

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0088-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.027

依达拉奉联合叶酸、维生素 E 在急性缺血性脑卒中治疗中的效果

侯知佑¹ 胡富强² 童壮壮¹ 单莉莉¹

(1. 周口市惠济康复医院, 河南 周口 466000; 2. 新蔡县人民医院, 河南 新蔡 463500)

[摘要] 目的: 探讨依达拉奉联合叶酸、维生素 E 对急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者的治疗效果。方法: 选取 2021 年 9 月至 2022 年 6 月于周口市惠济康复医院治疗的 94 例 AIS 患者, 按随机数字表法划分成对照组和观察组, 每组 47 例。所有患者均接受抗血小板治疗、改善微循环等常规治疗, 对照组在此基础上应用叶酸、维生素 E 治疗, 观察组在对照组基础上加用依达拉奉治疗, 两组均连续治疗 2 周。比较两组患者治疗前及治疗 2 周后神经功能、血流变指标 [血浆黏度、红细胞比容 (HCT) 、血小板聚集率] 、血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、炎症因子 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 、血管内皮功能指标 [一氧化氮 (NO) 、内皮素 1 (ET-1)] 水平。结果: 治疗 2 周后, 两组患者血清 Hcy 水平及中国卒中量表 (CSS) 评分、血浆黏度、HCT 、血小板聚集率、血清 hs-CRP 、 TNF- α 、 ET-1 水平均低于治疗前, 且观察组均低于对照组; NO 水平均高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$) 。结论: 对 AIS 患者实施依达拉奉联合叶酸、维生素 E 治疗, 可明显减轻机体炎症反应, 降低血清 Hcy 水平, 改善血流变及血管内皮功能, 有效促进神经功能恢复。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 依达拉奉; 叶酸; 维生素 E; 同型半胱氨酸

[中图分类号] R 743.3 **[文献标识码]** B

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 为高发的中枢神经系统疾病, 据调查, 我国每年 AIS 新发病例占全球的 40 %, 而死亡人数占全球的 33.3 %, 该病已成为我国中老年人死亡的首因^[1-2]。动脉粥样硬化为 AIS 的重要病理基础, 研究表明, 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 参与该病动脉粥样硬化的形成、进展过程^[3]。故降低 Hcy 成为 AIS 治疗的重要策略。目前, 叶酸、维生素 E 为降低血 Hcy 水平的常用药。研究表明, 上述两药联合应用可对 AIS 患者血清 Hcy 水平起到有效下调作用, 有助于降低神经功能损伤程度^[4]。神经保护亦是 AIS 治疗的常用手段。依达拉奉为一种脑保护剂, 可通过多种途

径清除人体内自由基, 进而保护脑神经免受氧化损伤^[5]。为使患者获益最大化, 本研究尝试采用依达拉奉联合叶酸、维生素 E 对 AIS 进行治疗, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 6 月于周口市惠济康复医院治疗的 94 例 AIS 患者, 按随机数字表法划分成对照组和观察组, 每组 47 例。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过 (20210617)。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n = 47$)

组 别	性 别 / 例		年 龄 $/\bar{x} \pm s$, 岁	入院时间 $/\bar{x} \pm s$, h	病灶面积 $/\bar{x} \pm s$, cm^2	体质量指数 $/\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	合 并 症 / 例	
	男	女					高 血 压	糖 尿 病
对照组	29	18	63.29 ± 4.16	8.70 ± 2.51	8.85 ± 2.61	23.17 ± 2.34	19	8
观察组	26	21	63.71 ± 4.68	8.36 ± 2.29	8.12 ± 2.27	23.40 ± 2.59	17	9

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6] 中 AIS 的诊断标准; (2) 既往无 AIS 病史; (3) 入院时间为 6 ~ 24 h, 且经脑灌注评估明确不符合取栓指征; (4) 年龄 40 ~ 80 岁; (5) 患者

本人或其家属同意参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 短暂性脑缺血; (2) 存在其他神经系统疾病; (3) 合并严重脏器疾病; (4) 近 2 周内使用过叶酸、维生素 E、依达拉奉等药物, 或对上述药物过敏; (5) 处于昏迷状态, 或患有精神疾病。

[收稿日期] 2023-06-13

[作者简介] 侯知佑, 男, 主治医师, 主要从事神经内科工作。

1.3 方法

所有患者入院后均接受常规治疗，即静脉滴注甘露醇注射液（河南双鹤华利药业有限公司，国药准字 H41020501），每次 100 mL，3 次·d⁻¹；口服阿司匹林肠溶片（海南碧凯药业有限公司，国药准字 H46020480），100 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；口服血塞通分散片（安徽圣鹰药业有限公司，国药准字 Z20143024），100 mg·次⁻¹，3 次·d⁻¹。

