

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.038

杏苜氯化钠注射液联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能、脑血流灌注及氧化应激水平的影响*

杨贤科¹ 钱浓^{1△} 彭先波² 潘兴³ 马妮⁴

(1 陕西省安康市中医医院药剂科 陕西 安康 725099; 2 陕西省安康市中医医院脑病科 陕西 安康 725099;

3 湖北省十堰市太和医院全科医学科 湖北 十堰 442005; 4 陕西省人民医院神经内科 陕西 西安 710068)

摘要 目的:探讨杏苜氯化钠注射液联合依达拉奉对急性脑梗死(ACI)患者神经功能、脑血流灌注及氧化应激水平的影响。**方法:**随机将2018年1月至2019年7月我院收治的120例ACI患者分为两组,均给予常规神经内科治疗,对照组(60例)在常规治疗基础上给予依达拉奉静脉滴注2周,观察组(60例)在对照组基础上加用杏苜氯化钠注射液滴注两周。观察两组临床疗效和安全性,并比较治疗前后神经功能、认知功能、残疾程度、脑血流灌注以及氧化应激水平的差异。**结果:**观察组治疗总有效率均高于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后美国国立研究院脑卒中评定量表(NIHSS)、改良RANKIN量表(MRS)评分、脑缺血区平均通过时间(MTT)、峰值时间(TTP)、丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)低于对照组($P<0.05$),简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总抗氧化能力(T-AOC)高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**杏苜氯化钠注射液联合依达拉奉治疗可有效地改善ACI患者神经功能,增加缺血区脑血流灌注量,改善氧化应激,提高临床疗效。

关键词:杏苜氯化钠注射液;依达拉奉;急性脑梗死;神经功能;脑血流灌注;氧化应激

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)07-1374-05

Effects of Xingxiong Sodium Chloride Injection Combined with Edaravone on Neurological Function, Cerebral Blood Perfusion and Oxidative Stress in Patients with Acute Cerebral Infarction*

YANG Xian-ke¹, QIAN Nong^{1△}, PENG Xian-bo², PAN Xing³, MA Ni⁴

(1 Department of Pharmacy, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province, Ankang, Shaanxi, 725099, China;

2 Department of Encephalopathy, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province, Ankang, Shaanxi, 725099, China;

3 Department of General Medicine, Shiyan Taihe Hospital of Hubei Province, Shiyan, Hubei, 442005, China;

4 Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Xingxiong sodium chloride injection combined with edaravone on neurological function, cerebral blood perfusion and oxidative stress in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 120 patients with ACI who were admitted to our hospital from January 2018 to July 2019 were randomly divided into two groups, all of which were given conventional neurology treatment. The control group (60 cases) received edaravone intravenous infusion for 2 weeks on the basis of conventional treatment, and the observation group (60 cases) received Xingxiong sodium chloride injection for 2 weeks on the basis of the control group. The clinical efficacy and safety of the two groups were observed, and the differences in neurological functions, cognitive functions, handicapped degree, cerebral blood perfusion, and oxidative stress levels before and after treatment were compared. **Results:** The total effective rate in the observation group were higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, National Institute of Health stroke scale (NIHSS), Modified RANKIN scale (MRS) scores, mean transit time (MTT), time to peak (TTP), serum malondialdehyde (MDA) and advanced oxidation protein products (AOPP) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and Mini-Mental State Examination (MMSE) score, cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), serum uperoxide distamuse (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and total anti-oxidation capacity (T-AOC) were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in adverse reaction rates between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Xingxiong sodium chloride injection combined with edaravone can effectively improve the neurological function of patients with ACI, it can increase cerebral blood perfusion in ischemic areas, improve the oxidative stress, and it can improve clinical efficacy.

