂家:南京先声东元制药,批准文号:国药准字H20200007)分为试验组( $n=64$ )和对照组( $n=76$ )。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的诊断标准、TOAST分型标准;(2)在发病后48 h内入院并接受正规治疗;(3)治疗前进行颅脑CT平扫,排除出血;(4)入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\leq 10$ 分。(5)进展性卒中(END)以国内外研究常用的 $\Delta$ NIHSS $\geq 4$ (起病48 h内)定义;(6)进展后NIHSS评分 $\leq 15$ 分(均非意识障碍病例)。排除标准:(1)接受静脉溶栓治疗;(2)接受血管内介入治疗;(3)既往卒中遗留神经功能障碍,改良Rankin量表(mRS)评分 $\geq 3$ 分;(4)颅脑MRI/CT明确梗死为散在多发病灶;(5)动态心电图提示合并心房颤动;(6)心脏彩超提示心脏瓣膜病变。(7)未按时完成随访。本研究经徐州市中心医院伦理委员会批准(XZXY-LK-20210610-006)。

1.2 收集临床资料 试验组男42例、女22例,年龄50~85(65.34 $\pm$ 10.30)岁,其中基底节区、放射冠区或半卵圆中心、脑叶皮质梗死共52例,脑干梗死共12例;对照组男50例、女26例,年龄49~89(69.13 $\pm$ 10.59)岁,其中基底节区、放射冠区或半卵圆中心、脑叶皮质梗死共63例,脑干梗死13例。两组一般资料及NIHSS评分、mRS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组基线资料的比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between two groups

项目	试验组 ( $n=64$ )	对照组 ( $n=76$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别(男/女,例)	42/22	50/26	0.021	0.984
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	65.34 $\pm$ 10.30	69.13 $\pm$ 10.59	1.509	0.135
高血压(有/无,例)	38/26	54/22	2.103	0.147
糖尿病(有/无,例)	30/34	30/46	0.777	0.378
病变部位(前循环/后循环,例)	52/12	63/13	0.064	0.800
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	3.18 $\pm$ 0.87	2.77 $\pm$ 0.76	1.102	0.121
Hcy( $\mu$ mol/L, $\bar{x}\pm s$ )	15.61 $\pm$ 7.46	14.13 $\pm$ 4.74	1.652	0.105
LP-PLA2(ng/ml, $\bar{x}\pm s$ )	229.00 $\pm$ 45.58	196.68 $\pm$ 60.73	1.879	0.312
治疗前NIHSS评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	7.56 $\pm$ 1.76	7.16 $\pm$ 1.70	0.957	0.342
治疗前mRS评分(分, $\bar{x}\pm s$ )	3.59 $\pm$ 0.71	3.37 $\pm$ 0.68	1.357	0.179

1.3 治疗 对照组采用常规治疗方法,拜阿司匹林肠溶片100 mg(Bayer S.p.A,国药准字J20171021)联合硫酸氢氯吡格雷75 mg(深圳信立泰药业,国药准字H20000542) qd,阿托伐他汀20 mg(北京嘉林药业,国药准字H19990258) qn,口服;银杏内酯注射液10 mg(成都百裕制药,国药准字Z20110035)+250 ml的0.9%氯化钠溶液静脉注射每天1次;注射用血栓通(250 mg)500 mg(广西梧州制药,国药准字Z20025652)+250 ml的0.9%氯化钠溶液静脉注射每天1次;丁苯酞氯化钠注射液100 ml(石药集团恩必普药业,国药准字H20100041)静脉注射每天2次。空白0.9%氯化钠溶液100 ml,静脉注射每天2次,两瓶间隔6 h以上。在治疗期间维持正常进食(如不能正常经口进食物,对症适当肠外营养)、积极纠正血糖,适当调控血压等基础干预政策。脑水肿占位效应明显者给予甘油果糖、甘露醇降颅压治疗。在治疗过程中对于出现的其他系统病变予以相应处理。

试验组在对照组治疗基础上联合使用依达拉奉右莰醇15 ml(南京先声东元制药,国药准字H20200007)+100 ml的0.9%氯化钠溶液静脉注射每天2次。两种治疗均给予10~14 d,并且在治疗期间避免使用抗凝药物或可能影响治疗效果的其他药物。

1.4 观察指标 神经功能缺损及神经功能恢复状态评定,采用NIHSS评价患者治疗前、治疗10~14 d的神经功能缺损程度。采用改良mRS评估患者治疗前、治疗10~14 d的独立生活能力。

1.5 疗效评定 参照中华神经科学会1995年全国第四届脑血管病会议制定的脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准分为5个疗效等级。(1)基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%;(2)显著进步:NIHSS评分减少46%~90%;(3)进步:NIHSS评分减少18%~45%;(4)无变化:NIHSS评分减少或增加17%