在常规治疗的基础上，对照组应用叶酸片（天津力生制药股份有限公司，国药准字 H12020215），4 mg·次⁻¹，1 次·d⁻¹；口服维生素 E 胶丸（云南神威施普瑞药业有限公司，国药准字 H53020312），0.1 g·次⁻¹，1 次·d⁻¹。观察组在对照组基础上应用依达拉奉，即将 30 mg 依达拉奉注射液（江苏联环药业股份有限公司，国药准字 H2011000）加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中行静脉滴注，2 次·d⁻¹。两组患者均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标

于治疗前、治疗 2 周后观察以下指标，（1）神经功能：采用中国卒中量表（Chinese stroke scale, CSS）^[7]进行评定。CSS 评分范围为 0~45 分，得分越高，神经功能损伤越严重。（2）Hcy 检测：采集晨起空腹外周静脉血 4 mL，2600 r·min⁻¹ 转速下离心 15 min（离心半径 10 cm），取上清液，采用荧光免疫法测定血清 Hcy 水平，试剂盒购自齐一生物科技（上海）有限公司。（3）血液流变学指标检测：采用自动血流变测试仪（北京赛科希德科技股份有限公司，型号：SA-7000）检测血浆黏度、红细胞比容（hematocrit, HCT）、血小板聚集率等流变学指标。（4）血清炎症因子检测：采用酶联免疫吸附法测定血清超敏 C 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）水平，试剂盒均购自上海酶科生物科技股份有限公司。（5）血管内皮功能指标检测：分别采用硝酸还原酶法、放射免疫法测定血清一氧化氮（nitric oxide, NO）、内皮素 1（endothelin-1, ET-1）水平，试剂盒分别购自上海沪峥生物科技有限公司、上海研域化学试剂有限公司。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 Hcy 水平及 CSS 评分比较

治疗 2 周后，两组患者血清 Hcy 水平及 CSS 评分均较治疗前降低，且观察组血清 Hcy 水平及 CSS 评分均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 Hcy 水平及 CSS 评分比较

(n = 47, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血清 Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CSS 评分/分
对照组	治疗前	22.81 \pm 3.09	17.71 \pm 3.85
	治疗 2 周后	15.07 \pm 2.57 ^a	10.39 \pm 2.65 ^a
观察组	治疗前	23.49 \pm 3.37	18.36 \pm 4.59
	治疗 2 周后	12.43 \pm 2.16 ^{ab}	6.62 \pm 1.84 ^{ab}

注：Hcy—同型半胱氨酸；CSS—中国卒中量表。

与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗 2 周后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血流变指标比较

治疗 2 周后，两组患者血浆黏度、HCT、血小板聚集率均较治疗前降低，且观察组血浆黏度、HCT、血小板聚集率均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血流变指标比较 (n = 47, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血浆黏度/ $\text{mPa} \cdot \text{s}$	HCT/%	血小板聚集率/%
对照组	治疗前	1.87 \pm 0.31	56.21 \pm 6.07	49.74 \pm 6.65
	治疗 2 周后	1.56 \pm 0.27 ^c	45.16 \pm 5.39 ^c	34.21 \pm 5.14 ^c
观察组	治疗前	1.94 \pm 0.36	56.89 \pm 6.35	50.53 \pm 7.02
	治疗 2 周后	1.31 \pm 0.22 ^{cd}	40.37 \pm 4.06 ^{cd}	27.51 \pm 4.86 ^{cd}

注：HCT—红细胞比容。

与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与对照组治疗 2 周后比较，^{cd} $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗 2 周后，两组患者血清 hs-CRP、TNF-α 水平均较治疗前降低，且观察组血清 hs-CRP、TNF-α 水平均低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较 (n = 47, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	14.10 \pm 3.02	26.52 \pm 6.13
	治疗 2 周后	9.28 \pm 2.85 ^e	19.06 \pm 5.29 ^e
观察组	治疗前	14.36 \pm 3.49	27.86 \pm 6.51
	治疗 2 周后	6.74 \pm 2.21 ^{ef}	14.45 \pm 4.62 ^{ef}

注：hs-CRP—超敏 C 反应蛋白；TNF-α—肿瘤坏死因子-α。

与同组治疗前比较，^e $P < 0.05$ ；与对照组治疗 2 周后比较，^{ef} $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

治疗 2 周后，两组患者 NO 水平均较治疗前升高，ET-1 水平较治疗前降低，且观察组 NO 水平高于对照组，ET-1 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血管内皮功能比较 (n = 47, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	治疗前	46.59 \pm 6.24	106.41 \pm 14.62
	治疗 2 周后	58.21 \pm 7.45 ^g	94.27 \pm 11.30 ^g
观察组	治疗前	46.28 \pm 5.73	107.56 \pm 15.13
	治疗 2 周后	67.35 \pm 8.61 ^{gh}	82.68 \pm 9.49 ^{gh}

