

· 论 著 ·

联用尤瑞克林对中重度分水岭脑梗死患者的 ET-1、NO、血液流变学及临床疗效的影响

邓伟¹, 孙艳丽², 南光贤¹

1. 吉林大学中日联谊医院神经内二科, 吉林 长春 130000;

2. 安徽医科大学第一附属医院全科医学科, 安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 观察联用尤瑞克林与丁苯酞注射液治疗中重度急性分水岭脑梗死的临床疗效,及其对血浆内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮(NO)和血液流变学指标水平的影响。**方法** 选取 2015 年 2 月至 2016 年 11 月收治的急性中重度分水岭脑梗死患者 108 例[神经功能评分(NIHSS) >4 分],随机分为对照组和治疗组,各 54 例。在常规抗血小板聚集、抗动脉硬化的基础上,对照组予以丁苯酞注射液治疗,治疗组予以丁苯酞注射液联合尤瑞克林治疗,两组均治疗 2 周。观察两组患者治疗前后血管内皮功能指标(ET-1、NO)、血液流变学指标(血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原),及 NIHSS 和日常生活能力(ADL)评分情况,同时比较两组患者的临床疗效和不良反应发生率。**结果** 治疗后 2 周,观察组和对照组的总有效率分别为 92.59%、72.22%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后 2 周两组患者的血浆 ET-1、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平及 NIHSS 评分均较治疗前明显降低(P 均 < 0.01),且观察组低于对照组(P 均 < 0.01);血浆 NO 水平、ADL 评分均较治疗前显著升高(P 均 < 0.01),且观察组高于对照组(P 均 < 0.01),差异均有统计学意义。两组治疗期间的不良反应率均为 3.70%。**结论** 联用尤瑞克林与丁苯酞注射液可能更有效地纠正血清中 ET-1、NO、血浆黏度、红细胞压积及纤维蛋白原水平,改善血管内皮功能及血液流变学状态,促进患者神经功能恢复,安全性高。

关键词: 尤瑞克林; 丁苯酞注射液; 分水岭脑梗死; 血管内皮功能; 血液流变学; 神经功能缺损

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0467-05

Effects of combined use of Urinary Kallidinogenase on ET-1, NO, Hemorrheology and clinical efficacy in patients with moderate and severe cerebral watershed infarction

DENG Wei*, SUN Yan-li, NAN Guang-xian

* The Second Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130000, China

Correspondence author: NAN Guang-xian, E-mail: ngx0415@163.com

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of urinary kallidinogenase combined with Butylphthalide in the treatment of moderate and severe acute cerebral watershed infarction (ACWI) and its influence on plasma endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO) and hemorrheology indicators. **Methods** A total of 108 patients with moderate and severe ACWI [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) more than 4] treated from February 2015 to November 2016 were selected and randomly divided into control group and treatment group ($n = 54$, each). On the basis of conventional antiplatelet aggregation and atherosclerosis, Butylphthalide injection was given in control group, and it combined with Urinary kallidinogenase was given in treatment group. The therapy was continued for 2 weeks in both groups. ET-1 and NO, hemorrheology indexes (plasma viscosity, erythrocyte deposited, fibrinogen), and scores of NIHSS and ability of daily life (ADL) were observed before and after the treatment. Clinical efficacy and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** At 2 weeks after treatment, the total effective rate in treatment group was significantly higher than that in control group (92.59% vs 72.22%, $P < 0.01$). The levels of plasma ET-1, plasma viscosity, erythrocyte deposited, fibrinogen and NIHSS scores were significantly lower at 2 weeks after treatment than those before treatment in both two groups (all $P < 0.01$), and were significantly lower in treatment group than those in control group (all $P < 0.01$). The level of plasma NO and ADL scores obviously increased in both two groups compared with pre-treatment and were

statistically higher in treatment group than those in control group (all $P < 0.01$). The adverse reaction rate was 3.70% during treatment in both two groups. **Conclusion** Urinary kallidinogenase combined with Butylphthalide may be more effective in correcting plasma ET-1, NO, plasma viscosity, erythrocyte deposited and fibrinogen, improving vascular endothelial function and hemorheology, as well as promoting neurological function recovery in the treatment of ACWI.

