

# 依达拉奉对重组组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死病人期间氧自由基的清除作用

赵文婷, 刘路然

**[摘要]** **目的:** 观察依达拉奉治疗对重组组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死病人期间氧自由基的清除作用。 **方法:** 选择 60 例急性脑梗死病人, 随机分为观察组和对照组, 每组 30 例, 所有病人都接受脑梗死常规治疗和重组组织纤溶酶原激活剂治疗, 在此基础上观察组加用依达拉奉治疗。分别于治疗前后测定病人血清中羟基自由基 (OH)、一氧化氮 (NO)、过氧化脂质 (PLO)、过氧化物歧化酶 (SOD)、晚期氧化蛋白产物 (AOPP) 及丙二醛 (MDA) 的含量, 并采用日常生活能力缺损评分 (ADL) 评定病人日常生活能力, 采用神经功能缺损评分 (NIHSS) 量表评定神经功能缺损情况。 **结果:** 治疗前 2 组 OH、NO、PLO、SOD、AOPP、MDA 水平和 ADL、NIHSS 评分差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 2 组 OH、NO 及 PLO 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ), 且观察组病人的血清 OH、NO 及 PLO 水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。治疗后, 2 组病人血清中的 SOD、AOPP 及 MDA 水平均明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ), 且观察组病人的血清 SOD、AOPP 及 MDA 水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。治疗后 2 组病人的 ADL 评分均较治疗前明显增高 ( $P < 0.01$ ), 且观察组的评分明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 而 NIHSS 评分均有降低 ( $P < 0.01$ ), 且观察组的评分明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。 **结论:** 在重组组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死病人的同时加用依达拉奉更能够有效清除氧自由基含量, 减少氧化应激损伤, 改善病人日常生活能力。

**[关键词]** 脑梗死; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 自由基清除剂; 依达拉奉

**[中图分类号]** R 743.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.08.009

## Scavenging effect of edaravone on oxygen free radical in acute cerebral infarction patients treated with recombinant tissue plasminogen activator

ZHAO Wen-ting, LIU Lu-ran

(Department of Neurology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang 150000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the scavenging effects of edaravone on oxygen free radical in acute cerebral infarction patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. **Methods:** Sixty patients with acute cerebral infarction were randomly divided into the observation group and control group (30 cases each group). All patients were treated with routine treatment method of cerebral infarction combined with recombinant tissue plasminogen activator, and the observation group were additionally treated with edaravone. The serum levels of Hydroxyl radical (OH), nitric oxide (NO), lipid peroxide (PLO), peroxide dismutase (SOD), advanced oxidative protein product (AOPP) and malondialdehyde (MDA) in two groups were measured before and after treatment. The daily living ability and neurological deficit in two groups were evaluated using ADL and NIHSS. **Results:** Before treatment, the differences of the levels of OH, NO, PLO, SOD, AOPP, MDA, ADL and NIHSS scores between two groups were statistically significant before treatment ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of OH, NO and PLO in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the serum levels of OH, NO and PLO in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the serum levels of SOD, AOPP and MDA in two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.01$ ), and the serum levels of SOD, AOPP and MOD in observation group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the ADL scores in two groups significantly increased compared before treatment ( $P < 0.01$ ), and the ADL score in observation group were significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the NIHSS scores in two groups decreased compared before treatment ( $P < 0.01$ ), and the NIHSS score in observation group were significantly lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The recombinant tissue plasminogen activator combined with edaravone in the treatment of acute cerebral

infarction can effectively scavenge oxygen free radical, reduce oxidative stress injury, and improve daily living ability.

**[Key words]** cerebral infarction; recombinant tissue plasminogen activator; free radical scavenger; edaravone

[收稿日期] 2019-04-30 [修回日期] 2019-07-20

[基金项目] 黑龙江省科技计划项目 (GC12306-3)

[作者单位] 哈尔滨医科大学附属第四医院 神经内科, 黑龙江 哈尔滨 150000

[作者简介] 赵文婷 (1988-), 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 刘路然, 博士研究生, 副主任医师。E-mail: Liuluran@sina.com

