DOI:10.16016/j.1000-5404.202008058

急性基底动脉闭塞患者早期血管内治疗联用丁苯酞的多中心、前瞻性队列研究

刘 帅[1],资文杰[1],邱忠明[1],李凤利[1],刘瀚圣[1],袁俊杰[1],罗伟东[1],桑红菲[2],岳飞学[3],李荣宗[4],陈 旺[5],王魁花[6],孙 军[7],郭章宝[8],徐 伟[9],杨清武[1],龚自力[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院神经内科[1];310006 杭州,杭州市第一人民医院神经内科[2];130000 长春,吉林大学白求恩第一医院神经内科[3];541002 广西 桂林,中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院神经内科[4];276000 山东 临沂,临沂市人民医院神经内科[5];350025 福州,中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经内科[6];473009 河南 南阳,南阳市中心医院神经内科[7];430022 武汉,武汉市第一医院神经内科[8];410004 长沙,长沙市中心医院神经内科[9]

[**摘要**] **目的** 探讨急性基底动脉闭塞患者早期血管内治疗联用丁苯酞的有效性及安全性。**方法** 连续性纳入2014年1月至2019年5月在陆军军医大学第二附属医院及46家分中心的急性基底动脉闭塞早期接受血管内治疗患者,依据是否使用丁苯酞药物治疗,将其分为丁苯酞组和对照组,比较90 d良好功能预后发生率[定义为改良Rankin量表(mRS)评分≤3分]、48 h内症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)和90 d病死率。采用二元Logistic回归探讨丁苯酞与90 d功能预后、sICH发生率及90 d病死率的相关性,校正因素包括年龄、血压、发病到穿刺时间、mTICI血流分级、糖尿病、基线NIHSS评分、后循环Alberta卒中项目早期CT评分、闭塞部位等混杂因素。**结果** 最终共纳入患者645例,丁苯酞组232例,对照组413例。丁苯酞组90 d良好功能预后比例显著高于对照组[39.2%(91/232) *vs* 28.1%(116/413);$\chi^2=8.454$,$P=0.005$];丁苯酞组患者sICH发生率明显低于对照组[1.7%(4/232) *vs* 10.2%(41/403),$\chi^2=15.965$,$P<0.001$];丁苯酞组90 d病死率显著低于对照组[34.1%(79/232) *vs* 52.8%(218/413),$\chi^2=20.983$,$P<0.001$]。使用丁苯酞治疗是90 d良好功能预后(*OR*:1.646,95%*CI* 1.091~2.483,$P=0.018$)、降低sICH发生率(*OR*:0.164,95%*CI*:0.056~0.475,$P=0.001$)及90 d病死率(*OR*:0.424,95%*CI*:0.278~0.647,$P<0.001$)的独立保护因素。**结论** 早期血管内治疗联用丁苯酞可显著改善急性基底动脉闭塞患者的90 d功能预后,降低sICH风险及病死率。

[**关键词**] 急性基底动脉闭塞;血管内治疗;丁苯酞

[**中图法分类号**] R743.3;R969.4;R972 [**文献标志码**] A

Safety and efficacy of early endovascular therapy combined with butylphthalide for acute basilar artery occlusion: a multicenter, prospective cohort study

LIU Shuai[1], ZI Wenjie[1], QIU Zhongming[1], LI Fengli[1], LIU Hansheng[1], YUAN Junjie[1], LUO Weidong[1], SANG Hongfei[2], YUE Feixue[3], LI Rongzong[4], CHEN Wang[5], WANG Kuihua[6], SUN Jun[7], GUO Zhangbao[8], XU Wei[9], YANG Qingwu[1], GONG Zili[1] [1]Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [2]Department of Neurology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang Province, 310006; [3]Department of Neurology, Bethune First Hospital, Jilin University, Changchun, Jilin Province, 130000; [4]Department of Neurology, No. 924 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Guilin, Guangxi Zhuang Autonomous Region, 541002; [5]Department of Neurology, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong Province, 276000; [6]Department of Neurology, No. 900 Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Fuzhou, Fujian Province, 350025; [7]Department of Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan Province, 473009; [8]Department of Neurology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei Province, 430022; [9]Department

