

· 论著 · 一次研究 ·

# 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中疗效的随机对照试验



吴伟杰<sup>1#</sup>, 孙紫徽<sup>1, 2#</sup>, 徐良额<sup>1</sup>, 黄河<sup>1</sup>, 黄雪融<sup>1</sup>

1. 温州医科大学附属第三医院神经内科 (浙江温州 325200)

2. 温州医科大学精神卫生学院 (浙江温州 325035)

**【摘要】目的** 探讨依达拉奉右莰醇联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1 月 7 日—2022 年 12 月 31 日接受阿替普酶静脉溶栓的 AIS 患者, 随机分为观察组和对照组, 对照组按 AIS 指南进行标准治疗, 观察组在对照组治疗基础上, 于溶栓后至发病 48 h 内给予依达拉奉右莰醇注射液。比较 2 组患者溶栓后 7 d 和出院时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、溶栓后 7 d 与溶栓前 NIHSS 评分差值, 以及治疗 3 个月后的全因死亡率和不良预后比例。**结果** 232 例 AIS 患者被随机分配到观察组 (116 例) 和对照组 (116 例)。2 组患者溶栓后 7 d 的 NIHSS 评分、溶栓后 7 d 与溶栓前 NIHSS 评分差值比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。观察组患者 3 个月后不良预后比例明显低于对照组 [12.1% vs. 28.4%; OR = 0.252, 95%CI (0.105, 0.602),  $P=0.002$ ]。**结论** 依达拉奉右莰醇可提高阿替普酶静脉溶栓治疗 AIS 的疗效, 改善患者 3 个月后的临床预后。

**【关键词】** 依达拉奉右莰醇; 阿替普酶; 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 疗效

Efficacy of edaravone dexborneol combined with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke: a randomized controlled trial

WU Weijie<sup>1#</sup>, SUN Zihui<sup>1,2#</sup>, XU Liang'e<sup>1</sup>, HUANG He<sup>1</sup>, HUANG Xuerong<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, Zhejiang Province, China

2. School of Mental Health, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang Province, China

<sup>#</sup>Co-first authors: WU Weijie and SUN Zihui

Corresponding author: HUANG Xuerong, Email: hxr02@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the clinical efficacy of edaravone dexborneol combined with intravenous thrombolysis with alteplase, in the treatment of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** The patients with AIS undergoing intravenous thrombolysis with alteplase between January 7, 2021 and December 31, 2022 were enrolled and randomly divided into observation group and control group. The control group was treated with

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404060

<sup>#</sup> 共同第一作者

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目 (2021ZYC-B05)

通信作者: 黄雪融, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: hxr02@126.com

standard treatment according to the AIS guidelines, and the observation group was treated with edaravone dexborneol injection within 48 hours from thrombolysis to the onset of the disease on the basis of the treatment in the control group. 7-day post-thrombolysis National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), discharged NIHSS, difference between 7-day post-thrombolysis NIHSS and pre-thrombolysis NIHSS, and 3-month all-cause mortality and 3-month poor prognosis ratio were compared between the two groups. **Results** A total of 232 patients with AIS were randomly allocated to the observation group ( $n=116$ ) and the control group ( $n=116$ ). The differences between the two groups were not statistically significant for 7-day post-thrombolysis NIHSS and difference between 7-day post-thrombolysis NIHSS and pre-thrombolysis NIHSS ( $P>0.05$ ), and there were statistical differences in distribution of the discharged NIHSS score between the observation group and control group [2.0 (0, 3.0) vs. 2.0 (1.0, 5.0),  $P<0.05$ ]. The 3-month poor prognosis ratio was significantly lower in the observation group than in the control group (12.1% vs. 28.4%; OR=0.252, 95%CI 0.105 to 0.602,  $P=0.002$ ). **Conclusion** Edaravone dexborneol enhances the efficacy of AIS undergoing intravenous thrombolysis with alteplase and improves the 3-month outcome of patients.

