

转化医学与临床药学

TRANSLATIONAL MEDICINE
AND CLINICAL PHARMACY静脉注射和口服丁苯酞转换治疗对血管性认知障碍
伴高同型半胱氨酸血症的疗效研究

丁帅, 华键*, 师亚晨, 王梅蕾

(无锡市锡山人民医院急诊科, 江苏 无锡 214105)

[摘要] 目的 研究丁苯酞静脉注射-口服转换治疗对血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 伴高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 的治疗效果。**方法** 选取无锡市锡山人民医院收治的 VCI 伴 HHcy 患者, 共计 154 例, 采用随机数字表法按照 1:1 比例, 分为观察组 ($n=77$)、对照组 ($n=77$)。2 组患者均接受常规药物治疗, 观察组加用丁苯酞静脉注射-口服转换治疗。对比 2 组患者治疗前后的智力状态、认知功能、日常生活能力及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、炎症因子水平变化, 并评估 2 组的治疗效果和安全性。**结果** 2 组治疗 3、6 个月后的简易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评分、蒙特利尔认知量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分、日常生活能力 (activities of daily living, ADL) 评分均相较于治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗 3、6 个月后的 MMSE、MoCA、ADL 评分较对照组高 ($P < 0.05$)。2 组治疗 6 个月后的 Hcy、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平相较于治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 观察组治疗 6 个月后的 Hcy、IL-6、TNF- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗 6 个月后的总有效率为 94.81%, 与对照组 (80.52%) 相比, 观察组更高 ($P < 0.05$)。2 组患者组间不良反应发生情况相比较, 未见明显统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 丁苯酞静脉注射和口服转换治疗 VCI 伴 HHcy 的疗效确切、安全性良好, 且能有效改善患者的智力状态、认知功能、日常生活能力, 并下调 Hcy、炎症因子水平。

[关键词] 丁苯酞; 血管性认知障碍; 高同型半胱氨酸血症; 药效研究

[中图分类号] R971; R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0361-05

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202505280331

Efficacy of Sequential Intravenous-to-Oral Butylphthalide Therapy in
Vascular Cognitive Impairment with Hyperhomocysteinemia

DING Shuai, HUA Jian, SHI Yachen, WANG Meilei

(Emergency Department, Xishan People's Hospital of Wuxi City, Wuxi 214105, China)

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of sequential intravenous-to-oral butylphthalide therapy in vascular cognitive impairment (VCI) with hyperhomocysteinemia (HHcy). **Methods** A total of 154 patients with VCI and HHcy admitted to Xishan People's Hospital of Wuxi City were randomly divided into an intervention group ($n=77$) and a control group ($n=77$) in a 1:1 ratio by a random number table. Both groups received conventional pharmacological treatment, while the intervention group was additionally treated with sequential intravenous-to-oral butylphthalide. Changes in mental status, cognitive function, activities of daily living (ADL), as well as homocysteine (Hcy) and inflammatory factor levels were compared between groups before and after treatment. Therapeutic efficacy and safety were also evaluated. **Results** After 3 and 6 months of treatment, both groups demonstrated significantly higher mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), and ADL scores compared to baseline ($P < 0.05$). The intervention group exhibited significantly higher MMSE, MoCA, and ADL scores than the control group at both time points ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, levels of Hcy, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly decreased in both groups compared to baseline ($P < 0.05$). Meanwhile, the levels of Hcy, IL-6, and TNF- α in the intervention group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, the total effective rate in the intervention group was 94.81%, which was higher than that in the control group (80.52%, $P < 0.05$). No statistically significant difference was found in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Sequential intravenous-to-oral butylphthalide therapy demonstrates robust efficacy and favorable safety in treating VCI with HHcy. It effectively improves mental status, cognitive function,

接受日期: 2025-12-29

*通信作者: 华键, 主任医师

研究方向: 脑小血管病及认知障碍

E-mail: 13812093593@163.com

ADL, and reduces Hcy and inflammatory factor levels.
[Key words] butylphthalide; vascular cognitive impairment; hyperhomocysteinemia; efficacy study

