

· 学术交流 ·

# 丁苯酞注射液治疗脑梗死后认知功能障碍疗效的 Meta 分析

李岩 于洪波 王兴河

100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院药物 I 期临床试验研究室(李岩、王兴河);

102600 北京市仁和医院神经内科(于洪波)

通信作者:李岩, Email: stonelee1029@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.010

**【摘要】目的** 系统评价丁苯酞注射液治疗脑梗死后认知功能障碍的疗效。**方法** 通过计算机检索及手工检索,全面收集丁苯酞注射液治疗脑梗死患者的随机对照试验,应用 Review Manager 5.0 软件对认知功能障碍方面的疗效进行分析。**结果** 共纳入 13 个随机对照研究、1 358 例患者,采用 NIHSS 评分评价丁苯酞注射液对脑梗死患者的整体疗效,采用 MMSE、MoCA 及超氧化物歧化酶(SOD)值评价患者应用丁苯酞注射液后认知功能障碍的改善情况,分别在治疗开始后 14 d、3 个月两个时间点比较上述指标,以评价丁苯酞注射液对认知改善的近期及远期疗效。上述各项结果均显示丁苯酞注射液组优于对照组。**结论** 本系统评价结果显示丁苯酞注射液治疗脑梗死后认知功能障碍较常规治疗有效。

**【关键词】** 丁苯酞注射液; 脑梗死; 认知功能; Meta 分析

## Meta-analysis on efficacy of butylphthalide injection in the treatment of cognitive impairment in post-stroke patients

Li Yan, Yu Hongbo, Wang Xinghe

Phase I Trial Site, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China(Li Y, Wang XH); Neurology Department, Beijing Renhe Hospital, Beijing 102600, China(Yu HB)

Corresponding author: Li Yan, Email: stonelee1029@126.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the efficacy of butylphthalide injection for post-stroke cognitive impairment. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) on butylphthalide injection therapy in cerebral infarction patients were collected by computer and manual retrieval. The data analysis was handled by the software Review Manager 5.0. **Results** Totally 13 studies involving 1 358 participants were contained in the Meta-analysis. The scores of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) were used to analyze the general efficacy of butylphthalide injection on stroke patients. The scores of Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and the level of superoxide dismutase (SOD) were used to evaluate the improvement of cognition function after butylphthalide injection therapy. All the indicators mentioned above were compared at two time points, 14 days and 3 months after the beginning of the therapy, so as to evaluate the short-term and long-term effects of butylphthalide injection on cognition improvement. All the above results showed that the butylphthalide injection group was better than the control group. **Conclusions** The results of this systematic review showed that butylphthalide injection is more effective than conventional therapy in the treatment of cognitive dysfunction after cerebral infarction.

**【Key words】** Butylphthalide injection; Stroke; Cognitive impairment; Meta-analysis

脑梗死是目前全球范围内发病率很高的疾病,发病后有相当比例的患者出现不同程度的认知功能障碍,临床表现为记忆力、定时定向能力、注意力、语言能力等减退,严重者发展为血管性痴呆。当前阶段,除了抗血小板、稳定斑块、扩容等基础治疗以外,我国自主研发的丁苯酞经临床应用发现其通过

改善脑血流,帮助清除自由基等途径,能够有效改善患者卒中后的认知功能障碍。已有一些研究针对丁苯酞胶囊的疗效进行了系统的评价<sup>[1-2]</sup>,但目前由于丁苯酞注射液应用尚不广泛,针对丁苯酞注射液的研究也是近 3~4 年才有发表<sup>[3]</sup>,故仅针对丁苯酞注射液对认知障碍的疗效的 Meta 分析还是空白。

