

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.005

丁苯酞序贯治疗对脑卒中后认知功能障碍患者疗效及安全性的 Meta 分析*

代敏慧¹, 祝 凯¹, 张钰华¹, 刘忠和², 熊小平^{3△}, 张艳芳⁴

1. 吉首大学医学院, 湖南吉首 416000; 2. 重庆市黔江中心医院消化内科, 重庆 409000; 3. 重庆市黔江中心医院神经内科, 重庆 409000; 4. 重庆市黔江中心医院教科, 重庆 409000

摘 要:目的 系统评价丁苯酞序贯治疗对脑卒中后认知功能障碍患者的疗效及安全性。方法 全面检索 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 10 月 8 日已发表的丁苯酞序贯治疗急性缺血性脑卒中后认知功能障碍患者的相关文献。检索数据库包括中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Cochrane 图书馆、EMBASE 数据库, 以及中国临床试验注册中心和美国临床试验注册中心。由 2 位研究者完成文献筛选、资料收集及文献偏倚风险评价后, 提取结局指标。采用 Review Manager 5.3 软件进行数据分析。结果 有 12 项共 1 087 例诊断为脑卒中后认知功能障碍患者的随机对照临床试验纳入该研究。Meta 分析结果显示, 治疗组在临床疗效($RR=1.27, 95\%CI: 1.19\sim1.35, P<0.05$)、蒙特利尔认知评估评分[加权均数差(WMD)= $3.45, 95\%CI: 3.11\sim3.79, P<0.05$]、简易智能精神状态检查量表($WMD=2.94, 95\%CI: 0.50\sim5.38, P<0.05$)、美国国立卫生研究院卒中量表评分($WMD=-2.19, 95\%CI: -3.25\sim-1.14, P<0.05$)、Barthel 指数($WMD=11.65, 95\%CI: 11.21\sim12.09, P<0.05$)、日常生活活动量表评分($WMD=17.92, 95\%CI: 16.00\sim19.85, P<0.05$)方面与对照组比较, 差异均有统计学意义。两组不良反应比较, 差异无统计学意义($RR=1.04, 95\%CI: 0.58\sim1.86, P>0.05$)。结论 丁苯酞序贯治疗可明显改善脑卒中后认知障碍患者的认知功能、神经功能缺损情况, 以及提高日常生活能力, 且安全性较好。

关键词: 丁苯酞序贯治疗; 脑卒中; 认知功能障碍; Meta 分析

中图法分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)20-2963-06

Meta analysis of efficacy and safety of sequential treatment of butylphthalide in patients with cognitive impairment after stroke*

DAI Minhui¹, ZHU Kai¹, ZHANG Yuhua¹, LIU Zhonghe², XIONG Xiaoping^{3△}, ZHANG Yanfang⁴

1. Medical College of Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China; 2. Department of Gastroenterology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China; 3. Department of Neurology, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China; 4. Department of Science and Education, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of butylphthalide sequential treatment in patients with cognitive impairment after stroke. **Methods** A comprehensive search was conducted for the literature published from January 1, 2000 to October 8, 2022 on the sequential treatment of butylphthalide in patients with cognitive impairment after acute ischemic stroke. The databases included China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, Sinomed, PubMed, Cochrane Library, EMBASE database, and Clinical Trial registries of China and the United States were searched. After literature screening, data collection and risk of bias assessment were completed by 2 researchers, the outcome indicators were extracted. Review Manager 5.3 software was used for data analysis. **Results** A total of 12 RCTS involving 1 087 patients with cognitive impairment after stroke were included in the study. Meta analysis showed that butylphthalide sequential treatment group had better clinical efficacy ($RR=1.27, 95\%CI: 1.19-1.35, P<0.05$), Montreal cognitive assessment score [weighted mean difference ($WMD=3.45, 95\%CI: 3.11-3.79, P<0.05$)], Mini-Mental State Examination score ($WMD=2.94, 95\%CI: 0.50-5.38, P<0.05$), National Institutes of Health Stroke Scale score ($WMD=-2.19, 95\%CI: -3.25--1.14, P<0.05$), Barthel index ($WMD=11.65, 95\%CI: 11.21-12.09, P<0.05$), activities of daily living scale score ($WMD=17.92, 95\%CI: 16.00-19.85, P<$

