

依达拉奉右苄醇在缺血性脑卒中的研究进展

周文¹, 赵秀丽^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月25日

摘要

缺血性脑卒中(Ischemic Stroke, IS)是我国成年人致残、致死的首位疾病,其损伤机制复杂。目前,静脉溶栓、动脉取栓是缺血性脑卒中脑血管再通的重要方法,但由于治疗时间窗的限制,只有不到5%的患者能够接受脑血管再通治疗。我国自主研发的1类新药依达拉奉右苄醇(edaravone-dexborneol)是由依达拉奉和右苄醇以4:1的比例组成的神经保护剂,用于改善缺血性脑卒中所致的神经功能障碍。本文将概述依达拉奉右苄醇在缺血性脑卒中的作用机制,为其治疗缺血性脑卒中的治疗提供理论依据。

关键词

依达拉奉右苄醇, 缺氧性脑卒中, 作用机制

Research Progress of Edaravone and Dextranol in Ischemic Stroke

Wen Zhou¹, Xiuli Zhao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 25th, 2023

Abstract

Ischemic stroke (IS) is the leading cause of adult disability and death in our country. At present, intravenous thrombolysis and arterial thrombectomy are important methods for cerebral vascular recanalization in ischemic stroke. However, less than 5% of patients with ischemic stroke can be treated with recanalization because of the treatment time window (<4.5 hours). Edara-

*通讯作者。

vone-dexborneol, a new drug developed in our country, is a neuroprotective agent composed of edaravone and dexborneol in a ratio of 4:1. This article will summarize the mechanism of edaravone right camphor in the treatment of ischemic stroke, and provide theoretical basis for its treatment of ischemic stroke.

Keywords

Edaravone-Dexborneol, Ischemic Stroke, Mechanism of Action

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中是导致成年人死亡和残疾的重要原因之一, 具有高发病率、高致残率、高复发率的特点, 给社会造成了沉重的经济负担。缺血性脑卒中主要病理机制包括: 脑灌注不足、血脑屏障破坏、炎症细胞因子释放、氧化应激、蛋白合成障碍以及线粒体代谢异常等, 从而导致神经元、胶质细胞和内皮细胞死亡 [1]。

缺血性脑卒中约占卒中的 70%, 主要是因脑动脉阻塞造成脑组织发生缺血缺氧性损伤, 最终导致神经细胞损伤。目前临床上常用的治疗方法有静脉溶栓和动脉取栓治疗, 旨在血管快速再通以恢复受累区域的血液供应。虽然静脉溶栓治疗能够通过血管再通改善脑血供, 但有严格的时间治疗窗(<4.5 小时), 并且再出血的风险高。而动脉取栓操作难度大, 可操作的医院少。因此, 有效的神经保护药物对缺血性脑卒中的治疗具有重要意义。

依达拉奉右坎醇是以依达拉奉和右坎醇以 4:1 比例组成的新复方制剂, 可以发挥清除氧自由基、抗炎等作用。本文将概述依达拉奉右坎醇在缺血性脑卒中的作用机制, 旨在为依达拉奉右坎醇治疗缺血性脑卒中提供理论依据。

2. 依达拉奉右坎醇对缺血性脑卒中相关作用机制

2.1. 清除氧自由基, 抑制脂质过氧化

缺血性脑卒中发生时, 缺血后神经细胞能量快速衰竭, 导致细胞内外电解质失衡, 促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 过量的 ROS 主要通过激活花生四烯酸级联反应中脂氧合酶途径的氧化应激反应造成神经元细胞膜损伤, 导致神经元损伤和脑水肿。依达拉奉作为一种自由基清除剂, 不仅可清除 ROS, 抑制脂质的过氧化, 还可改善脑缺血及再灌注后 ROS 诱导的炎症反应及氧化应激反应, 进而减轻脑缺血所致的脑水肿、组织损伤 [2]。同时, 依达拉奉能够抑制雌黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤氧化酶的活性, 刺激前列环素的生物合成, 减少白三烯的产生, 从而降低羟基自由基的浓度, 降低脑动脉栓塞 [3] [4]。血管舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO)作为主要的与血管调节有关的物质, 在缺血性脑卒中具有重要作用, 在脑卒中初始阶段, NO 通过诱导血管舒张而发挥有益作用, 而在脑卒中晚期, NO 会加剧神经组织损伤 [1]。NO 有很多不同种类的细胞通过 NO 合酶产生, 不同合酶根据来源不同称为神经型 NO 合酶(nNOS), 诱导型 NO 合酶(iNOS), 内皮型 NO 合酶(eNOS)。缺血性脑卒中发生时, eNOS 在缺氧作用下下调, 而 iNOS 可大量表达。依达拉奉可增加 eNOS 并降低 iNOS 的表达 [5]。同时, 依达拉奉可通过捕获羟基自由基抑