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是目前老年人常见的脑血管疾病, 多由于脑组织局部供

血不足导致缺血缺氧坏死而出现神经功能缺损,其致残、致死率均较高,给社会和病人家庭造成了严重的经济负担<sup>[1-2]</sup>。近期报道<sup>[3-4]</sup>发现,氧自由基是早期急性脑梗死缺血再灌注损伤加重的主要原因。依达拉奉能够有效清除体内增加的毒性氧自由基,是一种新型自由基清除剂<sup>[5]</sup>;相关研究<sup>[6]</sup>已证实该药对改善急性脑梗死的神经功能缺损有较好的治疗作用。本研究选取 60 例急性脑梗死病人,均接受脑梗死常规治疗和重组组织纤溶酶原激活剂治疗,在此基础上观察组加用依达拉奉治疗,旨在观察依达拉奉对重组组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死病人期间氧自由基的清除作用。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 自 2016 年 9 月至 2018 年 9 月随机选取我院收治的急性脑梗死病人 60 例,所有研究对象均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[7]</sup>中静脉溶栓适应证,无禁忌证。随机分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组中男 14 例,女 16 例,年龄(50.3 ± 11.3)岁;TOAST 病因分型:大动脉粥样硬化型 13 例,心源性栓塞型 8 例,小动脉闭塞型 6 例,其他明确病因型 3 例;梗死灶面积按最大直径,分为大面积者(>5 cm)10 例,中面积者(3~5)cm 12 例,小面积者(1.6~3)cm 8 例;对照组男 13 例,女 17 例,年龄(50.1 ± 11.2)岁,TOAST 分型:大动脉粥样硬化型 11 例,心源性栓塞型 9 例,小动脉闭塞型 7 例,其他明确病因型 2 例,不明病因型 1 例;梗死灶面积按最大直径,分为大面积者(>5 cm)10 例,中面积者(3~5)cm 13 例,小面积者(1.6~3)cm 7 例。2 组病人在一般资料、TOAST 分型及梗死灶面积等方面均具有可比性。

本研究经我院医学伦理委员会批准后,所有病人都无该次治疗的禁忌证,且近期内未服用过其他抗生素类药物。所有研究对象本人及家属均对本治疗知情并签署了同意书。

1.2 治疗方法 所有研究对象均接受急性脑梗死的常规治疗:维持血压稳定、抗血小板聚集、脱水等;且 2 组病人给予重组纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗:按病人体质量取 0.9 mg/kg,最大剂量 90 mg,总剂量的 10% 先从静脉推入,剩余剂量在随后 60 min 持续静脉滴注,并于 1 d 后复查 CT 排除颅内出血后服用阿司匹林。观察组在此基础上联合依达拉奉(南京先声东元制药有限公司,国药准字 H20050280)治疗,将依达拉奉 30 mg 溶于

0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,2 次/日,治疗 14 d。

1.3 观察指标 分别于治疗前后抽取静脉血 2 mL,离心后分离血清待检。(1)氧自由基指标测定:通过自由基测试盒测定,其指标包括羟基自由基(OH)、一氧化氮(NO)及过氧化脂质(PLO);(2)氧化应激指标:采用酶联免疫吸附法测定,具体包括血清过氧化物歧化酶(SOD)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)及丙二醛(MDA);(3)神经功能缺损情况:采用神经功能缺损评分(NIHSS)量表,分值越小,则损伤越轻微;(4)生活能力评价:采用生活能力评分(ADL)量表,分值越大,则恢复越好。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验和  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

2.1 2 组病人氧自由基指标比较 治疗前病人血清中的 OH、NO 及 PLO 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组 OH、NO 及 PLO 水平均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ),且观察组病人的血清 OH、NO 及 PLO 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 2 组病人治疗前后 OH、NO 及 PLO 水平比较(nmol/mL)

分组	<i>n</i>	OH	NO	PLO
治疗前				
对照组	30	113.02 ± 3.27	39.24 ± 3.35	51.35 ± 3.35
观察组	30	112.24 ± 3.82	40.52 ± 3.52	50.42 ± 3.41
<i>t</i>	—	0.83	1.44	1.06
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	30	56.87 ± 3.32**	21.74 ± 1.05**	18.24 ± 2.65**
观察组	30	37.27 ± 3.76**	12.26 ± 1.98**	10.82 ± 2.94**
<i>t</i>	—	21.40	23.17	10.26
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

组内比较\*\* $P < 0.01$

2.2 2 组病人治疗前后 SOD、AOPP 及 MDA 水平比较 治疗前病人血清中的 SOD、AOPP 及 MDA 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,2 组 SOD、AOPP 及 MDA 水平均明显低于治疗前( $P < 0.01$ ),且观察组病人的血清 SOD、AOPP 及 MDA 水平明显低于对照组( $P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 2 组病人 ADL 及 NIHSS 评分比较 治疗前病人 ADL 及 NIHSS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,2 组 ADL 评分水平均明显高于治疗前( $P < 0.01$ ),NIHSS 评分均低于治疗前( $P <$