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是指由脑血管生理或病理性损伤所导致的认知功能损害, 其发生发展与高血压、糖尿病、高脂血症及脑血管病密切相关, 认知功能障碍是该类患者的主要临床表现^[1]。高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 被证实与缺血性脑血管疾病的发生发展密切相关, 且是 VCI 发病的关键危险因素之一^[2]。目前, 对于合并 HHcy 的 VCI 患者尚缺乏有效的治疗药物, 常规治疗方案对于患者头晕、头痛等临床症状及言语、认知功能的改善效果有限^[3]。研究表明, 丁苯酞可通过抑制氧化应激、减轻炎症反应、改善脑部血流动力学和抗细胞凋亡等机制, 对急性缺血性脑卒中和 VCI 患者预后具有改善作用^[4]。然而, 对于合并 HHcy 的 VCI 患者, 静脉注射和口服丁苯酞转换治疗的临床获益情况, 目前尚缺乏高质量循证医学证据支持。基于此, 本研究纳入 154 例 VCI 伴 HHcy 患者, 通过前瞻性对照研究探讨静脉注射和口服丁苯酞转换治疗的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于无锡市锡山人民医院门诊随访或住院治疗的 VCI 伴 HHcy 患者

为研究对象。纳入标准: ①参照中国 VCI 诊疗指导规范明确 VCI 诊断^[5]; ②血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) >15 μmol·L⁻¹, 达到 HHcy 判断标准^[6]; ③无丁苯酞治疗史; ④知晓研究内容且自愿参与研究。排除标准: ①合并帕金森综合征等其他神经系统疾病; ②合并重要脏器功能严重损伤; ③合并抑郁、恶性肿瘤或自身免疫系统疾病; ④VCI 患病前不具备自理能力。共纳入符合条件的患者 154 例, 采用随机数字表法按照 1:1 比例, 将患者分为观察组 (n=77) 和对照组 (n=77)。采用密封信封法进行分配隐藏, 对患者和疗效评估者设盲。2 组患者文化程度、病程等一般临床资料差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 1。本研究已通过无锡市锡山人民医院伦理委员会审批 (伦理编号: xs2021ky059)。本研究样本量根据预估 2 组间简易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评分改善的差值进行计算。采用两样本均数对比的样本量测算公式: $N=2\times[(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})\times\sigma/\delta]^2$ 。预估丁苯酞治疗可使 MMSE 评分平均提高值与对照组相比的差值 δ 为 2.5 分, 组内标准差 $\sigma\approx 3.5$ 分, 其中 $Z_{\alpha/2}=1.96$, $Z_{\beta}=1.28$, 求得 2 组分别需纳入受试者 42 例。考虑到约 20% 的潜在脱落和失访率, 每组至少需纳入 51 例患者, 本研究 2 组各纳入 77 例、总样本量为 154 例, 符合统计学要求。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	n	年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$)	病程/月 ($\bar{x}\pm s$)	BMI/kg·m ⁻² ($\bar{x}\pm s$)	性别/例 (%)		文化程度/例 (%)	
					男	女	高中以下	高中及以上
观察组	77	67.79±8.52	2.14±0.33	23.59±1.91	49 (63.64)	28 (36.36)	46 (59.74)	31 (40.26)
对照组	77	68.14±7.95	2.05±0.41	23.62±2.18	47 (61.04)	30 (38.96)	51 (66.23)	26 (33.77)
χ^2		0.264	1.501	0.091	0.043		0.013	
P		0.792	0.136	0.928	0.836		0.908	

BMI: 体重指数

1.2 方法

2 组患者均接受基于《中国血管性认知障碍诊治指南 (2024 版)》的标准化基础治疗, 持续 6 个月。①对症治疗: 根据患者具体情况, 个体化选用多奈哌齐、加兰他敏等胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE) 抑制剂和 (或) 地西泮等 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体拮抗剂; ②高 Hcy 治疗: 给予叶酸、维生素 B 补充治疗; ③脑血管病危险因素的二级预防治疗: 包括抗血小板聚集、降压、调脂等。

观察组在常规药物治疗的基础上加用丁苯酞转换治疗, 先行静脉注射, 而后转换为口服治疗, 治疗总计延续 6 个月。①静脉注射治疗: 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, 规格: 丁苯酞 25 mg: 氯化钠 0.9 g) 静脉滴注, 每日 2 次, 每次 100 mL (含丁苯酞 25 mg), 2 次静脉滴注间隔 ≥ 6 h, 持续 14 d; ②口服治疗: 餐前给予丁苯酞软胶囊 (石药集团恩必普药业有限公司, 国药准字 H20050299, 规格: 0.1 g/粒), 每日 3 次, 餐前口服, 每次 0.2 g, 持续至入组后 6