[**基金项目**] 国家杰出青年科学基金(81525008);陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC2013);河南省重点研发与推广项目(192102310349)

[**通信作者**] 龚自力,E-mail:gzl_944@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

of Neurology, Changsha Central Hospital, Changsha, Hunan Province, 410004, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the efficacy and safety of early endovascular therapy (EVT) combined with butylphthalide (NBP) in the patients with acute basilar artery occlusion (BAO). **Methods** From January 2014 to May 2019, 645 acute BAO patients (from the Second Affiliated Hospital of Army Medical University and other 46 comprehensive stroke centers in China) who underwent EVT were enrolled into this study. According to receiving NBP treatment or not, the patients were divided into simple EVT group (control group, $n=413$) and EVT+NBP group (NBP group, $n=232$). Safety and efficacy were evaluated and compared between the 2 groups, with symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) within 48 h and 90-day all cause mortality as evaluation criteria for safety, and the modified Rankin Scale (mRS) score and the modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) for efficacy. Binary Logistic regression was used for multi-factor analysis, with calibration factors of age, blood pressure, time from onset to puncture, mTICI grade, diabetes mellitus, baseline NIHSS score, pc-ASPECTS score, ASITN/SIR grade and occlusion sites, etc. **Results** At 90 d after treatment, the NBP group had a higher rate of mRS low score ($\leqslant 3$) than the control group [39.2% (91/232) *vs* 28.1% (116/413), *Chi*-square=8.454, $P=0.005$], indicating better functional prognosis. The incidence of sICH [1.7% (4/232) *vs* 10.2% (41/403), *Chi*-square=15.965, $P<0.001$] and 90-day mortality [34.1% (79/232) *vs* 52.8% (218/413), *Chi*-square=20.983, $P<0.001$] were both significantly lower in the NBP group when compared to the control group. Logistic regression analysis indicated that NBP was an independent protective factor for good functional prognosis at 90 d ($OR=1.646$, 95%*CI*: 1.091~2.483, $P=0.018$), reduced incidence of sICH ($OR=0.164$, 95%*CI*: 0.056~0.475, $P=0.001$) and lower mortality at 90 d ($OR=0.424$, 95%*CI*: 0.278~0.647, $P<0.001$). **Conclusion** Early EVT combined with NBP can significantly improve the 90-day functional prognosis, and reduce the sICH risk and mortality in the acute BAO patients.

[**Key words**] acute basilar artery occlusion; endovascular therapy; butylphthalide

Supported by the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (81525008), the Talent Training Program in Clinical Medical Scientific Research of Army Medical University (2018XLC2013) and the Key R&D and Promotion Project of Henan Province (192102310349). Corresponding author: GONG Zili, E-mail: gzL_944@163.com

急性基底动脉闭塞是一种严重致死性疾病,采用常规药物治疗患者致死致残率可高达80%[1]。急性基底动脉闭塞早期采用血管内治疗(endovascular therapy,EVT)已成为当前临床实践的重要治疗方式,中国急性缺血性脑卒中早期血管介入诊疗指南2018[2]及美国急性缺血性卒中早期管理指南2019[3]推荐级别为Ⅱb级。然而,尽管基底动脉开通率高,但仍存在90 d良好功能预后比例相对较低的困境。再灌注损伤是血管再通后预后不良的重要原因,减少再灌注损伤具有重要的现实临床意义[4]。

