

· 论著 · 一次研究 ·

丁苯酞对脑梗死患者卒中后癫痫发病风险的影响



于 奇¹, 袁俊峰², 陈 凯³, 李秀云¹, 李战永⁴

1. 廊坊市人民医院神经内科 (河北廊坊 065000)
2. 廊坊市人民医院康复医学科 (河北廊坊 065000)
3. 廊坊市人民医院重症医学科 (河北廊坊 065000)
4. 廊坊师范学院生命科学学院 (河北廊坊 065000)

【摘要】目的 探讨临床应用丁苯酞序贯治疗对脑梗死患者卒中后癫痫 (PSE) 发病风险的影响。**方法** 回顾性收集 2016 年 10 月—2022 年 10 月廊坊市人民医院脑梗死住院患者的临床资料, 将接受丁苯酞序贯治疗的患者纳入丁苯酞组, 另选同期入院治疗的性别、年龄 (± 5 岁)、基础疾病、随访周期等指标相匹配的未经丁苯酞治疗的患者纳入对照组。比较 2 组患者的一般资料、实验室检查结果和 PSE 发病率, 采用多因素 Logistic 回归分析应用丁苯酞序贯治疗与脑梗死患者 PSE 发生的关系。**结果** 共纳入 1 200 例患者, 每组各 600 例。2 组患者的性别、年龄、合并症以及生活习惯等一般临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组患者 TOAST 分型及 NIHSS 评分分级的例数分布差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。丁苯酞组的 PSE 发病率明显低于对照组 (4.17% vs. 7.83%, $P < 0.05$)。应用丁苯酞序贯治疗是脑梗死患者 PSE 发生的保护因素 [OR=0.352, 95%CI (0.151, 0.821), $P=0.016$]。**结论** 丁苯酞序贯治疗能降低脑梗死患者 PSE 的发病风险。

【关键词】 丁苯酞; 脑梗死; 卒中后癫痫

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A

Effect of butylphthalide on the risk of post-stroke epilepsy in patients with cerebral infarction

YU Qi¹, YUAN Junfeng², CHEN Kai³, LI Xiuyun¹, LI Zhanyong⁴

1. Department of Neurology, The People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, Hebei Province, China
 2. Department of Rehabilitation Medicine, The People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, Hebei Province, China
 3. Department of Critical Care Medicine, The People's Hospital of Langfang City, Langfang 065000, Hebei Province, China
 4. College of Life Science, Langfang Teachers University, Langfang 065000, Hebei Province, China
- Corresponding author: LI Zhanyong, Email: lee1537@126.com

【Abstract】Objective To explore the effect of sequential therapy with butylphthalide on the risk of post-stroke epilepsy (PSE) in patients with cerebral infarction. **Methods** The clinical data of patients with cerebral infarction hospitalized in Langfang People's Hospital from October,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409037

基金项目: 河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目 (2019013024、2019013075)

通信作者: 李战永, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: lee1537@126.com

2016 to October, 2022 were selected and analyzed. Patients receiving butylphthalide sequential treatment were included in the butylphthalide group, patients who were hospitalized at the same time with matching gender, age (± 5 years), basic disease, clinical drug treatment scheme and follow-up period but did not receive butylphthalide treatment were included in the control group. The general clinical data, laboratory examination results on admission, and incidence of PSE in the two groups were compared, and multivariate Logistic regression was used to analyze the correlation between sequential therapy with butylphthalide and PSE occurrence in patients with cerebral infarction. **Results** A total of 1,200 patients were included, with 600 patients in each group. There was no significant difference in general clinical data such as sex, age, complications and living habits between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences between the two groups in the patients distribution of TOAST classification, NIHSS score ($P>0.05$). The incidence of PSE in butylphthalide group was significantly lower than that in control group (4.17% vs. 7.83%, $P<0.05$). The application of sequential treatment with butylphthalide was a protective factor for PSE occurrence in patients with cerebral infarction [OR=0.352, 95%CI (0.151, 0.821), $P=0.016$]. **Conclusion** Sequential treatment with butylphthalide can reduce the risk of post-stroke epilepsy in patients with cerebral infarction.

