

· 脑血管疾病 ·

# dl-3-正丁基苯酞软胶囊与阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲双模拟对照研究

崔丽英 李舜伟 张微微 彭国光 何俐 樊东升 沈扬 王拥军  
高旭光 贾建平 曾进胜 徐恩 李承晏 贺佳

**【摘要】** 目的 观察国家一类新药正丁基苯酞(NBP)治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性。方法 在使用复方丹参静脉点滴的基础上,对 197 例首次发作 72 h 以内,NIHSS 评分在 5~25 分的颈内动脉系统急性脑梗死患者进行多中心、随机、双盲、阿司匹林对照研究,分为 NBP 治疗组和阿司匹林对照治疗组。结果 总有效率(基本痊愈+显著进步)NBP 组为 74.7%,阿司匹林组为 60.9% (CMH 检验值为 4.0,  $P=0.047$ ); NIHSS 总分、总评分差值、Barthel 指数在治疗后第 11 天和第 21 天改善的程度明显优于对照组。两组治疗后血常规和血液生化指标变化无统计学意义。NBP 的主要不良反应是氨基转移酶升高,以天冬氨酸氨基转移酶轻度升高为主,两组的异常率分别为 4.34% 和 0。结论 NBP 对缺血性脑卒中的急性期治疗有效,临床应用安全。

**【关键词】** 脑血管意外; 脑缺血; 苯呋喃类; 随机对照试验

**Effects of dl-3-butylphthalide soft capsules on treatment of acute ischemic stroke: multi-center, randomized, double-blind, double-dummy and aspirin-control study** CUI Li-ying\*, LI Shun-wei, ZHANG Wei-wei, PENG Guo-guang, HE Li, FAN Dong-sheng, SHEN Yang, WANG Yong-jun, GAO Xu-guang, JIA Jian-ping, ZENG Jin-sheng, XU En, LI Cheng-yan, HE Jia. \*Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China  
Corresponding author: CUI Li-ying, Email: pumchcly@yahoo.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To assess the efficacy and safety of dl-3-butylphthalide on the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** A total of 197 patients who were in the period of 72 hours of first attack of ischemic stroke of internal carotid artery with NIHSS from 5 to 25 scores were enrolled in this multi-center, randomized, double-blind and aspirin-control study. Compound "Dan Shen" was used as a baseline therapy. **Results** Basical recovery plus significant improvement was seen in 74.7% of the patients in dl-3-butylphthalide group and 60.9% in aspirin group (CMH value 4.0,  $P=0.047$ ); There was a significant improvement for dl-3-butylphthalide group regarding NIHSS total score, total score difference value and Barthel index on the day 11th and 21st after treatment compared with control group. The main adverse reaction of dl-3-butylphthalide was increased aminotransferase and mainly the slight increase of aspartate aminotransferase, by 4.34% and 0 respectively. **Conclusion** dl-3-butylphthalide should be regarded as an effective and safe treatment for ischemic stroke and a treatment without severe side effects.

**【Key words】** Cerebrovascular accident; Brain ischemia; Benzofurans; Randomized controlled trials

dl-3-正丁基苯酞(butylphthalide 或 dinbente, 商

品名称为恩必普, NBP)软胶囊是由中国医学科学院药物研究所与石药集团共同研制、生产的国家一类新药。其左旋体存在于芹菜籽挥发油中,但含量极低。多年的动物实验研究证明, NBP 可以增加缺血区脑血流量和改善脑缺血区微循环; 保护线粒体功能, 改善全脑缺血后脑的能量代谢; 缩小局灶性脑缺血后的脑梗死面积; 减轻神经功能损伤的程度等, 对缺血性脑卒中具有较强的治疗作用<sup>[1-7]</sup>。该药历时 10 余年完成了 I 期耐受性研究、II 期预试验、II 期和 III 期临床研究。作为我国第 3 个化学合成一类新

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科(崔丽英、李舜伟); 北京军区总医院神经内科(张微微); 重庆医科大学第一附属医院神经内科(彭国光); 四川大学华西医院神经内科(何俐); 北京大学第三医院神经内科(樊东升、沈扬); 首都医科大学附属天坛医院神经内科(王拥军); 北京大学人民医院神经内科(高旭光); 首都医科大学宣武医院神经内科(贾建平); 中山医科大学第一附属医院神经内科(曾进胜); 广州医学院第二附属医院神经内科(徐恩); 武汉大学人民医院神经内科(李承晏); 上海第二军医大学卫生统计学教研室(贺佳)

