

丁苯酞治疗放射性脑病疗效观察

张晓旒, 李 艺, 黎祥喷, 何 蕾, 唐亚梅, 彭 英*
(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】探讨丁苯酞对放射性脑病的治疗效果。【方法】选取我院头颈部肿瘤放射治疗后确诊放射性脑病患者 80 例, 随机分为治疗组(丁苯酞+糖皮质激素常规治疗)与对照组(单纯糖皮质激素常规治疗)各 40 例。2 组患者于治疗前后 1 月分别使用 LENT/SOMA 放射性损伤分级评估量表进行疗效评定。【结果】治疗组在头痛症状(总有效率 76.74%)、神经功能障碍(总有效率 80%)、认知功能(总有效率 79.41%)及头颅核磁共振成像检查病灶变化(总有效率 76.47%)4 项指标评定疗效优于对照组, 差别有统计学意义($P < 0.05$), 2 组在人格改变的疗效差别无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】联合丁苯酞对于放射性脑病有较好的疗效。

关键词: 放射性脑病; 丁苯酞

中图分类号: R741.05 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2014)01-0094-06

Therapeutic Effect of Butylphthalide on Patients with Radiation Encephalopathy

ZHANG Xiao-ni, LI Yi, LI Xiang-pen, HE Lei, TANG Ya-mei, PENG Ying*

(Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the therapeutic effects of butylphthalide on radiation encephalopathy (REP). 【Methods】 Eighty patients with REP after radiotherapy were divided into the experimental group (conventional therapy combined with butylphthalide) and the control group (conventional therapy only) randomly. The clinical therapeutic effects were observed and evaluated by LENT/SOMA scores before and after treatment in these two groups, respectively. 【Results】 The therapeutic effects of headache (total efficiency 79.41%), neurologic deficit (total efficiency 80%), cognitive functions (total efficiency 79.41%) and MRI results (total efficiency 76.47%) were better in the experimental group than those in the control group ($P < 0.05$). Nevertheless, there was no significant differences in mood and personality changes between these two groups. 【Conclusions】 Butylphthalide has an obvious therapeutic effect on REP.

Key words: radiation encephalopathy; butylphthalide

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(1):94-99]

放射性脑病(radiation encephalopathy, REP)是头颈部恶性肿瘤放射治疗后最常见也是最严重的并发症, 主要表现为与照射部位相关的神经系统损害^[1]。其发病率随着头颈部肿瘤发病率升高以及放射性治疗的广泛应用而逐年升高, 且治疗效果不理想, 预后不佳^[2]。丁苯酞作为新型脑微循环改善剂以及线粒体结构功能保护剂^[3], 已在急、慢性缺血性脑损伤中广泛应用。近年来多项研究表明^[4-6], 丁苯酞有着清除氧自由基、减轻氧化损伤、

抑制神经细胞凋亡、降低放射性损伤后血脑屏障通透性等作用, 从理论上讲, 可以对放射性脑组织损伤起到积极的保护作用, 可能是一种理想的放射性脑损伤保护剂。但目前, 还没有临床应用丁苯酞治疗放射性脑病的报道。因此, 我们对丁苯酞联合糖皮质激素常规治疗与单纯糖皮质激素常规治疗进行了随机对照研究, 观察两种治疗方法对放射性脑病患者的疗效, 以评价丁苯酞对于放射性脑病的治疗作用。

收稿日期: 2013-07-17

基金项目: 广东省自然科学基金(S2011010004615)

作者简介: 张晓旒, 硕士研究生, E-mail: zhangxiaoni_sysu@163.com; * 通信作者: 彭英, 教授, 博士生导师, E-mail: 2353352460@qq.com

1 材料与方 法

1.1 一般资料

选取我院 2008 年 1 月至 2013 年 1 月收治头颈部肿瘤放射治疗后确诊 REP 的患者。病例入组及排除标准为:①既往有头颈部恶性肿瘤放射治疗史;②放射治疗后出现神经系统损害症状体征,经头颅 MRI 平扫发现放射性脑损伤病灶;③经临床、实验室及影像学检查排除下列患者:昏迷;原发肿瘤复发及肿瘤脑转移;脑炎、脱髓鞘病、脑梗死、脑出血等神经系统疾病;存在严重心肺疾病;妊娠。

