·论著·

丁苯酞注射液预处理对超早期急性脑梗死患者静脉溶栓预后的影响

李茜 李永秋 张冬森 张晓涵

063000 河北唐山，唐山工人医院神经内科

通讯作者：李茜，Email：m.nlq@163.com

DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.017

【摘要】 目的 观察采用重组组织型纤溶酶原激活物（rt-PA）溶栓前及早给予丁苯酞注射液对超早期急性脑梗死（ACI）患者预后的影响。方法 采用前瞻性研究方法。选择 2014 年 9 月至 2016 年 3 月唐山工人医院神经内科就诊的 ACI 患者 81 例，将患者按随机数字表法分为对照组 40 例和观察组 41 例。两组患者均给予降压、降糖、降脂稳定斑块、神经保护、活血化瘀等西医常规治疗。对照组在西医常规治疗基础上按溶栓治疗指南直接给予 rt-PA 静脉溶栓；观察组在入院行头颅 CT 决定溶栓后，在等待实验室检查结果或转院过程中给予丁苯酞氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注（静滴），静脉溶栓后若病情平稳，复查头 CT 除外颅内出血后继续给予丁苯酞氯化钠注射液 100 mL、每日 2 次静滴，两次间隔时间 7 h，连用 14 d；病情有变化随时复查头颅 CT；如病情无变化，静脉溶栓 24 h 后常规行头颅 CT 检查，两组患者除外颅内出血后在原治疗基础上加用抗血小板聚集药物。记录两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、Bartherl 指数（BI）评分，观察两组神经功能恢复状况、溶栓后出血转化率、病死率和不良反应发生情况。结果 两组治疗后 NIHSS 评分较治疗前降低，BI 评分较治疗前升高，且以观察组治疗 14 d 后的变化较对照组更显著〔NIHSS 评分（分）：3.87±3.46 比 7.37±4.18，BI 评分（分）：87.38±9.34 比 75.67±8.05，均 $P<0.05$〕；观察组的总有效率明显高于对照组〔73.2%（30/41）比 55.0%（22/40），$P<0.05$〕，出血转化率明显低于对照组〔2.4%（1/41）比 7.5%（3/40），$P<0.05$〕；观察组和对照组病死率比较差异无统计学意义〔2.4%（1/41）比 2.5%（1/40），$P>0.05$〕。结论 丁苯酞注射液治疗超早期 ACI 具有较好的临床疗效。

【关键词】 脑梗死，超早期； 丁苯酞注射液； 重组组织型纤溶酶原激活物

基金项目：河北省医学科研重点课题计划（20160847）

Effect of pretreatment with butylphthalide injection on prognosis of intravenous thrombolysis in ultra-early acute cerebral infarction *Li Qian, Li Yongqiu, Zhang Dongsen, Zhang Xiaohan*
Department of Neurology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China
Corresponding author: Li Qian, Email: m.nlq@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of early using butylphthalide injection before and after thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) on the clinical prognosis of patients with ultra-early acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A prospective study was conducted, 81 patients with ACI admitted to the Department of Neurology of Tangshan Worker's Hospital from September 2014 to March 2016 were enrolled, and they were divided into a control group (40 cases) and an observation group (41 cases) according to the random number table. Both groups were given routine treatments, such as drugs for lowering blood pressure and blood sugar, decreasing blood lipid to stabilize plaque, neuroprotection, activating blood circulation and removing blood stasis, etc. On the basis of conventional treatment, the control group was directly treated with rt-PA intravenous (IV) thrombolytic therapy according to the guidelines of thrombolytic therapy; in the observation group, the patients immediately underwent CT head examination after admission to decide whether the thrombolytic therapy was necessary, if the therapy was decided to be done, during doctors waiting for the laboratory results or transferring patients, IV drip of butylphthalide sodium chloride 100 mL. After IV drip thrombolytic therapy, if the disease condition was stabilized, the head CT was re-examined to exclude intracranial hemorrhage, if no such hemorrhage, IV drip of butylphthalide sodium chloride 100 mL was continuously given, twice daily for consecutive 14 days with the interval between the two times of IV drip being 7 hours daily. When patient's condition was changed, the re-examination of head CT could be done at any time; if the patient's condition was not changed, the head CT was routinely performed 24 hours after IV drip thrombolysis. After exclusion of intracranial hemorrhage, the patients in both groups were treated additionally by the platelet aggregation drug on the basis of their original treatment. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, Bartherl index (BI) scores were recorded before and after treatment, and the recovery situation of neurological function, hemorrhage conversion rate, mortality and adverse reactions were observed after thrombolysis. **Results** After treatment, the NIHSS scores were lower, and the BI index scores were higher than those before treatment in the two groups, and the change in the observation group after 14 days of treatment was more significant (NIHSS score: 3.87±3.46 vs. 7.37±4.18, BI score: 87.38±9.34 vs. 75.67±8.05, both $P < 0.05$); the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group [73.2% (30/41) vs. 55.0% (22/40), $P < 0.05$], the rate of bleeding conversion rate was lower than that of the control group [2.4% (1/41) vs. 7.5% (3/40), $P < 0.05$], the difference in fatality rate between the two groups was not statistically significant [2.4% (1/41) vs. 2.5% (1/40), $P > 0.05$]. **Conclusion** The clinical therapeutic effect of butylphthalide injection is relatively good for treatment of patients with ultra-early ACI.

