

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.016

依达拉奉对急性缺血性脑血管病的疗效研究及机制探讨

江显萍,王启春,吴大鸿

(贵州省黔南州人民医院神经内科 558000)

摘要:目的 探讨依达拉奉对急性缺血性脑血管病的临床治疗效果,并观察其对患者血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases, MMP-9)水平的影响。方法 选取 2012 年 5 月至 2013 年 12 月在该院就诊的急性缺血性脑血管病患者 84 例,分为观察组和对照组,每组各 42 例。对照组患者进行抗血小板、调节血压和血脂、降低颅内压、改善微循环等综合治疗,观察组患者在对照组的基础上使用依达拉奉。使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和日常生活活动能力(ADL)评分对患者治疗前后神经功能和日常生活能力进行评估,并对患者治疗前后 CRP 和 MMP-9 水平进行检测,记录治疗过程中发生的不良反应。结果 观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 NIHSS 评分和 ADL 评分与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 CRP 和 MMP-9 与对照组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者不良反应发生率(7.14%)与对照组比较(4.76%),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 依达拉奉可提高急性缺血性脑血管病的临床治疗效果,降低血清 CRP 和 MMP-9 水平可能参与了其药效调节的机制通路。

关键词:急性病;脑缺血;神经系统疾病;依达拉奉;临床效果

中图分类号:R743

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)03-0334-03

Study the effect and mechanism of edaravone on acute ischemic cerebrovascular disease

Jiang Xianping, Wang Qichun, Wu Dahong

(Department of Neurology, Qiannan People's Hospital, Qiannan, Guizhou 558000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of edaravone on acute ischemic cerebrovascular disease, and to observe its effect on serum C-reactive protein (CRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) level. **Methods** Eighty four patients with acute ischemic cerebral vascular disease who were treated in our hospital during 2012 May to 2013 December were selected and divided into observation group and control group, with 42 cases in each group. The control group was treated with anti-platelet, regulating blood pressure and blood lipid, reducing intracranial pressure, improve microcirculation and other comprehensive treatment; the patients in observation group were treated with increased dose of edaravone on the basis of the control group. American national institutes of health stroke scale (NIHSS) and activities of daily living scale (ADL) were used to evaluate the neurological function and activities of daily living ability of patients before and after the treatment, the CRP and MMP-9 level were detected before and after treatment, and the adverse reaction during the treatment was recorded. **Results** After one week and two weeks after treatment, there were significant differences between treatment group and control group in the NIHSS score and ADL score ($P<0.05$), and there were significant differences between treatment group and control group in CRP and MMP-9 ($P<0.05$). There was no significant difference between treatment group and control group in the reoccurrence rate of adverse reaction (7.14% vs. 4.76%) ($P>0.05$). **Conclusion** Edaravone could improve the clinical treatment effect of acute ischemic cerebrovascular disease, and reducing serum CRP and MMP-9 level mechanism pathway might be involved in the regulation of its pharmacodynamics.

Key words: acute disease; brain ischemia; nervous system disease; edaravone; clinical effect

动脉粥样硬化是引起急性缺血性脑血管病的主要病因,易导致局部脑组织发生缺血缺氧,大量自由基产生,继发性引起脑细胞死亡,并发神经功能障碍。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种重要的促炎因子,对动脉粥样硬化的发生和发展具有重要影响。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases, MMP-9)具有消化细胞外基质的作用,加重急性缺血性脑血管病的病情。依达拉奉具有自由基清除的作用,能减轻脑组织缺血再灌注损伤^[1-3]。作者结合 2012 年 5 月至 2013 年 12 月在本院就诊的 84 例急性缺血性脑血管病患者的临床资料,探讨依达拉奉对急性缺血性脑血管病的临床治疗效果,并观察其对患者血清 CRP 和 MMP-9 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2013 年 12 月在本院就诊的急性缺血性脑血管病患者 84 例,分为观察组和对照组,每

