

依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗超溶栓时间窗急性缺血性卒中临床观察

孙瑞兴 于秋晶

【摘要】 观察依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗超溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者的临床疗效。结果显示,治疗 14 d 后依达拉奉联合奥扎格雷钠组(联合治疗组)患者治疗总有效率达 92%(46/50),高于奥扎格雷钠单药治疗组的 66%(33/50; $\chi^2 = 10.780, P = 0.029$);两组患者神经功能明显改善,但联合治疗组[(8.21 ± 3.58)分]优于奥扎格雷单药治疗组[(14.60 ± 4.39)分; $t = 7.976, P = 0.000$]。提示对于超溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者,依达拉奉联合奥扎格雷钠仍可改善神经功能,临床疗效确切。

【关键词】 血小板聚集抑制剂; 安替比林(依达拉奉); 甲基丙烯酸盐(奥扎格雷钠); 脑缺血; 急性病

Clinical observation of the combined treatment of edaravone and ozagrel sodium in acute ischemic stroke beyond the thrombolytic time window

SUN Rui-xing, YU Qiu-jing

Department of Neurology, Tianjin Binhai New Area Hangu Hospital, Tianjin 300480, China

Corresponding author: SUN Rui-xing (Email: sunrx2008@sina.com)

【Abstract】 The curative effect of edaravone combined with ozagrel sodium on acute ischemic stroke beyond the time window of thrombolysis was investigated. A total of 100 patients with acute ischemic stroke beyond the time window of thrombolysis were admitted in our hospital from December 2010 to December 2012. The patients were divided into combined treatment group (N = 50) and ozagrel sodium monotherapy group (control group, N = 50). After 14 days' treatment, total effective rate of the combined treatment group (92%, 46/50) was significantly higher than that of the control group (66%, 33/50; $\chi^2 = 10.780, P = 0.029$). After treatment, the nerve function defect score was significantly improved in comparison with before treatment in both groups, but the improvement in combined treatment group (8.21 ± 3.58) was much better than that in the control group (14.60 ± 4.39; $t = 7.976, P = 0.000$). Therefore, treatment of edaravone combined with ozagrel sodium for patients with acute ischemic stroke beyond the thrombolytic time window can significantly raise the curative effect and improve the neurological function of these patients.

【Key words】 Platelet aggregation inhibitors; Antipyrene (Edaravone); Methacrylates (Ozagrel sodium); Brain ischemia; Acute disease

急性缺血性卒中是大脑血液供应出现障碍引起的脑组织缺血、缺氧,局部脑组织坏死或软化,并伴侧支循环开放导致氧自由基生成过多而产生的神经细胞损害^[1];为中老年人常见病、多发病,病残率和病死率极高,严重影响患者生活质量。目前公认的治疗方法是早期溶栓和神经保护治疗。然

而有研究证实,在脑缺血发生后的 3 小时内施行静脉溶栓治疗对所有患者均有效;而在 3~4.50 小时进行静脉溶栓治疗仅对部分患者有效;动脉溶栓治疗的有效时间窗为脑缺血后 3~6 小时,但是动脉溶栓后可以导致脑出血,从而引起更严重的损伤,因此其安全性和有效性仍受到质疑^[2-3]。而且大多数患者就医时业已超过溶栓治疗的最佳时间窗(6 小时以内),因此失去溶栓治疗的机会,难以取得较为理想的治疗效果。为使此类患者发病后亦能达到最佳临床疗效,神经保护治疗即显得尤为重要,氧

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.09.013

作者单位: 300480 天津市滨海新区汉沽医院神经内科

通讯作者: 孙瑞兴 (Email: sunrx2008@sina.com)

表 1 联合治疗组与对照组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between 2 groups

Group	N	Sex case (%)		Onset age ($\bar{x} \pm s$, year)	NIHSS ($\bar{x} \pm s$, score)	Risk factors case (%)			
		Male	Female			Hypertension	Coronary disease	Diabetes	Hyperlipemia
Control	50	26 (52.00)	24 (48.00)	61.86 \pm 10.51	18.02 \pm 1.17	21 (42.00)	8 (16.00)	14 (28.00)	7 (14.00)
Combined treatment	50	27 (54.00)	23 (46.00)	62.73 \pm 10.35	18.23 \pm 1.31	25 (50.00)	9 (18.00)	11 (22.00)	5 (10.00)
χ^2 or <i>t</i> value		0.040		0.410	0.954	1.099			
<i>P</i> value		0.841		0.682	0.800	0.777			