【Key words】 Ultra-early acute cerebral infarction; Butylphthalide injection; Recombinant tissue plasminogen activator

Fund program: Key Project of Medical Research in Hebei Province (20160847)

急性脑梗死(ACI)已成为一种常见而严重的疾病,严重影响了人们的身体健康,且其病死率逐年上升[1]。目前,国内外临床指南推荐的针对 ACI 有效的治疗方案就是时间窗内尽早给予重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓[2]。超早期静脉溶栓治疗是迅速恢复脑梗死患者脑血管再灌注,缓解缺血病灶神经功能缺损最为有效的方式,有研究显示,患者发病 4.5 h 内静脉溶栓是安全有效的[3]。但溶栓治疗后的再灌注损伤、出血转化和血管再通率低也成为临床亟待解决的难题。本研究观察早期给予 ACI 患者丁苯酞注射液静脉溶栓对患者预后的影响,报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象的选择:选择 2014 年 9 月至 2016 年 3 月唐山工人医院神经内科就诊的 ACI 患者。诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的各类脑血管疾病诊断要点[4],均经头颅 CT 和神经系统检查确诊,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 4 ~ 25 分,发病时间在 4.5 h 内。

1.1.1　纳入标准:① 年龄 18 ~ 80 岁;② 符合最新全国脑血管病防治指南中脑梗死诊断标准,并经头颅 CT 证实;③ 符合 ACI 静脉溶栓标准,无溶栓禁忌证;④ 患者家属知情同意。

1.1.2　排除标准:① 有溶栓禁忌证;② 有恶性肿瘤、慢性肝肾疾病、心功能不全;③ 怀孕或哺乳期女性;④ 对多种药物有过敏史。

1.1.3　伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准,所有检测或治疗方法均取得患者或家属知情同意。

1.2　研究分组:将 81 例患者按随机数字表法分为观察组 41 例和对照组 40 例。两组患者性别、年龄、原发病、既往史等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组资料均衡,具有可比性。

1.3　治疗方法:两组患者均给予降压、降糖、降脂、稳定斑块、神经保护、活血化瘀等西医常规治疗。对照组按溶栓治疗指南直接给予 rt-PA 静脉溶栓;观察组入院后先行头颅 CT 决定是否溶栓后,在等待实验室检查结果或转院过程中用聚乙烯(PE)输液器静脉滴注(静滴)丁苯酞氯化钠注射液 100 mL,若静脉溶栓后病情平稳、复查头 CT 除外颅内出血后继续给予丁苯酞氯化钠注射液 100 mL,每日 2 次静滴,两次间隔时间 7 h,连用 14 d 病情有变化随时复查头颅 CT。如病情无变化,静脉溶栓 24 h 后常规行头颅 CT 检查,除外颅内出血后加用抗血小板聚集药。

1.4　观察指标:记录两组患者治疗前和静脉溶栓后 1 h、7 d、14 d NIHSS 评分、Bartherl 指数(BI)评分,观察两组临床疗效、溶栓后出血转化率、病死率和不良反应发生情况。