组各 42 例。纳入标准:诊断标准符合《中国急性缺血性脑血管病诊治指南 2010》;急性缺血性脑血管病经头颅 CT 或 MRI 证实;无昏迷、恶性肿瘤、心肺肾器质性病变;无其他精神疾病;患者及家属同意,并签署知情同意书。两组患者在性别、年龄和病程等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法 对照组患者进行抗血小板、调节血压和血脂、降低颅内压、改善微循环等综合治疗,观察组患者在对照组的基础上使用依达拉奉注射液(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,批准文号:国药准字 H20130133),30 mg/次,2 次/天,静脉滴注。于治疗前、治疗 1 周后和治疗 2 周后抽取患者清晨空腹血,使用免疫比浊法进行 CRP 的检测, MMP-9 使用 MMP9-ELISA 试剂盒(上海川翔生物科技有限公司)进行检测。同时进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和

表 1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分和 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分			ADL 评分		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	42	24.83±3.15	21.82±2.63 ^a	16.02±2.16 ^a	6.84±2.41	16.96±3.17 ^a	40.39±6.72 ^a
对照组	42	24.36±3.22	22.81±2.58 ^b	18.47±2.51 ^b	6.68±2.37	11.42±2.98 ^b	33.74±5.38 ^b
<i>t</i>		0.68	1.74	4.79	0.31	8.25	5.01
<i>P</i>		0.250 4	0.042 7	0.000 0	0.379 9	0.000 0	0.000 0

^a:*P*<0.05,与治疗前比较;^b:*P*<0.05,与观察组比较。

表 2 两组患者治疗前后 CRP 和 MMP-9 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)			MMP-9(ng/mL)		
		治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	42	15.03±6.85	10.94±5.24	8.23±4.13	47.85±4.83	36.94±3.64	26.06±2.53
对照组	42	14.89±6.73	12.95±5.75	10.04±5.02	47.64±4.91	39.74±4.02	29.75±3.26
<i>t</i>		0.09	1.67	1.80	0.20	3.45	5.80
<i>P</i>		0.462 5	0.048 9	0.037 4	0.421 9	0.000 6	0.000 0

日常生活活动能力(ADL)评分。观察治疗过程中发生的不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理,计量资料符合正态分布、方差齐的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用 *t* 检验,计数资料用率表示,组间比较使用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 NIHSS 评分和 ADL 评分 观察组和对照组治疗后 NIHSS 评分有不同程度的降低,ADL 评分有不同程度的升高:观察组和对照组治疗后 1 周和治疗后 2 周 NIHSS 评分和 ADL 评分与治疗前比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05);观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 NIHSS 评分和 ADL 评分与对照组比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者治疗前后 NIHSS 评分和 ADL 评分比较见表 1。

2.2 CRP 和 MMP-9 观察组和对照组治疗后 CRP 和 MMP-9 都出现不同程度的降低。观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 CRP 和 MMP-9 与对照组比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者治疗前后 CRP 和 MMP-9 比较见表 2。

2.3 不良反应 两组患者均无严重的不良反应发生。观察组肝功能异常 1 例,四肢乏力 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 7.14%,对照组四肢乏力 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 4.76%,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.21, P=0.6447$)。

3 讨 论

急性缺血性脑血管病的患者血液循环发生异常,导致局部脑组织缺血缺氧,溶栓治疗是该类疾病常用的治疗手段,但是该类疾病具有狭窄的溶栓时间窗,溶栓治疗仅对少数患者有益^[4]。研究表明,急性缺血性脑血管病患者能产生大量的自由基,可直接损伤脑细胞,因此抗自由基治疗在急性缺血性脑血管病中具有重要意义^[5]。依达拉奉可有效通过血脑屏障,对氧和羟基基团等自由基具有较强的清除作用,可有效缓解血管内皮的损伤,抑制脑血管水肿的发生和发展,对缺血部位的神经元具有保护作用。神经元能对黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性产生抑制作用,降低炎性介质的生成^[6]。