本文通过对目前已发表的这方面的文献进行 Meta 分析,以评价该注射液的疗效。

### 一、资料与方法

1. 文献纳入与排除标准: (1) 研究设计: 对公开发表的随机对照试验进行研究。(2) 研究对象: 针对脑梗死后出现认知功能障碍的患者的研究。符合以下纳入标准: 已公开发表的随机对照研究, 无论是否采用盲法, 语种限于中、英文; 研究对象年龄大于 18 周岁, 男女不限; 各文献的研究对象需符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中对脑梗死的诊断标准<sup>[4]</sup>, 认知功能障碍需符合《血管性认知功能障碍诊治指南》标准<sup>[5]</sup>; 研究内容需包含丁苯酞注射液对脑梗死后认知功能障碍的疗效, 且应用神经科常用量表及检验手段进行疗效评价。排除标准: 文献研究对象的认知功能障碍是由其他原因导致的(如系统性疾病、神经症、阿尔茨海默病等); 纳入例数过少的研究, 对数据描述不详的研究。(3) 干预措施: 所有纳入的研究, 对照组采用常规治疗或常规治疗加用脑保护剂等措施, 治疗组在对照组同等治疗的基础上加用丁苯酞注射液, 两组疗程、药物用量一致。(4) 结局指标: 主要结局指标为简易精神状态检查量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 可包含超氧化物歧化酶(SOD)浓度, 次要结局指标为美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 以辅助判断脑梗死后患者整体神经功能的恢复情况。以上指标的时间节点至少需要有治疗开始后 14 d、3 个月其中的一项, 从而评价丁苯酞注射液的近期、远期疗效。

2. 文献检索策略: 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库, 检索时间截至 2017 年 11 月。英文检索词: Butylphthalide、cognitive impairment、RCT; 中文检索词: 恩必普/丁苯酞注射液、认知功能障碍/认知减退/血管性痴呆、脑梗死/卒中、随机对照试验。手工检索相关资料及纳入文献的参考文献, 以免有所遗漏。对筛选出的文献查找全文。以 PubMed 为例, 检索策略如下: “#1 Butylphthalide; #2 Cognitive impairment; #3 RCT; #4 #1 and #2 and #3”。

3. 文献数据提取及文献质量评价: 数据提取和分析由两位研究者独立完成并互相核对, 通过阅读问题、摘要, 排除不符合纳入标准的文献后, 阅读全文, 提取与结局指标相关的数据(文献的一般资料、

研究对象的一般情况、干预措施、结局指标的具体数据等)。意见不一致时通过讨论解决或征求第 3 方意见解决。由两名独立的研究者使用 RevMan 5.0 软件对纳入试验进行方法学质量评价: 随机序列是否产生充分; 随机分配是否隐藏; 是否采用盲法; 结果数据发表是否完整; 有无选择性报告; 有无其他偏倚。

4. 统计学方法: 使用 Cochrane RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。所纳入的研究的异质性采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 异质性大小用  $I^2$  值表示。当研究间统计学异质性强时( $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 反之, 采用固定效应模型进行分析。本研究无计数资料, 均为计量资料, 采用均数差(MD)及其 95%CI 表示效应量大小。Meta 分析结果采用森林图表示。

### 二、结果

1. 文献检索结果: 通过计算机检索, 对所得文献进行阅读题目、摘要和全文后, 按照纳入和排除标准进行筛选, 结果最终纳入 13 个研究, 共 1 358 例患者, 其中治疗组 680 例, 对照组 678 例。13 个研究均为中文文献, 随机对照试验, 在我国进行研究。各研究对照组应用常规治疗或联合脑保护剂(如奥拉西坦、吡拉西坦、胞磷胆碱), 治疗组在对照组基础上加用丁苯酞注射液治疗, 疗程 14 ~ 90 d(疗程 90 d 的研究为序贯治疗, 在 14 d 静脉注射丁苯酞之后, 继续口服丁苯酞胶囊)。各试验均在基线期及治疗结束后测量各评价指标各至少一次。文献检索流程图见图 1, 文献纳入基本特征见表 1, 纳入文献的质量评价见图 2。

2. NIHSS 评分的比较: 见图 3。本研究共纳入 6 组试验, 异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较大( $I^2=95%$ ), 故选用随机效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组 NIHSS 评分较对照组低, 差异有统计学意义( $MD=3.44$ ,  $95\%CI=1.61 \sim 5.26$ ,  $P < 0.01$ )。

