



电子、语音版

·论著·

标准内科治疗联合丁苯酞干预不同区域脑梗死 疗效差异性分析

侯立军¹, 秦绍敏², 马立³, 马兴美¹, 肖伟¹, 胡德尧², 王春芳¹

1. 云南省曲靖市第二人民医院神经内科, 云南 曲靖 655000

2. 云南省曲靖市第二人民医院影像科, 云南 曲靖 655000

3. 云南省曲靖市第二人民医院呼吸科, 云南 曲靖 655000

摘要:目的 通过回顾脑梗死患者治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分变化,评估标准内科治疗联合丁苯酞干预下脑梗死位置与疗效的关系。**方法** 对2019年2月至2021年6月在云南省曲靖市第二人民医院接受住院治疗的207例前循环脑梗死患者进行回顾性研究。接受标准内科治疗联合丁苯酞的患者为观察组(127例),仅接受标准内科治疗的患者为对照组(80例)。依据脑梗死位置分为皮质区梗死和皮质下梗死。观察2组患者治疗前后的NIHSS评分结果,并比较治疗后2组患者不同位置脑梗死的预后情况。**结果** 2组患者治疗前后NIHSS评分差值比较,差异有统计学意义($P=0.011$)。2组患者皮质区梗死治疗前后NIHSS评分差值比较,差异有统计学意义($P=0.004$);2组患者皮质下梗死治疗前后NIHSS评分差值比较,差异无统计学意义($P=0.625$)。**结论** 标准内科治疗联合丁苯酞可更好地改善皮质区梗死功能。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 38-42]

关键词:脑梗死;丁苯酞;皮质梗死;皮质下梗死

中图分类号:R741.05

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.007

Comparison of effectiveness of standard medical treatment combined with butylphthalide administration for cerebral infarction in different regions

HOU Lijun¹, QIN Shaomin², MA Li³, MA Xingmei¹, XIAO Wei¹, HU Deyao², WANG Chunfang¹

1. Department of Neurology, Qujing Second People's Hospital of Yunnan Province, Qujing, Yunnan 655000, China

2. Department of Radiology, Qujing Second People's Hospital of Yunnan Province, Qujing, Yunnan 655000, China

3. Department of Respiratory Medicine, Qujing Second People's Hospital of Yunnan Province, Qujing, Yunnan 655000, China

Corresponding author: HOU Lijun, Email: 623659776@qq.com

Abstract: **Objective** To retrospectively evaluate the relationship between infarct location and the effectiveness of standard medical treatment combined with butylphthalide administration through analyzing the change in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score before and after treatment in patients with ischemic stroke. **Methods** A retrospective study was conducted on 207 patients with anterior circulation infarction who were hospitalized in the Qujing Second People's Hospital of Yunnan Province from February 2019 to June 2021. They received either standard medical treatment combined with butylphthalide administration (observation group, 127 cases) or standard medical treatment alone (control group, 80 cases). The NIHSS score before and after treatment was compared between the two groups, and a subgroup analysis was further performed for the prognosis of patients with cortical infarction and those with subcortical

基金项目:云南省科技厅—云南中医药大学应用基础联合专项(202001AZ070001-080);曲靖医专校企合作科研项目(2022XQ003)。

收稿日期:2023-03-23;修回日期:2023-07-09

通信作者:侯立军(1977—),硕士,研究方向:运动障碍和脑血管病。Email:623659776@qq.com。

infarction. **Results** There was a significant difference in the change in NIHSS score before and after treatment between the two groups ($P=0.011$). The difference in NIHSS score before and after treatment was significantly different between the two groups of patients with cortical infarction ($P=0.004$), but not between the two groups of patients with subcortical infarction ($P=0.625$). **Conclusions** Standard medical treatment combined with butylphthalide administration can better improve the function of patients with cortical infarction.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 38–42]

Keywords: ischemic stroke; butylphthalide; cortical infarction; subcortical infarction

