

timation after a transient ischaemic attack-the ABCDE plus sign in circle score. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 55-61.

[30] Arhami Dolatabadi A, Meisami A, Hatamabadi H, et al. Improving the Prediction of Stroke or Death After Transient Ischemic Attack (TIA) by Adding Diffusion-Weighted Imaging Lesions and TIA Etiology to the ABCD2 Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012.

[31] Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of

brain and carotid imaging to the ABCD(2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1060-1069.

[32] Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2): 182-189.

依达拉奉对缺血性脑卒中的治疗作用及机制研究进展

王桂斌 综述 刘运海 审校

中南大学湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:作为一种氧自由基清除剂而开发的依达拉奉,目前已广泛应用于临床,作为神经保护剂治疗急性缺血性卒中。其治疗作用经多项临床及实验研究证实,相关机制主要包括清除氧自由基、抑制脂质过氧化、对抗炎症细胞因子、调节花生四烯酸代谢和调控凋亡相关基因的表达等,从而减少缺氧对机体组织的损害,发挥神经保护作用。

关键词:依达拉奉;自由基清除剂;缺血性卒中;缺血再灌注损伤;炎症细胞因子;细胞凋亡

脑卒中发病率高,是当今世界主要的死亡原因和致残原因。缺血性卒中占其中 65%~80%。依达拉奉(edaravone, MCI-186)化学名为 3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮,最初作为一个强有力的自由基清除剂于 2001 年由日本三菱东京制药株式会社研究开发,其脂溶性高,易通过血脑屏障,现已被广泛用于治疗急性缺血性脑卒中。本文就国内外在依达拉奉对急性缺血性卒中的治疗作用及机制研究的最新进展进行综述。

1 依达拉奉对缺血性卒中的治疗作用

2009 年至 2010 年,Sharma 等^[1]对依达拉奉在急性缺血性卒中的治疗作用进行了一项随机、安慰剂对照、前瞻性的临床研究,结果显示,在发病 24 h 内接受依达拉奉治疗的治疗组患者在发病后 3 个月的改良 Rankin 评分(modified Rankin scale, mRS)评分为 0~1 分的比例较对照组显著增高,平均 Barthel 指数较对照组明显提高。提示依达拉奉可改善急性缺血性卒中患者的预后。但该研究样本量偏小,未就治疗时间窗及根据卒中分型进行细致

研究。而 Naritomi 等^[2]进行的另一项随机、对照、多中心、前瞻性的临床研究结果提示;与短程(3 d)使用依达拉奉相比较,急性期长程(14 d)使用依达拉奉治疗缺血性卒中可显著抑制废用性肌萎缩并提高运动功能,从而改善患者预后。Toyoda 等^[3]观察了依达拉奉对国立卫生研究院卒中评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 ≥ 15 的颈内动脉闭塞的急性缺血性卒中患者的治疗作用,研究发现与对照组比较,治疗组 14 d 后患者的神经功能明显改善,死亡率降低。一项随机平行研究则发现,依达拉奉治疗组患者的 NIHSS 分数有下降趋势,其治疗作用与奥扎格雷相当^[4]。上述研究入组的患者大部分为血栓形成性脑梗死病例。另一项对依达拉奉治疗脑栓塞的回顾性研究发现,依达拉奉仅对 NIHSS 评分 ≤ 7 的急性脑栓塞患者有一定的疗效,而对 NIHSS > 7 的脑栓塞患者无明显疗效^[5]。

依达拉奉对腔隙性脑梗死也有一定的治疗作用。Mishina 等^[6]的回顾性分析研究中,将腔隙性

收稿日期:2012-12-07;修回日期:2013-02-06

作者简介:王桂斌(1971-),男,副主任医师,硕士,主要从事脑血管病的研究。现在解放军第 163 医院工作。

脑梗死患者分成了发病后 ≤ 6 h 和 12 ~ 24 h 组, 研究发现, 依达拉奉治疗组 3 个月后的 mRS 评分明显改善, 但疗效仅见于治疗前 NIHSS ≤ 8 的患者, 且治疗作用与治疗开始的时间无明显相关。Ohta 等^[7] 也对依达拉奉对腔隙性脑梗死患者的治疗作用进行了研究, 该研究中治疗组与对照组平均 NIHSS 评分无差别, 但依达拉奉治疗组较对照组运动麻痹评分显著降低, 且疗效与用药时间无关, 与 Mishina 的研究结果一致。Nakase 等^[8] 通过 MRI 弥散成像则发现, 依达拉奉可减小腔隙性梗死患者的梗死体积, 并改善亚急性期的预后。