个月。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗3、6个月后,比较对照组和观察组2组患者的智力状态、认知功能、日常生活能力变化,治疗前、治疗6个月后检测其Hcy、炎症因子变化,并于治疗6个月后评估2组的治疗效果和安全性。①智力状态:采用MMSE评估,量表总分30分,评分越低则智力状态越差^[7]。②认知功能:采用蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表评价,该量表包括记忆、注意、延迟回忆等6个维度,总分30分,评分下降趋势与认知功能衰退呈正相关,评分<26分、≥26分分别判定为认知功能障碍、认知功能正常^[8]。③日常生活能力:采用日常生活能力(activities of daily living, ADL)量表评估,该量表包括洗漱、如厕等10个条目,最高分100分,评分越高则个体自理能力越佳^[9]。④血清指标:抽取患者清晨空腹状态下外周静脉血3~5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心,留取血清,使用酶联免疫吸附试验,分析血清各项指标变化,包括Hcy、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。⑤药效评价:根据治疗前后MMSE评分变化评估疗效,MMSE评分升高>5分、2~5分、<2分或下降,分别判定为显效、有效、无效,总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。⑥安全性:记录治疗相关不良反应。

1.4 统计学方法

所有数据均被录入SPSS 27.0统计学软件进行处理。对于经Shapiro-Wilk检验核实符合正态分布的计量资料,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异分析、组内前后差异分析分别使用独立样本或配对 t 检验,针对重复测量数据构建重复测量方差模型并通过LSD- t 法进行事后两两比较。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 智力状态、认知功能、日常生活能力比较

重复测量方差分析表明,2组患者MMSE、MoCA及ADL评分组间效应、时间效应及交互效应显著($P < 0.05$);治疗3、6个月后,2组患者的MMSE、MoCA及ADL评分较治疗前显著改善($P < 0.05$);观察组在治疗3、6个月后的MMSE、MoCA及ADL评分较对照组更高($P < 0.05$),见表2。

2.2 Hcy和炎症因子水平比较

2组治疗6个月后的Hcy、IL-6、TNF-α水平较治疗前显著降低($P < 0.05$);观察组在治疗6个月后的Hcy、IL-6、TNF-α水平较对照组更低($P < 0.05$),见表3。

2.3 疗效比较

治疗6个月后,观察组的总有效率(94.81%)显著高于对照组(80.52%),差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表2 2组MMSE评分、MoCA评分及ADL评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMSE评分/分			MoCA评分/分			ADL评分/分		
		治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
观察组	77	16.71±2.84	23.95±2.79*	26.29±3.18*	16.08±2.15	21.08±3.95*	24.31±5.08*	68.18±15.97	82.15±19.94*	91.24±22.59*
对照组	77	16.90±2.55	22.76±2.33*	25.17±3.22*	16.23±2.27	19.66±3.18*	22.77±4.59*	68.62±16.24	75.52±18.71*	83.87±21.08*
<i>t</i>		0.437	2.873	2.172	0.421	2.457	2.682	0.170	2.128	2.093
<i>P</i>		0.663	0.005	0.031	0.674	0.015	0.008	0.866	0.035	0.038
<i>F</i> _{时间} , <i>P</i> _{时间}		6.268, <0.001			7.595, 0.011			11.522, <0.001		
<i>F</i> _{组间} , <i>P</i> _{组间}		7.159, <0.001			11.839, <0.001			16.957, <0.001		
<i>F</i> _{交互} , <i>P</i> _{交互}		3.259, 0.017			5.232, 0.025			6.858, 0.005		

*与组内治疗前比较, $P < 0.05$; MMSE: 简易智力状态检查; MoCA: 蒙特利尔认知评估; ADL: 日常生活能力

表3 2组Hcy和炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy/μmol·L ⁻¹		IL-6/ng·L ⁻¹		TNF-α/ng·L ⁻¹	
		治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月	治疗前	治疗6个月
观察组	77	19.69±0.98	10.31±1.29*	32.31±3.08	14.36±1.89*	165.58±13.77	113.37±16.51*
对照组	77	19.75±1.04	12.18±1.47*	32.59±3.17	17.11±2.05*	162.79±15.03	129.24±12.44*
<i>t</i>		0.368	8.390	0.556	8.654	1.201	6.737
<i>P</i>		0.713	<0.001	0.579	<0.001	0.232	<0.001

*与组内治疗前比较, $P < 0.05$; Hcy: 同型半胱氨酸; IL-6: 白细胞介素-6; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α

表4 2组治疗6个月后的疗效比较

组别	n	显效/例 (%)	有效/例 (%)	无效/例 (%)	总有效/例 (%)
观察组	77	37 (48.05)	36 (46.75)	4 (5.20)	73 (94.81)
对照组	77	23 (29.87)	39 (50.65)	15 (19.48)	62 (80.52)
χ^2					7.265
P					0.007