【Keywords】Butylphthalide; Cerebral infarction; Post-stroke epilepsy

脑梗死又称缺血性脑卒中，是临床常见的脑卒中类型，卒中后癫痫（post-stroke epilepsy, PSE）是脑梗死后常见的并发症。脑梗死急性期 PSE 事件的发生意味着患者预后不良。丁苯酞是目前临床用于急性脑梗死辅助治疗的主要药物，可通过重建微循环、减轻炎症、改善脑水肿和血脑屏障损伤、保护线粒体功能、抗血小板聚集、抗血栓形成、抗氧化损伤、抑制神经细胞凋亡等多种机制发挥神经保护作用^[1]。此外，丁苯酞具有较好的抗惊厥、抗癫痫作用，对不同癫痫模型中的癫痫样活动均有抑制作用^[2]。目前尚未见有关丁苯酞治疗与脑梗死患者 PSE 发病风险的临床研究。本研究通过分析脑梗死患者住院期间的临床表现、实验室检查等资料以及患者出院后的随访结果，探讨丁苯酞的使用与脑梗死患者 PSE 发生的关系，为降低 PSE 的发病风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2016 年 10 月—2022 年 10 月廊坊市人民医院神经内科收治住院的脑梗死患者临床资料，包括病历记录数据和出院后的随访资料。纳入标准：①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》^[3]中的急性缺血性脑卒中诊断标准；②脑梗死首次发作，发病 24 h 内入院治疗，发病时、住院治疗前无抽搐等痫性发作或癫痫症状；③既往无癫痫病史。排除标准：①有下列症状或

情况之一者，原发性蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、脑实质内出血、缺血性卒中后的转化出血和颅内静脉血栓形成；②医源性卒中者；③脑梗死合并症或并发症可导致抽搐者（包括颅内肿瘤、特定的自身免疫性疾病、严重的电解质紊乱、终末期肾病和严重的头部外伤）；④颈动脉重度狭窄行颈动脉内膜剥脱术或血管内介入治疗或溶栓者；⑤短暂性脑缺血发作。

采用回顾性队列研究设计，将接受丁苯酞序贯治疗的脑梗死患者纳入丁苯酞组，另选同期入院治疗的性别、年龄（ ± 5 岁）、基础疾病、随访周期等指标相匹配的未经丁苯酞治疗的脑梗死患者纳入对照组。结局指标为 PSE，脑梗死 1 周后出现 2 次和（或）2 次以上非诱发性痫性发作（间隔 24 h）即可认定为 PSE^[4]。本研究方案经廊坊市人民医院伦理委员会审批[批号：（2019）科研伦理第 007 号]，并豁免患者知情同意。

1.2 治疗方案

对照组予阿司匹林肠溶片（100 mg, po, qd, 连用 3 个月）、阿托伐他汀（20 mg, po, qd, 连用 3 个月）、依达拉奉注射液（30 mg, ivd, bid, 连用 2 周）等常规治疗脑梗死药物。丁苯酞组在对照组基础上加用丁苯酞序贯治疗：给予丁苯酞氯化钠注射液[石药集团恩必普有限公司，批号：61822010148，规格：100 mL（25 mg : 0.9 g）] 100 mL, ivd, bid; 2 周后改用丁苯酞软胶囊（石药集团恩必普有限公司，规格：

0.1 g, 批号: 118111203) 0.2 g, po, tid; 患者出院后, 继续口服丁苯酞软胶囊 0.2 g, po, tid 治疗 3 个月。

1.3 资料收集

收集 2 组患者的基线资料: ①一般资料, 如性别、年龄、类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验 (trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型、并发症 (高血压、糖尿病、心房颤动)、吸烟和饮酒等生活习惯; ②入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分; ③入院时血脂水平, 如三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL); ④其他生化指标水平, 如血浆 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)。