通信作者: 崔丽英, Email: pumchcly@yahoo.com.cn

药,按照国家食品药品监督管理局(SFDA)的要求,由石药集团恩必普药业组织Ⅳ期临床研究。现将Ⅳ期临床中多中心、随机对照、双盲双模拟、阿司匹林对照研究部分报道如下。

## 资料和方法

### 一、研究对象和排除标准

**入选标准:**发病年龄 40 ~ 75 岁,首次发病时间在 72 h 以内的急性颈内动脉系统脑梗死;按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能进行评分在 5 ~ 25 之间;经头颅 CT 证实有脑梗死并排除脑出血;受试者无意识障碍、检查合作及吞咽功能正常;全部受试者均自愿参加试验并签署书面知情同意书,本研究由中国医学科学院北京协和医院伦理委员会批准。

**排除标准:**伴有意识障碍的缺血性脑卒中;有血管性痴呆患者;假性延髓性麻痹伴吞咽困难者;有严重心、肺疾患者;严重影响药物吸收的胃肠疾患者;有精神症状无法合作者;过敏体质患者,包括有复方丹参注射液过敏史或芹菜过敏史者;孕妇及哺乳期患者。

### 二、研究方法

1. 试验设计:多中心、随机、双盲双模拟、阿司匹林对照研究,根据 SFDA 对丁基苯酞应用的要求选择基础药。参照 SFDA 对Ⅱ期临床样本量的设计,计划入选符合标准的受试者 100 对。

2. 药品及给药方法:(1)A 组:NBP, 100 mg/粒, 200 mg/次, 3 次/d, 餐前 30 min 服用,由石家庄制药集团有限公司提供(批号:030812)。阿司匹林空白片,早餐后 1 h 内服用 3 片,疗程 20 d。(2)B 组:阿司匹林对照治疗, 50 mg/片, 3 片/次, 早餐后 1 h 内服用,山西医科大学制药厂生产(批号:20021101)。餐前 30 min 服用 NBP 空白软胶囊 2 粒, 3 次/d。(3)基础药:复方丹参注射液,规格 2 ml/支,由北京双鹤药业有限公司生产(批号:030801)。复方丹参注射液 16 ml + 0.9% 生理盐水 500 ml,每日静脉点滴 1 次,连续 14 d。

NBP 空白胶囊和阿司匹林空白片在外观、装量、包装、剂型、批号及用法与试验药物完全一致,均由申办者提供,并按随机表编盲,装瓶,瓶签注明以下内容:药品编号、瓶内药物数量、用法、贮存条件和药物提供者及“临床研究用”字样。

3. 禁用药或合并用药:受试者入组后,禁用本方案规定以外的其他所有治疗急性脑梗死的药物,但

可合并原用降糖药、降血脂药、降血压药(尼莫地平 and 尼群地平禁用)、降颅内压药及用于治疗伴发疾病的抗生素等,对合并用药情况详细记录。

4. 试验方法与操作:符合入选标准的患者或指定代理人在签署知情同意后进入本研究,按入组先后分配随机表的研究编号入组。研究者记录受试者基本资料和病史,对其进行体检、既往病史评分、伴发病评分及 NIHSS 用药前神经功能缺失评分和生活能力状态分级。同时进行 CT、心电图、X 线片、血常规、尿常规、便常规和血液生化学等检查。在治疗后第 11、21 天对受试者进行了 NIHSS 和 Barthel 指数评分,并对部分受试者第 90 天 Barthel 指数进行了评分,观察并记录不良事件并及时做出评价和处理。对不良反应进行追踪,直至消失。

5. 剔除标准:违背入选和(或)排除标准、入组后未用药或退出试验前无任何随访和(或)不良事件记录。

6. 统计学分析:由 WHO/TDR 临床资料管理中心——上海第二军医大学卫生统计学教研室完成。可比性分析主要采用  $\chi^2$ ,  $t$  检验或非参数统计方法。有效性分析采用控制中心效应的 CMH 方法比较疗效,评分采用  $t$  检验或非参数检验分析。安全性分析采用 Fisher 确切概率法;假设检验采用双侧检验,取  $\alpha = 0.05$ , 统计分析软件采用 SAS 8.2。

## 结 果

1. 依从性分析:共入组病例 194 例,其中 A 组 95 例,脱落 3 例,剔除 5 例,脱落率 3.33%, B 组共计收集病例 99 例,脱落 2 例,剔除 5 例,脱落率 2.13%,两组脱落率用 Fisher 确切概率比较,差异无统计学意义( $P = 0.708$ )。脱落和剔除病例根据用药、随访等不同情况进入相应的统计数据集。