3. MMSE 评分比较: 有 7 个试验比较了治疗 14 d 后两组 MMSE 评分的差异, 见图 4。异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较大( $I^2=82%$ ), 故选用随机效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组 MMSE 评分较对照组高, 差异有统计学意义( $MD=3.59$ ,  $95\%CI=2.31 \sim 4.87$ ,  $P < 0.01$ )。在这 7 个研究中, 有一个研究<sup>[15]</sup>结果显示在 14 d 时治疗组较对照组 MMSE 评分低, 这与该研究两组患者基线 MMSE 水平有关, 在治疗开始前, 治疗组 MMSE 评分平均值低于对照组 [治疗组:  $(18.70 \pm 3.92)$  分, 对照

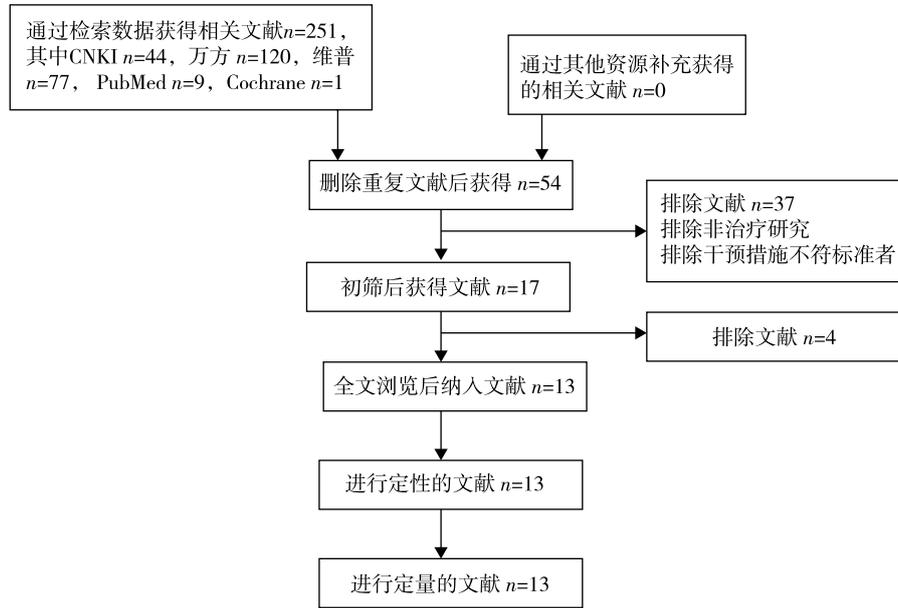


图1 文献检索流程图

表1 纳入研究的基本特征

作者	年份	治疗组 例数	对照组 例数	治疗组措施	对照组措施	疗程	结局指标
尹楠 <sup>[6]</sup>	2015	45	45	丁苯酞注射液+奥拉西坦注射液+常规 治疗	常规治疗	2周	MMSE、MoCA
张丽娜 <sup>[7]</sup>	2015	76	74	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	MMSE、MoCA
康霞 <sup>[8]</sup>	2016	65	65	丁苯酞注射液+胞磷胆碱注射液+常规 治疗	胞磷胆碱注射液+常规治疗	2周	NIHSS、MoCA、SOD
周伟 <sup>[9]</sup>	2016	40	40	丁苯酞注射液+常规治疗	吡拉西坦氯化钠注射液+常规治疗	2周	MMSE、MoCA
金东旸 <sup>[10]</sup>	2016	70	70	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	MMSE、MoCA、SOD
曾素琴 <sup>[11]</sup>	2016	42	42	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	NIHSS、MMSE、MoCA
申莲莲 <sup>[12]</sup>	2017	43	43	丁苯酞注射液+胞磷胆碱注射液+常规 治疗	胞磷胆碱注射液+常规治疗	2周	NIHSS、MoCA、SOD
苏俊红 <sup>[13]</sup>	2017	60	60	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	NIHSS、MMSE、MoCA
李静 <sup>[14]</sup>	2017	61	61	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	3周	MoCA
胡坤 <sup>[15]</sup>	2017	30	30	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	NIHSS、MMSE
尚芙蓉 <sup>[16]</sup>	2017	50	50	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	4周	MMSE、MoCA
胡琴 <sup>[17]</sup>	2017	50	50	丁苯酞注射液+丁苯酞胶囊+常规治疗	常规治疗	3个月	NIHSS、MMSE
黄坤 <sup>[18]</sup>	2017	48	48	丁苯酞注射液+常规治疗	常规治疗	2周	NIHSS、MoCA、SOD