丁苯酞是我国自行研制的脑保护类药品,是我国首个作用于脑梗死多个靶点、多个环节的创新药物,安全性较高且有很好的疗效^[1-8]。但文献报道的有效率相差较大,从78.5%至100%不等^[1-7]。有研究表明,在相同治疗条件下,脑梗死位置是患者预后差异的一个重要因素^[9]。国外该类研究多为脑梗死静脉溶栓^[9]、动脉取栓^[10-12]前提下不同脑区疗效的差异对比。而国内关于脑梗死位置与预后关系的研究主要为某种治疗对于前后循环脑梗死的疗效差异对比^[13-14]。阿尔伯特卒中项目早期计算机断层成像(computed tomography, CT)评分(Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score, ASPECTS)是一种简单、可靠评估大脑中动脉供血区早期缺血性变化的评分系统,基于弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的ASPECTS称为DWI-ASPECTS,能快速半定量评价脑梗死面积、位置,可反映脑生理状态及其变化的信息^[15]。一项基于DWI-ASPECTS的研究表明,正常人双侧大脑皮质区域(岛叶、M1—M6脑区)的表观弥散系数数值高于双侧基底节核团区域,提示不同脑区的血供不同可能影响某些治疗脑梗死相关药物的作用效果^[16]。

本研究回顾性纳入2019年2月至2021年6月我院已经出院的脑梗死患者的临床资料,对其基线数据、临床表现和影像学数据进行分析,评估标准内科治疗联合丁苯酞干预下脑梗死位置与疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对2019年2月至2021年6月在我院接受住院治疗的207例脑梗死患者进行回顾性研究。接受标准内科治疗联合丁苯酞氯化钠注射液(国药准字H20100041, 25 mg/100 mL, 石药集团恩必普药业)治疗的患者为观察组(127例)。选择同时期在我院仅接受标准内科治疗的患者为对照组(80例)。丁苯酞氯化钠注射液治疗为25 mg/次,每日两次,静脉滴注,连续(14±2)d。标准内科治疗包括抗血小板聚集、调整血脂、调整血压、调整血糖和其他治疗(包括胞磷胆碱钠治疗等)^[17]。为了方便比较,本研究标注的标准内科治疗特指是不使用丁苯酞的内科治疗。

纳入标准:①首次发病;②年龄35~80岁;③有明确

的神经系统阳性定位体征,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分>2分;④已完成颅脑CT血管造影和ASPECTS评分,并被颅脑DWI证实明确的前循环脑梗死;⑤脑梗死位置在皮质或皮质下;⑥未接受静脉溶栓/动脉取栓;⑦发病时间<48 h。

排除标准:①正在使用尤瑞克林治疗;②合并后循环脑梗死;③自身免疫性疾病、房颤及肿瘤等非动脉硬化相关性脑梗死;④进展性脑梗死;⑤未完成整个疗程治疗;⑥脑梗死位置同时包括皮质和皮质下;⑦CT血管造影和CT灌注成像提示颅内大动脉严重狭窄和严重灌注不足($\geq 75\%$)。

1.2 数据收集

由2位医学实习生根据纳入和排除标准,以指定日期在电子病历中随机抽取80份对照组病历和150份使用丁苯酞治疗的脑梗死患者的病历,再由研究团队依据对照组的人口特征筛选出127例使用丁苯酞的患者正式入组观察组。

回顾性收集2组患者的基线特征,包括年龄、性别、病史、药物使用史等。

根据2组治疗前后NIHSS评分的分数差值分析2组疗效的差异。

由2名影像学医师盲法回顾性收集两组DWI影像学资料,根据DWI-ASPECTS研究确定的脑梗死位置,即M1(大脑中动脉前皮质区)、M2(大脑中动脉岛叶外侧皮质区)、M3(大脑中动脉后皮质区)、M4(M1上方的大脑中动脉皮质)、M5(M2上方的大脑中动脉皮质)、M6(M3上方的大脑中动脉皮质)、岛叶。单纯累及上述区域的梗死视为皮质区梗死;单纯累及到内囊、尾状核和豆状核的梗死视为皮质下梗死。