2. 受试者的均衡性检验:对入组时两组受试者基础数据——年龄、性别、既往史评分、伴发病评分、NIHSS 总评分和 Barthel 指数进行均衡性检验,差异均无统计学意义(表 1)。

3. 疗效评定:完成完整病例 179 例, NBP 组 87 例,阿司匹林组 92 例。NBP 和阿司匹林组治疗后第 11 天和第 21 天组间 NIHSS 总评分、NIHSS 总评分差值、Barthel 指数比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), NBP 组均优于阿司匹林组。两组治疗后第 90 天 Barthel 指数比较差异没有统计学意义(表 2, 3)。A、B 二组治疗后第 11 天有效率分别为 59.8% 和 42.4%;第 21 天有效率分别为 74.7% 和 60.9%,

表 1 两组基础数据的情况及比较——FAS 集

分组	总例数	男(例)	女(例)	年龄(岁)	病程(h)	既往史评分	伴发病评分
A	90	57	33	63.4 ± 10.4	36.4 ± 21.9	7.06 ± 3.00	7.62 ± 5.36
B	94	60	34	64.2 ± 9.8	39.4 ± 21.8	6.86 ± 2.91	7.72 ± 5.45
统计量				0.5	0.9	0.5	0.1
P 值		1.00		0.615	0.356	0.646	0.897

注:两组性别比较用 Fisher 确切概率计算;计量正态资料的两组比较用 *t* 检验,统计量为 *t* 值;非正态资料采用 Wilcoxon 秩和检验方法,统计量为 *z* 值,后表同;FAS 集:全分析集,包括所有随机化入组的病例,而且至少服过 1 次药物,并有至少 1 次的随访记录者,其缺失的主要疗效指标用 LOCF(last observation carry forward)方法估计

表 2 两组治疗前后 NIHSS 总评分及总评分差值比较——PPS 集

分组	例数	治疗前总评分	第 11 天总评分	第 21 天总评分	第 11 天总评分差值	第 21 天总评分差值
A	87	9.38 ± 2.33	4.87 ± 3.51	3.40 ± 3.61	4.51 ± 2.48	5.98 ± 2.78
B	92	9.53 ± 2.08	5.97 ± 3.43	4.57 ± 3.66	3.57 ± 2.83	4.97 ± 3.07
统计量		0.47	2.36	2.30	2.38	2.38
P 值		0.642	0.019	0.022	0.017	0.017

注:PPS 集:符合方案集,这是 FAS 总体的子集合,包括所有完成研究的完整病例。其缺失的主要疗效指标用 LOCF 方法估计,下表同

表 3 两组治疗前后 Barthel 指数比较——PPS 集

分组	例数	治疗前	治疗第 11 天	治疗第 21 天	治疗第 90 天
A	87	49.25 ± 21.76	69.48 ± 26.39	79.31 ± 24.77	89.14 ± 17.80
B	92	44.51 ± 21.73	59.24 ± 27.13	68.32 ± 28.04	83.96 ± 19.18
统计量		1.46	2.40	2.29	1.04
P 值		0.147	0.017	0.023	0.302

表 4 两组治疗后临床疗效评价情况及比较(例)——PPS 集

分组	总例数	第 11 天					第 21 天						
		基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	有效率(%)	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	有效率(%)
A	87	3	49	23	12	0	59.8	16	49	16	5	1	74.7
B	92	2	37	34	16	3	42.4	10	46	26	6	4	60.9
统计量				4.6			6.1			4.0			4.0
P 值				0.032			0.014			0.047			0.047

注:有效率=(基本痊愈+显著进步)/总例数×100%;基本痊愈:功能缺损评分减少 91%~100%;显著进步:功能缺损评分减少 46%~90%;进步:功能缺损评分减少 18%~45%;无变化:功能缺损评分减少或增加在 17%以内;恶化:功能缺损评分增加 18%以上<sup>[8]</sup>;用控制中心效应的 CMH 检验;以上结果的 FAS 集与 PPS 集统计结果一致,P 值均小于 0.05

差异具有统计学意义(表 4)。

4. 安全性分析:对两组治疗前后的血常规和血液生化指标进行了分析。两组治疗前后红细胞总数、血红蛋白、白细胞总数、血小板计数、血糖、总胆固醇、甘油三酯等组间均没有统计学意义。

NBP 组不良反应总发生率为 8.89%(氨基转移酶升高 75%、尿素氮升高 12.5%、幻视 12.5%),阿司匹林组不良反应总发生率为 8.42%(尿素氮升高 50%、足背红斑 12.5%、肝功能异常 12.5%、血清肌酐升高 12.5%、血糖升高 12.5%)。两组不良反应发生率比较差异用 Fisher 确切概率计算无统计学意义( $P=0.773$ )。

