

丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性心源性脑卒中患者的有效性和安全性研究

郭年凤, 费 菲, 李佳丹

杭州市第一人民医院药学部 (杭州 310000)

【摘要】目的 探讨尤瑞克林 (UK) 联合丁苯酞 (Butylphthalide) 治疗对急性心源性脑卒中 (ACS) 患者的有效性和安全性。**方法** 回顾性收集 2022 年 5 月至 2023 年 4 月在杭州市第一人民医院诊治的 ACS 患者临床资料。根据治疗方案将 ACS 患者分为 UK 组和 Butylphthalide+UK 组。比较两组患者治疗 2 周后的临床疗效、神经功能、血清指标 [同型半胱氨酸 (Hcy)、氨基末端脑利肽前体 (NT-proBNP) 和血管内皮生长因子 (VEGF)] 及预后情况。**结果** 研究共纳入 86 例 ACS 患者, UK 组和 Butylphthalide+UK 组各 43 例。治疗后, Butylphthalide+UK 组治疗总有效率明显高于 UK 组治疗总有效率 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率未见明显差异 ($P > 0.05$)。此外, Butylphthalide+UK 组 ACS 患者的 Hcy 和 NT-proBNP 表达水平显著低于 UK 组 ($P < 0.05$), 而 VEGF 表达水平显著高于 UK 组 ($P < 0.05$)。Butylphthalide+UK 组 ACS 患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分和改良 Rankin 量表 (mRS) 评分显著低于 UK 组 ($P < 0.05$); Butylphthalide+UK 组侧支循环建立率明显高于 UK 组 ($P < 0.05$)。**结论** 丁苯酞联合 UK 对 ACS 患者疗效显著, 且安全性高, 其可能通过调节血清 Hcy、NT-proBNP 和 VEGF 表达水平, 从而改善神经功能和促进侧支循环建立实现。

【关键词】 尤瑞克林; 丁苯酞; 心源性脑卒中; 临床疗效; 预后

Study on the efficacy and safety of butylphthalide in combination with eurekaclin in the treatment of patients with acute cardioembolic stroke

Nian-Feng GUO, Fei FEI, Jia-Dan LI

Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Nian-Feng GUO, Email: gnf330785@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of Urinary kallidinogenase (UK) combined with butylphthalide in patients with acute cardioembolic stroke (ACS). **Methods** A retrospective collection was performed for ACS patients diagnosed and treated in Hangzhou First People's Hospital from May 2022 to April 2023. According to the treatment protocol, ACS patients were divided into UK group and Butylphthalide+UK group. The clinical efficacy, neurological function, serum indexes (Hcy, NT-proBNP and VEGF) and prognosis of the two groups were compared after 2 weeks of treatment. **Results** A total of 86 ACS patients were included in the study, including 43 in the UK group and 43 in the Butylphthalide+UK group. After treatment, the total effective rate of treatment in the Butylphthalide+UK group was

significantly higher than that in the UK group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). In addition, the expression levels of Hcy and NT-proBNP in ACS patients in the Butylphthalide+UK group were significantly lower than those in the UK group ($P<0.05$), while the expression levels of VEGF were significantly higher than those in the UK group ($P<0.05$). The NIHSS score and mRS score of ACS patients in the Butylphthalide+UK group were significantly lower than those in the UK group ($P<0.05$). The rate of collateral circulation establishment in the Butylphthalide+UK group was significantly higher than that in the UK group ($P<0.05$). **Conclusion** Butaphthalide combined with UK has significant efficacy and high safety in ACS patients, which may be achieved by regulating the expression levels of serum Hcy, NT-proBNP and VEGF, thereby improving neurological function and promoting the establishment of collateral circulation.