**【Keywords】** Edaravone dexborneol; Alteplase; Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Efficacy

目前脑卒中是中国成人致死及致残的主要原因<sup>[1-2]</sup>,且现患人数高居世界首位<sup>[1]</sup>,给患者及社会带来了严重负担。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是脑卒中的主要类型<sup>[1-2]</sup>,约占81.9%<sup>[2]</sup>。AIS的主要治疗目的在于挽救缺血半暗带<sup>[3]</sup>。对于发病时间 $<4.5$  h的AIS,阿替普酶作为一种重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA),静脉溶栓治疗可挽救更多的缺血半暗带,减少梗死体积,显著提高良好功能结局的总体概率<sup>[3-4]</sup>。但Meta分析<sup>[4]</sup>结果显示,接受阿替普酶静脉溶栓治疗的脑卒中患者在3 h内及 $>3-4.5$  h溶栓后短期预后良好的比例仅有32.9%、35.3%,提示其临床获益有限。因此,对静脉溶栓后的AIS患者,仍需进一步探索新的治疗靶点,从而改善临床预后。

缺血级联反应是导致AIS后继发性脑损伤的关键病理生理因素<sup>[5]</sup>。随着基础研究的不断进展,不同时期的病理生理学关键事件逐渐明确,形成以关键靶点为核心的脑细胞保护剂临床转化策略<sup>[5]</sup>。虽然有超过1 000种脑细胞保护剂在动物实验中取得阳性结果,但进入临床随机对照试验后均未能显示益处<sup>[6]</sup>。为促进脑细胞保护剂的研发及临床成功转化,卒中治疗学术产业圆桌会议(Stroke Therapy Academic Industry Roundtable, STAIR)<sup>[7]</sup>强调:再灌注治疗和脑细胞保护剂为AIS治疗创造了新的机

会,两者相辅相成将更好地发挥神经保护作用,同时建议优先考虑对缺血级联反应发挥多靶点多效性作用的保护方法。依达拉奉右莰醇正是作为多靶点脑细胞保护剂,II期及III期临床试验已证实其疗效和安全性<sup>[8-9]</sup>,但试验中入组的AIS患者未接受静脉溶栓治疗。为此,本研究开展前瞻性随机对照临床试验,进一步探究依达拉奉右莰醇联合阿替普酶静脉溶栓治疗AIS的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

#### 1.1.1 病例纳排标准

选择2021年1月7日—2022年12月31日在温州医科大学附属第三医院接受阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS患者为研究对象。纳入标准:①符合AIS诊断标准<sup>[10]</sup>,并在发病4.5 h内接受阿替普酶静脉溶栓治疗;②有明确局灶性神经功能缺损的症状和体征;③年龄 $\geq 18$ 岁;④发病前改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)<sup>[11]</sup>评分为0或1分。排除标准:①桥接取栓;②存在重度意识障碍,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)<sup>[11]</sup>的1a意识水平项目评分 $>1$ 分;③严重精神障碍或痴呆者;④血压经控制后仍收缩压 $\geq 220$  mmHg或舒张压 $\geq 120$  mmHg者;⑤丙氨酸转氨酶或天

冬氨酸转氨酶大于2倍正常值上限,或既往有肝脏疾病,如急性慢性活动性肝炎、肝硬化等;既往有肾病、肾功能不全、血清肌酐大于1.5倍正常值上限,或肌酐清除率 $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;⑥患有严重的全身性疾病,预计生存期 $< 90 \text{ d}$ ;⑦对研究药物或辅料过敏;⑧妊娠期、哺乳期以及计划妊娠的患者;⑨此次发病后已应用依达拉奉、小牛血去蛋白提取物、脑苷肌肽等脑细胞保护剂;⑩研究者认为不适合参加本研究的其他情况。剔除标准:①出现药物相关严重不良反应者;②患者未按规定时间接受检查或随访,不配合研究者;③患者主动要求退出研究。

