

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.014

❖ 临床研究 ❖

依达拉奉右苈醇对于早期缺血性脑卒中患者血清HIF-1 α 与IL-6表达水平的影响

王栋华,周胜富,陶天华,刘伟,王波元

(宜宾市第六人民医院神经专科,四川 宜宾 644600)

【摘要】目的:探讨依达拉奉右苈醇对早期缺血性脑卒中患者血清缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)、白细胞介素6(IL-6)表达水平的影响。**方法:**选取98例缺血性脑卒中患者为研究对象,按照治疗方式不同分成对照组与观察组,每组各49例。对照组予以常规治疗;观察组采用联合依达拉奉右苈醇治疗,共治疗14 d。于治疗前、治疗后1、3、7、14 d检测并比较两组患者血清HIF-1 α 、IL-6水平。**结果:**观察组治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$);治疗前,两组患者血清HIF-1 α 、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后1、3、7、14 d,两组患者血清HIF-1 α 、IL-6水平均下降,且观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗后30 d,两组患者血清HIF-1 α 水平均上升,血清IL-6水平无统计学差异($P > 0.05$),但观察组患者血清HIF-1 α 水平高于对照组,血清IL-6水平低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**依达拉奉右苈醇对早期缺血性脑卒中患者疗效较好,能调节患者血清HIF-1 α 、IL-6表达水平,且安全性较好。

【关键词】依达拉奉右苈醇;缺氧诱导因子-1 α ;白细胞介素-6;缺血性脑卒中

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

Effect of edaravone dexborneol on serum HIF-1 α and IL-6 expression levels in patients with early ischemic stroke

WANG Dong-hua, ZHOU Sheng-fu, TAO Tian-hua, LIU Wei, WANG Bo-yuan

(Department of Neurology, Yibin Sixth People's Hospital, Yibin 644600, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of edaravone dexborneol on serum hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and interleukin-6 (IL-6) expression levels in patients with early ischemic stroke. **Methods:** 98 patients with ischemic stroke were divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, with 49 cases in each group. The control group received conventional treatment and the observation group was treated with a combination of edaravone and dexamethasone. Both groups of patients underwent 14 d of treatment. Serum HIF-1 α and IL-6 levels in both groups were measured and compared before treatment and on the 1, 3, 7 and 14 day after treatment. **Results:** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum HIF-1 α and IL-6 levels between the two groups of patients before treatment ($P > 0.05$). On the 1, 3, 7 and 14 day after treatment, serum HIF-1 α and IL-6 levels in both groups decreased, and the decreases in the observation group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). On the 30 day after treatment, serum HIF-1 α level increased, but there was no significant change in serum IL-6 level. Serum HIF-1 α level was higher and serum IL-6 level was lower in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Edaravone dexborneol is effective in the treatment of patients with early ischemic stroke, which can regulate serum HIF-1 α and IL-6 levels, with good safety.

【Key words】 Edaravone dexborneol; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Interleukin-6; Ischemic stroke

卒中是一类具有高致残率、高发病率及高复发率的严重疾病,为社会和患者带来严重的经济负担^[1]。缺血性脑卒中发生的机制主要与炎性因子大量分泌、氧化应激反应、脑灌注量减少、血脑屏障被破坏,引起神经元、内皮细胞与胶质细胞死亡等因

素有关^[2]。缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)广泛分布于哺乳动物体内,是调节氧平衡的重要因子,若出现缺氧状况,HIF-1 α 在炎症及氧化应激过程中扮演重要角色,从而参与到缺血性脑卒中的病理过程中^[3-4]。有学者^[5]报道,白细

基金项目:中国卒中学会脑血管病全程管理项目(2023)

作者简介:王栋华(1979-),男,副主任医师。E-mail:wang_dongh1558@163.com

通讯作者:王波元。E-mail:53684745@qq.com

胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 是与缺血性卒中中相关的炎症因子,能发挥促炎作用,可作为预测疾病转归的可靠指标。尽管该疾病在发病后时间窗得到血管内治疗、溶栓治疗等能得到有效治疗,但其占比 < 5%,另一方面由于再灌注损伤机制的存在,得到及时有效治疗的患者中预后良好率仍 $\leq 40\%$,脑缺血再灌注损伤主要与炎症反应与氧自由基损伤有关^[6-7]。依达拉奉右炔醇是以右炔醇与依达拉奉 1:4 的比例构成的新复方制剂,具有抗炎、清除氧自由基等作用,已经动物实验证明其有效性^[8]。但目前有关依达拉奉右炔醇对缺血性卒中患者血清 HIF-1 α 、IL-6 水平的影响未见报道。基于此,本研究通过分析缺血性卒中患者血清 HIF-1 α 、IL-6 水平的变化,探讨依达拉奉右炔醇对早期缺血性卒中患者血清 HIF-1 α 、IL-6 水平的影响。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	体重(kg)	发病时间(h)	性别		糖尿病史	高血压史
				男	女		
对照组($n=49$)	67.20 \pm 4.41	66.47 \pm 9.94	23.94 \pm 1.51	29(59.18)	20(40.82)	13(26.53)	21(42.86)
观察组($n=49$)	68.51 \pm 5.12	66.27 \pm 9.17	24.27 \pm 1.97	27(55.10)	22(44.90)	15(30.61)	19(38.78)
χ^2/t 值	1.357	0.104	0.931	0.167		0.200	0.169
P 值	0.178	0.918	0.354	0.683		0.655	0.681