Key words: Urinary Kallidinogenase; Butylphthalide injection; Cerebral watershed infarction; Endothelial function; Hemorheology; Nerve function impairment

急性分水岭脑梗死 (acute cerebral watershed infarction, ACWI) 是指发生在 2 条或 2 条以上的脑动脉以及深穿支和深穿支供血区域之间的缺血、缺氧性梗死, 约占所有脑梗死的 10%^[1], 多见于老年人群, 常合并高血压、糖尿病、吸烟等脑血管病高危因素, 其病死率、致残率、复发率较高。目前认为 ACWI 患者的主要发病机制是脑低灌注和微栓塞, 且多存在颈内动脉或大脑中动脉狭窄或闭塞情况, 一般血管狭窄越严重, 侧枝循环越差, ACWI 越易发生。近年来, 对分水岭脑梗死的治疗主要集中于阿司匹林、氢氯吡格雷等抗血小板聚集药物治疗, 及对狭窄血管的介入手术治疗, 其对减少 ACWI 再次复发和轻度 ACWI 的治疗疗效确切, 患者预后尚可。但对中重度 ACWI 患者, 其神经功能缺损症状的改善不明显, 预后仍较差, 严重影响患者的生活质量。作为改善脑侧枝循环的尤瑞克林和提高脑灌注的丁苯酞注射液均为国家推荐的 I 类脑保护剂, 现广泛用于急性脑梗死的治疗, 二者联合用于治疗中重度 ACWI 患者比较少见。为给临床治疗中重度 ACWI 提供借鉴, 更好改善患者预后, 本研究以我院神经内科收治的 108 例患者为研究对象, 观察尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗中重度 ACWI 患者的临床疗效, 并探讨其与改善患者血管内皮功能、血液流变学状态的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 2 月至 2016 年 11 月在我院神经内科住院的中重度 ACWI 患者 108 例。本研究经过医院伦理委员会批准。根据随机数字表法分为 2 组, 各 54 例。治疗组男 31 例, 女 23 例; 年龄 45 ~ 76 (59.74 ± 7.37) 岁; 入院时间 (6.00 ± 5.82) h; 高血压病史 28 例, 糖尿病病史 16 例, 高脂血症病史 8 例, 冠心病病史 10 例。对照组男 27 例, 女 27 例; 年龄 42 ~ 78 (60.12 ± 8.31) 岁; 入院时间 (7.00 ± 6.28) h; 高血压病史 31 例, 糖尿病病史 14 例, 高脂血症病史 6 例, 冠心病病史 9 例。两组患者在性别、年龄、入院时间、既往病史 (高血压、糖尿病、高脂、冠心病) 等一般资料比较差异无统计学 (P 均 > 0.05)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 发病 48 h 内

入院, 经头部 MRI 等影像学检查确诊为 ACWI, 排除出血性梗死; (2) 神经功能缺损评分 (NIHSS) > 4 分; (3) 24 h 内未口服过 ACEI 类降压药物; (4) 家属同意签署使用尤瑞克林和丁苯酞注射液知情同意书; (5) 既往无明显神经功能缺损, 且治疗过程中脑梗死未再次复发。排除标准: (1) 具有出血倾向或凝血功能异常者; (2) 用药期间出现严重的不良反应; (3) 严重肝肾功能不全 (指氨基转移酶升高 > 2 倍正常值上限, 肌酐 > 1.5 倍正常值上限)。

1.3 治疗方案 入院后根据两组患者具体病情, 给予吸氧, 心电、血压、血氧饱和度监测, 维持水、电解质及酸碱平衡, 保证充足能量供给, 定时翻身扣背, 瘫痪较重卧床者穿弹力袜、间歇压力泵以预防下肢深静脉血栓形成, 及抗血小板聚集、他汀类药物调脂、控制血压、控制血糖、降同型半胱氨酸治疗, 肝功能轻度升高者予以对症保肝治疗。对照组予以丁苯酞氯化钠注射液 (规格: 100 ml 中含丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g, 批准文号: H20100041, 石药集团恩必普药业) 100 ml 静脉滴注, 2 次/d, 间隔 50 min 以上; 治疗组在对照组基础上加用尤瑞克林治疗, 尤瑞克林 (规格: 0.15PN 单位/支, 批准文号: H20052065, 广东天普生化医药) 1 支加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注, 1 次/d。两组患者均治疗 2 周。