本研究通过温州医科大学附属第三医院伦理委员会批准(审批件编号:YJ2021005),并在中国临床试验注册中心网站(<https://www.chictr.org.cn/>)进行注册(注册号:ChiCTR2200059563)。所有参与本研究的患者均由本人或法定代表人签署知情同意书。

### 1.1.2 样本量计算与随机化分组

使用PASS 2021统计软件计算样本量。研究对象发病3个月后的不良预后比例为主要结局指标,根据预试验结果,观察组3个月不良预后率为0.16,对照组为0.36,为满足I型错误 $\alpha$ 为0.05(双侧),检验效能为0.9,分析得出每组至少需纳入96例,考虑失访以及拒访的情况按10%计算,最终至少需要的观察组和对照组研究对象各为107例,总计至少纳入214例研究对象

采用随机数字表法将患者按1:1的比例进行随机化分组,观察组接受依达拉奉右莰醇注射液处理措施,对照组未接受。由于临床试验条件的限制及患者的知情需求,本研究无法进行设盲,为开放标签设计研究。为了最大可能减少偏倚,本研究制定了标准化操作流程并对所有研究人员进行了严格的质控培训,确保所有研究步骤和数据收集方法的一致性,并尽可能采用客观指标。此外,分组情况对评估结局观察指标研究者屏蔽,试验药品输注由独立于研究团队的护理人员准备和管理。

### 1.2 干预措施

2组AIS患者均在4.5 h内接受阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,规格:每支20 mg和每支50 mg,批号:003680、001969)治疗,用量为 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,先静脉推注10%,剩余90%用微泵注射1 h进行溶栓治

疗,之后均按《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[10]</sup>及《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》<sup>[12]</sup>接受标准化治疗,如抗凝或抗血小板聚集、调脂、控制危险因素及改善微循环等。在此基础上,观察组在阿替普酶静脉溶栓后至发病48 h内开始使用依达拉奉右莰醇注射液(先声药业有限公司,规格:5 mL:依达拉奉10 mg/右莰醇2.5 mg,批号:181-210105)15 mL+0.9%氯化钠注射液100 mL,ivd(30 min内滴完),bid(2次间隔 $> 6 \text{ h}$ ),疗程7~14 d。

### 1.3 观察指标

主要结局指标:观察2组患者发病3个月后的不良预后比例。根据患者3个月时的mRS评分,分为良好预后(mRS评分 $\leq 2$ 分)和不良预后(mRS评分 $> 2$ 分),死亡患者mRS评分为6分,包含在不良预后中<sup>[11]</sup>。

次要结局指标:观察2组患者溶栓后7 d和出院时的NIHSS评分,溶栓后7 d与溶栓前NIHSS评分的差值,以及3个月的全因死亡率。

### 1.4 统计学分析

本研究意向分析集(intention to treat, ITT)人群包括所有随机化入组的患者,符合方案集(per protocol, PP)人群包括依从性良好、未严重违背试验方案、主要评价指标及大部分其他评价指标未缺失的患者。采用K近邻填补法进行缺失数据的填补。

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。计量资料首先进行正态性和方差齐性检验,符合正态性和方差齐时2组比较采用独立样本 $t$ 检验,符合正态性但方差不齐时比较采用 $t'$ 检验,结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Wilcoxon秩和检验。对3个月不良预后的影响因素采用二元logistic回归分析。所有数据采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线特征

本研究共纳入232例患者,均进入ITT人群,因失访剔除17例(观察组11例、对照组6例),最终215例纳入PP人群,如图1。观察组患者高血压、心房颤动、后循环梗死比例低于

对照组 ( $P < 0.05$ ), 且基线收缩压较对照组更低 ( $P < 0.05$ ), 2 组患者在其他基线特征差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 2 组患者临床结局比较

观察组 3 个月不良预后比例低于对照组 (ITT: 12.1% vs. 28.4%,  $P=0.002$ ; PP: 10.5% vs. 27.3%,  $P=0.002$ )。2 组患者溶栓后 7 d NIHSS 评分、溶栓后 7 d 与溶栓前 NIHSS 评分差值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但观察组出院时 NIHSS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), PP 集结果与 ITT 集一致。见表 2、表 3。