Sinha 等^[9] 对印度急性缺血卒中患者的研究显示, 依达拉奉治疗组 90 d 时 mRS 明显降低, Barthel 指数明显改善, 该研究中患者的平均用药时间为发病后 26.5 ± 21.27 h, 为延长依达拉奉的治疗时间窗提供了依据。近期的一项研究中, Unno 等^[10] 发现, 心源性栓塞患者的功能性独立指数 (FIM) 及 Barthel 指数的恢复与依达拉奉使用的累积剂量有关。此为目前唯一有关依达拉奉的累积剂量的研究。

在国内, 王大忠等^[11] 将 60 例急性脑梗死患者随机分为对照组和治疗组, 对照组给予神经内科常规药物处理, 治疗组在此基础上加用依达拉奉注射液; 结果发现两组患者治疗后神经功能缺损程度评分较治疗前明显减少, 治疗组减少程度优于对照组。该研究未对脑梗死患者进行进一步分型。亚森·买合苏提等^[12] 观察了依达拉奉治疗大脑中动脉脑梗死的临床疗效, 发现治疗组神经功能改善高于对照组, 治疗组的总有效率 (95%) 明显高于对照组 (72%)。另外, 不同的研究应用依达拉奉分别联合丁苯酞^[13]、巴曲酶^[14]、尤瑞克林^[15]、纤溶酶原激活剂^[16]、奥扎格雷^[10] 等药物治疗急性脑梗死, 均取得了较好的疗效。

总之, 目前众多国内、国外临床研究显示依达拉奉的使用提高了缺血性脑卒中患者神经功能改善的比例, 展示了依达拉奉作为神经保护剂应用的广阔前景。但是目前已有各项研究样本量偏小, 仍需大样本、高质量、更为细致的研究来完善这一结论。

2 依达拉奉治疗急性缺血性卒中的机制

2.1 清除自由基和抑制脂质过氧化

活性氧造成的过氧化损伤是缺血性卒中脑损伤的重要发病机制之一。依达拉奉对稳定自由基

1, 1-二苯基-2-间硝基苯偕肼 (DPPH) 有明显的清除作用。依达拉奉的抗氧化过程包括抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性, 刺激前列腺素的生成, 抑制花生四烯酸代谢中间体捕获羟自由基, 并猝灭活性氧, 从而保护各种细胞, 如神经元、血管内皮细胞, 防止过氧化损伤。

研究发现, 依达拉奉对 OH 引起的大鼠大脑匀浆亚油酸过氧化和脂质过氧化均有抑制作用^[17]。在大鼠大脑中动脉闭塞脑缺血模型中, 依达拉奉可抑制缺血周边部位和缺血再灌注部位的 OH 的增加^[18]。Yamamoto 等^[19] 研究发现, 大鼠脑缺血再灌注后立即给予依达拉奉治疗, 可阻止 3 d 后缺血诱导的海马 CA1 区神经元丢失, 并认为其机制与依达拉奉可与 OH 或过氧基反应, 抑制脂质过氧化和细胞损伤有关。Watanabe 等^[20] 通过 3 种的大鼠脑缺血模型研究了依达拉奉对缺血性脑损伤的保护作用及其可能机制, 结果发现, 在大鼠全脑缺血模型中, 缺血前给予依达拉奉可促进脑皮质电图的恢复, 延长生存时间; 在大鼠半球栓塞模型中, 栓塞前给依达拉奉可减轻血脑屏障的破坏和能量生成障碍; 在大鼠局部缺血模型中, 缺血后给予依达拉奉则可显著减少皮质梗死范围。Watanabe 等^[20] 随后对其可能的保护机制进行了研究, 结果发现, 依达拉奉可抑制水杨酸的羟基化作用, 抑制大鼠脑匀浆和线粒体匀浆 Fe^{2+} 依赖性过氧化, 阻止线粒体膜 Fe^{2+} 依赖性过氧化损伤, 从而证明了依达拉奉的抗缺血效应与其抗氧化活性密切相关。Lee 等^[21] 通过细胞学研究发现, 依达拉奉可显著减少硝普钠诱发的 HT22 神经元及星形胶质细胞的死亡, 提示依达拉奉的抗自由基损伤作用可见于神经系统的多种细胞。