丁苯酞是我国自主研发的一种脑保护药物,基础研究提示丁苯酞可通过保护线粒体功能、改善微循环功能障碍、降低氧化应激、减轻炎症反应发挥脑保护的作用[5-8]。多项临床研究表明丁苯酞能提高非介入再通治疗的急性缺血性卒中患者功能预后[9-11]。黄菲虹等[12]报道EVT联用丁苯酞治疗能提高急性前循环大血管闭塞患者90 d良好功能预后比例。对于后循环大血管闭塞,同样存在相应的神经细胞损害及血脑屏障破坏的问题。因此,本研究设计这项多中心前瞻性队列研究,进一步探讨早期EVT联用丁苯酞是否可进一步改善急性基底动脉闭塞患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续性纳入2014年1月至2019年5月在陆军军医大学第二附属医院及46家分中心的急性基底动脉闭塞并接受血管内治疗的患者。纳入标准:①年龄≥18岁;②急性缺血性卒中并经影像学确诊急性基底动脉完全性闭塞;③在发病24 h内进行血管内治疗。排除标准:①发病前改良Rankin量表(mRS)评分>2分;②影像学证实有颅内出血或蛛网膜下腔出血;③妊娠或哺乳期妇女;④对芹菜或丁苯酞过敏;⑤合并严重心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍者;⑥临床治疗信息及影像资料缺失。本研究已在中国临床试验注册中心注册

(http://www.chictr.org.cn,注册号:ChiCTR1800014759)。研究方案获得陆军军医大学第二附属医院及各参研单位医学伦理委员会批准,获得患者或其授权人的知情同意。

1.2 资料收集

入院基线资料收集包括人口学特征(年龄、性别),卒中危险因素(高血压、高脂血症、糖尿病、心房纤颤、吸烟等),实验室检查(血常规、肝肾功能等),基底动脉闭塞确诊方式及时间、影像学特征、卒中病因TOAST分型(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment,TOAST)[13];基线卒中严重程度采用美国国立卒中研究院量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估;早期缺血性改变采用后循环Alberta卒中项目早期CT评分(posterior circulation Alberta stroke program early CT score, pc-ASPECTS)[14],总分10分,分值越低,早期缺血改变越明显;侧支循环评分采用美国介入和治疗神经放射学学会/介入放射学学会(The American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology collateral score, ASTIN/SIR)分级量表[15],2~4级为侧支循环良好。

1.3 分组及治疗方法

依据是否联用丁苯酞,分为丁苯酞组和对照组。

对照组:符合静脉溶栓治疗标准的患者,预先接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)或尿激酶静脉溶栓治疗,并桥接血管内治疗。血管内治疗方法包括当前指南推荐的常见治疗方式,主要包括可回收支架机械取栓、动脉溶栓、血栓抽吸、球囊扩张、支架置入或进行联用,以最大可能实现血流成功再灌注。

丁苯酞组:在对照组的基础上加用丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20100041)或者丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,国药准字H20050299)。丁苯酞氯化钠注射液的给药方式:术后24 h内给药,2次/d,每次25 mg,连用14 d。丁苯酞软胶囊口服给药:1次2粒(0.2 g),3次/d,连用20 d。

1.4 有效性指标

①90 d功能预后评估:采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale,mRS)评分,0~6分,分值越高,预后越差,6分为死亡,90 d mRS≤3分定义为良好功能预后。②血流再灌注评估:以血管内治疗最后影像进行评估,采用改良脑梗死溶栓实验(modified Thrombolysis in Cerebral Infarction,mTICI)血流分级评分标准[16],0分代表无血流灌注,3级代表完全恢复血流灌注,2b~3级定义为血流成功再灌注。

1.5 安全性指标

①术后48 h症状性颅内出血采用海德堡分型标准[17]:依据影像学特征的标准,包括局限于梗死区域的脑实质出血、梗死区域外脑实质出血或颅内-颅外出血,伴随NIHSS总分较恶化前增加≥4分或有一条目增加≥2分或需要气管插管、去骨瓣减压术等手术治疗。②90 d病亡率:全因死亡率。