### 2.3 依达拉奉右莪醇与 3 个月不良预后相关性分析

2 组患者基线特征分析显示高血压、心房颤

动、后循环梗死比例及基线收缩压在组间存在统计学差异, 可能对主要结局指标产生影响, 因而进一步进行 logistic 回归分析, 调整潜在影响因素, 如表 4、表 5。ITT 集中, 3 个月不良预后的单因素 logistic 回归分析显示, 性别、年龄、心房颤动、基线收缩压、入院时 ADL、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓后 24h NIHSS 评分均与 3 个月不良预后相关 ( $P < 0.05$ )。多因素 logistics 回归分析中对上述有统计学意义的协变量进行了调整, 调整后依达拉奉右莪醇仍能作为主要结局指标(3 个月不良预后)的保护因素 [OR=0.252, 95%CI (0.105, 0.602),  $P=0.002$ ]。PP 集分析显示相似的结果 [OR=0.266, 95%CI (0.102, 0.693),  $P=0.007$ ]。

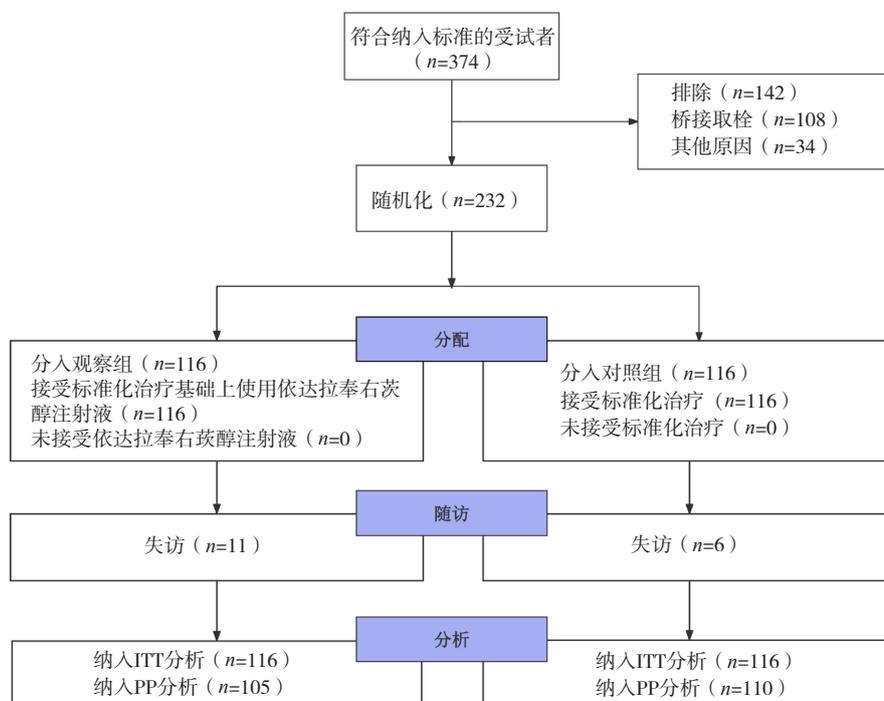


图1 纳入患者筛选、治疗及随访流程图

Figure 1. Flow chart of screening, treatment and follow-up of included patients

表1 2组患者基线特征比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Table 1. Baseline characteristics between two groups [n(%),  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

参数	观察组 (n=116)	对照组 (n=116)	$\chi^2/t/Z$	P
人口统计学资料				
男性	81 (69.8)	76 (65.5)	0.493	0.483
年龄 (岁)	66.4 ± 12.8	68.7 ± 11.7	1.404	0.162
住院时间 (d)	10.0 (8.0, 14.0)	11.0 (8.0, 14.0)	-0.201	0.841
危险因素				
吸烟	51 (44.0)	46 (39.7)	0.443	0.506
饮酒	36 (31.0)	43 (37.1)	0.941	0.332
高血压	82 (70.7)	96 (82.8)	4.731	0.030