【Keywords】 Urinary kallidinogenase; Butylphthalide; Acute cardioembolic stroke; Efficacy; Safety

急性心源性脑卒中 (acute cardioembolic stroke, ACS) 是指心房内壁上形成血栓, 其脱落后随血液循环流入大脑堵塞脑血管, 血流骤减, 而脑侧支循环又无法代偿, 使得支配区脑组织缺血性坏死, 相应的神经功用缺失。流行病学研究显示, ACS 发病率逐年升高, 约 65%~70% 脑卒中患者属 ACS^[1]。ACS 不仅起病急骤, 病情严重, 且疾病进展快, 引起了大量的高致死率和高致残率, 给个人、家庭及社会造成了严重的负担^[2]。目前, 对处于时间窗内的 ACS 患者, 溶栓治疗仍是首选方案, 其目的在于尽快疏通缺血区脑血管, 最大限度减轻脑损伤^[3]。然而, 由于时间窗的限制, 极少数患者能够从中受益^[4]。因此, 迫切需要新的治疗方案以改善 ACS 患者的生活质量和预后。尤瑞克林 (urinary kallidinogenase, UK) 是一种脑血管扩张剂, 研究结果显示, 单用 UK 对 ACS 的治疗有一定的效果^[5-7]。丁苯酞 (butylphthalide) 具有重建脑循环、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡等作用, 在急性脑梗塞患者治疗中广泛应用^[8]。研究显示, 丁苯酞可改善 ACS 患者神经功能、血流动力学, 促进患者的长期预后^[9-11]。尽管 UK 和丁苯酞对 ACS 均具有一定的疗效, 但单药使用的效果欠佳, 通常联合其他药物使用, 如注射用丹参多酚酸^[6]、银杏二萜内酯葡胺^[9]等。相较单一用药, UK 联合丁苯酞可显著改善缺血性脑卒中的临床症状^[12]、神经功能^[13]和认知障碍^[14]等。

现有研究存在未区分丁苯酞联合 UK 对心源性脑卒中和非心源性脑卒中患者的疗效, 对不良反应关注较少, 未探究治疗前后 ACS 患者血清同

型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、氨基末端脑利肽前体 (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的变化情况等不足。因此, 本研究旨在探讨丁苯酞联合 UK 治疗 ACS 的有效性和安全性, 并探索其对心血管相关指标的影响, 为 ACS 患者的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2022 年 5 月至 2023 年 4 月在杭州市第一人民医院诊治的 ACS 患者临床资料。纳入标准: ①符合 ACS 的诊断标准^[15]; ②发病时间未超过 48 h; ③年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①颅内出血; ②合并脑神经炎等其他颅脑疾病及恶性疾病; ③存在丁苯酞或 UK 禁忌症, 或药物过敏者; ④认知异常或患有精神疾病; ⑤妊娠患者。本研究经杭州市第一人民医院伦理委员会审查通过 (批件号: HZSDY086), 并获得患者及家属知情同意。

1.2 方法

根据患者治疗方案的不同, 将 ACS 患者分为 UK 组和 Butylphthalide+UK 组。两组 ACS 患者均予以抗血小板治疗、改善脑水肿、改善循环等常规基础治疗。UK 组在常规基础治疗的基础上使用 UK (广东天普生化医药股份有限公司, 规格: 0.15 PN, 批号: 20210911) 治疗, 具体方法如下: 0.15 PN, ivd, qd。Butylphthalide+UK 组在 UK 组的基础上, 联合丁苯酞 (石药集团恩必普药业有限公司, 规格: 100 mL, 批号: 20210624) 治

疗, 具体方法如下: 100 mL, ivd, qd。UK 组和 Butylphthalide+UK 组 ACS 患者均连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效及安全性

根据治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评估 ACS 患者的治疗效果。NIHSS 共 42 分, 根据治疗前后 NIHSS 评分差异情况可分为: ①治愈: 治疗后, NIHSS 评分降低 91%~100%; ②显效: NIHSS 评分降低 46%~90%; ③好转: NIHSS 评分降低 18%~45%; ④无效: NIHSS 评分降低 18% 以下或上升, 并计算总有效率, 公式为: 总有效率 (%) = (治愈 + 显效 + 好转) / 总例数 × 100%。观察并记录 ACS 患者治疗期间的不良反应事件, 如头晕头痛、恶性呕吐、胸闷气短等。

1.3.2 血清相关指标

治疗前后空腹抽取静脉血, 经 GL-25M 超速冷冻离心机 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司) 分离血清, 于 -80℃ 环境下冷藏待测。采用酶联免疫吸附法 (南京赛泓瑞生物科技有限公司) 检测血清 Hcy 和 NT-proBNP 表达水平; 采用放射免疫法 (上海机纯实业有限公司) 检测血清 VEGF 表达水平。

