奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察

王晓龙[1] 赵 娟[2] 杜 妮[2] 再米热[3] 张忠民[4]

(新疆阿克苏地区第一人民医院 1 药剂科；2 临床药理科；3 神经外科；4 神经内科 新疆 阿克苏 843000)

摘要 目的：观察奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效。方法：将 160 例急性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组，每组各 80 例，治疗组采用注射用奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗，对照组仅采用注射用奥扎格雷钠治疗，观察两组患者入院及治疗 14d 后临床疗效，神经功能缺损评分变化并进行对比分析。结果：治疗组的显效率为 85.9%（67/78），对照组显效率为 70.9%（56/79），两组显效率有显著性差异（x^2=5.12，P=0.022），两组患者治疗 14d 后，神经功能的恢复情况与治疗前相比均有显著性差异（P<0.05），且治疗组与对照组治疗后比较有显著性差异，具有统计学意义(P＜0.05)。结论：奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死较单独使用奥扎格雷钠疗效显著，是治疗急性脑梗死的有效方法。

关键词：奥扎格雷纳；依达拉奉；脑梗死

中图分类号：R743 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273（2012）25-4903-04

Curative Effect of Ozagrel Sodium Combined with Edaravone in Treating Acute Cerebral Infarction Patients

WANG Xiao-long[1], ZHAO Juan[2], DU Ni[2], ZAI Mi-re[3], ZHANG Zhong-min[4]

(1 Department of Pharmaceutics; 2 Department of Clinical Pharmacology; 3 Department of Neurosurgery; 4 Department of Neurology, the First People's Hospital of Aksu Prefecture, Aksu, Xinjiang 843000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effects of Ozagrel sodium combined with Edaravone in treating acute cerebral infarction. Methods: 160 patients (92 male and 68 female, mean age of 68years) with noncardioembolic cerebral infarction were randomly divided into two groups, Oz-Ed Group and Control Group, 80 cases in each group. Patients in control group were administered only with ozagrel; while patients in Oz-Ed group were administered with ozagrel and edaravone. We evaluated the clinical efficacy of the combination of these drugs in patients, and analyzed the changes of Nerve function defect score from 0 d (before treatment initiation) to 14 d. Results: The effectual rate was 85.9% (67/78) in Oz-Ed group, and was 70.9% (56/79) in control group. There was significant difference between the two groups, x^2=5.12, P=0.022. The nerve function recovered much (P<0.05) in both groups after treated for 14 days, as compared with that before treatment. There were also statistically significant difference between the two groups after treatment (P＜0.05). Conclusion: Combination therapy with ozagrel and edaravone had a better effect on acute cerebral infarction than single ozagrel therapy. It is an effective therapy for acute cerebral infarction.

Key words: Ozagrel sodium; Edaravone; Cerebral infarction

Chinese Library Classification: R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)25-4903-04

前言

急性脑梗死又称缺血性脑卒中，是由于颅内外血管阻塞，导致脑部血液供应障碍，其病理机制是脑血管的严重狭窄或闭塞导致其供应的脑组织血流量急剧下降。动脉硬化是脑动脉狭窄，局部血栓形成和闭塞最常见的原因[1]。近年来，急性脑梗死发病率呈逐年上升的趋势，占全部脑卒中的 60%～80%，以中老年患者居多，因其居高不下的发病率、致残率、复发率，一直备受关注。研究发现在脑梗死发生过程中，存在着缺血再灌注损伤，其中自由基是引起继发性脑细胞调亡的主要原因，依达拉奉是一种新型羟自由基清除剂，该药可有效改善急性脑梗死所致的继发性神经功能缺损。奥扎格雷钠是一种高效选择性血栓素合成酶抑制剂，具有抗血小板凝集、扩张血管作用，可以针对脑血栓发生的原因进行治疗，除此之外还能抑制脑血管痉挛，增加脑血流量，改善大脑内微循环障碍和能量代谢异常。因此，二药合用，不仅可以改善急性脑梗死所致的神经症状[2]，而且可以促进自理生活能力的恢复，减轻日常活动障碍及脑梗死急性所带来的后遗症。2007 年～2011 年间，我院神经内科采用奥扎格雷钠联合依达拉奉对急性脑梗的患者进行了治疗，取得了较好疗效，现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象选自 2007 年 1 月～2011 年 10 月我院神经内科收治的急性脑梗死患者。入选标准：①均符合 1995 年第四届全国脑血管学术会议通过的脑梗死诊断标准[3]；②均为急性起病，脑 CT 或 MRI 显示有急性脑梗死病灶；③排除脑出血、出血性脑梗死及其他病变；④无明显的心、肝、肺、肾等疾病，无消化道溃疡及出血倾向，无严重精神疾病、意识障碍；⑤近期未使用抗

