

丁苯肽联合瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中患者神经功能的影响*

蒋烽烽, 鲍翔[△], 刘晓波, 徐渭, 余丹枫, 童民锋, 周格知

(浙江省金华市中心医院神经外科 321017)

[摘要] **目的** 研究丁苯肽联合瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中患者的治疗效果及对神经功能的影响。

方法 选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在该院就诊的急性缺血性脑卒中患者 126 例, 根据治疗方式的不同分为丁苯肽组、瑞舒伐他汀组、联合组, 各 42 例。丁苯肽组在基础治疗上给予丁苯肽胶囊治疗, 瑞舒伐他汀组给予瑞舒伐他汀片治疗, 联合组给予丁苯肽胶囊联合瑞舒伐他汀片治疗。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者神经功能, 检测血栓素 A₂(TXA₂)、前列环素(PGI₂)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平, 统计不良反应发生率。**结果** 联合组治疗后 NIHSS 评分低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组($P < 0.05$)。联合组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, HDL-C 水平高于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组($P < 0.05$)。联合组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, PGI₂ 水平高于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, TXA₂ 水平低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组($P < 0.05$)。联合组不良反应发生率略高于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 丁苯肽联合瑞舒伐他汀通过调节 TXA₂、PGI₂ 水平促进急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复, 改善患者血脂水平, 起到抗炎作用。

[关键词] 瑞舒伐他汀钙; 卒中; 丁苯肽; NIHSS 评分

[中图分类号] R453

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)10-1580-05

Effect of Butylphthalide combined with Rosuvastatin on neurologic function in patients with acute ischemic stroke*

JIANG Fengfeng, BAO Xiang[△], LIU Xiaobo, XU Wei, YU Danfeng, TONG Minfeng, ZHOU Gezhi

(Department of Neurosurgery, Jinhua Central Hospital, Jinhua, Zhejiang 321017, China)

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effect of Butylphthalide combined with Rosuvastatin on

patients with acute ischemic stroke and its effect on neurological function. **Methods** A total of 126 patients with acute ischemic stroke who were treated in this hospital from March 2016 to March 2019 were divided into three groups according to different treatment methods: the Butylphthalide group, the Rosuvastatin group and the combined group, with 42 cases each. The Butylphthalide group was treated with Butylphthalide capsule on the basis of basic treatment, the Rosuvastatin group was treated with Rosuvastatin tablet, and the combined group was treated with Butylphthalide capsule and Rosuvastatin tablet. The neurological function of the patients was evaluated by national institutes of health stroke scale (NIHSS), and the levels of thrombin A₂ (TXA₂), prostacyclin (PGI₂), triacylglycerol (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) were measured, and the incidence of adverse reactions was counted. **Results** The NIHSS score of the combined group was lower than that of the Butylphthalide group and the Rosuvastatin group after treatment ($P < 0.05$). The levels of TC, TG and LDL-C in the combined group were lower than those in the Butylphenin group and Rosuvastatin group after treatment, and the levels of HDL-C in the combined group were higher than those in the Butylphenin group and Rosuvastatin group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs CRP, IL-6 and TNF- α in the combined group were lower than those in the Butylphthalide group and the Rosuvastatin group. After treatment, the level of PGI₂ in the combined group was higher than that in the Butylphthalide group and the Rosuvastatin group, and the level

* 基金项目: 2018 年浙江省基础公益项目(LGP18H090013)。 作者简介: 蒋烽烽(1985-), 主治医师, 硕士, 主要从事脑血管病的研究。

[△] 通信作者, E-mail: 38913648@qq.com。

of TXA2 was lower than that in the Butylphthalide group and the Rosuvastatin group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was higher than that in the Butylphenin group and the Rosuvastatin group but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Butylphthalide combined with Rosuvastatin can promote the recovery of neurological function, improve the level of blood lipid and play an anti-inflammatory role in patients with acute ischemic stroke, which might by regulating the levels of TXA2 and PGI2.