1.3.3 神经功能及预后

NIHSS 评估治疗前后 ACS 患者神经功能恢复情况, 评分越高表明神经功能越差。治疗结束后, 使用侧支循环建立率 (脑血管造影检查评估) 和改良 Rankin 量表 (Modified Rankin Scale, mRS)^[16] 评估预后情况。mRS 主要从患者日常工作及生活情况、大小便控制情况及行走方面对患者进行评分, 共 6 分: 0~2 分表示患者预后良好, 3~5 分表示患者预后差, 6 分表示患者死亡。

1.4 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验比较组间差异或治疗前后差异。计数资料以 *n* (%) 表示, 采用卡方检验或 Fisher's 精确检验比较变量间差异。以 *P* < 0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究共纳入 86 例 ACS 患者, UK 组和 Butylphthalide+UK 组各 43 例。两组在年龄、性别、发病时间、原发病和基础疾病上差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。具体见表 1。

表1 UK组和Butylphthalide+UK组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information between the UK group and the Butylphthalide+UK group

| 项目 | UK组 (n=43) | Butylphthalide+UK组 (n=43) | <i>t/χ²</i> | <i>P</i> |
|-----------------------------|--------------|---------------------------|------------------------|----------|
| 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 59.61 ± 6.47 | 59.34 ± 6.18 | 0.198 | 0.844 |
| 性别[n (%)] | | | 0.195 | 0.659 |
| 男 | 25 (58.14) | 27 (62.79) | | |
| 女 | 18 (41.86) | 16 (37.21) | | |
| 发病时间 ($\bar{x} \pm s$, h) | 12.03 ± 3.49 | 12.26 ± 3.57 | 0.302 | 0.763 |
| 原发病[n (%)] | | | 0.521 | 0.914 |
| 心脏瓣膜病 | 19 (44.19) | 21 (48.84) | | |
| 心肌梗死 | 14 (32.56) | 12 (27.91) | | |
| 房颤 | 7 (16.28) | 8 (18.6) | | |
| 心脏粘液瘤 | 3 (6.98) | 2 (4.65) | | |
| 基础疾病[n (%)] | | | | |
| 高血压病 | 14 (32.56) | 17 (39.53) | 0.454 | 0.5 |
| 糖尿病 | 8 (18.60) | 6 (13.95) | 0.341 | 0.559 |
| 高脂血症 | 12 (27.91) | 14 (32.56) | 0.221 | 0.639 |

2.2 临床疗效及安全性

Butylphthalide+UK 组 ACS 患者的总有效率显著高于 UK 组 (*P* < 0.05), 具体见表 2。在安

全性方面, UK 组发生不良反应事件 4 例 (头晕头痛、恶性呕吐、胸闷气短、皮疹各 1 例), Butylphthalide+UK 组发生不良反应事件 5 例 (头

晕头痛、恶心呕吐、胸闷气短、氨基转氨酶异常、皮疹各 1 例)，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 血清相关指标表达水平比较

治疗前，UK 组和 Butylphthalide+UK 组在血清 Hcy、NT-proBNP 和 VEGF 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，UK 组

和 Butylphthalide+UK 组 Hcy 和 NT-proBNP 表达水平较治疗前显著下降 ($P < 0.05$)，而 VEGF 表达水平较治疗前显著上升 ($P < 0.05$)，且 Butylphthalide+UK 组 Hcy 和 NT-proBNP 表达水平显著低于 UK 组 ($P < 0.05$)，而 VEGF 表达水平显著高于 UK 组 ($P < 0.05$)。具体见表 3。

表2 UK组和Butylphthalide+UK组临床疗效比较[n (%)]

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the UK group and the Butylphthalide+UK group [n (%)]

| 疗效 | UK组 (n=43) | Butylphthalide+UK组 (n=43) | Z | P |
|------|------------|---------------------------|------|-------|
| 治愈 | 5 (11.63) | 13 (30.23) | | |
| 显效 | 16 (37.21) | 18 (41.86) | | |
| 好转 | 12 (27.91) | 9 (20.93) | | |
| 无效 | 10 (23.26) | 3 (6.98) | | |
| 总有效率 | 33 (76.74) | 40 (93.02) | 4.44 | 0.035 |

