

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

夏 飞¹, 李勇光², 邓小容³, 万鸿平³, 项 琳³, 杜 敏³, 张明伟¹

1. 江汉大学附属湖北省第三人民医院药学部 (武汉 430033)
2. 江汉大学附属湖北省第三人民医院科教科 (武汉 430033)
3. 江汉大学附属湖北省第三人民医院神经内科 (武汉 430033)

【摘要】目的 探讨丁苯酞注射液对急性脑卒中 Org10172 治疗试验 (TOAST) 不同分型患者的疗效差异。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月江汉大学附属湖北省第三人民医院给予丁苯酞注射液治疗的未接受取栓、溶栓的急性缺血性脑卒中患者病历, 按照 TOAST 分型标准予以分型, 比较不同分型患者临床资料 and 各项疗效指标的差异。**结果** 共纳入患者 216 例, 其中大动脉粥样硬化 (LAA) 型 104 例 (48.15%)、小动脉闭塞 (SAO) 型 94 例 (43.52%)、心源性栓塞 (CE) 型 18 例 (8.33%)。后循环梗死占 LAA 型和 SAO 型患者的 49.04% 和 61.70%, 前循环梗死占 CE 型患者的 83.33%, 三种分型患者梗死部位差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。使用丁苯酞注射液治疗后, LAA、SAO、CE 型患者的侧支循环分级均显著改善 ($P < 0.05$); 各型患者的美国国立卫生研究院卒中量表评分均显著降低 ($P < 0.05$); 日常生活能力量表指数均显著升高 ($P < 0.05$)。LAA 和 SAO 型患者发病 24 h 内给药治疗, 有效率显著高于其余给药时段 ($P < 0.05$)。治疗后三种分型患者的超敏 C 反应蛋白水平均显著降低 ($P < 0.05$), 白细胞介素 -6 水平也显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞注射液在不同 TOAST 分型患者中均可获得较好疗效, 减少炎症损伤, 且发病 24 h 内给药治疗有效率最高。

【关键词】 丁苯酞注射液; 急性缺血性脑卒中; 急性脑卒中 Org10172 治疗试验; 疗效

Retrospective study on efficacy comparison of butylphthalide injection on the three common types of acute cerebral infarction with TOAST classification

Fei XIA¹, Yong-Guang LI², Xiao-Rong DENG³, Hong-Ping WAN³, Lin XIANG³, Min DU³, Ming-Wei ZHANG¹

1. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Hubei Province Affiliated to Jianghan University, Wuhan 430033, China

2. Department of Science and Education, The Third People's Hospital of Hubei Province Affiliated to Jianghan University, Wuhan 430033, China

3. Department of Neurology, The Third People's Hospital of Hubei Province Affiliated to Jianghan University, Wuhan 430033, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202305003

基金项目: 湖北省卫健委面上项目 (WJ2019M247); 武汉市中青年医学骨干人才项目 (武卫生计生 [2017]51 号)

通信作者: 杜敏, 硕士, 主任医师, Email: qiqi199804@163.com

张明伟, 本科, 主任药师, Email: 331846690@qq.com

Corresponding author: Min DU, Email: qiqi199804@163.com; Ming-Wei ZHANG, Email: 331846690@qq.com

【Abstract】Objective To study the effectiveness of butylphthalide injection on acute cerebral infarction (AIS) patients based on Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment subtypes (TOAST classification). **Methods** Cases suffered from AIS admitted between January 2018 and December 2020, without thrombectomy or thrombolysis therapy, were included and classified according to TOAST classification criteria. Clinical data and efficacy indicators of patients with different classifications were compared. **Results** A total of 216 patients were included, including 104 cases (48.15%) of LAA sub-tupe, 94 cases (43.52%) of SAO sub-tupe and 18 cases (8.33%) of CE sub-type. Posterior circulation infarct accounted for 49.04% and 61.70% of patients with large artery atherosclerosis (LAA) and small artery occlusion (SAO) and anterior circulation infarct accounted for 83.33% of patients with cardioembolism (CE) with the significant difference in infarction area ($P<0.05$). After butylphthalide injection treatment, the rate of collateral circulation was significant improved in LAA, SAO and CE sub-types ($P<0.05$). National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score was observed with significant decreases in all sub-types ($P<0.05$), whereas Barthel Index (BI) was increased, respectively ($P<0.05$). By butylphthalide therapy within 24 h, there were significant increases in LAA and SAO sub-types than other periods ($P<0.05$). After butylphthalide treatment, high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) was notably decreased in the three sub-types ($P<0.05$), and IL-6 was also decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Butylphthalide injection could benefit acute cerebral infarction patients with TOAST classification and also improve inflammatory damage, and the highest effective rates could be achieved by butylphthalide injection within 24 hours.