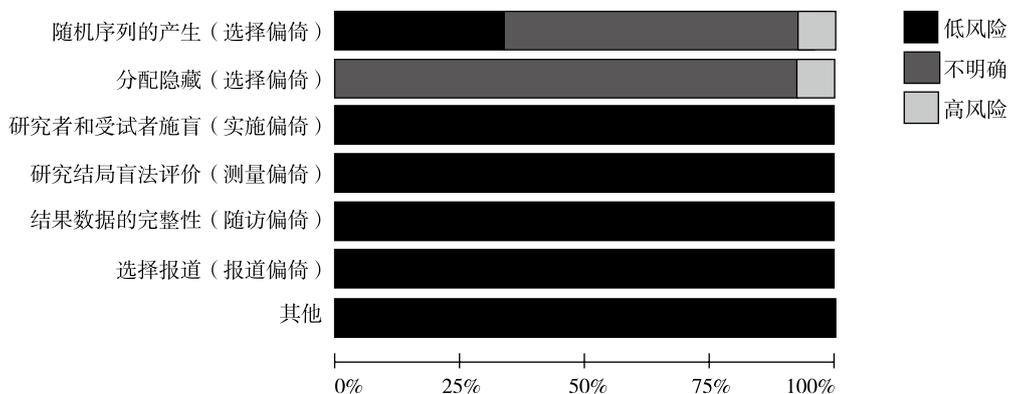


图2 纳入文献的质量评价

组: (19.10 ± 4.21)分], 故而短期内MMSE评分提升不大。

有4个试验比较了治疗3个月后两组MMSE评分的差异, 见图5。异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较小( $I^2=0%$ ), 故选用固定效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组MMSE评分较对照组高, 差异有统计学意义( $MD=2.34$ ,  $95%CI=1.55 \sim 3.13$ ,  $P < 0.01$ )。

4. MoCA评分比较: 有10个试验比较了治疗14 d后两组MoCA评分的差异, 见图6。异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较大( $I^2=95%$ ), 故选用随机效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组MoCA评分较对照组高, 差异有统计学意义( $MD=3.22$ ,  $95%CI=2.25 \sim 4.19$ ,  $P < 0.01$ )。

有2个试验比较了治疗3个月后两组MoCA评分的差异, 见图7。异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较小( $I^2=0%$ ), 故选用固定效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组MoCA评分较对照组高, 差异有统计学意义( $MD=3.42$ ,  $95%CI=2.06 \sim 4.79$ ,  $P < 0.01$ )。

5.SOD值比较: 有4个试验比较了治疗14 d后两组SOD值的差异, 见图8。异质性检验结果显示各试验间存在异质性可能性较大( $I^2=97%$ ), 故选用随机效应模型合并分析。结果提示: 丁苯酞注射液组SOD值较对照组高, 差异有统计学意义( $MD=37.33$ ,  $95%CI=27.41 \sim 47.25$ ,  $P < 0.01$ )。