表3 UK组和Butylphthalide+UK组Hcy、NT-proBNP、VEGF表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of the expression levels of Hcy, NT proBNP, and VEGF between the UK group and the Butylphthalide+UK group ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | UK组 (n=43) | Butylphthalide+UK组 (n=43) | t | P |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|--------|
| Hcy (pmol · L ⁻¹) | | | | |
| 治疗前 | 18.70 ± 2.64 | 19.21 ± 2.81 | 0.867 | 0.388 |
| 治疗后 | 15.63 ± 1.75 ^a | 13.06 ± 1.39 ^a | 7.541 | <0.001 |
| NT-proBNP (μmol · L ⁻¹) | | | | |
| 治疗前 | 416.42 ± 53.16 | 418.69 ± 55.30 | 0.194 | 0.847 |
| 治疗后 | 236.15 ± 32.49 ^a | 154.06 ± 24.72 ^a | 13.186 | <0.001 |
| VEGF (ng · L ⁻¹) | | | | |
| 治疗前 | 214.84 ± 56.31 | 216.27 ± 57.56 | 0.116 | 0.908 |
| 治疗后 | 251.07 ± 63.05 ^a | 296.51 ± 69.63 ^a | 8.150 | <0.001 |

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$

2.4 神经功能及预后比较

治疗前，UK 组和 Butylphthalide+UK 组在 NIHSS 评分和 mRS 评分上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，UK 组和 Butylphthalide+UK 组 NIHSS 评分和 mRS 评分较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)，且 Butylphthalide+UK 组 NIHSS

评分和 mRS 评分显著低于 UK 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在侧支循环建立率方面，Butylphthalide+UK 组 (83.72%) 侧支循环建立率明显高于 UK 组 (62.79%)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 4。

表4 UK组和Butylphthalide+UK组NIHSS评分和mRS评分比较

Table 4. Comparison of NIHSS score and mRS score between UK group and Butylphthalide+UK group

| 指标 | UK组 (n=43) | Butylphthalide+UK组 (n=43) | t/ χ^2 | P |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|--------|
| NIHSS评分 ($\bar{x} \pm s$, 分) | | | | |
| 治疗前 | 15.39 ± 3.71 | 15.81 ± 3.95 | 0.508 | 0.613 |
| 治疗后 | 10.53 ± 2.48 ^a | 7.74 ± 2.12 ^a | 5.608 | <0.001 |

续表4

| 指标 | UK组 (n=43) | Butylphthalide+UK组 (n=43) | t/χ^2 | P |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|--------|
| mRS评分 ($\bar{x} \pm s$, 分) | | | | |
| 治疗前 | 3.86 ± 0.39 | 3.82 ± 0.42 | 0.457 | 0.675 |
| 治疗后 | 2.36 ± 0.21 ^a | 1.24 ± 0.15 ^a | 2.897 | <0.001 |
| 侧支循环建立率[n (%)] | 27 (62.79) | 36 (83.72) | 5.820 | 0.016 |

注：与同组治疗前比较，^aP<0.05

3 讨论

ACS为缺血性脑卒中的一种常见亚型，约占65%~70%。改善脑血流灌注是治疗ACS的首要目的。尽管溶栓治疗效果极佳，但大多数ACS错过了溶栓时间窗。此外，部分患者即便在时间窗内行溶栓治疗也无法获得理想效果，还有可能造成再灌注损伤^[17]。因此，探索新的治疗方案以供ACS患者选择成为研究热点。本研究以我院就诊的ACS患者为研究对象，探讨丁苯酞联合UK对ACS患者的应用疗效和安全性。

