丁苯酞软胶囊治疗脑小血管病的临床研究

刘小溪，聂　坤，张雪竹*
天津中医药大学第一附属医院，天津　300193

摘　要：目的　探讨丁苯酞软胶囊治疗脑小血管病的临床疗效。**方法**　选取 2016 年 3 月—2018 年 2 月在天津中医药大学第一附属医院就诊的脑小血管病患者 100 例，随机分为对照组（50 例）和治疗组（50 例）。对照组给予常规治疗，治疗组在此基础上口服丁苯酞软胶囊，2 粒/次，3 次/d，持续治疗 2 个月。观察两组患者临床疗效，同时比较治疗前后两组患者 NIHSS、Fugl-Meyer 量表、MBI 评分，反应性充血指数（RHI）和内皮祖细胞（EPCs）数以及细胞因子水平。**结果**　治疗后，对照组临床有效率为 60.0%，显著低于治疗组的 76.0%，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.01）。治疗后，两组 NIHSS 评分显著降低，FMA-UE、FMA-LE、MBI 评分显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）；且治疗后治疗组上述评分均显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）。两组 RHI、EPCs 均较治疗前明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05）；且治疗后治疗组 RHI、EPCs 明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05）。治疗后，两组患者血清 ET-1、vWF 水平均显著降低，NO 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）；且治疗后治疗组上述血清细胞因子水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）。**结论**　丁苯酞软胶囊能显著改善脑小血管病患者的运动功能和生活自理能力，增加外周血 EPCs 数目、有效调节 ET-1/NO 平衡，具有一定的临床应用价值。

关键词：丁苯酞软胶囊；脑小血管病；运动功能；内皮功能；内皮素-1；一氧化氮；内皮祖细胞
中图分类号：R913　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 5515(2018)12 - 3133 - 06
DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.011

Clinical study of Butylphthalide Soft Capsules in treatment of cerebral small vessel disease

LIU Xiao-xi, NIE Kun, ZHANG Xue-zhu
First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medcine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective　To observe the clinical efficacy of butylphthalide in treatment of cerebral small vessel disease. **Methods**　Patients with cerebral small vessel disease in First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medcine from March 2016 to February 2018 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were given conventional treatment. Patients in the treatment group were *po* administered with Butylphthalide Soft Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for two months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and NIH Stroke Scale (NIHSS), Fugl-Meyer Assessment (FMA), and Modified Barthel Index Score (MBI), reactive hyperemia index (RHI), endothelial progenitor cells (EPCs), and cytokine levels in two groups before and after treatment were compared. **Results**　After treatment, the clinical efficacy in the control group was 60.0%, which was significantly lower than 76.0% in the treatment group, and there were differences between two groups (P < 0.01). After treatment, NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but FMA-UE, FMA-LE, MBI scores in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group (P < 0.05, 0.01). And those scores in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05, 0.01). RHI and EPCs in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group (P < 0.05). And RHI and EPCs in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups (P < 0.05). After treatment,

收稿日期：2018-07-19
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81574049）；天津市自然科学基金资助项目（16JCZDJC36200）
作者简介：刘小溪（1983—），男，主治医师，硕士，研究方向为中西医结合治疗脑血管病。E-mail: 13602127430@163.com
***通信作者**　张雪竹

ET-1 and vWF levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.01$),but NO level in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01), and the cytokine levels in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Butylphthalide can significantly improve the motor function and daily living activities of patients with cerebral small vessel disease, and can increase the number of EPCs in peripheral blood and effectively regulate the balance of ET-1/NO, which has a certain clinical application value.

Key words: Butylphthalide Soft Capsules; cerebral small vessel disease; motor function; endothelial function; ET-1; NO; EPCs