制花生四烯酸的脂氧合酶代谢, 抑制四氧嘧啶诱导的脂质过氧化并消灭 ROS [6]。有研究报道, 右苾醇在缺血/再灌注损伤中通过多种分子途径发挥神经保护作用, 可减少 ROS 的产生[7]。右苾醇可通过舒张血管改善脑血流量, 通过增加抗氧化酶活性提高机体抵抗自由基损伤的能力, 进而调节不同类型 NOS 的活性, 拮抗 NO 的神经毒性作用, 降低细胞内 Ca^{2+} 含量, 干扰神经元死亡过程。依达拉奉和右苾醇的组合可增加脑组织中依达拉奉浓度, 增强抗氧化、抗炎作用, 进而改善缺血损伤。

2.2. 减少炎症介质产生, 抑制炎症反应

脑缺血后, 活化的白细胞通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)流入脑实质, 使巨噬细胞及内源性小胶质细胞激活, 产生炎症反应, 脑内小胶质细胞在缺血发作后数分钟内被激活, 导致产生各种促炎因子, 如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等, 加重脑神经损伤[8]。除了作为促炎刺激物外, 小胶质细胞还可引起兴奋性氨基酸的蓄积和释放, 导致神经细胞的死亡[9]。研究表明, 急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的严重程度与患者体内炎症因子的密度密切相关[10]。TNF- α 是一种强效促炎细胞因子, 在永久性和短暂性大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)动物模型后脑组织内上调, 其表达最初在缺血发作后 1~3 小时达到第一个高峰, 然后在 24~36 小时达到第二个峰值[11]。TNF- α 可刺激组织因子和白细胞粘附分子的表达, 激活基质金属蛋白酶, 通过黄嘌呤氧化酶产生氧化应激[12], 这些因子触发局部血管节段, 导致局部炎症、血栓形成和出血。IL-6 主要表达于缺血半暗带区域的神经元内, 在缺血性脑卒中大鼠模型中, IL-6 的表达在 6~12 小时内显著升高[13], IL-6 可直接损伤血管内膜, 使血管内皮细胞的通透性增高, 进而加重脑损伤。有研究证明: TNF- α 和 IL-6 水平与急性缺血性脑卒中神经功能缺损有一定关系, 急性缺血性脑卒中患者神经功能损伤程度越重, 其血清 TNF- α 、IL-6 水平越高[14]。依达拉奉已被证实可有效的清除自由基, 抑制炎症反应。右苾醇是一种双环单萜类化合物, 可抑制炎症反应, 且能激活 γ -氨基丁酸 A 型受体(gamma-aminobutyric acid type A receptors, GABAA), 调节缺血性脑卒中后抑制性、兴奋性神经递质平衡, 保护血脑屏障通透性, 抑制神经细胞凋亡, 进而缩小梗死面积, 发挥保护作用[15]。一项动物模型研究发现, 依达拉奉和右苾醇的协同作用可以降低炎症因子水平, 并在脑缺血损伤后表现出显著的炎症反应抑制作用[16]。

2.3. 减轻血脑屏障损伤, 降低脑水肿

BBB 是神经血管单位(Neurovascular unit, NVU)的重要组成部分, BBB 最关键的结构是内皮细胞间的连接, 内皮细胞间的连接包括: 紧密连接(tight junctions, TJs)、粘附连接(adherent junctions, AJs)和缝隙连接(gap junctions, GJs)。缺血性脑卒中发生时, BBB 通透性的变化可导致内皮细胞肿胀、星形胶质细胞脱离、周细胞脱离、周细胞收缩、小胶质细胞活化、血管破裂。基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在血脑屏障的损伤中发挥了重要作用[17]。Jalal [18]等已经证明, MMP 激活会加剧炎症反应, 导致 BBB 破坏、脑水肿、神经元死亡和出血性转化(由于蛋白酶和固有免疫细胞过度激活), 进一步加剧白细胞浸润。依达拉奉可抑制 MMP-9 的上调, 减轻长期脑缺血缺氧后小鼠模型的血脑屏障损伤[19]。右苾醇能够通过下调 iNOS, 进而减少具有神经毒性作用的 NO 的产生, 维持紧密连接的稳定性, 进而改善 NVU 功能[20]。右苾醇是冰片的重要组成部分, 冰片能够维持血脑屏障中内皮细胞间的紧密连接, 增加血脑屏障结构内胞饮小泡的数量和体积, 进而促进胞饮作用对物质的转运, 从而增强药物在脑组织中的转运[21]。依达拉奉可清除自由基, 减少缺血性脑卒中的氧化应激损伤, 右苾醇可调节 GABA 受体功能, 抑制谷氨酸兴奋性及炎症反应, 双向调节血脑屏障通透性, 两者结合可发挥多靶点协同作用。