2.2 调节脑缺血后花生四烯酸代谢

脑组织富含磷脂, 缺血再灌注后脑内环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平升高可导致磷脂酶激活, 使膜磷脂降解, 另外过氧化脂质生成可激活磷脂酶 c、磷脂酶 D, 进一步分解膜磷脂, 使花生四烯酸及其代谢产物增多, 形成前列腺素、血栓素和白三烯等多种生物活性物质, 加重脑缺血再灌注后脑组织损伤和脑水肿。研究显示, 缺血前给予沙土鼠依达拉奉治疗, 可明显抑制 60 min 后皮质水肿的恶化。并可抑制脑内白三烯的合成。提示依达拉奉的调节脑缺血后花生四烯酸代谢作用是神经保护作用的另一重要机制^[22]。

2.3 对抗炎症细胞因子

依达拉奉对缺血再灌注脑损伤后炎症细胞因子的调节也起到一定的作用。Jiao 等^[23]研究了依达拉奉对缺血性再灌注性脑损伤在抗自由基以外的治疗机制,结果发现其不仅减少迟发性神经元死亡和认知功能缺损,并可明显降低丙二醛(MDA)水平,增加SOD水平,减少IL-1 β 和TNF- α 等炎症细胞因子的表达,抑制胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的增殖。提示依达拉奉通过抑制炎症反应、角质细胞的增殖及抗氧自由基等多种途径实现卒中后迟发的神经保护作用。Isahaya 等^[24]检测了缺血性卒中患者在发病后12~36 h内开始应用依达拉奉患者的血清IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α 、MMP-2及MMP-9水平。发现,14 d后依达拉奉治疗组患者的血清MMP-9水平明显高于对照组。Zhang 等^[25]则发现依达拉奉虽可减轻缺血再灌注损伤,但同时也可通过抑制缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)减少SVZ的神经发生。

2.4 抑制神经元凋亡

研究表明,脑缺血后神经细胞的凋亡是神经功能损伤的另一重要机制,其发生与凋亡相关基因的异常表达有关。Amemiya 等^[26]研究发现大鼠在脑缺血再灌注后给予依达拉奉治疗,24 h后依达拉奉组脑梗死面积明显减少,神经功能缺损评分明显改善,梗死周边区细胞凋亡显著减少,凋亡抑制基因Bcl-2表达明显增加,凋亡诱导基因Bax表达明显减少。提示,依达拉奉的Bcl-2/Bax依赖性抗凋亡机制是其神经保护作用的另一重要机制。Ahmad 等^[27]对缺血再灌注大鼠模型研究发现,依达拉奉通过减轻自由基损伤及其相关的胆碱能失调与细胞凋亡,从而减轻缺血性脑梗死的体积,并改善神经功能缺损。Srinivasan 等^[28]的研究显示依达拉奉可减少缺血再灌注损伤大鼠大脑半球的GRP78和CHOP/GADD153的表达及caspase-12的激活,减轻细胞凋亡。此外,研究还发现依达拉奉可通过抑制Fas/FasL信号通路的基因表达而抑制神经元的凋亡^[29]。Liu 等^[30]则研究发现依达拉奉可减少MMP-9和水通道蛋白4,及微管相关蛋白1轻链3的激活,从而减轻神经元的凋亡,达到神经保护作用。

众多研究表明,依达拉奉可改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损,但依达拉奉治疗时间窗和治疗剂量还未得到系统的研究。目前,推荐的依达

拉奉治疗剂量是30 mg,每日2次,疗程2周,但不同卒中类型、神经功能缺损不同程度患者的治疗剂量尚待进一步研究最佳治疗剂量。

依达拉奉治疗急性缺血性卒中的主要机制为清除氧自由基,抑制脂质过氧化。而自由基损伤是引起水肿形成和细胞凋亡的主要原因。依达拉奉作为自由基捕获剂,可抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性,降低羟自由基的浓度,缩小缺血半暗带发展成梗死的体积,并抑制迟发性神经元死亡。此外,依达拉奉还可对抗缺血再灌注损伤后的炎症细胞因子的作用,调节花生四烯酸的代谢,通过多种途径实现神经保护作用。

