

银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期 (痰瘀阻络证) III 期临床试验

赵宾江^{1,2}, 王振中^{1,2}, 凌 娅^{1,2}, 周 慎³, 吴松鹰⁴, 董少龙⁵, 谢裕华⁶, 李 玲⁷, 孙远征⁸,
王 健⁹, 吉海旺¹⁰, 闫咏梅¹¹, 李 妍¹², 郭家奎¹³, 田 恬¹⁴, 萧 伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001
3. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006
4. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003
5. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023
6. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510504
7. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050057
8. 黑龙江中医药大学附属第二附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150001
9. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032
10. 陕西省人民医院, 陕西 西安 710068
11. 陕西中医学院附属医院, 陕西 咸阳 714000
12. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193
13. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150
14. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: **目的** 确证评价银杏二萜内酯葡胺注射液治疗卒中恢复期之痰瘀阻络证的有效性与安全性, 尤其是改善语言、运动功能的临床疗效。 **方法** 采用分层区组随机(416例动脉粥样硬化性血栓性脑梗死患者按3:1随机分为试验组和对照组)、盲法、舒血宁注射液阳性药平行对照、多中心临床研究的试验方法。银杏二萜内酯葡胺注射液 25 mg (5 mL/支), 或舒血宁注射液 1 支 (5 mL), 均加于生理盐水 250 mL 中静脉滴注, 1 次/d。首次滴注时控制滴速 10~15 滴/min。疗程为 14 d。 **结果** 试验组与对照组治疗前后神经功能缺损程度总评分减少率的变化两组间比较差异有统计学意义 ($P=0.000\ 1$), 试验组优于对照组。两组患者生活能力状态评分变化组间比较差异无统计学意义。脑梗综合疗效, 试验组总有效率 85.39%, 对照组总有效率 73.27%, 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.000\ 1$)。中医证候疗效, 试验组总有效率 62.99%、对照组 40.59%, 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.000\ 1$)。单项神经功能指标肩臂运动、手运动、下肢运动、步行能力及中医证候上肢不遂、下肢不遂、口舌喎斜、言蹇或失语、感觉减退或缺失、头晕目眩、痰多而黏及异常舌脉差异有统计学意义, 试验组均优于对照组。 **结论** 银杏二萜内酯葡胺注射液对动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期痰瘀阻络证的治疗安全、有效。同时提示银杏二萜内酯葡胺注射液在改善卒中神经功能缺损总评分、神经功能指标、中医证候总积分及上肢不遂、口舌喎斜、头晕目眩、痰多而黏、苔白腻、脉弦滑等指标, 具有一定的优势。

关键词: 银杏二萜内酯葡胺注射液; 动脉粥样硬化性血栓性脑梗死; 痰瘀阻络证; 神经功能; 临床试验

中图分类号: R286.91

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)24-3525-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.018.

Phase III clinical trial of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection for syndrome of stagnant phlegm blocking collaterals in convalescence of atherosclerotic thrombotic cerebral infarction

ZHAO Bin-jiang^{1, 2}, WANG Zhen-zhong^{1, 2}, LING Ya^{1, 2}, ZHOU Shen³, WU Song-ying⁴, DONG Shao-long⁵,
XIE Yu-hua⁶, LI Ling⁷, SUN Yuan-zheng⁸, WANG Jian⁹, JI Hai-wang¹⁰, YAN Yong-mei¹¹, LI Yan¹², GUO
Jia-kui¹³, TIAN Tian¹⁴, XIAO Wei^{1, 2}

收稿日期: 2013-11-12

基金项目: 科技部重大新药创制: 现代中药创新集群与数字制药技术平台 (2013ZX09402203)

作者简介: 赵宾江, 男, 工程师, 研究方向为药物临床研究和再评价。Tel/Fax: (0518)81152339 E-mail: 13466570402@163.com