续表1

参数	观察组 (n=116)	对照组 (n=116)	$\chi^2/t/Z$	P
高胆固醇血症	47 (40.5)	36 (31.0)	2.270	0.132
高同型半胱氨酸血症	56 (48.3)	50 (43.1)	0.625	0.429
糖尿病	43 (37.1)	37 (31.9)	0.687	0.407
心房颤动	15 (12.9)	30 (25.9)	6.203	0.013
冠心病	5 (4.3)	4 (3.4)	0.116	0.734
卒中史	18 (15.5)	19 (16.4)	0.032	0.858
后循环梗死	17 (14.7)	35 (31.5)	9.148	0.002
基线状态				
体温 (°C)	36.7 (36.5, 37.0)	36.7 (36.5, 37.0)	-0.318	0.750
血糖 (mmol·L <sup>-1</sup> )	7.4 (6.1, 10.0)	7.6 (6.3, 9.2)	-0.032	0.974
收缩压 (mmHg)	154.5 ± 23.3	161.4 ± 25.8	2.141	0.033
舒张压 (mmHg)	84.6 ± 15.1	87.3 ± 15.4	1.322	0.188
入院时ADL (分)	60.0 (40.0, 75.0)	65.0 (40.0, 75.0)	-0.258	0.796
溶栓前NIHSS (分)	6.0 (4.0, 10.0)	6.0 (4.0, 10.0)	-0.126	0.900
溶栓后24 h NIHSS (分)	3.0 (1.0, 6.0)	4 (2.0, 7.8)	-1.525	0.127
出血转化	11 (9.5)	6 (5.2)	1.587	0.208

注: ADL. 日常生活活动能力; NIHSS. 美国国立卫生研究院卒中量表。

表2 2组的临床结局比较 (ITT) [n (%), M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]Table 2. Comparison of clinical outcomes between two groups (ITT) [n(%), M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

结局指标	观察组 (n=116)	对照组 (n=116)	Z/ $\chi^2$	P
3个月不良预后	14 (12.1)	33 (28.4)	9.632	0.002
溶栓后7 d NIHSS评分 (分)	2.0 (0, 5.0)	3.0 (1.0, 6.0)	-1.565	0.118
出院时NIHSS评分 (分)	2.0 (0, 4.0)	2.0 (1.0, 5.0)	-2.257	0.024
溶栓后7 d与溶栓前NIHSS评分差值 (分)	3.0 (1.0, 5.0)	2.0 (1.0, 5.0)	-1.688	0.091

注: 采用K近邻填补法对缺失值进行缺失数据的填补; NIHSS. 美国国立卫生研究院卒中量表。

表3 2组的临床结局比较 (PP) [n (%), M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]Table 3. Comparison of clinical outcomes between two groups (PP) [n(%), M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

结局指标	观察组 (n=105)	对照组 (n=110)	Z/ $\chi^2$	P
3个月不良预后	11 (10.5)	30 (27.3)	9.820	0.002
溶栓后7 d NIHSS评分 (分)	2.0 (0, 4.0)	2.0 (1.0, 5.3)	-1.555	0.120
出院时NIHSS评分 (分)	2.0 (0, 3.0)	2.0 (1.0, 5.0)	-2.120	0.034
溶栓后7 d与溶栓前NIHSS评分差值 (分)	3.0 (1.0, 5.0)	2.5 (1.0, 5.0)	-1.299	0.194

注: NIHSS, 美国国立卫生研究院卒中量表。

表4 3个月不良预后的单因素及多因素logistic回归分析 (ITT)

Table 4 Univariate and multivariate logistic regression analyses for 3-month poor prognosis (ITT)