脑小血管病是指由于脑小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉的病变引起脑白质和深部灰质缺血或出血性损伤，最终导致临床、神经影像及神经病理改变的一组综合征。脑小血管病临床发病率高，是大血管卒中发病率的 5 倍以上，同时也是老龄人群急性卒中和死亡风险的重要原因，25%～50%缺血性卒中、25%出血性卒中由脑小血管病引起[1]。脑小血管病影像学主要表现为腔隙性梗死、脑微出血、白质病变，临床表现有卒中、步态异常、认知障碍、情绪障碍、排尿障碍等[1]。在临床发现脑小血管病患者运动功能（包括手指精细动作和步态异常）受损较为多见，也是导致患者生活质量下降、住院率上升的重要原因。研究显示，内皮损伤是脑小血管病的早期上游病变[2-3]；脑小血管病相关的小动脉血管重构、管腔狭窄、血栓及继发缺血等早期病理过程很大程度上均由内皮功能障碍引起；内皮功能障碍又恰恰是可逆的、可治愈的。因此，干预内皮功能障碍对于延缓脑小血管病进程、改善患者临床转归，具有重要的临床价值。丁苯酞软胶囊是治疗缺血性脑血管病的有效药物，能缩小脑缺血的梗死面积、减轻脑水肿、改善脑能量代谢和缺血区的血流灌注、抑制神经细胞凋亡及抗血栓形成、抗血小板聚集等[4]。本文探讨了丁苯酞软胶囊治疗脑小血管病患者的临床疗效，为临床诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般临床资料

本研究纳入的 100 例脑小血管病患者来自 2016 年 3 月—2018 年 2 月在天津中医药大学第一附属医院针灸部住院的患者，其中男 69 例，女 31 例；年龄 53～78 岁，高血压患者 73 例；糖尿病患者 11 例；高胆固醇血症患者 38 例；缺血性卒中史患者 43 例，出血性卒中史患者 11 例，短暂性脑缺血发作史患者 2 例。

诊断标准：参考《中国脑小血管病诊治共识》[1]，经头颅 MRI 证实为脑小血管病，存在多发腔隙性梗死（2 个或以上）、脑白质疏松、脑微出血、血管周围间隙扩大等表现 1 种及以上。同时依据 Brunnstrom 偏瘫运动功能分期标准进行分期[5]。

纳入标准：年龄 45～75 岁，性别不限；符合上述诊断标准；Brunnstrom 分期属于Ⅴ～Ⅵ期；患者美国国立卫生院脑卒中量表（NIHSS）评分≤3；自愿接受本治疗方案并签订知情同意书。

排除标准：存在颅内大血管病变；存在其他原因引起的白质病变；颅内感染；心源性栓塞或其他原因引起的小梗死；脑外伤病史；患有严重器质性疾病；认知障碍、意识障碍、视听力障碍、失语及不能配合进行量表测试的患者；存在骨关节病；服用可能会干扰药效评价的药物。

1.2 药物

丁苯酞软胶囊由石药集团恩必普药业有限公司生产，规格 0.1 g/粒，产品批号 118160214、118171213。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分成对照组和治疗组，每组各 50 例，其中对照组男 36 例，女 14 例，年龄 53～75 岁，平均年龄（61.82±7.74）岁；治疗组男 33 例，女 17 例，年龄 55～78 岁，平均年龄（63.48±9.65）岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

所有患者均参照《中国脑血管病防治指南》给予常规抗血小板、降压、降血糖、降血脂等对症治疗。治疗组在此基础上口服丁苯酞软胶囊，3 次/d，2 粒/次，持续治疗 2 个月。

1.4 疗效评价标准

治疗结束对两组患者临床疗效进行评价[9]。治愈：NIHSS 评分降低≥90%；显效：NIHSS 评分降低 50%～89%；有效：NIHSS 评分降低 20%～49%；无效：NIHSS 评分降低＜20%或上升。

总有效率＝（治愈＋显效＋有效）/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 采用 NIHSS 评分[6]评价患者的神经功能缺损程度 该量表包含 15 个条目，旨在评估患者的神经功能缺损程度及康复程度。NIHSS 总分为 0～42，

分数越高表示中风越严重。

1.5.2　采用 Fugl-Meyer 量表[7]评价运动功能　Fugl-Meyer 量表用于评价患者运动功能、平衡功能、感觉功能、关节活动度。其中上肢 FMA（FMA-UE）总分为 0～66；下肢 FMA（FMA-LE）总分为 0～34，分数越低表示运动功能越差。

1.5.3　采用改良的 Barthel 指数量表（MBI）[8]评价患者日常生活活动能力　MBI 量表通过测量患者日常生活活动的 10 个方面，来评价患者不受协助的独立生活能力。其总分在 0～100，分数越高表明独立性越高。