*通信作者 萧 伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。

Tel/Fax: (0518)81152327 E-mail: kanionlunwen@163.com

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China
3. Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006 China
4. Fujian Academy of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China
5. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China
6. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510504, China
7. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China
8. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Ha'erbin 150001, China
9. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China
10. Shanxi Province People's Hospital, Xi'an 710068, China
11. The Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 714000, China
12. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
13. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China
14. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection (DGMI) in the treatment of recovered stroke with syndrome of stagnant phlegm blocking collaterals, especially the clinical efficacy in improving the function of language and movements. **Methods** The clinical trial was carried out by the methods of stratification and randomization (416 cases of patients with atherosclerotic thrombotic cerebral infarction (ATCI) were randomly divided into experimental and control groups by the ratio of 3:1), blindness, and positive parallel control of Shuxuening Injection (SI), and multi-center clinical study. DGMI (25 mg, 5 mL/amp) or SI (5 mL/amp) was diluted into 250 mL physiological saline, iv drip, once daily for 14 d. The dropping speed must be controlled as 10—15 drops/min for the first infusion. **Results** There was statistical difference ($P = 0.000\ 1$) for the variations of inducing rate of the defect extent of nervous functions before and after the treatment in the experimental and control groups. The experimental group was superior to the control group. There was no statistical difference for the variation of scales of the patient living ability in the two groups ($P > 0.05$). For the comprehensive efficacy of cerebral infarction, the total effective rates were 85.39% and 73.27% in the experimental and control groups, respectively, with statistical difference ($P = 0.000\ 1$). For the efficacy of syndrome of traditional Chinese medicine (TCM), the total effective rates were 62.99% and 40.59% in the experimental and control groups, respectively, with the statistical difference ($P = 0.000\ 1$). For the single indicator of nervous functions, such as arm movements, hand movements, extremity movements, walking, as well as the syndromes of TCM, such as upper limb disable, lower limb disable, deviated tongue, aphasia, abate or deficiency of feeling, dizziness, more and turbid phlegm, abnormal tongue and pulse manifestation, the experimental group was superior to the control group with statistified difference. **Conclusion** It is safe and effective for DGMI in the treatment of the syndrome of stagnant phlegm blocking collaterals in convalescence of ATCI. Meanwhile, it is also manifested that DGMI has the certain superiorities in the fields, such as improving the total score of nervous function deficiency for the patients with stroke, the nervous function, the total score of TCM syndromes, including upper limb disable, deviated tongue, dizziness, more and turbid phlegm, white coat of tongue, abnormal pulse, etc.

Key words: Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection; atherosclerotic thrombotic cerebral infarction; syndrome of stagnant phlegm blocking collaterals; nervous function; clinical trial

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指各种原因所致脑部血液供应障碍,导致脑组织缺血、缺氧性坏死,出现相应神经功能缺损。脑梗死是脑血管病的最常见类型,动脉粥样硬化是本病的基本病因,依据脑梗死的发病机制和临床表现,通常将脑梗死分为脑血栓形成、腔隙性梗死和脑栓塞等,其恢复期为发病 2 周至 6 个月。银杏二萜内酯葡胺注射液是一种新型中药制剂,主要含银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 等,Ⅰ期、Ⅱ期临床试验证明其治疗动

脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期痰瘀阻络证均安全、有效。现采用阳性药对照,以进一步确证评价银杏二萜内酯葡胺注射液治疗动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期(痰瘀阻络证)的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 试验设计

本试验采用分层区组随机(试验组与对照组的比例为 3:1)、盲法、阳性药平行对照、多中心临

床研究的试验方法。疗程为14 d。所选病证为动脉粥样硬化性血栓性脑梗死,根据《药品注册管理办法》、《中药新药研究的技术要求》的有关要求,III期临床试验试验组病例数不少于300例,对照组病例数不少于100例的规定,同时考虑试验病例脱落不超过4%,本试验的样本量416例,试验组312例,对照组104例。

1.2 诊断标准

动脉粥样硬化性血栓性脑梗死诊断标准遵照1995年全国第四届脑血管病学术会议通过的《各类脑血管疾病诊断要点》所定标准执行。中医病名、证型及分期诊断标准参照《中药新药治疗中风病的临床研究指导原则》^[1]所定标准执行。

1.3 中医证候分级量化标准

主症半身不遂、口舌喎斜、言语蹇涩或失语、感觉减退或消失,分无、轻、中、重4级,分赋0、2、4、6分;次症分无、轻、中、重4级,分赋0、1、2、3,异常舌脉分无、有2级,分赋0、2分。

1.4 纳入病例标准

①符合卒中中医诊断标准,且为第一次卒中的患者;②符合西医动脉粥样硬化性血栓性脑梗死诊断者;③中医辨证属痰瘀阻络证者;④卒中分期符合恢复期者;⑤临床神经功能缺损严重程度评定,意识为0分,7分≤总分值≤30分者;⑥年龄在40岁以上,70岁以下者;⑦自愿进行临床试验并且签署知情同意书者。