1.6 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料用中位数和四分位间距[$M(P_{25},P_{75})$]描述,组间比较采用Mann-Whitney U检验,计数资料采用频数、百分比表示,组间比较采用χ^2检验。缺失值的处理方法,基线资料的缺失值采用多重填补法。90 d mRS评分的缺失值采用最差情况的演示分析,即确认患者未死亡者评为5分,患者生存状态未知者给予6分。有效性及安全性指标的分析,采用χ^2检验比较。使用二元Logistic回归模型探讨丁苯酞与90 d功能预后、sICH发生率及90 d病死率的相关性,并校正年龄、血压、发病到穿刺时间、mTICI血流分级、糖尿病、基线NIHSS评分、ASTIN/SIR侧支循环分级、基线pc-ASPECTS评分、闭塞部位9个混杂因素。检验水准设定为$\alpha=0.05$。

2 结果

本研究共筛选入组645例患者,年龄64(56,73)岁,男性481例(74.6%),静脉溶栓118例(18.3%),基线NIHSS评分27(17,33)分,ASTIN/SIR侧支循环分级2~4级256例(39.7%),基线pc-ASPECTS评分8(7,9)分,TOAST分型大动脉粥样硬化416例(64.5%),心源性栓塞173例(26.8%)。

2.1 丁苯酞组和对照组基线资料比较

645例患者中,丁苯酞组和对照组分别为232例(36.0%)和413例(64.0%)。丁苯酞组基线NIHSS评分($P<0.001$)、入院收缩压($P=0.045$)相较对照组差异有统计学意义,其他因素组间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 丁苯酞组与对照组有效性及安全性比较

有效性分析:丁苯酞组90 d良好功能预后比例显著高于对照组(39.2% *vs* 28.1%,$\chi^2=8.524$,$P=0.005$),两组90 d mRS分布情况见图1。两组血管内治疗成功再灌注(mTICI 2b~3)比例差异无统计学意义(79.3% *vs* 81.4%,$\chi^2=0.398$,$P=0.535$)。安全性分析:丁苯酞组48 h内sICH发生率(1.7% *vs* 10.2%,$\chi^2=15.965$,$P<0.001$)和90 d病死率(34.1% *vs* 52.8%,$\chi^2=20.983$,$P<0.001$)均显著低于对照组(表2)。

表 1 丁苯酞组和对照组人口统计学和临床基线资料特征

基线资料	合计(n=645)	丁苯酞组(n=232)	对照组(n=413)	χ^2/Z 值	P 值
人口统计学					
年龄/岁[$M(P_{25},P_{75})$]	64(56,73)	64(56,73)	64(56,73)	0.538	0.590
男性[例数/总例数(%)]	481/645(74.6)	168/232(72.4)	313/413(75.8)	0.891	0.348
既往史[例数/总例数(%)]					
高血压	449/645(69.6)	162/232(69.8)	287/413(69.5)	0.008	1.000
高脂血症	214/645(33.2)	83/232(35.8)	131/413(31.7)	1.103	0.297
糖尿病	147/645(22.8)	52/232(22.4)	95/413(23.0)	0.029	0.922
吸烟	235/645(36.4)	79/232(34.1)	156/413(37.8)	0.888	0.350
缺血性脑卒中	138/645(21.4)	47/232(20.3)	91/413(22.0)	0.273	0.618
房颤	136/645(21.1)	48/232(20.7)	88/413(21.3)	0.034	0.920
基线 NIHSS 评分/分[$M(P_{25},P_{75})$]	27(17,33)	24(14,32)	28(18,34)	−3.691	<0.001
基线 pc-ASPECTS 评分/分[$M(P_{25},P_{75})$]	8(7,9)	8(7,9)	8(7,9)	−1.367	0.172
入院时收缩压/mmHg[$M(P_{25},P_{75})$]	150(134,166)	148(130,162)	150(135,170)	−2.000	0.045
血糖/mmol·L^{-1}[$M(P_{25},P_{75})$]	7.4(6.1,9.7)	7.2(6.2,9.2)	7.5(6.1,9.9)	−0.741	0.459
TOAST 分型[例数/总例数(%)]					
大动脉粥样硬化	416/645(64.5)	152/232(65.5)	264/413(63.9)	0.840	0.840
心源性栓塞	173/645(26.8)	62/232(26.7)	111/413(26.9)		
其他原因	19/645(2.9)	5/232(2.2)	14/413(3.4)		
不明原因型	37/645(5.7)	37/232(5.6)	24/413(5.8)		
治疗概况					
发病到穿刺时间/min[$M(P_{25},P_{75})$]	328(222,493)	330(215,530)	327(222,480)	−0.880	0.379
发病到再通时间/min[$M(P_{25},P_{75})$]	441(328,627)	440(336,670)	442(324,609)	−1.229	0.219
穿刺到再通时间/min[$M(P_{25},P_{75})$]	105(71,151)	107(71,155)	103(71,144)	−0.671	0.502
麻醉方式(全麻)[例数/总例数(%)]	257/637(40.3)	92/230(40.0)	165/407(40.5)	0.018	0.933
静脉溶栓[例数/总例数(%)]	118/645(18.3)	45/232(19.4)	73/413(17.7)	0.294	0.597
梗死部位[例数/总例数(%)]					
基底动脉末段	207/645(32.1)	73/232(31.5)	134/413(32.4)	3.092	0.543
基底动脉中段	194/645(30.1)	79/232(34.1)	115/413(27.8)		
基底动脉近段	107/645(16.6)	36/232(15.5)	71/413(17.2)		
椎动脉 V4 段	122/645(18.9)	39/232(16.8)	83/413(20.1)		
大脑后动脉	15/645(2.3)	5/232(2.2)	10/413(2.4)		
ASTIN/SIR 侧支循环分级[例(%)]					
0~1	380/645(60.3)	132/232(56.9)	257/413(62.2)	1.764	0.208
2~4	256/645(39.7)	100/232(43.1)	156/413(37.8)		