1.5.4　采用内皮功能检测仪检测反应性充血指数（RHI）　以对侧上臂数据为对照，得出 RHI。以 RHI＞1.67 表示血管内皮功能正常，RHI≤1.67 表示异常[10]。并采集外周血，部分外周血用枸橼酸钠抗凝，用于内皮祖细胞（EPCs）数量检测。

1.5.5　细胞因子水平　部分外周血离心后分离血清，于−80 ℃保存，用于内皮素-1（ET-1）、一氧化氮（NO）和血管性血友病因子（vWF）的检测。

1.6　不良反应

观察用药期间患者的不良反应发生情况。

1.7　统计学分析

使用统计学软件 SPSS 17.0 对所有数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示；组内前后比较采用配对 t 检验，两组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料组间比较采用 χ^2 检验，有序资料组间比较采用秩和检验。

2　结果

2.1　两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 3 例，显效 5 例，有效 22 例，无效 20 例，总有效率为 60.0%；治疗组治愈 6 例，显效 17 例，有效 15 例，无效 12 例，总有效率为 76.0%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（P＜0.01），见表 1。

2.2　两组 NIHSS、Fugl-Meyer 量表、MBI 评分比较

治疗后，两组 NIHSS 评分显著降低，FMA-UE、FMA-LE、MBI 评分显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）；且治疗后上述评分均显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01），见表 2。

2.3　两组 RHI 和 EPCs 比较

治疗后，两组 RHI、EPCs 均较治疗前明显升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05）；且治疗后治疗组 RHI、EPCs 明显高于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05），见表 3。

2.4　两组细胞因子水平比较

治疗后，两组患者血清 ET-1、vWF 水平均显著降低，NO 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）；且治疗后治疗组上述血清细胞因子水平显著优于对照组，两组比较差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01）。见表 4。

2.5　两组不良反应比较

用药期间，对照组发生恶心 2 例，头晕 2 例，呕吐 1 例，血压异常 1 例，不良反应发生率为 12.0%；

表 1　两组临床疗效比较

Table 1　Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	3	5	22	20	60.0
治疗	50	6	17	15	12	76.0**

与对照组比较：**P＜0.01

**P < 0.01 *vs* control group

表 2　两组 NIHSS、FMA-UE、FMA-LE 和 MBI 评分比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2　Comparison on NIHSS, FMA-UE, FMA-LE and MBI scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	FMA-UE 评分	FMA-LE 评分	MBI 评分
对照	50	治疗前	2.71±0.45	51.21±6.95	16.35±4.55	85.82±11.59
		治疗后	2.01±0.39*	54.24±7.95*	26.42±6.39**	89.69±10.06*
治疗	50	治疗前	2.58±0.33	52.48±7.06	16.36±5.60	84.25±13.49
		治疗后	1.40±0.37**##	59.52±10.17**#	30.93±7.29**##	95.18±13.56**##

与同组治疗前比较：*P＜0.05 **P＜0.01；与对照组治疗后比较：#P＜0.05 ##P＜0.01

*P < 0.05 **P < 0.01 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 ##P < 0.01 *vs* control group after treatment

表 3 两组 RHI 和 EPCs 比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 3 Comparison on RHI and EPCs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	RHI		EPCs/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	1.43±0.27	1.58±0.30*	0.040±0.012	0.054±0.013*
治疗	50	1.46±0.31	1.72±0.44*#	0.041±0.013	0.065±0.014*#

与同组治疗前比较：*P<0.05；与对照组治疗后比较：#P<0.05

*P < 0.05 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 *vs* control group after treatment

表 4 两组血清 ET-1、NO 和 vWF 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 4 Comparison on serum levels of ET, NO and vWF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	*n*/例	观察时间	ET-1/(pg·mL^{-1})	NO/(μmol·L^{-1})	vWF/(U·L^{-1})
对照	50	治疗前	93.24±10.20	72.58±8.32	138.42±21.12
		治疗后	74.13±8.98**	78.40±10.15*	98.35±16.44**
治疗	50	治疗前	94.77±13.42	71.73±9.59	141.53±23.39
		治疗后	53.36±7.36**##	83.18±12.92**#	77.38±13.74**##

与同组治疗前比较：*P<0.05 **P<0.01；与对照组治疗后比较：#P<0.05 ##P<0.01

*P < 0.05 **P < 0.01 *vs* same group before treatment; #P < 0.05 ##P < 0.01 *vs* control group after treatment