本研究中,观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 NIHSS 评分

和 ADL 评分与对照组比较差异具有统计学意义(*P*<0.05),说明依达拉奉对急性缺血性脑血管病患者的神经功能和日常生活能力具有重要的提高作用。郭月萍等^[7]也发现依达拉奉可显著降低急性脑梗死患者 NIHSS 评分,能有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺失及生活能力缺陷。

郭景瑞等^[8]研究认为 CRP 水平升高在急性脑梗死发病及进展中发挥重要作用,可作为预测急性脑梗死严重程度及进展的相关性生化指标。CRP 是一类具有肺炎链球菌细胞壁 C-多糖结合能力的炎症时相反应蛋白,主要由肝脏和上皮细胞合成和分泌,CRP 发挥作用后的复合物能激活补体系统,产生炎性反应,是研究急性缺血性脑血管病进展的一个重要的促炎因子^[9];CRP 可以对纤溶酶原激活物抑制物的活性和表达进行调节,导致纤溶系统异常,引起血栓的形成^[10]。本研究中,观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 CRP 与对照组比较低(*P*<0.05),说明依达拉奉对急性缺血性脑血管病的临床治疗效果,可能与降低血清 CRP 水平具有一定的联系。依达拉奉通过降低 CRP 水平,减轻了急性缺血性脑血管病患者的炎症水平,使脑组织损伤降到最低。

研究表明,急性缺血性脑血管病患者存在细胞外基质破坏,维持细胞外基质完整性对该类疾病的治疗具有重要作用^[11]。基质金属蛋白酶家族能有效的降解细胞外基质,其中 MMP-9 是其家族重要成员,通过对细胞外基质的降解,使脑血管的完整性受到破坏,影响血脑屏障功能,导致脑水肿的发生,炎性因子、自由基都可以刺激 MMP-9 的合成和分泌^[12]。本研究中,观察组治疗后 1 周和治疗后 2 周 MMP-9 与对照组比较低(*P*<0.05),说明依达拉奉对急性缺血性脑血管病的临床治疗效果,可能与降低血清 MMP-9 水平具有一定的联系。依达拉奉可以清除自由基,减轻脑组织局部的炎性反应,使 MMP-9 刺激生成的因素减少,降低脑血管完整性的损伤程度,脑水肿也得到缓解,有利于患者的恢复^[13]。李国锋等^[14]研究认为依达拉奉佐治脑梗死的临床疗效确切,且能有效降低血清中 MMP-9 的表达,有效阻断 MMP-9 介导的对疾病的促进作用,临床中可以积极应用。

依达拉奉对急性缺血性脑血管病的治疗机制可能是多方面的。潘登等^[15]研究认为,依达拉奉对大鼠缺血再灌注损伤

具有一定的保护作用,可能与增加 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)的表达,减少家族细胞凋亡蛋白酶(Caspase-3)的表达有关。卢艺等^[16]研究认为,依达拉奉可以拮抗兴奋性谷氨酸诱导的细胞凋亡,对谷氨酸所致的神经干细胞损害起到保护作用。赖成虹等^[17]研究认为,依达拉奉能有效改善进展性缺血性脑卒中所致的神经功能障碍,升高患者血清红细胞生成素水平,提示依达拉奉能通过促进促红细胞生成素释放发挥其自由基清除的神经保护作用。依达拉奉可能是对多种因子发挥调节作用而产生药效。

综上所述,依达拉奉对急性缺血性脑血管病的疗效确切,调节血清 CRP 和 MMP-9 水平可能是其发挥药效的途径,可达到清除自由基、降低炎症反应和维持脑血管完整性的效果。

参考文献:

[1] Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5):1376-1379.

[2] 刘传勇,魏凯,张雄,等.血清尿酸、C 反应蛋白检测对急性脑梗死患者病情及转归的评价[J]. *中华全科医学*, 2011, 9(2):223-224.

[3] 宋来军,李和永,张才,等.依达拉奉早期应用于急性缺血性卒中的临床分析[J]. *中国卒中杂志*, 2010, 5(12):983-986.