1.4 疗效评定标准 根据神经功能缺损评分对患者分为 4 个等级进行临床疗效评定。基本痊愈: 评分减少 91% ~ 100%; 显效: 评分减少 46% ~ 90%; 有效: 评分减少 18% ~ 45%; 无效: 评分减少 $\leq 17\%$ 。总有效率 = (基本痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标 比较两组患者在治疗前后血管内皮功能指标 [血浆内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO)]、血液流变学指标 (血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原) 的变化, 及 NIHSS、日常生活能力 (ADL) 评分情况。

1.5.1 血液流变学指标 分别于患者治疗前和治疗后 2 周采集外周静脉血 6 ml, 抗凝, 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血浆后放置在 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温箱中保存待测, 采用放射免疫法测定血浆 ET-1 水平, 采用硝酸还原酶法测定血浆 NO 水平。全自动血液流变分析仪

检测血液流变学指标,包括血浆黏度、红细胞压积、纤维原蛋白。

1.5.2 美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)和神经科评定量表(ADL)评分 治疗后 2 周进行评定。NIHSS 评分:包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、语言、感觉、共济失调、构音障碍、忽视,总分 42 分;评分越高,表明神经功能缺损越严重。ADL 评分:主要包括大便、小便、修饰、用厕、吃饭、转移、活动、穿衣、上楼梯、洗澡,总分 100 分;ADL 正常(100 分),ADL 功能轻度损害(61~99 分),ADL 功能中度损害(41~60 分),ADL 功能重度损害(40 分以下),ADL 完全依赖(0 分);ADL 评分越高,患者日常生活能力越好。

1.6 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应情况,主要监测血压、肝功能及凝血指标,了解患者是否出现低血压症状、氨基转移酶是否升高等。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以频数或百分比(%)表示,比较应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 治疗后 2 周评价,观察组基本痊愈 8 例,显著进步 23 例,进步 19 例,总有效率 92.59%;对照组基本痊愈 3 例,显效 16 例,有效 20 例,总有效率 72.22%;两组总有效率比较有统计学差异($\chi^2 = 7.731, P = 0.005$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 两组患者治疗前血浆 ET-1、NO 水平相当($P > 0.05$)。治疗后 2 周,两组患者的血浆 ET-1 水平明显

降低,血浆 NO 水平明显升高,同组治疗前后比较有统计学差异(P 均 < 0.01);且观察组血浆 ET-1、NO 水平均优于对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 两组治疗前血液流变学指标水平相近(P 均 > 0.05)。治疗后 2 周,两组患者血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平较治疗前均明显下降,同组治疗前后比较有统计学差异(P 均 < 0.01);且观察组血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原水平均明显低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 NIHSS 和 ADL 评分比较 两组患者治疗前 NIHSS 评分和 ADL 评分无明显差异(P 均 > 0.05)。治疗后 2 周评价,两组患者的 NIHSS 评分明显降低,ADL 评分明显升高,与治疗前比较有统计学差异(P 均 < 0.01);且观察组 NIHSS 评分低于对照组,ADL 评分高于对照组(P 均 < 0.01)。见表 4。

表 1 两组临床疗效比较 ($n = 54$, 例)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	8	23	19	4	50(92.59)
对照组	3	16	20	15	39(72.22)
χ^2 值					7.731
P 值					0.005

表 2 两组患者血管内皮功能指标比较 ($n = 54, \bar{x} \pm s$)

组别	ET-1 (ng/L)		NO (μ mol/L)	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
对照组	77.35 \pm 7.72	65.43 \pm 5.21*	50.52 \pm 7.22	64.75 \pm 6.62*
观察组	77.15 \pm 7.05	49.83 \pm 4.85*	51.66 \pm 5.70	73.09 \pm 7.06*
t 值	0.142	16.097	0.914	6.333
P 值	0.888	0.000	0.363	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($n = 54, \bar{x} \pm s$)

