

依达拉奉联合替奈普酶治疗急性缺血性脑梗死后血管性痴呆的临床疗效

王倩, 彭晓
(邯郸市第一医院神经内一科, 河北 邯郸 056000)

【摘要】目的: 探讨依达拉奉联合替奈普酶治疗急性缺血性脑梗死(AICI)后血管性痴呆(VD)的临床疗效。**方法:** 选取 210 例 AICI 后 VD 患者为研究对象, 依据治疗方案不同分为试验组和对照组, 每组各 105 例。对照组患者在常规治疗上给予替奈普酶溶栓治疗; 试验组在对照组基础上给予依达拉奉静脉滴注治疗, 疗程均为 4 周。比较两组患者临床疗效、认知功能[简易智力状态检查量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分]、神经功能[美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS)]、日常生活能力[日常生活量表(ADL)评分]及相关实验室指标[血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平]。**结果:** 试验组患者的总有效率高于对照组(95.24% vs. 81.90%, $P < 0.05$)。治疗 4 周后, 两组患者 MMSE 及 MoCA 评分、血清 VEGF 及 HIF-1 α 水平均升高($P < 0.05$), 且试验组高于对照组($P < 0.05$); NIHSS 及 ADL 评分均降低($P < 0.05$), 且试验组低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 依达拉奉联合替奈普酶治疗 AICI 后 VD 的疗效确切, 可有效改善患者的认知功能及神经功能, 且有利于促进血管修复并抑制缺氧, 提高患者的日常生活能力。

【关键词】 依达拉奉; 替奈普酶; 急性缺血性脑梗死; 血管性痴呆

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of Edaravone combined with Teneplase in the treatment of vascular dementia after acute ischemic cerebral infarction

WANG Qian, PENG Xiao
(Department of Neurology I, Handan First Hospital, Handan 056000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical efficacy of Edaravone combined with teneplase in the treatment of vascular dementia (VD) after acute ischemic cerebral infarction (AICI). **Methods:** A total of 210 patients with VD after AICI were included in this study, and were divided into the experimental group and the control group according to different treatment methods, with 105 cases in each group. Both groups received conventional treatment after admission, while the control group received teneplase thrombolytic therapy in the conventional treatment. Based on the experimental group in the control group used the adr in intravenous drip treatment. After 4 weeks of treatment, the clinical efficacy, cognitive function [Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores], neurological function [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)], daily living ability (ADL scores) and related laboratory indexes [levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)] of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate in experimental group was higher than that in the control group (95.24% vs. 81.90%, $P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, MMSE, MoCA, VEGF, HIF-1 α were increased in both group, and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). The NIHSS scores and ADL were reduced, the and the experimental group was lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Edaravone combined with teneplase is effective in the treatment of VD after AICI, which can effectively improve the cognitive and neurological functions of patients, promote vascular repair, inhibit hypoxia, and improve patients' ability of daily life.

【Key words】 Edaravone; Teneplase; Acute ischemic cerebral infarction; Vascular dementia

急性缺血性脑梗死 (cute ischemic cerebral infarction, AICI) 是由于脑部局部组织遭受缺血及缺氧性损害而引发的组织坏死现象^[1]。血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 指由脑血管疾病导致认知功能下降的一类痴呆综合征。在我国的发病率呈现上升趋势, 对患者的生活质量造成了负面影响^[2-3]。