参 考 文 献

- [1] 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. *Ann Indian Acad Neurol*, 2011, 14(2): 103-106.
- [2] 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. *Drugs R D*, 2010, 10(3): 155-163.
- [3] Toyoda K, Fujii K, Kamouchi M, et al. Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J Neurol Sci*, 2004, 221(1-2): 11-17.
- [4] Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, et al. Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial). *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(5): 485-492.
- [5] Inatomi Y, Takita T, Yonehara T, et al. Efficacy of edaravone in cardioembolic stroke. *Intern Med*, 2006, 45(5): 253-257.
- [6] Mishina M, Komaba Y, Kobayashi S, et al. Efficacy of edaravone, a free radical scavenger, for the treatment of acute lacunar infarction. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2005, 45(7): 344-348.
- [7] Ohta Y, Takamatsu K, Fukushima T, et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction. *Intern Med*, 2009, 48(8): 593-596.
- [8] Nakase T, Yoshioka S, Suzuki A. Free radical scavenger, edaravone, reduces the lesion size of lacunar infarction in human brain ischemic stroke. *BMC Neurol*, 2011, 11(1): 39.
- [9] Sinha MK, Anuradha HK, Juyal R, et al. Edaravone in acute ischemic stroke, an Indian experience. *Neurol Asia*, 2009, 14(1): 7-10.
- [10] 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. *Clin Drug Investig*, 2010, 30 (3): 143-155.
- [11] 王大忠,袁学谦. 依达拉奉对急性脑梗死患者血清 BD-NF、NGF 含量及神经功能缺损程度的影响. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (4): 700-701.
- [12] 亚森·买合苏提,帕提姑丽. 依达拉奉治疗大脑中动脉脑梗死疗效观察. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20 (34): 4356-4357.
- [13] 王恒跃,王烨,王玮. 丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗脑梗死临床观察. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21 (23): 2540-2541.
- [14] 王菁,白雪,余静,等. 巴曲酶联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效. *上海医学*, 2010, 12 (12): 1112-1116.
- [15] 朱远群,谭双全. 依达拉奉联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死 44 例. *实用医学杂志*, 2011, 27 (11): 104-105.
- [16] Kono S, Deguchi K, Morimoto N, et al. Tissue Plasminogen Activator Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke in 4 Hospital Groups in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011.
- [17] 渡边俊明,幸敏志,齐藤健一,等. 新规脑保护药 MCI 186 药理学的检讨. *药学与治疗*, 1997, 25 (suppl 17): 181-188.
- [18] Mizuno A, Umemura K, Nakashima M. Inhibitory effect of MCI-186, a free radical scavenger, on cerebral ischemia following rat middle cerebral artery occlusion. *Cen Pharmacol*, 1998, 30 (4): 575-578.
- [19] Watanabe T, Yuki S, Egawa M, et al. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268 (3): 1597-1604.
- [20] Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, et al. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Res*, 1997, 762 (1-2): 240-242.
- [21] Lee BJ, Egi Y, van Leyen K, et al. Edaravone, free radical scavenger, protects components of the neurovascular unit against oxidative stress in vitro. *Brain Res*, 2010, 1307 (1): 22-27.
- [22] Watanabe T, Egawa M. Effects of an antistroke agent MCI-186 on cerebral arachidonate cascade. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271 (3): 1624-1629.
- [23] Jiao L, Zhang J, Li Z, et al. Edaravone alleviates delayed neuronal death and long-dated cognitive dysfunction of hippocampus after transient focal ischemia in Wistar rat brains. *Neuroscience*, 2011, 182 (1): 177-183.
- [24] Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21 (2): 102-107.
- [25] Zhang P, Li W, Li L, et al. Treatment with edaravone attenuates ischemic brain injury and inhibits neurogenesis in the subventricular zone of adult rats after focal cerebral ischemia and reperfusion injury. *Neuroscience*, 2012, 201 (2): 297-306.
- [26] Amemiya S, Kamiya T, Nito C, et al. Anti-apoptotic and neuroprotective effects of edaravone following transient focal ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516 (2): 125-130.
- [27] Ahmad A, Khan MM, Javed H, et al. Edaravone ameliorates oxidative stress associated cholinergic dysfunction and limits apoptotic response following focal cerebral ischemia in rat. *Mol Cell Biochem*, 2012, 367 (1-2): 215-225.
- [28] Srinivasan K, Sharma SS. Edaravone Offers Neuroprotection in a Diabetic Stroke Model via Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00763.x.
- [29] 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. *Neurotox Res*, 2007, 12 (3): 155-162.
- [30] Liu N, Shang J, Tian F, et al. In vivo optical imaging for evaluating the efficacy of edaravone after transient cerebral ischemia in mice. *Brain Res*, 2011, 1397 (1): 66-75.