组别	血浆黏度 (mPa · s)		血细胞压积 (%)		纤维蛋白原 (g/L)	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
对照组	1.89 \pm 0.37	1.58 \pm 0.23*	45.29 \pm 2.57	41.35 \pm 1.93*	4.41 \pm 0.16	3.24 \pm 0.22*
观察组	1.91 \pm 0.29	1.21 \pm 0.19*	45.78 \pm 2.55	37.06 \pm 1.82*	4.44 \pm 0.15	2.65 \pm 0.46*
t 值	0.365	9.173	0.091	11.874	0.802	8.417
P 值	0.716	0.000	0.324	0.000	0.424	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

表 4 两组患者治疗前后 NIHSS 和 ADL 评分比较 ($n = 54$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	NIHSS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗 2 周	治疗前	治疗 2 周
对照组	21.22 \pm 4.36	16.07 \pm 6.67*	40.13 \pm 8.68	55.87 \pm 6.86*
观察组	22.59 \pm 3.69	12.57 \pm 6.53*	39.35 \pm 5.44	65.53 \pm 8.43*
t 值	1.760	2.755	0.571	6.531
P 值	0.081	0.007	0.569	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.01$ 。

2.5 不良反应 治疗组中住院期间有 1 例患者出现过低血压,但无明显临床症状,1 例患者出现谷氨酸氨基转移酶(AST)轻度升高,均予以对症处理后好转。对照组中有 2 例患者 AST 轻度升高,予以保肝对症处理后,其肝功能指标逐渐好转。两组患者治疗期间不良反应发生率均为 3.7%。

3 讨论

ACWI 是一种特殊类型脑梗死,多发生于伴有动脉粥样硬化的老年人群中,其发病机制复杂,可能与脑低血流量、微循环栓塞、颅内动脉血管狭窄及血流动力障碍、侧枝循环代偿程度差、血液高凝状态及糖脂代谢紊乱等多种因素有关。除常规给予抗血小板聚集、强化降脂、补充血容量等治疗方案外,目前普遍认为及时解除严重的脑血管狭窄、改善脑组织侧枝循环、提高脑组织灌注、有效清除微栓子是治疗 ACWI 的关键。颈动脉支架植入术(CAS)或颈动脉内膜剥脱术(CEA)为治疗伴严重颈动脉狭窄 ACWI 患者的标准方法^[2]。由于担心术后过度灌注综合征和缺血性脑出血等因素,Rockman 等^[3]报告指出,在早期的 CEA 组中,比在被推迟的 CEA 组中,有更高的中风率(5.1% vs 1.6%)。Ferrero 等^[4]在一项回顾分析中指出,早期行 CEA 可以减少复发的中风,与推迟手术比,并不会引起更多并发症。选择什么时间手术对中重度 ACWI 患者获益最大,尚无明确的循证医学证据。目前静脉溶栓桥接血管内治疗是治疗较重急性脑梗死患者的首先方法,能及时开通血管、挽救脑组织缺血半暗带,临床疗效确切。最近新英格兰医学杂志发表的 DAWN 实验表明,对于经过筛选的发病 6~24 h 内、临床症状严重且梗死核心小的急性前循环脑梗死患者,急诊取栓治疗使患者 90 d 良好预后的比例从 13% 提升到 49%,且不增加症状性脑出血及死亡率^[5]。目前关于临床症状严重的 ACWI 亚型患者相关介入治疗的研究不多,缺乏有说服力的大量随机、双盲、对照实验;同时,在临床工作中我们还发现许多患者因为治疗不及时、时间窗窄、并发症多和经济条件差等因素,耽误或延缓了治疗,一般常规治疗效果不明显,给家庭及社会带来了沉重的负担。本研究观察发现,改善脑侧枝循环的尤瑞克林和提高脑灌注的丁苯酞注射液二者联合运用,对中重度 ACWI 患者也是一种较好的选择。