对肝功能异常的病例进行分析:肝功能异常主万方数据

要表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)的增高,A 组异常率为 6.59%(6 例),83.3%(5 例)的病例异常值未高于正常值的 2 倍,B 组异常率为 1.05%,增高均在正常值的 1.5 倍以内。两组差异用 Fisher 确切概率计算无统计学意义( $P=0.065$ )。天冬氨酸氨基转移酶(AST)A 组异常率为 4.34%,B 组异常率为 0,两组差异有统计学意义( $P=0.034$ )。即 A 组可引起 AST 的增高。

### 讨 论

NBP 经多年的动物实验研究证明对急性缺血性脑卒中有独特的治疗作用,而且其 I、II、III 期临床研究结果表明了该药对急性缺血性脑卒中疗效显

著,具有良好的安全性<sup>[9-11]</sup>。目前在缺血性脑血管病急性期治疗方面的药物非常有限,国内外循证医学证实有效的口服药物只有阿司匹林和氯吡格雷。本研究的目的是比较 NBP 和阿司匹林在治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性。

本组疗效评价采用的是国际公认的 NIHSS 和 Barthel 指数评分,符合 PPS 集的病例共 179 例,NBP 组 87 例,阿司匹林组 92 例。两组治疗后第 11 天和第 21 天组 NIHSS 评分有明显的改善,NBP 组优于阿司匹林组。治疗 21 d 的有效率 NBP 组为 74.7%,阿司匹林组为 60.9%,前者明显优于后者。Barthel 指数评分在治疗后第 11 和 21 天,NBP 组也优于阿司匹林组,90 d 两组比较,差异没有统计学意义,可能与未作为主要观察指标,跟踪到 90 d 的病例样本量较少有关(分别为 35 和 48 例)。以上结果说明 NBP 对神经系统的功能恢复起到了积极的作用。

关于 NBP 副作用的研究,Ⅲ期临床研究发现 ALT 升高占 17.5%<sup>[10]</sup>。基于Ⅳ期尚未发表的每日 3 次给药与 4 次给药的疗效接近和副作用明显降低的结果,本研究 NBP 的剂量为 200 mg,每日 3 次。肝脏氨基转移酶异常的发生率明显降低。ALT 和 AST 的异常率分别 6.59% 和 4.34%,均以轻、中度升高为主,无超过正常值 3 倍的病例,大部分在 2 倍以内,停药后可逐渐恢复至正常。对血常规和其他血液的生化指标无明显影响。

总之,本结果表明 NBP 软胶囊对急性缺血性脑卒中的治疗是有效和安全的,NBP 可用于急性缺血性脑卒中的治疗,为由于胃肠道疾病而不能使用阿司匹林的患者提供了可选择的药物。

志谢 感谢北京协和医院临床药理基地主任单渊东教授给予的帮助

参 考 文 献

- [1] 冯亦璞,孙亚丁,陈宝泰,等. 小鼠缺血后的能量代谢改变和药物作用. 药理学报, 1989, 24:89-93.
- [2] 冯亦璞,胡盾,张丽英. 丁基苯酚对小鼠全脑缺血的保护作用. 药理学报, 1995, 30:741-745.
- [3] 熊杰,冯亦璞. 丁基苯酚对线粒体呼吸链复合酶活性的影响. 药理学报, 1999, 34:241-245.
- [4] 林建峰,冯亦璞. 丁基苯酚对局部脑缺血大鼠神经元迟发性损伤及细胞内钙的影响. 药理学报, 1996, 31:166-170.
- [5] 阎超华,张均田,冯亦璞. 丁基苯酚正常及局部脑缺血大鼠纹状体脑血流的影响. 中国药理学与毒理学杂志, 1998, 12:36-39.
- [6] 刘小光,冯亦璞. 丁基苯酚对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的影响. 药理学报, 1995, 30:896-903.
- [7] 熊杰,冯亦璞. 丁基苯酚对大鼠缺血再灌注 hsp70mRNA 和 c-fos 时相表达的影响. 药理学报, 1998, 33:401-406.
- [8] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995). 中华神经科杂志, 1996, 29:381-383.
- [9] 崔丽英,李舜伟,吕传真,等. 恩比普软胶囊治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心开放临床研究. 中国脑血管病杂志, 2005, 2:112-115.
- [10] 崔丽英,刘秀琴,朱以诚,等. dl-正丁基苯酚治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究. 中华神经科杂志, 2005, 38:251-254.
- [11] 崔丽英,李舜伟. dl-3-正丁基苯酚治疗急性缺血性脑卒中:随机双盲对照研究. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:263-265.

