

## 依达拉奉治疗高血压脑出血的临床观察

汪雪菁<sup>1</sup>, 汤永红<sup>1</sup>, 占克斌<sup>1</sup>, 孙贺东<sup>1</sup>, 颜灿群<sup>2</sup>

(南华大学附属第二医院 1. 神经内科, 2. 老干门诊, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 依达拉奉; 高血压脑出血; C 反应蛋白

[摘要] **目的** 探讨依达拉奉治疗高血压脑出血的临床效果及安全性。**方法** 将 2011 年 1 月至 2014 年 6 月我院收治的 190 例高血压脑出血患者随机分成依达拉奉组 95 例, 对照组 95 例, 两组患者基础治疗相同, 分别于治疗前及治疗后 14 天、21 天记录神经功能缺损评分(NIHSS 评分)、日常生活活动能力评分(ADL 评分)、血肿体积大小及血清 C 反应蛋白(CRP)浓度, 同时观察不良反应。**结果** 两组治疗前 NIHSS 评分、ADL 评分、血肿体积大小及血清 CRP 浓度均无明显统计学差异。治疗后 14 天、21 天两组 NIHSS 评分与治疗前比较降低( $P < 0.05$ ), ADL 评分比治疗前升高( $P < 0.05$ ), CRP 浓度较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 血肿体积较治疗前缩小( $P < 0.05$ ); 且依达拉奉组 NIHSS 评分降低、ADL 评分升高、CRP 浓度下降及血肿体积缩小均优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 高血压脑出血患者在应用基础治疗的同时, 合用依达拉奉有利于促进血肿吸收及改善神经功能, 未见明显不良反应。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### The Clinical Observation of Treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage with Edaravone

WANG Xue-Jing<sup>1</sup>, TANG Yong-Hong<sup>1</sup>, ZHAN Ke-Bin<sup>1</sup>, SUN He-Dong<sup>1</sup>, and YAN Can-Qun<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Old Cadre Clinic, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Edaravone; Hypertensive Cerebral Hemorrhage; C-reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To explore the clinical efficacy and safety of edaravone in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage. **Methods** From January, 2011 to June, 2014 in our hospital according to the experimental conditions, 190 cases of hypertension cerebral hemorrhage were chosen and randomly divided into two groups: edaravone group (95 cases) and control group (95 cases), the two groups had the base treatment, the neural function defect scale (NIHSS score), daily life activities ability score (ADL score) and hematoma volume size were recorded and serum C- reactive protein (CRP) concentration was measured, at the same time the adverse reaction was observed in 14 days, 21 days before and after treatment.

**Results** Before treatment the ADL score, the NIHSS score, hematoma volume size and serum CRP of the two groups had no significant statistical difference. The NIHSS score after 14 days and 21 days of treatment in the two groups was significantly lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and ADL score was higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and serum CRP concentration was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and hematoma volume size was smaller than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the edaravone group with lower NIHSS score, higher ADL score, lower serum CRP concentration and smaller sized hematoma volume was better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with hypertensive cerebral hemorrhage were given the foundation treatment and edaravone, which was beneficial to promote hematoma absorption and improve nerve function with no obvious adverse reactions.

高血压脑出血(hypertensive cerebral hemorrhage, HCH)是病死率和致残率都很高的一种脑血管病,其

发病率非常高,目前尚缺乏特殊有效的治疗方法。随着对高血压脑出血生理病理机制研究的不断深入,多

[收稿日期] 2014-12-23

[修回日期] 2015-02-14

[作者简介] 汪雪菁, 硕士, 副主任医师, 主要从事神经内科学研究, E-mail 为 wangxuejing1111@163.com。汤永红, 硕士, 主任医师, 教授, 主要从事神经内科学研究, E-mail 为 tang6246@tom.com。通讯作者颜灿群, 博士, 副主任医师, 主要从事神经内科学研究, E-mail 为 121276021@qq.com。