1.5　疗效判定标准[5]:① 基本治愈为 NIHSS 评分降低≥90%;② 显著进步为 NIHSS 评分降低 46% ~ 89%;③ 进步为 NIHSS 评分降低 18% ~ 45%;④ 无效为 NIHSS 评分降低<18% 或升高;⑤ 死亡。总有效率=(基本治愈 + 显著进步 + 进步)/ 总例数 ×100%。

1.6　统计学分析:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,组内不同时间点间比较采用方差分析;计数资料以例(率)表示,采用 χ^2 检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后 NIHSS 评分比较(表 2):治疗前两组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均较治疗前降低,且以观察组治疗后的降低程度较对照组更显著(均 $P<0.01$)。

表 2　两组 ACI 患者治疗前后 NIHSS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	NIHSS 评分(分)			
		治疗前	治疗 1 h	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	40	13.35±6.14	10.67±5.84 [a]	9.03±4.37 [a]	7.37±4.18 [a]
观察组	41	13.40±6.07	9.88±4.70 [ab]	5.73±3.91 [ab]	3.87±3.46 [ab]

注:与治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组比较,[b]$P<0.05$

2.2　两组治疗前后 BI 评分比较(表 3):治疗前两组 BI 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均较治疗前升高,且以观察组治疗后的升高程度较对照组更显著(均 $P<0.05$)。

表 1　两组 ACI 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		原发病(例)						既往史(例)	
		男性	女性	范围	$\bar{x}\pm s$	高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症	高 Hcy 血症	心律失常 – 房颤	吸烟	饮酒
对照组	40	20	20	32 ~ 75	57.63±8.41	24	10	5	28	1	6	21	19
观察组	41	22	19	33 ~ 78	57.32±8.29	27	13	6	29	2	7	19	15

注:Hcy 为同型半胱氨酸

表 3 两组患者治疗前后 BI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	BI 评分(分)			
		治疗前	治疗 1 h	治疗 7 d	治疗 14 d
对照组	40	66.91±12.38	71.07±12.37[a]	73.33±13.45[a]	75.67±8.05[a]
观察组	41	66.37±10.67	74.32±11.58[ab]	78.58±10.25[ab]	87.38±9.34[ab]

注:与治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组比较,[b]$P<0.05$

2.3 两组临床疗效比较(表 4):观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组临床疗效比较

组别	例数(例)	临床疗效〔例(%)〕					总有效率〔%(例)〕
		基本治愈	显著进步	进步	无效	死亡	
对照组	40	4(10.0)	10(25.0)	8(20.0)	17(42.5)	1(2.5)	55.0(22)
观察组	41	6(14.6)[a]	13(31.7)[a]	11(26.8)[a]	10(24.5)[a]	1(2.4)	73.2(30)[a]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$

2.4 两组患者出血转化率和病死率的比较:观察组患者出血转化率明显低于对照组〔2.4%(1/41)比7.5%(3/40),$P<0.05$〕;两组病死率比较差异无统计学意义〔2.1%(1/41)比 2.5%(1/40),$P>0.05$〕。

2.5 不良反应:两组实验室检查各项指标基本正常,均未发生与用药相关的不良反应。

3 讨 论

ACI 是神经系统常见疾病,其发病机制是由于急性血栓形成或其他部位栓子转移导致局部脑血管闭塞。研究表明,氧化应激和血管内皮细胞功能失调是引起动脉粥样硬化性脑梗死的关键因素[6]。ACI 后,为了避免脑组织发生不可逆性坏死,应尽早消除血栓,恢复脑组织再灌注。因此,进行血管再通是 ACI 超早期治疗的关键。早期静脉溶栓治疗是紧急血管开通最重要、也是目前普遍推广的方法,且早期静脉溶栓治疗可改善患者远期预后[7]。但即使时间窗内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗,部分患者的神经功能受损程度仍无明显改善[8]。且由于静脉溶栓血管再通率偏低、出血转化、脑灌注损伤等限制了静脉溶栓的推广,影响了溶栓的临床疗效。因此在保证用药安全性和提高临床疗效之间寻找一个平衡点是目前溶栓治疗的关键之一[9]。