0.01),且观察组 ADL 评分明显高于对照组( $P < 0.01$ ),而 NIHSS 评分明显低于对照组( $P < 0.01$ )(见表3)。

表2 2组病人治疗前后 SOD、AOPP 及 MDA 水平比较

分组	n	SOD/(U/mol)	AOPP/(umol/L)	MDA/(umol/L)
治疗前				
对照组	30	177.52 ± 26.64	111.45 ± 12.08	9.38 ± 1.15
观察组	30	178.21 ± 27.22	112.56 ± 11.57	9.41 ± 1.21
t	—	0.09	0.36	0.09
P	—	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后				
对照组	30	151.16 ± 17.54**	90.76 ± 9.15**	7.65 ± 0.95**
观察组	30	116.87 ± 16.78**	75.06 ± 7.28**	5.80 ± 0.74**
t	—	7.73	7.35	8.41
P	—	<0.01	<0.01	<0.01

组内比较\*\* $P < 0.01$

表3 2组病人 ADL 及 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ;分)

分组	n	ADL 评分	NIHSS 评分
治疗前			
对照组	30	28.54 ± 4.26	21.72 ± 2.66
观察组	30	27.61 ± 4.35	22.61 ± 2.27
t	—	0.84	1.39
P	—	>0.05	>0.05
治疗后			
对照组	30	51.13 ± 6.23**	11.14 ± 1.54**
观察组	30	40.87 ± 7.79**	16.85 ± 2.28**
t	—	5.63	11.37
P	—	<0.01	<0.01

组内比较\*\* $P < 0.01$

### 3 讨论

由于颅内动脉血栓引起血液不畅而导致脑细胞急性缺血、缺氧坏死,从而影响机体功能失常的疾病,称为急性脑梗死<sup>[8]</sup>。rt-PA 是早期治疗急性缺血性脑卒中的重要方法,可缓解疾病恶化,但是 rt-PA 的局限性在于要在 4 h 内进行尽早治疗才可以得到有效治疗,而时间过长会出现缺血再灌注损伤,加重炎症反应<sup>[9-10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>报道,急性脑梗死治疗中应用依达拉奉可减少脑再灌注损伤,起到防止再次梗死、保护神经系统功能的作用。依达拉奉是一种氧自由基清除剂,可通过刺激生成前列环素清除氧自由基,抑制脑组织中的氧化应激反应,达到保护脑细胞的作用<sup>[12]</sup>。因此本研究通过将依达拉奉与溶栓联合治疗病人进行实验,以期观察依达拉奉对 rt-

PA 治疗急性脑梗死病人期间氧自由基的清除作用。

体内常见的活性氧自由基包括 PLO、NO 和 OH 等指标,当急性脑梗死病人出现脑组织损伤时机体释放大量氧自由基,加重机体损伤<sup>[13]</sup>。AOPP 即晚期氧化蛋白产物,与氧化应激反应关系密切<sup>[14]</sup>。氧化应激反应中会出现 MDA 等脂质过氧化物的产物,其可反映体内氧自由基的产生情况<sup>[15]</sup>;SOD 是一种抗氧化酶,可以反映机体清除氧自由基的能力<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,观察组病人血清 OH、NO、PLO、SOD、AOPP 及 MDA 水平均明显低于对照组,提示急性脑梗死治疗过程中应用依达拉奉联合溶栓治疗可有效减少体内氧自由基含量,抑制氧化应激损伤,这与既往的研究结果相一致<sup>[17]</sup>。此外,研究结果还表明,经治疗后观察组病人 NIHSS 评分明显低于对照组,且 ADL 评分明显高于对照组,表明经治疗后观察组病人神经损伤功能缺损程度较对照组轻,且日常生活功能恢复情况显著优于对照组病人。

综上所述,溶栓治疗是急性脑梗死的基础治疗,但是针对发病后超过一定时间溶栓治疗可能造成脑组织缺血再灌注损伤,依达拉奉的应用可以起到强效清除氧自由基,抑制氧化应激反应,减少神经功能损伤,促进机体功能恢复的作用,值得在临床中推广应用。

### [参 考 文 献]

- [1] WEN X, WANG Y, ZHANG F, *et al.* In vivo monitoring of neural stem cells after transplantation in acute cerebral infarction with dual-modal MR imaging and optical imaging [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16):4627.
- [2] WU W, GUAN Y, XU K, *et al.* Plasma Homocysteine Levels Predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4):2510.
- [3] 王以翠. 神经节苷脂对超急性期脑梗死患者脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2015, 41(5):17.
- [4] HUA F, TANG H, WANG J, *et al.* TAK-242, an antagonist for Toll-like receptor 4, protects against acute cerebral ischemia reperfusion injury in mice [J]. *J CEREBR BLOOD F MET*, 2015, 35(4):536.
- [5] TAKENAKA K, KATO M, YAMAUTI K, *et al.* Simultaneous administration of recombinant tissue plasminogen activator and edaravone in acute cerebral ischemic stroke patients. [J]. *J STROKE CEREBROVASC*, 2014, 23(10):2748.
- [6] 疏叶华. 依达拉奉联合脑心通胶囊治疗急性脑梗死临床疗效观察 [J]. *淮海医药*, 2014, 32(5):442.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246.