尤瑞克林是从人的尿液中提取到的蛋白水解酶,属于丝氨酸蛋白水解酶的一个亚型,可将激肽原转化为血管舒张素和激肽,激肽与其相应受体结合,激活前列腺环素-环磷酸腺苷(cAMP)和一氧化氮-cGMP 等多种信号通路,触发广泛的生物学效应,诱导血管内皮生长因子等物质的表达,从而有利于新生血管形成,改善脑组织侧支循环^[6],提高脑组织葡萄糖能量代谢,抵抗血小板的聚集及脑血流量的下降^[7],减轻炎症反应及脑组织水肿,缩小脑组织梗死核心面积,明显促进患者神经系统功能恢复^[8]。此

外,尤瑞克林可促进受损脑组织 $\beta 1$ 受体的激活,改善脑组织微循环,促使病灶体积缩小。国内南京鼓楼医院神经内科在鼠的大脑中动脉阻塞模型中发现,尤瑞克林可能通过激动血管缓激肽 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 受体,促进脑组织缺血后形成新生血管及提高脑灌注量^[9]。Han 等^[10]研究表明,尤瑞克林主要作用于脑梗死区域血管 $\beta 1$ 受体,促使细胞内 Ca^{2+} 增多,增加内皮一氧化氮合酶(NOS)的活性,从而提高 NO 浓度,选择性扩张梗死部位血管,提高组织血流灌注,本文联用尤瑞克林的观察组 NO 水平增高结果与其一致。同时,尤瑞克林治疗大动脉粥样硬化与小动脉闭塞亚型脑梗死,结果临床疗效基本相同^[11],即使有出现短暂性低血压的风险,从长期结果来看,也可明显改善急性缺血性中风患者的神经功能恢复^[12]。Wang 等^[13]观察 200 例重组组织纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者,结果表明使用尤瑞克林也可明显提高临床疗效,改善患者预后,且无明显不良反应。在功能 MRI 中发现,尤瑞克林治疗急性脑梗死激活位点主要集中在受损脑组织的健侧区域,能诱发受损脑组织健侧区域的原发性感觉运动皮质、运动前皮质、后侧顶叶皮质的过度激活,从而促患者神经功能的恢复^[14]。丁苯酞是一种人工合成的消旋正丁基苯胺,可直接通过血脑屏障^[15],改善脑组织缺血区的微循环,促进缺血区血管新生,增加缺血区脑血流,还可阻断缺血性脑血管病所致脑损伤的多个病理环节,有效稳定线粒体内膜,改善线粒体功能,减少炎症反应、自由基产生和谷氨酸的释放,减轻脑水肿,改善脑能量代谢,从而抑制神经细胞凋亡,缩小脑缺血的梗死面积,促进神经细胞功能的恢复。研究表明丁苯酞可以通过激活蛋白激酶 A 和蛋白激酶 K,及抑制 STAT3 信号通路等不同作用机制,从而促进轴突生长、神经再生和神经可塑,来改善脑缺血模型鼠的行为结果^[16-17]。Liu 等^[18]研究结果也表明丁苯酞能显著提高大鼠脑组织 ATP 代谢水平、抗氧化剂水平和钠钾离子平衡。

本研究显示,观察组总有效率明显高于对照组,且 NIHSS 评分、ADL 评分明显改善,表明尤瑞克林和丁苯酞联合用药效果明显优于单一丁苯酞治疗,能明显改善患者神经系统功能,提高患者的日常生活能力。有研究显示,正常时患者血液中的 ET-1 和 NO 处于动态平衡之中,一旦发生急性脑梗死,会损伤血管内皮细胞功能,导致 ET-1 的合成增多,NO 的分泌减少,血管舒缩功能紊乱,且脑梗死严重程度和 ET-1 升高幅度密切相关^[19]。急性脑梗死致病也与血液流变学的变化有关,它是反映患者血液黏滞性和凝固性

的重要指标,血液黏稠会影响组织微血管中的血流速度,导致微循环障碍,造成脑组织缺血、缺氧性坏死。本研究通过对中重度 ACWI 患者予以尤瑞克林联合丁苯酞治疗,患者血浆 ET-1 水平、血液流变学指标及 NIHSS 评分明显降低,血浆 NO 水平、ADI 评分明显升高,且变化优于丁苯酞注射液单用的对照组。说明二者联合应用可能通过抑制 ET-1 的生成、促进 NO 的释放,达到纠正脑组织血液流变学状态,形成新生血管,改善脑组织微循环,提高脑灌注,进而治疗 ACWI 的目的,这可能也是两种药物联合能协同发挥疗效的药理机制。此外,两种药物联合治疗并未增加不良反应,表明联合用药安全性高。