2.4 安全性比较

观察组和对照组治疗期间的不良反应发生率分别为 7.79%、5.19%，组间比较的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 5。

表5 2组治疗期间不良反应比较

组别	n	胃肠道反应/例 (%)	皮疹/例 (%)	转氨酶升高/例 (%)	心动过速/例 (%)	合计/例 (%)
观察组	77	3 (3.90)	2 (2.60)	1 (1.30)	0 (0.00)	6 (7.79)
对照组	77	1 (1.30)	2 (2.60)	0 (0.00)	1 (1.30)	4 (5.19)
χ^2						0.001
P						0.973

3 讨论

VCI 是仅次于阿尔茨海默病的第二大认知障碍性疾病，多继发于脑血管疾病所致的脑组织损伤^[10-11]。HHcy 不仅是 VCI 的独立危险因素，还可通过促进氧化应激、加重内皮功能障碍、诱导神经炎症和神经元凋亡等途径加剧神经元损伤与认知功能障碍进展^[12-13]。因此，针对 VCI 伴 HHcy 患者的治疗，一方面需控制原发疾病、调节 Hcy 水平，另一方面则在于促进认知功能改善。

丁苯酞是自芹菜籽中提取的国产原研药物，其活性成分为正丁苯酞，药理学研究显示，丁苯酞可通过激活胶质细胞源性神经营养因子/胶质细胞源性神经营养因子家族受体 α -1/受体酪氨酸激酶信号通路、蛋白激酶 B/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路、Nrf2/硫氧还蛋白相互作用蛋白/硫氧还蛋白通路，发挥促进血管生成和神经细胞保护的作用^[14]；同时，丁苯酞能够下调细胞自噬水平、减少蛋白丢失，并抑制低氧诱导因子-1 α /基质金属蛋白酶信号通路、下调活性氧水平，从而有助于降低炎症标志物水平、改善脑组织血液供应^[15]。考虑到丁苯酞静脉给药在长期治疗中依从性受限，有研究在急性脑梗死康复治疗中尝试采用静脉注射序贯口服治疗策略，发现该策略在改善患者生活质量方面发挥了积极作用^[16]。基于上述研究基础，本研究将静脉注射和口服丁苯酞转换治疗应用于 77 例 VCI 伴 HHcy 患者，旨在评估其临床疗效和安全性。

研究所得数据发现，与仅使用常规综合治疗的对照组相比，联合丁苯酞静脉注射-口服转换治疗在

改善患者智力状态、认知功能和日常生活功能方面均发挥积极作用。该作用机制在于，丁苯酞能够促进脑缺血区周围微血管数量增加及侧支循环修复，改善血流量，抑制局部炎症，进而缓解脑组织缺血、缺氧所致的神经功能缺损、认知功能下降，发挥神经保护作用，并对改善患者生活质量和自理能力有正向作用^[17]。值得注意的是，本研究中，对照组在接受了包含 VCI 对症治疗及降低 Hcy 水平等综合标准化治疗后，其 MMSE、MoCA 及 ADL 评分相较于治疗前也有显著改善 ($P < 0.05$)，这与临床实践及指南预期相符，证实了当前 VCI 标准治疗的有效性。观察组加用丁苯酞后，MMSE、MoCA 及 ADL 评分的改善幅度显著优于对照组 ($P < 0.05$)，凸显出丁苯酞作为一种联合疗法，在标准治疗基础上所能带来的额外获益。研究表明，慢性脑缺血缺氧是 VCI 病理机制的核心，而丁苯酞能够通过扩张脑血管、刺激微血管生成、加强星形胶质细胞对血管的支持能力等多种途径，增加脑血流量，改善皮层灌注，从而为受损神经元提供更为理想的生理环境，促进其功能恢复^[18]。

本研究发现，观察组在治疗 6 个月后的 Hcy 及炎症因子水平下降较对照组更显著 ($P < 0.05$)，提示丁苯酞可能通过多靶点机制干预 VCI 病理进程。其中，HHcy 可通过诱导氧化应激和神经炎症加剧神经元损伤。丁苯酞作为一种具有强抗氧化活性的物质，能减少活性氧并抑制脂质过氧化^[19]。这可能有助于机体氧化应激状态的改善，进而促使 Hcy 代谢通路中关键酶活性的恢复。同时，丁苯酞的抗炎作用能抑制小胶质细胞过度激活，减少其向