【Keywords】 Butylphthalide injection; Acute cerebral infarction; Org 10172 in Acute Stroke Treatment sub-types; Efficacy

缺血性脑卒中是最常见卒中类型, 约占 69.6%~70.8%^[1], 具有发病率高、致残率高、死亡率高等特点^[2-3]。临床上常依照急性脑卒中 Org10172 治疗试验 (TOAST) 分型将急性缺血性脑卒中划分为大动脉粥样硬化型 (LAA)、小动脉闭塞型 (SAO)、心源性栓塞型 (CE)、其他原因型 (SOE) 及不明原因型 (SUE) 5 个分型^[4]。急性缺血性脑卒中的治疗包括溶栓、取栓、常规药物治疗, 但溶栓和取栓有严格的“时间窗”和较多禁忌证, 因此, 常规药物治疗仍是救治急性缺血性脑卒中的主要手段。丁苯酞是我国自主研发的一类新药, 该药物脂溶性较高, 易透过血脑屏障发挥抗氧化应激等作用^[5-7], 通过静脉给药途径能更快抵达病灶处发挥治疗作用, 更适合急性缺血性脑卒中的救治, 特别是吞咽困难而无法口服药物的患者。临床上, 丁苯酞注射剂较多应用于急性缺血性脑卒中治疗, 但在不同 TOAST 分型

的疗效研究较为少见。故本研究从多个角度回顾性分析丁苯酞注射液对不同 TOAST 亚型患者的治疗作用, 以期合理精准使用丁苯酞药物提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2018 年 1 月—2020 年 12 月江汉大学附属湖北省第三人民医院收治的给予丁苯酞注射液治疗, 未接受溶栓与取栓的急性缺血性脑卒中患者 216 例。纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》相关诊断标准^[1], 所有患者发病时间 ≤ 96 h, 经头颅 CT 或 MRI 确诊为急性脑梗死, 包括既往有缺血性脑卒中经治疗后未遗留明显神经功能缺损 (改良 Rankin 量表评分 ≤ 1), 再次发生急性缺血性脑卒中者; 患者均接受丁苯酞注射液治疗。排除标准: 头颅 CT

显示脑出血；有凝血功能障碍或出血倾向者；合并严重脏器功能不全者；并发恶性肿瘤者；合并使用依达拉奉者其他脑保护剂者。参照1993年Adams等在应用类肝素（Org10172）治疗急性缺血性卒中临床试验中制定的诊断和分型标准^[8]，根据患者的临床特点、影像学、实验室检查等进行TOAST分型。研究方案经江汉大学附属湖北省第三人民医院伦理委员会审批（审批件编号：201905），并在确保患者个人信息得到保护且仅用于本项研究后予以免除患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法

依照相关诊治指南并结合患者病情及合并症使用抗血小板聚集药物，如阿司匹林 100 mg，qd 或氯吡格雷 75 mg，qd 或联合治疗；调脂药为阿托伐他汀 20 mg，qd 或瑞舒伐他汀 5~10 mg，qd；活血化瘀中成药为丹红注射液 20~40 mL，qd 或疏血通注射液 6 mL，qd。全部患者均给予丁苯酞注射液（石药集团恩必普药业有限公司，批号：618171007、618180413，规格：25 mg/100 mL）25 mg，ivd，bid，疗程为 7 d，疗程结束时评价疗效。

1.2.2 疗效评价

患者治疗前后，采用美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）和日常生活能力量表（Barthel Index, BI）进行评分^[1,8]。根据 NIHSS 评分变化情况计算疗效指数，进行疗效评价。具体判定标准：疗效指数 = (治疗前 NIHSS 评分 - 治疗后 NIHSS 评分) / 治疗前 NIHSS 评分 × 100%。痊愈：疗效指数 91%~100%；显著进步：疗效指数 46%~90%；进步：疗效指数 18%~45%；无效：疗效指数 ≤ 17%。总有效率 = (痊愈 + 显著进步 + 进步) 例数 / 总例数 × 100%^[9]。比较不同分型间的丁苯酞注射液疗效差异，同时进一步比较同一分型患者中不同时间给药的亚组间的疗效差异。