[Key words] rosuvastatin calcium; stroke; butylphenylpeptide; NIHSS score

急性缺血性脑卒中患者发病的原因是因为脑部血液供应受阻,导致机体出现缺血及缺氧,其脑组织发生软化、坏死^[1]。急性缺血性脑卒中患者及时治疗能抑制炎症、能改善患者预后,减少死亡和致残率^[2]。丁苯肽是我国自主研发的一种新型抗脑缺血药物,能够通过多个靶点作用,保护患者脑组织,避免发生缺血缺氧损伤。瑞舒伐他汀是一种新型的他汀类药物,肝脏代谢较少,并且药物之间的相互作用也少,能调控患者血脂水平,其中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低量达 65%,与其他同类药物相比,对患者的安全性和耐受性较明显^[3-4]。本研究旨在回顾性研究丁苯肽联合瑞舒伐他汀对急性缺血性脑卒中患者的治疗效果及对神经功能的影响,为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月在本院就诊的急性缺血性脑卒中患者 126 例,其中男 70 例,女 56 例,年龄 45~75 岁,病程 30~45 d。根据治疗方式的不同分为丁苯肽组、瑞舒伐他汀组、联合组,每组 42 例。丁苯肽组男 23 例,女 19 例,平均年龄(65.6±10.2)岁,平均病程(37.4±7.5)d;瑞舒伐他汀组男 23 例,女 19 例,平均年龄(65.6±10.5)岁,平均病程(37.6±7.3)d;联合组男 24 例,女 18 例,平均年龄(65.6±10.2)岁,平均病程(37.5±7.4)d。3 组患者在性别比例、平均年龄、平均病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:所有患者均符合急性缺血性脑卒中的诊断标准,经过头颅 CT 或 MRI 检查为动脉粥样硬化性血栓性缺血性脑卒中、脑栓塞、腔隙性缺血性脑卒中等,其中动脉粥样硬化性血栓性缺血性脑卒中为安静状态下发病,无明显头痛和呕吐,发病较缓慢,多逐渐进展或呈阶段性进行,多与脑动脉粥样硬化有关;脑栓塞急剧发病,多数无前驱症状,一般意识清楚或有短暂性意识障碍;腔隙性缺血性脑卒中由高血压动脉硬化引起,无意识障碍,纯感觉性脑卒中、纯运动性偏瘫、共济失调性轻偏头痛。前 1 个月未进行丁苯肽、瑞舒伐他汀治疗。本研究患者及其家属均知情,签署知情通知书。排除标准:妊娠期患者,精神异常患者,伴有恶性肿瘤患者,对本研究药物过敏患者,肝、肾等重要器官功能严重损伤患者。

主要药物及试剂:丁苯肽胶囊(恩必普,石家庄石

药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字 H20050299);瑞舒伐他汀片[可定,阿斯利康药业(中国)有限公司,批准文号:国药准字 J20170008]。ELISA 试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司);放射免疫分析试剂盒(北京北方生物技术研究所);全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗

3 组患者住院后立刻给予对症治疗:持续吸氧,发现有颅内高压患者先进行降低颅内压以保护患者的神经功能和脑组织,及时纠正水电解质促进平衡,进行抗血小板凝集治疗,伴有高血压和糖尿病的患者时刻监测患者的血压和血糖。丁苯肽组在这一基础上给予丁苯肽胶囊治疗,0.2 g/次,3 次/d,温水口服。瑞舒伐他汀组给予瑞舒伐他汀片治疗,10 mg/次,在每天晚餐后口服,治疗过程中发现患者转氨酶大幅增加则停止用药。联合组给予瑞舒伐他汀片联合丁苯肽治疗。3 组患者均连续治疗 30 d。

1.2.2 神经功能评分

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者治疗前、治疗后 30 d 的神经功能,由专业的康复科医师完成。主要评估的内容包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍及忽视症 11 项内容,>16 分表示患者严重功能不全,6~16 分表示功能受损,但未严重影响生活,<6 分表示患者预后良好。分数越高,说明患者神经功能缺损越严重。

1.2.3 指标检测

抽取 3 组患者治疗前、治疗后 30 d 的空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,然后提取血浆,置入 -20 °C 的冰箱冷藏待测。检测采用放射免疫分析患者血浆中血栓素 A2(TXA2)稳定的代谢产物及 6-ke-to-PGF1 α 水平。三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测采用全自动生化分析仪。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)检测采用 ELISA 法。

1.2.4 不良反应统计

观察 3 组患者治疗过程中出现的不良反应包括肌痛、消化不良、血小板异常、皮疹等,统计不良反应发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,其中计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用重复测量方差分析,3 组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对患者神经功能的影响