6.发表偏倚分析: 由于治疗14 d时MoCA评分对病情的评估最具代表性, 故以该指标分析发表偏

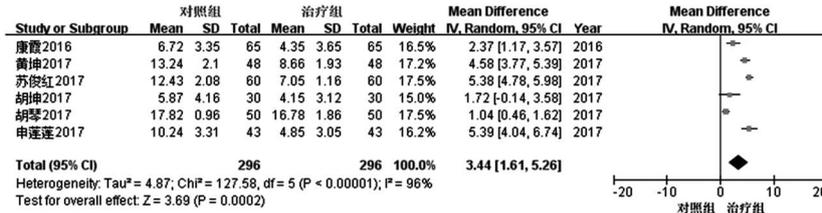


图3 两组患者NIHSS评分比较的森林图

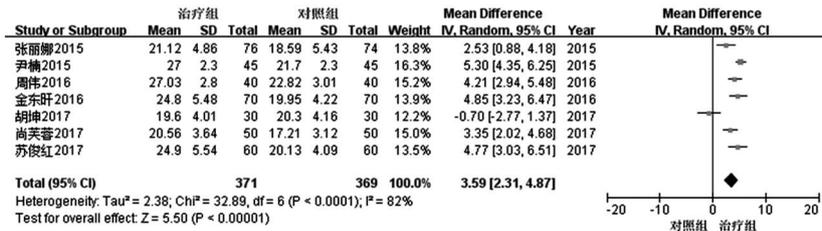


图4 两组患者14 d MMSE评分比较的森林图

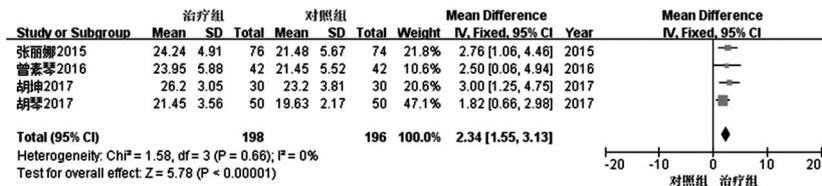


图5 两组患者3个月MMSE评分比较的森林图

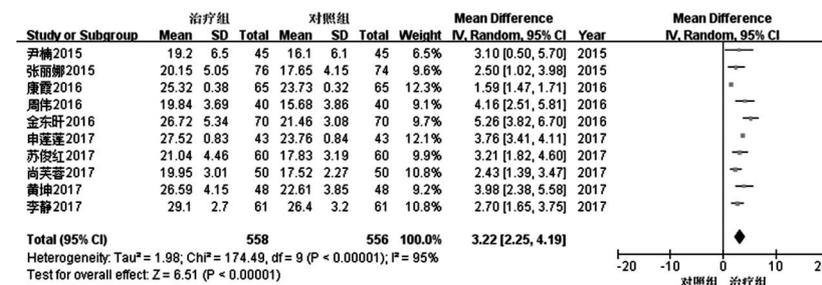


图6 两组患者14 d MoCA评分比较的森林图

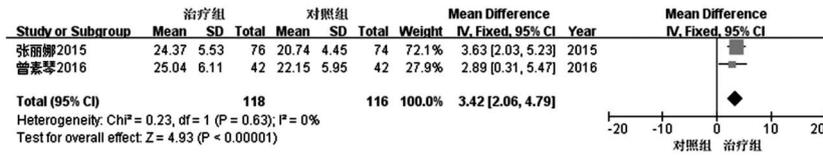


图7 两组患者3个月MoCA评分比较的森林图

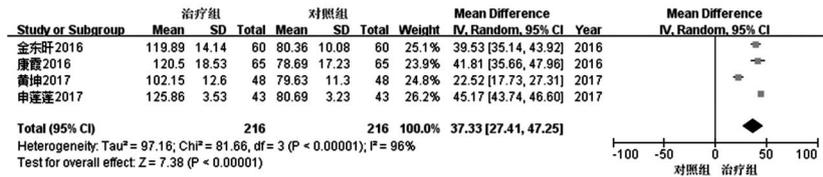


图8 两组患者14 d SOD值比较的森林图

倚, 绘制漏斗图, 见图9, 图形呈倒漏斗状, 但分布不完全对称, 提示可能存在发表偏倚。

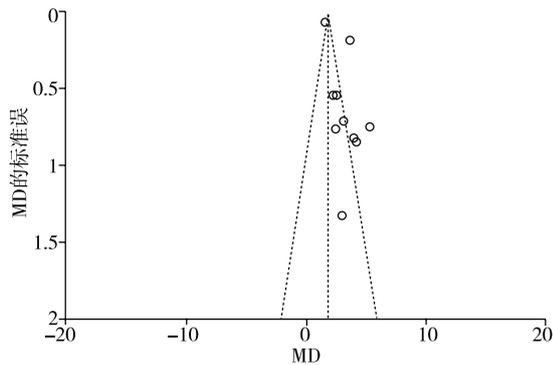


图9 丁苯酞注射液治疗脑梗死患者14 d后MoCA评分的漏斗图

7. 异质性评价: 研究结果显示在治疗14 d后各文献MMSE、MoCA评分、SOD值方面异质性较强, 分析原因, 可能与各文献基线的病情严重程度不尽一致有关, 且各研究进行临床量表评分的人员不同, 也会造成一定异质性。