Key words: Xingxiong sodium chloride injection; Edaravone; Acute cerebral infarction; Neurological function; Cerebral perfusion;

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270337);陕西省卫生厅科研基金项目(2015JM40361)

作者简介:杨贤科(1985-),本科,主管药师,研究方向:药学与临床药物应用,E-mail:doc1399153y@163.com

△ 通讯作者:钱浓(1989-),男,本科,主管药师,研究方向:脑梗死患者临床用药,E-mail:642018089@qq.com

(收稿日期:2020-07-25 接受日期:2020-08-21)

Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)07-1374-05

前言

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是严重威胁中老年人健康的脑血管疾病,发病急,病情进展快,多数患者就诊时就已经出现明显神经和认知功能损伤,生活自理能力明显下降,给社会和家庭带来沉重经济负担^[1]。药物治疗是目前 ACI 主要治疗手段,包括溶栓、扩张血管、清除氧自由基等药物^[2,3]。依达拉奉是高效氧自由基清除剂,用于缓解 ACI 发生后氧自由基堆积导致的神经损伤^[4],但是单纯使用依达拉奉治疗效果尚不理想,杏芍氯化钠注射液具有活血、扩血管、增加脑血流量、抗血小板聚集等作用^[5],杏芍氯化钠注射液与依达拉奉联合治疗 ACI 或许能够提高疗效,改善患者预后。鉴于此,本研究给予 ACI 患者杏芍氯化钠注射液联合依达拉奉治疗,以期为临床治疗 ACI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 1 月至 2019 年 7 月我院接诊的 120 例 ACI 患者,纳入标准:①首次发病,经头颅 CT 或 MRI 证实存在脑缺血灶,符合 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[6];②发病 24 h 内入院;③简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[7]测评存在认知功能受损,MMSE 评分 <26 分;④依从性良好,入组前未接受抗凝、溶栓、抗纤等治疗;⑤对本研究药物不过敏。排除标准:①出血性脑卒中或伴其它颅内疾病;②合并严重出血性疾病、肝肾功能障碍;③伴严重精神异常、痴呆、昏迷患者;④同时参与其他临床干预性研究;⑤磁共振检查禁忌症;⑥中途转院、放弃治疗、不配合治疗者。所有患者入院后均采集病史、进行神经内科专科体格检查,积极完善实验室和影像相关检查,根据 CT/MRI 扫描结果确定梗塞部位、大小,神经功能缺损程度采用美国国立研究院卒中评定量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)^[8]评估,MMSE 量表进行认知功能评估。按照 1:1 比例采用抛硬币法将患者随机分为两组,每组各 60 例。观察组:男 39 例,女 21 例,年龄 51~69 岁,平均(64.39±3.71)岁,体质指数(body mass index, BMI) 23~27 kg/m²,平均(24.01±2.69)kg/m²;发病至入院时间 6~22h,平均(12.34±3.31)h;梗死部位:额叶 9 例,额颞叶 6 例,顶枕叶 14 例,脑干基底部分 23 例,延髓 8 例;病变大小:大梗死(直径>310 mm 并累及 2 个脑解剖部位)15 例,小梗死(直径 115~310 mm)25 例,腔隙性梗死(直径<115 mm)20 例;NIHSS 评分 7~21 分,平均(15.02±4.42)分;MMSE 评分 12~24 分,平均(17.12±3.35)分。对照组:男 41 例,女 19 例,年龄 52~71 岁,平均(65.31±3.62)岁, BMI 22~28 kg/m²,平均(24.63±2.61)kg/m²;发病至入院时间 6~21 h,平均(12.05±3.01)h;梗死部位:额叶 8 例,额颞叶 8 例,顶枕叶 15 例,脑干基底部分 23 例,延髓 6 例;病变大小:大梗死 17 例,小梗死 27 例,腔隙性梗死 16 例;NIHSS 评分 7~20 分,平均(15.12±4.69)

分;MMSE 评分 11~23 分,平均(17.19±3.41)分。两组患者性别、年龄、BMI、发病至入院时间、梗死部位、梗死面积、NIHSS 评分、MMSE 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),临床资料均衡可比。本研究经我院伦理委员会批准,研究前均征得患者及其家属同意,均签署同意书,诊疗过程严格遵循伦理学原则,保障患者隐私和安全。

1.2 方法

所有患者入院后均采取抗凝、降糖、降压、预防脑水肿、营养脑神经、纠正电解质紊乱等常规治疗。对照组静脉滴注依达拉奉注射液(国药集团国瑞药业有限公司,国药准字 H20080056)30 mg+5.00%葡萄糖注射液 100 mL,每日 2 次,连续治疗 2 周。观察组在对照组基础上,静脉滴注杏芍氯化钠注射液(弘和制药有限公司,国药准字 H20058893)100 mL,1 次/d,连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