收集患者结局指标的相关信息: ①住院期间 PSE 发病情况; ②出院后 3 个月随访期间 PSE 发病情况, 对出院患者进行电话随访或门诊面对面评估, 确定 PSE 发病情况; 患者被问及是否经历过类似癫痫发作的事件或出院后被诊断为癫痫接受医生治疗, 如果患者被怀疑经历了癫痫发作或类似癫痫发作的事件或症状, 则由高级职称神经内科医生进行的面对面评估, 以确认诊断。患者住院或出院后 3 个月随访期间发生 PSE, 记为 1 例, 计算 PSE 发病率。各项血生化指标均由廊坊市人民医院检验科进行检测。

1.4 研究内容

比较丁苯酞组与对照组患者的一般临床资料、PSE 发病率、脑梗死分型 (TOAST 分型和 NIHSS 评分分级) 分布。根据入院时的 NIHSS 评分将患者分为 3 个亚组: 0~4 分亚组 (轻度卒中), 5~20 分亚组 (中度卒中), ≥ 21 分亚组 (重度卒中)^[5-6]; 按入院时脑梗死 TOAST 分型, 将患者分为大动脉粥样硬化 (large artery atherosclerosis, LAA) 型、小血管闭塞 (small vessel occlusion, SVO) 型、心源性栓塞 (cardiogenic stroke, CE) 型、其他确定病因的卒中 (stroke of dermined etiology, SDE) 型、未确定病因的卒中 (stroke of undermined etiology, SUE) 型等 5 个亚组。比较

不同亚组中丁苯酞组与对照组的 PSE 发病率。

所有入组患者按是否发生 PSE 重新分为 PSE 组和非 PSE 组, 分析影响脑梗死患者 PSE 发生的相关因素, 对影响脑梗死患者 PSE 发生的多因素进行 Logistic 回归分析, 确定 PSE 发病与丁苯酞序贯治疗的相关性。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以 *n* (%) 表示, 无序分类变量的比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Logistic 回归分析检验应用丁苯酞治疗与脑梗死后 PSE 发生的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料及病情程度

共纳入 1 200 例患者, 每组各 600 例。丁苯酞组与对照组患者的年龄、性别、合并症以及生活习惯 (吸烟、饮酒) 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。2 组患者 TOAST 分型、NIHSS 评分分级的人数分布差异均无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

2.2 脑梗死患者的 PSE 发病率及 PSE 发病分布比较

丁苯酞组患者的 PSE 发病率低于对照组 (4.17% vs. 7.83%, *P* < 0.05)。在 TOAST 分型方面, LAA 型亚组患者中丁苯酞组的 PSE 发病率显著低于对照组 (*P* < 0.05); 在 NIHSS 评分分级方面, 0~4 分亚组患者中丁苯酞组的 PSE 发病率显著低于对照组 (*P* < 0.05); 其他亚组患者中, 2 组 PSE 发病率差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

2.3 影响脑梗死患者 PSE 发生的单因素分析

按是否发生 PSE 将患者分为 2 组, 结果 PSE 组 72 例, 非 PSE 组 1 128 例。PSE 组患者中应用丁苯酞序贯治疗的比例明显低于非 PSE 组 (51.0% vs. 34.7%, *P* < 0.05); 2 组患者的 NIHSS 评分分布差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 而年龄、性别、合并症分布、吸烟或饮酒比例、TOAST 分型分布、基线血生化指标水平等差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4。

表1 2组患者的一般资料比较[$n, \bar{x} \pm s, n=600$]

Table 1. Comparison of clinical data between two groups of patients [$n, \bar{x} \pm s, n=600$]

分组	年龄 (岁)	性别		合并症			生活习惯	
		男	女	高血压	糖尿病	心房颤动	吸烟	饮酒
对照组	62.1 ± 11.5	372	228	542	205	43	348	213
丁苯酞组	63.8 ± 10.9	395	205	537	190	45	363	217
t/χ^2	1.591	1.911		0.230	0.849	0.049	0.777	0.058
P	0.112	0.167		0.632	0.357	0.825	0.378	0.810