2.4. 激活自噬, 减少细胞凋亡

自噬和凋亡同属于程序性细胞死亡, 对于维持细胞和机体的稳态均是必不可少的基本生理机制, 两

者之间具有重要的紧密联系。研究表明, 生理状态下, 自噬具有神经保护作用, 病理状态下, 加速的自噬可导致缺血性脑卒中的神经元死亡[22]。氧化化应激被认为是激活自噬的关键因素之一, 启动核因子 NF-E2 相关因子(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)诱导多个抗氧化酶的表达[23]。氧化应激产生的 ROS 还可以调节核转录因子 NF- κ B 的活性, 影响 NF- κ B 下游因子的表达, 如: iNOS、环氧化物酶 2、细胞粘附分子和细胞因子, 破坏血脑屏障通透性, 导致神经细胞损伤、死亡。脑缺血后产生的自由基可以作用于线粒体, 改变线粒体膜的通透性, 线粒体膜去极化导致细胞色素酶 C 从线粒体释放到细胞质中, 从而引起 DNA 损伤并导致细胞凋亡。依达拉奉可以抑制缺血区域内神经细胞凋亡, 提高缺血半暗带区域内线粒体呼吸链氧化磷酸化的效率, 进而抑制神经元的损伤[24]。有研究表明, 依达拉奉也有可能是通过促进自噬相关蛋白的表达, 抑制海马组织 CA1 区神经元的凋亡发挥保护作用[25]。

3. 展望

缺血性脑缺血各病理反应中, 每一过程都存在潜在的多个可干预靶点, 依达拉奉右莰醇(先必新)于 2020 年 7 月 30 日上市, 是以依达拉奉和右莰醇以 4:1 比例组成的复方制剂。在缺血性脑卒中啮齿类动物实验模型中进行了大量研究表明, 依达拉奉可有效减少梗死体积并改善神经功能, 发挥清除氧自由基、抑制兴奋性神经毒性反应、减轻炎症反应, 减轻神经元和内皮细胞损伤, 同时可以抑制神经细胞过氧化, 缓解脑缺血缺氧引起的脑组织损伤和脑水肿作用, 右莰醇作为一种双环单萜类化合物, 可以抑制炎症反应、保护血脑屏障通透性、减少细胞凋亡。两种有效成分结合可发挥清除自由基、抗炎以及保护血脑屏障等多重作用机制, 可显著降低急性缺血性脑卒中引发的神经细胞损伤, 发挥神经保护作用。因此对于临床上无法接受静脉溶栓及动脉取栓治疗的患者, 依达拉奉右莰醇可作为缺血性脑卒中患者临床用药之一, 同时通过本文综述为依达拉奉右莰醇治疗缺血性脑卒中提供理论依据。

参考文献

- [1] Dabrowska, S., Andrzejewska, A., Lukomska, B., *et al.* (2019) Neuroinflammation as a Target for Treatment of Stroke Using Mesenchymal Stem Cells and Extracellular Vesicles. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 178. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1571-8>
- [2] 段宝京, 方灵芝, 关丽叶, 等. 治疗急性缺血性卒中新药: 依达拉奉右莰醇[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 588-593.
- [3] 李检生, 杨友松. 新型自由基清除剂依达拉奉的脑保护作用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2006, 33(2): 125-128.
- [4] 杨政, 吴玉林. 治疗急性脑梗死的新型脑保护药依达拉奉[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(12): 911-913.
- [5] Yoshida, H., Yanai, H., Namiki, Y., *et al.* (2006) Neuroprotective Effects of Edaravone: A Novel Free Radical Scavenger in Cerebrovascular Injury. *CNS Drug Reviews*, **12**, 9-20. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00009.x>
- [6] Kikuchi, K., Kawahara, K., Uchikado, H., *et al.* (2011) Potential of Edaravone for Neuroprotection in Neurologic Diseases That Do Not Involve Cerebral Infarction (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **2**, 771-775. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.281>
- [7] Almeida, J.R., Souza, G.R., Silva, J.C., *et al.* (2013) Borneol, a Bicyclic Monoterpene Alcohol, Reduces Nociceptive Behavior and Inflammatory Response in Mice. *Scientific World Journal*, **2013**, Article ID: 808460. <https://doi.org/10.1155/2013/808460>
- [8] Guruswamy, R. and Elali, A. (2017) Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 496. <https://doi.org/10.3390/ijms18030496>
- [9] Gülke, E., Gelderblom, M. and Magnus, T. (2018) Danger Signals in Stroke and Their Role on Microglia Activation after Ischemia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **11**, 6. <https://doi.org/10.1177/1756286418774254>
- [10] Li, K., Zhang, Q., Lu, X., *et al.* (2022) Effects of Butylphthalide Sodium Chloride Injection Combined with Edaravone