使闭塞的脑血管再通是溶栓治疗的基础,如果没有良好的血管再通率,静脉溶栓治疗是不可能获得良好疗效的。但血管再通并不等于血流恢复,要想获得良好的溶栓效果,尽快增加脑缺血区血流灌注是应该重点解决的问题。脑侧支循环的建立是脑循环的代偿机制之一,可增加卒中后缺血半暗带血流量,对维持病理状态下脑组织生理功能和脑灌注起着十分重要的作用。Chuang 等[10]通过对接受溶栓治疗 ACI 患者的研究显示,建立有效脑侧支循环是患者早期良好结局的关键因素。首先,侧支循环的建立可以改善病变血管支配区供血,增加脑血流储备[11],使溶栓药物更能有效、准确到达血栓部位,由于溶栓药可同时到达血栓两侧部位,侧支循环较好的一侧血栓较侧支循环差的一侧更易溶解,血管再通率更高[12-13]。因此,侧支循环的建立有助于改善静脉溶栓的效果。其次,溶栓最严重的并发症之一是症状性脑出血,病死率高[14-15]。静脉溶栓后出血转化的机制主要与血脑屏障破坏、微血管损害、侧支循环的开放程度等有关[16]。出血转化发生率的高低在某种程度上限制了溶栓治疗的推广。研究表明,良好的侧支状态能降低出血风险,控制梗死进展,改善溶栓预后[17]。轻度 ACI 患者静脉溶栓出血风险发生率低于中、重度患者,其机制可能与 ACI 病灶区的灌注情况和侧支循环有关。

研究表明,拥有良好侧支循环的 ACI 患者,行静脉溶栓后临床预后较好[18]。脑微循环结构和功能的完整关系到整个脑血供的建立,而良好侧支循环的建立可明显改善微循环血供,从而保护微循环结构和功能。如果急性缺血性脑卒中患者在静脉溶栓前就可以通过侧支血流补偿缺血区域细胞缺血缺氧情况,则会增加血管再通比例,改善脑微循环功能[19]。因此,在严格掌握适应证的前提下,寻找一种可以促进侧支循环建立的药物,对提高静脉溶栓成功率,降低溶栓风险具有十分重要的意义。

丁苯酞注射液是一种新型抗脑缺血药物,可作用于脑缺血多个病理环节。丁苯酞氯化钠注射液不受溶栓时间窗限制,可迅速起效,且能显著提高药物生物利用度,从而增加药物的临床疗效。丁苯酞的作用机制是促进侧支循环建立,扩展软脑膜动脉,有效增加脑缺血区血流量,提高局部脑组织供氧量,通过增加脑缺血动物血管内皮生长因子(VEGF)的含量,促进脑梗死灶及其周围组织微血管的新生,保护脑线粒体,提高局部脑组织的供氧量,缩小脑梗死面积,减轻颅脑神经功能损伤程度,改善脑缺血后脑功能代谢,促进神经功能恢复[20-23]。

丁苯酞氯化钠注射液治疗 ACI 已被证实是有效和安全的[24],它可提高脑细胞的缺血耐受程度,促进侧支循环的建立,增加脑血流量,挽救缺血半暗带[25-28],有效减轻患者神经功能缺损程度,明显改善患者预后,提高其日常生活能力,临床疗效良好。在行 rt-PA 静脉溶栓治疗前及早静滴丁苯酞注射液可促进侧支循环的建立,增加缺血区脑血流量,改善

缺血脑组织的微循环。由于侧支循环的建立,静脉溶栓药物可以最大限度抵达脑缺血区,提高 rt-PA 静脉溶栓的效果,增加血管再通率,降低血栓复发率和出血转化以及再灌注损伤的风险。

本研究对脑梗死患者在行 rt-PA 静脉溶栓前及早应用丁苯酞氯化钠注射液治疗,并静滴丁苯酞注射液 2 周。与对照组比较,观察组 NIHSS 评分降低,不同时间点 BI 评分及临床疗效均升高,提示超早期静脉溶栓前静滴丁苯酞注射液,可使患者神经功能缺损症状恢复快,临床预后好,且药物安全、可靠。

参考文献

[1] 王拥军.卒中:回眸 2013[J].中国卒中杂志,2014,9 (2): 79–90. DOI: 10.3969/j.issn.1673–5765.2014.02.001.
Wang YJ. Stroke: review 2013 [J]. Chin J Stroke, 2014, 9 (2): 79–90. DOI: 10.3969/j.issn.1673–5765.2014.02.001.

