

依达拉奉治疗急性脑出血的临床疗效观察

郭昌贵¹⁾, 李明明²⁾

(1) 镇雄县人民医院内科, 云南 镇雄 657200; 2) 昆明医学院, 云南 昆明 650031)

[摘要] **目的** 观察依达拉奉治疗脑出血的临床疗效. **方法** 将 64 例脑出血患者随机分为对照组 32 例采用常规治疗和治疗组 32 例在常规治疗的基础上加用依达拉奉 30 mg 静滴, bid, 共 14 d. **结果** 治疗组在 1 个月后临床疗效、神经功能缺损评分改善明显优于对照组 ($P < 0.05$). **结论** 依达拉奉治疗脑出血安全有效, 值得临床推广应用.

[关键词] 依达拉奉; 脑出血; 自由基

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 04 - 0082 - 03

Clinical Observation of Edaravone in Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage

GUO Chang - gui¹⁾, LI Ming - ming²⁾

(1) Dept. of Medicine, The People's Hospital of Zhenxiong, Zhenxiong Yunnan 657200; 2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical curative efficacy of edaravone in treatment of acute cerebral hemorrhage. **Methods** Sixty four cases were randomly divided into treatment group ($n = 32$) and control group ($n = 32$). Patients in the control group were given routine treatment of acute cerebral hemorrhage. Patients in the treatment group were treated with edaravone in addition to the routine treatment, bid, a total of 14d. **Results** Clinical efficacy of the treatment group after 1 month, neural function defect score improvement was significantly better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Edaravone in treatment of cerebral hemorrhage is safe and effective, and is worth generalizing in clinical application.

[Key words] Edaravone; Cerebral hemorrhage; Free radical

急性脑出血以其高发病率, 起病急骤、病情凶险、高致残率和死亡率极高的特点, 是急性脑血管病中最严重、最凶险的一种, 一直是神经科临床研究和治疗的重点. 脑出血引起的脑损害除早期血肿本身的占位效应外, 还有继发性脑损害, 导致脑缺血和脑水肿加重, 产生脑部循环障碍, 导致脑部氧自由基增加^[1]. 氧自由基损害是其重要的病理生理机制之一. 目前已证实自由基清除剂依达拉奉对缺血性脑损害具有明显的保护作用, 现将镇雄县人民医院内科应用依达拉奉治疗确诊急性脑出血病例的临床疗效报告如下.

1 资料与方法

1.1 病例选择

入选 64 例脑出血患者为 2010 年 2 月至 2011 年 12 月镇雄县人民医院神经内科住院患者. 入选标准: (1) 所有病例均符合 1995 年脑血管病学术会议修订的诊断标准^[2]并经头颅 CT 证实为颅内出血; (2) 发病至就诊时间 ≤ 24 h, 年龄 < 70 岁; (3) 签署知情同意书. 排除标准: ①脑疝或昏迷; ②严重心、肺、肝、肾功能不全; ③过敏体质者;

[基金项目] 云南省应用基础研究计划青年基金资助项目 (C0620056Q)

[作者简介] 郭昌贵 (1968~), 男, 云南镇雄县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事内科临床工作.

④严重精神病或痴呆。入组时间：发病后4~72 h。全部病例随机分为治疗组32例，男25例，女7例，平均(56.53±10.83)岁，对照组32例，男24例，女8例，平均(55.33±9.05)岁。2组间神经功能缺损程度评分、伴发疾病及既往史差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 治疗方法

2组均给予脱水降颅压、控制血压、调控血糖及血糖、脑细胞活化剂及对症治疗。治疗组另给予依达拉奉注射液(国药准字H20080056, 国药集团国瑞药业有限公司生产)30 mg加入100 mL葡萄糖液或生理盐水100 mL中静脉滴注, 30 min钟内滴完, 2次/d, 共14 d。2组患者均在治疗期间进行血常规、血糖、血压、呼吸、脉搏、温度、电解质、肝肾功能等监测。

$$\text{减分率} = \frac{\text{治疗前 CSS 评分} - \text{治疗第 21 天 CSS 评分}}{\text{治疗前 CSS 评分}} \times 100\%$$