以下;(5)恶化:NIHSS 评分增加 18%以上;(6)死亡。总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 数据采用 SPSS 17.0 进行统计分析。对于正态分布或接近正态分布的各组计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组比较用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较用配对  $t$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 双侧检验。

## 2 结果

2.1 两组 NIHSS 评分、mRS 评分比较 两组患者治疗后 NIHSS 评分、mRS 评分分别较治疗前降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组治疗前及治疗后 NIHSS 评分、mRS 评分组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.2 两组患者临床疗效比较 试验组治疗有效率 87.5%, 对照组治疗有效率 86.8%, 两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组治疗前后 NIHSS 评分、mRS 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of NIHSS score and mRS score between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NIHSS		mRS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	64	7.56 ± 1.76	4.31 ± 1.92 <sup>a</sup>	3.59 ± 0.71	2.34 ± 1.10 <sup>a</sup>
对照组	76	7.16 ± 1.76	4.21 ± 1.76 <sup>a</sup>	3.37 ± 0.68	2.21 ± 0.99 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.957	0.232	1.357	0.523
$P$ 值		0.342	0.818	0.179	0.595

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者临床疗效比较 (例)

Tab. 3 Comparison of clinical efficacy between two groups (case)

组别	例数	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	死亡	总有效率 (%)
试验组	64	0	30	26	8	0	0	87.50
对照组	76	0	32	34	10	0	0	86.84
$\chi^2$ 值								0.013
$P$ 值								0.908

## 3 讨论

脑梗死是一个复杂的病理生理过程,脑缺血损伤的病理生理机制复杂,涉及兴奋性氨基酸、钙超载、自由基、炎症反应和细胞凋亡等因素,虽然目前对脑梗死病理生理认识有了显著的进步,但仍没有一种确切的治疗方案可以完全有效的预防脑梗死的进展。超早期静脉溶栓改善血流动力学可以有效改善患者的预后<sup>[7]</sup>,“时间即大脑,时间即生命”的理念也逐渐被越来越多的人所认识,但有效时间窗内获得静脉溶栓

的比例仅占 2% ~ 5%<sup>[8]</sup>。不管是溶栓后的序贯治疗还是常规预防卒中进展均需要多位点、多角度的去干预,越来越多的证据表明炎症细胞因子在卒中后脑损伤的发病机制中起重要作用<sup>[9]</sup>。同时过度氧化应激也是早期再灌注损伤的重要因素。针对动脉粥样硬化性脑卒中,过度氧化应激诱导低密度脂蛋白转化为氧化修饰低密度脂蛋白(OX-LDL),OX-LDL 引发的一系列病理生理改变是导致动脉粥样硬化形成的关键,同时脑卒中发生后基质金属蛋白酶的激活、血脑屏障被破坏、神经元变性凋亡等过程,氧化应激亦是其中重要的机制<sup>[10]</sup>。国外报道表明,氧化应激在缺血性脑损伤后侧支循环的建立等代偿机制中也有参与<sup>[11]</sup>,抗氧化应激已成为脑梗死临床防治的重点。阿司匹林可通过阻止前列腺素来抑制血小板聚集,从而防止血栓形成和增生。此外,研究表明阿司匹林可通过抑制脑血管内皮细胞 toll 样受体(TLR)4 和核因子(NF)  $\kappa$ B 的表达进而抑制脑梗死模型小鼠的炎症反应和血管内皮细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。换句话说,阿司匹林可以通过预防血栓形成、抗炎和抑制兴奋性毒性三种机制预防脑梗死进展。现常规使用的丁苯酞即具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗血栓形成和保护线粒体等功效,同时可提升内皮细胞中一氧化氮水平,控制血管收缩,改善脑组织血液供应状态,有效抑制脑梗死的进展,改善预后<sup>[13-14]</sup>。

