

[文章编号] 1007-3949(2009)17-07-0545-03

· 临床研究 ·

依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效评价

李晓峰¹, 海花²

(1. 内蒙古通辽市公安消防支队, 2. 内蒙古通辽市医院, 内蒙古通辽市 028000)

[关键词] 急性脑出血; 依达拉奉; 总有效率

[摘要] 目的 评价依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效。方法 将 86 例急性脑出血患者随机分为观察组 ($n = 46$) 和对照组 ($n = 40$)。两组均给予常规治疗, 观察组加用依达拉奉静脉滴注, 治疗 4 周。观察神经功能缺损评分和日常生活活动能力评分及脑血肿和水肿体积变化。结果 治疗 4 周后观察组神经功能缺损评分的降低和治疗 2、4 周后日常生活活动能力评分的提高与对照组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$); 治疗 4 周后观察组血肿体积、治疗 2 周和 4 周后观察组水肿体积与对照组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 治疗后 4 周观察组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 两组不良事件的发生率无明显差异。结论 依达拉奉能改善急性脑出血患者的神经功能缺损和日常生活活动能力水平, 促进血肿吸收和抑制水肿形成, 是治疗急性脑出血安全有效的药物。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Evaluation of Clinical Efficacy of Acute Cerebral Hemorrhage of Edaravone

LI Xiaofeng¹, and Hai Hua²

(1. Health Center, Fire Detachment of Public Security of Tongliao City, 2. Hospital of Tongliao City of Inner Mongolia, Tongliao 028000 China)

[KEY WORDS] Cerebral hemorrhage; Edaravone; Total Efficiency

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the clinical efficacy of the treatment of acute cerebral hemorrhage of edaravone injection. **Methods** 86 patients with acute cerebral hemorrhage were randomly divided into observation group ($n = 46$) and control group ($n = 40$). The two groups were given conventional therapy, but the observation group added with intravenous infusion edaravone for four weeks. Neurologic impairment score, daily life activities ability score, hematoma volume and edema volume were observed. **Results** The differences of decrease of neurologic impairment score after 4 weeks treatment and the improvement of daily life activities ability score after 2 and 4 weeks treatment of the observation group were statistically significant compared with control group ($P < 0.05$); the differences of hematoma volume after 4 weeks treatment and the edema volume after 2 and 4 weeks treatment of the observation group were statistically significant compared with the control group ($P < 0.05$); the total efficiency of the observation group after 4 weeks treatment was higher than that of control group ($P < 0.05$). The occurrence rate of the two group adverse events were the same. **Conclusion** Edaravone is a safe and effective drug to the treatment of acute cerebral hemorrhage, which can improve neurologic impairment and the level of activities of daily life of the patients with acute cerebral hemorrhage, and promote hematoma absorption and restrain edema formation.

急性脑出血后脑水肿及继发的脑损伤是多种因素的综合作用, 而氧自由基的损害在其中扮演了重要角色, 自由基可促使脑水肿加重, 进一步加重神经功能障碍。依达拉奉是新型自由基清除剂, 使脑水肿和脑损害得以有效减轻, 从而保护神经元细胞, 应用于脑梗死患者, 取得了良好的疗效^[1]。本研究通过对急性脑出血患者在常规治疗基础上增加依达拉奉治疗, 以探讨其临床疗效。

1 对象和方法

1.1 一般资料

选择急性高血压脑出血患者 86 例, 病例纳入标准: 符合 1995 年全国第四次脑血管病学术会议关于脑出血的诊断标准^[2]; ④经头颅 CT 检查证实; ④经由患者或其委托人知情同意并签字。排除标准: 首次发病, 6 h 以内或 24 h 以上者; ④已形成脑疝或有中、深度昏迷者; ④严重心、肺、肝、肾疾病者; 有严重精神症状或不合作者; 肿瘤出血者; 过敏体质者。随机分成观察组 ($n = 46$) 和对照组 ($n = 40$), 两组间年龄、发病时间、合并症、血肿量及部位等资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

[收稿日期] 2009-02-12 [修回日期] 2009-05-10

[作者简介] 李晓峰, 主治医师, 研究方向为心血管内科, Email: lixiaofeng0199@163.com。海花, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肝病治疗。