表2 2组患者TOAST分型及NIHSS评分分型的人数分布[$n, \bar{x} \pm s, n=600$]

Table 2. Distribution of TOAST classification and NIHSS score of patients in two groups [$n, \bar{x} \pm s, n=600$]

分组	TOAST分型					NIHSS评分分型		
	LAA	SVO	CE	SDE	SUE	0~4	5~20	≥21
对照组	302	240	27	8	23	472	120	8
丁苯酞组	321	231	24	7	17	460	126	14
χ^2/Z	-0.108					-0.907		
P	0.914					0.365		

注: LAA. 大动脉粥样硬化型; SVO. 小血管闭塞型; CE. 心源性栓塞型; SDE. 其他确定病因的卒中型; SUE. 未确定病因的卒中型。

表3 不同亚组患者中丁苯酞组与对照组PSE发生率比较

Table 3. Comparison of the incidence of PSE in the butylphthalide group and the control group in different subgroups of patients

分组	全部PSE	TOAST分型亚组					NIHSS评分亚组		
		LAA	SVO	CE	SDE	SUE	0~4分	5~20分	≥21分
对照组	47 (7.83)	35 (5.83)	7 (1.17)	4 (0.67)	0	1 (0.17)	23 (3.83)	20 (3.33)	4 (0.67)
丁苯酞组	25 (4.17)	16 (2.67)	4 (0.67)	4 (0.67)	0	1 (0.17)	5 (0.83)	18 (3.00)	2 (0.33)
χ^2/Z	7.318	7.132	1.029	0	-	0	11.446	0.266	1.910
P	0.007	0.008	0.310	1.000	-	1.000	0.001	0.606	0.167

注: LAA. 大动脉粥样硬化型; SVO. 小血管闭塞型; CE. 心源性栓塞型; SDE. 其他确定病因的卒中型; SUE. 未确定病因的卒中型。

表4 PSE组与非PSE组患者的临床资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 4. Comparison of clinical data between PSE group and non-PSE group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	非PSE组 ($n=1\ 128$)	PSE组 ($n=72$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄 (岁)	63.8 ± 11.1	65.1 ± 7.5	0.459	0.646
性别			1.120	0.290
男	722 (64.0)	45 (62.5)		
女	406 (36.0)	27 (37.5)		
合并症				
高血压	1 014 (89.9)	65 (90.3)	3.671	0.055
糖尿病	369 (32.7)	26 (36.1)	0.226	0.634
心房颤动	83 (7.4)	5 (6.9)	0.315	0.575
生活习惯				
吸烟	667 (59.1)	44 (61.1)	0.614	0.433
饮酒	403 (35.7)	27 (37.5)	0.166	0.684
应用丁苯酞序贯治疗	575 (51.0)	25 (34.7)	-1.562	0.016
TOAST分型			-1.643	0.100
LAA	420 (37.2)	51 (70.8)		
SVO	612 (54.3)	11 (15.3)		
CE	43 (3.8)	8 (11.1)		
SDE	15 (1.3)	0 (0)		
SUE	38 (3.4)	2 (2.8)		
NIHSS评分分级 (分)			-6.816	<0.001
0~4	904 (80.1)	28 (38.9)		

续表4

因素	非PSE组 (n=1 128)	PSE组 (n=72)	$t/\chi^2/Z$	P
5~20	208 (18.4)	38 (52.8)		
≥21	16 (1.4)	6 (8.3)		
TG (mmol · L ⁻¹)	1.66 ± 0.96	1.52 ± 0.85	-0.544	0.587
TC (mmol · L ⁻¹)	4.69 ± 1.10	4.32 ± 1.21	-1.223	0.222
HDL (mmol · L ⁻¹)	1.02 ± 0.23	0.95 ± 0.25	-1.061	0.289
LDL (mmol · L ⁻¹)	2.52 ± 0.83	2.20 ± 0.94	-1.375	0.170
Hcy (μmol · L ⁻¹)	15.23 ± 10.51	22.51 ± 13.84	1.136	0.276
CRP (mg · L ⁻¹)	10.03 ± 8.15	48.73 ± 13.38	1.276	0.224
Lp-PLA2 (μg · L ⁻¹)	193.61 ± 137.81	163.08 ± 45.08	-0.440	0.661