促炎表型的转变,从而改善局部炎症所致的神经损伤^[20]。这与本研究中观察组炎症因子显著下降的结果相符。得益于上述机制,观察组取得了更为理想的药效获益,治疗6个月后,观察组的总有效率相较于对照组更高($P < 0.05$)。

本研究采用的静脉-口服序贯疗法兼顾了早期快速起效与长期治疗的依从性和安全性,2组间不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),表明该方案耐受性良好。这一发现为临床医师针对VCI

伴HHcy的治疗提供了一种有效且安全的治疗选择。需要注意的是,目前关于丁苯酞对Hcy具体影响机制的研究较为缺乏,未来可进一步探索丁苯酞治疗HHcy的机制、联合治疗的获益人群,为该方案的推广提供更为充实的循证证据支持。

综上所述,丁苯酞静脉注射-口服转换治疗VCI伴HHcy的疗效确切、安全性良好,且能够有效改善患者的智力状态、认知功能、日常生活能力,并下调Hcy、炎症因子水平,值得临床推广和应用。

【参考文献】

- [1] 张薇,李艳玲. 计算机游戏式认知功能训练联合丁苯酞软胶囊在血管性轻度认知障碍老年人中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2023, 20(14): 70-75, 85.
- [2] Price B R, Wilcock D M, Weekman E M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 350.
- [3] 张赞,郭艳平,张向东. 丁苯酞静脉注射序贯口服治疗血管性认知障碍伴高同型半胱氨酸血症疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(6): 552-556.
- [4] 张淑红,凌迎春,罗方,等. 丁苯酞联合重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知障碍的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2024, 22(4): 618-621.
- [5] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(31): 2881-2894.
- [6] 徐宁,晋梦頔,李文,等. 膳食模式与老年人血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(10): 731-734.
- [7] Zhang C, Gao J, Tian S, et al. Effect of sequential treatment with butylphthalide on neurological and cognitive functions and collateral circulation in patients with acute cerebral infarction[J]. *Folia Neuropathol*, 2025, 63(1): 67-78.
- [8] Li R, Zhuang J. Diagnostic values of serum levels of α -synuclein, homocysteine and leucine-rich $\alpha 2$ glycoprotein for predicting cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Belg*, 2025, 125(2): 435-444.
- [9] Chao Z, Gao J, Li X F, et al. Application of sequential butylphthalide therapy combined with urinary kallidinogenase in treating acute cerebral infarction complicated with cognitive dysfunction[J]. *Neurochem J*, 2024, 18(3): 555-562.
- [10] 李锋,蔡明,姜淑杰. 血管性认知障碍发病机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(5): 375-380.
- [11] Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment-past, present, and future challenges[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102042.
- [12] 李薇,谭丽华,方兴. 高同型半胱氨酸血症与血管性认知障碍相关性研究进展[J]. 中国医学创新, 2024, 21(2): 184-188.
- [13] 赵奕,李春雨,党亮君,等. 血浆同型半胱氨酸水平与认知障碍的关系: 西安市农村地区40岁及以上人群横断面研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2025, 46(5): 755-762.
- [14] Wang B N, Wu C B, Chen Z M, et al. DL-3-n-butylphthalide ameliorates diabetes-associated cognitive decline by enhancing PI3K/Akt signaling and suppressing oxidative stress[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(3): 347-360.
- [15] Ma Y, Chen S, Li Y, et al. Effects of DL-3-n-butylphthalide on cognitive functions and blood-brain barrier in chronic cerebral hypoperfusion rats[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(11): 3207-3220.
- [16] 蒋国红,徐祖才,王长明. 丁苯酞序贯疗法联合早期神经康复治疗急性脑梗死临床研究[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2018, 27(5): 282-284, 290.
- [17] 冯一苇,郑璐. 肠道菌群在脑小血管病相关认知障碍中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(12): 809-813.
- [18] Zhang L, Wei S, Zhang J, et al. DL-3-n-butylphthalide promotes cortical angiogenesis via Akt/GSK-3 β signaling in ischemic stroke mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(12): e70698.
- [19] Zhang H, Wang L, Yang Y, et al. DL-3-n-butylphthalide (NBP) alleviates poststroke cognitive impairment (PSCI) by suppressing neuroinflammation and oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 987293.
- [20] Wang Z, Bai S, Song Y, et al. Impact of NBP on acute ischemic stroke: tracking therapy effect on neuroinflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113217.

(责任编辑:康银花)