1.2.3 影像学检查

利用 CT 或 MRI 采集患者治疗前后的影像资料，参考 ASITN/SIR 评级标准^[10]对侧支循环进行分级：0 级：缺血区未发现侧支血管；1 级：部分缺血部位周围侧支未发现侧支血流，且部分区域持续无血流；2 级：部分缺血灶周围出现快速侧支血流，缺血灶仅有部分血流；3 级：静脉期晚期阶段可见缺血区有缓慢但完全的血流；4 级：经

侧支血流逆向灌注可完全、快速地供应缺血区域。

1.2.4 实验室检查

分别在治疗前后的 2 d 内采血，分离血清，采用全自动生化分析仪检测患者总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白水平；采用化学发光法检测同型半胱氨酸水平；采用免疫比浊法检测超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）水平；采用化学发光免疫法检测白细胞介素 6（IL-6）水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验；非正态分布的计量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验。各项检验均采用双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

216 例纳入患者的年龄中位数为 64.7 岁，男性比例为 68.51%。TOAST 分型情况：LAA 型 104 例（48.15%），SAO 型 94 例（43.52%），CE 型 18 例（8.33%）。不同分型患者的各项临床指标比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。具体见表 1。

2.2 患者梗死部位比较

如表 2 示，LAA、SAO 两型患者以后循环梗死为主，CE 型患者以前循环梗死为主，梗死部位差异有统计学意义（ $P=0.001$ ）。两两比较显示，LAA 型与 CE 型、SAO 型与 CE 型梗死部位差异均有统计学意义（ $P=0.005$ ， $P < 0.001$ ），LAA 型和 SAO 型梗死部位差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

2.3 患者治疗前后侧支循环改善情况比较

LAA、SAO、CE 型患者中分别有 78 例、61 例、12 例获得完整影像学资料。结果显示，治疗后 LAA、SAO、CE 型患者的侧支循环分级均得到改善，差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ， $P=0.003$ ）。见表 3。

2.4 患者治疗前后 NIHSS 评分和 BI 指数评分变化比较

治疗前，LAA 型患者的 NIHSS 评分高于 SAO 型和 CE 型患者，差异有统计学意义（ $P=0.031$ ）。

表1 急性脑卒中不同TOAST分型患者一般资料比较[n(%), M(P₂₅, P₇₅)]

Table 1. Clinical characteristics of AIS patients with TOAST classification [n(%), M(P₂₅, P₇₅)]

项目	分型			χ^2	P
	LAA型 (n=104)	SAO型 (n=94)	CE型 (n=18)		
年龄(岁)	64.6 (54.8, 72.5)	65.2 (56.2, 72.0)	59.8 (58.3, 71.6)	5.387	0.068
男性	66 (63.46)	70 (74.46)	12 (66.67)	2.804	0.246
高血压病	81 (77.88)	68 (72.34)	13 (72.22)	0.890	0.641
糖尿病	43 (41.34)	33 (35.11)	6 (33.33)	0.995	0.608
高脂血症	13 (12.50)	10 (10.63)	3 (16.67)	0.559	0.756
冠心病	9 (8.65)	8 (8.51)	2 (11.11)	0.126	0.939
高同型半胱氨酸血症	4 (3.84)	5 (5.32)	1 (5.56)	0.281	0.869
总胆固醇 (mmol·L ⁻¹)	4.37 (3.83, 4.94)	4.90 (3.52, 5.45)	4.53 (4.01, 5.25)	1.823	0.402
三酰甘油 (mmol·L ⁻¹)	1.3 (1.13, 2.26)	1.5 (1.1, 2.19)	1.40 (1.05, 2.11)	3.960	0.142
低密度脂蛋白 (mmol·L ⁻¹)	2.74 (2.72, 3.10)	2.82 (2.32, 3.20)	2.52 (2.12, 3.02)	2.087	0.352

表2 急性脑卒中不同TOAST分型患者的梗死部位比较[n(%)]

Table 2. Cerebral infarction area in AIS patients with TOAST classification [n(%)]