- Dexborneol on Neurological Function and Serum Inflammatory Factor Levels in Sufferers Having Acute Ischemic Stroke. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 1509407. <https://doi.org/10.1155/2022/1509407>
- [11] Jin, R., Liu, L., Zhang, S., *et al.* (2013) Role of Inflammation and Its Mediators in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **6**, 834-851. <https://doi.org/10.1007/s12265-013-9508-6>
- [12] Xue, Y., Zeng, X., Tu, W.J., *et al.* (2022) Tumor Necrosis Factor- α : The Next Marker of Stroke. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 2395269. <https://doi.org/10.1155/2022/2395269>
- [13] Jayaraj, R.L., Azimullah, S., Beiram, R., *et al.* (2019) Neuroinflammation: Friend and Foe for Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
- [14] 徐莉芳, 谭代林. 急性缺血性脑卒中患者超敏 C-反应蛋白和炎性细胞因子水平变化及临床意义[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(4): 51-52+55+8+12.
- [15] 牛建平, 李永芳, 王焕婷. 依达拉奉右莰醇注射液治疗急性缺血性脑卒中的效果[J]. 河南医学研究, 2022, 31(24): 4545-4548.
- [16] Xu, J. and Wang, Y.J. (2021) Abstract P148: Safety and Efficacy of Edaravone Dexborneol versus Edaravone Alone for the Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients with Hypertention: Analysis from Taste Trial. *Hypertension*, **78**, AP148. https://doi.org/10.1161/hyp.78.suppl_1.P148
- [17] Rempe, R.G., Hartz, A. and Bauer, B. (2016) Matrix Metalloproteinases in the Brain and Blood-Brain Barrier: Versatile Breakers and Makers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 1481-1507. <https://doi.org/10.1177/0271678X16655551>
- [18] Zinnhardt, B., Viel, T., Wachsmuth, L., *et al.* (2015) Multimodal Imaging Reveals Temporal and Spatial Microglia and Matrix Metalloproteinase Activity after Experimental Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **35**, 1711-1721. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.149>
- [19] Miyamoto, N., Pham, L.D., Maki, T., *et al.* (2014) A Radical Scavenger Edaravone Inhibits Matrix Metalloproteinase-9 Upregulation and Blood-Brain Barrier Breakdown in a Mouse Model of Prolonged Cerebral Hypoperfusion. *Neuroscience Letters*, **573**, 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.05.005>
- [20] Chang, L., Yin, C.-Y., Wu, H.-Y., *et al.* (2017) (+)-Borneol Is Neuroprotective against Permanent Cerebral Ischemia in Rats by Suppressing Production of Proinflammatory Cytokines. *Journal of Biomedical Research*, **31**, 306-314. <https://doi.org/10.7555/JBR.31.20160138>
- [21] Chen, Z.Z., Gong, X., Lu, Y., *et al.* (2014) Enhancing Effect of Borneol and Muscone on Geniposide Transport across the Human Nasal Epithelial Cell Monolayer. *PLOS ONE*, **9**, e101414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101414>
- [22] Shi, R., Weng, J., Zhao, L., *et al.* (2012) Excessive Autophagy Contributes to Neuron Death in Cerebral Ischemia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **18**, 250-260. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00295.x>
- [23] 李玥, 郑婉晴, 潘玲, 等. 自噬在缺血性脑卒中过程中的作用及其调节机制研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(1): 19-29.
- [24] Chen, J.-X., Zhao, T. and Huang, D.-X. (2009) Protective Effects of Edaravone against Cobalt Chloride-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Neuroscience Bulletin*, **25**, 67-74. <https://doi.org/10.1007/s12264-009-1215-6>
- [25] 刘瑶, 刘俊杰, 吴寅秋, 等. 依达拉奉对蛛网膜下腔出血大鼠海马区神经元自噬及凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 378-381.