变量	模型1		模型2	
	OR值 (95%CI)	P	OR值 (95%CI)	P
男性	1.959 (1.016, 3.778)	0.045		
年龄	1.070 (1.038, 1.104)	<0.001		
吸烟	0.521 (0.262, 1.038)	0.064		
饮酒	0.604 (0.294, 1.242)	0.170		
高血压	1.946 (0.817, 4.639)	0.133		
高胆固醇血症	1.022 (0.525, 1.990)	0.950		
糖尿病	0.590 (0.287, 1.213)	0.151		

续表4

变量	模型1		模型2	
	OR值 (95%CI)	P	OR值 (95%CI)	P
心房颤动	4.150 (2.030, 8.483)	<0.001		
冠心病	3.349 (0.863, 12.998)	0.081		
卒中史	1.582 (0.704, 3.552)	0.267		
后循环梗死	1.997 (0.991, 4.024)	0.053		
依达拉奉右莰醇	0.345 (0.173, 0.688)	0.002	0.252 (0.105, 0.602)	0.002
基线血糖	1.080 (0.996, 1.171)	0.063		
基线收缩压	1.022 (1.008, 1.036)	0.002		
基线舒张压	1.015 (0.994, 1.036)	0.170		
入院时ADL评分	0.960 (0.947, 0.973)	<0.001		
溶栓前NIHSS评分	1.221 (1.138, 1.309)	<0.001		
溶栓后24h NIHSS评分	1.323 (1.216, 1.439)	<0.001		

注：模型1. 3个月不良预后的单因素logistic回归分析；模型2. 3个月不良预后的多因素logistic回归分析，根据性别、年龄、心房颤动、基线收缩压、入院时ADL、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分进行调整；ADL. 日常生活活动能力；NIHSS. 美国国立卫生研究院卒中量表。

表5 3个月不良预后的单因素及多因素logistic回归分析 (PP)

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analyses for 3-month poor prognosis (PP)

变量	模型1		模型2	
	OR值 (95%CI)	P	OR值 (95%CI)	P
男性	1.757 (0.870, 3.547)	0.116		
年龄	1.066 (1.033, 1.101)	<0.001		
吸烟	0.546 (0.265, 1.123)	0.100		
饮酒	0.630 (0.296, 1.343)	0.232		
高血压	2.665 (0.987, 7.196)	0.053		
高胆固醇血症	1.217 (0.608, 2.436)	0.578		
糖尿病	0.646 (0.303, 1.377)	0.258		
心房颤动	3.606 (1.673, 7.771)	0.001		
冠心病	4.595 (1.099, 19.215)	0.037		
卒中史	1.756 (0.772, 3.998)	0.180		
后循环梗死	2.136 (1.027, 4.441)	0.042		
依达拉奉右莰醇	0.312 (0.147, 0.662)	0.002	0.266 (0.102, 0.693)	0.007
基线血糖	1.076 (0.987, 1.174)	0.097		
基线收缩压	1.024 (1.010, 1.039)	0.001		
基线舒张压	1.016 (0.995, 1.038)	0.143		
入院时ADL	0.960 (0.947, 0.974)	<0.001		
溶栓前NIHSS评分	1.230 (1.140, 1.328)	<0.001		
溶栓后24 h NIHSS评分	1.321 (1.209, 1.442)	<0.001		

注：模型1. 3个月不良预后的单因素logistic回归分析；模型2. 3个月不良预后的多因素logistic回归分析，根据年龄、心房颤动、冠心病、后循环梗死、基线收缩压、入院时ADL、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分进行调整；ADL. 日常生活活动能力；NIHSS. 美国国立卫生研究院卒中量表。

### 3 讨论

本研究观察了依达拉奉右莰醇用于阿替普酶静脉溶栓患者的临床疗效，结果显示静脉溶栓后至发病 48 h 内使用依达拉奉右莰醇，能降低 3

个月不良预后的患者比例，在调整混杂因素后仍有统计学意义。

再灌注可能是实现脑细胞保护的必要前提，再灌注治疗和脑细胞保护剂相辅相成对 AIS 的预后起重要作用<sup>[13]</sup>。ESCAPE-NA1 研究<sup>[14]</sup>评估了