梗死部位	LAA型 (n=104)	SAO型 (n=94)	CE型 (n=18)	χ^2	P	χ_1^2	P_1	χ_2^2	P_2
前循环	43 (41.34)	29 (30.85)	15 (83.33)						
后循环	51 (49.04)	58 (61.70)	3 (16.77)	17.031	0.001	10.154	0.005	16.093	<0.001
多发	10 (9.61)	7 (7.44)	0 (0)						

注: χ_1^2 、 P_1 表示 LAA型 vs. CE型; χ_2^2 、 P_2 表示SAO型 vs. CE型

表3 急性脑卒中不同TOAST分型患者的侧支循环改善效果比较[n(%)]

Table 3. Improvements of collateral circulation in AIS patients with TOAST classification [n(%)]

组别	时间	ASITN/SIR侧支循环分级系统					Z	P
		0	1	2	3	4		
LAA型 (n=78)	治疗前	28 (35.89)	38 (48.72)	8 (10.26)	2 (2.56)	1 (1.28)	-5.339	<0.001
	治疗后	10 (12.82)	25 (32.05)	18 (23.08)	14 (17.95)	10 (12.8)		
SAO型 (n=61)	治疗前	23 (37.71)	25 (40.98)	8 (13.11)	5 (8.20)	0 (0)	-3.838	<0.001
	治疗后	9 (14.75)	19 (31.15)	21 (34.44)	9 (14.75)	3 (4.91)		
CE型 (n=12)	治疗前	6 (50.00)	6 (50.00)	2 (16.67)	1 (8.33)	0 (0)	-3.010	0.003
	治疗后	1 (8.33)	3 (25.00)	5 (41.67)	4 (33.33)	2 (16.67)		

治疗后, 各型患者的 NIHSS 评分均较前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P=0.003$); 治疗后各型患者间 NIHSS 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前, 不同分型患者的 BI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 各型患者的 BI 评分均较前增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P=0.012$); 且治疗后各型患者间 BI 评分差异有统计学意义 ($P=0.001$)。见表 4。

2.5 患者临床疗效比较

全部 216 例患者总的有效率为 81.48%;

LAA 型患者有效率为 85.58%, SAO 型患者有效率为 76.60%, CE 型患者有效率为 83.33%; 各型患者间有效率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

如表 6 示, LAA 型和 SAO 型患者不同时间段治疗的有效率比较, 差异有统计学意义 ($P=0.012$, $P=0.002$)。两两比较显示, LAA 型 ≤ 96 h 亚组与 ≤ 24 h 亚组的有效率差异有统计学意义 ($\chi^2=9.175$, $P=0.002$), SAO 型 ≤ 96 h 亚组分别与 ≤ 24 h 亚组和 ≤ 48 h 亚组比较, 有效率差异有统计学意义 ($\chi^2=9.343$, $P=0.002$; $\chi^2=5.076$, $P=0.024$)。

表4 急性卒中不同TOAST分型患者的NIHSS评分和BI评分变化比较[$M(P_{25}, P_{75})$]Table 4. NIHSS score and Barthel index in AIS patients with TOAST classification [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	NIHSS评分		Z	P	BI指数		Z	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
LAA型 (n=104)	11.15 (8.70, 16.05)	6.05 (3.05, 10.33)	-5.981	<0.001	40.00 (25.50, 51.25)	50.05 (33.75, 66.35)	5.786	<0.001
SAO型 (n=94)	8.00 (4.55, 13.58)	4.10 (2.20, 7.05)	-5.587	<0.001	40.00 (35.00, 62.50)	75.50 (52.50, 87.50)	8.985	<0.001
CE型 (n=18)	9.25 (4.00, 15.10)	4.05 (2.85, 6.35)	-3.095	0.003	37.50 (15.00, 40.00)	50.00 (45.50, 60.00)	2.886	0.012
χ^2	5.825	4.238	-	-	2.856	7.985	-	-
P	0.031	0.101	-	-	0.234	0.001	-	-

表5 急性卒中不同TOAST分型患者的临床有效率比较[n(%)]

Table 5. Effective rates in AIS patients with TOAST classification [n(%)]