* 基金项目: 吉首大学研究生科研创新项目(JYG2022081); 重庆市黔江区科技计划项目(20220001)。

作者简介: 代敏慧, 女, 在读硕士, 主要从事全科医学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 282764589@qq.com。

0.05). There was no significant difference in adverse reactions between the 2 groups ($RR = 1.04, 95\% CI: 0.58-1.86, P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide sequential treatment can significantly improve the cognitive function, neurological function and activities of daily living in patients with cognitive impairment after stroke, and it is safe.

Key words: butylphthalide sequential treatment; stroke; cognitive impairment; Meta analysis

急性缺血性脑卒中(AIS)为我国最常见的脑卒中类型^[1],是神经内科最常见、多发疾病之一^[2]。脑卒中后认知功能障碍是脑卒中后常见的并发症^[3],其终末期血管性痴呆,在脑卒中后1年及5年内发病率约为33%和31%^[4]。脑卒中后认知功能障碍以注意力和执行功能障碍为核心症状^[5],严重影响患者日常生活质量及独立生活能力,给家庭和社会带来沉重负担,其治疗方法主要为药物和非药物治疗。目前主要治疗药物有盐酸多奈哌齐、卡巴拉汀等胆碱酯酶抑制剂及美金刚等,但上述药物能否缓解脑卒中后认知功能障碍患者的认知功能仍存在争议。因此,寻求有效治疗认知功能障碍的药物具有重要的社会和临床意义。丁苯酞是国家开发的Ⅰ类化学新药,可通过减轻氧化损伤、减轻炎症反应、改善线粒体功能、抑制细胞凋亡等作用于急性缺血性脑卒中多个病理环节,2002年被国家食品药品监督管理总局批准用于治疗缺血性脑卒中。丁苯酞序贯治疗指急性期的脑梗死患者使用丁苯酞14 d 静脉输液后改为丁苯酞口服胶囊3个月^[6]。目前,临床上视病情轻重一般采用丁苯酞治疗1~3个月。冯志国等^[7]在2018年对丁苯酞治疗脑卒中后认知功能障碍进行系统评价得出丁苯酞能明显改善脑卒中后患者的认知功能和日常生活活动能力的结论。一项关于丁苯酞治疗认知功能障碍的系统评价和Meta分析结果显示,丁苯酞对脑卒中后认知功能障碍、阿尔茨海默病脑微循环障碍和线粒体功能障碍所致的认知功能障碍均有改善作用^[8]。有研究认为,丁苯酞可促进认知功能和日常生活能力的恢复及减轻神经功能缺损症状^[9]。然而,上述系统评价遴选病历均以使用丁苯酞药物治疗为条件,未单独针对丁苯酞序贯治疗进行系统评价。本文拟系统搜索并分析丁苯酞序贯治疗脑卒中后认知功能障碍的研究,期望评估其疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 搜索策略 由1位研究者系统全面搜索6个数据库,主要为中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Cochrane 图书馆和EMBASE 数据库,并在中国临床试验注册中心和美国临床试验注册中心搜索注册的正在进行的研究。搜索策略为主题词与自由词结合,以“缺血性脑卒中”“认知功能障碍”“丁苯酞序贯治疗”“随机对照”等作为主题词,检索时间为2000年1月1日至2022年10月8日。纳入标准:临床诊断为脑卒中后认知功能障碍的患者(具体诊断标准由研究作者决定)。排除标

准:(1)综述、病例报道、动物相关研究、评论、信件等非随机对照临床试验(RCT);(2)无法获取全文、重复的研究,对于重复研究则纳入最新研究;(3)不是中、英文发表的文章;(4)数据明显有误或不可信的研究。