符合入组条件病例共 80 例,男 59 例,女 21 例,年龄 32 ~ 81 岁,平均年龄 51.72 岁。其中鼻咽癌 74 例,脑胶质瘤 4 例,脑膜瘤 1 例,左侧筛窦鳞癌 1 例。主要临床症状和体征:球麻痹症状(构音障碍、吞咽困难、饮水呛咳)70 例(87.5%);颅高压症状(头痛、恶心、呕吐)51 例(63.75%);视听觉损害(视力下降、耳鸣、听力障碍)40 例(50%);认知障碍(记忆力下降、定向障碍、精神状态异常)36 例(45%);传导束损害(肢体乏力、麻木、感觉障碍)35 例(43.75%);小脑损害(眩晕、共济失调、站立及行走欠稳)19 例(23.75%);其他症状包括:复视 8 例、发作性晕厥 4 例、幻觉 2 例。首程放疗结束至发病潜伏期:急性期(放疗结束 1 月内)2 例(2.5%);早期延迟型(1 月至 6 月)13 例(16.25%);晚期延迟型(6 月至数年)65 例(81.25%);平均发病潜伏期为(3.7 ± 3.4)年。头颅 MRI 示病变部位:颞叶病灶 63 例(78.75%);脑干病灶 9 例(11.25%);额、顶、枕叶病灶 8 例(10%);小脑病灶 6 例(7.5%);MRI 未发现明确病灶 11 例(13.75%)。

1.2 分组

入选病例随机分为丁苯酞治疗组与对照组。两组病例在年龄、性别组成、起病时间、原发病、主要症状和体征、发病潜伏期、病变部位上差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法

治疗组:使用丁苯酞(商品名:恩必普胶囊)0.2 g,口服,3 次/d,14 d 为一疗程;甲强龙 80 mg/d × 5 d,静脉滴注,继之 40 mg/d × 5 d,静脉滴注,后改为强的松 30 mg/d × 7 d,口服,随后每周减量

5 mg;氯吡格雷 75 mg/d,疗程 4 周;脱水、降颅压和改善微循环等常规治疗视患者病情酌情应用。对照组:予以甲强龙及氯吡格雷,用量及疗程同治疗组,脱水、降颅压和改善微循环等常规治疗视患者病情酌情应用。

1.4 疗效评定标准

两组病例于治疗前及治疗后 1 个月分别使用 LENT/SOMA 放射性损伤分级评估量表^[7]进行治疗前后的疗效评定。分级量表评定由我院 2 位神经专科医师进行独立单盲评定。治疗组及对照组均取用头痛症状、神经功能障碍、认知功能、人格变化、MRI 病灶变化 5 项分级评定指标,治疗前 SOMA 分级为 S_0 ,治疗后 SOMA 分级为 S_1 ,定义 $S_0 - S_1 > 1$ 为显效, $S_0 - S_1 = 1$ 为有效, $S_0 - S_1 = 0$ 为无效, $S_0 - S_1 < 1$ 为恶化。对患者治疗前后的认知功能变化同时使用临床痴呆评定量表(CDR)^[8]进行评定,定义治疗前 CDR 评分为 C_0 ,治疗后 CDR 评分为 C_1 ,定义 $C_0 - C_1 \geq 1$ 为显效, $C_0 - C_1 = 0.5$ 为有效, $C_0 - C_1 = 0$ 为无效, $C_0 - C_1 < 0.5$ 为恶化。另外,为了排除年龄因素对疗效的影响,我们对各个评价指标进行了不同年龄的亚组分析,数据表现为治疗组与对照组总有效率的差值。

1.5 统计学处理

所有数据处理均使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,定性资料(有序多分类资料)两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验,定量资料两组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料如表 1,治疗组与对照组一般资料差异无统计学意义。

2.2 头痛症状疗效比较

治疗组显效 3 例,有效 23 例,无效 7 例,恶化 1 例,6 例治疗前后均无明显头痛,未列入统计。对照组显效 1 例,有效 17 例,无效 13 例,恶化 2 例,7 例治疗前后均无明显头痛,未列入统计。2 组比较差异有统计学意义($Z = -1.977, P = 0.048$),治疗组平均秩次高于对照组,说明治疗组对头痛症状总体疗效优于对照组(表 2)。