(下转第 1019 页)

- [15] MARLENA W, SANGITA M, PRAMOD P, *et al.* targeting small cell lung cancer harboring mutation with PIK3CA a selective oral PI3K inhibitor PF-4989216[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(3): 631.
- [16] ZHAO Q, ZHANG B, SHAO YF, *et al.* Correlation between the expression levels of miR-1 and PIK3CA in non-small cell lung cancer and their relationship with clinical characteristics and prognosis[J]. Future Oncol, 2014, 10(1): 49.
- [17] WANG L, HU HC, PAN YJ, *et al.* PIK3CA mutations frequently coexist with EGFR/KRAS mutations in non-small cell lung cancer and suggest poor prognosis in EGFR/KRAS wildtype subgroup [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88291.
- [18] VANDERLAAN PA, RANGACHARI D, MOCKUS SM, *et al.* Mutations in TP53, PIK3CA, PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: correlation with clinical outcomes[J]. Lung Cancer, 2017, 106(4): 17.
- [19] COLLISSON EA, CAMPBELL JD, Brooks AN. Cancer genome atlas research network. comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 511(7): 543.
- [20] COSTA DB, HALMOS B, KUMAR A, *et al.* BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations[J]. PLoS Med, 2007, 4(10): 1669.
- [21] MCGRANAHAN N, FAVERO F, DE BRUIN EC, *et al.* Clonal status of actionable driver events and the timing of mutational processes in cancer evolution [J]. Sci Transl Med, 2015, 283(7): 54.
- [22] MACHADO-RUGOLO J, FABRO AT, ASCHERI D, *et al.* Usefulness of complementary next-generation sequencing and quantitative immunohistochemistry panels for predicting brain metastases and selecting treatment outcomes of non-small cell lung cancer[J]. Hum Pathol, 2019, 83(1): 177.
- [23] SULLIVAN I, PLANCHARD D. Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience[J]. Ther Adv Respir Dis, 2016, 10(6): 54.
- [24] DURUISSEAU M, BESSE B, CADRANEL J, *et al.* Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer ( IFCT-1302 CLINALK ): a French nationwide cohort retrospective study [J]. Oncotarget, 2017, 8(13): 21903.
- [25] HELLMANN MD, NATHANSON T, RIZVI H, *et al.* Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(5): 843.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 1014 页)

- [8] HUANG Y H, XIA Z X, WEI W, *et al.* The impact of leucoaraiosis on neurological function recovery in elderly patients with acute cerebral infarction: Clinical study involving 279 Chinese patients[J]. J Int Med Res, 2014, 42(3): 1223.
- [9] 郭岩, 张翠宏, 王海洋等. 伴心房颤动的急性脑梗死不同时间窗行重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的疗效观察 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2054.
- [10] KIZMAZOGLU C, AYDIN HE, SEVIN IE, *et al.* Neuroprotective Effect of Resveratrol on Acute Brain Ischemia Reperfusion Injury by Measuring Annexin V, p53, Bcl-2 Levels in Rats[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 58(6): 508.
- [11] 蒋娟莉, 张建. 急性脑梗死介入治疗后应用丁苯酞联合依达拉奉改善神经功能恢复的临床研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1884.
- [12] LEE XR, XIANG GL. Effects of edaravone, the free radical scavenger, on outcomes in acute cerebral infarction patients treated with ultra-early thrombolysis of recombinant tissue plasminogen activator [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 167: 157.
- [13] 薛小慧. 依达拉奉对急性脑梗死病人氧自由基的清除效果及神经功能的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(5): 122.
- [14] WANG Y, YUAN L, LIU P, *et al.* Delayed hyperoxic ventilation attenuates oxygen-induced free radical accumulation during early reperfusion after global brain ischemia [J]. Neuroreport, 2015, 26(3): 131.
- [15] 刘昭淑, 周霞. 早期康复训练联合依达拉奉对脑出血患者氧自由基生成、神经损伤程度的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16): 2282.
- [16] CAI J, CAO S, CHEN J, *et al.* Progesterone alleviates acute brain injury via reducing apoptosis and oxidative stress in a rat experimental subarachnoid hemorrhage model [J]. Neurosci Lett, 2015, 600(1): 238.
- [17] 陈冬丽, 汪显琪, 李江, 等. 依达拉奉联合 Rt-PA 静脉溶栓对急性脑梗死病人氧化应激及自由基的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(14): 1775.

(本文编辑 刘畅)