1.2 纳入研究类型 评估丁苯酞序贯治疗脑卒中后认知功能障碍的临床疗效和安全的RCT。2000年1月1日至2022年10月8日发表的中、英文全文文献。

1.3 干预措施 治疗组单独给予丁苯酞序贯治疗或丁苯酞序贯治疗联合常规西药治疗,对照组给予安慰剂、同样的常规西药或常规治疗(抗血小板聚集、他汀类药物治疗,对于基础疾病给予相应治疗,如控制血压、血糖、感染等)。丁苯酞序贯治疗以丁苯酞注射液(石药集团恩必普药业有限公司,100 mL:25 mg)静脉滴注2周,每次25 mg,静脉滴注50 min以上,2次/天;给予丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,0.1 g×24粒)口服,每次0.2 g,3次/天,持续用2~3个月。

1.4 结局指标 (1)主要结局指标:临床疗效(具体由研究作者决定)、主要认知功能。主要认知功能评估量表至少含下列任意一项:①蒙特利尔认知评估(MoCA);②简易智能精神状态检查量表(MMSE);③血管性痴呆评估量表-认知子量表(VADAS-Cog);④韦氏记忆量表(WMS);⑤Hastgawa 痴呆量表(HDS)。(2)次要结局指标:日常生活能力,至少含下列任意一项,①Barthel 指数;②日常生活活动量表(ADL);③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS);④改良Rankin 评分量表(MRS)。(3)安全性:不良事件及不良反应发生率。

1.5 文献选择与数据提取 NoteExpress 用于文献管理。1位研究者下载从搜索策略中识别出的文献信息,并根据标题和作者排除重复内容。然后,2位研究者根据纳入和排除标准独立筛选和提取数据信息,产生分歧时由第3位研究者进行裁决。通过阅读文献标题、摘要和全文,确定最终纳入的研究,并记录排除的原因。根据预先设计的标准化信息提取表,提取合格文献的相关数据,包括发表年份、第1作者、文献标题、总样本量、试验及对照组人数、性别、平均年龄、干预措施、药物剂量及疗程、结局指标、不良反应等。筛选流程见图1。

1.6 质量评价 采用Cochrane 图书馆合作的偏差风险工具评估纳入研究的方法学质量。1个RCT报道使用的随机信封法^[6],4个RCT报道了他们使用随机数字表产生序列的方法^[7-10],其余研究只提及随机。

所有研究均没有详细说明结果评估人员的致盲及分配隐藏情况,因此均被评为“风险不清”。见表 1。

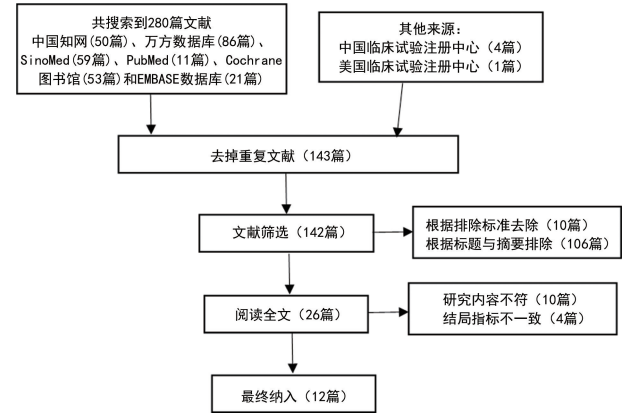


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入研究的质量评价

文献	年份	1	2	3	4	5	6	7
陈娜等 ^[10]	2017 年	+	?	-	-	+	+	+
哈崇 ^[11]	2019 年	+	?	-	-	+	+	+
胡坤等 ^[12]	2017 年	+	?	-	-	+	+	+
黄晓东 ^[13]	2019 年	+	?	-	-	+	+	+
李航等 ^[14]	2020 年	+	?	-	-	+	+	+
刘素梅等 ^[15]	2017 年	+	?	-	-	+	+	+
任杰 ^[16]	2022 年	+	?	-	-	+	+	+
孙丽霞 ^[17]	2019 年	+	?	-	-	+	+	+
王建国 ^[18]	2020 年	+	?	-	-	+	+	+
王杰 ^[19]	2022 年	+	+	-	-	+	+	+
张波等 ^[20]	2021 年	+	?	-	-	+	+	+
赵建彬等 ^[21]	2021 年	+	?	-	-	+	+	+