本研究结果表明，Butylphthalide+UK组治疗总有效率明显高于UK组，表明丁苯酞联合UK治疗可提高治疗效果。此外，丁苯酞联合UK并未显著增加不良反应事件的发生，具有较高的安全性。上述结果与既往的研究大致相符^[12-14]。为进一步探究丁苯酞联合UK对ACS患者的神经功能（治疗结束）和远期预后的影响，本研究对NIHSS评分、mRS评分和侧支循环建立率进行了评估。研究结果表明，治疗后，Butylphthalide+UK组ACS患者NIHSS评分和mRS评分显著低于UK组，与既往的研究大致相符^[12-14, 18]。目前，尚无研究探讨丁苯酞联合UK对ACS患者远期预后的影响，本研究为首次报道。UK由新鲜人尿中提取精制而成，主要成分为人尿激肽原酶，临床上常用于改善侧支循环。其有效成分激肽酶原-1可作用于激肽原，使其在酶的作用下转化为激肽，激肽可通过结合相应受体而使一氧化氮-环磷鸟苷等信号通路被活化，继而可对缺血区血管发挥扩张效应，使梗塞区血流得到调节，脑神经功能得到修复^[19-20]。马丽苹等^[21]研究表明，单用UK治疗2周并不能使梗塞后的脑组织血流有效恢复，对受损的神经功能亦无法起到明显的改善作用，该结论与本研究的结果大致相符。本研究显示，UK组的侧支循环建立率为62.79%，提示单用UK治疗ACS的效果仍有限。

此外，治疗后，Butylphthalide+UK组ACS患者侧支循环建立率明显高于UK组，提示联用丁苯酞可更有效地提高神经功能及侧支循环建立率，并使患者获得更好的预后。其可能机制如下：丁苯酞有效成分消旋-3-正丁基苯酞可通过上调血管内皮中多种生物活性物质水平、抑制谷氨酸释放，抗氧自由基以及增强抗氧化酶活性等作用而增加脑缺血区血流量，改善线粒体功能，促进脑能量代谢，缓解炎症及抑制细胞凋亡，从而可最大程度保护脑神经免受缺血损害^[21-23]。

既往研究表明，患者Hcy、NT-proBNP和VEGF与脑梗塞密切相关。Hcy可刺激凝血酶生成及血小板粘附，促进血栓形成，引起脑梗塞或导致病情加重^[24]。脑梗塞患者NT-proB表达水平升高，且与脑损伤程度存在正相关^[25]。VEGF为一种促血管生成因子，其高表达可诱导内皮细胞大量增殖，有利于脑梗塞患者侧支循环的建立^[26]。因此，通过监测上述生化指标有助于了解ACS患者病情变化及治疗效果。本研究结果表明，治疗后，Butylphthalide+UK组ACS患者Hcy和VEGF表达水平显著高于UK组，而NT-proBNP表达水平显著低于UK组，提示UK联合丁苯酞可通过有效调节ACS患者血清Hcy、NT-proBNP和VEGF表达水平，抑制炎症，促进侧支循环开放，从而发挥临床疗效。本研究也存在一定的局限：首先，本研究的样本量较小，结论有待后续大队列样本研究进一步验证；第二，本研究为回顾性研究，在患者选择方面可能存在一定的选择偏倚；第三，未探讨单用丁苯酞对ACS患者的疗效影响。

综上所述，丁苯酞联合UK治疗对ACS患者疗效显著，其可能是通过调控血清Hcy、NT-proBNP和VEGF表达水平，促进神经功能恢复和侧支循环开放，提高患者临床疗效和远期预后。此外，丁苯酞联合UK不良反应事件发生率低，具有较高的安全性。