2.3 两组神经功能障碍疗效比较

表 1 治疗组与对照组病例一般资料

Table 1 Demographic and clinical data of patients in two groups

Clinical factor	groups $[\bar{x} \pm s \text{ or } n(\%)]$		
	Total No.	Experimental group	Control group
Total No.	80	40	40
Gender (Male/Female)	59/21	30/10	29/10
Age/Years	52 ± 10	54 ± 12	50 ± 10
Clinical latency/Years	3.7 ± 3.4	3.8 ± 3.8	3.7 ± 3.0
Primary Disease			
Nasopharyngeal carcinoma	74(92.5)	36(90)	38(95)
Glioma	4(5)	3(7.5)	1(2.5)
Others	2(2.5)	1(2.5)	1(2.5)
Cardinal symptoms and signs			
Bulbar paralysis	70(87.5)	34(85)	36(90)
Intracranial hypertension	51(63.75)	27(67.5)	24(60)
Visual and auditory impairment	40(50)	17(42.5)	23(57.5)
Cognitive disorders	36(45)	16(40)	20(50)
Pyramidal tracts injury	35(43.75)	18(45)	17(42.5)
Cerebellar damage	19(23.75)	11(27.5)	8(20)
Other symptoms	14(17.5)	9(22.5)	5(12.5)
Incubation period			
Acute phase	2(2.5)	1(2.5)	1(2.5)
Early delayed type	13(16.25)	6(15)	7(17.5)
Late delayed type	65(81.25)	33(82.5)	32(80)
Lesion site			
Temporal lobe	63(78.75)	33(82.5)	30(75)
Brain stem	9(11.25)	4(10)	5(12.5)
Frontal, parietal, occipital lobe	8(10)	4(10)	4(10)
Cerebellum	6(7.5)	2(5)	4(10)
No visible MRI lesions	11(13.75)	5(12.5)	6(15)

All items had no significant difference between two groups.

治疗组显效 4 例,有效 28 例,无效 6 例,恶化 2 例。对照组显效 1 例,有效 23 例,无效 15 例,恶

化 1 例。2 组比较差异有统计学意义($Z = -2.038, P = 0.042$),治疗组平均秩次高于对照组,说明治疗组对神经功能障碍总体疗效优于对照组(表 3)。另外,我们对 7 种主要的神经功能障碍(球麻痹症状、颅高压症状、视听觉损害、认知障碍、传导束损害、小脑损害、其他症状)分别进行了单项目的分析,病例组与对照组在 7 种主要神经功能障碍中,球麻痹症状($Z = -2.260, P = 0.031$)、传导束损害($Z = -2.330, P = 0.023$)的比较有统计学意义。

2.4 两组认知功能疗效比较

2.4.1 LENT/SOMA 评定量表 治疗组显效 3 例,有效 24 例,无效 7 例,6 例治疗前后均无明显认知障碍,未计入统计。对照组显效 1 例,有效 17 例,无效 12 例,恶化 2 例,8 例治疗前后均无明显认知障碍,未列入统计。2 组比较差异有统计学意义($Z = -2.190, P = 0.028$),治疗组平均秩次高于对照组,说明治疗组对认知功能总体疗效优于对照组(表 4)。

2.4.2 CDR 评定量表 治疗组显效 1 例,有效 26 例,无效 1 例,恶化 1 例,6 例治疗前后均无明显认知障碍,未计入统计。对照组显效 1 例,有效 16 例,无效 13 例,恶化 2 例,8 例治疗前后均无明显认知障碍,未列入统计。2 组比较差异有统计学意义($Z = -2.081, P = 0.037$),治疗组平均秩次高于对照组,说明治疗组对认知功能总体疗效优于对照组(表 5)。

2.5 两组人格改变疗效比较

治疗组显效 1 例,有效 21 例,无效 9 例,恶化 2 例,7 例因治疗前后均无明显人格改变,未计入统计。对照组显效 2 例,有效 19 例,无效 12 例,恶化 2 例,5 例因治疗前后均无明显人格改变,未列

表 2 两组头痛症状疗效比较

Table 2 Curative effects of headache between two groups

Group	n	Marked effective	Effective	Invalid	Deterioration	Mean Rank	Marked effective rate	Total efficiency
Experimental	34	3	23	7	1	38.04 ¹⁾	8.83%	76.74%
Control	33	1	17	13	2	29.83	3.03%	54.55%

1) Vs control, $Z = -1.977, P = 0.048$.

表 3 两组神经功能障碍疗效比较

Table 3 Curative effects of neurologic deficit between two groups

Group	n	Marked effective	Effective	Invalid	Deterioration	Mean rank	Marked effective rate	Total efficiency
Experimental	40	4	28	6	2	45 ¹⁾	10%	80%
Control	40	1	23	15	1	36	2.5%	60%

1) Vs control, $Z = -2.038, P = 0.042$.