注：NO—一氧化氮；ET-1—内皮素 1。

与同组治疗前比较，^g $P < 0.05$ ；与对照组治疗 2 周后比较，^{gh} $P < 0.05$ 。

3 讨 论

AIS 是一种具有起病急促、病情进展迅猛、病残及病死率高等特点的脑血管病，研究表明，Hcy 是诱发该病的重要危险因子^[8]。Hcy 为机体内的一种含硫氨基酸，其水平异常增高可促进氧自由基产生，并诱导氧化应激发生，导致血管内皮受损，提高血小板黏附、聚集率，易造成血管堵塞，从而引起 AIS^[9]。叶酸为 Hcy 合成蛋氨酸的重要辅酶，参与 Hcy 代谢过程，其含量不足可致 Hcy 代谢受到影响，进而使 Hcy 在机体内大量蓄积^[10]。另据研究表明，血 Hcy 水平增高和维生素 E 中还原酶功能亦有一定关系^[11]。故通过适当补充叶酸和维生素 E，可在一定程度上下调血 Hcy 水平，阻断 Hcy 氧化应激，进而可改善患者病情。

再灌注损伤在 AIS 进展过程中发挥着重要作用，AIS 患者再灌注损伤后自由基释放量增多，自由基大量蓄积可通过诱导脂质过氧化、破坏蛋白质等作用加速神经元凋亡，导致脑组织受到持续损害^[12]。因此，清除自由基对于减轻 AIS 患者神经功能损伤，降低其病残及病死风险具有重要意义。依达拉奉为一种强效自由基清除剂，脂溶性高，易透过血脑屏障到达脑内发挥作用。该药可作用于黄嘌呤氧化酶，使其活性降低，进而可影响脑组织内白三烯的生成，致羟自由基水平下降，从而有助于减轻血管内皮损害^[13]；可抵抗脂质过氧化，降低花生四烯酸的生成量，进而可预防脑水肿；可使细胞氧化损伤受到抑制，同时能缩小脑缺血病灶面积，并阻止中性粒细胞活化，减少单态氧的释放，最终可对脑神经功能起到保护作用。郭微娟等研究指出，依达拉奉用于 AIS 治疗中，可有效调节血流变，明显减轻神经功能损伤^[14]。而目前缺乏有关依达拉奉联合叶酸、维生素 E 治疗 AIS 的研究，故为使 AIS 患者从治疗中充分获益，本研究尝试对其应用依达拉奉联合叶酸、维生素 E 治疗，结果显示，治疗 2 周后观察组血清 Hcy 水平、CSS 评分及血浆黏度、HCT、血小板聚集率均明显低于治疗前及同期对照组，血清 NO、ET-1 等血管内皮功能指标水平均优于治疗前及同期对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示采取本研究治疗方法对 AIS 患者血清 Hcy 下调作用更明显，对血流变、血管内皮功能及神经功能改善效果更显著。究其原因，本研究一方面通过自由基治疗可起到对抗脑缺血的作用，抑制缺血病灶扩张，减轻脑损伤；另一方面通过降低 Hcy 治疗可减轻氧化应激，并能降低血小板黏附、聚集率，阻止血栓产生，降低自由基生成量，进而可改善血管内皮功能，有助于脑侧支循环建立。上述两种治疗途径相互联系，相互促进，故获得的疗效更为明显。

AIS 的发生、进展过程亦有炎症反应参与。hs-CRP、

TNF- α 均为促炎因子，二者在 AIS 均处于高表达，且表达水平越高，患者神经损伤程度越严重，预后越差。因此，下调上述血清炎症因子表达水平对于降低 AIS 脑功能损伤尤为重要。在本研究中，治疗后观察组血清 hs-CRP、TNF- α 水平均明显低于治疗前及同期对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示依达拉奉联合叶酸、维生素 E 还可能通过降低血清 hs-CRP、TNF- α 水平而发挥治疗作用。

综上所述，依达拉奉联合叶酸、维生素 E 在 AIS 治疗中应用，可有效调节血流变，明显改善机体炎症状况及血管内皮功能，减轻神经功能损伤。

[参考文献]