注:1 为随机方法;2 为分配方案隐藏;3 为对受试者与研究者的盲法实施;4 为对结果评价者的盲法实施;5 为数据的完整性;6 为选择性报告;7 为其他偏倚。+ 为低风险;? 为未知风险;- 为高风险。

1.7 统计学处理 采用 Review Manager 5.3 软件对所纳入的研究进行数据分析,其中二分类变量采用相对危险度(RR)作为效应量,连续变量采用加权均数差(WMD,效应值单位一致时使用)作为效应量。采用 χ^2 检验进行异质性评估,若 $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ 表明各研究间无异质性,选用固定效应模型进行合并效应量。若 $P < 0.1, I^2 > 50\%$ 表明各研究间存在较高异质性,则进行灵敏度分析寻找异质性来源。灵敏度分析通过随机排除某一研究进行。通过绘制漏斗图检测发表偏倚风险。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究的基本特征 本研究最终纳入 12 项^[10-21]RCT,样本量为 50~136 例不等,共 1 087 例。所有研究均使用国际公认的量表来评估认知功能:5 项研究使用 MMSE,2 项研究使用 MoCA,其中 1 项研究同时使用 MMSE 和 MoCA。除 1 项研究外,其

余研究治疗疗程均为 3.0 个月。8 项研究报道了不良事件,包括恶心呕吐、肝功能异常等。每项研究的基本特点见表 2。

2.2 主要结局及次要结局指标的 Meta 分析 (1)主要结局指标。在 7 项^[10,11,14-17,19]研究中提到了临床疗效,共 592 例患者。这些研究无明显异质性($I^2 = 0\%, P = 0.70$),采用固定效应模型进行分析,结果显示,治疗组临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.27, 95\%CI: 1.19 \sim 1.35, P < 0.05$)。3 项研究共包括 298 例参与者在内的研究使用 MoCA 对认知功能进行评估,由于研究间无异质性($I^2 = 49\%, P = 0.14$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,发现丁苯酞作为 MoCA 评分的序贯治疗相对于对照组差异有统计学意义($WMD = 3.45, 95\%CI: 3.11 \sim 3.79, P < 0.05$)。共包括 891 例在内的 10 项^[10-13,15,17-21]研究使用 MMSE 对认知功能进行评估,结果显示,研究间存在较大异质性($I^2 = 99\%, P < 0.1$),通过灵敏度分析发现无法通过删减个别研究减少异质性,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,发现丁苯酞序贯治疗相对于对照组在改善患者 MMSE 评分方面差异有统计学意义($WMD = 2.94, 95\%CI: 0.50 \sim 5.38, P < 0.05$)。(2)次要结局指标。包括 246 例在内的 4 项研究报告了 Barthel 指数,通过灵敏度分析去除 1 项^[17]研究后无明显异质性($I^2 = 0\%, P = 0.82$),最终纳入 2 项研究采用固定效应模型进行分析,结果提示,治疗组 Barthel 指数明显高于对照组,差异有统计学意义($WMD = 11.65, 95\%CI: 11.21 \sim 12.09, P < 0.05$)。包括 299 例在内的 4 项研究以 ADL 评估日常生活能力,各研究间无明显异质性($I^2 = 0\%, P = 0.59$),故采用固定效应模型进行分析,结果提示,治疗组 ADL 评分明显高于对照组,差异有统计学意义($WMD = 17.92, 95\%CI: 16.00 \sim 19.85, P < 0.05$)。本 Meta 分析中 2 项^[14,16]研究未报告 NIHSS 评分,其余 10 项研究均采用 NIHSS 评估神经缺损功能,包括 891 例在内的 10 项研究报告了丁苯酞序贯治疗的临床疗效,结果显示,研究间存在较大异质性($I^2 = 98\%, P < 0.1$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,发现治疗组可明显降低 NIHSS 评分($WMD = -2.19, 95\%CI: -3.25 \sim -1.14, P < 0.05$)。纳入的 12 项研究中有 8 项^[10-14,18,20-21]研究报告了不良反应,其中 4 项研究未报告不良反应,其他 8 项研究报道的大多数不良反应为恶心呕吐、胃肠道不适、胆红素升高、头晕、皮疹。8 项研究间无明显异质性($I^2 = 0\%, P = 0.98$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,两组间不良反应差异无统计学意义($RR = 1.04, 95\%CI: 0.58 \sim 1.86, P > 0.05$)。见表 3。