观察指标:回顾比较两组不同脑梗死位置在治疗前后的NIHSS评分变化情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理与分析。非正态分布数据的计量资料以中位数和四分位距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用秩和检验;正态分布的计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检验和两

样本 t 检验(若两总体方差不齐,则采用 t' 检验)。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者的性别构成、年龄、病史、治疗前NIHSS评分等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 2组患者的基线资料比较

指标	观察组($n=127$)	对照组($n=80$)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别/例			0.072	0.788
男	77	50		
女	50	30		
年龄/岁; $[M(Q_1, Q_3)]$	59(46, 70)	59(46, 68)	-0.323	0.747
发病—用药时间/h; $[M(Q_1, Q_3)]$	24(16, 36)	24(14, 42)	-1.244	0.213
入院NIHSS评分/分; $(\bar{x}\pm s)$	10.01 \pm 3.58	10.05 \pm 3.60	0.160	0.870
吸烟史/例			0.950	0.329
有	66	36		
无	61	44		
高血压史/例			0.680	0.411
有	94	55		
无	33	25		
糖尿病史/例			0.720	0.396
有	37	19		
无	90	61		
抗凝/抗血小板药物史/例			0.040	0.833
有	100	62		
无	27	18		
患侧大血管狭窄/%; $[M(Q_1, Q_3)]$	34(16, 58)	34(15, 50)	-1.391	0.167

注:NIHSS=美国国立卫生院卒中量表。

2.2 不同分区下2组治疗前后NIHSS评分差值比较

皮质区梗死113例,其中观察组71例,对照组42例;皮质下梗死94例,其中观察组56例,对照组38例。观察组治疗前后NIHSS评分差值高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组皮质区梗死的治疗前后NIHSS评分差值高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。2组皮质下梗死的治疗前后NIHSS评分差值比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同分区下2组治疗前后NIHSS评分差值比较 ($\bar{x}\pm s$;分)

组别	例数	皮质区梗死	皮质下梗死	总计
观察组	127	3.87 \pm 1.99	3.04 \pm 1.60	3.50 \pm 1.87
对照组	80	2.88 \pm 1.55	2.87 \pm 1.66	2.88 \pm 1.59
t/t' 值		2.950	0.490	2.580
P 值		0.004	0.625	0.011

3 讨论

动脉狭窄可造成侧支循环障碍,脑血流储备降低^[18],这是影响药物发挥作用的重要因素,尤其是依赖微循环起作用的丁苯酞的作用。本研究中患侧大血管(颈内动脉/大脑中动脉)狭窄率低于75%,且2组比较差异无统计

学意义,使该因素作为干扰因素对研究结果的影响降到最低。

经过足疗程治疗,2组患者出院时NIHSS评分较治疗前明显下降,但观察组疗效优于对照组,与大多数国内研究类似^[1-7,19]。这提示,在超过静脉溶栓/动脉取栓时间窗后,标准内科联合丁苯酞治疗是治疗脑梗死首选的治疗方法。动物实验表明,48 h内给予丁苯酞治疗均可以改善脑梗死模型大鼠的神经功能^[20]。本研究的给药时间点均在脑梗死发病48 h内,该时间段内脑梗死主要病理变化是脑水肿逐渐发展和自由基的产生,推测观察组可能通过改善微循环障碍和清除自由基,减轻脑水肿,从而达到增效的作用^[21-22]。由于真实世界研究的限制,推测在更远的时间点干预得到的结论可能有所不同,基于本研究的病例数有限和真实世界研究的局限性,以及动物脑组织耐缺血能力与人类不完全一致的事实,尽早使用药物干预是必要的^[17]。