作者简介：王晓龙（1962-），男，本科，副主任药师，主要研究方向：临床药学，电话：13369888038，E-mail:99259926@qq.com

（收稿日期：2012-03-05 接受日期：2012-03-28）

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

凝、抗血小板聚集药物；⑥非过敏性体质；⑦既往无急性脑梗死病史。

1.2 治疗方法和步骤

根据两组患者的实际情况给予常规处理和治疗，包括，抗凝，扩溶，维持水、电解质的平衡，酌情增加药物控制血压、血糖等指标，存在感染时进行抗生素治疗，对体温 >38℃的患者应给予退热措施，冠心病患者给予活血化瘀等扩张血管药物进行相应治疗。对照组（control group）：采用注射用奥扎格雷钠 80mg，加入 0.9%氯化钠注射液 250mL 中静滴，2 次 / 日，14 天为一疗程；低分子肝素钙 0.6mg 皮下注射，1 次 / 日，7 天为一疗程。治疗组（Oz-Sd group）在对照组的基础上，增加依达拉奉 30mg，加入 0.9%氯化钠注射液 100mL 中静滴，1 次 / 日，14 天为一疗程。

1.3 观察项目

①按照第四届全国脑血管病学术会议通过的脑卒中患者临床神经缺损程度评定标准，观察两组患者入院及治疗 14 天后临床疗效，神经功能缺损评分变化。②两组患者治疗前及治疗后 14 天进行血凝功能比较。③用药后的不良反应。

1.4 疗效评定

参照 1995 年第四届全国脑血管病学术会议通过的评分标准[3]于患者治疗 14d 后进行评定。主要内容包括二个部分 1、神经功能缺损积分下降，2、自理生活能力显著改善。临床分为 6 个等级，1、基本痊愈：生活可自理，功能缺损减少 90%以上。2、显著进步：基本生活可自理，或者可站立，部分生活需要人协助。功能缺损评分减少 45%以上。3、进步：生活仍无法自理，功能评分减少在 18%到 45%之间。4、无变化，功能评分减少不足 17%。5、恶化：功能评分不减少甚至增加。6 死亡。

1.5 统计学方法

计量资料的记录采用均数± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，二组之间的计数资料比较采用 x^2 检验，计量资料比较采用 t 检验，检验水准 $\alpha=0.05$，$P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 二组患者一般情况比较

符合研究标准的患者共 160 人，采用随机数字表将患者随机分成治疗组和对照组，各 80 例，两组患者在性别、年龄、体重、病程、梗死病灶部位及大小，神经功能缺损程度评分均无显著性差异（P>0.05），具有可比性（表 1）。

表 1 两组患者术前基本情况比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between Oz-Ed Group and Control Group before treatment