(收稿日期:2008-06-05)  
(本文编辑:包雅琳)

2009 年全国神经肌肉病高级讲授班及学术研讨会征文通知

近年来周围神经病的基础与临床研究得以快速发展,为了进一步加深对该类疾病的认识,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组、肌电图与临床生理学组联合中华神经科杂志编辑部拟定于 2009 年 5 月 20—24 日在福建省厦门市召开“2009 年全国神经肌肉病高级讲授班及学术研讨会”。

除了进行常规的最新神经肌肉病基础与临床成果学术交流外,还将举行主题为周围神经病的特别讲演,为此,将邀请著名的神经肌肉及电生理专家进行讲课,内容新颖、广泛,涉及国外最新的周围神经病的分类,周围神经病的基因研究进展、电生理研究进展、电生理诊断关键技术,免疫性、营养性、中毒性癌性周围神经病的最新治疗技术;周围神经正常与病变的光电镜学等国内外的研究热点。会议还专门设有广受欢迎的临床病例讨论,便于与会者积极参与讨论和交流。会后授予国家继续继续教育 I 类学分 10 分,现面向全国广大神经科医师及研究人员征稿。

1. 征文范围:神经肌肉病的基础与临床研究。

2. 投稿要求:投稿请寄 Word 格式的 800~1000 字摘要 1 份,按目的、方法、结果和结论的格式书写,要求论文未公开发表,作者姓名及单位注于文题下,并于文后注明通信作者联系电话及 Email 地址。请在信封或 Email 主题中注明“全国神经肌肉病高级讲授班及学术研讨会”字样。

3. 投稿地址:(1) 邮寄投稿地址:100710 北京东四西大街 42 号中华神经科杂志编辑部,请务必随信附软盘或光盘;(2) Email 投稿地址:zhshjkzz@126.com。联系电话:010-85158379,联系人:郑晴。截稿日期为 2009 年 3 月 10 日,以投稿当地邮戳或 Email 发送时间为准。

4. 参会事宜:会务费 900 元,会议期间住宿由大会统一安排,费用自理。来稿将收入大会汇编,质量优秀者可获得会上 8 min 发言的机会。

中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组  
中华医学会神经病学分会肌电图与临床生理学组  
中华神经科杂志编辑部



## 多中心、随机、双盲双模拟对照研究

作者: [崔丽英](#), [李舜伟](#), [张微微](#), [彭国光](#), [何俐](#), [樊东升](#), [沈扬](#), [王拥军](#), [高旭光](#), [贾建平](#), [曾进胜](#), [徐恩](#), [李承晏](#), [贺佳](#), [CUI Li-ying](#), [LI Shun-wei](#), [ZHANG Wei-wei](#), [PENG Guo-guang](#), [HE Li](#), [FAN Dong-sheng](#), [SHEN Yang](#), [WANG Yong-jun](#), [GAO Xu-guang](#), [JIA Jian-ping](#), [ZENG Jin-sheng](#), [XU En](#), [LI Cheng-yan](#), [HE Jia](#)

作者单位: [崔丽英](#), [李舜伟](#), [CUI Li-ying](#), [LI Shun-wei](#) (中国医学科学院北京协和医院神经内科, 100730), [张微微](#), [ZHANG Wei-wei](#) (北京军区总医院神经科), [彭国光](#), [PENG Guo-guang](#) (重庆医科大学第一附属医院神经科), [何俐](#), [HE Li](#) (四川大学华西医院神经科), [樊东升](#), [沈扬](#), [FAN Dong-sheng](#), [SHEN Yang](#) (北京大学第三医院神经科), [王拥军](#), [WANG Yong-jun](#) (首都医科大学附属天坛医院神经科), [高旭光](#), [GAO Xu-guang](#) (北京大学人民医院神经科), [贾建平](#), [JIA Jian-ping](#) (首都医科大学宣武医院神经科), [曾进胜](#), [ZENG Jin-sheng](#) (中山医科大学第一附属医院神经科), [徐恩](#), [XU En](#) (广州医学院第二附属医院神经科), [李承晏](#), [LI Cheng-yan](#) (武汉大学人民医院神经科), [贺佳](#), [HE Jia](#) (上海第二军医大学卫生统计学教研室)

刊名: [中华神经科杂志](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF NEUROLOGY](#)

年, 卷(期): 2008, 41(11)

