

依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗治疗脑梗死的研究进展

杨雪 王丽华

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)02-0145-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.02.024

脑梗死是当今世界威胁中老年人生命与健康的常见病、多发病,已有确切的证据表明,急性脑梗死患者应用重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗,不仅可以显著减少患者严重残疾的危险性,而且还能够改善生存者的生活质量^[1-2]。但在实际临床工作中,只有极少数急性脑梗死患者能够在溶栓时间窗内到达医院,并接受溶栓治疗。目前多模式磁共振技术的研究进展推动了 rt-PA 的应用,降低了出血性转化的风险,能够更好地指导溶栓治疗,而不是完全局限于溶栓时间窗^[3]。依达拉奉作为一种脑神经保护剂,已广泛应用于临床,其对于急性脑梗死的疗效肯定^[4]。本研究现就依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效的研究进展综述如下。

1 依达拉奉的成分及作用

依达拉奉的化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,具有消除自由基,抑制脂质过氧化作用,可抑制脑细胞(血管内皮细胞、神经细胞)的过氧化作用^[5]。自由基和氧化应激在脑缺血的发病机制上起重要作用,经过系统观察氧化应激能够改变细胞代谢途径及细胞骨架完整性,而依达拉奉能够通过酶的诱导在细胞和蛋白的水平上减轻 H₂O₂ 介导的不良反应^[6]。依达拉奉作为抗氧化代表药物之一,已应用于急性缺血性脑卒中,包括临床治疗及动物实验,在缺血性脑损伤中发挥神经保护作用^[7-8]。应用依达拉奉可以减少脑梗死面积,改善亚急性期神经功能缺损症状^[9]。Satoshi Ikeda^[10]等学者经研究证实依达拉奉能够减少大鼠模型的梗死面积,并且有助于大鼠模型因脑梗死导致的偏瘫的恢复。有临床研究表明静脉溶栓、依达拉奉有助于急性脑部大血管堵塞患者的预后,并且静脉溶栓联合依达拉奉有更好的疗效^[11]。

2 多模式磁共振成像指导溶栓治疗

磁共振成像利用人体组织中某种原子核的核磁共振现象,将所得射频信号经过电子计算机处理,重建出人体某一层面的图像的诊断技术,又称核磁共振成像术,英文简称 MRI。多模式磁共振成像技术的发展给临床治疗提供了更多有力依据,其中灌注加权像(PWI)与弥散加权像(DWI)在

急性脑梗死溶栓治疗中起了至关重要的作用。

缺血半暗带(IP)是围绕在不可逆性损伤区域之外的电生理活动消失、但尚能维持自身离子平衡的脑组织,该区域的神经元电活动中止、功能失活,但结构保持完整,能存活一段时间,这种功能性静止的组织介于存活与死亡之间,一旦血管再通,其功能可重新恢复^[12]。

目前评定缺血半暗带主要依赖于多模式磁共振成像技术,通过磁共振灌注加权像(PWI)/弥散加权像(DWI)不匹配区来确定缺血半暗带^[13-16]。陈翠荣等^[17]收集了发病 12 h 内的轻中度脑梗死(NIHSS 评分 ≤ 15 分)患者,且行头颅 MRI 检查符合溶栓标准 131 例,其中 ≤ 4.5 h 组 84 例,4.5~12 h 组 MRI 评价后存在缺血半暗带 47 例,观察 2 组患者治疗后出血情况及 poD 的疗效,结果显示 ≤ 4.5 h 组发生 8 例脑出血,发生率为 9.52%,死亡 0 例,4.5~12 h 组发生 6 例脑出血,发生率为 12.76%,死亡 0 例,2 组患者基线情况、继发脑出血的发生率、90 d NIHSS 评分、mRS 评分、BI 评分均无显著差异(P 均 >0.05),2 组治疗前 NIHSS 评分与治疗 7 d、3 月时的评分比较差异均明显(P 均 >0.05),该研究表明,经 MRI 评价后存在缺血半暗带的急性脑梗死,即使发病时间 >4.5 h,给予 rt-PA 静脉溶栓治疗安全有效,并且可以改善预后。此外,已有许多临床研究证明上述结果^[18-19]。

所以溶栓不应局限于时间窗的限制,应结合影像学表现综合判断溶栓治疗的利与弊,真正做到个体化治疗,使患者获得最大的利益^[20]。

3 依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗静脉溶栓治疗急性脑梗死

有研究显示,周皮细胞在炎症反应、大脑血流调节等方面起关键作用,然而 rt-PA 溶栓治疗时对周皮细胞有很严重的损伤,但依达拉奉可以大大地减少这种损伤^[21],并且依达拉奉具有低分子量、亲脂性、水溶性,能够通过血-脑屏障,这点优于其他自由基清除剂,其联合 rt-PA 治疗急性脑梗死有协同和加强的作用,可以促进血管早期再通、降低出血的风险、减少梗死的面积,同时 Kano 等动物实验发现依达拉奉可以减少 rt-PA 从大脑血管中外渗,并因此预测其联合 rt-PA 治疗急性脑梗死能够扩展溶栓时间窗^[22-23]。随着磁共振成像技术的发展,在多模式磁共振成像技术指导下进行超时间窗静脉溶栓治疗成为研究热点,它将使更多的缺血性脑卒中患者受益。李欣等^[24]收集了发病在 4.5~9 h 有明确神