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

自由基清除剂为近年神经保护研究的热点,经 Sharma 等^[4]研究证实,新型氧自由基清除剂及抗氧化药物依达拉奉可有效促进急性缺血性卒中患者的神经功能恢复。2010 年 12 月-2012 年 12 月天津市滨海新区汉沽医院神经内科采用依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗发病时间超过 6 小时的急性缺血性卒中患者,均获得较好效果,结果报告如下。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)符合 2010 年中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》中的标准^[5]。(2)经头部 CT 或 MRI 检查证实为新发梗死灶。(3)发病年龄 45~80 岁。(4)发病时间 6~72 h。(5)均为首次发病。(6)表现有神经功能缺损症状与体征。(7)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 16~21 分。

2. 排除标准 (1)既往有明确的缺血性卒中病史。(2)头部 CT 或 MRI 检查提示脑出血或中枢神经系统肿瘤。(3)伴意识障碍或痴呆。(4)腔隙性梗死。(5)伴严重心、肝、肾等重要脏器或呼吸、血液系统疾病。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择 2010 年 12 月-2012 年 12 月在我院神经内科住院治疗且发病时间超过溶栓治疗时间窗的急性缺血性卒中患者共 100 例,分为依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗组(联合治疗组)和奥扎格雷钠单药治疗组(对照组)。(1)联合治疗组:50 例患者,男性 27 例,女性 23 例;发病年龄 46~77 岁,平均(62.73 \pm 10.35)岁;入院时平均 NIHSS 评分(18.23 \pm 1.31)分。脑卒中危险因素包括高血压病(25 例,50%)、冠心病(9 例,18%)、糖尿病(11 例,22%)和高脂血症(5 例,

10%)。(2)对照组:50 例患者,其中男性 26 例,女性 24 例;发病年龄 45~76 岁,平均(61.86 \pm 10.51)岁;入院时平均 NIHSS 评分(18.02 \pm 1.17)分。脑卒中危险因素为高血压病(21 例,42%)、冠心病(8 例,16%)、糖尿病(14 例,28%)和高脂血症(7 例,14%)。两组患者社会人口学特征及危险因素比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1),具有可比性。

二、研究方法

1. 药品来源 奥扎格雷钠(规格:20 mg;剂型:冻干粉针剂)由天津生物化学制药有限公司提供。依达拉奉注射液(规格:30 mg/20 ml)购自南京先声东元制药有限公司。

2. 治疗方法 两组患者入院后均予脱水降低颅内压、降血压、降血糖、调脂及维持水电解质平衡等基础治疗,并常规予阿司匹林 100 mg 口服(1 次/d)和奥扎格雷钠 80 mg 加入生理盐水 250 ml 静脉滴注(1 次/d)。联合治疗组患者在此基础上予以依达拉奉 30 mg 加入生理盐水 100 ml 静脉滴注(2 次/d),连续治疗 14 d。

3. 疗效评价 (1)神经功能缺损程度评价:分别于治疗前和治疗后 14 d 进行神经功能缺损程度评价,根据 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的神经功能缺损程度评分(NFDS)标准^[6],将临床疗效共分为 6 级。基本痊愈,神经功能缺损程度评分减少 91%~100%,病残程度 0 级;显著进步,评分减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;进步,评分减少 18%~45%;无变化,评分减少或增加 $\leq 17\%$;恶化,评分增加 $\geq 18\%$;死亡。治疗总有效率(%)=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)神经功能评价:连续治疗 14 d 后采用 NIHSS 评分对两组患者神经功能进行评价。评分减少 > 3 分或神经功能缺损症状完全消失,为疗效良

表 2 联合治疗组与对照组患者临床疗效和总有效率的比较 例(%)

Table 2. Comparison of total effective rate of clinical efficacy between 2 groups case (%)

Group	N	Effective			Invalid		Total effective rate*
		Recovery	Marked improvement	Improvement	No change	Worsening	
Control	50	7 (14.00)	16 (32.00)	10 (20.00)	11 (22.00)	6 (12.00)	33 (66.00)
Combined treatment	50	13 (26.00)	20 (40.00)	13 (26.00)	3 (6.00)	1 (2.00)	46 (92.00)

* $\chi^2 = 10.780, P = 0.029$

表 3 联合治疗组与对照组患者治疗前后 NIHSS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 3. Comparison of NIHSS score between combined treatment group and control group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, score)

Group	N	Pre-treatment	Post-treatment
Control	50	18.02 ± 1.17	14.60 ± 4.39
Combined treatment	50	18.23 ± 1.31	8.21 ± 3.58

NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表

表 4 联合治疗组与对照组患者治疗前后 NIHSS 评分的前后测量设计的方差分析表*

Table 4. Analysis of variance for measurement data of NIHSS score between 2 groups before and after treatment*

