

通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

于海永, 杜振元

朝阳市第二医院 神经内科, 辽宁 朝阳 122000

摘要: **目的** 探讨通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取 2016 年 3 月—2019 年 3 月朝阳市第二医院收治的急性脑梗死患者 120 例, 随机分成对照组 (60 例) 和治疗组 (60 例)。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 25 mg/次, 2 次/d, 缓慢滴注 ≥ 50 min, 两次给药间隔 ≥ 6 h。治疗组在对照组基础上口服通脉颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组均连续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、改良 Barthel 指数 (MBI) 评分、血小板最大聚集率 (MAR) 值、血浆纤维蛋白原 (FIB) 和 D-二聚体 (D-D) 水平, 脑血流动力学参数及血管内皮生长因子 (VEGF)、金属基质蛋白酶-9 (MMP-9)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和髓鞘碱性蛋白 (MBP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 80.00% 和 93.33%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 NIHSS 评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 而 MBI 评分均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS、MBI 评分的改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 MAR 值及血浆 FIB、D-D 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组以上指标的改善后水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者患侧大脑中动脉 Vs、Vm 值较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), 而 PI 值则均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患侧大脑中动脉血流动力学参数值的改善效果较对照组同期更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 VEGF、MMP-9、NSE、MBP 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组上述血清学指标水平降低更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效切实可靠, 能明显抑制患者体内血栓形成, 改善脑血流动力学, 促进新生血管形成, 减轻脑水肿, 促进神经功能恢复, 改善患者日常生活能力。

关键词: 通脉颗粒; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 血小板最大聚集率; 血管内皮生长因子; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)02-0252-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.012

Clinical study on Tongmai Granules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction

YU Hai-yong, DU Zhen-yuan

Department of Internal Medicine-Neurology, Chaoyang Second Hospital, Chaoyang 122000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Tongmai Granules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (120 cases) with acute cerebral infarction in Chaoyang Second Hospital from March 2016 to March 2019 were randomly divided into control (60 cases) and treatment (60 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, 25 mg/time, twice daily, the drip time was not less than 50 min, and the interval time between two administration was not less than 6 h. Patients in the treatment group were po administered with Tongmai Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS scores, MBI scores, MAR value, FIB and D-D content in plasma, hemodynamic parameters, and GF, MMP-9, NSE and MBP levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 80.00% and 93.33% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but the MBI scores were significantly increased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MAR value, FIB and D-D content in plasma in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Vs and Vm value of cerebral artery in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), but the PI value was significantly decreased

收稿日期: 2019-07-31

作者简介: 于海永, 研究方向为神经内科。E-mail: 18004218561@163.com

($P < 0.05$), and the hemodynamic parameters of cerebral artery in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of VEGF, MMP-9, NSE and MBP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongmai Granules combined with butylphthalide in treatment of acute cerebral infarction is effective and reliable, which can significantly inhibit thrombosis, improve cerebral hemodynamics, promote neovascularization, reduce cerebral edema, promote recovery of neurological function, and improve patients' daily living ability.

Key words: Tongmai Granules; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction, MAR; VEGF; MBP