VD 的病理基础在于脑组织的缺氧和缺血损伤,且受损脑区的数量与 VD 的发生风险正相关^[4]。临床发现,AICI 发生后易引发,目前常见的治疗方法包括改善血脑屏障通透性、扩张脑血管等^[5-6]。溶栓治疗是改善血液循环障碍的常用方法,通过静脉途径给药直接或间接作用于血栓内的纤维蛋白,促进血管的新生^[7]。替奈普酶作为一种新型溶栓药物,在临床应用中表现出较高的特异性和较长的半衰期,成为目前使用最为广泛的溶栓剂之一^[8]。依达拉奉是一种自由基清除剂,具有强大的抗氧化作用,能够清除脑组织中的自由基,减轻氧化应激损伤,保护神经细胞免受损伤^[9]。目前,依达拉奉在缺血性脑梗死和血管性痴呆的治疗中均发挥出了较好的效果,但尚未有充分的证据表明依达拉奉与替奈普酶联合使用在治疗急性缺血性脑梗死后血管性痴呆方面的优势^[10]。本研究旨在探讨依达拉奉联合替奈普酶治疗 AICI 后 VD 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月邯郸市第一医院内接受治疗的 210 例 AICI 后 VD 患者为研究对象,依据治疗方案不同分为试验组和对照组,每组各 105 例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者或其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 AICI 诊断标准及溶栓治疗相关指征^[11];(2)AICI 后出现且符合相关诊断标准^[12];(3)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;(4)文化程度为小学及以上;(5)既往未接受过溶栓治疗。排除标准:(1)有其他神经系统疾病史;(2)严重的心、肝、肾功能不全;(3)精神疾病史或正在服用精神类药物;(4)有出血倾向或正在服用抗凝药物;(5)对本次研究使用药物过敏;(6)合并严重内分泌系统疾病或恶性肿瘤。

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

组别	性别		痴呆程度		年龄(岁)	病程(年)
	男	女	轻度	中度		
试验组($n=105$)	60(57.14)	45(42.86)	52(49.52)	53(50.48)	56.26 $\pm$ 6.13	10.83 $\pm$ 2.29
对照组($n=105$)	63(60.00)	42(40.00)	50(47.62)	55(52.38)	56.75 $\pm$ 5.52	11.08 $\pm$ 2.75
χ^2 值	0.177		0.076		0.849	0.716
P 值	0.674		0.783		0.397	0.475

1.2 方法

两组患者入院后均行常规治疗,即抗血小板、调节脑代谢和减少颅内水肿等,同时根据其合并症进行基础对症治疗。对照组使用替奈普酶溶栓治疗,

将 16 mg 替奈普酶溶于 3 mL 无菌注射用水中,按照 0.25 mg/kg 的剂量对患者进行静脉注射,并在 3 ~ 5 s 内完成注射。试验组在对照组基础上使用依达拉奉静脉滴注治疗,将 30 mg 依达拉奉溶于 250 mL 生理盐水中,静脉输注时间为 30 min/次,2 次/d。两组患者均接受为期 4 周的治疗。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:通过简易智力状态检查量表(MMSE)评分计算疗效指数(EI), $EI = (\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分} \times 100\%$ 。EI $> 20\%$ 为显效;EI 为 12% ~ 20% 为有效;EI $< 12\%$ 为无效,总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)认知功能:治疗前及治疗 4 周后采用 MMSE 和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分评估,总分均为 30 分,得分越高提示认知功能越强。(3)实验室指标:治疗前及治疗 4 周后抽取患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置 -70 ℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,检测试剂盒购进于艾博抗(上海)贸易有限公司,严格按照试剂盒说明操作。(4)神经功能和日常生活能力:治疗前及治疗 4 周后分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活量表(ADL)评分评估。其中 NIHSS 总分为 42 分,得分越高提示神经功能缺损越严重;ADL 总分为 56 分,得分越高提示日常生活能力越差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 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

试验组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
试验组($n=105$)	61(58.10)	39(37.14)	5(4.76)	100(95.24)
对照组($n=105$)	55(52.38)	31(29.52)	19(18.10)	86(81.90)
χ^2 值	9.220			
P 值	0.002			

2.2 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者 MMSE 及 MoCA 评分比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者 MMSE 及 MoCA 评分均升高 ($P < 0.05$),且试验组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	MMSE 评分		MoCA 评分	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
试验组 ($n = 105$)	16.34 $\pm$ 2.56	23.11 $\pm$ 2.88 ^①	13.16 $\pm$ 2.67	21.69 $\pm$ 3.01 ^①
对照组 ($n = 105$)	16.59 $\pm$ 2.38	19.94 $\pm$ 3.45 ^①	13.35 $\pm$ 2.24	18.83 $\pm$ 2.75 ^①
t 值	0.733	7.228	0.559	7.188
P 值	0.465	< 0.001	0.577	< 0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者实验室指标比较