治疗组发生恶心 2 例，呕吐 2 例，皮疹 2 例，头晕 1 例，血压异常 1 例，不良反应发生率为 16.0%，两组不良反应发生率比较无统计学意义。两组患者均未出现再发脑梗死或脑出血、脑梗死后出血等严重不良反应。

3 讨论

脑小血管病临床发病率高，高龄、高血压病、糖尿病、高脂血症等是其主要危险因素。脑小血管病的病因并不清晰，可能与高龄、高血压等动脉硬化危险因素反复作用导致的内皮功能紊乱、小动脉结构改变、管腔狭窄及脑血流量减少有关[1]。研究显示内皮功能紊乱是脑小血管病发生的始动因素。脑小血管病患者外周血中内皮细胞活化标志物（血栓调节蛋白）及血脑屏障（BBB）通透性均较同龄健康人明显升高；其 BBB 损伤甚至可追溯至临床症状出现前数年[3]。内皮损伤后导致微血管病变、BBB 屏障功能破坏及微循环障碍，使脑实质结构发生改变，最终导致神经功能损伤。

目前对脑小血管病的临床治疗仍多沿用大血管病的治疗策略，除控制危险因素外，还加以抗血小板、调脂等治疗方法。但脑小动脉血管壁动脉硬化的病因与大动脉粥样硬化不同，具有易患脑梗死和脑出血的双向性，抗血小板或强化调脂治疗增加脑出血风险；且抗栓及调脂治疗的效果不如大血管性脑卒中[11]。丁苯酞软胶囊具有高度脂溶性，易于通过血脑屏障，具有维护血管结构完整、缓解微血管痉挛、增加缺血区有效灌注微血管数量并增加血流速度、缩小脑梗塞体积、改善缺血导致的认知功能障碍等作用[4]。基于丁苯酞软胶囊对小血管的独特作用，本研究将其应用于脑小血管病的治疗。

NIHSS 量表是评价脑卒中神经功能缺损程度、预测卒中短期预后、指导临床医疗活动的量表，其信度和效度较高。研究显示，NIHSS 小于 6 分的患者很有可能恢复良好；每增加 1 分，预后良好的可能性降低 17%[12]。Barthel 指数是患者日常生活能力的量表，有较高的信度和灵敏度，不仅可用于评价治疗前后的功能状况，还可用于预测治疗效果、住院时间及预后[13]。目前尚缺乏适合脑小血管病运动功能测评的量表，因此本研究采用脑卒中后常用的运动功能评价量表 FMA 进行检测，该量表具有严格的效度和信度[14]。本研究中，患者治疗后上述量表评分明显优于治疗前，且丁苯酞软胶囊的改善效果更为明显。从患者的临床表现可见，治疗前脑小血管病患者大多数存在步态异常，表现为缓慢、碎步、姿势不稳、偏瘫步态等；部分患者表现出手指精细动作受损，如手指捏合、手部运动和双手快速轮替动作的速度轻度减慢、幅度减小；患者的生活自理能力下降。经过治疗，患者的上述症状明显改善，而治疗组的改善效果优于对照组。临床总有效率也提示丁苯酞软胶囊组的总有效率显著高于对

照组。

内皮功能障碍是脑小血管病的始动环节，并参与脑小血管病的发生发展，而内皮功能障碍又恰恰是可逆、可治愈的。因此，监测内皮细胞功能对于了解血管健康及评估预后具有重要的临床意义。外周血管内皮张力计采用的是外周动脉张力（PAT）技术，通过测定外周动脉 RHI 来评估内皮功能。PAT 反映微血管的舒张功能，由于检测时以患者自身对侧上臂作为对照，以校正测量时各种干扰因素的影响，因此其检测结果的精密度及重复性均较高。研究发现 PAT 比传统的 Framingham 危险评分更能预测心血管事件[15]。本研究发现，丁苯酞软胶囊能显著提高患者 RHI 值，说明丁苯酞软胶囊能有效减轻脑微血管内皮损伤。