数学者认为血肿周围水肿区病理生理变化类似于急性脑梗死病灶周围半暗带的病理生理变化过程。如何有效地保护血肿周围可逆病损脑组织,改善神经功能缺损症状,降低残障率,是目前的研究热点。依达拉奉作为新型神经保护剂在脑出血治疗方面应用较少,本研究通过临床观察,探讨其在高血压脑出血治疗方面的有效性和安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择2011年1月至2014年6月在我科住院的高血压脑出血患者,均经头颅CT确诊,所有患者均符合中华医学会全国脑血管病学术会议制定的脑血管疾病诊断要点中对高血压脑出血的诊断标准,并符合以下所有入选标准及排除标准。入选标准:①所有患者均有高血压病史;②发病时间 $<72$  h;③发病后未进行过微创或开颅等外科手术;④NIHSS评分 $>4$ 分;⑤年龄 $35\sim 80$ 岁。排除标准:①已有脑疝形成或中重度昏迷者,生命体征紊乱者;②合并有严重的心、肺、肝、肾功能不全者。共收治符合标准的患者190例,其中男116例,女74例,随机分成依达拉奉组95例和对照组95例。依达拉奉组男54例,女41例,发病年龄 $36\sim 80$ 岁,平均 $64.2\pm 8.8$ 岁;出血部位:基底核区67例,脑叶16例,小脑9例,脑干3例;出血量 $3\sim 40$  mL,平均 $20.76\pm 5.74$  mL;合并糖尿病26例,合并高血脂43例;NIHSS评分 $4\sim 32$ 分,平均 $25.6\pm 11.3$ 分;ADL评分 $18\sim 54$ 分,平均 $32.8\pm 13.5$ 分;血清CRP浓度 $8\sim 40$  mg/L,平均 $17.68\pm 4.17$  mg/L。对照组男55例,女40例,发病年龄 $38\sim 79$ 岁,平均 $63.4\pm 9.4$ 岁;出血部位:基底核区66例,脑叶17例,小脑10例,脑干2例;出血量 $2\sim 45$  mL,平均 $21.59\pm 3.97$  mL;合并糖尿病25例,合并高血脂41例;NIHSS评分 $5\sim 38$ 分,平均 $26.1\pm 10.4$ 分;ADL评分 $17\sim 56$ 分,平均 $31.3\pm 13.5$ 分;血清CRP浓度 $6\sim 38$  mg/L,平均 $18.12\pm 3.70$  mg/L。两组间男女性别比例、年龄、伴随疾病、NIHSS评分、ADL评分、血肿大小及CRP浓度均无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 给药方法

两组患者均根据病情轻重、血压高低、出血量大小、是否合并糖尿病,并发肺部感染等给予脱水降颅压、降血压、降血糖、防治并发症等常规治疗。依达拉奉组同时给予依达拉奉注射粉针剂(商品名:清通,吉林省辉南长龙生化药业有限股份有限

公司生产)30 mg加入生理盐水250 mL中,2次/天,共21天。对照组只给予脱水降颅压、降血压、降血糖、防治并发症等常规治疗,共21天。

### 1.3 观察指标

两组均于治疗前及治疗后14天、21天进行神经功能缺损评分(NIHSS评分)、日常生活活动能力评分(ADL评分)、血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度检测及血肿体积大小测定。NIHSS评分:最高分45分,最低分0分,轻型为 $0\sim 15$ 分,中型为 $16\sim 30$ 分,重型为 $31\sim 45$ 分;ADL评分,满分100分,评分 $>60$ 分基本完成, $60\sim 41$ 分需要帮助, $40\sim 20$ 分需较多帮助, $<20$ 分完全需要帮助;CRP浓度检测为空腹抽取肘静脉血1.5 mL送检,正常值为 $0\sim 8$  mg/L;血肿体积大小根据校正多田氏公式( $CT$ 上血肿最大层面的长径 $\times$ 短径 $\times$ 层数 $\times$ 层厚 $\times 1/6\pi$ )估算,我院CT扫描层厚为0.6 cm,所以计算公式为长径 $\times$ 短径 $\times$ 层数 $\times 0.3$ (mL)。观察患者治疗期间有无不良反应。

### 1.4 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后及组间比较采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评估

治疗后14天及21天,两组NIHSS评分比治疗前均明显降低( $P<0.05$ ),ADL评分比治疗前升高( $P<0.05$ ),CRP浓度较治疗前下降( $P<0.05$ ),血肿体积较治疗前缩小( $P<0.05$ ),且依达拉奉组NIHSS评分降低、ADL评分升高、CRP浓度下降及血肿体积缩小均优于对照组( $P<0.05$ ;表1~4)。