联合组、瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗前 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗后 NIHSS 评分低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 NIHSS 评分低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后神经功能评分比较
($n=42, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后
丁苯肽组	6.65±1.52	4.21±1.19
瑞舒伐他汀组	6.68±1.50	4.30±1.20
联合组	6.58±1.56	3.17±0.98
F	0.449	7.091
P	0.510	0.001

2.2 对患者 PGI2、TXA2 水平的影响

联合组、瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗前 PGI2、TXA2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗后 PGI2 水平高于治疗前, TXA2 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 PGI2 水平高于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, TXA2 水平低

于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后 PGI2、TXA2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 对患者血脂的影响

联合组、瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗前 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平低于治疗前, HDL-C 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组, HDL-C 水平高于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后血脂水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 对患者抗炎作用的影响

联合组、瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗前 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于丁苯肽组、瑞舒伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后血脂水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后炎症相关因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.5 不良反应

联合组不良反应发生率 12.70%,略高于丁苯肽组的 7.94%和瑞舒伐他汀组的 11.90%,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。瑞舒伐他汀组、丁苯肽组治疗后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 2 3 组患者治疗前后 PGI2、TXA2 水平比较($n=42, \bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	PGI2		TXA2	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
丁苯肽组	101.22±10.26	120.98±5.12	90.69±24.45	70.41±2.23
瑞舒伐他汀组	101.57±10.45	120.62±5.11	90.45±24.54	70.44±2.42
联合组	101.63±10.67	132.48±2.61	90.18±24.17	58.78±1.32
t	0.269	19.455	0.144	43.635
P	0.572	0.001	0.616	0.001

表 3 3 组患者治疗前后血脂水平比较($n=42, \bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
丁苯肽组	5.88±1.15	4.81±1.12	2.42±0.81	1.39±0.49	3.86±0.78	2.98±0.78	1.16±0.38	1.24±0.35
瑞舒伐他汀组	5.77±1.20	4.85±1.02	2.40±0.82	1.39±0.45	3.85±0.79	2.92±0.76	1.14±0.39	1.24±0.31
联合组	5.78±1.26	3.95±0.86	2.36±0.90	1.23±0.18	3.88±0.80	2.67±0.15	1.13±0.40	1.41±0.30
F	0.570	5.921	0.482	2.979	0.174	3.794	0.529	3.585
P	0.470	0.001	0.499	0.034	0.605	0.009	0.483	0.013

表 4 3 组患者炎症相关因子水平比较 (n=42, $\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP(g/L)		IL-6(ng/mL)		TNF- α (μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
丁苯肽组	22.26 \pm 3.72	16.06 \pm 5.12	65.21 \pm 15.12	41.21 \pm 5.29	3.51 \pm 0.30	2.01 \pm 0.30
瑞舒伐他汀组	22.22 \pm 3.45	16.52 \pm 5.36	65.64 \pm 14.85	41.52 \pm 5.36	3.50 \pm 0.32	2.01 \pm 0.28
联合组	22.32 \pm 3.61	8.06 \pm 2.12	65.43 \pm 14.82	28.25 \pm 1.96	3.49 \pm 0.33	1.51 \pm 0.21
F	0.113	7.247	0.101	16.725	0.436	13.274
P	0.627	0.001	0.631	0.001	0.515	0.001

表 5 3 组患者不良反应发生率比较 [n=42, n(%)]

组别	肌痛	消化不良	血小板异常	皮疹	总不良反应发生率
丁苯肽组	0	1(2.38)	3(7.14)	1(2.38)	5(11.90)
瑞舒伐他汀组	1(2.38)	1(2.38)	0	1(2.38)	3(7.14)
联合组	3(7.14)	3(7.14)	1(2.38)	1(2.38)	8(19.05)

3 讨论

丁苯肽在改善急性缺血性脑卒中患者神经功能方面发挥着重要作用^[5]。瑞舒伐他汀能调节患者血脂,对动脉粥样斑块有逆转作用,并且能降低动脉粥样硬化相关炎症指标,避免风险事件发生^[6-7]。本研究结果显示,3 组治疗后 NIHSS 评分低于治疗前,说明治疗后 3 组患者神经功能均得到不同程度的恢复。联合组治疗后 NIHSS 评分低于丁苯肽组治疗后,说明丁苯肽联合瑞舒伐他汀在改善患者神经功能方面效果显著,更能促进患者神经功能恢复。

