

依达拉奉治疗脑出血 30 例临床分析

桑道乾, 韦道祥, 殷亮, 汪文英, 李敏, 吴国林

[摘要]目的:探讨依达拉奉治疗脑出血的效果及安全性。方法:将 60 例脑出血患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在常规治疗的基础上给予依达拉奉治疗,14 天为 1 个疗程。分别比较两组治疗前及治疗后 14 天和 28 天神经功能缺损程度(national institute of health stroke scale,NIHSS)。观察治疗组治疗前后血浆凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)和血浆纤维蛋白原(FG)的变化。结果:与对照组比较,治疗组治疗后 14 天和 28 天的 NIHSS 评分均明显低于对照组($P < 0.01$);治疗组治疗后 14 天 PT、APTT 和 FG 与治疗前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组不良事件比较差异也均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:依达拉奉治疗脑出血有效、安全。

[关键词] 脑出血;依达拉奉

[中国图书资料分类法分类号] R 743.34 **[文献标识码]** A

Edaravone for treatment of cerebral hemorrhage: Report of 30 cases

SANG Dao-qian, WEI Dao-xiang, YIN Liang, WANG Wen-ying, LI Min, WU Guo-lin

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of edaravone on intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods:** Sixty patients with ICH were randomly assigned to two groups. Thirty patients in the treatment group were given edaravone in addition to the routine therapy for 14 days and the other 30 patients were treated routinely. The degree of neurologic impairment before treatment and at 14th and 28th day after treatment was compared between the two groups by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (FG) were recorded before and after edaravone therapy in the treatment group. **Results:** The NIHSS of the treatment group was obviously lower than that of the control group ($P < 0.01$). The PT, APTT and FG had no significant change in the treatment group ($P > 0.05$). The treatment group had no more incidence of adverse drug reaction than the control group ($P > 0.05$). **Conclusions:** Edaravone is an efficacious and safe therapeutic agent for ICH.

[Key words] intracerebral hemorrhage; edaravone

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是指非外伤性脑实质内的出血,它占有住院的脑卒中患者的 10% ~ 30%,致残率和病死率均高。目前治疗方法仅限于脱水降颅压、控制血压和防治各种并发症等,本研究旨在探讨依达拉奉在治疗 ICH 中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部患者为我科 2007 年 1 ~ 12 月住院患者。所有入选患者均符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议有关脑出血的诊断标准^[1],并经头颅 CT 检查证实;且患者或其委托人知情同意。排除标准:发病超过 24 h,患者年龄 > 70 岁,出现脑疝,伴有严重心脏、肝脏、肾脏疾病或全身其他严重疾病(如恶性肿瘤)等。随机将患者分为对照组和治疗组。对照组 30 例,男 23 例,女 7 例;年龄 (56.53 ± 10.83) 岁。治疗组 30 例,男 22 例,女 8

例;年龄 (55.33 ± 9.05) 岁。两组年龄、性别和神经功能缺损评分具可比性。

1.2 治疗方法 两组均给予脱水降颅压、控制血压和防治各种并发症等治疗。治疗组另给予依达拉奉(每支 10 mg 针剂,南京产) 30 mg 加入生理盐水 100 ml 中静脉滴注,30 min 内滴完,2 次/天,共 14 天。

1.3 观察项目 神经功能缺损评分在治疗前及治疗后第 14 天、第 28 天进行。神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke survey,NIHSS)^[2]。治疗组血浆凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)和血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FG)在治疗前和治疗后 14 天进行检测。两组肝肾功能、心电图、血常规和尿常规等在治疗前和治疗后 7 天、14 天进行检测。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 神经功能缺损评分 治疗前两组患者 NIHSS

[收稿日期] 2008-03-28

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 桑道乾(1972-),男,主治医师。

评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第 14 天、第 28 天治疗组 NIHSS 评分均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$) (见表 1)。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	治疗前	治疗后 14 天 ($\bar{d} \pm s_d$)	治疗后 28 天 ($\bar{d} \pm s_d$)
对照组	30	19.07 ± 4.72	-3.27 ± 2.96	-5.67 ± 3.06
治疗组	30	18.70 ± 4.15	-6.03 ± 1.38	-9.60 ± 1.94
t	—	0.32	4.63	5.94
P	—	>0.05	<0.01	<0.01