基本情况 Basic information	治疗组 Oz-Ed group	对照组 Control group	显著性差异 Significant difference
性别（男 / 女）Gender	47/33	45/35	NS
年龄（岁）Age	67.24± 13.12	68.35± 11.14	NS
体重（kg）Weight	68.19± 10.23	65.46± 12.78	NS
病程（h）Course	18.23± 3.56	17.45± 4.26	NS
神经功能缺损程度评分（分）Nerve function defect score	25.7± 6.4	26.1± 8.2	NS
高血压病史（n,%）Having hypertension	38(47.50%)	37(46.25%)	NS
糖尿病病史（n,%）Having diabetes	25(31.25%)	28(35.00%)	NS
冠心病病史（n,%）Having coronary artery disease	46(57.50%)	48(60.00%)	NS

注：NS：P>0.05 无显著性差异；

Note: NS：P>0.05, there is no significant difference.

2.2 临床疗效和神经功能缺损程度评分比较

患者治疗 14d 后，治疗组的显效率为 85.9%（67/78），对照组显效率为 70.9%（56/79），两组显效率有显著性差异（x^2=5.12，P=0.022），治疗组优于对照组。治疗组总有效率为 94.9%（74/78），对照组总有效率为 83.5%（66/79），两组显效率有显著性差异（x^2=5.21，P=0.021），治疗组优于对照组，神经功能评分与治疗前相比均有显著性差异（P<0.05），且治疗组与对照组治疗后比较有显著性，具有统计学意义（P＜0.05），两组具体恢复情况（表 2）。

2.3 二者凝血功能情况比较

治疗 14 天后，二组患者凝血功能比较没有差异（表 3），P≥ 0.05。

2.4 不良反应

治疗组有 2 例，对照组有 1 例，治疗中出现过敏反应未完成治疗，改用前列地尔等其他药物继续治疗，治疗组治疗过程中出现皮下出血 14 例，1 例并发消化道出血，对照组 12 例出现皮下出血，1 例治疗中出现过敏反应，两组治疗过程中不良反应发生率无显著性差异（表 4）。

3 讨论

急性脑梗死主要是由于血管内皮受损[4]，血小板粘附聚集，血液粘度增高，血流减慢，导致血栓形成阻塞血管，脑血流减少或中断[5]，引起脑组织缺血缺氧[6]，形成中心坏死区及周围缺血半暗带。脑梗死后因组织缺血缺氧[7]，造成细胞代谢紊乱，形成

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

大量自由基，氧化损伤组织细胞，细胞凋亡，因此脑梗死的治疗关键在于挽救缺血半暗带，及时恢复其血流，减少脑细胞的缺血、缺氧，挽救损伤的神经细胞[8]。目前治疗脑梗死的主要方法溶栓、降纤、抗凝，改善微循环，增加血流量，恢复半暗带神经细胞的活性；清除有害自由基，防止缺血再灌注损伤，减轻自由基对神经细胞的损伤，保护神经元，改善临床症状[9]。

表 2 二组患者治疗后疗效和神经功能评分比较

Table 2 Comparison of curative effect and nerve function between Oz-Ed group and Control group after treatment

项目 Items	治疗组 Oz-Ed group	对照组 Control group	卡方值（t 值）	P 值
病例数 Cases	78	79		
显效率 Effectual rate	85.9%（67/78）	70.9%（56/79）	5.12	0.22
总有效率 Total effective rate	94.9%（74/78）	83.5%（66/79）	5.21	0.02
神经功能缺损评分 Nerve function defect score				
治疗前 Before treatment	25.7± 6.4	26.1± 8.2	0.24	1.23
治疗后 After treatment	8.9± 5.3	10.7± 5.1	2.41	0.04

表 3 二组患者治疗后凝血功能情况比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of blood clotting function after treatment between Oz-Ed group and control group

项目 Items	治疗组 Oz-Ed group	对照组 Control group	t 值	P 值
国际标准化率 International standardization rate	1.1± 0.2	1.09± 0.16	0.216	0.31
凝血时间（s） Clotting time	12.1± 1.3	12.0± 2.1	0.345	0.28
凝血酶原时间(s) Prothrombin time	16.2± 3.2	15.3± 4.8	0.562	0.19
部分凝血酶原时间(s) Partial prothrombin time	34.2± 3.7	33.1± 4.4	0.421	0.27