TXA2 能促进血小板聚集,PGI2 具有抗血小板聚集功能,当患者发生脑缺血时,PGI2/TXA2 比值显著降低,造成血小板功能亢进,血液高凝^[8-9]。研究也指出,TXA2、PGI2 在影响血小板聚集过程中,同时发挥着促进血管收缩和舒张功能,两者比例一旦出现失调,会导致血管痉挛发生^[10-11]。本研究结果显示,联合组治疗后 PGI2 水平升高,TXA2 水平降低,说明丁苯肽联合瑞舒伐他汀通过调节 TXA2、PGI2 水平抑制血小板聚集,从而促进急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复。大部分缺血性脑卒中患者发病是由于动脉粥样硬化引起血管狭窄,形成血栓,患者脑部组织因缺氧发生坏死^[12]。动脉粥样硬化斑块由多种分子物质组成,其中包括低、高密度脂蛋白血脂物质^[13]。本研究结果显示,联合组治疗后 TC、TG、LDL-C 水平低于丁苯肽组治疗后,HDL-C 水平高于丁苯肽组治疗后,说明丁苯肽联合瑞舒伐他汀能改善患者血脂水平。与谢坚等^[14]研究结果保持一致。分析原因,可能是瑞舒伐他汀能通过内源性胆固醇抑制限速酶还原酶合成,阻碍羟甲戊酸代谢,从而降低胆固醇形成,通过反馈机制能增加细胞膜表面低密度脂蛋白受体数量,降低血脂水平^[15-16]。

脑缺血会引起神经细胞凋亡、坏死,炎性细胞被

激活后,引发炎症,逐渐向患者脑实质方向发展,对血-脑屏障产生损害^[17-18]。hs-CRP 主要是通过 IL-6 刺激肝脏产生,hs-CRP 水平与炎症程度呈正相关^[19]。丁苯肽能促进局部血循环重建,提高神经细胞对缺氧的耐受能力,减少凋亡,通过抑制谷氨酸合成,能抑制炎症因子释放^[20]。本研究结果指出,联合组治疗后 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平低于丁苯肽组,说明丁苯肽联合瑞舒伐他汀通过降低炎症水平,减轻急性缺血性脑卒中患者神经组织损伤,有助于神经元恢复。本研究证实,瑞舒伐他汀患者会伴随肌痛、消化不良等不良反应发生,因此临床治疗过程中要严格监控,控制患者服用剂量。

综上所述,丁苯肽联合瑞舒伐他汀通过调节 TXA2、PGI2 水平促进急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复,改善患者血脂水平,起到抗炎作用。

参考文献

- [1] 韩晓森,董艳玲,田英平. 急性缺血性脑卒中院前救治的现状与研究进展[J]. 中国急救医学, 2019,39(12):1202-1205.
- [2] 戴文卓,孔岳南. 前列地尔联合丁苯肽对缺血性脑卒中患者血清炎症因子及凝血功能的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(12):1276-1278, 1282.
- [3] 揭毅. 瑞舒伐他汀与辛伐他汀治疗缺血性脑卒中的疗效对比[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015, 18(15):75-76.
- [4] 刘鹏,张敬伟,王尚珍. 瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者相关指标的影响[J]. 中国药房,2017,28(24):3383-3386.
- [5] 李虹,陈娜,陆连生,等. 不同疗程的丁苯肽对急性缺血性脑卒中预后及炎症因子的影响[J]. 河北医药,2017,39(1):130-132.
- [6] 谢坚,王玉凯,邵燕,等. 他汀类药物治疗外周动脉粥样硬化的疗效比较[J]. 中国新药杂志, 2015,24(7):808-812.
- [7] 赵圣吉,刘超权,郑伟民. 瑞舒伐他汀钙片治疗冠状动脉粥样硬化的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(15):1552-1555.