急性脑梗死是严重危害人类生命和健康的常见脑血管病,近年来已成为我国成年人致死、致残的首要病因之一,患者以猝然昏仆、语言不利、口舌歪斜、半身不遂为主要临床表现。2016年全球疾病负担数据^[1]显示,2016年中国急性脑梗死的发病率为0.2768%,患病率为1.762%,但年龄标化死亡率从2005年的0.073%降至2016年的0.0569%(降幅达22.1%,这可能与我国全民健康素养的不断提升、医疗保健体系的不断完善、脑卒中相关科普宣教广泛开展等有关),伤残调整寿命年整体仍呈现上升态势,由1.01610%(2005年)增至1.18622%(2016年)。可见急性脑梗死的防治意义重大,目前临床针对急性脑梗死的诊治已形成规范的流程,其中急性期治疗以一般处理、特异性治疗、神经保护及传统医药等综合措施为主^[2]。丁苯酞是国内开发的一类化学新药,能作用于脑缺血区而发挥改善其微循环、增加其血流量、促进其血管新生的作用机制,是临床用于改善急性脑梗死患者脑血循环的常用药之一^[3]。通脉颗粒为中药制剂,有活血通脉的功效,适用于缺血性脑血管疾病^[4]。因此,本研究对急性脑梗死采取通脉颗粒联合丁苯酞进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年3月—2019年3月朝阳市第二医院收治的120例急性脑梗死患者为研究对象,其中男75例,女45例;年龄48~80岁,平均年龄 (65.1 ± 7.2) 岁;高血压病74例,糖尿病27例,高脂血症21例,心房颤动30例;发病至入院时间0.5~43 h,平均时间 (19.7 ± 4.9) h。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)满足急性脑梗死诊断标准^[5];(2)单侧梗死,患侧颞窗透声良好;(3)受试者及其家属自愿签订知情同意书;(4)既往无脑外伤史;(5)首次发病,发病至就诊时间 ≤ 48 h;(6)吞咽功能正常;(7)入院时美国国立卫生研究院卒中量表

(NIHSS)评分 ≥ 5 分;(8)近期无手术、创伤史。

排除标准:(1)确诊为其他脑血管疾病者;(2)年龄 > 80 岁者;(3)合并病窦综合征、心动过缓、肝肾功能不全或严重出血倾向等其他不宜使用丁苯酞氯化钠注射液的情况者;(4)合并感染、恶性肿瘤或严重代谢性疾病者;(5)对丁苯酞氯化钠注射液或通脉颗粒中任何成分过敏者。

1.3 药物

丁苯酞氯化钠注射液由石药集团恩必普药业生产,规格100 mL:丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g,产品批号20151207、20170204、20180410;通脉颗粒由修正药业集团股份有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号20160108、20170412、20180605。

1.4 分组和治疗方法

随机将这120例受试者分成对照组(60例)和治疗组(60例)。其中对照组男36例,女24例;年龄50~80岁,平均年龄 (65.4 ± 7.4) 岁;高血压病38例,糖尿病12例,高脂血症11例,心房颤动14例;发病至入院时间0.5~43 h,平均时间 (19.8 ± 5.0) h。治疗组男39例,女21例;年龄48~79岁,平均年龄 (64.7 ± 7.0) 岁;高血压病36例,糖尿病15例,高脂血症10例,心房颤动16例;发病至入院时间0.5~41 h,平均时间 (19.3 ± 4.7) h。两组基线资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

两组均采用相同的常规治疗,包括调整血压、稳定血糖等,改善脑血循环、神经保护等特异性治疗,早期康复治疗等。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,25 mg/次,2次/d,缓慢滴注 ≥ 50 min,两次给药间隔 ≥ 6 h。治疗组在对照组基础上口服通脉颗粒,10 g/次,3次/d。两组均连续治疗2周。

1.5 疗效判定标准^[6]

基本痊愈:病残程度0级,功能缺损评分减少(以下简称为“评分减少”)90%~100%。显著进步:病残程度1~3级,评分减少46%~89%。进步:评分减少18%~45%。评分减少或增加 $\leq 18\%$ 为“无

变化”。恶化：评分增加 $>18\%$ 。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 比较两组患者 NIHSS^[7]、改良 Barthel 指数 (MBI)^[8]评分 其中 NIHSS 总分范围是 0~42 分 (共有 15 个项目, 能有效评估病人视野、面瘫、意识、肢体功能等神经功能状况), 分值越低则患者神经功能缺损越少; MBI 总分范围为 0~100 分 (共包括 10 个项目, 涉及修饰、洗澡、进食等能力的测评), 分数越高则受检者日常生活能力越强。

1.6.2 血栓形成相关指标 运用北京普利生产的 LBXY-NJ 型血小板聚集仪 (测定原理为透射比浊法) 测定两组患者血小板最大聚集率 (MAR), 诱导剂为花生四烯酸 (AA)。使用北京普朗产的 PUN-2048A 型血凝仪及其配套试剂检测两组病人血浆纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平, 测定方法依次为凝固法和免疫比浊法。