### 2.2 不良反应

两组患者均未出现出血量增大等严重不良反应,其中依达拉奉组有1例患者于治疗第9天输注依达拉奉时出现输液反应,对症治疗后缓解,继续依达拉奉治疗未再出现类似不良反应。所有患者常规复查肝、肾功能,在原有基础上均未出现肝、肾功能进一步损害。

## 3 讨论

迄今为止,高血压脑出血发生发展的生理病理变化机制尚未完全阐明,有研究表明,高血压脑出血急性期,不但血肿的占位效应对周围组织造成直接破坏,而且血肿内及其周围细胞活化以及活化细

表 1. 治疗前后两组 NIHSS 评分比较

Table 1. Comparison of NIHSS scores between the two groups before and after treatment

分 组	n	治疗前	治疗后 14 天	治疗后 21 天
对照组	95	26.1 ± 10.4	21.46 ± 2.46 <sup>a</sup>	15.3 ± 11.6 <sup>a</sup>
依达拉奉组	95	25.6 ± 11.3	16.46 ± 2.22 <sup>ab</sup>	10.8 ± 8.4 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间点比较。

表 2. 治疗前后两组 ADL 评分比较

Table 2. Comparison of ADL scores between the two groups before and after treatment

分 组	n	治疗前	治疗后 14 天	治疗后 21 天
对照组	95	31.3 ± 13.51	41.05 ± 14.66 <sup>a</sup>	51.05 ± 14.16 <sup>a</sup>
依达拉奉组	95	32.8 ± 13.5	50.3 ± 17.84 <sup>ab</sup>	59.3 ± 13.26 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间点比较。

表 3. 治疗前后两组血清 CRP 浓度比较 (mg/L)

Table 3. Comparison of serum CRP levels before and after treatment (mg/L)

分 组	n	治疗前	治疗后 14 天	治疗后 21 天
对照组	95	18.12 ± 3.7	14.78 ± 3.52 <sup>a</sup>	10.72 ± 2.84 <sup>a</sup>
依达拉奉组	95	17.68 ± 4.17	12.76 ± 2.94 <sup>ab</sup>	7.46 ± 3.1 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间点比较。

表 4. 治疗前后两组血肿体积大小比较 (mL)

Table 4. Comparison of hematoma volume size between the two groups before and after treatment (mL)

分 组	n	治疗前	治疗后 14 天	治疗后 21 天
对照组	95	21.59 ± 3.97	15.39 ± 4.1 <sup>a</sup>	11.04 ± 3.8 <sup>a</sup>
依达拉奉组	95	20.76 ± 5.74	12.36 ± 3.92 <sup>ab</sup>	8.34 ± 3.7 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较; b 为  $P < 0.05$ , 与对照组同时时间点比较。

胞释放的化学介质对周围组织产生的继发损害在病损中占有重要地位, 尤其是活化细胞释放的自由基介导的细胞损伤<sup>[1-2]</sup>。脂质过氧化反应是自由基损伤的主要病理机制, 其可造成细胞成分间的交联, 神经元功能丧失, 脑组织中富含脂质, 对氧自由基损伤敏感。因此, 临床上在积极防治高血压的同时, 脑出血早期尽早应用自由基清除剂, 更有利于阻断继发性病理损害, 改善病损脑组织的功能恢复。依达拉奉是一种具有强大的抗脂质过氧化物

的新型自由基清除剂, 临床相关研究证实其对多种原因引起的脑水肿治疗有良好的临床疗效<sup>[3]</sup>。其作用机制可能有: ①通过抑制炎症因子 IL-4、IL-7、IL-10、TNF- $\alpha$  等, 保护细胞使其减轻损伤, 从而改善神经功能缺损程度<sup>[4]</sup>; ②减轻脑实质内出血引起的脑水肿, 抑制升高的脂质过氧化反应, 从而保护神经元, 避免再次损伤<sup>[5]</sup>; ③降低脑出血后继发脑梗死的发生率<sup>[6]</sup>; ④通过抑制 oxyHb 介导的自由基反应, 减轻出血后脑血管痉挛<sup>[7]</sup>; ⑤抑制促凋亡基因 Caspase-3 的表达, 促进神经功能缺损恢复<sup>[8]</sup>; ⑥减轻细胞内质网功能障碍, 减轻缺血缺氧神经损伤<sup>[9]</sup>。