2.3 二元 Logistic 回归分析

分别以 90 d mRS(0~3 *vs* 4~6)、sICH、90 d 病死率为因变量,校正年龄、血压、发病到穿刺时间、mTICI 血流分级、糖尿病、基线 NIHSS 评分、基线 pc-ASPECTS 评分、ASTIN/SIR 侧支循环分级、闭塞部位因素后,Logistic 回归分析表明丁苯酞是 90 d 良好功能预后(OR: 1.646,95%CI: 1.091~2.483,P=0.018)、降低 sICH 发生率(OR: 0.163,95%CI: 0.057~0.467,P=0.001)和 90 d 病死率(OR: 0.413,95%CI: 0.275~0.621,P<0.001)的独立保护因素(表 3)。

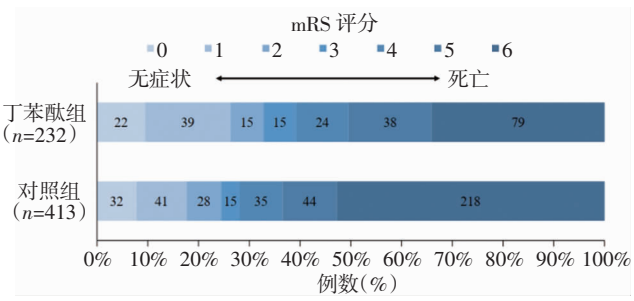


图 1 两组基底动脉闭塞患者 90 d mRS 分布情况

表 2 丁苯酞组和对照组有效性和安全性分析[例(%)]

项目	合计(n=645)	丁苯酞组(n=232)	对照组(n=413)	χ^2 值	P 值
有效性					
90 d mRS 评分(0~3)	207/645(32.1)	91/232(39.2)	116/413(28.1)	8.454	0.005
mTICI 血流分级(2b~3)	520/645(80.6)	184/232(79.3)	336/413(81.4)	0.398	0.535
安全性					
sICH	45/635(7.1)	4/232(1.7)	41/403(10.2)	15.965	<0.001
90 d 病死率	297/645(46.0)	79/232(34.1)	218/413(52.8)	20.983	<0.001