1.6.3 脑血流动力学参数 治疗前后采用德国 DWL 产的 Doppler-Box 型经颅多普勒血流分析仪及其配套脉冲波探头 (频率为 2 MHz) 经颞窗探测受检者于平卧静息状态下的患侧大脑中动脉血流动力学状况, 记录其收缩期峰值流速 (Vs)、平均血流速度 (Vm)、搏动指数 (PI) 等参数值。

1.6.4 血清因子水平 治疗前后抽取患者肘静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后再常规离心分离血清, 并保存于 -70°C 冰箱中待测; 利用美国伯腾产的 ELX800 型酶标仪检测血清血管内皮生长因子

(VEGF)、金属基质蛋白酶 (MMP)-9 及脑损伤标志物 [神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)] 水平, 试剂盒 (酶联免疫法) 均购自上海抚生, 操作按说明书。

1.7 不良反应观察

监测患者治疗期间出现的副反应。

1.8 统计学分析

使用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 运用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组基本痊愈 16 例, 显著进步 19 例, 进步 13 例, 无变化 12 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组基本痊愈 20 例, 显著进步 22 例, 进步 14 例, 无变化 4 例, 总有效率为 93.33%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分和 MBI 评分比较

治疗后, 两组患者 NIHSS 评分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 而 MBI 评分均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组 NIHSS、MBI 评分的改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血栓形成相关指标比较

与治疗前对比, 治疗后两组患者 MAR 值及血浆 FIB、D-D 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组以上血栓形成相关指标的改善后水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	60	16	19	13	12	0	80.00
治疗	60	20	22	14	4	0	93.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 MBI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and MBI score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	60	14.27 $\pm$ 3.89	7.46 $\pm$ 2.13*	59.28 $\pm$ 15.73	78.61 $\pm$ 14.30*
治疗	60	13.94 $\pm$ 4.05	5.69 $\pm$ 1.52* [▲]	60.74 $\pm$ 16.55	84.17 $\pm$ 10.68* [▲]

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

2.4 两组脑血流动力学参数比较

治疗后, 两组患者患侧大脑中动脉 Vs、Vm 值较治疗前均显著升高 ($P<0.05$), 而 PI 值则均显著降低 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组患侧大脑中动脉血流动力学参数 (Vs、Vm、PI) 值的改善效果较对照组同期更明显 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组 VEGF、MMP-9、NSE、MBP 水平比较

治疗后, 两组患者血清 VEGF、MMP-9、NSE、MBP 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 且治疗组治疗后上述血清学指标水平降低更显著, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 3 两组血栓形成相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on thrombosis related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MAR/%	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	67.72±14.18	3.91±1.15	0.35±0.12
		治疗后	51.40±13.36*	3.18±0.89*	0.23±0.09*
治疗	60	治疗前	65.39±13.85	4.06±1.27	0.38±0.14
		治疗后	44.61±10.42* [▲]	2.54±0.72* [▲]	0.17±0.08* [▲]

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 两组患侧大脑中动脉血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on hemodynamic parameters of cerebral artery between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Vs/(cm·s ⁻¹)	Vm/(cm·s ⁻¹)	PI
对照	60	治疗前	56.73±13.80	39.41±8.03	1.25±0.14
		治疗后	81.47±15.38*	48.75±10.69*	0.98±0.12*
治疗	60	治疗前	58.29±14.16	40.67±8.45	1.29±0.16
		治疗后	87.91±17.14* [▲]	55.28±9.73* [▲]	0.87±0.11* [▲]

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 5 两组 VEGF、MMP-9、NSE、MBP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on VEGF, MMP-9, NSE and MBP levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)	NSE/(μg·L ⁻¹)	MBP/(μg·L ⁻¹)
对照	60	治疗前	145.81±37.92	273.58±56.29	16.83±5.27	3.42±0.83
		治疗后	252.77±61.08*	202.84±43.91*	9.74±3.11*	2.60±0.64*
治疗	60	治疗前	150.33±39.40	266.75±58.43	17.62±5.49	3.28±0.76
		治疗后	326.48±57.31* [▲]	171.62±37.51* [▲]	7.36±2.28* [▲]	2.01±0.54* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