表 4 LENT/SOMA 评定量表两组认知功能疗效比较

Table 4 Curative effects of cognitive functions between two groups by SOMA

Group	n	Marked effective	Effective	Invalid	Deterioration	Mean rank	Marked effective rate	Total efficiency
Experimental	34	3	24	7	0	37.81 ¹⁾	8.82%	79.41%
Control	32	1	17	12	2	28.92	3.13%	56.25%

1) Vs control, $Z = -2.190$, $P = 0.028$.

表 5 CDR 评定量表两组认知功能疗效比较

Table 5 Curative effects of cognitive functions between two groups by CDR

Group	n	Marked effective	Effective	Invalid	Deterioration	Mean rank	Marked effective rate	Total efficiency
Experimental	34	1	26	6	1	37.54 ¹⁾	2.94%	79.41%
Control	32	1	16	13	2	29.02	3.13%	53.13%

1) Vs control, $Z = -2.081$, $P = 0.037$.

表 6 两组头颅 MRI 病灶变化疗效比较

Table 6 Curative effects of MRI results between two groups

Group	n	Marked effective	Effective	Invalid	Deterioration	Mean rank	Marked effective rate	Total efficiency
Experimental	35	1	25	8	1	39.51 ¹⁾	2.86%	76.47%
Control	34	0	17	14	3	30.35	0	50%

1) Vs control, $Z = -2.201$, $P = 0.028$.

入统计。2 组比较差异无统计学意义 ($Z = -0.336$, $P = 0.737$)。

2.6 两组头颅 MRI 病灶变化比较

治疗组显效 1 例, 有效 25 例, 无效 8 例, 恶化 1 例, 5 例头颅 MRI 未见明显病灶, 未列入统计。对照组有效 17 例, 无效 14 例, 恶化 3 例, 6 例头颅 MRI 未见明显病灶, 未列入统计。2 组比较差异有统计学意义 ($Z = -2.201$, $P = 0.028$), 治疗组平均秩次高于对照组, 说明治疗组对头颅 MRI 病灶变化总体疗效优于对照组 (表 6)。

表 7 各评价指标不同年龄组有效率差值的比较

Table 7 Curative effects difference of different index in subgroups by age

Age/ Years	n	Headache	Neurologic deficit	Cognitive functions	Personality changes	MRI results
<45	20	7.9%	5.68%	8.95%	2.34%	9.64%
45-60	43	10.66%	7.8%	7.64%	1.97%	7.21%
>60	17	3.63%	6.34%	6.57%	4.22%	9.62%
χ^2		6.644	4.846	3.382	3.468	2.983
P		0.036 ¹⁾	0.089	0.184	0.177	0.225

Data presented in d = total efficiency of experimental group - total efficiency of control group. 1) Comparison between qualitative data using Chi-square test. $P < 0.05$

2.7 各评价指标不同年龄亚组的比较

在总入组病例中年龄小于 45 岁 20 人, 45 ~ 60 岁 43 人, 大于 60 岁 17 人, 表 7 中数据表现为治疗组与对照组总有效率的差值。头痛症状在年龄亚组比较中有统计学意义, 45 ~ 60 岁患者总有效率为 10.66%, 高于其他两组。神经功能障碍、认知功能、人格改变、MRI 病灶变化在年龄亚组分析中差别均无统计学意义。

3 讨论

本研究在传统糖皮质激素治疗方案的基础上加用丁苯酞联合治疗放射性脑病, 分别对治疗组与对照组在治疗前后进行了头痛症状、神经功能障碍、认知功能、人格变化、MRI 病灶变化 5 项 LENT/SOMA 分级指标的评定与比较, 同时认知功能进一步进行了 CDR 评价量表的评定与比较。我们发现, 与对照组相比, 联合丁苯酞治疗放射性脑病的患者在头痛症状、神经功能障碍、认知功能障碍方面有明显的改善, 在 MRI 脑损伤病灶变化方面也较对照组有明显的改变, 尤其对球麻痹症状与传导束损害的改善较为明显。然而两组患者在治疗后人格改变及精神障碍方面的差别无统计学

意义,提示丁苯酞联合治疗对于患者精神状态异常、人格变化等症状无明显改善作用。另外,为了排除年龄因素对疗效的影响,我们对各个评价指标进行了不同年龄的亚组分析,我们发现,头痛症状与神经功能障碍疗效在年龄亚组比较中有统计学意义,45~60岁总有效率分别为10.66%及7.8%,均高于其他两组。