1.2 方法

两组患者均根据出血量给予不同剂量的脱水剂,控制血压及血糖。对照组给予低分子右旋糖酐、复方丹参及甘露醇等常规治疗,使用脑细胞活化剂、

胃黏膜保护剂、补充水及电解质等对症治疗。观察组在上述常规治疗的基础上,给予依达拉奉注射液(商品名必存,南京先声药业有限公司)30 mg静脉滴注,每日2次,治疗时间4周。

表 1 两组患者一般资料比较

分 组	男 (例)	女 (例)	年龄 (岁)	发病时间 (h)	病变部位		出血量 (mL)
					左侧	右侧	
观察组 (n = 46)	28	18	56.61 ± 7.44	13.43 ± 10.26	34	12	18.63 ± 12.04
对照组 (n = 40)	26	14	59.37 ± 8.16	14.26 ± 11.49	24	16	19.72 ± 13.11

1.3 观察指标

采用 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的中国卒中量表 (CSS) 进行神经功能缺损评定;采用 Barthel 指数 (BI) 进行日常生活活动能力评定;头部 CT 或 MRI 检查;实验室进行心电图、血尿常规、血糖、血脂及肝肾功能等指标检测。分别于入院时、治疗后 2 周和 4 周进行 CSS 和 BI 评分,同期行头 CT 检查,计算血肿和水肿体积;治疗 4 周后进行临床疗效评定;记录用药期间不良反应。

1.4 评估标准

临床疗效判断按 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的疗效标准^[2],以 28 天时神经功能缺损积分值的减少(功能改善)结合患者总的生活能力状态(评定时的病残程度)进行评定。神经功能改善率 (%) = (治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ 治疗前积分 × 100%。临床疗效判定标准:基本痊愈为功能缺损评分减少 91% ~ 100%,病残程度为 0 级;显著进

步为功能缺损评分减少 46%,病残程度为 1~3 级;进步为功能缺损评分减少 18%;无变化为功能缺损评分减少或增加 < 18%;恶化为功能缺损评分增加 > 18% 或死亡。以基本痊愈、显效、有效的例数计算总有效率。

1.5 统计学方法

计量资料采用方差分析和 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后神经功能比较

两组治疗前 CSS 和 BI 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组患者治疗 2、4 周后 CSS 评分明显低于治疗前,BI 评分明显高于治疗前 ($P < 0.05$);观察组治疗 4 周后 CSS 评分明显低于对照组,治疗 2、4 周后 BI 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组治疗前后 CSS 和 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	CSS			BI		
	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
对照组 (n = 40)	21.66 ± 7.91	18.34 ± 7.09 ^a	15.86 ± 4.73 ^a	43.74 ± 9.03	56.05 ± 9.94 ^a	65.6 ± 10.24 ^a
观察组 (n = 46)	21.33 ± 8.15	17.54 ± 6.21 ^a	11.77 ± 5.24 ^{ab}	42.94 ± 9.48	67.42 ± 9.57 ^{ab}	72.6 ± 11.40 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与治疗前比较; b 为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

2.2 治疗前后脑组织血肿和水肿体积比较

两组血肿和水肿体积治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组患者治疗 2、4 周后血肿体积和水肿体积与治疗前比较差异显著 ($P < 0.05$);观察组在治疗 4 周后血肿体积小于对照组,水肿体积在治疗 2 周和 4 周后小于对照组 ($P < 0.05$,表 3)。

2.3 临床疗效比较

观察组 46 例中,基本痊愈 4 例,显著进步 13

例,进步 22 例,无变化 5 例,恶化 2 例,总有效率为 84.8%;对照组 40 例中,基本痊愈 2 例,显著进步 8 例,进步 16 例,无变化 11 例,恶化 3 例,总有效率为 65.0%;两组总有效率比较差异显著 ($P < 0.05$)。

2.4 不良反应

观察组 1 例患者用药第 2 天出现皮疹,治疗期间有 2 例出现转氨酶升高,3 例出现血肌酐升高;对照组 1 例转氨酶升高,2 例出现血肌酐升高。两组

不良反应发生率差异无显著性。上述病例均给予对症治疗处理,未停药。

表 3 两组治疗前后脑组织水肿和水肿体积比较 ($\bar{x} \pm s$, mL)

分 组	水肿体积			水肿体积		
	治疗前	治疗 2周	治疗 4周	治疗前	治疗 2周	治疗 4周
对照组 (n = 40)	19.72 ± 13.11	16.37 ± 5.46	14.03 ± 5.75 ^a	5.21 ± 4.65	31.56 ± 11.91 ^a	24.56 ± 11.78 ^a
观察组 (n = 46)	18.63 ± 12.04	14.57 ± 6.45 ^a	9.64 ± 7.57 ^{ab}	4.67 ± 4.11	22.45 ± 12.72 ^{ab}	16.43 ± 10.66 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与治疗前比较; b为 $P < 0.05$ 与对照组比较。

