

# 丁苯酞软胶囊对缺血性卒中侧支循环建立影响的影像学评估研究

李 鹏 曹桂领\*

陕西省人民医院神经内二科 陕西西安 710000

**摘要:** 本研究通过多模态影像学技术 (CT灌注成像、DSA、MRI-ASL) 评估丁苯酞软胶囊对急性缺血性卒中患者侧支循环建立的动态影响。纳入120例发病48小时内的患者, 随机分为丁苯酞组 (0.2g tid口服+常规治疗) 和对照组 (常规治疗), 连续观察21天。结果显示, 丁苯酞组第7天侧支血管密度较基线增加42.3% ( $P<0.01$ ), 第14天脑血流量 (CBF) 恢复率达89.2%, 显著优于对照组的71.5% ( $P=0.003$ )。NIHSS评分改善幅度较对照组提高37.6%, 且无严重不良反应。影像学证据表明, 丁苯酞通过上调VEGF/Ang-1表达促进血管新生, 改善缺血半暗带灌注, 为临床优化缺血性卒中治疗提供新策略。

**关键词:** 丁苯酞软胶囊; 缺血性卒中; 侧支循环; 影像学评估; 血管新生

## 引言

缺血性卒中占脑卒中总数的69.6%, 其致残率高达75%<sup>[1]</sup>。侧支循环作为脑血流代偿的关键机制, 其开放程度直接影响梗死体积和神经功能预后<sup>[2]</sup>。传统治疗 (如溶栓、取栓) 受时间窗限制, 仅约10%患者受益<sup>[3]</sup>, 而促进侧支循环建立成为改善预后的新靶点。丁苯酞 (NBP) 作为我国自主研发的I类新药, 通过多靶点机制 (抗血小板聚集、抗氧化应激、促血管新生) 改善脑微循环<sup>[4]</sup>, 但缺乏系统影像学证据支持其对侧支循环的动态影响。本研究采用多模态影像学技术, 量化评估丁苯酞对侧支血管密度、脑血流动力学及神经功能恢复的作用, 为临床治疗提供高级别证据。

## 一、材料与方法

本研究聚焦于特定时间段内于三级卒中中心就诊的急性缺血性卒中患者。具体纳入2023年1月至2024年12月期间前来就诊的120例患者。纳入标准明确且严格: ①年龄严格限定在18-80岁之间, 此年龄段患者身体机能相对稳定, 能更好地反映疾病特点及药物疗效; ②发病至入组时间需 $\leq 48$ 小时, 确保患者处于急性缺血性卒中的早期阶段, 便于观察干预措施的效果; ③NIHSS评

分在4-22分, 该评分范围能筛选出具有一定神经功能缺损程度的患者, 使研究更具针对性; ④头颅CT必须排除脑出血, 保证研究对象为单纯的急性缺血性卒中。同时, 为保证研究结果的准确性和可靠性, 设定了排除标准: ①严重肝肾功能不全的患者, 因其身体代谢和排泄功能异常, 可能影响药物的代谢和疗效评估; ②对丁苯酞过敏的患者, 避免出现过敏反应干扰研究结果; ③妊娠或哺乳期女性, 此类人群身体处于特殊生理状态, 药物对其自身及胎儿或婴儿的影响复杂, 不适合纳入研究; ④合并颅内肿瘤或动静脉畸形的患者, 这些疾病本身会影响脑部的血液供应和神经功能, 会干扰对急性缺血性卒中的观察和评估。

## 二、研究设计

采用随机对照双盲设计, 这是保证研究科学性和客观性的关键。按照1:1的比例将患者分为丁苯酞组和对照组。两组均接受标准治疗, 即阿司匹林100mg每日一次 (qd) 联合阿托伐他汀20mg每晚一次 (qn)。丁苯酞组在此基础上额外口服丁苯酞软胶囊, 规格为0.2g每日三次 (tid), 由石药集团恩必普药业提供, 疗程设定为21天。双盲设计确保患者和研究者均不知道分组情况, 避免了主观因素对研究结果的干扰。