引用次数: 0次

### 参考文献(11条)

1. [冯亦璞](#), [孙亚丁](#), [陈宝泰](#) 小鼠缺血后的能量代谢改变和药物作用 1989
2. [冯亦璞](#), [胡盾](#), [张丽英](#) 丁基苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用 1995
3. [熊杰](#), [冯亦璞](#) 丁基苯酞对线粒体呼吸链复合酶活性的影响[期刊论文]-[药学报](#) 1999(4)
4. [林建峰](#), [冯亦璞](#) 丁基苯酞对局部脑缺血大鼠神经元迟发性损伤及细胞内钙的影响 1996
5. [阎超华](#), [张均田](#), [冯亦璞](#) 丁基苯酞正常及局部脑缺血大鼠纹状体脑血流的影响[期刊论文]-[中国药理学与毒理学杂志](#) 1998(12)
6. [刘小光](#), [冯亦璞](#) 丁基苯酞对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的影响 1995
7. [熊杰](#), [冯亦璞](#) 丁基苯酞对局灶型脑缺血再灌大鼠脑hsp70mRNA和c-fos时相表达的影响[期刊论文]-[药学报](#) 1998(6)
8. [脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准\(1995\)](#) 1996
9. [崔丽英](#), [李舜伟](#), [吕传真](#), [董强](#), [董鹏](#), [史朗峰](#), [黄鉴政](#), [毛善英](#), [张朝东](#), [曹云鹏](#), [聂莹雪](#), [王维治](#), [梁庆成](#), [杨春晓](#), [董为伟](#), [李光勤](#), [彭国光](#), [罗祖明](#), [何俐](#), [万琪](#), [韩军良](#), [黄如训](#), [李玲](#), [李承宴](#), [蒙振中](#) 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究[期刊论文]-[中国脑血管病杂志](#) 2005(3)
10. [崔丽英](#), [刘秀琴](#), [朱以诚](#), [樊东升](#), [谢汝萍](#), [沈扬](#), [张微微](#), [杨新平](#), [哈志远](#), [李玲](#), [冯亚青](#), [李舜伟](#) d1-3-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[期刊论文]-[中华神经科杂志](#) 2005(4)
11. [崔丽英](#), [李舜伟](#) d1-3-正丁基苯酞治疗急性缺血性脑卒中:随机双盲对照研究[期刊论文]-[中国现代神经疾病杂志](#) 2006

### 相似文献(10条)

1. 期刊论文 [刘新峰](#), [LIU Xin-feng](#) 缺血性脑卒中研究所关注的热点 -[中国临床康复](#) 2005, 9(25)  
脑血管病是临床神经病学中的最重要的部分,也是神经科医生的核心事业之一.近年来随着血管内介入、神经影像学和基础神经科学的迅猛发展,脑血管病学的进展更是日新月异,与其他学科如放射介入、影像以及血管外科等的交融也越来越多.今后脑血管病学关注的热点或发展方向主要包括:①脑卒中的预防.②流行病学研究.③溶栓治疗.④新疗法清除血栓.⑤血管成形支架植入术.⑥神经保护与功能康复.
2. 外文期刊 [Wolf.PA.](#), [Clagett.GP.](#), [Easton.JD.](#), [Goldstein.LB.](#), [Gorelick.PB.](#), [Kelly.Hayes-M.](#), [Sacco.RL.](#), [Whisnant.JP](#) Preventing ischemic stroke in patients with prior stroke and transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association.

### 3. 外文期刊 [Whisnant. JP. Brown. RD. Petty. GW. O' Fallon. WM. Sicks. JD. Wiebers. DO Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke.](#)

OBJECTIVE: To determine whether there is a difference in the risk factors for ischemic stroke and for TIA. BACKGROUND: TIA is associated with a high risk for ischemic stroke, but some have considered TIA as mild ischemic stroke. Prevention of disabling stroke is sufficient reason to label TIA as a precursor for stroke, but some risk factors may be more or less associated with TIA than with ischemic stroke, suggesting differences in mechanism. METHODS: The medical records linkage system for the Rochester Epidemiology Project provided the means of identifying first episodes of TIA in the Rochester, MN population among those who had not had ischemic stroke. Control subjects were selected from an enumeration of the population through the medical records. The exposure to various risk factors was ascertained. The conditional likelihood approach to estimate the parameters of a multiple logistic model permitted estimation of the OR for TIA for each risk factor while adjusting for confounding variables. RESULTS: The multivariable logistic regression model for TIA shows that the estimates of the ORs for ischemic heart disease, hypertension, persistent atrial fibrillation, diabetes mellitus, and cigarette smoking are similar to the ORs for those variables in the ischemic stroke model. However, the OR for mitral valve disease in the TIA model is 0.4, suggesting that mitral valve disease is unlikely to be associated with cerebral ischemic episodes that are brief enough to be called TIA.