3 讨论

脑出血后引起机体和脑组织局部一系列病理生理性反应,其中在血肿周围的脑组织形成的脑水肿带,继发引起神经细胞凋亡及其轴突的变性,是导致患者生存及生活质量下降的重要因素。血肿占位与脑出血后神经系统功能障碍有很大关系,迟发性脑损害与之亦有很大联系,包括血肿周边缺血、水肿、自由基损害等。自由基有多个来源途径,包括通过启动黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶等反应系统产生大量超氧阴离子,炎症反应产生大量的超氧阴离子等自由基,脂质过氧化反应产生的烷自由基^[3]。自由基造成脑细胞广泛损伤和进一步加重细胞毒性脑水肿,而且自由基还可导致脑组织微血管的内皮细胞坏死,引起脑血管通透性增加,从而进一步产生血管源性脑水肿。这些继发于氧自由基攻击而产生的血肿对周围脑组织的损伤,在很大程度上影响着患者的生存及预后,可能机制是自由基引起细胞膜和细胞器膜的损伤,尤其是微粒体颗粒变性、崩溃、线粒体凝聚,溶酶体膜脆性增加及通透性增加,导致水解酶释放等,从而引发更多自由基产生,最终造成脑细胞广泛损伤和进一步加重细胞毒性脑水肿^[4]。自由基又可以攻击其他化合物,损伤蛋白、核酸、脂类等,引起核酸主链断裂,透明脂酸解聚,可造成核酸变性,神经元丧失功能等损害^[5]。

依达拉奉是一种强效的自由基清除剂及抗氧化剂^[6]。有研究报道,依达拉奉治疗急性脑出血患者发现,NO、LPO在治疗后明显降低,SOD、GSH-Px明显升高^[7]。依达拉奉主要作用机制是减少炎性介质白三烯产生,降低羟自由基浓度,可抑制脂质过氧化反应,减轻脑内花生四烯酸引起的脑水肿;也能防止由15-HPETE(花生四烯酸的代谢中间体脂质过

氧化物)引起的氧化性损害,减少缺血半暗带的面积,抑制迟发性神经原死亡;还能防止血管内皮细胞损伤,发挥有益的抗缺血作用^[8]。依达拉奉分子量小,具有亲脂基团,其血脑屏障穿透率高,可以清除大脑内的具有高度细胞毒性的羟自由基,从而保护脑细胞的进一步损伤。本研究发现,依达拉奉治疗急性脑出血效果明显,有效减少患者的神经功能缺损症状,提高患者的日常生活活动能力,促进血肿吸收和抑制水肿形成,且不良反应发生率与常规治疗相当。提示依达拉奉可作为脑出血急性期药物治疗之一,在临床上值得推广。

综上所述,依达拉奉具有实用、安全性高、不良反应少、疗效好等优点,是治疗急性脑出血安全有效的药物。

[参考文献]

- [1] 曾爱源,唐永刚,梁志清,等. 急性脑出血时依达拉奉对一氧化氮、超氧化物歧化酶等的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15(4): 258-261
- [2] 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
- [3] 芦少敏. 依达拉奉治疗脑出血临床疗效观察[J]. 中国医学理论与实践, 2007, 17(2): 175-177
- [4] Hallevy C, Ifengane G, Kordysh E, et al. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. Criteria for short-term functional outcome prediction[J]. J Neurol 2002, 249(12): 1704-709
- [5] Wilson JX, Gelb AW. Free radicals, antioxidants and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics[J]. J Neurosurg Anesthesiol 2002, 14(1): 66-79
- [6] Tnaaka M. Pharmacological and clinical profile of the free radical scavenger edaravone as a neuroprotective agent[J]. Nippon Yakurigaku Zasshi 2002, 119(5): 301-308
- [7] 尹泽黎,许宏伟,袁宁. 依达拉奉治疗急性脑出血后脑水肿变化及其清除自由基的临床观察[J]. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(3): 313-315
- [8] 高飞,丁新生,张勇,等. 实验性脑出血后细胞凋亡的变化及依达拉奉的干预作用[J]. 南京医科大学学报(自然版), 2005, 25(9): 629-633

(此文编辑 文玉珊)