目前放射性脑病的发病机制尚不完全清楚,现主要学说有^[9-12]:①放射线直接损伤脑神经组织;②血管损伤,主要为内皮细胞损伤、血脑屏障破坏,进而血管通透性增加,引起血管性水肿,管壁增厚、狭窄,导致神经细胞缺血、缺氧、坏死;③自身免疫反应和自由基损伤,引起神经细胞膜蛋白、类脂质以及组织内酶活性改变,导致细胞中毒性水肿、脱髓鞘和坏死。在放射性脑损伤发生发展的各环节中,尤其是疾病早期,血管内皮损伤及氧自由基损伤均发挥了重要的作用。因此,改善放射性脑损伤的关键在于清除氧自由基和减轻血管损伤。

丁苯酞是一种新型脑缺血区微循环改善剂以及线粒体结构和功能保护剂,其结构与天然的芹菜甲素相同。近年来研究发现^[13-15],丁苯酞可以通过降低大鼠照射后脑组织中MDA含量、升高SOD活性,维持线粒体膜稳定性、提高线粒体复合酶IV及ATP酶的活性来维持能量代谢,抑制神经细胞凋亡,减轻氧化损伤,对放射性脑组织损伤起到保护作用;同时,丁苯酞还通过降低大鼠放射治疗后脑组织VEGF表达、CEC数来降低血脑屏障通透性,减轻血管性损伤,减少大鼠海马组织MMP-9含量,从而改善放射性脑损伤对大鼠学习记忆功能的影响。

本研究发现,丁苯酞联合传统方案治疗放射性脑病可以明显改善患者头痛、神经功能障碍以及认知功能等症状,其作用机制可能与丁苯酞在前期研究中表现出的较强的抗氧自由基、减轻血管损伤的作用有关^[16]。国内相关研究发现^[17],新型脑自由基消除剂依达拉奉能清除脑损伤后羟自由基和其他毒性氧自由基,抑制血管内皮细胞损害,对放射性脑损伤有保护和治疗作用。与依达拉奉相比,丁苯酞可能在神经细胞缺血缺氧的状态下维持细胞内钙稳态、改善线粒体呼吸链功能、改善脑细胞能量代谢以及增强蛋白质合成等方面有更为明显的功能^[18],可通过多个环节阻断放射性损

伤引起的病理变化,有较强的治疗作用。氯吡格雷是一种ADP受体阻滞剂,通过抑制血小板聚集、阻断血小板活化扩增,减少内皮细胞的粘附力及生长速度,从而改善神经细胞缺血、缺氧状态,可以作为缺血性脑病的基础用药^[19],对于减轻内皮细胞损伤与丁苯酞有着相似的临床作用。然而与氯吡格雷相比,丁苯酞则具有更多的作用靶点,其在清除氧自由基、改善线粒体功能、抑制神经细胞凋亡以及促进脑细胞代谢等多个方面发挥作用,与氯吡格雷联用可从不同的环节改善放疗后微循环和减轻血管损伤。

本研究使用的放射性损伤评估量表是目前国内外较常用的LENT/SOMA放射性损伤分级评估量表,其能准确而全面地反映放射性损害后神经功能的损伤程度,同时可在一定程度上反映患者生活质量。然而对于认知功能和精神状态等方面的评定,LENT/SOMA分级量表则不如简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)全面及灵敏。本研究发现丁苯酞联合治疗对于患者精神状态异常、人格变化等症状无明显改善作用,一方面可能与样本量较小有关,另一方面也可能与对认知功能和精神状态异常的评定未选用更加全面及敏感的指标有关。因此在后续研究中,对于不同症状的疗效评价应分别选用各自最全面及灵敏的指标,最大程度上避免假阴性或假阳性结果的产生。本研究同时发现,在放射性脑损伤患者出现的7种主要的神经功能障碍中,球麻痹症状与传导束损害的改善较为明显,然而必须指出的是,一般放射性脑损伤患者在主要症状与体征的分类上均有重叠,大多数患者为多项神经功能障碍并存,同时本研究样本量较小,分类后所得的样本例数进一步减少,因此我们认为上述分析方法存在一定的局限性,在后续研究中应加大样本量后进行进一步分类研究。