综上所述,尤瑞克林联合丁苯酞注射液治疗中重度 ACWI 的临床疗效确切,可改善患者血管内皮功能指标和血液流变学指标,促进患者神经功能恢复,显著提高患者生活质量,且不良反应少。但由于本研究样本量有限,结论的说服力不够,期待多中心、多层次的临床随机双盲对照试验,从而对其临床疗效、安全性及具体药效机制提供更强有力的循证医学证据。

参考文献

[1] Duffy L, Gajree S, Langhorne P, et al. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2013, 44 (2): 462 - 468.

[2] Setacci C, de Donato G, Setacci F, et al. Carotid artery stenting in recently symptomatic patients [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2013, 54 (1): 61 - 66.

[3] Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, et al. Early carotid endarterectomy in symptomatic patients is associated with poorer perioperative outcomes [J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44 (3): 480 - 487.

[4] Ferrero E, Ferri M, Viazzo A, et al. Early carotid surgery in patients after acute ischemic stroke: is it safe? A retrospective analysis in a single center between early and delayed/deferred carotid surgery on 285 patients [J]. *Ann Vasc Surg*, 2010, 24 (7): 890 - 899.

[5] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1): 11 - 21.

[6] Nagano H, Suzuki T, Tomoguri T, et al. Pharmacological studies on human urinary kallidinogenase (SK - 827): effects on cerebral me-

tabolism [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1993, 113 (11): 825 - 828.

[7] Chen ZB, Huang DQ, Niu FN, et al. Human urinary kallidinogenase suppresses cerebral inflammation in experimental stroke and down-regulates nuclear factor-kappaB [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30 (7): 1356 - 1365.

[8] 莫俊宁, 李又佳, 黄燕. 人尿激肽原酶对脑梗死灶周围侧支循环建立的作用 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30 (3): 289 - 293.

[9] Han L, Li J, Chen Y, et al. Human Urinary Kallidinogenase Promotes Angiogenesis and Cerebral Perfusion in Experimental Stroke [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0134543.

[10] Han R, Zhao ZG, Pharmacy DO. Effectiveness and Safety of Urinary Kallidinogenase for Acute Cerebral Infarction: Clinical Research Progress [J]. *Drug Evaluation*, 2016, 12 (35): 823 - 828.

[11] Zhang C, Tao W, Liu M, et al. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase injection for acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *J Evid Based Med*, 2012, 5 (1): 31 - 39.

[12] Li C, Zhao GF, He QY, et al. Study on the clinical efficacy of Human Urinary Kallikrein in the treatment of acute cerebral infarction according to TOAST classification [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28 (4 Suppl): 1505 - 1510.

[13] Wang YX, Chen Y, Zhang CH, et al. Study on the effect of urinary kallidinogenase after thrombolytic treatment for acute cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19 (6): 1009 - 1012.

[14] Song X, Han L, Liu Y. Remodeling of motor cortex function in acute cerebral infarction patients following human urinary kallidinogenase: A functional magnetic resonance imaging evaluation after 6 months [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7 (11): 867 - 873.

[15] 崔玉环, 张朝东, 果巍, 等. 丁苯酞对 Aβ₂₅₋₃₅ 诱导的 PC12 细胞凋亡的作用及其机制 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (45): 3235 - 3237.

[16] 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 (6): 67 - 74.

[17] Yang LC, Li J, Xu SF, et al. L-3-n-butylphthalide Promotes Neurogenesis and Neuroplasticity in Cerebral Ischemic Rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21 (9): 733 - 741.

[18] Liu RZ, Fan CX, Zhang ZL, et al. Effects of Dl-3-n-butylphthalide on Cerebral Ischemia Infarction in Rat Model by Mass Spectrometry Imaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (11): E2451.

[19] Murray KN, Girard S, Holmes WM, et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin - dependent mechanisms in cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2014, 45 (11): 3412 - 3419.

收稿日期: 2017 - 12 - 01 修回日期: 2017 - 12 - 26 编辑: 周永彬