治疗前,两组患者 VEGF 和 HIF-1 α 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者 VEGF 和 HIF-1 α 水平均升高 ($P < 0.05$),且试验组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/L)				
组别	VEGF		HIF-1 α	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
试验组 ($n = 105$)	686.79 $\pm$ 271.51	945.52 $\pm$ 249.76 ^①	283.34 $\pm$ 78.71	426.28 $\pm$ 72.49 ^①
对照组 ($n = 105$)	688.23 $\pm$ 265.74	867.73 $\pm$ 228.62 ^①	285.52 $\pm$ 72.63	375.54 $\pm$ 65.77 ^①
t 值	0.039	2.354	0.209	5.312
P 值	0.969	0.020	0.835	< 0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者神经功能和日常生活能力比较

治疗前,两组患者 NIHSS 和 ADL 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后,两组患者 NIHSS 和 ADL 评分均降低 ($P < 0.05$),且试验组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者神经功能和日常生活能力比较 ($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	NIHSS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
试验组 ($n = 105$)	6.33 $\pm$ 1.29	3.17 $\pm$ 1.07 ^①	37.35 $\pm$ 4.12	26.33 $\pm$ 4.67 ^①
对照组 ($n = 105$)	6.15 $\pm$ 1.12	3.92 $\pm$ 1.26 ^①	37.10 $\pm$ 3.48	30.36 $\pm$ 3.45 ^①
t 值	1.080	4.649	0.475	7.112
P 值	0.282	< 0.001	0.635	< 0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

AICI 是一种严重的脑血管疾病,常发于高血压患者及中老年人群,具有发病迅速、进展迅速的特征,对患者的健康构成重大威胁。AICI 发生后,会对患者大脑造成不可逆的损伤,导致肢体运动障碍

和语言沟通能力下降等后遗症。目前,临床上主要采用溶栓疗法、血管扩张等手段进行治疗,通过科学合理的治疗干预措施,能明显改善患者的预后状况。VD 作为 AICI 后常见的并发症之一,主要表现为认知功能下降、日常生活能力受损及神经功能障碍,严重影响患者的预后和生活质量。因此,探索有效的治疗方法以改善 AICI 后 VD 患者的临床症状和认知功能,具有重要的临床意义和社会价值。

AICI 的发生是由于脑血管阻塞导致脑组织缺血缺氧,进而引发神经细胞死亡和功能障碍。在缺血缺氧条件下,神经细胞受到损伤,释放大量自由基和炎性介质,进一步加重脑组织的损伤^[3]。因此,抗氧化、抗炎及溶栓治疗成为 AICI 及其并发症 VD 的重要治疗策略。本研究结果显示,试验组患者的临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后两组患者 MMSE 及 MoCA 评分均升高 ($P < 0.05$),且试验组高于对照组 ($P < 0.05$),提示两种该药物联合更有利于改善患者的认知功能。依达拉奉作为一种强效的抗氧化剂,能够清除自由基,减轻氧化应激,从而保护脑组织免受进一步损伤^[13];替奈普酶作为溶栓剂,能够有效溶解血栓,恢复脑部血流,从而改善脑组织的缺血状态,两药联合使用,不仅能够从多个途径保护脑组织,还能促进受损神经功能的恢复^[14]。治疗后两组患者 NIHSS 和 ADL 评分均降低,且试验组低于对照组 ($P < 0.05$),可能是因为依达拉奉通过抑制自由基的产生和清除已存在的自由基,减少自由基对神经细胞的毒性作用,从而减轻脑组织的损伤程度,与既往研究结果相似^[15]。此外,有研究^[16]发现依达拉奉还能够抑制炎性介质的释放,减轻炎症反应,进一步保护神经细胞。

VEGF 具备促进血管新生、血管生成及侧枝循环形成等多重生物学功能,对于脑缺血引发的神经功能损伤具有明显影响。HIF-1 α 作为关键亚基,在正常氧分压条件下不表达,但在低氧环境下表达量增加,能够更精确地反映细胞的氧代谢状态^[17],其高水平表达是机体对缺氧环境适应性的体现,作用机制可能涉及对下游靶基因如 VEGF、一氧化氮合酶和血红素氧合酶-1 (HO-1) 等的调控,从而触发一系列对缺氧环境的适应性反应,以维持机体的氧稳态。本研究结果显示,治疗后两组患者 VEGF 和 HIF-1 α 水平均升高 ($P < 0.05$),且试验组高于对照组 ($P < 0.05$),表明依达拉奉可以有效增强 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,进而促进血管新生和改善脑组织的氧供。其中,依达拉奉作为一种自由基清除剂,其抗氧化作用可能有助于减少氧化应激对脑组织的损伤,从而在一定程度上保护神经元。而替奈普酶作