2.3 发表偏倚 MoCA 评分的漏斗图显示,由于左右散布点不对称,表明存在发表偏倚的可能性,其余

结果未发现明显发表偏倚。

表 2 纳入研究的基本特征

文献	总样本量(治 疗组/对照组, <i>n</i> / <i>n</i>)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)		平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		治疗时长 (月)	结局 指标
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
陈娜等 ^[10]	106(53/53)	29/24	30/23	61.20±2.10	60.30±2.70	常规+丁苯酞序贯+依达拉奉治疗	常规+依达拉奉治疗	3.0	①④⑤⑦
哈崇 ^[11]	100(50/50)	30/20	28/22	66.10±2.89	66.25±2.41	常规+丁苯酞序贯+依达拉奉治疗	常规+依达拉奉治疗	3.0	①②④⑦
胡坤等 ^[12]	60(30/30)	19/11	22/8	59.20±13.30	61.90±14.70	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	②④⑦
黄晓东 ^[13]	136(68/68)	42/26	47/21	62.80±11.40	63.50±10.80	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	②④⑥⑦
李航等 ^[14]	100(50/50)	30/20	32/18	65.21±4.27	65.21±4.27	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	①⑦
刘素梅等 ^[15]	90(45/45)	24/21	25/20	59.40±4.50	59.60±4.70	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	①④⑤
任杰 ^[16]	96(48/48)	22/26	21/27	61.83±8.56	62.03±9.56	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	①
孙丽霞 ^[17]	50(25/25)	14/11	12/13	61.23±4.56	46.42±2.48	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	①④⑤
王建国 ^[18]	50(25/25)	11/14	13/12	59.50±6.10	57.50±5.60	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	①④⑦
王杰 ^[19]	80(40/40)	24/16	23/17	60.28±5.19	60.03±5.27	常规+丁苯酞序贯+依达拉奉治疗	常规+依达拉奉治疗	3.0	②④⑥
张波等 ^[20]	90(45/45)	24/21	23/22	63.16±5.33	63.87±5.15	常规+丁苯酞序贯治疗	常规治疗	3.0	②③④⑥⑦
赵建彬等 ^[21]	129(65/64)	40/25	38/26	59.10±3.50	58.10±3.50	常规+丁苯酞序贯+依达拉奉治疗	常规+依达拉奉治疗	2.2	③④⑥⑦

注:常规治疗指抗血小板聚集、他汀类药物治疗,对于基础疾病给予相应的治疗,如控制血压、血糖、感染等;①为临床疗效;②为 MMSE;③为 MoCA;④为 NIHSS;⑤为 Barthel 指数;⑥为 ADL;⑦为不良反应。