1.5 排除病例标准

短暂性脑缺血发作;经检查证实由脑出血、脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫、代谢障碍及风湿性心脏病、冠心病、其他心脏病合并房颤所引起的脑栓塞者;临床神经功能缺损严重程度评定,意识>0分,低于7分或高于30分者;合并有肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病,精神病患者;第2次以上卒中的患者;急性期或后遗症期的患者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质,或对多种药物过敏者;4周内使用过已知对主要脏器有损害的药物者;患者不能合作或正在参加其他药物试验者;腔隙性脑梗死患者。

1.6 脱落病例标准

①试验中受试者依从性差,未按规定用药或中途停药影响到疗效和安全性评价者;②盲法试验中被正常破盲的病例;③试验中自行退出者;④失访者;⑤资料不全,影响到有效性和安全性判断者;

⑥发生严重不良事件、并发病或特殊生理变化等,不宜继续试验者。

1.7 剔除病例标准

①不符合纳入标准者,予以剔除;②纳入后未曾用药的病例,予以剔除。

1.8 用药方法

试验组为银杏二萜内酯葡胺注射液25 mg 1支(5 mL),对照组为舒血宁注射液1支(5 mL)。均加于生理盐水250 mL静脉滴注,1次/d,连续用药14 d。首次滴注时控制滴速10~15滴/min。疗程为14 d,分别于第7、14天进行访视。

1.9 观测指标及时点

①人口学资料:性别、年龄、身高、体质量;②疗效性指标:临床神经功能缺损程度评分、患者生活能力状态评价、单项神经功能、中医证候疗效等。③安全性评价指标,包括一般体检项目,局部刺激症状、过敏反应、输液反应、不良事件和毒副作用,血细胞分析、尿液分析、大便常规,心电图、肝功能(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素)、肾功能(尿素氮、肌酐)、凝血功能3项等。人口学资料,只在受试对象筛选期诊查;疗效性指标和一般体检项目用药期间诊察;可能出现的不良反应症状用药后随时观察;实验室指标基线点、试验终点诊查。

1.10 不良事件观察

不良事件与药物关系判断按肯定有关、很可能有关、可能有关、可疑、不可能有关5级。

1.11 疗效判定

以神经功能缺损程度评分减少率作为疗效判定标准,判定采用尼莫地平法:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分,以百分数表示。①基本痊愈:功能缺损评分减少90%~100%,病残程度0级;②显著进步:功能缺损评分减少46%~89%,病残程度1~3级;③进步:功能缺损评分减少18%~45%;④恶化:功能缺损评分增加18%以上;⑤无变化:功能缺损评分减少或增加在18%以内。

中医证候疗效判定标准:①临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%;②显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70;③有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30;④无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%。

1.12 统计分析方法

①对定量数据,以均数、标准差、例数、最小值和最大值,或加用中位数、做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,用 t 检验或 F 检验。②对定性数据,以频数表、百分率或构成比做描述性统计分析。两组组间或组内治疗前后对比分析,用 t 检验、 H 检验、Wilcoxon 秩和检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。若考虑到中心或其他因素的影响,采用 CMH χ^2 检验。所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。

2 结果

2.1 病例分布

共入组病例 413 例(试验组 309 例,对照组 104 例),脱落病例 4 例,剔除病例 1 例,总脱落率为 1.21%。FAS 数据集、PP 数据集、SA 数据集各为 409 例、408 例、409 例。

2.2 可比性分析

试验组和对照组人口学资料、病程、卒中积分、痰瘀阻络证积分,卒中分级(病情轻、中、重),基础疾病(血压)与合并疾病,依从性、基础治疗及合并用药情况的组间比较,差异均无显著性意义,具有可比性。

2.3 疗效分析

2.3.1 两组神经功能缺损程度总评分和生活能力状态评分变化 FAS 分析显示,用药前后,两组组内神经功能缺损程度总评分减少率比较,差异均有显著性统计学意义 ($P<0.01$);组间比较,试验组优于对照组,差异有显著性统计学意义 ($P<0.01$)。PPS 结果与 FAS 结果一致。

FAS 分析显示,用药前后两组组内生活能力状态评分比较,差异均有显著性统计学意义 ($P<0.01$);组间比较,差异无显著性统计学意义 ($P>0.05$)。PPS 结果与 FAS 结果一致。见表 1。