对照组有 1 例转氨酶一过性异常, 1 例腹部不适; 治疗组则出现 1 例转氨酶一过性异常, 2 例腹部不适。治疗组不良反应率为 5.0%, 对照组为 3.3%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

中国是脑卒中大国, 据推算我国≥40 岁人群脑卒中现患人数达 1 242 万^[9]。而在脑卒中亚型中 69.6%~70.8% 患者为急性脑梗死。过去 30 年里,

随着我国居民不健康生活方式流行、城市化和社会老龄化进程的不断加快、脑梗死危险因素 (如血脂异常、吸烟、体力活动不足、高血压等) 普遍暴露等诸多因素影响, 造成急性脑梗死发病率急剧攀升, 并呈现性别和地域差异明显、低收入群体中快速增长、年轻化趋势等特点。同时该病具有致残率高、死亡率高、复发率高等特点。“改善脑血循环”是急性脑梗死特异性治疗的重要组成部分, 也是促进病情恢复的重要手段之一, 应早期进行^[10]。丁苯酞作

为临床常用脑保护药物,主要可能通过降低AA水平、抑制谷氨酸释放、阻断并减少自由基生成、降低细胞内钙离子浓度、提高抗氧化酶活性、增加脑血管内皮细胞分泌前列腺素I₂(PGI₂)、一氧化氮(NO)等血管活性物质等作用机制,参与脑缺血所致脑损害的多个病理环节,而发挥明显的抗脑血栓形成、抗脑缺血、减轻脑水肿、抗血小板聚集、缩小脑梗死面积、改善脑能量代谢及缺血区血流量与微循环等药效作用^[11]。

通脉颗粒属中成药,是由葛根、丹参、川芎3味药材以1:1:1的比例制成的中药复方颗粒剂,具有行气、升阳、活血、祛瘀、通脉的功效,恰好与急性脑梗死血瘀证之中医病机要点相符。药理研究发现通脉颗粒可通过扩张脑血管、抗血栓形成、改善脑微循环、降低脑血管阻力、抗氧化、增加脑血流量、保护脑血管等多靶点的作用机制,达到对抗脑缺血所致的脑损害的目的^[12]。梁勇等^[13]报道显示通脉颗粒可能通过上调急性脑梗死患者血中VEGF、促血管生成素-2(Ang-2)表达水平及下调相关促炎因子TNF- α 、IL-6、IL-8表达水平、增强溶栓效果等多重途径,改善患者神经功能缺损程度,提高总有效率和日常生活能力,且不良事件少而轻微。本研究中治疗组总有效率为93.33%,显著高于对照组的80.00%,且治疗后NIHSS、MBI评分的改善效果较对照组同期亦更显著,此外所有患者都未见严重不良事件。说明通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效与安全性是值得肯定的。

急性脑梗死属于血栓性疾病,而血小板异常活化、凝血/纤溶系统紊乱是脑血栓形成的主要原因。血小板是血栓的主要组成成分,其中血小板聚集是血小板栓子形成过程中的关键环节,在急性脑梗死患者体内的血小板聚集功能随病情的加重而明显增强^[14]。FIB是一种具有凝血功能的蛋白质,其作为血栓形成的前体物质不仅直接参与凝血,还是决定血液黏度的主要因素,亦可介导血小板聚集反应,能为急性脑梗死患者血栓前状态的判断提供可靠依据^[15]。D-D是反映体内血液高凝和继发性纤溶的特异性分子标志物,而急性脑梗死患者血液处于高凝状态,并存在明显的继发性纤溶亢进等异常状态,故患者血中D-D水平异常升高,因此该纤溶过程标记物可作为监控此类患者病情及疗效评估的重要依据^[16]。经颅多普勒超声是目前评价急性脑梗死患者脑血流动力学的重要手段,具有操作简便、经济、