1.2 方法

对照组予以常规综合治疗,即阿司匹林抗血小板聚集、甘露醇脱水、华法令抗凝、葡萄糖扩容、他汀钙调脂等,同时进行维持水电解质和酸碱平衡、营养支持等处理。观察组基于常规治疗同时给予依达拉奉右炔醇注射用溶液 15 mL 静脉滴注,2 次/d,连续治疗 14 d。所有患者均展开为期 30 d 的随访,随访内容包括血清 HIF-1 α 、IL-6 水平,随访工作以电话、短信、门诊复查等方式展开。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效^[10]。痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)得分降低 90% 以上,能够正常生活;显效:NIHSS 得分降低 45% ~ 90%,生活可自理但仍有局限神经功能缺损;有效:NIHSS 得分降低 18% ~ 45%,部分生活能自理,存在明显局限神经功能缺损;无效:NIHSS 得分降低 < 18%,无法生活自理。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 \times 100%。(2) 血清 HIF-1 α :采集两组患者治疗前、治疗后 1、3、7、14 d 的外周静脉血 4.0 mL,离心处理后运用酶联免疫吸附法(ELISA)检测上层清液中血清 HIF-1 α 水平,试剂盒购自武汉巴菲尔生物技术有限公司。(3) 血清 IL-6:采集两组患者治疗前、治疗后 1、3、7、14 d 的外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 3 月至 2023 年 3 月在宜宾市第六人民医院进行治疗的 98 例缺血性脑卒中患者为研究对象。纳入标准:(1) 满足缺血性脑卒中的诊断要求^[9];(2) 发病至就诊时间 < 7 d;(3) 首次发病;(4) 均签署知情同意书。排除标准:(1) 24 h 内转科、出院、死亡的患者;(2) 已采取血管内、溶栓治疗;(3) 严重系统性疾病,生存期 < 1 年;(4) 脑出血等颅内出血性疾病;(5) 合并恶性肿瘤;(6) 精神系统疾病;(7) 对本研究使用药物有过敏反应。按照治疗方法不同将患者分为对照组与观察组,每组各 49 例。本研究经医院伦理委员会审核批准。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

10 min 后取上层清液,使用 ELISA 法检测血清 IL-6 水平,IL-6 试剂盒购自美国 BD 公司。(4) 不良反应:记录两组患者治疗期间恶心呕吐、血小板减少、头痛头晕及嗜睡等不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,多组间采用重复测量方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用成组 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率为 97.96%,高于对照组患者 85.71% ($\chi^2 = 4.900, P = 0.027$)。见表 2。

表 2 两组患者临床总有效率比较 [$n(\%)$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组($n=49$)	16(32.65)	18(36.73)	8(16.33)	7(14.29)	42(85.71)
观察组($n=49$)	19(38.78)	22(44.90)	7(14.29)	1(2.04)	48(97.96)

2.2 两组患者血清 HIF-1 α 水平比较

治疗前,两组患者血清 HIF-1 α 水平比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 1、3、7、14 d,两组患者血清 HIF-1 α 水平均逐步下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);治疗后 30 d 与 14 d 比

较,两组患者血清 HIF-1 α 水平均上升,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清 HIF-1 α 水平变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后第 30 d
对照组($n = 49$)	0.15 \pm 0.05	0.13 \pm 0.03*	0.08 \pm 0.03*#	0.07 \pm 0.02*# Δ	0.05 \pm 0.01*# Δ \blacktriangle	0.09 \pm 0.03 ∇
观察组($n = 49$)	0.17 \pm 0.06	0.10 \pm 0.04*	0.06 \pm 0.03*#	0.02 \pm 0.02*# Δ	0.03 \pm 0.03*# Δ \blacktriangle	0.11 \pm 0.02 ∇
t 值	0.299	6.252	4.820	4.459	10.968	3.912
P 值	0.586	0.014	0.031	0.037	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较;# $P < 0.05$,与同组治疗后 1 d 比较; $\Delta P < 0.05$,与同组治疗后 3 d 比较; $\blacktriangle P < 0.05$,与同组治疗后 7 d 比较; $\nabla P < 0.05$,与同组治疗后 14 d 比较。