[2] 朱华伟,齐进兴,邓建中.依达拉奉联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床疗效评价 [J].中国医学工程,2013,21 (8): 34.
Zhu HW, Qi JX, Deng JZ. Clinical efficacy evaluation of edaravone combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin Med Engineering, 2013, 21 (8): 34.

[3] 王瑞明,冯为民,欧阳侃.重组组织型纤溶酶原激活物治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析 [J].中国中西医结合急救杂志,2015,22 (2): 160–163. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691. 2015.02.013.
Wang RM, Feng WM, Ouyang K. An analysis of efficacy and safety of recombinant tissue plasminogen activator for treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 160–163. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.02.013.

[4] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点 [J].中华神经科杂志,1996,29 (6): 379–380.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurosurgery. Various types of cerebrovascular disease diagnosis [J]. Chin J Neurol, 1996, 29 (6): 379–380.

[5] 全国第四届脑血管学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J].中华神经科杂志,1996,29(6):381–383.
The Fourth National Cerebrovascular Academic Conference. Scoring standard of clinical neurological deficit in patients with stroke [J]. Chin J Neurol, 1996, 29 (6): 381–383.

[6] 张建国,李治锋,陶然.血细胞参数 RPR 和 MPV 预测高血压性脑梗死的价值分析[J].实用检验医师杂志,2016,8 (2): 79–82. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.02.005.
Zhang JG, Li ZF, Tao R. Blood cell parameters of RPR and MPV value analysis for the forecast of hypertensive cerebral infarc–tion [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (2): 79–82. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2016.02.005.

[7] 曾红,王雪里红,王克英,等.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的远期疗效分析 [J].中华危重病急救医学,2008,20 (11): 687–688. DOI: 10.3321/j.issn:1003–0603.2008.11.014.
Zeng H, Wang XLH, Wang KY. Long term effect of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin Crit Care Med, 2008, 20 (11): 687–688. DOI: 10.3321/j.issn:1003–0603.2008.11.014.

[8] 常红,王晓娟.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中出血并发症发生时间的观察 [J].中华护理杂志,2014,49 (10): 1191–1193. DOI: 10.3761/j.issn.0254–1769.2014.10.007.
Chang H, Wang XJ. The time of hemorrhage caused by intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Nurs, 2014, 49 (10): 1191–1193. DOI: 10.3761/j.issn.0254–1769.2014.10.007.

[9] 毛蕾,张玉莲.急性脑梗死溶栓治疗的中医药应用及研究概况 [J].中国中西医结合急救杂志,2012,19 (2): 126–128. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2012.02.026.
Mao L, Zhang YL. Application of traditional Chinese medicine in thrombolytic therapy of acute cerebral infarction [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2012, 19 (2): 126–128. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2012.02.026.

[10] Chuang YM, Chan L, Lai YJ, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. J Crit Care, 2013, 28 (2): 166–172. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.018.

[11] 杨益挺,陶沂,管阳太.TCD 评价颅内动脉侧枝循环的形成对脑梗死静脉溶栓预后的影响 [J].中国中医药科技,2014,21 (z2): 171–172.

[12] Yang YT, Tao Y, Guan YT. TCD evaluates the influence of the formation of the collateral circulation of the intracranial arteries on the prognosis of cerebral infarction after intravenous thrombolysis [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2014, 21 (z2): 171–172.

[12] Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke [J]. Arch Neurol, 1998, 55 (11): 1475–1482.

[13] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2011, 42 (3): 693–699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595256.

[14] 樊凌华,张琪,邱淑娟.年龄对阿替普酶治疗急性脑梗死短期预后的影响 [J].中国中西医结合急救杂志,2016,23 (5): 529–531. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.05.021.
Fan LH, Zhang Q, Qiu SJ. The effect of age on short–time prognosis of acute cerebral infarction treated by alteplase [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (5): 529–531. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2016.05.021.