### 4. 期刊论文 [谭延国. Tan Yan-guo 反映脑损伤的特异性生物化学指标对缺血性脑卒中发生的评估价值 -中国临床康复2005, 9\(37\)](#)

目的:回顾缺血性脑卒中时各种脑特异性生物化学标志物在脑组织、血液和脑脊液中的变化情况,并试图找到其与缺血性脑卒中早期评估、病情严重程度及预后的关系。资料来源:利用计算机检索Medline1997-01/2005-01有关缺血性脑卒中时各种脑特异性生物化学标志物在脑组织、血液和脑脊液中变化情况的文献,检索词“cerebral vascular accident, cerebral ischemia”,限定语言类型为English。同时检索CNKI 1997-01/2005-01的有关缺血性脑卒中中的文献,检索词为“脑血管意外,脑缺血”,限定语言类型为中文。资料选择:浏览文题和摘要,选择与脑缺血发生发展及实验评估有关的脑特异性生化指标如胶质纤维酸性蛋白、S-100 $\beta$ 、神经元特异性烯醇化酶、血清激肽酶、N-乙酰-天冬氨酸的文献,查找典型文献的原文阅读。国内文献主要通过CNKI检索系统分别对上述指标进行检索。资料提炼:检索到的关于胶质纤维酸性蛋白、神经元特异性烯醇化酶、S-100 $\beta$ 、血清激肽酶、N-乙酰-天冬氨酸在缺血性脑损伤时的表达与作用的文献共45篇,选择观点相似的文献引用18篇。资料综合:[1]脑脊液中的神经元特异性烯醇化酶即使在轻度脑损伤时也是敏感及可靠指标,并且同损伤的严重程度密切相关。[2]S-100 $\beta$ 同脑损伤的体积有显著相关性,并且与出院时神经学功能状态相关。[3]缺血性脑卒中患者血清激肽酶水平显著降低,神经元特异性烯醇化酶则显著升高,且神经元特异性烯醇化酶与血清激肽酶比值也显著增高,此变化可能有助于脑卒中临床预后的评估。[4]胶质纤维酸性蛋白似乎是反应脑损伤或不严重脑卒中更灵敏的指标。[5]血清N-乙酰-天冬氨酸可作为缺血性影响的脑神经元早期的标志物,并且同外周蛋白如神经元特异性烯醇化酶的比例可能作为不可逆缺血损伤的指标。结论:胶质纤维酸性蛋白、神经元特异性烯醇化酶、S-100 $\beta$ 、血清激肽酶、N-乙酰-天冬氨酸等脑特异性生物化学指标对缺血性脑卒中的发生、发展和临床状态关系密切,有望成为评估缺血性脑卒中临床状态及预后的实验室指标。

### 5. 期刊论文 [韩献军. 沈霞. HAN Xian-jun. SHEN Xia 急性脑缺血多层螺旋CT灌注成像临床研究 -临床荟萃2007, 22\(3\)](#)

目的 探讨多层螺旋CT(MSCT)灌注成像在急性缺血性脑卒中的临床应用价值。方法 对发病时间 $\leq$ 24小时的35例急性缺血性脑卒中患者应用16排螺旋CT依次进行头颅CT平扫与CT灌注成像(CTPI)检查,观察脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)、峰值时间(TTP)和峰值增强(PE)各个灌注参数图。结果 35例急性缺血性脑卒中患者CTPI异常34例,诊断脑缺血的敏感性97.14%(34/35)。35例35组CTPI参数CBF、CBV、MTT、TTP和PE异常者分别为34、28、33、32和27例;诊断脑缺血的敏感性分别为97.14%、80.00%、94.29%、91.43%和77.14%。35例140层面灌注参数图像单层面CTPI上述参数异常者分别为108、84、106、98和76例次;诊断脑缺血的敏感性分别为77.14%、60.00%、75.71%、70.00%和54.30%。两者差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。CTPI的各个参数图异常灌注区面积之间相关性较好。结论 CTPI能够早期准确显示急性脑缺血存在与否及部位、范围,对早期诊断急性缺血性脑卒中和早期溶栓治疗具有重要指导意义。