表 1 神经功能缺损程度总评分和生活能力状态评分比较

Table 1 Comparison on total score of nervous function defect extent and state score of living ability

组别	例数	神经功能缺损程度总评分 ($\bar{x} \pm s$)		组别	例数	生活能力状态评分 ($\bar{x} \pm s$)	
		用药前	用药后			用药前	用药后
试验	307	14.17 $\pm$ 5.52	8.44 $\pm$ 5.41 ^{▲▲**}	试验	308	3.25 $\pm$ 1.18	2.21 $\pm$ 1.27 ^{▲▲}
对照	101	13.02 $\pm$ 5.17	8.89 $\pm$ 4.97 ^{▲▲}	对照	81	3.00 $\pm$ 1.10	2.30 $\pm$ 1.14 ^{▲▲}

自身前后比较: ^{▲▲} $P<0.01$; 与对照组比较: ^{**} $P<0.01$

^{▲▲} $P<0.01$ vs self-control; ^{**} $P<0.01$ vs control group

2.3.2 两组脑梗综合疗效评价结果 治疗 14 d 的 FAS 分析结果,试验组 309 例,基本痊愈 9 例、显著进步 139 例、进步 115 例、总有效率 85.39%,对照组 101 例,基本痊愈 1 例、显著进步 24 例、进步 49 例,总有效率 73.27%,两组比较,差异有显著性统计学意义 (CMH $\chi^2=17.360$ 8, $P=0.000$ 1),试验组优于对照组,且 PPS 分析结论与之一致。

2.3.3 两组单项神经功能缺损的比较 FAS 分析两组组内治疗前后单项神经功能的分值变化中,面瘫、言语、肩臂运动、手运动、下肢运动、步行能力等神经功能指标比较,差异均有显著性统计学意义 ($P<0.05$),水平凝视功能仅试验组差异有显著性统计学意义 ($P<0.05$)。两组组间比较,仅肩臂运动、手运动、下肢运动、步行能力等指标差异有显著性统计学意义 ($P<0.05$),其余均差异无显著

性统计学意义。见表 2。

2.3.4 两组中医证候疗效比较 FAS 分析,治疗 2 周,试验组 308 例,临床痊愈 3 例、显效 21 例、有效 170 例,总有效率 62.99%;对照组 101 例,临床痊愈 2 例、显效 2 例、有效 37 例,总有效率 40.59%。两组比较,差异有显著性统计学意义 ($z=16.429$ 0, $P=0.000$ 1),试验组优于对照组。PPS 分析结论与之一致。各中心总有效率的齐同性比较,经 Breslow-Day 检验 ($P=0.580$ 6),差异无显著性统计学意义,中心齐同性好。

2.3.5 两组单项中医证候及舌脉记分下降情况比较 FAS 分析,两组上肢不遂、下肢不遂、口舌喎斜、言謇或失语、感觉减退或缺失、头晕目眩、痰多而黏等主症指标的组内治疗前后的自身比较,差异均有显著性统计学意义 ($P<0.05$);组间比较,仅上肢不遂、口舌喎斜、头晕目眩、痰多而黏指标,

差异有显著性统计学意义 ($P<0.05$)。PPS 分析结论与之一致。见表 3。

中医证候指标舌质暗淡、苔白腻与脉象弦滑用

药后消失情况的比较,经 FAS 分析可见两组间比较,仅苔白腻、脉弦滑有统计意义 ($P=0.003\ 4$ 、 $0.030\ 2$)。

表 2 单项神经功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on single neurological functions of stroke ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	水平凝视功能	面瘫	言语	肩臂运动	手运动	下肢运动	步行能力
试验	用药前—用药后	$1.00 \pm 1.05^{\Delta}$	$0.47 \pm 0.53^{\Delta}$	$1.21 \pm 1.32^{\Delta}$	$1.23 \pm 0.90^{\Delta*}$	$1.02 \pm 0.89^{\Delta*}$	$1.19 \pm 0.83^{\Delta*}$	$1.06 \pm 0.81^{\Delta*}$
	<i>n</i>	21	257	213	306	306	303	298
对照	用药前—用药后	1.00 ± 1.15	$0.33 \pm 0.47^{\Delta}$	$1.02 \pm 1.2^{\Delta}$	$1.01 \pm 0.92^{\Delta}$	$0.77 \pm 0.69^{\Delta}$	$0.78 \pm 0.80^{\Delta}$	$0.72 \pm 0.67^{\Delta}$
	<i>n</i>	4	81	61	100	100	100	99