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无效	有效率	有效率比较	
						χ^2	P
LAA型 (n=104)	11 (10.57)	52 (50.00)	26 (25.00)	15 (14.42)	89 (85.58)		
SAO型 (n=94)	6 (6.38)	48 (51.06)	18 (19.14)	22 (23.40)	72 (76.60)	2.684	0.279
CE型 (n=18)	2 (11.11)	11 (61.11)	2 (11.11)	3 (16.67)	15 (83.33)		
合计 (n=216)	19 (8.80)	111 (51.9)	46 (21.29)	40 (18.51)	176 (81.49)	-	-

表6 急性卒中不同TOAST分型患者不同发病时间给药的有效率比较[n(%)]

Table 6. Effective rates in AIS patients of varying periods with TOAST classification [n(%)]

组别	发病至 给药时间	基本痊愈	显著进步	进步	无效	有效率	有效率比较	
							χ^2	P
LAA型 (n=104)	≤24 h (n=58)	7 (12.06)	30 (51.72)	17 (29.31)	4 (6.90)	54 (93.10)		
	≤48 h (n=29)	3 (10.34)	15 (51.72)	6 (20.69)	5 (17.24)	24 (82.76)	8.848	0.012
	≤96 h (n=17)	1 (5.88)	7 (41.17)	3 (17.64)	6 (35.29)	11 (64.71)		
SAO型 (n=94)	≤24 h (n=41)	2 (4.88)	28 (68.29)	6 (14.63)	5 (12.20)	36 (87.80)		
	≤48 h (n=37)	3 (8.11)	15 (40.54)	10 (27.03)	9 (24.32)	28 (75.68)	10.306	0.006
	≤96 h (n=16)	1 (6.25)	5 (31.25)	2 (12.50)	8 (50.00)	8 (50.00)		
CE型 (n=18)	≤24 h (n=11)	1 (9.09)	8 (72.72)	1 (9.09)	1 (9.09)	10 (90.91)		
	≤48 h (n=5)	1 (20.00)	2 (40.00)	1 (20.00)	1 (20.00)	4 (80.00)	2.095	0.351
	≤96 h (n=2)	0 (0)	1 (50.00)	0 (0)	1 (50.00)	1 (50.00)		

2.6 患者治疗前后炎症指标变化比较

治疗前, LAA型患者的hs-CRP水平高于SAO型和CE型患者, 差异有统计学意义($P=0.040$)。治疗后各型患者的hs-CRP水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$); 治疗后各型患者间hs-

CRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前, 各型患者的IL-6水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后各型患者的IL-6水平均较治疗前降低, 差异有统计学意义($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P=0.004$); 治疗后各型患者间IL-6水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表7。

表7 炎症相关指标改善对比[M (P₂₅, P₇₅)]
Table 7. Improvements of inflammation indicators [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	hs-CRP (mg · L ⁻¹)		Z	P	IL-6 (pg · mL ⁻¹)		Z	P
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
LAA型 (n=104)	13.05 (10.52, 13.71)	8.41 (7.11, 9.52)	-6.923	<0.001	12.73 (9.83, 14.82)	9.06 (7.31, 11.27)	-4.953	<0.001
SAO型 (n=94)	10.72 (8.91, 13.53)	7.54 (6.91, 9.12)	-6.677	<0.001	11.81 (9.74, 14.32)	8.77 (7.62, 10.66)	-7.315	<0.001
CE型 (n=18)	10.64 (9.12, 11.81)	7.67 (7.35, 9.64)	-4.119	<0.001	12.02 (9.77, 13.89)	9.02 (8.25, 10.23)	-3.003	0.004
χ ²	5.764	2.259	-	-	2.352	1.025	-	-
P	0.040	0.225	-	-	0.205	0.503	-	-

3 讨论

缺血性脑卒中多见于中老年人，发病后进展较快，预后较差且病死率高。缺血性脑卒中病因高度异质，常见危险因素包括年龄、性别、高血压、糖尿病、血脂异常等^[11]。本研究显示不同 TOAST 分型患者间的常见危险因素均无差异性。在梗阻部位方面，Chung 等^[12]开展的一项 2 702 例回顾性研究显示，LAA 型与 SAO 型患者梗阻部位常发生于椎基底动脉；薛晶等^[13]在一项 731 例的回顾性研究中发现，此两型患者梗阻部位也多见于椎基底动脉。即后循环梗阻常见于 LAA 型与 SAO 型，而 CE 型患者梗阻部位多见于颈动脉区域，即前循环区域^[12-13]。本研究与前述研究结果一致。