2.3 两组患者血清 IL-6 水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 1、3、7、14 d,两组患者血清 IL-6 水平均逐渐下降($P < 0.05$),且观察

组低于对照组($P < 0.05$)。治疗后 30 d 与治疗 14 d 的 IL-6 水平无统计学差异($P > 0.05$),但观察组患者低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者血清 IL-6 水平变化($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后第 30 d
对照组($n = 49$)	85.94 \pm 8.39	75.58 \pm 8.26*	59.82 \pm 10.83*#	44.01 \pm 6.84*# Δ	41.40 \pm 7.16*# Δ \blacktriangle	44.06 \pm 9.03
观察组($n = 49$)	86.63 \pm 7.37	70.43 \pm 72.41*	51.41 \pm 45.20*#	38.68 \pm 23.67*# Δ	41.99 \pm 19.88*# Δ \blacktriangle	41.01 \pm 29.16
t 值	2.650	1.983	4.525	5.908	5.216	4.885
P 值	0.107	0.028	0.036	0.019	0.025	0.029

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较;# $P < 0.05$,与同组治疗后 1 d 比较; $\Delta P < 0.05$,与同组治疗后 3 d 比较; $\blacktriangle P < 0.05$,与同组治疗后 7 d 比较。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组患者总不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.798, P = 0.372$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [n (%)]

组别	恶心呕吐	血小板减少	头痛头晕	嗜睡	合计
对照组($n = 49$)	3(6.12)	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	8(16.33)
观察组($n = 49$)	1(2.04)	1(2.04)	2(4.08)	1(2.04)	5(10.20)

3 讨论

卒中患者中约有 70% 患者均为缺血性脑卒中,多因脑血管被堵塞引起脑组织出现缺氧缺血损伤,最终损伤神经细胞,对患者的生命安全造成严重威胁^[11]。因此,寻找有效的药物治疗缺血性脑卒中意义重大。

HIF-1 α 是一种对氧浓度敏感较高的关键转录因子,在神经肝细胞中能够持续稳定的表达,健康状态下,HIF-1 α 上的脯氨酸经脯氨酸羟化酶羟化后,可通过泛素-蛋白酶体路径快速分解;同时,HIF 抑制因子诱导 HIF-1 α 上的保守天冬酰胺酸残基羧基化,阻止组蛋白乙酰化酶聚集,激活 HIF-1 α ^[12]。当

缺氧状况发生时,脯氨酸羟化酶活性下降,HIF-1 α 无法快速羟基化,使其沉积在体内与 β 亚基二聚化,形成 HIF-1 α / β 复合物,发生一系列反应,唤醒机体适应缺氧环境,因此,早期脑缺血后,HIF-1 α 的表达会迅速上调^[13]。本研究显示,观察组治疗后第 1、3、7、14 d 较治疗前比较,两组患者血清 HIF-1 α 均下降,且观察组各时间点血清 HIF-1 α 水平均低于对照组,这证实依达拉奉右莰醇具有明显的清除氧自由基,减轻氧化应激损伤的作用,能够改善缺血性脑卒中患者血清 HIF-1 α 水平表达。依达拉奉右莰醇中右莰醇与依达拉奉的比例为 1:4,其中依达拉奉作为一种亲脂性基团,对血脑屏障的通透量为 60%,与右莰醇结合的烯醇式结构能够转化成为阴离子形式^[14]。有学者^[15]发现,与中性的依达拉奉比较,阴离子形式的依达拉奉对羟基自由基的清除速度更快。依达拉奉可对黄嘌呤氧化酶发挥抑制作用,并促进前列环素合成,清除具有较高细胞毒性的羟基自由基,进而降低脑损害,改善脑部血流动力学,从而下调体内 HIF-1 α 表达^[16]。本研究还发现,与治疗 14 d 相比,两组患者治疗后第 30 d,血清 HIF-1 α 水平均上升。分析原因可能是因为 HIF-1 α 在疾病发展期大量分泌会加剧神经损伤,但 HIF-1 α