表 3 联用丁苯酞 90 d mRS、sICH、90 d 病死率的二元 Logistic 回归分析

因变量	B 值	SE	$Wald$ 值	OR 值	95%CI	P 值
90 d mRS(0~3 *vs* 4~6)	0.498	0.210	5.641	1.646	1.091~2.483	0.018
sICH	−1.816	0.538	11.402	0.163	0.057~0.467	0.001
90 d 病死率	−0.884	0.208	18.114	0.413	0.275~0.621	<0.001

3 讨论

本研究重点探讨急性基底动脉闭塞早期血管内治疗联用丁苯酞的有效性及安全性。结果表明:联用丁苯酞治疗是患者 90 d 良好功能预后、降低 sICH 发生率及 90 d 病死率的独立保护因素。

急性颅内大血管闭塞是导致脑卒中致死致残的最常见类型,血管内治疗已成为实现闭塞血管再通的一线治疗方式。随着材料科学及技术理念的更新,当前无论是前循环还是后循环颅内大血管闭塞都可以实现高比例的血管内治疗再通。然而,高比例的再通并未能有效转化为高比例的功能获益,再灌注损伤成为影响患者不良预后的重要原因。因此,早期加入脑保护策略,对抢救缺血半暗带,改善再通患者预后有着重要的临床意义[18]。在脑保护药物研究方面,几乎所有的脑保护药如 PSD95 的抑制剂 NA-1、氧自由基清除剂 NXY-059、淋巴细胞抑制剂芬戈莫德等在临床研究中均宣告失败[19]。可能归因于既往研究大多在血管未开通的情形下进行脑保护用药,脑保护药往往难以发挥保护作用。

本研究在急性基底动脉闭塞患者血管再通基础上采用丁苯酞进行脑保护治疗,结果表明:丁苯酞治疗组 90 d 良好功能预后比例(39.2%)显著高于仅接受标准治疗的患者(28.1%),提示丁苯酞具有提高患者良好功能预后作用。丁苯酞是从芹菜种子中提取、由我国自主研发合成的一种消旋体化合物,主要活性成分为 DL-3-正丁基苯酞[20]。丁苯酞改善患者功能预后主要可能通过以下几种方式:①保护线粒体。在大血管闭塞性卒中急性期,丁苯酞主要靠保护线粒体功能发挥脑保护作用。动物实验表明丁苯酞可提高线粒体 Na^+/K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}-ATP 酶的活性,参与物质运输,维持线粒体细胞膜电位,防止线粒体肿胀[21]。同时在缺血性卒中发生后,NBP 可抑制线粒体细胞色素 C 的释放,增强线粒体复合体Ⅳ(细胞色素 C 氧化酶)的水平,调节线粒体氧化还原发挥反应[22]。②改善侧支循环。丁苯酞可保护血管内皮细胞,增加微血管灌注。CHONG 等[23]发现丁苯酞可增加脑血管内皮细胞一氧化氮(NO)和前列环素(PGI2)等扩血管因子的表达,发挥抗血小板聚集和扩血管作用。ZHAO 等[11]研究发现丁苯酞可显著提高颅内缺血病灶血管内皮祖细胞的水平,促进血管再生。TANG 等[24]发现丁苯酞可显著增加血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子水平,促进急性脑卒中患者缺血半暗带微血管形成和侧支循环恢复。③抗氧化及抗炎作用。CHEN[25]等研究发现丁苯酞可通过提高超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛和活性氧水平,减轻毛细微血管的氧化损伤。ZHANG 等[26]发现丁苯酞可显著降低急性脑梗死患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超敏 C 反应蛋白水平,通过抑制炎症反应改善患者预后。

本研究还发现丁苯酞可降低 sICH 发生率,丁苯酞组 sICH 率仅为 1.7%,比 PALLESEN 等[14]研究报道中基底动脉闭塞行 EVT 治疗的 sICH(4%)发生率更低。这可能与丁苯酞对血脑屏障保护作用有关。sICH 发生机制主要是多种病理进程导致的血脑屏障破坏。一方面缺血再灌注早期,活性氧显著增加,可通过损伤的内皮细胞、星形胶质细胞、平滑肌细胞而损伤神经血管单位,导致血脑屏障通透性增加。相关研究提示丁苯酞可通过清除自由基,提高细胞对氧化应激所介导的细胞毒性的耐受能力,保护血管内皮细胞进而发挥保护血脑屏障的作用[25, 27]。另一方面,基质金属蛋白酶