丁苯酞可从多个环节改善病灶部位损伤，如促进建立侧枝循环，诱导血管新生，以及保护神经等^[14-17]。本研究显示，丁苯酞能有效促进各 TOAST 分型梗阻部位侧支循环形成，并改善 NIHSS 评分与 BI 评分。相比于 SAO 型和 CE 型，LAA 型梗阻部位多位于大脑主干动脉，病情更加严重，病死率也高于其他分型^[13,18]。本研究中，LAA 型患者入院时 NIHSS 评分高于其余分型患者，治疗后，各型患者的 NIHSS 评分均有显著改善，且治疗后各型患者间 NIHSS 评分亦无显著差异。与此同时，丁苯酞注射液可明显改善不同分型患者的 BI 评分，且治疗后 SAO 型患者 BI 评分明显高于其余分型患者。结果表明丁苯酞注射液可较好改善缺血性脑卒中患者神经功能缺损，即便是较大血管梗阻的患者，同时由于 SAO 患者梗阻血管相对较小，相同疗程下神经修复程度更好，

故此类患者日常生活活动能力的恢复较其余分型患者更明显。

本研究中，丁苯酞注射剂对不同 TOAST 分型患者治疗后的 NIHSS 评分有着显著改善作用，患者总体有效率达 81.48%，这与其他相同疗程的研究^[19]结果相近。本研究还发现，不同 TOAST 分型患者使用丁苯酞注射液治疗后，组间 NIHSS 评分和治疗有效率均无显著差异，表明丁苯酞注射液对不同分型患者均有较好疗效。临床上，由于诊疗环境复杂，确诊常有延后，特别是偏远地区，故丁苯酞注射剂常未能在发病后 48 h 内使用，尽管丁苯酞软胶囊适用于此类患者，但其口服生物利用度仅 15% 左右，且有部分急性期患者吞咽困难而不能口服，故仍有相当部分患者在发病 48 h 后使用丁苯酞注射液。本研究发现在不同 TOAST 分型患者中，随着发病时间的延长，丁苯酞注射液治疗有效率逐渐降低。超过 48 h 给药的患者中，不同 TOAST 分型患者的治疗有效率为 50% 左右，表明丁苯酞注射液在发病超过 48 h 的部分患者中也可取得一定疗效，如进一步延长疗程或配合其他药物治疗，将可救治更多病情延误的患者，挽救更多生命。

研究发现丁苯酞制剂还可抑制机体炎症反应，减轻炎症损伤^[20-22]。本研究中各种不同 TOAST 分型患者的 hs-CRP 和 IL-6 水平均显著降低，且组间无显著差异。表明不同 TOAST 分型的急性缺血性脑卒中患者，均可通过使用丁苯酞注射液减轻梗阻部位的炎症反应，进一步获得较好的临床疗效。

本研究显示丁苯酞注射液对发病 96 h 内起始

治疗对不同 TOAST 分型的急性缺血性脑卒中患者均有较好疗效,特别是 24 h 内给药治疗可获最高治疗有效率。随着发病时间延长,丁苯酞注射液治疗有效率逐渐降低。本研究样本量较少,观察时间相对较短,故有关结论还有待在更大样本和长期观察中进行研究与验证。