本研究2组在基线数据基本一致和脑梗死部位相同或相似的条件下,疗效差异取决于治疗方法不同,即观察组治疗脑梗死的总体疗效优于对照组。48 h内在标准内科治疗基础上增加丁苯酞,可以增强对脑梗死的疗效,改

善预后。相对于对照组,这种优效主要体现在对皮质区梗死治疗上。Li等^[23]的研究表明,在受脑缺血影响的大脑皮质中,内皮细胞TEK酪氨酸激酶2和血管生成素1蛋白水平下调,血管生成素2蛋白水平上调,而丁苯酞治疗在一定程度上逆转了这种变化。血管内皮生长因子和CD34的表达,遵循了相同的时间过程,这表明丁苯酞治疗可以调节血管生成素/内皮细胞TEK酪氨酸激酶信号轴,促进新生血管,改善皮质区梗死症状。Xu等^[24]发现,丁苯酞可能通过脱铁依赖性溶质载体家族7成员11/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶4信号通路和血小板衍生生长因子 β 受体/磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶/蛋白激酶B信号通路介导减轻大脑中动脉闭塞模型大鼠诱导的皮质功能障碍。不仅减轻了病理损伤、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,而且可以预防铁离子代谢异常,减轻血脑屏障损伤。

一项对261 960例患者进行影像学追踪研究发现,相对于皮质下梗死,皮质区梗死患者预后较好,复发率相对较低^[25]。Gu等^[26]研究表明,脑梗死的预后与皮质区梗死关系不大,即决定患者预后的是患者皮质下梗死的体积大小。尽管上述研究证实了丁苯酞对治疗脑梗死皮质区梗死疗效更优,但是未提供详细的证据说明疗效优于皮质下梗死的原因,且类似的结局可能也会出现在其他治疗脑梗死的方法中^[25-26]。基于此,推测造成这种治疗效果差异的原因可能与脑的供血特征及解剖位置有关^[16]。

有研究发现,丁苯酞可以选择性开放缺血区侧支循环^[27],促进血管新生^[28],为提高脑血流储备提供结构基础,而发挥这种作用的基础是缺血区的血管分布和血流情况^[16]。在解剖学上,内囊等皮质下区域为灰白质混杂、白质居多的区域,而皮质区域灰质占主导。基底节区或侧脑室外侧血液供应尽管来源于脉络膜前动脉或豆纹动脉的分支及沿软脑膜走行的长深穿支动脉,但两者间缺少吻合支^[29]。脑白质中的皮质下U纤维,虽然同时由长穿支动脉和跨越白质、相邻皮质的短穿支动脉供血,但在急性脑缺血情况下,代偿作用有限^[30]。当颅脑血流减少或中断时,皮质下脑组织缺血症状更明显。而脑皮质灰质作为神经系统高级调节中枢,有丰富的软脑膜血管吻合网结构用于满足其调节机体活动时的高代谢需要^[31]。丁苯酞可以根据血管因素优先保障皮质灰质神经细胞的能量代谢,从而使皮质区梗死后恢复较好。该结果在动物实验^[32]和临床中^[19]已经被证实。

除血管功能差异外,大脑解剖部位的神经功能差异也影响观察组脑梗死的疗效。有研究认为,脑梗死预后与涉及运动功能深部皮质下结构(如基底节和皮质脊髓束)病变相关^[9]。与运动相关的皮质范围相对较大,即使该区域部分损伤后,其附近可代偿的功能区域广泛,因此运动障碍恢复较好^[33]。这与皮质下梗死相反,因此出现

相同面积的梗死,皮质区梗死恢复优于皮质下梗死。Zhu等^[34]使用扩散峰度成像研究急性脑梗死时,发现梗死影响到皮质下脑组织时,组织微观结构变化的复杂性比其他受影响区域高得多。这种微观结构复杂化与潜在的小血管疾病病理学改变程度有关,且伴随认知障碍和运动障碍,被破坏后预后欠佳^[35]。这可能是皮质区梗死疗效优于皮质下梗死的另一个原因。