基于脑梗死是一种涉及多种机制的复杂疾病,现有的药物对于疾病的进展有一定改善作用,但仍不完全,笔者考虑多靶点药或多药协同可能比单靶点、单药更有效。依达拉奉作为一种氧自由基清除剂——已被证明可以通过抑制神经毒性、慢性炎症和调节内皮和神经元蛋白的表达来减轻缺血性神经元和内皮细胞损伤,同时可以抑制脑细胞过氧化,促进缓解脑缺血缺氧引起的脑组织损伤和脑水肿<sup>[15]</sup>。右莰醇已在临床前模型显示,在缺血/再灌注损伤中通过多种分子途径具有有效的神经保护作用,例如减少活性氧的产生,以及抑制半胱天冬酶相关细胞凋亡<sup>[16-17]</sup>,可以抑制炎症相关蛋白的产生或表达,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 、环氧化酶-2 和诱导型一氧化氮合酶,并防止脑损伤或损伤<sup>[16]</sup>,此外,其高渗透性可以帮助其他药物轻松穿透血脑屏障,从而更有效地发挥作用<sup>[17]</sup>。依达拉奉右莰醇是一种新型神经保护剂,以最佳比例 4 : 1 配伍<sup>[18]</sup>,被认为可以预防通过多功能细胞保护途径减轻缺血性脑损伤,包括多种兴奋性毒性、氧化性、炎症性和细胞凋亡<sup>[5]</sup>。2015 年 5 月至 2016 年 12 月,在中国 48 家医院开展多中心、随

机、双盲、对照Ⅲ期临床试验表明,依达拉奉右莰醇有效的改善了脑卒中患者90 d预后<sup>[19]</sup>。

本试验在丁苯酞注射液基础上联合依达拉奉右莰醇治疗作为试验组,经治疗后两组患者神经功能缺损程度较前均有所改善,但组间对比及总有效率对比差异均无统计学意义,两药合用疗效未见进一步的提高,分析原因:由于时间仓促入组数据有限,同时严格把控入组神经功能缺损程度等评分,入组病例早期均虽有进展但基本属于中度神经功能缺损,后期两组病例预后均好转不能完全显出依达拉奉右莰醇的疗效,建议多中心大样本加以验证。同时因为条件有限,未从生化细胞学等多角度阐明病理生理演变。另外,除了笔者所着重考虑的过度氧化应激、炎症反应等引发的再灌注损伤外可能还有其他不明原因导致了早期卒中进展。期待有更多关于依达拉奉右莰醇治疗进展性卒中的研究进一步探讨其疗效。

#### 参考文献

- [1] 李建设,车振勇,王慧敏. 大脑中脑动脉供血区急性脑梗死病灶类型与进展性脑梗死的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(5): 31-33.  
Li JS, Che ZY, Wang HM. Relationship between focal types of acute cerebral infarction in the blood supply area of middle cerebral artery and progressive cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(5): 31-33.
- [2] del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke; review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments[J]. Int J Stroke, 2012, 7(4): 321-329.
- [3] Seners P, Baron JC. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. J Neurol, 2018, 265(1): 216-225.
- [4] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94.
- [5] Yamamoto N, Terasawa Y, Satomi J, et al. Reversibility of ischemic findings on 3-tesla magnetic resonance T2\*-weighted image after recanalization[J]. J Med Invest, 2014, 61(1/2): 190-196.
- [6] Xu J, Wang YL, Wang AX, 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.
- [7] Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M, Samson Y. Clinical deterioration following middle cerebral artery hemodynamic changes after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(2): 254-258.
- [8] Roth JM. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of acute ischemic stroke[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2011, 24(3): 257-259.
- [9] Kuriakose D, Xiao ZC. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7609.
- [10] Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(5): 698-714.
- [11] Kong XY, Gong S, Su LJ, et al. Neuroprotective effects of allicin on ischemia-reperfusion brain injury [J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 104492-104507.
- [12] Wang X, Shen B, Sun DZ, et al. Aspirin ameliorates cerebral infarction through regulation of TLR4/NF-κB-mediated endoplasmic Reticulum stress in mouse model[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 479-487.
- [13] Wang S, Ma F, Huang LJ, et al. DL-3-n-butylphthalide (NBP): a promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(5): 338-347.
- [14] 王学静,刘振宇,尹丽莉.阿替普酶静脉溶栓联合丁苯酞对急性脑梗死患者的疗效及血清氧化应激水平的影响[J].中国临床研究, 2021, 34(4): 501-505.  
Wang XJ, Liu ZY, Yin LL. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase plus buphthalein on acute cerebral infarction and its influence on serum oxidative stress level[J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(4): 501-505.
- [15] 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.
- [16] da Silva Almeida JRG, Souza GR, Silva JC, et al. Borneol, a bicyclic monoterpene alcohol, reduces nociceptive behavior and inflammatory response in mice[J]. Sci World J, 2013, 2013: 808460.
- [17] Liu R, Zhang L, Lan X, et al. Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor kappaB signaling pathway [J]. Neuroscience, 2011, 176: 408-419.
- [18] Wu HY, Tang Y, Gao LY, et al. The synergetic effect of edaravone and borneol in the rat model of ischemic stroke[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740: 522-531.
- [19] Xu J, Wang AX, 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.

收稿日期:2021-09-24 编辑:王娜娜