Source	SS	df	MS	F value	P value
Disposal	332.821	1	332.821	72.211	0.000
Measuring time	2693.784	1	2693.784	476.432	0.000
Disposal × measuring time	350.117	1	350.117	63.514	0.000
Differences between groups	451.692	98	4.613		
Error within group	554.100	98	5.654		

*Comparison between groups before treatment: $t = 0.845, P = 0.799$; Comparison between groups after treatment: $t = 7.976, P = 0.000$; Comparison before and after treatment of control group: $t = 5.322, P = 0.000$; Comparison before and after treatment of combined treatment group: $t = 18.585, P = 0.000$

好;评分减少 ≤ 3 分,为疗效不良。

4. 统计分析方法 本研究实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行计算与分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用两独立样本的 t 检验;两组患者治疗前后神经功能缺损程度的比较采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD- t 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

连续治疗 14 d 后,联合治疗组患者基本痊愈率为 26%(13/50),治疗总有效率为 92%(46/50),显著

高于对照组的 14%(7/50)和 66%(33/50);两组治疗总有效率比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.780, P = 0.029$;表 2)。

连续治疗 14 d 后,联合治疗组患者平均 NIHSS 评分显著下降,分别低于治疗前($P = 0.000$)和对照组($P = 0.000$;表 3,4)。

讨 论

缺血性卒中急性期,由于脑血管闭塞引起其支配区域血流量减少,引起脑组织缺血性损伤,表现为脑水肿和神经细胞死亡,进而梗死灶中心区域坏死,但周围缺血半暗带侧支循环具有代偿作用,若缺血半暗带血流量能够迅速恢复则神经细胞仍可存活并恢复功能。缺血半暗带脑血管再灌注过程中产生的大量氧自由基和级联反应,以及细胞内钙离子超载、兴奋性氨基酸增加,导致细胞毒性作用,从而进一步加重脑组织损伤^[7]。尽早恢复缺血半暗带血流灌注及保护残留神经元是急性缺血性卒中治疗成功的关键^[8],但严格的溶栓时间窗的限制亦影响了溶栓治疗的临床应用,而且许多因素均可影响急性缺血性卒中的溶栓治疗时间窗,如病情、侧支循环状态、体温、脑组织代谢率及缺血性卒中类型等^[9]。鉴于此,对于超溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者的治疗即显得尤为重要,急性期应用神经保护药物已成为治疗缺血性卒中不可或缺的救治措施。氧自由基生成增加会引起脑水肿持续加剧,导致迟发性神经功能障碍,因此在疾病早期有效清除氧自由基是治疗的关键之一^[10]。依达拉奉是一种氧自由基清除剂,容易通过血-脑脊液屏障,并被证实对脑缺血引起的损伤有保护作用,目前在日本广泛应用于急性缺血性卒中的治疗。临床研究表明,脑缺血后 72 小时内给予依达拉奉能够显著缩小梗死灶体积,而且给药后 3 个月内均有神经保护作用^[11]。依达拉奉易到达脑组织,可有效抑制脂质过

氧化反应,减轻花生四烯酸引起的脑水肿;阻止梗死灶周围缺血半暗带的扩大,抑制迟发性神经元死亡,并防止血管内皮细胞损伤,发挥抗缺血作用。临床研究表明,依达拉奉并不影响血液凝固、血小板聚集、纤维蛋白溶解和出血时间,因此不会增加出血风险^[12]。综上所述,依达拉奉可以有效保护脑神经,降低脑神经损害程度,促进神经功能恢复,提高患者日常生活活动能力,值得临床推广应用^[13]。奥扎格雷钠作为一种抗血小板聚集药物,目前在临床广泛应用^[14-15]。奥扎格雷钠是血栓素合成酶抑制剂,具有高效性和选择性,通过抑制血栓素 A₂ (TXA₂)的产生及促进前列环素(PGI₂)的生成改善二者之间的平衡关系,具有抗血小板聚集和扩张血管作用,能够抑制脑血管痉挛,增加血流量,改善大脑微循环障碍和能量代谢异常,从而促进缺血性卒中患者神经功能的恢复^[16]。二者联合应用能够分别从抑制血栓形成、保护神经元两个环节阻止缺血性卒中的病情进展,从而迅速改善患者症状与体征。