BI: 分值为0~100分, 0~20分为极严重残疾, 25~45分为严重残疾, 50~70分为中度残疾, 75~95分为轻度残疾, 100分为正常。根据减分率和BI评分结果评定疗效。基本痊愈: 减分率 $>89\%$, 病残程度为0级; 显著进步: 减分率 $>46\% \sim \leq 89\%$, 病残程度为1~3级; 进步: 减分率 $\geq 18\% \sim \leq 46\%$; 无变化: 减分率 $<18\%$; 恶化: 治疗后评分 $>$ 治疗前评分^④。以基本痊愈和显著进步2项合并计算显效率; 以基本痊愈、显著进步和进步3项合并计算有效率。

1.4.2 脑水肿程度评判 根据头颅CT表现, 分为0~3级。0级: 无水肿病灶; 1级: 轻度阴影, 脑沟消失; 2级: 中等度阴影, 脑室受压; 3级: 高度阴影, 中线结构移位。0~1级为轻度脑水肿, 2级为中度脑水肿, 3级为重度脑水肿。

1.5 统计学处理

应用SPSS统计软件处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用成组设计的 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验; 等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 观察指标

(1) 使用CSS评定患者神经功能缺损程度, 在治疗前及治疗第21天各评分1次; (2) 采用巴氏指数(barthel index, BI) BI评估患者日常生活活动能力, 于治疗前及治疗第21天各评分1次; (3) 根据治疗前头颅CT及治疗第14天复查的头颅CT, 对脑水肿程度改变进行评价; (4) 观察依达拉奉治疗期间的不良反应。

1.4 评定标准

1.4.1 疗效评定 根据全国第四届脑血管病学术会议制定的中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准, CSS评分最高45分, 最低0分, 轻型0~15分, 中型16~30分, 重型31~45分。减分率公式:

2 结果

2.1 CSS和BI评分

治疗前2组CSS、BI评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第21天2组CSS评分均较治疗前下降($P<0.05$)。治疗组CSS评分下降幅度大于对照组($P<0.05$); 治疗第21天2组BI评分均较治疗前升高($P<0.05$), 治疗组BI评分上升幅度大于对照组($P<0.05$), 见表1。

2.2 临床疗效

治疗组临床疗效明显优于对照组($P<0.01$), 见表2。

2.3 脑水肿程度变化

治疗前2组各级脑水肿程度比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗第14天时治疗组中、重度脑水肿发生率明显低于对照组($P<0.05$), 见表3。

2.4 不良反应

未发现依达拉奉有明显肝、肾功能影响及致皮疹等表现。

表1 2组治疗前后CSS及BI评分比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of CSS and BI scores in patients in two groups between before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CSS评分		BI评分	
		治疗前	治疗后21 d	治疗前	治疗后21 d
治疗组	32	20.3±11.8	10.6±5.2* [△]	36.7±7.2	52.5±6.2* [△]
对照组	32	19.9±12.1	13.5±5.9*	36.0±6.1	42.2±6.9*

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

表 2 2 组临床疗效比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [n(%)]

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	显效	有效
治疗组	32	9(28.1)**	14(43.8)**	5(15.6)	3(9.4)	1(3.1)	23(71.9)**	28(87.5)*
对照组	32	4(12.5)	7(21.9)	9(28.1)	8(25.0)	4(12.5)	11(31.4)	20(62.5)

与对照组比较, ** $P < 0.01$.

表 3 2 组治疗前、治疗第 14 天脑水肿程度比较 (n)

Tab. 3 2 Comparison of brain edema degree between groups before treatment and treatment day 14 (n)

组别	n	治疗前脑水肿等级				治疗第 14 天脑水肿等级			
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	32	8	11	9	4	16	12	3 [▲]	1 [▲]
对照组	32	9	10	10	3	10	11	9	2

与对照组比较, [▲] $P < 0.05$.