参考文献

- 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- 郝子龙,刘鸣,李伟,等.成都卒中登记方法及 3 123 例患者基本特征和功能结局[J].中华神经科杂志,2011,44(12):826-831. [Hao ZL, Liu M, Li W, et al. Basic characteristic and functional outcomes of 3 123 consecutive patients in Chengdu stroke registry[J]. Chinese Journal of Neurology, 2011, 44(12): 826-831.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006.
- Geng C, Lin Y, Tang Q, et al. Sex differences in clinical characteristics and 1-year outcomes of young ischemic stroke patients in East China[J]. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15: 33-38. DOI: 10.2147/TCRM.S182232.
- Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of acute stroke: a patterned approach[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(6): 1093-1108. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.07.007.
- 陈雅静.丁苯酞对神经系统疾病的保护作用研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):337-341. [Chen YJ. The development of protective function of butylphthalide in nervous system diseases[J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2019, 46(3): 337-341.] DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.024.
- Wang Y, Bi Y, Xia Z, et al. Butylphthalide ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing PGAM5-induced necroptosis and inflammation in microglia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(1): 80-86. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.024.
- 舒志刚,徐峻峰.丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价[J].临床神经病学杂志,2016,29(1):1-7. [Shu ZG, Xu JF. Systematic review of butylphthalide treatment on acute cerebral infarction patients[J]. Journal of Clinical Neurology, 2016, 29(1): 1-7.] DOI: CNKI:SUN:LCSJ.0.2016-01-002.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- 肖桂荣,王赵伟,朱仁洋,等.丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(1):51-54. [Xiao GR, Wang ZW, Zhu RY, et al. To observe the efficacy of butylphthalide combined with edaravone on acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2016, 23(1): 51-54.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.01.014.
- 黄家星,林文华,刘丽萍,等.缺血性卒中侧支循环评估与干预中国专家共识[J].中国卒中杂志,2013,8(4):285-293. [Huang JX, Lin WH, Liu LP, et al. Expert consensus on evaluation and interference of collateral circulation in ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Stroke, 2013, 8(4): 285-293.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2013.04.013.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study[J]. Lancet, 2016, 388(10046): 761-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
- Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4): e001119. DOI: 10.1161/JAHA.114.001119.
- 薛晶,陈洪莘,钟镛,等.不同 TOAST 分型急性脑梗死患者住院期间死亡特征分析[J].临床神经病学杂志,2020,33(2):85-90. [Xue J, Chen HP, Zhong D. Analysis of death characteristics of acute cerebral infarction patients with different TOAST classification during hospitalization[J]. Journal of Clinical Neurology, 2020, 33(2): 85-90.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2020.02.003.
- 韦莉婷.丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中中的临床疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):74. [Wei LT. Clinical efficacy of butylphthalide on acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2016, 19(10): 74.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.10.045.

- 15 Zhao Y, Lee JH, Chen D, et al. DL-3-n-butylphthalide induced neuroprotection, regenerative repair, functional recovery and psychological benefits following traumatic brain injury in mice[J]. *Neurochem Int*, 2017, 111: 82-92. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.03.017.
- 16 陈卓, 陈颖, 杨君君, 等. 丁苯酞辅助治疗对进展性脑梗死患者内皮祖细胞、碱性成纤维细胞生长因子及侧支循环影响的回顾性分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(4): 226-229. [Chen Z, Chen Y, Yang JJ, et al. Influence of butylphthalide adjuvant therap on EPCs, bFGF and collateral circulation in patients with progressive cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2018, 27(4): 226-229.] DOI: CNKI:SUN:YWLX.0.2018-04-003.
- 17 郑迪, 周骏宇, 王亮. 丁苯酞对实验性脑梗死小鼠神经功能改善、脑保护及促进血管新生的作用[J]. *中国药师*, 2019, 22(11): 2003-2007. [Zhen D, Zhou JY, Wang L. Effects of butylphthalide on neurological function, brain protection and angiogenesis in experimental cerebral infarction mice [J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(11): 2003-2007.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.11.008.
- 18 李东岳, 牛敬忠, 李群伟, 等. 急性缺血性脑卒中 TOAST 分型后早期降压治疗对 3 个月结局的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(4): 406-409. [Li DY, Niu JZ, Li QW, et al. Effect of early antihypertensive treatment on 3-month outcome of acute ischemic stroke after TOAST classification[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2020, 22(4): 406-409.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.04.018.
- 19 余芬. 丁苯酞注射液联合丹红注射液治疗急性脑梗死 60 例[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(24): 2901-2904. [Yu F. Treatment of acute cerebral infarction with butylphthalide injection combined with Danhong injection in 60 patients[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(24): 2901-2904.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.2018-24-010.
- 20 Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 661-670. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x.
- 21 Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, et al. Postischemic inflammation in acute stroke[J]. *J Clin Neurol*, 2017, 13(1): 1-9. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.1.1.
- 22 Yang CS, Guo A, Li Y, et al. Dl-3-n-butylphthalide reduces neurovascular inflammation and ischemic brain injury in mice[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(5): 964-976. DOI: 10.14336/AD.2019.0608.

收稿日期: 2022 年 09 月 30 日 修回日期: 2023 年 02 月 17 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