## 三、影像学评估

### (一) CT灌注成像 (CTP)

使用GE Revolution 256排CT进行扫描, 扫描参数设置为80kV/150mAs, 层厚5mm。采用Perfusion 4软件生成

**通讯作者:** 曹桂领 (1989.09.20), 性别: 男, 籍贯: 河南省鹿邑县, 硕士研究生学历, 研究方向: 脑血管病介入诊疗。

脑血流量 (CBF)、脑血容量 (CBV)、达峰时间 (TTP) 参数图。侧支循环分级采用 Miteff 标准<sup>[5]</sup>: 0 级表示无侧支; 1 级为侧支填充 <50% 缺血区; 2 级是侧支填充  $\geq 50\%$  缺血区。

## (二) 数字减影血管造影 (DSA)

运用西门子 Artis Q biplane DSA 系统, 以 4 帧/秒的速率采集颈内动脉及大脑中动脉 (MCA) 影像。通过 ImageJ 软件量化侧支血管密度, 计算单位面积内侧支血管数量 (条/cm<sup>2</sup>)。

## (三) MRI 动脉自旋标记 (ASL)

采用西门子 3.0T Prisma MRI, 运用 3D 伪连续式 ASL 序列 (TR/TE=4800/14ms, 标记时间 1.8s, 后标记延迟 2.0s)。生成全脑 CBF 图, 重点分析缺血半暗带 (定义为 DWI 高信号与灌注减低区不匹配区域) 的 CBF 变化。

## 四、神经功能评估

为全面、精准地评估急性缺血性卒中患者的神经功能缺损程度, 本研究采用两种广泛认可且科学有效的评估工具——NIHSS 评分和改良 Rankin 量表 (mRS)。NIHSS 评分范围为 0–42 分, 分数越高, 表明患者的神经功能缺损越严重。该评分涵盖意识水平、凝视、视野、面瘫、肢体运动等多个方面, 能较为细致地反映患者不同神经功能领域的受损情况。改良 Rankin 量表 (mRS) 评分范围是 0–6 分, 0 分代表完全无症状, 6 分表示死亡, 可直观呈现患者日常活动能力的受限程度。为动态观察患者神经功能的恢复情况, 评估时间点设定为入组时、第 7 天、第 14 天、第 21 天。通过在不同时间节点进行评定, 能清晰了解患者神经功能的变化趋势, 为判断治疗效果提供有力依据。

## 五、统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 重复测量数据采用广义估计方程 (GEE) 分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 六、结果与讨论

### (一) 结果

#### 1. 基线资料比较

为确保研究的科学性与结果的可靠性, 对两组患者的基线资料进行了细致比较。结果显示, 丁苯酞组与对照组在年龄、性别、高血压/糖尿病病史以及基线 NIHSS 评分等方面差异均无统计学意义 (P>0.05), 这表明两组患者在研究开始时具有可比性, 为后续研究结果的准确

解读奠定了基础。具体数据如表 1 所示, 丁苯酞组年龄为  $62.5 \pm 8.7$  岁, 对照组为  $61.8 \pm 9.2$  岁; 男性比例丁苯酞组为 58.3%, 对照组为 55.0%; 高血压病史比例分别为 65.0% 和 63.3%; 基线 NIHSS 评分丁苯酞组是  $12.3 \pm 3.6$  分, 对照组为  $11.9 \pm 3.8$  分。

#### 2. 侧支循环影像学变化

CTP 侧支分级动态变化: 在治疗过程中, 丁苯酞组在侧支循环改善方面表现突出。第 7 天时, 侧支分级  $\geq 2$  级的比例达到 68.3%, 显著高于对照组的 45.0% (P=0.012); 到第 14 天, 两组差异进一步扩大, 丁苯酞组为 83.3%, 对照组为 61.7% (P=0.005)。

DSA 侧支血管密度: 基线时, 两组侧支血管密度无差异, 丁苯酞组为  $8.2 \pm 2.1$  条/cm<sup>2</sup>, 对照组为  $8.5 \pm 2.3$  条/cm<sup>2</sup> (P=0.47)。然而, 第 7 天时, 丁苯酞组侧支血管密度增加至  $11.7 \pm 2.6$  条/cm<sup>2</sup>, 较基线提高了 42.3%, 显著优于对照组的  $9.3 \pm 2.4$  条/cm<sup>2</sup> (P<0.01)。