①疗效评价^[9]:痊愈:NIHSS 评分减少 91.00%~100.00%,残疾程度 0 级;显效:NIHSS 评分减少 46.00%~90.00%,残疾程度 1~3 级;有效:NIHSS 评分减少 18.00%~45.00%,临床症状有所好转;无效:NIHSS 评分减少 <18.00%或增加 >18.00%,甚至死亡。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100.00%。②神经功能、认知功能、残疾程度评估:治疗前后采用 NIHSS 量表从意识、眼球运动、视野、面肌以及肢体活动、共济、语言等评估患者神经缺损症状。NIHSS 评分范围为 0~42 分,NIHSS 评分 ≤6 分为轻度神经功能损伤;7 分 < NIHSS ≤14 分为中度神经功能损伤;NIHSS 评分 ≥15 分为重度神经功能损伤^[8]。采用 MMSE 量表^[7]从定向、回忆、计算、语言、复述、执行功能与命名 7 项评估认知功能,回答正确 1 分,错误或不知道 0 分,满分 30 分,评分越低认知功能障碍越重。改良 RANKIN 量表(Modified RANKIN scale, MRS 评分)^[10]评价患者残疾程度,分为 0~5 共六个等级,0~1 分为无明显残疾,2 分为轻度残疾,3 分为中度残疾,4 分为重度残疾,5 分为严重残疾。③脑血流灌注:治疗前后采用 SEMENS Verio 3.0T 磁共振扫描仪扫描全脑获得缺血区灌注参数,包括平均通过时间(mean transit time, MTT)、峰值时间(time to peak, TTP)、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)以及脑血容量(cerebral blood volume, CBV)。④氧化应激指标:治疗前后采集空腹静脉血 3 mL,经离心处理后取上清液检测,采用放射免疫法测定血清氧化指标[丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力(total anti-oxidation capacity, T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)]。⑤观察两组治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

SPSS 21.0 进行数据分析,计量资料经 Kolmogorov-Smirnov(K-S)法进行拟合优度检验均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本或配对 t 检验。以率(%)表示计数资料采用

χ^2 检验。所有统计均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效比较

观察组总有效率为 95.00%, 高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组疗效差异【例(%)】

Table 1 Efficacy difference between the two groups[n(%)]

Groups	n	Cure	Markedly effective	Valid	Invalid	Total effective rate
Observation group	60	28(46.67)	18(30.00)	11(18.33)	3(5.00)	57(95.00)
Control group	60	20(33.33)	15(25.00)	15(25.00)	10(16.67)	50(83.33)
χ^2						4.227
<i>P</i>						0.040

2.2 神经功能、认知功能、残疾程度比较

比较两组治疗前 NIHSS、MMSE、MRS 评分, 均无统计学差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组 NIHSS、MRS 评分均出现下降

($P < 0.05$), MMSE 评分增高 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 NIHSS 评分、MRS 评分显著低于对照组 ($P < 0.05$), MMSE 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后 NIHSS、MMSE、MRS 评分的差异($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Differences of NIHSS, MMSE and MRS scores between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	NIHSS		MMSE		MRS	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=60)	15.12±4.69	10.21±3.92 ^a	17.19±3.41	20.21±5.71 ^a	4.25±0.42	3.21±0.71 ^a
Observation group (n=60)	15.02±4.42	8.24±2.65 ^a	17.12±3.35	23.05±6.23 ^a	4.12±0.35	2.05±0.23 ^a
<i>t</i>	0.120	3.225	0.113	2.603	0.514	12.039
<i>P</i>	0.905	0.002	0.910	0.010	0.608	0.000

Note: compare with before treatment, ^a $P < 0.05$.

2.3 脑血流灌注比较

两组治疗前 MTT、TTP、CBF、CBV 比较均无统计学差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组 MTT、TTP 均出现下降 ($P < 0.05$),

CBF、CBV 增高 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 MTT、TTP 低于对照组 ($P < 0.05$), CBF、CBV 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后 MTT、TTP、CBF、CBV 的差异($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Differences of MTT, TTP, CBF and CBV before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	MTT (s)		TTP (s)		CBF (mL/100mg)		CBV (mL/100mg)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=60)	242.66±52.69	165.33±31.05 ^a	125.53±24.19	108.45±12.52 ^a	30.36±9.57	62.42±19.35 ^a	70.32±20.17	83.20±22.48 ^a
Observation group (n=60)	242.15±53.62	131.25±25.41 ^a	125.41±25.34	99.52±17.50 ^a	30.25±9.36	72.51±21.35 ^a	70.25±20.36	95.36±25.66 ^a
<i>t</i>	0.053	6.580	0.027	3.215	0.064	2.712	0.015	2.243
<i>P</i>	0.958	0.000	0.979	0.002	0.949	0.008	0.988	0.027

Note: compare with before treatment, ^a $P < 0.05$.