参考文献

- 1 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(4): 429-438. DOI: 10.1016/S1474-4422(13) 70310-7.
- 2 Sacchetti DC, Furie KL, Yaghi S. Cardioembolic stroke: mechanisms and therapeutics[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(3): 326-338. DOI: 10.1055/s-0037-1603465.
- 3 肖婷, 何贵新, 玉黎燕, 等. 心源性脑卒中的诊疗新进展[J]. *广西医学*, 2019, 41(10): 1281-1285. [Xiao T, He GX, Yu LY, et al. New advances in the diagnosis and treatment of cardiogenic stroke[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2019, 41(10): 1281-1285.] DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.10.19.
- 4 陈丽君, 赵文杰, 陈浩, 等. 胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 Hcy、CRP 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(16): 55-59. [Chen LJ, Zhao WJ, Chen H, et al. Efficacy of citicoline sodium capsule combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction and its impact on serum levels of Hcy and CRP[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(16): 55-59. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.010.
- 5 赵东肖. 注射用尤瑞克林治疗心源性脑栓塞的疗效及其对神经功能的影响[J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(7): 82-84. [Zhao DX. The efficacy of injectable human urinary kallidinogenase in the treatment of cardiogenic cerebral embolism and its impact on neurological function[J]. *Chinese Pharmacoeconomics*, 2017, 12(7): 82-84.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2017.07.030.
- 6 谭文刚. 注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林治疗急性心源性脑梗死的单中心前瞻性研究[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 273-277. [Tan WG. A single center prospective study on the treatment of acute cardiogenic cerebral infarction with salvianolic acid injection combined with urinary kallidinogenase[J]. *Drug Evaluation Research*, 2019, 42(2): 273-277. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2017.07.030.
- 7 郑敏, 王延辉. 急性心源性脑栓塞行依达拉奉联合尤瑞克林治疗的效果探析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(32): 103-105. [Zheng M, Wang YH. Analysis of the efficacy of edaravone combined with urokinase in the treatment of acute cardiogenic cerebral embolism[J]. *Chinese Practical Medicine*, 2020, 15(32): 103-105.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.32.044.
- 8 周曾, 凤兆海, 徐竞, 等. 丁苯酞联合低剂量重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗超早期脑梗死老年患者的疗效观察[J]. *天津医药*, 2023, 51(10): 1141-1146. [Zhou Z, Feng ZH, Xu J, et al. Curative effect of butylphthalide combined with low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator for intravenous thrombolytic therapy in elderly patients with ultra-early cerebral infarction[J]. *Tianjin Medical Journal*, 2023, 51(10): 1141-1146. DOI: 10.11958/20230414.
- 9 宋元清, 马进, 李钢. 银杏二萜内酯葡胺联合丁苯酞对急性心源性脑卒中患者神经功能及血液流变学的影响[J]. *药品评价*, 2021, 18(14): 891-893. [Song YQ, Ma J, Li G. The effect of ginkgo biloba diterpenoid lactone glucosamine combined with butylphthalide on neurological function and hemorheology in patients with acute cardiogenic stroke[J]. *Drug Evaluation*, 2021, 18(14): 891-893. DOI: 10.19939/j.cnki.1672-2809.2021.14.19.
- 10 韩斌, 胡风云, 刘毅, 等. 心源性脑梗死溶栓联合丁苯酞氯化钠注射液疗效分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(8): 1273-1277. [Han B, Hu FY, Liu Y, et al. Analysis of the therapeutic effect of thrombolysis combined with butylphthalide sodium chloride injection for cardiogenic cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Medicine and Clinical Sciences*, 2021, 21(8): 1273-1277.] DOI: 10.11655/zgywylc2021.08.003.
- 11 徐帆, 胡武, 朱城村. 极量阿托伐他汀联合丁苯酞注射液改善急性心源性脑梗死患者预后的效果[J]. *医疗装备*, 2018, 31(18): 151-152. [Xu F, Hu W, Zhu CC. The effect of extreme atorvastatin combined with butylphthalide injection on improving the prognosis of patients with acute cardiogenic cerebral infarction[J]. *Medical Equipment*, 2018, 31(18): 151-152.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2018.18.112.
- 12 马丽苹, 矫树生, 王晓鹏. 尤瑞克林联合丁苯酞治疗老年急性脑梗死的临床疗效研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(20): 3088-3092. [Ma LP, Jiao SS, Wang XP. A clinical efficacy study on the combination of urokinase and butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction in the elderly[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2023, 52(20): 3088-3092.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.009.
- 13 刘璐, 张江霞, 张旭. 尤瑞克林联合丁苯酞对急性缺