表 4 两组患者不良反应发生情况（n）

Table 4 Adverse reaction between two groups

组别 Groups	例数 Cases	皮下出血 Subcutaneous bleeding	内脏出血 Visceral hemorrhage	过敏反应 Anaphylactic reaction	x^2 值	P 值
治疗组 Oz-Ed Group	80	14	1	2	0.66	0.418
对照组 Control group	80	12	0	1		

血栓的形成主要与两种生化物质有关[10]，血栓素 A2(TXA2)和前列环素 I2(PGI2)。前列腺素 G2(PGG2)和前列腺素 H2(PGH2)在血栓素 A2 合成酶的作用下形成 TXA2[11]，从而使血小板聚集、血管收缩，而形成血栓[12]；在前列环素 I2 合成酶作用下可转化为前列环素 I2(PGI2)抑制血小板聚集，扩张血管，使血栓溶解，只有在 TXA2 和 PGI2 保持平衡状态，才能维持正常的血液循环[13]。脑梗死发生时，梗死部位的 TXA2 生成增多，PGI2 减少，进一步加重病情[7]。奥扎格雷钠是一种特异性、强效 TXA2 合成酶抑制剂，能阻碍 PGG2 和 PGH2 生成 TXA2[14]，抑制血小板聚集，扩张血管，改善微循环；另一方面，因 TXA2 合成受阻，促使血小板所衍生的 PGH2 转向内皮细胞，内皮细胞用以合成 PGI2，生成 PGI2 增多，改善 TXA2 与前列腺素 PGI2 的平衡异常，增加脑组织供血、供氧，减轻神经元的损伤，促进其恢复。奥扎格雷钠具有改善急性脑梗死所造成的运动障碍，改善脑缺血急性期的循环障碍及能量代谢异常[15]。持续静脉用药，具有抑制血中血栓素 B2(TXB2)浓度及脑血管挛缩等作用。

羟基基团（OH^-）等自由基是缺血伴脑血管障碍的主要因子，缺血 / 缺血再灌注时花生烯类代谢系统异常亢进等导致自由基产生增加，而这些自由基致使细胞膜脂质的不饱和脂肪酸过酸化，引起细胞膜障碍最终导致脑细胞受损[16]。依达拉奉是一种新型的自由基清除剂和抗氧化剂，能够抑制缺氧状态下的脂质过氧化，从而抑制脑细胞的氧化障碍[17]，抑制梗死周边领域使血流量下降[18]，抑制脑水肿、脑梗死、神经症状、迟发性神经元死亡等缺血性脑血管障碍的进展[19]，并缓解所伴随的神经症状，抑制迟发性神经元死亡[20]，恢复未坏死神经功能，保护脑细胞[21,22]。

本实验采用奥扎格雷钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死发挥协同作用，增加脑部血流，挽救缺血半暗带，清除自由基，保

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

护神经细胞，明显改善患者的症状，提高生活质量，疗效显著，值得推广[23]。

参 考 文 献 (References)

[1] Guo Zhu-ying. Curative effect observation of Ozagrel sodium combined with Tong Shu-Xue in 80 acute cerebral infarction patients[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2011, 9(13): 61-64(In Chinese)

[2] 中华医学会.全国第四届脑血管病学术会议各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神科杂志, 2005, 29(6): 379-380
Chinese Medical Associaition. The Fourth National Academic Conference on cerebrovascular disease diagnosis of various cerebrovascular diseases[J]. Chin J Neurol, 2005,29(6):379-380 (In Chinese)

[3] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准 (1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-384
Stroke patients clinical nervous function defect score standards(1995)[J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-384(In Chinese)