表 3 主要结局及次要结局指标的 Meta 分析

指标	纳入研究(项)	<i>n</i>	异质性检验	效应模型	<i>RR</i> / <i>WMD</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
临床疗效	7	592	$P>0.1,I^2=0\%$	固定效应模型	1.27(1.19~1.38)	<0.05
MoCA	3	298	$P>0.1,I^2=49\%$	固定效应模型	3.45(3.11~3.79)	<0.05
MMSE	10	891	$P<0.1,I^2=99\%$	随机效应模型	2.94(0.50~5.38)	<0.05
NIHSS	10	891	$P<0.1,I^2=98\%$	随机效应模型	-2.19(-3.25~-1.14)	<0.05
Barthel 指数	2	196	$P>0.1,I^2=0\%$	固定效应模型	11.65(11.21~12.09)	<0.05
ADL	4	299	$P>0.1,I^2=0\%$	固定效应模型	17.92(16.00~19.85)	<0.05
不良反应	8	387	$P>0.1,I^2=0\%$	固定效应模型	1.04(0.58~1.86)	>0.05

3 讨 论

脑卒中后认知功能障碍定义为发生在脑卒中事件后并持续到脑卒中后 6 个月时仍有的以认知功能下降为特征的临床综合征,其被归类于血管性认知功能障碍^[22-23]。海马是大脑参与学习和记忆的核心机构^[24],在情景记忆、空间导航、巩固长时记忆等认知功能方面发挥关键作用^[25-26]。而海马对缺血、缺氧极其

敏感,有研究表明,全脑或海马血流供应情况与认知功能呈正相关^[27]。当急性脑卒中发生时,脑组织灌注不足、氧化应激反应和神经炎症反应均可引起海马结构和功能发生改变,从而导致认知功能障碍^[28]。当脑缺血、缺氧诱发海马神经元之间稳态失衡,引起氧化应激反应和钙离子超载,促进细胞凋亡,引起海马神经元损伤而引发认知功能障碍^[29];而外周炎症反应则

通过各种途径进入中枢神经系统,引起神经炎症反应,进而干扰神经发生、影响神经传递、破坏突触可塑性并造成树突分支萎缩,导致认知功能障碍^[30]。脑卒中后认知功能障碍涉及多个领域,注意力、记忆力和执行功能的损害对患者日常生活影响最大。

近年来,丁苯酞对认知功能的改善作用逐步被发现,其主要作用机制可能与减轻氧化损伤、抑制炎症反应、改善线粒体功能、调节细胞凋亡等有关。有研究报道丁苯酞对改善脑卒中后认知功能障碍有积极作用,且不良反应发生率无明显差异,但未对丁苯酞的给药方式及疗程进行限制^[30]。因此,本研究进行此项 Meta 分析,以评估丁苯酞序贯治疗对脑卒中后认知功能障碍的有效性和安全性。

本 Meta 分析评估了丁苯酞序贯治疗脑卒中后认知功能障碍的有效性和安全性,12 项已发表的包括 1 087 例患者的 RCT 被纳入,结果表明,治疗组在临床疗效、MMSE 检查和 MoCA 评分、降低 NIHSS 评分及改善日常生活能力方面均优于对照组。本研究纳入的疾病类型均为脑卒中后认知功能障碍。干预措施要求为丁苯酞序贯治疗,纳入研究中除 1 篇研究口服丁苯酞胶囊疗程为 2.2 个月外,其余研究疗程均为 3.0 个月。

本 Meta 分析多数研究采用 MMSE 和 MoCA 量表评估认知功能。MMSE 量表是评估一般认知功能的最常用指标,也有研究表明在识别轻度认知功能障碍方面,MoCA 量表比 MMSE 量表更具特异性^[31]。本研究结果提示,治疗组在改善 MMSE 和 MoCA 评分方面与对照组存在明显差异,与既往研究得出丁苯酞可改善认知功能障碍的结论一致^[3-5]。丁苯酞可通过以下途径减轻患者的认知功能障碍:减少海马组织中活性氧产生;通过调节磷肌酐肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制神经元凋亡及提高 Bcl-2 表达^[32];恢复脑白质的慢性低灌注等^[33]。故以丁苯酞注射液静脉滴注 14 d,每天 2 次,14 d 后以丁苯酞软胶囊序贯治疗可维持稳定的药物浓度,从而获得较好的治疗效果。