[15] 李建生,刘敬霞.关于急性脑梗死溶栓治疗研究中的几个关键问题 [J].中华危重病急救医学,2007,19 (6): 插 1. DOI: 10.3760/j.issn:1003–0603.2007.06.001.
Li JS, Liu JX. Several pivotal problems in study on thrombolysis in acute cerebral infarction [J]. Chin Crit Care Med, 2007, 19 (6): insert 1. DOI: 10.3760/j.issn:1003–0603.2007.06.001.

[16] Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia [J]. Mol Neurobiol, 2003, 28 (3): 229–244. DOI: 10.1385/MN:28:3:229.

[17] Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long–term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion [J]. Stroke, 2010, 41 (10): 2316–2322. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592303.

[18] 陈伟莉,丁信法,张圣,等.动态 CT 血管造影评估急性缺血性卒中患者侧支血流与静脉溶栓预后的关系 [J].浙江大学学报(医学版),2014,43 (1): 14–19. DOI: 10.3785/j.issn.1008–9292.2014.01.018.
Chen WL, Ding XF, Zhang S, et al. Dynamic CT angiography in evaluation of collateral flow and outcome of acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis [J]. J Zhejiang Univ (Med Sci), 2014, 43 (1): 14–19. DOI: 10.3785/j.issn.1008–9292.2014.01.018.

[19] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2011, 42 (3): 693–699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595256.

[20] 潘娟丁.丁苯酞预处理对急性脑缺血大鼠的脑保护作用及 Smac、S100B 蛋白表达的影响 [D].郑州:郑州大学,2013.
Pang JD. Effects of pretreatment with butylphthalide on brain protection and expression of Smac and S100B proteins in rats with acute cerebral ischemia [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2013.

[21] Zhang T, Jia W, Sun X. 3–n–Butylphthalide (NBP) reduces apoptosis and enhances vascular endothelial growth factor (VEGF) up–regulation in diabetic rats [J]. Neurol Res, 2010, 32 (4): 390–396. DOI: 10.1179/016164110X12670144526264.

[22] Xu HL, Feng YP. Inhibitory effect of chiral butyl benzene phthalate on inflammation after focal cerebral ischemia in rats [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 5: 51–56.

[23] 熊杰,冯亦璞.丁基苯酞对局灶性脑缺血过程中线粒体损伤的保护作用 [J].药学学报,2000,35 (6): 408–412. DOI: 10.3321/j.issn:0513–4870.2000.06.003.
Xiong J, Feng YP. The protective effect of butylphthalide against mitochondrial injury during cerebral ischemia [J]. Acta Pharm Sin, 2000, 35 (6): 408–412. DOI: 10.3321/j.issn:0513–4870.2000.06.003.

[24] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验 [J].中华神经科杂志,2014,47 (2): 113–118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006–7876.2014.02.010.
Zhu YC, Cui LY, Gao S, et al. Safety and efficacy of administration of dl–3–n–butylphthalide for acute ischemic stroke: a phase Ⅲ, multicenter, randomized, double–blind, double–dummy, active–controlled trial [J]. Chin J Neurol, 2014, 47 (2): 113–118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006–7876.2014.02.010.

[25] Fong SY, Liu M, Wei H, et al. Establishing the pharmaceutical quality of Chinese herbal medicine: a provisional BCS classification [J]. Mol Pharm, 2013, 10 (5): 1623–1643. DOI: 10.1021/mp300502m.

[26] Wang YG, Li Y, Wang CY, et al. L–3–n–Butylphthalide protects rats' cardiomyocytes from ischaemia/reperfusion–induced apoptosis by affecting the mitochondrial apoptosis pathway [J]. Acta Physiol (Oxf), 2014, 210 (3): 524–533. DOI: 10.1111/apha.12186.

[27] Sarker SD, Nahar L. Natural medicine: the genus Angelica [J]. Curr Med Chem, 2004, 11 (11): 1479–1500.

[28] Ma F, Gao Y, Qiao H, et al. Antiplatelet activity of 3–butyl–6–bromo–1(3H)–isobenzofuranone on rat platelet aggregation [J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33 (1): 64–73. DOI: 10.1007/s11239–011–0647–9.