- [8] 王靓,龙子江,施慧,等. 心康注射液对心肌缺血模型大鼠 PGI₂/TXA₂ 平衡和血小板聚集的影响[J]. 中成药,2011,33(4):581-583.
- [9] 郑晓瑛,姚静,朱加美,等. 硫酸镁、硝苯地平片联合丹参注射液对子痫前期患者 ET-1/NO、TXA₂/PGI₂ 及血液流变学的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(8):962-965.
- [10] 孙佳星,徐晓婷,涂彧. 塞来昔布对人脑微血管内皮细胞放射后凋亡及释放 PGI₂ 和 TXA₂ 影响[J],中华放射肿瘤学杂志,2017,26(6):682-686.
- [11] 邱乐,王新生,刘擎,益气活血法改善缺血性脑卒中急性期大鼠微循环障碍的机制[J],中国老年学杂志,2012,32(11):2323-2325.
- [12] MAHESHWARI A, NORBY F L, SOLIMAN E Z, et al. Abnormal P-Wave axis and ischemic stroke: the ARIC study (atherosclerosis risk in communities)[J]. Stroke,2017,48(8):2060-2065.
- [13] 范雪松,王恩世,贺建勋,等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(3):219-226.
- [14] 谢坚,张虹桥,章成国,等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂、血清超敏 C 反应蛋白及颈动脉粥样硬化斑块作用的比较[J]. 临
- 床神经病学杂志,2015,28(1):37-41.
- [15] 张远生,史丽. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病伴高脂血症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(4):315-318.
- [16] 刘少云,杨雪佳,孔立茶,等. 瑞舒伐他汀与辛伐他汀治疗高脂血症有效性的 Meta 分析[J]. 天津医药,2017,45(12):1324-1329.
- [17] WANG Y, WANG M D, XIA Y P, et al. MicroRNA-130a regulates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier permeability by targeting Homeobox A5[J]. FASEB J, 2018, 32(2):935-944.
- [18] 丁煌,唐三,杨筱倩,等. 冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷对脑缺血/再灌注后血脑屏障通透性的影响[J]. 中国药理学通报,2019,35(11):1516-1523.
- [19] 刘辉,苏建,耿海威. 不同剂量瑞舒伐他汀对颈动脉粥样硬化患者白介素 6 和超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(4):121-122.
- [20] 尹虹祥,宋林,贾复敏,等. 丁苯肽软胶囊治疗缺血型 Moyamoya 综合征的临床疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建,2015,10(4):339-340.

(收稿日期:2019-12-20 修回日期:2020-04-19)

(上接第 1574 页)

- [12] SEOK R Y, ARA C, YOUN-SOO C, et al. Lactobacillus aggravate bile duct ligation-induced liver inflammation and fibrosis in mice [J]. Toxicol Res,2018,34(3):241-247.
- [13] YANG N, DANG S, SHI J, et al. Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β 1/Smad3 pathway and induction of autophagy pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,486(1):22-28.
- [14] LI L, YIN H, ZHAO Y, et al. Protective role of puerarin on LPS/D-Gal induced acute liver injury via restoring autophagy [J]. Am J Transl Res,2018,10(3):957-965.
- [15] 朱疆依,韩英. 关于胆汁淤积性肝病诊断的几点探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(6):647-649.
- [16] VAN GOLEN R F, OLTHOF P B, DE HAAN L R, et al. The pathophysiology of human obstructive cholestasis is mimicked in cholestatic Gold Syrian hamsters [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2018,1864(3):942-951.
- [17] ZHANG L, LIU X H, QI H B, et al. Ursode-
- oxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2015,19(19):3770-3776.
- [18] 张广玉,张玉峰,汪伟,等. 利胆退黄汤对 ANIT 诱导的胆汁淤积型黄疸模型大鼠的治疗作用 [J]. 新中医,2018,50(6):1-5.
- [19] ZHU L, WANG L, CAO F, et al. Modulation of transport and metabolism of bile acids and bilirubin by chlorogenic acid against hepatotoxicity and cholestasis in bile duct ligation rats: involvement of SIRT1-mediated deacetylation of FXR and PGC-1 α [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci,2018,25(3):195-205.
- [20] TAKAHASHI S, TANAKA N, GOLLA S, et al. Farnesoid X receptor protects against low-dose carbon tetrachloride-induced liver injury through the taurocholate-JNK pathway [J]. Toxicol Sci,2017,158(2):334-346.

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-03-28)