对于降低 NIHSS 评分及改善日常生活能力方面,治疗组明显优于对照组,与既往研究得出的丁苯酞可减少神经功能缺损及促进日常生活能力的恢复方面的结论一致^[33]。在脑卒中发生后,炎症反应主要通过小胶质细胞的激活及其随后产生的促炎细胞因子诱导,进而引起神经元损伤和细胞凋亡,导致神经功能缺损。Toll 样受体(TLRs)家族参与神经炎症反应及认知损害的进程^[34],其中 TLR4 作为一种免疫受体主要表达于小胶质细胞,其介导的一系列炎症反应是小胶质细胞激活的经典途径^[35]。TLR4/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路在小胶质细胞激活和神经炎症反应中发挥重要调控作用。而从芹菜籽中提取的丁苯酞可通过调节 STAT3/NF- κ B 信号通路抑制炎

症反应^[36],从而减轻神经功能缺损。

本研究发现,治疗组与对照组不良反应发生率无明显差异。纳入研究中报告较多的不良反应为胃肠道不适症状,如恶心呕吐、腹泻等,以及神经系统症状,如失眠、焦虑,未见明显的严重不良反应。血管性认知功能障碍最终可进展为血管性痴呆,目前临床上用于治疗认知功能障碍的药物主要为胆碱酯酶抑制剂和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,其中胆碱酯酶抑制剂的不良事件主要是胃肠道反应。而 KAVIRAJAN 等^[37]的 Meta 研究表明,胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂代表药物美金刚对轻度至中度血管性痴呆患者的认知功能改善不明显。因此,在无明显严重不良反应的情况下,丁苯酞序贯可用于治疗血管性认知障碍患者,并改善其认知功能。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究纳入研究只有中文文献,且均未使用盲法,存在一定的发表偏倚。其次,部分结果存在异质性,由于本研究纳入研究疾病类型均为脑卒中后认知功能障碍,故不存在疾病类型为异质性来源,未进一步分析其他异质性来源,如患者的一般特征:性别、平均年龄、病程等。

综上所述,由于本研究使用丁苯酞序贯治疗脑卒中后认知功能障碍的证据相对较弱,建议纳入更多的随机、双盲、多中心的高质量临床试验加以验证。

参考文献

- [1] XU J H, HE X W, LI Q, et al. Higher platelet-to-lymphocyte ratio is associated with worse outcomes after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1192.
- [2] WANG D, LIU J, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland china: prospective multicenter hospital-based registry study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [3] ZHANG X, BI X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1244-1254.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅. 血管性认知障碍的诊疗规范(2020 年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(3): 197-199.
- [5] AAM S, EINSTAD M S, MUNTHE-KAAS R, et al. Post-stroke cognitive impairment-impact of follow-up time and stroke subtype on severity and cognitive profile: the nor-COAST study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 699.
- [6] 张晓雪, 张景平. 丁苯酞的序贯治疗[J]. *中国社区医师*, 2017, 33(32): 17-18.
- [7] 冯治国, 张金, 侯玉立. 丁苯酞治疗卒中后认知功能障碍的系统评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(10): 1341-1346.
- [8] ZHOU Q, HAN C, XIA Y, et al. Efficacy and safety of 3-n-butylphthalide for the treatment of cognitive impair-