(MMPs)功能的失调可破坏血脑屏障的完整性,导致sICH的发生。有研究显示丁苯酞可降低MMP-9、MMP-2的表达,阻断细胞外基质基底膜的降解,减轻炎症反应对血管内皮细胞的损伤,保护血脑屏障[28]。

本研究还观察到丁苯酞使用后病死率降低,可能与丁苯酞的脑保护及减少sICH的发生相关。后循环大血管闭塞脑损伤机制复杂,涉及到神经血管单元的损害。丁苯酞作为一个多靶点药物,对神经元本身及血管内皮细胞等都表现出了较好的保护作用。因此,丁苯酞有望成为最有潜力的脑保护药物之一。

综上所述,本研究表明早期血管内治疗联用丁苯酞可显著改善急性基底动脉闭塞患者的90 d功能预后,降低sICH风险及病死率。本研究为非随机对照研究,可能存在选择性偏倚;另外,未纳入血栓长度等可能与预后相关的因素。为进一步探讨丁苯酞的脑保护作用,尚需进行前瞻性随机对照研究来排除过多的混杂因素。

参考文献:

[1] HETTS S W. Diving into a shallow pool: endovascular treatment for basilar artery occlusion[J]. Radiology, 2019, 291(3): 738-739. DOI: 10.1148/radiol.2019190375.

[2] 刘新峰, 刘鸣, 崔丽英. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.005.
LIU X F, LIU M, CUI L Y. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 683-691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.005.

[3] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.

[4] VILLRINGER K, ZIMNY S, GALINOVIC I, *et al*. The association between recanalization, collateral flow, and reperfusion in acute stroke patients: a dynamic susceptibility contrast MRI study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1147. DOI: 10.3389/fneur.2019.01147.

[5] CHENG X, WANG H, LIU C, *et al*. Dl-3-n-butylphthalide promotes remyelination process in cerebral white matter in rats subjected to ischemic stroke[J]. Brain Res, 2019, 1717: 167-175. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.03.017.

[6] LI F, MA Q, ZHAO H, *et al*. L-3-n-Butylphthalide reduces ischemic stroke injury and increases M2 microglial polarization[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(6): 1995-2003. DOI: 10.1007/s11011-018-0307-2.

[7] SUN Y, CHENG X, WANG H, *et al*. Dl-3-n-butylphthalide promotes neuroplasticity and motor recovery in stroke rats[J]. Behav Brain Res, 2017, 329: 67-74. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.04.039.

[8] YIN W, LAN L, HUANG Z, *et al*. Discovery of a ring-opened derivative of 3-n-butylphthalide bearing NO/H_2S-donating moieties as a potential anti-ischemic stroke agent[J]. Eur J Med Chem, 2016, 115: 369-380. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.044.

[9] WANG S, MA F, HUANG L, *et al*. Dl-3-n-butylphthalide (NBP): a promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(5): 338-347. DOI: 10.2174/1871527317666180612125843.

[10] ZHANG C, ZHAO S, ZANG Y, *et al*. The efficacy and safety of dl-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: a randomized controlled STROBE study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30): e7257. DOI: 10.1097/md.0000000000007257.

[11] ZHAO H, YUN W, ZHANG Q, *et al*. Mobilization of circulating endothelial progenitor cells by dl-3-n-butylphthalide in acute ischemic stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(4): 752-760. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.018.

[12] 黄菲虹,肖露露,李顺,等. 丁苯酞氯化钠注射液联合介入治疗急性前循环大血管闭塞性卒中患者的疗效观察[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(7): 555-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.07.007.
HUANG F H, XIAO L L, LI S, *et al*. The effect of butylphthalide injection combined with interventional therapy on patients with acute anterior circulation large vessel occlusive stroke[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(7): 555-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.07.007.