- [1] 王岗, 方邦江, 于学忠, 等. 中国急性缺血性脑卒中西医急诊诊治专家共识院内救治解读 [J]. 中国急救医学, 2018, 38 (11) : 937-940.
- [2] 高腾, 杨滨瑞, 赵琳琳, 等. 缺血性脑卒中可预防性危险因素的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24 (11) : 168-171.
- [3] 李红, 李芳, 刘迪龚. 缺血性脑卒中发生发展与高同型半胱氨酸血症的关系探究 [J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41 (2) : 39-42.
- [4] 马俊保, 姬要可, 万东升, 等. 维生素 E 联合叶酸治疗缺血性脑卒中伴高 Hcy 血症疗效及对神经功能、血 Hcy 水平的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2018, 38 (4) : 308-309.
- [5] 田蕾, 王恒敏. 消栓肠溶胶囊联合依达拉奉对缺血性脑卒中血流变和神经功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (7) : 255-258.
- [6] 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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51 (9) : 666-682.
- [7] 李雪, 郝铭, 李宏增, 等. 出血性卒中后抑郁患者认知功能与生活质量的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (31) : 6057-6059.
- [8] 郝栋, 李孟文, 孔艳妮. 脑小血管病患者血清 Hcy、VEGF 水平及意义 [J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15 (7) : 423-424.
- [9] 梁雅茹, 李齐光, 陈培松, 等. 脑梗死患者血清 Hcy 水平与氧化应激、炎症和胰岛素抵抗状态的相关性研究 [J]. 中国医学创新, 2019, 16 (21) : 1-6.
- [10] 董芳, 杜怡峰. 小剂量叶酸对伴高同型半胱氨酸血症脑梗死患者认知功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (21) : 21-23.
- [11] 杨超. 叶酸联合维生素 E 治疗缺血性脑卒中合并高同型半胱氨酸血症患者的效果观察 [J]. 血栓与止血学, 2019, 25 (1) : 90-91.
- [12] 房亚兰, 尹洁, 刘克建, 等. 脑缺血再灌注损伤中自由基与锌离子的相互作用 [J]. 首都医科大学学报, 2018, 39 (3) : 373-377.

- [13] 刘晓霞, 朱蓓蕾, 杨迎民. 依达拉奉注射液联合阿司匹林肠溶片治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34 (7) : 753-755.
- [14] 郭微娟, 杨柳, 武东, 等. CT 灌注原始图像联合依达拉奉在脑卒中患者中的应用效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23 (10) : 58-68.

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0091-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.028

依达拉奉辅助阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效

张伟伟 王 洋 张 丽

(许昌市中心医院, 河南 许昌 461000)

[摘要] 目的: 研究依达拉奉辅助阿司匹林治疗急性脑梗死的临床疗效。方法: 选取于许昌市中心医院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月就诊的 63 例急性脑梗死患者, 以随机数法将其分为对照组 31 例及观察组 32 例。两组患者均给予抗凝、溶栓等常规治疗, 对照组在常规治疗基础上加用阿司匹林肠溶片, 观察组在对照组基础上加用依达拉奉治疗。比较两组患者疗效、治疗前及治疗 2 周后神经血管损伤标志物 [同型半胱氨酸 (Hcy)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、中枢神经特异性蛋白 (S100-β)] 、炎症因子 [C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 -6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 -α (TNF-α)] 水平以及药物不良反应发生状况。结果: 观察组患者总有效率为 93.75 %, 高于对照组的 70.97 %, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 治疗后, 观察组患者的 Hcy、S100-β、NSE、CRP、IL-6、TNF-α 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 采用依达拉奉联合阿司匹林治疗急性脑梗死患者, 可以改善患者神经血管受损情况, 减轻炎症反应, 不良反应发生率低, 具有较高的安全性。

[关键词] 急性脑梗死; 依达拉奉; 阿司匹林**[中图分类号]** R 722.15¹ **[文献标识码]** B

Clinical Effect of Edaravone in the Treatment of Acute Cerebral Infarction with Aspirin

ZHANG Weiwei, WANG Yang, ZHANG Li

(Xuchang Central Hospital, Henan Xuchang 461000)

[Abstract] Objective To study the clinical effect of edaravone in the treatment of acute cerebral infarction with aspirin. Methods 63 patients with acute cerebral infarction treated in Xuchang Central Hospital from January 2019 to January 2021 were selected and divided into a control group (31 cases) and an observation group (32 cases) by random number method. Both groups were given conventional treatment such as anticoagulation and thrombolysis, the control group was given aspirin enteric-coated tablet on the basis of conventional treatment, and the observation group was given edaravone on the basis of the control group. The efficacy, neurovascular injury markers [homocysteine (Hcy), neurone specific enolase (NSE), central nervous system specific protein β (S100-β)], inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] before treatment and 2 weeks after treatment were compared between the two groups and the occurrence of adverse drug reactions. Results The total effective rate of the observation group was 93.75 %, higher than that of the control group (70.97 %), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, S100-β, NSE, CRP, IL-6 and TNF-α in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion Edaravone combined with aspirin was used to treat patients with acute cerebral infarction, it can improve the damage of nerve blood vessels in patients, reduce inflammatory response, low incidence of adverse reactions, and high safety.

[Keywords] Acute cerebral infarction; Edaravone; Aspirin

[收稿日期] 2023-06-26

[作者简介] 张伟伟, 女, 主治医师, 主要研究方向是神经内科脑梗死方面。