- 血性脑卒中患者神经功能及凝血功能的影响[J]. 临床医学, 2023, 43(6): 104-106. [Liu L, Zhang JX, Zhang X. The Effect of urinary kallidinogenase combined with Butylphthalide on neurological function and coagulation function in patients with acute ischemic stroke[J]. Clinical Medicine, 2023, 43(6): 104-106.] DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2023.06.033
- 14 柯维春, 苏庆杰, 吴浩. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗脑卒中后认知功能障碍临床观察[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 94-96. [Ke WC, Su QJ, Wu H. Clinical observation on the treatment of cognitive impairment after stroke with butylphthalide combined with urinary kallidinogenase[J]. China Pharmaceutical, 2022, 31(13): 94-96] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.022.
 - 15 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中组, 中国卒中学会急救医学分会, 等. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(7): 557-564. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.07.001.
 - 16 蔡萌萌, 鲍婕妤, 张静, 等. 急性后循环脑梗死患者早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(1): 43-46. [Cai MM, Bao JY, Zhang J, et al. Analysis of risk factors for early deterioration of neurological function in patients with acute posterior circulation cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Practical Diagnosis and Treatment, 2024, 38(1): 43-46.] DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2024.01.009.
 - 17 陈侠, 任明, 易建中, 等. 替格瑞洛联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的疗效及安全性分析[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(6): 494-498. [Chen X, Ren M, Yi JZ, et al. Efficacy and safety of ticagrelor combined with atorvastatin in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2023, 46(6): 494-498.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20221224-01126.
 - 18 韩沙沙, 孙永法, 田蒙蒙. 丹参多酚酸联合丁苯酞治疗急性脑梗死患者的效果[J]. 中国民康医学, 2023, 35(19): 31-34. [Han SS, Sun YF, Tian MM. The effect of salvianolic acid combined with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction patients[J]. China Minkang Medicine, 2023, 35(19): 31-34.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2023.19.010.
 - 19 刘爱萍. 氯吡格雷与尤瑞克林联合治疗急性脑梗死的疗效研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(10): 1811-1814. [Liu AP. Therapeutic effect of Clopidogrel and Eureka in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment, 2023, 29(10): 1811-1814.] DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.10.033.
 - 20 薛杰, 马训威, 巩知晴. 尤瑞克林联合阿司匹林对脑梗死患者认知功能影响及临床观察[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(7): 85-92. [Xue J, Ma XW, Gong ZQ. Effect of Yureka combined with aspirin on cognitive function in patients with cerebral infarction and clinical observation[J]. Journal of Logistics University of PAP (Medical Sciences), 2021, 30(7): 85-92.] DOI: 10.16548/j.2095-3720.2021.07.065.
 - 21 秦保健, 李琳, 唐荣盛, 等. 丁苯酞联合尤瑞克林对分水岭脑梗死急性期患者神经、血管内皮功能及血液流变学的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3): 353-356. [Qin BJ, Li L, Tang RS, et al. The effects of butylphthalide combined with ureklin on nerve and vascular endothelial function and hemorheology in patients with acute cerebral watershed infarction[J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2022, 17(3): 353-356.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.03.019.
 - 22 李嘉, 张成, 杨广, 等. 盐酸川穹嗪联合丁苯酞对脑梗死临床疗效观察及安全性分析[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(2): 92-95. [Li J, Zhang C, Yang G, et al. Therapeutic effect and safety of chuanqiongzi hydrochloride combined with butylphthalide on cerebral infarction[J]. Military Medicine of Joint Logistics, 2020, 34(2): 92-95.] DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2020.02.005.
 - 23 林雅明, 吴云虹, 肖林婷, 等. 依达拉奉右莰醇联合丁苯酞治疗急性脑梗死患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2602-2606. [Lin YM, Wu YH, Xiao LT, et al. Clinical trial of edaravone dexamphorol combined with butylphthalide in the treatment of patients with acute cerebral infarction[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2023, 39(18): 2602-2606.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.004.
 - 24 石庆丽, 贾嘉琦, 李秀艳, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 Hcy, LncRNA CAI2 和 ERCC1 表达水平与预测并发认知障碍的价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 53-58. [Shi QL, Jia JQ, Li XY, et al. Serum Hcy, LncRNA CAI2 and ERCC1 expression levels in patients

- with acute ischemic stroke and the value of predicting cognitive impairment[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 53–58.] DOI: 0.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.011.
- 25 Li G, Han C, Xia X, et al. Relationship of uric acid, C-reactive protein, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with acute cerebral infarction[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2021, 67(11): 1639–1643. DOI: 10.1590/1806-9282.20210693.
- 26 袁红, 刘付轩聪, 徐常清, 等. 机械取栓联合动脉溶栓对急性缺血性脑卒中病人血清 TGF- β 1 水平及预后的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4243–4246. [Yuan H, Liu FXC, Xu CQ, et al. Effect of mechanical thrombectomy combined with arterial thrombolysis on serum TGF- β 1 level and prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2020, 18(24): 4243–4246.] DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2020.24.035.

收稿日期: 2023 年 10 月 08 日 修回日期: 2023 年 11 月 26 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