综上所述,我们的研究结果表明,丁苯酞对放射性脑病神经功能及认知功能障碍有一定的改善作用,可促进患者神经功能恢复,是一种可以应用于放射性脑损伤治疗的新药,为临床医生治疗放射性脑病提供了一种新的选择。

参考文献

- [1] Asai A, Kawamoto K. Radiation-induced brain injury

- [J]. Brain Nerve, 2008, 60(2): 123-129.
- [2] Cao SM, Simons MJ, Qian CN. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. Chin J Cancer, 2011, 30(2): 114-119.
- [3] Kapoor S. DL-3-n-butylphthalide and its emerging beneficial effects in neurology [J]. Chin Med J:Engl, 2012, 125(18): 3360-3367.
- [4] 陈应柱,张娴娴,肖璐,等. 丁苯酞对大鼠脑组织放射性损伤的保护作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2012, 32(3): 255-258.
- Chen YZ, Zhang XX, Xiao L, et al. Protective effect of DL-3-n-Butylphthalide on radiation injury of rat brain tissue[J]. Chin J Radiol Med Protection, 2012, 32(3): 255-258.
- [5] 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(8): 216-226.
- [6] Wang X, Wang L, Li T, et al. Novel Hybrids of optically active ring-opened 3-n-butylphthalide derivative and isosorbide as potential anti-ischemic stroke agents[J]. J Med Chem, 2013, 56(7): 3078-3089.
- [7] Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, et al. Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale [J]. Cancer Radiother: J Soc Franc Radiother Oncolog, 1997, 1(6): 341-349.
- [8] Morris J C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules[J]. Neurology, 1993, 43(11): 2412-2414.
- [9] Wassenberg MW, Bromberg JE, Witkamp TD, et al. White matter lesions and encephalopathy in patients treated for primary central nervous system lymphoma[J]. J Neurooncol, 2001, 52(1): 73-80.
- [10] Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, et al. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy [J]. Neuropsychol Rev, 2004, 14(1): 65-86.
- [11] Tang Y, Li Y, Luo D, et al. Epilepsy related to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Epilepsy Res, 2011, 96(1-2): 24-28.
- [12] 李艺,唐亚梅,刘军,等. 广东地区鼻咽癌放疗后放射性脑病患者生存质量的研究 [J]. 中国全科医学, 2005(7): 561-562.
- Li Y, Tang Y, Liu J. Study on the Quality of Radiation Encephalopathy after Radiotherapy of Nasopharyngeal Cancer in Guangdong[J]. Chin Gener Pract, 2005(7): 561-562.
- [13] Xu J, Wang Y, Li N, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(7): 2424-2429.
- [14] Zhao W, Xu S, Peng Y, et al. Potassium 2-(1-hydroxypentyl)-benzoate improves learning and memory deficits in chronic cerebral hypoperfused rats [J]. Neurosci Lett, 2013, 541(9): 155-160.
- [15] 陈应柱,张娴娴,肖璐,等. 丁苯酞对放射性脑损伤大鼠血脑屏障的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(4): 392-395.
- Chen YZ, Zhang XX, Xiao L, et al. Effects of 1-3-n-Butylphthalide on the blood-brain barrier following whole brain irradiation in rats[J]. Chin J Radiol Oncol, 2012, 21(4): 392-395.
- [16] Li QF, Kong SY, Deji QZ, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on expression of VEGF and bFGF in rat brain with permanent focal cerebral ischemia [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2008, 39(1): 84-88.
- [17] 刘军,刘运林,黄仕雄,等. 新型脑保护剂依达拉奉治疗放射性脑病的临床研究[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(8): 820-822.
- Liu J, Liu YL, Huang SX, et al. Treatment of radiation encephalopathy with edaravone as a new brain protective agent[J]. Chin J Neuromed, 2006, 5(8): 820-822
- [18] 鄢学芬,詹瑾,黄叶宁,等. 丁苯酞的药理作用与临床评价[J]. 中国医院药学杂志, 2008(17): 1498-1500.
- Yan XF, Zhan J, Huang YN, et al. Pharmacological Effects and Clinical Evaluation of Butylphthalide [J]. Chin J Hosp Pharm, 2008(17): 1498-1500.
- [19] 王拥军. 氯吡格雷(波立维)预防与治疗缺血性脑血管病[J]. 中国处方药, 2004(5): 42-44.
- Wang YJ. Clopidogrel (Plavix) prevention and treatment of ischemic cerebrovascular disease. [J] China Prescription Drug, 2004(5): 42-44.

(编辑 刘清海)