2.4 影响脑梗死患者PSE发生的多因素 Logistic回归分析

以脑梗死患者是否 PSE 发生作为因变量（未发生 =0，发生 =1），将单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量[应用丁苯酞序贯治疗（否 =0，是 =1）、患者入院时的 NIHSS 评分亚

组（0~4 分亚组 =1，5~20 分亚组 =2；≥ 21 分亚组 =3）]进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，应用丁苯酞序贯治疗 [OR=0.352，95%CI（0.151，0.821），P=0.016]、患者发病时 NIHSS 评分亚组 [OR=0.282，95%CI（0.147，0.542），P < 0.001] 是脑梗死后 PSE 发病的影响因素。见表 5。

表5 影响脑梗死患者 PSE 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of PSE in patients with cerebral infarction

因素	B	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
NIHSS评分亚组	-1.266	0.334	14.393	0.282 (0.147, 0.542)	<0.001
应用丁苯酞序贯治疗	-1.043	0.432	5.842	0.352 (0.151, 0.821)	0.016
常量	6.275	0.974	41.540	-	-

3 讨论

PSE 是脑卒中的常见并发症，脑梗死急性期 PSE 事件的发生意味着患者病情严重，预后不理想。如何预防或减少 PSE 的发生，是当前临床工作中面临的挑战之一。研究 [7-9] 发现，丁苯酞联合用药治疗和改善 PSE 的效果优于单一抗癫痫药物治疗。丁苯酞辅助治疗不仅可减轻小鼠癫痫发作的严重程度和异常脑电图，还可改善癫痫小鼠的认知和情绪损伤，降低癫痫发生率 [10-11]。同时，丁苯酞联合其他药物的安全性也得到证实 [7]。研究 [12] 表明，丁苯酞联合他汀类调脂药治疗急性脑梗死具有良好疗效及较高安全性；丁苯酞联合替罗非班、阿司匹林和氯吡格雷治疗脑梗死效果均较为明显，且不会增加不良反应发生率，安全性高 [13-14]。

本研究结果显示，丁苯酞组与对照组患者的基线资料、脑梗死类型分布及神经功能缺损程度（NIHSS 评分）比较无明显差异（P > 0.05）。丁苯酞组 PSE 的发病率显著低于对照组（P > 0.05），尤其是 LAA 型脑梗死和神经功能轻度缺

损脑梗死患者，提示丁苯酞序贯治疗可显著降低 PSE 的发病率。既往研究 [15] 表明，丁苯酞注射液在不同 TOAST 分型患者中均可获得较好疗效，可减少炎症损伤，且发病 24 h 内给药治疗有效率最高。有研究 [16-17] 显示，丁苯酞可预防脑脑梗死后早期神经功能恶化的发生风险，丁苯酞序贯治疗 90 d 可显著改善伴有动脉粥样硬化的缺血性卒中患者的大脑自主调节功能，促进患者神经功能恢复，上述结果与本研究结果一致。丁苯酞降低 PSE 发病率的机制，与其多靶点、多途径的神经保护作用有关。丁苯酞多靶点神经保护作用表现为抗炎、抗氧化、保护线粒体等。其中炎症在癫痫发病机制中具有重要的作用，其可诱发病性发作或使癫痫症状持续发作 [1]。研究 [18] 表明，丁苯酞对神经元和血管内皮细胞具有保护作用，可显著减少炎症因子和坏死性凋亡相关基因表达；丁苯酞还能抑制晚期糖基化终产物诱导的细胞凋亡，通过改善炎症和氧化应激反应减轻糖基化终产物（advanced glycation end products, AGE）诱导的内皮功能障碍。丁苯酞通过保护线粒体抑制氧化应激，改善微循环或细胞微环境，从而保护