[13] ADAMS H P, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, *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.

[14] PALLESEN L P, GERBER J, DZIALOWSKI I, *et al*. Diagnostic and prognostic impact of pc-ASPECTS applied to perfusion CT in the basilar artery international cooperation study[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(3): 384-389. DOI: 10.1111/jon.12130.

[15] SINGER O C, BERKEFELD J, NOLTE C H, *et al*. Collateral vessels in proximal middle cerebral artery occlusion: the ENDOSTROKE study [J]. Radiology, 2015, 274(3): 851-858. DOI: 10.1148/radiol.14140951.

[16] DARGAZANLI C, FAHED R, BLANC R, *et al*. Modified thrombolysis in cerebral infarction 2C/thrombolysis in cerebral infarction 3 reperfusion should be the aim of mechanical thrombectomy: insights from the ASTER trial (contact aspiration versus stent retriever for successful revascularization) [J]. Stroke, 2018, 49(5): 1189-1196. DOI: 10.1161/strokeaha.118.020700.

[17] VON KUMMER R, BRODERICK J P, CAMPBELL B C, *et al*. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy[J]. Stroke, 2015, 46(10): 2981-2986. DOI: 10.1161/strokeaha.115.010049.

[18] KARSY M, BROCK A, GUAN J, *et al*. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke[J]. Neurosurg Focus, 2017, 42(4): E3. DOI: 10.3171/2017.1.focus16522.

[19] CHAMORRO Á, DIRNAGL U, URRA X, *et al*. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 869-881. DOI: 10.1016/s1474-4422(16)00114-9.

[20] CHEN X Q, QIU K, LIU H, *et al*. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000289.

[21] YAN R Y, WANG S J, YAO G T, *et al*. The protective effect and its mechanism of 3-n-butylphthalide pretreatment on cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(22): 5275-5282. DOI: 10.26355/eurrev_201711_13852.

[22] DIAO X, DENG P, XIE C, *et al*. Metabolism and pharmacokinetics of 3-n-butylphthalide (NBP) in humans: the role of cytochrome P450s and alcohol dehydrogenase in biotransformation[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(2): 430-444. DOI: 10.1124/dmd.112.049684.

[23] CHONG Z Z, FENG Y P. Effects of dl-3-n-butylphthalide on production of TXB2 and 6-keto-PGF_1 alpha in rat brain during focal cerebral ischemia and reperfusion[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1997, 18(6): 505-508.

[24] TANG S C, LUO C J, ZHANG K H, *et al*. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4431-4436.

[25] CHEN N, ZHOU Z, LI J, *et al*. 3-n-butylphthalide exerts neuroprotective effects by enhancing anti-oxidation and attenuating mitochondrial dysfunction in an *in vitro* model of ischemic stroke[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 4261-4271. DOI: 10.2147/dddt.s189472.

[26] ZHANG X L, DONG Y T, LIU Y, *et al*. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and hypersensitive C-reactive protein levels in acute cerebral infarction[J]. Brain Behav, 2019, 9(12): e01469. DOI: 10.1002/brb3.1469.

[27] LAN Z, XU X, XU W, *et al*. Discovery of 3-n-butyl-2, 3-dihydro-1H-isoindol-1-one as a potential anti-ischemic stroke agent[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3377-3391. DOI: 10.2147/dddt.s84731.

[28] 李凤, 杨璟, 王攀, 等. 丁苯酞对进展性脑梗死患者血清 MMP-9、MMP-2 及神经功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(8): 477-481.
LI F, YANG J, WANG P, *et al*. Effects of butylphthalide on levels of serum MMP-9, MMP-2 and neurological function in patients with progressive infarction[J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2019, 38(8): 477-481.

(**收稿**:2020-08-07;**修回**:2020-08-26)

(编辑 吴培红)