ET-1 和 NO 是经典的血管内皮功能评价指标。ET-1 能强烈的收缩血管，内皮损伤导致血液中 ET-1 增加，引起脑缺血[16]，ET 增加还促进蛛网膜下腔出血（SAH）后发生血管痉挛[17]。NO 是血管舒张因子，能快速增加脑血流和诱发血管生成来保护脑组织。NO 还具有抑制神经细胞凋亡、促进神经再生、抑制血小板黏附聚集以防止血栓形成等作用[18]。正常情况下 ET-1 和 NO 间处于动态平衡状态，内皮损伤后，内皮功能紊乱使内皮细胞分泌 ET/NO 失衡，导致血管舒张功能及血管壁结构发生改变。vWF 是血管内皮损伤的特异标志物，其含量增多可促进血小板粘附聚集而导致血栓形成。外周 vWF 增多是短暂性脑缺血和缺血性卒中的独立危险因素[19]。血清 vWF 增加也提示蛛网膜下腔出血后易于发生脑血管痉挛。本研究发现，丁苯酞软胶囊能显著降低脑小血管病患者血清 ET-1、vWF 水平、增加 NO 水平，说明丁苯酞软胶囊可以显著缓解内皮损伤、改善内皮功能；并使 ET-1 和 NO 表达重新趋于平衡。

内皮祖细胞（EPCs）是血管内皮细胞的前体细胞。循环 EPCs 水平反映了血管内皮损伤的程度，同时也是内皮损伤修复的重要机制。内皮细胞损伤时，骨髓中的 EPCs 被动员到外周血中，趋向并黏附于损伤处，同时分化为内皮细胞，促进内膜的修复[20]。研究显示 EPCs 参与了脑缺血损伤后的血管修复，能促进新生血管形成，改善缺血区血供。外周 EPCs 数量较少的卒中患者，其神经功能缺损更为严重，预后也更差。本研究发现，丁苯酞软胶囊可以显著提高脑小血管病患者外周 EPCs 数量，提示丁苯酞软胶囊可促进内皮损伤的修复。

综上所述，丁苯酞软胶囊是治疗脑小血管病的有效药物，能显著改善患者的运动功能和生活自理能力，增加外周血 EPCs 数目、有效调节 ET-1/NO 平衡，具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.

[2] Wardlaw J M. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1/2): 66-71.

[3] Wardlaw J M, Doubal F N, Valdes-Hernandez M, *et al*. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 525-527.

[4] 赵 嘉, 李 玲, 裴 中, 等. 丁苯酞软胶囊对缺血性脑损伤作用的细胞靶点研究 [J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 119-125.

[5] 南登崑. 康复医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 160.

[6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程序评分标准（1995）[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.

[7] Fugl-Meyer A R, Jääskö L, Leyman I, *et al*. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance [J]. *Scand J Rehabil Med*, 1975, 7(1): 13-31.

[8] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials [J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541.

[9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 2(4): 50-59.

[10] Li J, Flammer A J, Nelson R E, *et al*. Normal vascular function as a prerequisite for the absence of coronary calcification in patients free of cardiovascular disease and diabetes [J]. *Circn J*, 2012, 76(11): 2705-2710.

[11] 朱以诚. 脑小血管病临床研究中的重要问题 [J]. *Chin J Stroke*, 2015, 10(12): 996-999.

[12] Adams H P Jr, Davis P H, Leira E C, *et al.* Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [J]. *Neurology*, 1999, 53(1): 126-131.

[13] 闵 瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数（简体中文版）量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188.

[14] 陈瑞全, 吴建贤, 沈显山. 中文版 Fugl-Meyer 运动功能评定量表的最小临床意义变化值的研究 [J]. 安徽医科

大学学报, 2015, 50(4): 519-522.

[15] Rubinshtein R, Kuvin J T, Soffler M, *et al*. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(9): 1142-1148.

[16] Poggesi A, Pasi M, Pescini F, *et al*. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 72-94.

[17] Tso M K, Macdonald R L. Subarachnoid hemorrhage: a review of experimental studies on the microcirculation and the neurovascular unit [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(2): 174-189.

[18] Villalba N, Sackheim A M, Nunez I A, *et al*. Traumatic brain injury causes endothelial dysfunction in the systemic microcirculation through arginase-1 dependent uncoupling of endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(1): 192-203.

[19] Knottnerus I L, Ten Cate H, Lodder J, *et al*. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(5): 519-526.

[20] Ma F, Morancho A, Montaner J, *et al*. Endothelial progenitor cells and revascularization following stroke [J]. *Brain Res*, 2015, 1623: 150-159.