**讨论** 既往的研究有关于丁苯酞胶囊、其他神经保护剂如奥拉西坦、胞磷胆碱等的, 尚不在少数, 但是关于丁苯酞注射液的研究较少, 尤其是在认知功能的改善这方面。虽然本研究文献检索没有年限限制, 但检索结果均为2015年以后出现的研究, 表明仅近3年来刚刚兴起丁苯酞注射液对认知障碍的研究。本研究对这些文献进行Meta分析, 这在当前国内外这方面的研究中尚未发现相关报道。

研究显示脑梗死后急性期有高达60%以上的患者存在认知功能障碍, 这严重影响患者的生活质量。丁苯酞注射液的活性成分是dl-3-正丁基苯胺, 其药理作用包括重构脑缺血区域微循环、减少线粒体的损伤、改善能量代谢等<sup>[19-20]</sup>, 阻断脑缺血所致

脑损伤的多个病理环节, 从而促进认知功能的改善。在评价认知功能的指标方面, MMSE量表简单易行, 是认知功能障碍筛查的首选且最有影响力的量表; MoCA量表是基于MMSE基础上发展的量表, 具有敏感程度高、覆盖认知领域较全面、测试时间短等特点, 但受国家、民族等差异的影响, 而MMSE量表标准化程度及特异度高。两种量表各有优势, 因此, 本研究对不同节点MMSE、MoCA评分均进行比较, 全面的分析丁苯酞对认知功能改善的作用。另外, SOD是人体重要的酶, 在歧化反应的作用下减轻氧自由基损伤脑细胞, 因此SOD活性可作为评定认知功能改善的指标。

分析本研究所得出的结果, 丁苯酞注射液在整体神经功能恢复方面疗效是确切的, NIHSS评分的改善就说明了这点。更重要的是, 研究结果表明, 应用丁苯酞注射液治疗的患者在认知功能的恢复上较常规治疗明显获益, SOD值差异明显, 并且无论是在14 d疗程结束后, 还是3个月的时间节点, 随着时间推移, MMSE、MoCA评分逐渐升高。这说明丁苯酞注射液对认知功能的改善是起效快且效果可持续的。

本Meta分析纳入的文献数量为13篇文献, 文献量一般, 这是目前此领域的研究较少所限制的, 故而此方面有一定局限性。纳入的13篇文献中, 多数未提及药物不良反应或描述为无明显不良反应, 少数提及的不良反应包括转氨酶升高9例, 腹部不适2例, 恶心2例, 肢体酸软1例, 仅一篇<sup>[18]</sup>对治疗组与对照组的不良反应发生率进行比较, 结果为差异无统计学意义。但由于各研究报道的不良反应较少, 描述不够详细, 故而对丁苯酞注射液的不良反了解尚不充分。

综上所述, 目前丁苯酞注射液应用于脑梗死后

认知功能障碍,其疗效显著,作用可持久,能够充分地提高患者脑梗死后的生活质量。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究方案设计为李岩、王兴河,数据收集为李岩、于洪波,论文撰写为李岩,审校为王兴河