缺血缺氧的神经元。此外,丁苯酞可通过降低谷氨酸含量和谷氨酸/ γ -氨基丁酸比值以调节兴奋和抑制系统的平衡,从而减轻癫痫发作^[19]。有研究^[20-21]证实,使用依达拉奉、他汀类药物,可降低卒中后早发性癫痫发作的风险。本研究中纳入的病例(对照组和丁苯酞组)临床治疗方案中均有依达拉奉、他汀类药物、抗凝药物等常规治疗脑梗死的临床药物。结合本研究结果,提示在依达拉奉、他汀类治疗的基础上,联用丁苯酞序贯治疗可进一步降低 PSE 的发病率。

本研究也存在一定的局限性:仅纳入缺血性脑卒中患者作为观察对象,对各癫痫类型未做具体区分,缺乏脑电图及梗死面积的临床资料。后续研究将在加大样本量的基础上,对短暂性脑缺血发作、出血性脑卒中患者的 PSE 发病和治疗予以关注。

综上,本研究结果表明常规药物联合丁苯酞序贯治疗能降低脑梗死患者,尤其是大动脉粥样硬化型脑梗死和神经功能轻度缺损脑梗死患者 PSE 的发病风险。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Zhang Y, Ren Y, Chen X, et al. Role of butylphthalide in immunity and inflammation: butylphthalide may be a potential therapy for anti-inflammation and immunoregulation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7232457. DOI: [10.1155/2022/7232457](https://doi.org/10.1155/2022/7232457).
- 2 Yang Q, Hu YD, Wang XF, et al. DL-3n-butylphthalide reduces epileptiform activity through GluA2-lacking calcium-permeable AMPARs in epilepsy models[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 98242-98257. DOI: [10.18632/oncotarget.21529](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21529).
- 3 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559. [Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2024, 57(6): 523-559.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221).
- 4 Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al. Association of cortical superficial siderosis with post-stroke epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(2): 357-370. DOI: [10.1002/ana.26497](https://doi.org/10.1002/ana.26497).
- 5 Huang YW, Yin XS, Li ZP. Association of the systemic immune-inflammation index (SII) and clinical outcomes in patients with stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1090305. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1090305](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1090305).
- 6 Mastrorilli D, Mezzetto L, D'Oria M, et al. National Institutes of Health stroke scale score at admission can predict functional outcomes in patients with ischemic stroke undergoing carotid endarterectomy[J]. *J Vasc Surg*, 2022, 75(5): 1661-1669, e1662. DOI: [10.1016/j.jvs.2021.11.079](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.11.079).
- 7 梁宝毅, 黄涯, 韩静, 等. 丁苯酞联合拉莫三嗪治疗脑卒中后癫痫的临床疗效及药物经济学评价[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(33): 68-71. DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.33.018](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.33.018).
- 8 陈德艳. 卡马西平联合丁苯酞治疗卒中后癫痫患者疗效及认知改变分析[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(13): 1480-1481. DOI: [10.3969/j.issn.0253-9926.2022.13.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2022.13.012).
- 9 王少津, 陈海荣, 潘碧云. 丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的效果[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(9): 1646-1649. [Wang SJ, Chen HR, Pan BY. Effect of butylphthalide combined with levetiracetam on the treatment of secondary epilepsy after stroke[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2023, 15(9): 1646-1649.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-6929.2023.09.041](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6929.2023.09.041).
- 10 Zhao S, Liu F, Shi W, et al. DL-3-n-butylphthalide promotes hippocampal neurogenesis and reduces mossy fiber sprouting in chronic temporal lobe epilepsy rats[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 3. DOI: [10.1186/s12883-021-02516-x](https://doi.org/10.1186/s12883-021-02516-x).
- 11 Ye X, Rong Z, Li Y, et al. Protective role of L-3-n-butylphthalide in cognitive function and dysthymic disorders in mouse with chronic epilepsy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 734. DOI: [10.3389/fphar.2018.00734](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00734).
- 12 冯晓军. 阿司匹林加氯吡格雷联合丁苯酞治疗脑梗死患者的疗效和用药安全性及其血清学指标的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2024, 18(13): 74-77. [Feng XJ. Analysis of efficacy and medication safety of aspirin combined with clopidogrel in patients with cerebral infarction and its influence on serological indicators[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2024, 18(13): 74-77.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.13.020](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.13.020).
- 13 常旭华. 丁苯酞联合他汀类降脂药治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J]. *安徽医学专报*, 2024, 23(1): 54-56. [Chang XH. Efficacy and safety analysis of buterphthalin combined with statin lipid-lowering drugs in acute cerebral infarction[J]. *Journal of Anhui Medical College*, 2024, 23(1): 54-56.] DOI: [10.20072/j.cnki.issn2097-0196.2024.01.018](https://doi.org/10.20072/j.cnki.issn2097-0196.2024.01.018).
- 14 张怡. 丁苯酞联合替罗非班治疗急性大面积脑梗死的效果及安全性[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(4): 52-55. DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.04.015](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.04.015).
- 15 张萍, 李洁, 易兴阳, 等. 丁苯酞预防脑梗死后早期神经功能恶化的真实世界研究[J]. *华西医学*, 2023, 38(5): 680-687. [Zhang P, Li J, Yi XY, et al. A real-world study of DL-3-n-butylphthalide in preventing early neurological deterioration after cerebral infarction[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(5): 680-687.] DOI: [10.7507/1002-0179.202303196](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202303196).
- 16 夏飞, 李勇光, 邓小容, 等. 丁苯酞注射液对三种常见 TOAST 分型急性缺血性脑卒中疗效比较的回顾性研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(5): 498-505. [Xia F, Li YG,