MRI-ASL 脑血流恢复: 第 14 天, 丁苯酞组缺血半暗带 CBF 恢复率达 89.2%, 较对照组的 71.5% 提高了 17.7 个百分点 (P=0.003)。

#### 3. 神经功能恢复

丁苯酞组在神经功能恢复方面也展现出优势。第 7 天时, 其 NIHSS 评分较基线下降  $4.2 \pm 1.5$  分, 显著优于对照组的  $2.8 \pm 1.3$  分 (P=0.001); 第 21 天时, mRS 评分  $\leq 2$  分比例达 75.0%, 较对照组的 56.7% 提高了 18.3 个百分点 (P=0.032)。

#### 4. 安全性分析

在安全性方面, 两组均未发生严重出血事件。丁苯酞组出现轻度转氨酶升高 3 例 (5.0%), 胃肠道不适 5 例 (8.3%), 但经对症处理后均得到缓解, 且无患者因不良反应停药。

## (二) 讨论

### 1. 丁苯酞促进侧支循环建立的机制

本研究通过多种影像学证据证实, 丁苯酞可显著增加侧支血管密度 (42.3%) 和脑血流恢复率 (17.7%)。其机制可能涉及多个方面: 一是上调 VEGF/Ang-1 表达, 动物实验表明, 丁苯酞治疗 14 天后小鼠梗死周围区 VEGF 表达增加 2.3 倍, 从而促进血管内皮细胞增殖和管腔形成; 二是抑制 nNOS 过度激活, 减少一氧化氮 (NO) 的病理性释放, 避免血管过度舒张导致的“窃血现象”; 三是改善血管内皮功能, 通过增加 NO 和前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 合成, 降低血管阻力, 促进侧支血流定向

灌注。

## 2. 多模态影像学的优势

本研究采用CTP、DSA、MRI-ASL联合评估侧支循环，克服了单一技术的局限性。CTP可快速评估全脑侧支状态，DSA能提供解剖学细节，MRI-ASL可无创量化脑血流。三者互补验证，确保了结果的可靠性。例如，CTP显示丁苯酞组第7天侧支分级显著提高，与DSA侧支血管密度增加一致；MRI-ASL进一步证实缺血半暗带CBF恢复，且与神经功能改善（NIHSS评分下降）呈正相关（ $r=0.62$ ， $P<0.01$ ）。

## 3. 临床意义

我国卒中防治指南（2023版）强调侧支循环评估在急性缺血性卒中治疗决策中的重要性。研究表明，丁苯酞联合常规治疗可使良好预后（mRS $\leq$ 2分）比例提高18.3%，且安全性良好。对于无法接受再灌注治疗的患者，如大血管闭塞超过24小时者，丁苯酞提供了一种有效的神经保护策略。此外，其口服剂型便于院前急救和长期二级预防，具有重要的公共卫生价值。

## 4. 局限性

本研究为单中心研究，样本量有限，未来需开展多中心随机对照试验进一步验证。而且，影像学评估未区分软脑膜侧支和Willis环侧支，后续研究可结合高分辨率

MRI进一步细化侧支类型，以更深入地了解丁苯酞对不同类型侧支循环的影响。

## 结论

丁苯酞软胶囊通过促进侧支循环建立和脑血流恢复，显著改善急性缺血性卒中患者的神经功能预后，其疗效可通过多模态影像学技术量化评估。本研究为丁苯酞在卒中治疗中的临床应用提供了高级别证据，建议将其纳入急性缺血性卒中管理指南。

## 参考文献

- [1] 魏玲, 李明, 张华, 等. 丁苯酞通过上调VEGF/Ang-1表达促进卒中后血管新生. *Aging and Disease*. 2021; 12(3): 689-702.
- [2] 赵瑶大, 王伟, 刘建民, 等. 丁苯酞治疗缺血性脑卒中的疗效及对侧支循环血流的作用研究. *中华神经科杂志*. 2021; 54(8): 789-796.
- [3] 李红冬, 陈敏, 张丽, 等. 丁苯酞软胶囊的作用与功效. *良医益友健康知识科普平台*. 2025.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023. *中华神经科杂志*. 2023; 56(6): 587-601.