有研究认为,皮质区M1和M2梗死后,即使侧支循环丰富,无论给予任何治疗仍然预示着更糟糕的结果^[11]。一些因素如缺血半暗带、病灶体积大小、整体脑功能、年龄等可能起作用,但不在本研究讨论范围。

总之,急性期在足疗程标准内科治疗联合丁苯酞注射液干预下,大多数脑梗死患者可以获益,皮质区梗死和皮质下梗死预后的差异可能与不同脑区的血管功能状态有关^[16],这是丁苯酞赖以发挥作用的基础,也是影响预后的主要原因。本研究为丁苯酞发挥最佳作用提出了一个辅助方法,即通过改变脑血管的状态,增强丁苯酞的疗效。目前还没有临床实践证明,改变脑血管状态能起到丁苯酞增效作用,但适时增加补液量、适度提高脑灌注压等方法可以在下一步临床探索中应用。本研究结果可以为临床预判丁苯酞治疗脑梗死疗效提供参考,以便采取个性化管理。

本研究也有不足之处:①样本量少,下一步研究拟在临床中扩大样本量,同时结合动物模型实验中的病理学结果研究脑梗死位置和预后的相关性。②选择偏倚:本研究在纳入样本时剔除了NIHSS评分过高或是过低的样本,且剔除了皮质区和皮质下同时受累的患者,因此本研究的结论并不能适用所有使用丁苯酞的脑梗死患者。③本研究对于患者的复发率无追踪,无法评估丁苯酞的远期疗效。

参 考 文 献

- [1] 黄菲虹,肖露露,李顺,等. 丁苯酞氯化钠注射液联合介入治疗急性前循环大血管闭塞性卒中患者的疗效观察[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(7): 555-561.
- [2] 王虹,金莎,李骏峰. 丁苯酞联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 640-644.
- [3] 韦宁,韦英海,黎彬如,等. 丁苯酞对急性脑梗死患者同型半胱氨酸和C反应蛋白水平的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(4): 8-10.
- [4] 宋祺,孙西庆. 红花黄色素注射液联合丁苯酞氯化钠注射液治疗急性脑梗死的效果观察[J]. 山东医药, 2021, 61(13): 72-75.
- [5] 肖林婷,周辉,陈聪. 丁苯酞注射液治疗进展性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(5): 514-517.
- [6] 叶佳媚,林青,彭飞飞. 丁苯酞注射液联合双重抗血小板对急性进展性脑梗死的疗效及其机制探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 60-66.