- ment: a systematic review and meta-analysis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1706-1717.
- [9] FAN X, SHEN W, WANG L, et al. Efficacy and safety of DL-3-n-butylphthalide in the treatment of poststroke cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 810297.
- [10] 陈娜, 陆连生, 李虹, 等. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的疗效及其对炎症因子的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(2): 117-120.
- [11] 哈崇. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的临床疗效及对超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平的影响[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(8): 71-73.
- [12] 胡坤, 马婷婷, 陈建红, 等. 丁苯酞序贯治疗对急性脑梗死合并认知功能障碍患者的临床观察[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(23): 131-134.
- [13] 黄晓东. 丁苯酞序贯治疗急性缺血性脑卒中伴认知功能障碍 68 例疗效观察[J]. *中国处方药*, 2019, 17(8): 17-18.
- [14] 李航, 梁艳晨, 李晨, 等. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(3): 114-115.
- [15] 刘素梅, 王建伟. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍患者的疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17(12): 47-48.
- [16] 任杰. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍效果研究[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2022, 32(1): 18-19.
- [17] 孙丽霞. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死合并认知功能障碍的疗效[J]. *北方药学*, 2019, 16(3): 75-76.
- [18] 王建国. 丁苯酞序贯疗法在急性脑梗死合并认知功能障碍治疗中的临床应用[J]. *吉林医学*, 2020, 41(9): 2166-2167.
- [19] 王杰. 丁苯酞序贯治疗对急性脑梗死并认知障碍的作用及对患者 NIHSS、mRS、ADL 的影响[J]. *吉林医学*, 2022, 43(5): 1313-1315.
- [20] 张波, 叶丛. 丁苯酞序贯治疗急性脑梗死伴非痴呆型认知功能障碍的临床疗效[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(8): 1371-1374.
- [21] 赵建彬, 张攀. 丁苯酞序贯疗法对急性脑梗死合并认知功能障碍患者的治疗作用[J]. *华夏医学*, 2021, 34(1): 113-116.
- [22] 马琳. 脑卒中后认知障碍诊治现状[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(4): 337-339.
- [23] 汪凯, 董强, 郁金泰, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(4): 376-389.
- [24] OZEK C, KROLEWSKI R C, BUCHANAN S M, et al. Growth differentiation factor 11 treatment leads to neuronal and vascular improvements in the hippocampus of aged mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17293.
- [25] JURGENS H A, AMANCHERLA K, JOHNSON R W. Influenza infection induces neuroinflammation, alters hippocampal neuron morphology, and impairs cognition in adult mice [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(12): 3958-3968.
- [26] SOLMAZ V, CINAR B P, YIGITTURK G, et al. Exenatide reduces TNF-alpha expression and improves hippocampal neuron numbers and memory in streptozotocin treated rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 482-487.
- [27] BURDA J, MATIASOVA M, GOTTLIEB M, et al. Evidence for a role of second pathophysiological stress in prevention of delayed neuronal death in the hippocampal CA1 region [J]. *Neurochem Res*, 2005, 30(11): 1397-1405.
- [28] 白涛, 段正昊, 徐长虹, 等. 醒后卒中患者再灌注治疗的最新进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(2): 175-177.
- [29] 黄健, 曹诗杰, 安红伟. 自噬与血管性痴呆关系研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(2): 219-221.
- [30] CHESNOKOVA V, PECHNICK R N, WAWROWSKY K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 1-8.
- [31] ROALF D R, MOBERG P J, XIE S X, et al. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 529-537.
- [32] HAN Q Y, ZHANG H, ZHANG X, et al. DL-3-n-butylphthalide preserves white matter integrity and alleviates cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypoperfusion [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9): 1042-1053.
- [33] CALVIERE L, LOUBIERE P, PLANTON M, et al. Decreased frontal white-matter diffusion and improved cognitive flexibility after burr-hole surgery in moyamoya angiopathy [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 30.
- [34] WEST A P, KOBLANSKY A A, GHOSH S. Recognition and signaling by toll-like receptors [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 409-437.
- [35] NAKANO Y, SHIMAZAWA M, OJINO K, et al. Toll-like receptor 4 inhibitor protects against retinal ganglion cell damage induced by optic nerve crush in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133(3): 176-183.
- [36] LI M, MENG N, GUO X, et al. DL-3-n-butylphthalide promotes remyelination and suppresses inflammation by regulating AMPK/SIRT1 and STAT3/NF-kappaB signaling in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 137.
- [37] KAVIRAJAN H, SCHNEIDER L S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a Meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 782-792.