### 参 考 文 献

- [1] 王德任,刘鸣,吴波,等.丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):189-195. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2010.02.016.  
Wang DR, Liu M, Wu B, et al. DL-3-butylphthalide for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review[J]. Chin J Evid-based Med, 2010, 10(2): 189-195.
- [2] 袁志华,丁琪,靳珊珊,等.丁苯酞治疗血管性痴呆疗效及安全性的系统评价[J].中华全科医学,2012,10(3):356-358.  
Yuan ZH, Ding Q, Jin SS, et al. The Efficacy and Safety of Butylphthalide for Patients with Vascular Dementia: a Systematic Review[J]. Chinese Journal of General Practice, 2012, 10(3): 356-358.
- [3] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J].中华神经科杂志,2014,47(2):146-153. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2014.02.010.  
Zhu YC, Cui LY, Gao S, et al. Safety and efficacy of administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(2): 146-153.
- [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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [5] 中华医学会认知障碍学组.血管性认知功能障碍诊治指南[J].中华神经科杂志,2011,44(2):142-147. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2011.02.017.
- [6] 尹楠,段瑞生,齐亚超.丁苯酞联合奥拉西坦治疗急性脑梗死患者认知功能障碍的疗效观察[J].河北医药,2015,37(20):3144-3146. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.20.037.
- [7] 张丽娜,安中平.丁苯酞注射液对急性缺血性脑卒中患者认知功能的影响[J].山东医药,2015,55(4):51-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.04.020.
- [8] 康霞.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死合并认知功能障碍的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(7):109. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.07.068.
- [9] 周伟,张荣,周桂英,等.丁苯酞对急性脑梗死患者轻度认知功能障碍及神经功能缺损的影响[J].宁夏医科大学学报,2016,38(10):1210-1212. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.10.033.
- [10] 金东旸,王安荔,王志杰,等.丁苯酞、ADP受体拮抗剂及他汀三联方案治疗急性进展性脑梗死合并认知功能障碍的临床研究[J].现代实用医学,2016,28(10):1319-1321. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2016.10.030.
- [11] 曾素琴,陈静,吴承奇,等.丁苯酞注射液对急性缺血性脑卒中患者认知功能的影响[J].中国医药导刊,2016,18(1):44-47.  
Zeng SQ, Chen J, Wu CQ, et al. Effects of Butylphthalide Injection on Cognitive Function in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. Chinese Journal of Medicinal Guide, 2016, 18(1): 44-45, 47.
- [12] 申莲莲.丁苯酞治疗新发急性腔隙性脑梗死合并轻度认知功能障碍的研究[J].中国现代药物应用,2017,11(7):24-26. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2017.07.010.  
Shen LL. Study of butylphthalide in the treatment of new onset acute lacunar cerebral infarction complicated with mild cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2017, 11(7): 24-26.
- [13] 苏俊红.丁苯酞治疗急性脑梗死患者轻度认知功能障碍效果观察[J].社区医学杂志,2017,15(10):21-23.
- [14] 李静,尉娜,刘杰,等.丁苯酞注射液对卒中后抑郁认知功能障碍患者记忆及事件相关电位的影响[J].重庆医学,2017,46(A01):330-332.
- [15] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.23.034.  
Hu K, Ma TT, Chen JH, et al. Clinical Observation of Sequential Therapy with DL-3-butylphthalide in Patients of Acute Cerebral Infarction Complicated with Cognitive Impairment[J]. Medical Innovation of China, 2017, 14(23): 131-134.
- [16] 尚芙蓉,詹燕.丁苯酞氯化钠注射液治疗血管性痴呆的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(6):1005-1008. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.010.  
Shang FR, Zhan Y. Clinical observation of Butylphthalide and Sodium Chloride Injection in treatment of vascular dementia[J]. Drugs & Clinic, 2017, 32(6): 1005-1008.
- [17] 胡琴,李鸣,肖家平,等.丁苯酞序贯治疗急性脑梗死50例[J].医药导报,2017,36(4):409-412. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.013.  
Hu Q, Li M, Xiao JP, et al. Effect of DL-3-n-Butylphthalide Sequential Therapy on Acute Cerebral Infarction: A Report of 50 Cases[J]. Herald of Medicine, 2017, 36(4): 409-412.
- [18] 黄坤,刘春霞,李支援.早期应用双抗血小板联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床研究[J].中国临床研究,2017,30(7):898-902. DOI: 10.13429/j.cnki.ejcr.2017.07.009.  
Huang K, Liu CX, Li ZY. Early application of dual antiplatelet combined with butyl phthalide in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2017, 30(7): 898-902.
- [19] Li J, Li Y, Ogle M, et al. DL-3-n-butylphthalide prevents neuronal cell death after focal cerebral ischemia in mice via the JNK pathway[J]. Brain Res, 2010, 1359: 216-226. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.061.
- [20] Zhang T, Yan W, Li Q, et al. 3-n-Butylphthalide (NBP) attenuated neuronal autophagy and amyloid- $\beta$  expression in diabetic mice subjected to brain ischemia[J]. Neurol Res, 2011, 33(4):396-404. DOI:10.1179/1743132810Y.0000000006.

(收稿日期:2018-01-05)

(本文编辑:赵静姝)