在疾病恢复期可调节血管内皮生长因子、促红细胞生成素等因子,帮助细胞生存,促进血管再生,帮助疾病恢复^[17]。而治疗后第 30 d 观察组血清 HIF-1 α 水平高于对照组,这证实依达拉奉右苾醇对神经保护作用更明显。这可能是由于依达拉奉右苾醇能够抑制血管内皮生长细胞因子与相关蛋白质的表达,阻碍血管内皮细胞表达,提高血管通透性,从而对 HIF-1 α 水平进行调控,促进新鲜血管的生成,加快疾病恢复^[18]。IL-6 主要存在与缺血半暗带区域的神经元中,一项体内实验^[19]指出,IL-6 的表达在疾病发病 12 h 内会升高,且会损伤血管内膜,提升血管内皮细胞的通透性,加剧脑损伤。本研究显示,观察组患者治疗总有效率高于对照组患者,治疗后第 1、3、7、14 d,两组患者血清 IL-6 水平逐步下降,且观察组患者血清 IL-6 水平均低于对照组,证实依达拉奉右苾醇具有较好治疗效果,能有效抑制炎症反应,下调血清 IL-6 水平表达。此外,有研究^[20]表明,依达拉奉与右苾醇可发挥协同作用共同降低炎症因子水平。治疗后第 30 d,两组患者血清 IL-6 水平较治疗后 14 d 无明显变化,但观察组仍低于对照组。分析原因可能与依达拉奉右苾醇具有较强的抑制炎症反应有关。本研究还显示两组患者不良反应发生率无差异,提示依达拉奉右苾醇具有较好安全性。

综上,依达拉奉右苾醇具有较好的治疗效果与安全性,可对早期缺血性脑卒中患者血清 HIF-1 α 、IL-6 表达水平进行调控。

参考文献

[1] Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, et al. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 178.

[2] Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke[J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(11): 1654 - 1663.

[3] Zhang L, Luo X, Chen F, et al. LncRNA SNHG1 regulates cerebrovascular pathologies as a competing endogenous RNA through HIF-1 α /VEGF signaling in ischemic stroke[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(7): 5460 - 5472.

[4] 李磊,高绚照,马连萍,等. 积雪草苷通过激活 PI3K/Akt 信号通路缓解局灶性脑梗死大鼠脑组织损伤和诱导血管新生[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(17): 2068 - 2072, 2078.

[5] 沈茹,张丽梅,李曙光. IL-6/CTRP3 对急性脑梗死出血性转化的预测价值[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(4): 603 - 607.

[6] 赵士军,刘世雄,宣海龙. 急性缺血性脑卒中血管内介入治疗效果及对 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 的影响[J]. *分子诊断与治疗*

杂志, 2023, 15(8): 1344 - 1347, 1352.

[7] 李世超,郭志勇,刘春林,等. 血管内治疗与静脉溶栓治疗后循环急性缺血性脑卒中中的早期疗效及安全性对比分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(4): 31 - 34.

[8] 徐伟,张山,唐会昌,等. 依达拉奉右苾醇对大鼠液冲击脑损伤模型的神经保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(9): 1142 - 1149.

[9] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666 - 682.

[10] 薛广团,高巍,陈俊杰,等. 依达拉奉右苾醇注射液用浓溶液治疗急性脑梗死临床疗效及机制研究[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(11): 771 - 772.

[11] Shim DH, Kim Y, Roh J, et al. Hospital volume threshold associated with higher survival after endovascular recanalization therapy for acute ischemic stroke [J]. *Journal of Stroke*, 2020, 22(1): 141 - 149.

[12] Tsao CC, Baumann J, Huang SF, et al. Pericyte hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) drives blood-brain barrier disruption and impacts acute ischemic stroke outcome [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(4): 823 - 842.

[13] Jiang Q, Geng X, Warren J, et al. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) mediates NLRP3 inflammasome-dependent-pyrototic and apoptotic cell death following ischemic stroke [J]. *Neuroscience*, 2020, 448: 126 - 139.

[14] 梁新,王亚丽. 依达拉奉右苾醇神经保护作用机制及临床应用进展[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(2): 249 - 252, 257.

[15] 赵文婷,刘路然. 依达拉奉对重组组织纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死病人期间氧自由基的清除作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(8): 1012 - 1014, 1019.

[16] 杨雪微,施婵宏,周金丽,等. 早期应用依达拉奉右苾醇治疗经急诊血管内再灌注治疗后的急性缺血性卒中的临床疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(4): 317 - 320.

[17] Ureña-Guerrero ME, Castañeda-Cabral JL, Rivera-Cervantes MC, et al. Neuroprotective and neurorestorative effects of epo and VEGF: perspectives for new therapeutic approaches to neurological diseases [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, 26(12): 1263 - 1276.

[18] 龙亮,何劲松,雷勇前,等. 基于血管新生与神经发生探讨依达拉奉对缺血性脑卒中大鼠的作用与机制[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(3): 300 - 305.

[19] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 142.

[20] Xu J, Wang Y, Wang A, et al. Safety and efficacy of Edaravone Dexborneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial [J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2019, 4(3): 109 - 114.

(收稿日期:2023-09-27

修回日期:2023-11-05)