3 讨论

急性脑出血的病灶及其周围存在大量氧自由基。脑出血发生后的病理生理变化过程复杂多样, 已有研究证实自由基在脑出血后的脑损害中发挥着重要作用。脑出血后随着早期血肿占位效应造成的脑组织缺血、缺氧及病灶部位的白细胞浸润产生大量自由基, 其后血肿的降解血红蛋白、活性铁的生成也产生大量自由基: 自由基直接攻击脑内细胞膜磷脂中多聚不饱和脂肪酸和脂肪酸的不饱和双键, 造成细胞损伤, 损害血管内皮细胞引起脑血管通透性增加, 加重脑水肿, 并在此过程中产生新的自由基形成连锁反应, 造成更大的损害。研究发现脑出血周围半暗带脑组织中, 在低灌注或再灌注时, 由于细胞膜磷脂中不饱和脂肪酸过氧化产生大量氧自由基^[4]。另外, 脑出血后损伤区发生明显炎症反应, 浸润于病灶部位的多形核白细胞被激活, 引起呼吸爆发也产生大量的超氧阴离子等氧自由基。而且, 在血肿内红细胞崩解释放出的铁离子或含铁丰富的脑组织催化下, 超氧阴离子和过氧化氢通过 Haber-Weiss 反应, 产生对细胞毒性更强的羟基自由基。这些氧自由基引发细胞膜损害, 从而进一步引起继发性脑组织损伤、脑水肿加重、神经细胞坏死和进行性的缺血损害^[5]。因此清除这些自由基, 有助于减轻继发性脑组织损伤。

依达拉奉是由日本开发的一种新型捕获羟自由基的活性抗氧化剂, 大量实验研究表明, 该药具有清除自由基、抑制脂质过氧化作用, 从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的过氧化作用, 减轻组织损伤和脑水肿, 有动物实验证实, 依达拉奉作为自由基清除剂能减少脑出血后自由基的产生, 抑制促凋亡基因 caspase-3 的表达, 减少细胞凋亡的

程度, 加速神经功能缺损的恢复^[6]。在临床已广泛用于急性脑梗死的治疗, 并取得较好疗效。

本研究根据纳入标准和排除标准确定受试者, 随机分为治疗组和对照组, 2 组患者基本情况差异无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性。本实验应用 CSS 和 BI 评分及 CT 对依达拉奉的临床疗效进行评价, 具有客观性, 使结果更具可信性。本研究表明依达拉奉治疗急性期脑出血有明显效果, 可减少患者的神经功能缺损症状, 提高患者的临床治疗效果, 且未见明显的与药物相关的不良反应, 此与有关报道一致^[7]。说明依达拉奉是治疗脑出血的一种有效、安全的药物, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] YAMAMOTO T, YUKI S, WATANABE T, et al. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in transient cerebral ischemia [J]. Brain Res, 1997, 762(1/2): 240 - 242.
- [2] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379 - 381.
- [3] 桑嘉贵, 龚秋霞. 依达拉奉治疗急性脑出血的临床观察 [J]. 临床荟萃, 2010; 25(24): 2146 - 2148.
- [4] 刘伟国, 杨小锋, 李谷, 等. 依达拉奉抗急性脑出血自由基反应的研究 [J]. 浙江创伤外科, 2006, 11(1): 1 - 3.
- [5] 梁志刚, 刘兆孔, 高晓兰, 等. 脑出血大鼠血肿周围脑组织细胞间黏附分子的表达与脑水肿的关系 [J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(001): 67 - 69.
- [6] 苏德禹, 吴梅兰. 新型自由基清除剂依达拉奉的临床应用 [J]. 中华临床新医学, 2007, 6(8): 745 - 746.
- [7] 王蔚, 印卫兵, 柏建岭, 等. 依达拉奉临床应用的安全性评价 [J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(7): 486 - 489.

(2012 - 02 - 10 收稿)