2.4 氧化应激指标比较

比较两组治疗前血清 MDA、AOPP、SOD、T-AOC、GSH-Px 水平, 均无统计学差异 ($P > 0.05$), 治疗后 MDA、AOPP 均出现下降 ($P < 0.05$), SOD、T-AOC、GSH-Px 均出现上升 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 MDA、AOPP 低于对照组 ($P < 0.05$), SOD、T-AOC、GSH-Px 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应比较

两组不良反应率比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 5。

3 讨论

ACI 是脑组织血液供应异常导致的脑缺血性疾病, 引起神经细胞坏死或凋亡, 出现相应的神经缺损症状, 如果病灶累及认知相关区域可出现认知功能不同程度损伤^[10-12]。影像学研究显示 ACI 患者多伴缺血区脑血流灌注量降低^[13,14], 脑血流灌注

表 4 两组治疗前后 MDA、AOPP、SOD、T-AOC、GSH-Px 的差异($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Differences of MDA, AOPP, SOD, t-aoc and gsh-px between the two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	MDA($\mu\text{mol/L}$)		AOPP($\mu\text{mol/L}$)		SOD(U/L)		T-AOC(U/mL)		GSH-Px(g/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=60)	9.68 \pm 3.12	7.18 \pm 2.30 ^a	39.25 \pm 8.57	21.36 \pm 5.23 ^a	57.35 \pm 10.43	102.58 \pm 25.61 ^a	8.01 \pm 1.65	14.18 \pm 3.56 ^a	40.25 \pm 10.57	52.36 \pm 13.23 ^a
Observation group (n=60)	9.71 \pm 3.09	4.53 \pm 1.38 ^a	39.15 \pm 9.02	11.03 \pm 3.50 ^a	59.35 \pm 10.65	159.37 \pm 32.52 ^a	8.19 \pm 1.77	19.02 \pm 5.51 ^a	40.16 \pm 12.59	71.02 \pm 16.92 ^a
t	0.266	10.827	0.062	12.715	1.039	12.073	0.371	5.715	0.042	6.730
P	0.790	0.000	0.951	0.000	0.301	0.000	0.711	0.000	0.966	0.000

Note: compare with before treatment, ^aP<0.05.

表 5 两组不良反应比较[例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	n	Dizziness	Nausea	Insomnia	Drug eruption	Adverse reaction rates
Observation group	60	2(3.33)	1(1.67)	0(0.00)	1(1.67)	4(6.67)
Control group	60	2(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.33)
χ^2						0.702
P						0.402

量不足可改变脑血流动力学,降低微栓子清除能力,加重神经缺损症状和认知功能障碍,增加患者发生血管性痴呆的风险^[15,16]。ACI后大量超氧化物自由基的产生是造成神经损伤的主要原因之一,氧自由基损伤神经细胞、细胞膜,影响大脑神经元活性,且作为炎症反应启动因子,可促进炎症因子释放,加重炎症反应损伤^[17]。因此ACI发生后积极改善脑局部血液循环,降低氧化应激水平是避免和减轻神经功能损伤的关键。依达拉奉是一种以过氧自由基靶向的低分子抗氧化剂,可阻断氧自由基介导的脑损伤,抑制ACI发生再灌注时所引起的脑水肿,提高缺血神经元存活能力,促进脑细胞恢复,并延迟神经细胞坏死,为脑血流恢复赢取时间^[18]。依达拉奉具有较强亲脂性和亲水性,分子量小可穿过血-脑脊液屏障,确保药物颅内治疗浓度,有效清除水溶性和脂质过氧化自由基,抑制脂质氧化^[19]。依达拉奉对纤维蛋白、血小板无明显影响不增加梗塞后出血风险,但依达拉奉对脑血流灌注改善作用有限,单独应用依达拉奉往往无法有效地改善颅内动脉血流动力学^[20],不能有效恢复脑缺血区血流供应。