- [7] 沈庆煜,肖颂华,唐亚梅,等. 丁苯酞对后循环缺血病人前庭功能的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(9): 668-671.
- [8] 侯立军,耿荔蓉,胡亚芳,等. 特发性震颤与帕金森病早期认知功能障碍分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(11): 994-997.
- [9] KÖNIGSBERG A, DEMARCO AT, MAYER C, et al. Influence of stroke infarct location on quality of life assessed in a multivariate lesion-symptom mapping study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13490.
- [10] PANNI P, MICHELOZZI C, BLANC R, et al. The role of infarct location in patients with DWI - ASPECTS 0 - 5 acute stroke treated with thrombectomy[J]. *Neurology*, 2020, 95(24): e3344-e3354.
- [11] HARANHALLI N, MBABUIKE N, GREWAL SS, et al. Topographic correlation of infarct area on CT perfusion with functional outcome in acute ischemic stroke[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(1): 33-41.
- [12] ROSSO C, BLANC R, LY J, et al. Impact of infarct location on functional outcome following endovascular therapy for stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(3): 313-319.
- [13] 任春娟,吕日琅,翟海燕. 前后循环急性脑梗死患者注射用重组人尿激酶原静脉溶栓的临床疗效比较[J]. 贵州医药, 2020, 44(6): 885-886.
- [14] 王平,祝善尧. 不同部位脑梗死应用阿替普酶静脉溶栓的疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(2): 226-228.
- [15] BARBER PA, DEMCHUK AM, ZHANG J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta Stroke Programme Early CT Score[J]. *Lancet*, 2000, 355(9216): 1670-1674.
- [16] 张华. 基于MCA-ASPECTS分区自动化测量ADC、CBF值在大脑中动脉狭窄所致缺血性卒中患者的预后评估研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [17] 彭斌,刘鸣,崔丽英. 与时俱进的新指南:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 657-659.
- [18] 刘娜,赵建华,鲍婕妤,等. 大脑中动脉粥样硬化斑块的特征及意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 6-10.
- [19] 颜秀丽,裴兵兵. 丁苯酞注射液对脑缺血再灌注线粒体损伤过程的保护机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(9): 793-796.
- [20] 刘斌,任海涛,赵燕环,等. 丁苯酞给药时间差异对急性脑梗死大鼠神经功能恢复的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 651-655.
- [21] RADAK D, RESANOVIC I, ISENOVIC ER. Link between oxidative stress and acute brain ischemia[J]. *Angiology*, 2014, 65(8): 667-676.
- [22] XUE LX, ZHANG T, ZHAO YW, et al. Efficacy and safety comparison of DL-3-n-butylphthalide and cerebrolysin: effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 2015-2020.
- [23] LI WX, WEI D, XIE XM, et al. DL-3-n-butylphthalide regulates the Ang - 1/Ang - 2/Tie - 2 signaling axis to promote neovascularization in chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113: 108757.
- [24] XU SL, LI XW, LI YT, et al. Neuroprotective effect of DL-3-n-butylphthalide against ischemia-reperfusion injury is mediated by ferroptosis regulation via the SLC7A11/GSH/GPX4 pathway and the attenuation of blood-brain barrier disruption[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1028178.
- [25] WANG AY, LEUNG LY, PUTTOCK EJ, et al. Stratifying future stroke risk with incidentally discovered white matter disease severity and covert brain infarct site[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(1): 117-122.
- [26] GU YM, DING YS, HANG Y, et al. Smaller baseline subcortical infarct volume predicts good outcomes in patients with a large core in early acute ischemic stroke after endovascular treatment [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1063478.
- [27] QIN C, ZHOU PT, WANG LP, et al. DL-3-N-butylphthalide attenuates ischemic reperfusion injury by improving the function of cerebral artery and circulation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(10): 2011-2021.
- [28] LIAO SJ, LIN JW, PEI Z, et al. Enhanced angiogenesis with dl-3n-butylphthalide treatment after focal cerebral ischemia in RHRSP[J]. *Brain Res*, 2009, 1289: 69-78.
- [29] 安盼盼,师红美,任庆国,等. 慢性脑动脉闭塞供血区脑皮层灰质及深部白质的血流CT灌注分析[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(10): 877-881.
- [30] 费贝妮,丁晶,汪昕. 皮质下U纤维的临床研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(4): 385-390.
- [31] ONG E, MEWTON N, BOUVIER J, et al. Effect of cyclosporine on lesion growth and infarct size within the white and gray matter [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 151.
- [32] 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): 2451.
- [33] 朱筱琦,陆学胜,张允,等. 梗死位置预测大脑中动脉区脑梗死进展性运动神经功能损伤[J]. 重庆医学, 2018, 47(6): 763-766.
- [34] ZHU LH, ZHANG ZP, WANG FN, et al. Diffusion kurtosis imaging of microstructural changes in brain tissue affected by acute ischemic stroke in different locations[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 272-279.
- [35] VALDÉS HERNÁNDEZ MDC, GRIMSLEY - MOORE T, CHAPPELL FM, et al. Post-stroke cognition at 1 and 3 years is influenced by the location of white matter hyperintensities in patients with lacunar stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 634460.

责任编辑:龚学民