2.2 治疗组治疗前与治疗后 14 天 PT、APTT 和 FG 变化比较 差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 治疗组治疗前后 PT、APTT 和 FG 变化比较($n = 30$; $\bar{x} \pm s$)

观察时间	PT(s)	APTT(s)	FG(μ/L)
治疗前	13.47 ± 1.45	34.29 ± 2.92	3.16 ± 0.82
治疗后 14 天	13.47 ± 1.27	34.24 ± 2.54	3.15 ± 0.79
$\bar{d} \pm s_d$	0.00 ± 0.92	-0.05 ± 1.02	-0.01 ± 0.22
t	0.00	0.27	0.25
P	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 不良事件 轻微转氨酶升高治疗组 2 次, 对照组 1 次; 轻微肌酐升高治疗组 2 次, 对照组 2 次, 均未影响治疗。两组比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.00$ 和 $\chi^2 = 0.27$, $P > 0.05$)。两组均未发生白细胞和血小板降低事件, 未发生严重肝肾功能损害, 也未出现明显心率失常事件。

3 讨论

脑出血后, 新鲜出血灶中心是血液或血凝块(坏死层), 周围是坏死脑组织并含有点、片状出血(出血层), 再外周为明显水肿、淤血脑组织(海绵层)并形成占位效应。继发性损伤是造成神经功能缺损的主要原因。引起继发性损伤主要因素有自由基大量增加、血肿周围的炎性反应、过量的铁产生和细胞凋亡等。其中自由基造成的脑损害成为近年研究的热点。

脑出血时, 由于占位效应造成血肿周围形成缺血半暗带, 启动次黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶等反应系统产生大量氧自由基; 炎性反应产生大量氧自由基; 另外, 红细胞崩解释放出的铁离子和脑组织中丰富的铁也引发大量氧自由基的生成。自由基损伤的主要病理机制是引发脂质过氧化反应^[3]。脑组织脂

质丰富, 因此, 脑对氧自由基损伤特别敏感。自由基攻击细胞膜, 改变细胞膜的通透性, 开启电压依赖性钙通道, 促使兴奋性神经递质谷氨酸和天门冬氨酸的释放, 开启受体依赖性通道, 使细胞外钙离子内流。膜上的 $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -ATP 酶失活, 使细胞内的 Na^+ 升高, Na^+ - Ca^{2+} 交换增强, 细胞内 Ca^{2+} 超载。自由基引发脂质过氧化, 造成脂质-脂质交联、蛋白-蛋白交联、脂质-蛋白交联、蛋白-胶原交联, 使神经元丧失了功能。因此, 有必要对 ICH 患者进行抗氧化治疗。

依达拉奉是一种新型自由基清除剂, 是分子量为 174.20 的亲脂性基团, 血脑屏障的通透率 60%。静脉给药后不仅可以有效地捕捉和清除氧自由基、阻断和抑制自由基引发的氧化反应、过氧化反应和脂质过氧化反应, 还能抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性, 降低羟自由基的浓度, 并抑制迟发性神经元死亡^[4,5]。依达拉奉可以促进抗凋亡基因 Bcl-2 和 Hsp-70 的表达, 具有脑保护作用^[6]。Nakamura 等^[7]通过动物实验证明依达拉奉可减弱 ICH 诱发的脑水肿、神经功能缺损、氧化损伤, 而且可减弱铁和凝血酶诱导的脑损伤。本研究表明, 依达拉奉能有效改善 ICH 患者的神经功能缺损, 且对凝血系统无影响, 也无明显其他不良反应。因此, 依达拉奉是一种有效、安全的治疗 ICH 的药物, 值得推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 中华神经科学会. 脑血管疾病分类、诊断要点、神经功能缺损评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-383.
- [2] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [3] Demerlé-Pallardy C, Gillard-Roubert V, Marin JG, et al. In vitro antioxidant neuroprotective activity of BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(5): 2079-2086.
- [4] Tomatsuri N, Yoshida N, Takaqi T, et al. Edaravone, a newly developed radical scavenger, protects against ischemia-reperfusion injury of the small intestine in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(1): 105-109.
- [5] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI2186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(3): 222-229.
- [6] 尹琳, 邱晓峰, 常素杰, 等. 依达拉奉对大鼠脑血肿周围组织丙二醛热休克蛋白-70 及 Bcl-2 基因表达影响的研究[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(4): 585-587.
- [7] Nakamura T, Kuroda Y, Yamashita S, et al. Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2008, 39(2): 463-469.