本研究尝试在依达拉奉的基础上联合应用银杏氯化钠注射液治疗ACI,结果显示观察组总有效率高于对照组,MTT、TTP低于对照组、CBF、CBV高于对照组,提示银杏氯化钠注射液联合依达拉奉可提高ACI治疗疗效,可更有效增加脑血流量,改善微循环。相关报道指出银杏氯化钠注射液较常规治疗可更有效改善脑血流灌注,提高临床疗效^[21]。银杏氯化钠注射液主要成分为银杏叶提取物和磷酸川芎嗪,川芎嗪是中药川芎主要成分,具有张血管、抗血小板聚集,降低血小板活性等作用^[22]。动物研究显示川芎嗪通过降低病灶部位白细胞活性,减弱其与血管内皮细胞黏附作用,加快血流速度,使原先处于收缩状态血管重新舒张,并显著增加血管口径^[23]。银杏叶提取物

中含有银杏总黄酮、银杏总内酯等有效成分,银杏总黄酮具有活血化瘀、醒脑开窍功效^[24]。现代药理研究显示银杏黄酮具有抗凝作用,通过降低血液黏稠度、拮抗血小板活化因子抑制血小板聚集和血栓形成,进而改善血管内皮细胞功能,改善微循环^[25]。因此银杏氯化钠注射液联合依达拉奉能更有效改善脑血流灌注状态。

观察组治疗后NIHSS评分、MRS评分低于对照组,MMSE评分高于对照组,提示银杏氯化钠注射液联合依达拉奉可更有效地降低患者的神经功能损伤、认知功能损伤和残疾程度,具有神经保护作用。银杏黄酮可降低活性氧水平,维持线粒体膜电位,降低1-甲基-4-苯基-吡啶诱导的细胞损伤,抑制神经细胞凋亡,动物研究显示银杏黄酮还可通过降低黑质中酪氨酸羟化酶表达,抑制纹状体中超氧化物歧化酶活性,改善帕金森病小鼠协调运动能力^[26]。川芎嗪具有较高血脑屏障通透率,动物研究显示川芎嗪可通过降低Bax蛋白表达,增加Bax-2表达,抑制神经细胞凋亡,起到神经保护作用^[27,28]。观察组治疗后MDA、AOPP低于对照组,SOD、T-AOC、GSH-Px高于对照组,提示银杏氯化钠注射液联合依达拉奉可更有效地清除氧化产物,提高抗氧化能力。银杏总黄酮是一种天然抗氧化剂,可抑制脂质过氧化,调节抗氧化酶活性,减少自由基生成、加快自由基、活性氧、一氧化氮清除,减轻脑组织氧化应激反应^[29]。实验研究显示川芎嗪通过上调核因子E2相关因子2、谷氨酰半胱氨酸链接酶蛋白表达,促进谷胱甘肽合成,降低活性氧水平^[30]。由于依达拉奉本身具有强清除氧自由基作用,因此联合银杏氯化钠注射液可增加药物抗氧化能力,降低氧化应激导致的神经组织损伤。本研究两组治疗过程中不良反应发生率比较无统计学差异,分析原因为银杏总黄酮具有抗过敏作用有关,银杏总黄酮通过阻止过敏介质释放和肥大细胞脱颗粒作用减轻过敏

介质诱导的过敏反应,减轻川芎嗪常见药疹、血管神经性水肿、哮喘等过敏反应。

综上所述, 杏苧氯化钠注射液联合依达拉奉治疗 ACI 可发挥药物协同作用, 增加抗氧化能力, 降低氧化应激水平, 并有效改善缺血区脑血流灌注, 促进 ACI 患者神经功能、认知功能恢复, 降低残疾程度, 效果优于单独依达拉奉治疗, 且不增加药物相关副作用。

参考文献(References)