为第三代溶栓药物,其延长的半衰期和增强的纤维蛋白特异性,可能在减少出血风险的同时,提高溶栓效率,从而为脑梗塞患者提供了更好的治疗效果。

综上,依达拉奉联合替奈普酶治疗 AICI 后 VD 的疗效确切,可有效改善患者的认知功能及神经功能,且有利于促进血管修复并抑制缺氧,提高患者的日常生活能力。

参考文献

[1] 张柏扬,步婷婷,王利东. 急性缺血性脑卒中患者血清 miR-132、sFasL 及 IL-1 β 水平与血管性痴呆的相关性[J]. 脑与神经疾病杂志,2024,32(8):509-513.

[2] Jianu D-C, Petrica L, Dan TF, *et al.* Evolution of cognitive disorders in patients with mild cognitive impairment (MCI) after ischemic stroke; secondary data analysis from the improved health care in neurology and psychiatry-longer life (IHCNP) study[J]. *Neurology International*, 2024, 16(6):1626-1635.

[3] 陈美心,刘驰,付欢. 丁苯酞联合奥拉西坦、多奈哌齐治疗老年卒中合并血管性痴呆患者的疗效[J]. 西北药学杂志,2024,39(5):102-107.

[4] 佟玲,赵倩,张淑艳,等. 缺血性脑卒中致血管性痴呆患者血清 HOXA1 及 SMAD3 基因表达与认知功能和预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(2):165-169.

[5] Rezaei S, Asgari Mobarake K, Jafroudi M, *et al.* Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-III for detecting vascular dementia in Iranian patients with stroke; a secondary data analysis [J]. *Applied Neuropsychology Adult*, 2024;1-11.

[6] Patil S, Patel D, Kata R, *et al.* Molecular imaging with PET in the assessment of vascular dementia and cerebrovascular disease[J]. *PET Clinics*, 2025, 20(1):121-131.

[7] 牛靖元,于嘉祥,李宪东,等. 不同剂量替奈普酶治疗急性缺血性卒中疗效性和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析[J]. 中国新药杂志,2024,33(16):1728-1736.

[8] Huang J, Zheng H, Zhu X, *et al.* Tenecteplase versus alteplase for

the treatment of acute ischemic stroke; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Annals of Medicine*, 2024, 56(1):2320285.

[9] 王文生,王月,孙婷. 依达拉奉通过 Caveolin-1/VEGF 信号通路促进缺血性卒中大鼠脑血管新生及神经功能修复的作用机制探讨[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(8):826-832.

[10] Ma J, Zhan M, Sun H, *et al.* Phosphorus dendrimers co-deliver fibronectin and edaravone for combined ischemic stroke treatment via cooperative modulation of microglia/neurons and vascular regeneration[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(29):e2401462.

[11] 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.

[12] 中国医师协会神经内科学分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35):2737-2744.

[13] 穆昭威,张晶毓,马腾,等. 半夏白术天麻汤加减联合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中有效性及安全性的系统评价和序贯分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12):2135-2145.

[14] Palaodimou L, Katsanos AH, Turc G, *et al.* Tenecteplase vs alteplase in acute ischemic stroke within 4.5 hours[J]. *Neurology*, 2024, 103(9):e209903.

[15] 王慧娟,霍会永,刘运平,等. 依达拉奉联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 河北医药, 2023, 45(1):89-91, 95.

[16] 李雪莉,杨清武. 依达拉奉对急性缺血性卒中患者外周血自噬及氧化应激水平的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(21):3682-3686.

[17] Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A, Hosseinpour A, Habibi MA, *et al.* Optimizing acute ischemic stroke outcomes; the role of tenecteplase before mechanical thrombectomy[J]. *Clinical Therapeutics*, 2024, 46(11):e10-e20.

(收稿日期:2024-12-18 修回日期:2025-02-17)