对本组患者的观察显示,对于超溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者经药物治疗后,临床症状好转、神经功能缺损程度改善,依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗组患者基本痊愈率和治疗总有效率明显升高(26%对14%,92%对66%),且高于奥扎格雷钠单药治疗组;而且神经功能改善亦显著优于奥扎格雷钠单药治疗组。提示:对于超溶栓时间窗的急性缺血性卒中患者,依达拉奉联合奥扎格雷钠可有效改善神经功能,临床疗效显著,可以作为一种联合治疗方案在临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] Mattioli L, Perfumi M. Effects of a *Rhodiola rosea* L: extract on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *J Psychopharmacol*, 2011, 25:411-420.
- [2] Taussky P, Tawk RG, Daugherty WP, Hanel RA. Medical therapy for ischemic stroke: review of intravenous and intra-arterial treatment options. *World Neurosurg*, 2011, 76(6 Suppl):9-15.
- [3] Li WZ, Hao ZL, Wu B, Liu M. Advances in thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: evidence from evidence-based medicine. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:414-416. [李卫征, 郝子龙, 吴波, 刘鸣. 急性缺血性卒中溶栓治疗进展的循证医学证据. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:414-416.]
- [4] Sharma P, Sinha M, Shukla R, Garg RK, Verma R, Singh MK. A randomized controlled clinical trial to compare the safety and efficacy of edaravone in acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neural*, 2011, 14:103-106.
- [5] Guidelines for Diagnosis and Management of Acute Ischemic Stroke Writing Group, Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and management of acute ischemic stroke in 2010. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:146-153. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43:146-153.]
- [6] The Fourth Academic Conference on Cerebrovascular Disease. Clinical neurological impairment score scale of stroke patients (1995). *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 1997, 17:313. [脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中国实用内科杂志, 1997, 17:313.]
- [7] Min YN. Curative effect of the treatment of edaravone combined with ozagrel sodium in 50 cases with acute cerebral infarction. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao Za Zhi*, 2012, 17:151-152. [闵永宁. 依达拉奉联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死 50 例疗效观察. 中国实用医药杂志, 2012, 17:151-152.]
- [8] Wang ZF. Clinical analysis of the treatment of edaravone combined with clopidogrel for cerebral infarction. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao*, 2012, 7:186-187. [王占峰. 氯吡格雷与依达拉奉联合治疗脑梗死临床分析. 中国实用医药, 2012, 7:186-187.]
- [9] He ML. The thrombolytic therapeutic plan in acute cerebral infarction. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:75-76. [贺茂林. 急性脑梗死溶栓治疗方案. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4:75-76.]
- [10] Chen SY, Huang E, Wang V, Fan YM, Ho CF, Yip PK. Improvement of clinical outcome and cerebral perfusion in a patient of atherosclerotic cerebral infarction after repetitive hyperbaric oxygen treatment: a case report and literature review. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38:375-379.
- [11] Kikuchi K, Uchikado H, Morioka M, Murai Y, Tanaka E. Clinical neuroprotective drugs for treatment and prevention of stroke. *Int J Sci*, 2012, 13:7739-7761.
- [12] Yuan JX, Wang H, Zhang ZM, Tang SJ. Clinical analysis of edaravone in the treatment of acute cerebral infarction. *Zhongguo Yi Yao Ke Xue*, 2011, 1:92-95. [袁俊兴, 王浩, 张子铭, 唐似锦. 依达拉奉治疗急性脑梗死的临床分析. 中国医药科学, 2011, 1:92-95.]
- [13] Hu JM, Zou YJ. Treatment effects of edaravone on neural function of stroke patients. *Hainan Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 18:1741-1743. [胡金梅, 邹宇洁. 依达拉奉治疗对脑卒中患者神经功能的影响. 海南医学院学报, 2012, 18:1741-1743.]
- [14] Duan YM, Wang QM, Zhou QH, Gu XH, Bao YF, Ai Q, Zhao ZH, Wu WJ, Wang L, Fang YX. Traditional Chinese medicine research on platelet volume anomaly in acute cerebral infarction. *Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2011, 9:1377-1378. [段晏明, 王绮美, 周庆华, 顾翔华, 鲍玉芳, 艾茜, 赵志华, 邬文洁, 王林, 房滢熙. 中医药对急性脑梗死抗血小板体积异常的研究现状. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9:1377-1378.]
- [15] Liu XC, Wang RQ, Lü J. Clinical observation on dual antiplatelet therapy for acute cerebral infarction with diabetes. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 14:44-45. [刘喜灿, 王润青, 吕娟. 急性脑梗死合并糖尿病双抗血小板治疗的临床观察. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14:44-45.]
- [16] Zhu XY, Qiu YB, Yang Z. Sodium ozagrel combined with edaravone for cerebral infarction: a systematic review. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi*, 2011, 11:932-939. [朱晓莺, 邱有波, 杨拯. 奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗脑梗死的系统评价. 中国循证医学杂志, 2011, 11:932-939.]

(收稿日期:2013-07-19)