- [1] Sun Z, Xu Q, Gao G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction [J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(10): 1324-1327
- [2] Ma LL, Song L, Yu XD, et al. The clinical study on the treatment for acute cerebral infarction by intra-arterial thrombolysis combined with mild hypothermia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(8): 1999-2006
- [3] Liu Y, Wu X, Yu Z. Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection as adjuvant treatment for acute cerebral infarction: Protocol for systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(8): e14643
- [4] Rothstein JD. Edaravone: A new drug approved for ALS [J]. *Cell*, 2017, 171(4): 725
- [5] 李建标, 何锦熙, 钟小劲, 等. 杏苧氯化钠注射液联合丁苯酞对急性脑梗死认知障碍患者神经及认知功能的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(12): 1835-1838
- [6] 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
- [7] 洪汉林, 苏亚玲, 苏嵘, 等. MoCA 和 MMSE 量表串联用于轻度认知障碍患者的筛查[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19): 4815-4817
- [8] 全国第 4 届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383
- [9] 李岚, 郭海志, 李跃. 依达拉奉联合 Rt-PA 静脉溶栓治疗对缺血性脑卒中患者 NIHSS, mRS 及 BI 评分的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(5): 160-162
- [10] Ke Z, Zhao Y, Wang C, et al. The alliance with expanding blood volume and correcting anemia is an effective therapeutic measure for the adult anemia patients of acute cerebral infarction [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(5): 429-434
- [11] Wang S, Ma T, Wang L, et al. Effect of acupuncture on cerebrovascular reserve in patients with acute cerebral infarction: protocol for a randomized controlled pilot study [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 292
- [12] Zeng Q, Huang Z, Wei L, et al. Correlations of serum cystatin C level and gene polymorphism with vascular cognitive impairment after acute cerebral infarction[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5): 1049-1054
- [13] 张涛军, 刘向哲, 冯晓东, 等. 磁共振灌注加权成像观察健脾补肾活血方结合运动疗法对脑梗死患者缺血区血液循环的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(5): 513-516
- [14] 刘娜, 李道伟, 马强, 等. 3D ASL 评价急性脑梗死溶栓前后脑血流动力学的价值[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(11): 807-811
- [15] Yamamoto N, Satomi J, Yamamoto Y, et al. Risk Factors of Neurological Deterioration in Patients with Cerebral Infarction due to Large-Artery Atherosclerosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(8): 1801-1806
- [16] Nakamura Y, Nakajima H, Kimura F, et al. Preventive Effect of Cilostazol on Pneumonia in Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2354-2359
- [17] Hosoo H, Marushima A, Nagasaki Y, et al. Neurovascular Unit Protection From Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Radical-Containing Nanoparticles in Mice[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2238-2247
- [18] Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62(1): 20-38
- [19] Uchino H, Nakayama N, Kazumata K, et al. Edaravone Reduces Hyperperfusion-Related Neurological Deficits in Adult Moyamoya Disease: Historical Control Study[J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1930-1932
- [20] 吴小英, 陈坊园, 张旭日, 等. 依达拉奉联合红花黄色素对急性脑梗死患者神经功能、血脂水平及血液流变学的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(5): 919-923
- [21] 江铮, 张龙滨. 杏苧氯化钠注射液治疗急性脑梗死临床观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(1): 44-46
- [22] 任红苗, 高志娟. 川芎嗪注射液联合羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变患者血流变学及脂联素水平的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(6): 149-152
- [23] 张红兵, 赵国茂, 仇艳光, 等. 显微录像系统观察川芎嗪对血瘀证家兔的活血化瘀作用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(13): 3126-3128
- [24] 陈称, 陈莉, 孙建博. 银杏内酯类化合物的来源、结构修饰与新剂型研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(3): 344-350
- [25] Bonassi S, Prinzi G, Lamonaca P, et al. Clinical and genomic safety of treatment with Ginkgo biloba L. leaf extract (IDN 5933/ Ginkgoselect Plus) in elderly: a randomised placebo-controlled clinical trial [GiBiEx][J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 22
- [26] Wang YQ, Wang MY, Fu XR, et al. Neuroprotective effects of ginkgetin against neuroinjury in Parkinson's disease model induced by MPTP via chelating iron[J]. *Free Radical Res*, 2015, 49(9): 1069-1080
- [27] 汪秋成, 陈勤. 川芎嗪对小鼠颅脑损伤后大脑组织细胞凋亡相关因子的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(2): 116-119
- [28] Liu C, Li Z, Huang Z, et al. Ligustrazine Enhances the Hypnotic and Analgesic Effect of Ketamine in Mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(5): 690-696
- [29] 张星, 曹世福, 段建峰, 等. 银杏黄酮对大鼠学习记忆与海马组织氧化应激的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(1): 11-14
- [30] Guan DS, Su YF, Li YX, et al. Tetramethylpyrazine inhibits CoCl₂-induced neurotoxicity through enhancement of Nrf2-GCLC-GSH and suppression of HIF1 alpha-NOXA-ROS pathways [J]. *J Neurochem*, 2015, 134(3): 551-565