脑细胞保护剂 nerinetide 联合 rt-PA 静脉溶栓的有效性,但结果显示 nerinetide 未能改善桥接取栓的 AIS 患者 90 d 临床功能预后,可能与 rt-PA 激活纤溶酶原后裂解 nerinetide 相关。但亚组分析显示 nerinetide 可改善未接受 rt-PA 治疗的直接取栓患者的预后<sup>[14]</sup>,为再灌注结合脑细胞保护治疗带来希望,同时也给临床试验设计带来启示,即需要关注脑细胞保护剂与 rt-PA 之间的相互作用。目前没有证据表明依达拉奉右莰醇受 rt-PA 的影响<sup>[15]</sup>,且动物实验<sup>[16]</sup>结果显示,依达拉奉可加速 rt-PA 的溶栓作用,提示依达拉奉右莰醇能更好地与 rt-PA 发挥协同作用,本研究也进一步证实两者联合使用能改善 AIS 患者预后。

脑细胞保护剂在再灌注治疗中的保护作用,是通过延长再灌注前缺血半暗带持续时间及预防再灌注损伤、缺血级联反应而实现<sup>[13,17]</sup>。李春颖等<sup>[18]</sup>研究证实 rt-PA 静脉溶栓前使用依达拉奉右莰醇可以改善 AIS 患者 90 d 临床功能预后。本研究则进一步证实了对于发病 48 h 内的 AIS 患者,在 rt-PA 静脉溶栓后使用依达拉奉右莰醇依然能够改善 90 d 的临床预后,拓宽了依达拉奉右莰醇临床应用时机的选择。谷亚伟等<sup>[19]</sup>研究发现对于中重度 AIS 患者,rt-PA 静脉溶栓后即刻应用依达拉奉右莰醇疗效优于溶栓 24 h 后应用。但对于最佳治疗时机,尚需进一步临床研究证明。

Kobayashi 等<sup>[20]</sup>研究发现,依达拉奉能改善 AIS 患者出院时的 NIHSS 评分,这得益于其清除氧自由基及抗炎作用<sup>[16,21]</sup>。本研究也发现依达拉奉右莰醇能改善患者出院时的 NIHSS 评分。TASTE 研究<sup>[9]</sup>发现 AIS 后 48 h 内给药,依达拉奉右莰醇疗效优于依达拉奉,原因在于右莰醇本身在 AIS 急性期可通过抑制神经元兴奋性毒性、调节一氧化氮合酶的表达、抑制钙过载及减少活性氧的释放来保护脑细胞<sup>[22]</sup>,且可促进其他药物通过血脑屏障发挥治疗作用<sup>[22]</sup>,从而在 AIS 治疗中能更好地发挥协同作用<sup>[23]</sup>。

本研究存在一定的局限性:①本研究属单中心开放研究,具有一定地域性,研究结论可能难以推广至全国甚至全球的患者,同时样本量偏少且未设盲,可能存在一定偏倚,未来尚需多中心、大样本的随机双盲对照试验进行验证;②尽管入组患者严格遵循了随机分配的方法,然而部分基线特征及用

药时长仍有不同,这是否对本次试验结果造成影响尚不可知,但仍具有一定临床指导意义;③本研究中依达拉奉右莰醇于静脉溶栓后至发病 48 h 内给药,但最佳给药时机仍需进一步探讨。

综上所述,对于 rt-PA 静脉溶栓后且发病 48 h 内的 AIS 患者,依达拉奉右莰醇联合使用能改善 3 个月临床功能预后,有效促进患者神经功能恢复,提高临床疗效。

## 参考文献

- 1 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.02.011.
- 2 Tu WJ, Wang LD, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.
- 3 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病学组.急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J].中国神经精神疾病杂志,2021,47(6):324-335. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.06.002.
- 4 Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- 5 Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1.
- 6 肖卫民,成蔚阳.缺血性卒中神经保护剂治疗现状和研究展望[J].内科理论与实践,2019,14(5):282-288. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2019.05.004.
- 7 Savitz SI, Baron JC, Fisher M. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era[J]. Stroke, 2019, 50(4): 1026-1031. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023927.
- 8 Xu J, Wang Y, Wang A, et al. Safety and efficacy of edaravone dextroboresol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(3):