近年来, 依达拉奉对于多种临床疾病的治疗作用已成为药理研究的一大热点。依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的作用已被动物实验和临床研究广泛证实<sup>[10-13]</sup>, 但在治疗其它疾病方面相关研究及临床资料尚不多见, 与自由基相关的人类疾病包括缺血再灌注损伤、神经变性疾病、心血管疾病、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、类风湿关节炎、衰老、肿瘤等<sup>[14]</sup>。尹泽黎等<sup>[15]</sup>研究提示依达拉奉能有效地清除患者体内产生的大量自由基, 减轻脑出血后脑水肿的形成, 从而改善患者的预后。何效兵等<sup>[16]</sup>研究显示依达拉奉减轻急性脑出血患者脑水肿过程的同时, 可降低其血清 MMP-2、MMP-9 含量。樊淑敏等<sup>[17]</sup>研究显示依达拉奉抑制自由基生成, 降低脑出血患者血清内皮素及 IL-6 水平。从本组资料看, 治疗后对照组与依达拉奉组相同时间点的 NIHSS 评分降低、ADL 评分升高、血肿大小缩小及 CRP 浓度下降差异均有统计学意义, 而且无严重不良反应, 说明合用依达拉奉治疗高血压脑出血, 通过不同作用途径, 能安全有效地改善患者的神经功能缺损症状。但由于样本量少, 且没有作远期疗效观测, 对出血性卒中疾病的临床应用及推广还有待多中心随机大样本的研究进一步验证。

## [参考文献]

- [1] Hallevy C, Ifergane G, Kordysh E, et al. Spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage criteria for short term functional outcome prediction [J]. Neuro, 2002, 249 (12): 1704-709.
- [2] 涂悦, 孙洪涛, 马铁柱, 等. 依达拉奉治疗急性重型颅脑创伤的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24 (3): 337-339.
- [3] Patel RD, Saver JL. Evolution of reperfusion therapies for acute brain and acute myocardial ischemia: a systematic,

- comparative analysis[J]. *Stroke*, 2013, 44 (1): 94-98.
- [4] Yang J, Cui X, Li J, et al. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials [J]. *Dev Neurorehabil*, 2013, Epub ahead of print.
- [5] Chen Z, Zhang J, Chen Q, et al. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats [J]. *Neuroreport*, 2014, 25 (9): 635-640.
- [6] Kono S, Deguchi K, Morimoto N, et al. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22 (7): 1 175-183.
- [7] Munakata A, Ohkuma H, Shimamura N. Effect of a free radical scavenger, edaravone, on free radical reactions: related signal transduction and cerebral vasospasm in the rabbit subarachnoid hemorrhage model [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110 (Pt2): 17-22.
- [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*, 2005, 25 (9): 629-632.
- [9] 薛晶, 冯加纯. 依达拉奉对中枢神经系统疾病的保护作用及机制[J]. *临床荟萃*, 2008, 15 (23): 1 137-139.
- [10] Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain [J]. *Stroke*, 2005, 36 (10): 2 220-225.
- [11] Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516 (2): 125-130.
- [12] Otomo E, Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo controlled, double blind study at multicenteres [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15 (3): 222-229.
- [13] Shichinohe H, Kuroda S, Yasuda H, et al. Neuroprotective effects of the free radical scavenger Edaravone (MCI-186) in mice permanent focal brain ischemia [J]. *Brian Res*, 2004, 1029 (2): 200-206.
- [14] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39 (1): 44-84.
- [15] 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.
- [16] 何效兵, 刘忠, 藉牛. 依达拉奉对急性脑出血患者血清中 MMPs 水平及神经功能和脑水肿的影响[J]. *中国医药指南*, 2012, 10 (26): 455-456.
- [17] 樊淑敏. 依达拉奉对急性脑出血患者血清 ET、TL-6 及神经功能的影响 [J]. *山东医药*, 2011, 51 (23): 71-72.

(此文编辑 文玉珊)