无创等优势,其中Vs可反映脑血管血流量,而Vm是一个综合判断脑血管管腔大小和流量的参数,PI则是反映血管弹性和顺应性的指标^[17]。VEGF属多功能细胞因子,能特异性作用于血管内皮细胞,促进其分裂、增生等,并参与新生血管生成,在急性脑梗死患者体内VEGF可诱导梗死病灶周围新血管形成,以改善该区域缺血缺氧状况,继而有助于加速病人神经功能的恢复^[18]。MMP-9是一种促炎蛋白酶,可在IL-6等炎症细胞因子刺激下合成和分泌,参与血脑屏障通透性、脑血管通透性的调节,在急性脑梗死患者血中表达增高,易造成血脑屏障、脑血管通透性异常改变,最终可引起脑水肿^[19]。NSE是一种敏感反映神经元损伤的标志性酶,MBP则是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质,当脑组织损伤时,细胞膜完整性被破坏,导致NSE从神经元胞质中“逸出”,而MBP从神经元髓鞘组织中解离,两者再通过受损的血脑脊液屏障进入体循环,故血中NSE、MBP水平可分别反映脑梗死时神经元损伤和髓鞘组织损伤状况,两者联合可有效反映脑损伤程度^[20]。本研究中治疗组治疗后血栓形成相关指标、患侧大脑中动脉脑血流动力学参数值及血清VEGF、MMP-9、NSE、MBP水平的改善效果均显著优于对照组同期,提示急性脑梗死采取通脉颗粒联合丁苯酞治疗在降低血小板聚集能力、改善凝血/纤溶系统活性及脑血流状态等方面更具优势。

综上所述,应用通脉颗粒联合丁苯酞治疗急性脑梗死的整体疗效显著,可有效抑制血栓形成,改善患者脑血流动力学状态,促进新生血管形成,减轻脑水肿及神经功能缺损,提高日常生活能力,且病人耐受性好,值得临床应用。

参考文献

- [1] Institute for Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange. GBD results tool [DB/OL]. [2018-08-13]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- [2] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8):825-829.
- [3] 符达峰,农维昌,于硕荣,等.丁苯酞治疗急性脑梗死的研究进展[J].微量元素与健康研究,2016,33(5):78-80.
- [4] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准中药成方制剂第四册[M].北京:中华人民共和国卫生部药典委员会,1991:169.
- [5] 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.
- [6] 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: 99-104.
- [7] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-374.
- [8] 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.
- [9] 《中国脑卒中防治报告 2017》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2017》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(11): 611-617.
- [10] 姚东陂, 张锦丽, 王红欣. 脑梗死的治疗现状及研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(12): 55-59.
- [11] 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, 28(17): 1498-1500.
- [12] 刘焱文. 通脉颗粒有效成分及其药学研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2000.
- [13] 梁勇. 通脉颗粒联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清相关因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(7): 755-757.
- [14] 李效兰, 张辰昊. 急性脑梗死患者的 D-二聚体和血小板聚集功能检测的临床意义 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(9): 756-757.
- [15] 蓝业平, 钟凤玲. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原水平的临床分析 [J]. 临床医药实践, 2010, 19(7B): 858-859.
- [16] 蒋柳结. 急性脑梗死血浆 D-二聚体测定的临床意义 [J]. 右江医学, 2002, 30(3): 181-182.
- [17] 李莉, 张瑞兰. 脑梗死患者经颅多普勒检测分析 [J]. 河南医学研究, 2014, 23(7): 136-137.
- [18] 蒋志琴. 急性脑梗死患者血清血管内皮生长因子浓度变化的临床意义 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(5): 353-355.
- [19] 黄新次. 血清 VEGF 和 MMP-9 含量动态变化监测在急性脑梗死患者中的临床意义及研究 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(18): 3759-3760, 3769.
- [20] 时晔, 郭伟, 徐博, 等. 急性脑梗死患者血浆神经元特异性烯醇酶和碱性髓鞘蛋白的动态变化及意义 [J]. 中国综合临床, 2008, 24(4): 349-351.