### 6. 期刊论文 [侯秀娟. TANG Qi-sheng. 李小黎. HOU Xiu-juan. TANG Qi-sheng. LI Xiao-li 脑缺血后抑郁模型大鼠下丘脑酪氨酸羟化酶的表达及中药干预作用 -中华中医药学刊2008, 26\(8\)](#)

目的:观察脑缺血后抑郁模型大鼠下丘脑酪氨酸羟化酶(TH)表达及益肾调气方药的干预作用。方法:建立卒中后抑郁大鼠模型基础上,采用免疫组化ABC法观察脑缺血后抑郁大鼠下丘脑TH的表达及益肾调气方药的干预作用。结果:模型大鼠下丘脑TH阳性细胞的面密度及光密度较正常降低( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ );对照组和治疗组TH阳性细胞面密度和光密度均较模型组增加( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ )。结论:卒中后抑郁模型大鼠存在较正常脑组织TH功能的下降,与脑内单胺递质含量下降有关,益肾调气方药可通过促进TH的单胺递质合成功能达到治疗作用。

### 7. 期刊论文 [陆景红. 周颖. 任明山. LU Jing-hong. ZHOU Ying. REN Ming-shan 他汀类药物与缺血性脑血管病 -医学综述2007, 13\(21\)](#)

他汀类药物能降低缺血性脑血管病的发病率,除降低血脂胆固醇外,可能尚涉及不依赖于胆固醇降低的非脂抗动脉粥样硬化、稳定硬化斑块、抗炎反应、抗血栓形成、改善内皮功能及上调脑组织内皮型一氧化氮合酶的表达和活化等作用。他汀类药物的脑缺血保护机制目前尚未完全阐明,研究他汀类药物调脂以外的脑缺血保护作用有助于全面了解该类药在预防、治疗缺血性脑血管病中的作用。

### 8. 期刊论文 [杨春. 徐凯. 韩献军. 沈霞. YANG Chun. XU Kai. HAN Xian-jun. SHEN Xia 急性缺血性脑卒中溶栓治疗前后多层螺旋CT灌注成像研究 -徐州医学院学报2007, 27\(1\)](#)

目的 评价多层螺旋CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)预测不可逆性脑缺血损伤的价值及溶栓治疗后CTPI各参数变化过程。方法 采用16层螺旋CT对31例急性缺血性脑卒中患者(发病时间 $\leq$ 24 h)行CTPI检查,并复查平扫CT及CTPI,分析梗死区和半暗带的相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)、相对脑血容量(relative cerebral volume, rCBV)、相对平均通过时间(relative mean transit time, rMTT)、相对达峰时间(relative time to peak, rTTP)的数值变化。结果 中心梗死区各参数的阈值为rCBF $<$ 15.1%、rCBV $<$ 25.7%、rMTT $>$ 253.3%、rTTP $>$ 106.3%。半暗带各参数的阈值为rCBF $>$ 34.7%、rCBV $>$ 62.7%、rMTT $<$ 230.6%、rTTP $<$ 115.0%。rCBF与rCBV联合应用可以提高预测不可逆性脑损伤的灵敏度、特异度。溶栓治疗后梗死区rCBF、rCBV均逐渐升高。结论 CTPI可预测脑缺血组织的预后。rCBF与rCBV联合应用有利于梗死区和半暗带的判定。溶栓治疗后由于造影剂外渗及血管再生导致梗死区rCBF、rCBV均逐渐升高。

### 9. 期刊论文 [濮孟久. 赵永爱 进展性卒中相关因素研究进展 -临床荟萃2006, 21\(9\)](#)

进展性卒中(stroke in progression, SIP)是指脑缺血所致的神经症状在起病6小时至2周仍逐渐加重[1]。50%以上是在病初24小时内出现的[2]。表现为卒中初始症状渐进或阶梯式恶化。在住院的脑梗死患者中, SIP的发生率国内为30%左右[1],国外为9.8%~43%[2-4]。因其卒中后逐渐恶化,对医患双方均构成一定的威胁与挑战,引起广大学者普遍关注。近年来,发现许多进展性卒中患者并无高血压、糖尿病、高血脂等传统的高危因素存在,卒中后进展的始动因素究竟是什么?迄今尚无一致看法,现就进展性卒中的可能相关因素综述如下。

### 10. 期刊论文 [张敬伟 NO, SOD与缺血性脑血管病的关系 -中国误诊学杂志2005, 5\(5\)](#)

本文通过测定缺血性脑血管病患者不同时期血清一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)的含量变化,探讨其在脑缺血损伤过程中的作用及临床意义。

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhsjk200811003.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhsjk200811003.aspx)

下载时间: 2009年10月10日