- Deng XR, et al. Retrospective study on efficacy comparison of butylphthalide injection on the three common types of acute cerebral infarction with TOAST classification[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(5): 498–505.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202305003](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202305003).
- 17 Guo ZN, Yue BH, Fan L, et al. Effectiveness of butylphthalide on cerebral autoregulation in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (EBCAS study): a randomized, controlled, multicenter trial[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(10): 1702–1712. DOI: [10.1177/0271678X231168507](https://doi.org/10.1177/0271678X231168507).
- 18 Liu CY, Zhao ZH, Chen ZT, et al. DL-3-*n*-butylphthalide protects endothelial cells against advanced glycation end product-induced injury by attenuating oxidative stress and inflammation responses[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2241–2248. DOI: [10.3892/etm.2017.4784](https://doi.org/10.3892/etm.2017.4784).
- 19 Han L, Wang Q, Liu X. The effect of butylphthalide on amino acid content in the brain of epileptic mice[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2022, 74(6): 746–751. DOI: [10.23736/S2724-5276.16.04415-7](https://doi.org/10.23736/S2724-5276.16.04415-7).
- 20 Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures[J]. Neurology, 2015, 85(8): 701–707. DOI: [10.1212/WNL.0000000000001814](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001814).
- 21 刘艳华, 王冶, 鲁东, 等. 依达拉奉联合丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 黑龙江医药, 2022, 35(1): 52–55. [Liu YH, Wang Z, Lu D, et al. Efficacy of edaravone combined with sodium valproate in the treatment of epilepsy after stroke and its effect on inflammatory factors[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2022, 35(1): 52–55.] DOI: [10.14035/j.cnki.hljyy.2022.01.019](https://doi.org/10.14035/j.cnki.hljyy.2022.01.019).

收稿日期: 2024 年 09 月 15 日 修回日期: 2025 年 05 月 22 日
本文编辑: 杨 燕 周璐敏