- 109–114. DOI: [10.1136/svn-2018-000221](https://doi.org/10.1136/svn-2018-000221).
- 9 Xu J, Wang A, Meng X, et al. Eदारavone dextraneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772–780. DOI: [10.1161/STROKEAHA.120.031197](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031197).
  - 10 钟迪, 张舒婷, 吴波. 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(11): 897–901. [Zhong D, Zhang ST, Wu B. Interpretation of "Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018"[J]. *Chinese Journal of Modern Neurological Diseases*, 2019, 19(11): 897–901.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015).
  - 11 Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 603–612. DOI: [10.1016/S1474-4422\(06\)70495-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70495-1).
  - 12 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258–273. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003).
  - 13 Xu X, Chen M, Zhu D. Reperfusion and cytoprotective agents are a mutually beneficial pair in ischaemic stroke therapy: an overview of pathophysiology, pharmacological targets and candidate drugs focusing on excitotoxicity and free radical[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 13: svn-2023-002671. DOI: [10.1136/svn-2023-002671](https://doi.org/10.1136/svn-2023-002671).
  - 14 Hill MD, Goyal M, Menon BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10227): 878–887. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30258-0).
  - 15 Wang C, Gu HQ, Dong Q, et al. Rationale and design of treatment of acute ischaemic stroke with edaravone dextraneol II (TASTE-2): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 11: svn-2023-002938. DOI: [10.1136/svn-2023-002938](https://doi.org/10.1136/svn-2023-002938).
  - 16 Yamashita T, Sato T, Sakamoto K, et al. The free-radical scavenger edaravone accelerates thrombolysis with alteplase in an experimental thrombosis model[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1209–1213. DOI: [10.1016/j.thromres.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.011).
  - 17 Fisher M, Savitz SI. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke—renewed hope in the reperfusion era[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(4): 193–202. DOI: [10.1038/s41582-021-00605-6](https://doi.org/10.1038/s41582-021-00605-6).
  - 18 李春颖, 鞠东升, 潘澍潇, 等. 依达拉奉右莰醇联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(10): 936–938. [Li CY, Ju DS, Pan SY, et al. Efficacy of edaravone dextran combined with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Journal of Stroke and Neurological Disease*, 2023, 40(10): 936–938.] DOI: [10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0202](https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0202).
  - 19 谷亚伟, 楚旭, 赵路静, 等. 依达拉奉右莰醇在老龄中重度急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓治疗中的应用时机[J]. *山东医药*, 2024, 64(2): 13–17. [Gu YW, Chu X, Zhao LJ, et al. Timing of edaravone dextraneol in intravenous thrombolysis with rt-PA for elderly patients with moderate to severe acute ischemic stroke[J]. *Shandong Pharmaceuticals*, 2024, 64(2): 13–17.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2024.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2024.02.003).
  - 20 Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of edaravone on neurological symptoms in real-world patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1805–1811. DOI: [10.1161/STROKEAHA.118.024351](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024351).
  - 21 Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Eदारavone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain[J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2220–2225. DOI: [10.1161/01.STR.0000182241.07096.06](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000182241.07096.06).
  - 22 Li Y, Ren M, Wang J, et al. Progress in borneol intervention for ischemic stroke: a systematic review[J]. *Frontiers Pharmacol*, 2021, 12: 606682. DOI: [10.3389/fphar.2021.606682](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.606682).
  - 23 Wu HY, Tang Y, Gao LY, et al. The synergetic effect of edaravone and borneol in the rat model of ischemic stroke[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 522–531. DOI: [10.1016/j.ejphar.2014.06.035](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.035).

收稿日期: 2024 年 04 月 26 日 修回日期: 2024 年 06 月 30 日  
 本文编辑: 洗静怡 杨燕