经系统受累体征(NIHSS评分7~22分)的急性脑梗死患者24例,且在多模式磁共振成像PWI/DWI不匹配指导下分为依达拉奉+溶栓组13例、单纯溶栓组11例,分别观察2组在溶栓前与溶栓后1、7、14、90 d NIHSS评分,溶栓前与溶栓后14、90 d Barthel指数(BI),结果显示依达拉奉+溶栓组患者14 d、90 d NIHSS评分较单纯溶栓组显著降低,依达拉奉+溶栓组患者90 d BI较单纯溶栓组显著升高。该研究结果提示依达拉奉+溶栓组脑梗死患者神经功能缺损及日常生活能力较单纯溶栓组明显改善。依达拉奉联合rt-PA治疗急性脑梗死不但可以适当延长溶栓治疗时间窗,而且能够提高溶栓疗效。

4 展 望

目前应用重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗是治疗急性脑梗死及改善预后的最有效方法^[25]。随着多模式磁共振成像技术的产生及发展,在多模式磁共振成像指导下超时间窗静脉溶栓已成为发展趋势。依达拉奉为一种神经保护剂,虽已有一些学者研究其联合rt-PA超时间窗静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效,但临床研究仍不完善,临床应用经验仍不充足,还需要进一步深入研究,从而使更多的急性缺血性脑卒中患者从中受益。

参 考 文 献

- [1] 臧丽芳. 急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓治疗临床效果分析[J]. 药物与人, 2014, 27(8): 135.
- [2] Giuseppe M, Marcheselli S, Tosi PA. Safety and efficacy of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5(1): 397-409.
- [3] 姚志国, 陈会生. 磁共振技术指导超急性脑梗死溶栓的研究进展[J/CD]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2012, 6(4): 185-188.
- [4] Ishibashi A, Yoshitake Y, Adachi H. Investigation of effect of edaravone on ischemic stroke[J]. Kurume Med J, 2013, 60(2): 53-57.
- [5] Wadiwala MF, Sonawalla A, Kamal AK. What is the role of free radical scavengers in acute stroke? [J]. J Pak Med Assoc, 2012, 62(5): 512-513.
- [6] Jami MS, Salehi-Najafabadi Z, Ahmadinejad F, et al. Edaravone leads to proteome changes indicative of neuronal cell protection in response to oxidative stress[J]. Neurochem Int, 2015, 90(15): 134-141.
- [7] Ren Y, Wei B, Song X, et al. Edaravone's free radical scavenging mechanisms of neuroprotection against cerebral ischemia: review of the literature[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(8): 555-565.
- [8] Sharma P, Sinha M, Shukla R, et al. A randomized controlled clinical trial to compare the safety and efficacy of edaravone in acute ischemic stroke[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2011, 14(2): 103-106.
- [9] Nakase T, Yoshioka S, Suzuki A. Free radical scavenger, edaravone, reduces the lesion size of lacunar infarction in human brain ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2011, 11: 39.

- [10] Ikeda S, Harada K, Ohwatashi A, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on photochemically induced cerebral infarction in a rat hemiplegic model[J]. ScientificWorldJournal, 2013, 2013(2013): 175280.
- [11] Miyaji Y, Yoshimura S, Sakai N, et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2015, 55(3): 241-247.
- [12] Tsai YH, Yuan R, Huang YC, et al. Altered resting-state FMRI signals in acute stroke patients with ischemic penumbra[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105117.
- [13] 冯睿龙, 朱沂. 急性缺血性脑卒中的磁共振影像学研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(3): 341-343.
- [14] Deprez N, De Herdt V, Vandersteene J, et al. Delayed intravenous thrombolysis based on MRI mismatch in posterior circulation stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2014, 114(2): 113-115.
- [15] Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment[J]. Journal of stroke, 2014, 16(3): 131-145.
- [16] Roldan-Valadez E, Lopez-Mejia M. Current concepts on magnetic resonance imaging (MRI) perfusion-diffusion assessment in acute ischaemic stroke: a review & an update for the clinicians[J]. Indian J Med Res, 2014, 140(6): 717-728.
- [17] 陈翠荣, 赵振国, 周媛, 等. 轻中度急性脑梗死 MRI 指导下超时间窗静脉溶栓治疗的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(6): 330-333.
- [18] Parsons MW, Christensen S, Mcelduff P, et al. Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(6): 1214-1225.
- [19] Duong TQ. Magnetic resonance imaging of perfusion-diffusion mismatch in rodent and non-human Primate stroke models[J]. Neurol Res, 2013, 35(5): 465-469.
- [20] Ahmetgickej I, Kabashi-Mu aj S, Lascu LC, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in hyperacute cerebral infarction[J]. Current health sciences journal, 2015, 40(2): 111-115.
- [21] Deguchi K, Liu N, Liu W, et al. Pericyte protection by edaravone after tissue plasminogen activator treatment in rat cerebral ischemia[J]. J Neurosci Res, 2014, 92(11): 1509-1519.
- [22] Kikuchi K, Miura N, Kawahara KI, et al. Edaravone (radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke[J]. Biomedical reports, 2013, 1(1): 7-12.
- [23] Sun YY, Morozov YM, Yang D, et al. Synergy of combined tPA-edaravone therapy in experimental thrombotic stroke[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98807.
- [24] 李欣, 李雯, 刘凌云. 依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3287-3288.
- [25] Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC, et al. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10: 75-87.