[4] Shinohara Y. Saito Isamu, Kobayashi S, et al. Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial)[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(3): 485-492

[5] Lapchak PA, Zivin JA. The lipophilic multifunctional antioxidant edaravone (radicut) improves behavior following embolic strokes in rabbits: a combination therapy study with tissue plasminogen activator[J]. Exp Neurol, 2006, 215(4): 95-100

[6] Lu Chun-xiang. Curative effect observation of Ozagrel sodium combined with Low Molecular Heparin in 50 progressivity cerebral infarction patients[J]. China practical medicine, 2011, 6(3):175-177(In Chinese)

[7] Lapchak PA, Araujo DM. Advances in ischemic stroke treatment: neuroprotective and combination therapies[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2007,12(2): 97-112

[8] Wang CX, Shuaib A. Neuroprotective effects of free radical scavengers in stroke[J]. Drugs Aging, 2007,24(5): 537-546

[9] Song Xiao-mi. The Clinical Research Of Ozagrel combine with gingko in acute cerebral infarction[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2010,12(7):142-144(In Chinese)

[10] Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2007, 357(7): 562-571

[11] Zhu Yan-yan. Curative effect observation of Ozagrel sodium combined with edaravone acute cerebral infarction patients [J]. China modern medicine application, 2009, 3(20):128-131(In Chinese)

[12] Takayasu Y, Nakaki J, Kawasaki T, et al. Edaravone, a radical scavenger, inhibits mitochondria) permeability transition pore in rat brain [J]. J Pharmacol Sci , 2007, 103(4): 434-437

[13] Xiao B, Bi FF, Hu YQ, et al. Edaravone neuroprotection effected by suppressing the gene expression of the Fas signal pathway following transient focal ischemia in rats[J]. Neurotox Res,2007, 12(2): 155-162

[14] Yung HW, Korolchuk S, Tolkovsky AM, et al. Endoplasmic reticulum stress exacerbates ischemia- reperfusioninduced apoptosis through attenuation of Akt protein synthesis in human choriocarcinoma cells[J]. FASEB J, 2007,21(3): 872-884

[15] Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, et al. Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial) [J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 27(9): 485-492

[16] Ishikawa A, Yoshida H, Metoki N, et al. Edaravone inhibitsthe expression of vascularendothelial growth factor in human astrocytes exposed to hvpoxia[J]. Neurosci Res, 2007, 59(8): 406-412

[17] Kikuchi K, Tancharoen S, Matsuda F, et al. Edaravone attenuates cerebral ischemic injury by suppressing aquaporin-4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3): 1121-1125

[18] Kikuchi K, Kawahara K, Tancharoen S, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009,329(3): 865-874

[19] Yagi K, Kitazato KT, Uno M, et al. Edaravone, a free radical scavenger, inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen activator[J].Stroke,2009,40(4): 626-631

[20] Unno Y, Katayama M, Shimizu H. Does functional outcome in acute ischaemic stroke patients correlate with the amount of free-radical scavenger treatment? A retrospective study of edaravone therapy[J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(11):143-155

[21] Naritomi H, Moriwaki H, Metoki N, et al. Effects of Edaravone on Muscle Atrophy and Locomotor Function in Patients with Ischemic Stroke: A Randomized Controlled Pilot Study[J]. Drugs R D, 2010,10(3): 155-163

[22] Palmisano R, Golfi P, Heimann P, et al. Endosomal accumulation of APP in wobbler motor neurons reflects impaired vesicle trafficking: implications for human motor neuron disease[J]. BMC Neuroscience, 2010, 12(1):24-28

[23] 郑刚,涂艳阳,付建芳,等.脑梗死复发的相关因素分析[J].现代生物医学进展, 2010,16(3):87-89
Zheng Gang, Tu Yan-yang, Fu Jian-fang, et al. Analysis of correlation factor in recurrent cerebral infarction [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010,16(3):87-89 (In Chinese)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net