自身前后比较: $^{\Delta}P<0.05$; 与对照组比较: $^{*}P<0.05$

$^{\Delta}P<0.05$ vs self-control; $^{*}P<0.05$ vs control group

表 3 两组中医证候主症积分下降情况的分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Analysis on decrease of main score in TCM syndromes ($\bar{x} \pm s$)

组别	指标	上肢不遂	下肢不遂	口舌喎斜	言语或失语	感觉减退、消失	头晕目眩	痰多而黏
试验	用药前—用药后	$1.03 \pm 0.69^{\Delta*}$	$1.05 \pm 0.82^{\Delta}$	$1.16 \pm 1.10^{\Delta*}$	$1.24 \pm 1.19^{\Delta}$	$1.09 \pm 1.21^{\Delta}$	$1.22 \pm 0.59^{\Delta*}$	$1.19 \pm 0.71^{\Delta*}$
	<i>n</i>	308	305	302	257	209	249	247
对照	用药前—用药后	$0.70 \pm 0.63^{\Delta}$	$0.82 \pm 1.03^{\Delta}$	$0.77 \pm 0.78^{\Delta}$	$1.12 \pm 1.27^{\Delta}$	$0.89 \pm 1.07^{\Delta}$	$0.99 \pm 0.57^{\Delta}$	$1.00 \pm 0.74^{\Delta}$
	<i>n</i>	101	100	99	82	61	79	81

自身前后比较: $^{\Delta}P<0.05$; 与对照组比较: $^{*}P<0.05$

$^{\Delta}P<0.05$ vs self-control; $^{*}P<0.05$ vs control group

2.3.6 依从性分析 采用药物计数法。试验组 308 例、对照组 101 例,试验用药依从性良好,在 80%~120%。

2.3.7 安全性分析 两组共发现 13 例不良事件,试验组和对照组不良事件发生率分别为 3.90%、0.99%,组间差异无显著统计学意义,主要表现为面部皮疹、白细胞异常增高等。试验中未出现严重不良事件。

3 讨论

根据动脉粥样硬化性血栓性脑梗死的临床表现可将这类疾病归为中医的“中风病”。中国古代文献对中风病有较详的论述。《素问·生气通天论》“阳气者,大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥。”可见,卒中的病机主要为阴阳失调,气血逆乱,因肝肾阴虚,肝阳上亢,挟气血上冲于脑,加之火热炼液为痰,风、火、痰、气、瘀合而为病,导致神窍闭阻,突然昏仆,不省人事。在该病的恢复期,痰瘀互结的证型较为常见,治疗时当豁痰开窍,祛

瘀通络。相关动物实验表明银杏二萜内酯葡胺注射液能明显抑制脑组织缺血缺氧和过氧化程度,提高机体抗氧化能力和清除自由基的能力,保护再灌注损伤的脑组织结构,使大脑皮质锥体细胞和脑实质神经细胞的核固缩、核溶解程度及软化灶明显减轻,抑制血小板聚集并有解聚作用,明显抑制血栓形成并有溶栓、延长凝血时间的作用。

本试验结果表明,银杏二萜内酯葡胺注射液治疗 14 d,在改善卒中神经功能缺损总评分、神经功能指标、中医证候总积分及上肢不遂、口舌喎斜、头晕目眩、痰多而黏、苔白腻、脉弦滑等指标方面,显示出优于对照药舒血宁注射液,提示该药对动脉粥样硬化性血栓性脑梗死恢复期痰瘀阻络证的治疗相对于对照药具有一定的临床优势,证明了该药具有的化痰祛瘀、通脉舒络功效。试验中,仅出现 2 例不良反应,无严重不良事件发生,提示该药的安全性较好。推荐临床应用剂量为 1 次 25 mg,1 次/d,以 14 d 为一疗程。

参考文献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [2] 徐江平, 孙莉莎, 杨雪梅. 银杏内酯对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(1): 31-33.
- [3] 赵颜忠, 陈玉祥, 刘 霆, 等. 银杏内酯软胶囊抗局灶性脑缺血的药效学研究 [J]. 湖南中医药导报, 2003, 9(3): 85-86.
- [4] 张德明, 张冠群. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2004, 25(1): 23.
- [5] 李又林, 李成健, 高伯春. 金纳多不良反应 [J]. 实用医技杂志, 2004, 11(7B): 1386-1387.