[4] Li WL, Xu H, Hu Y, et al. Edaravone protected human brain microvascular endothelial cells from methylglyoxal-induced injury by inhibiting AGEs/RAGE/oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e76025.

[5] Okamura K, Tsubokawa T, Johshita H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates cerebral infarction and hemorrhagic infarction in rats with hyperglycemia [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(1):65-69.

[6] 王一沙,赵丽薇,郭婉姝.依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及血清超敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15(9):541-543.

[7] 郭月萍,康钧,李立,等.依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能状态的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(24):42-44.

[8] 郭景瑞,朱传英,王敏.急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白与 C3 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(44):39-41.

[9] Onodera H, Arito M, Sato T, et al. Novel effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells revealed by a proteomic approach [J]. *Brain Res*, 2013, 1534:87-94.

[10] 龚丽.依达拉奉在促进脑梗死患者神经功能恢复中的作用[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(15):55, 57.

[11] 高源,殷丽娜.依达拉奉在改善脑梗死神经功能状态中的效果观察[J]. *中国药物经济学*, 2013(2):74-76.

[12] Ueno Y, Zhang N, Miyamoto N, et al. Edaravone attenuates white matter lesions through endothelial protection in a rat chronic hypoperfusion model [J]. *Neuroscience*, 2009, 162(2):317-327.

[13] 熊兵,戴百良,刘玲荣,等.依达拉奉注射液治疗急性脑梗死对神经功能缺损和日常生活活动能力的影响[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(2):57-59.

[14] 李国锋,陈伟光.依达拉奉对脑梗死的治疗作用及对患者血清中 MMP-3 和 MMP-9 的影响[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(2):40-41.

[15] 潘登,谭军.依达拉奉对大鼠脑缺血再灌注后神经元凋亡相关蛋白 Bcl-2 及 Caspase-3 表达的影响[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(5):24-25.

[16] 卢艺,邹良玉,褚晓凡,等.依达拉奉对谷氨酸所致神经干细胞损害的保护作用[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(4):18-20.

[17] 赖成虹,张利娟,蒲永联,等.依达拉奉治疗进展性缺血性脑卒中的临床观察及其血清红细胞生成素水平的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(5):447-449.

(收稿日期:2014-08-12 修回日期:2014-10-13)

(上接第 333 页)

中国妇幼保健, 2013, 28(2):345-347.

[5] 吴汝芳.宫腔镜检查在诊断异常子宫出血中的临床价值[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(7):1088-1090.

[6] Marchetti M, Litta P, Lanza P, et al. The role of hysteroscopy in early diagnosis of endometrial cancer[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2002, 23(2):151-153.

[7] Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, et al. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI[J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 111(1):55-61.

[8] 顾广宇,侯宗萍,钱永红.宫腔镜与子宫内膜癌腹水肿瘤细胞播散相关性的分析[J]. *中国临床医学*, 2011, 18(1):82-84.

[9] 陈华,杨振华,尚红霞.两种人工流产术远期并发症临床观察[J]. *中国生育健康杂志*, 2011, 22(2):110-111.

[10] 韦静,李晶晶,吴伟英,等.宫腔组织吸引管在不孕患者中的应用[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(4):538-539.

[11] 徐利,莫西玲,陈江鸿,等.子宫内膜取样器在异常子宫出血诊断中的应用[J]. *内蒙古中医药*, 2012, 31(11):104-105.

[12] 庄丽华. S 型宫腔组织吸引管在诊断性刮宫术中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2011, 20(4):330-332.

[13] 王彦英,贺玲,王淑.细管在绝经后子宫出血诊断性刮宫术的临床应用[J]. *中国实用医刊*, 2010, 37(2):76-77.

[14] 李秋华,余敏,陈雷宁,等.围着床期子宫内膜微血管密度评价子宫内膜容受性[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(8):1365-1368.

[15] 张建民,黄受方.女性生殖道病理学[M].北京:人民军医出版社, 2009:327-330.

(收稿日期:2014-09-16 修回日期:2014-10-14)