

· 临床研究 ·

银杏内酯注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究

史一丰, 袁鹏, 卞鹏飞, 张琬蓉, 俞悦

江阴市中医院 神经内科, 江苏 江阴 214431

摘要: **目的** 探讨银杏内酯注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取2020年1月—2021年10月江阴市中医院收治的82例急性脑梗死患者,以随机数字表法将患者平均分为对照组(41例)和治疗组(41例)。对照组静脉滴注阿加曲班注射液,第1~2天剂量为60 mg/d,溶入500 mL生理盐水,输注24 h;第3~7天剂量为20 mg/次,溶入250 mL生理盐水,1次/d,3 h/次。在对照组基础上,治疗组患者静脉滴注银杏内酯注射液,10 mL/次,溶入250 mL生理盐水,1次/d,滴注速度控制在40~60滴/min。两组均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者NIHSS评分,高凝指标血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血小板最大聚集率(MAR)、血栓弹力图参数凝血反应时间(R值)、凝固时间(K值)、 α 角、最大振幅(MA值)、凝血综合指数(CI值),血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100 β 蛋白、内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)和高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平。**结果** 治疗后,治疗组临床总有效率(92.68%)较对照组(75.61%)显著提高($P < 0.05$)。与治疗前对比,治疗后两组NIHSS评分和血浆FIB、D-D水平及MAR均显著降低($P < 0.05$),但均以治疗组的下降更显著($P < 0.05$)。相较治疗前,治疗后两组血栓弹力图参数R值、K值均显著增加,而 α 角、MA值和CI值则均显著减小($P < 0.05$),但均以治疗组的改善更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组血清NSE、S100 β 蛋白、ET-1、sICAM-1及HMGB1水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$),且治疗后治疗组显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 银杏内酯注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死能明显减轻患者神经功能损伤,纠正血液高凝状态和血管内皮功能紊乱,降低机体炎症反应,促进神经功能恢复,且安全性较好。

关键词: 银杏内酯注射;阿加曲班注射液;急性脑梗死;血栓弹力图;脑损伤标志物;内皮素-1

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2495-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.011

Clinical study on Ginkgolide Injection combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction

SHI Yi-feng, YUAN Peng, BIAN Peng-fei, ZHANG Wan-rong, YU Yue

Department of Neurology, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin 214431, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Ginkgolide Injection combined with argatroban in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (82 cases) with acute cerebral infarction in Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2020 to October 2021 were randomly divided into control (41 cases) and treatment (41 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Argatroban Injection, the dose was 60 mg/d on the 1 — 2 d, drug was dissolved in 500 mL saline for 24 h, and 20 mg/ on the 3 — 7 d, drug was dissolved in 250 mL saline once daily, 3 h/time. Patients in the treatment group were iv administered with Ginkgolide Injection on the basis of the control group, 10 mL/time dissolved in 250 mL saline, once daily, the drip speed was controlled at 40 — 60 drops/min. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, the NIHSS scores, FIB, the levels of plasma D-D, MAR, and TEG, the levels of serum NSE, S100 β , ET-1, sICAM-1 and HMGB1 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (92.68%) was significantly higher than that of the control group (75.61%) ($P < 0.05$). The NIHSS score and the levels of plasma FIB, D-D and MAR in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), but the decrease in the

收稿日期: 2022-04-01

基金项目: 江阴市卫生健康委面上科研项目(S202006)

作者简介: 史一丰 E-mail: ssun0308@163.com

treatment group was more significant ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the thromboelastogram parameters R and K in two groups were significantly increased, while the α angle, MA value and CI value significantly decreased ($P < 0.05$), but the improvement in the treatment group was more significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum NSE, S100 β protein, ET-1, sICAM-1 and HMGB1 in two groups were significantly lower than those before treatment, and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Ginkgolide Injection combined with agatrobaban in the treatment of acute cerebral infarction can significantly reduce neurological damage, correct blood hypercoagulable state and vascular endothelial dysfunction, reduce inflammatory reaction and promote the recovery of neurological function with good safety.

Key words: Ginkgolide injection; Argatroban Injection; acute cerebral infarction; thromboelastography; brain injury markers; endothelin-1

脑血管疾病已跃居我国致死病因首位, 其中急性脑梗死占我国全部卒中的 69.6%~70.8%, 指各种原因(动脉粥样硬化、血栓、异常物体等)导致脑血供突然中断后引起脑组织坏死^[1-2]。该病高发于中老年人群, 起病突然, 常于睡眠或安静休息时发病, 数小时内即可达到高峰, 可出现说话不清、头痛、眩晕、呕吐、吞咽困难、半身不遂等多种情况, 严重者发生意识障碍或抽搐。急性脑梗死易伴随脑水肿与颅内压增高、肺炎、出血性转化、癫痫、情感障碍等并发症, 具有高致残/致死率。资料显示, 我国住院急性脑梗死患者发病后 1 年病死率为 14.4%~15.4%, 致死/致残率达 33.4%~33.8%^[3-4]。目前临床针对该病治疗以血管再通为核心, 主要以静脉溶栓、抗凝、抗血小板等特异性治疗方法改善脑血循环, 旨在挽救梗死灶周围因缺血致功能异常但尚未死亡的神经细胞(即缺血半暗带), 促进神经功能恢复^[5]。阿加曲班为凝血酶抑制剂, 具有抗栓、抗炎等作用, 临床主要用于发病 < 48 h 的急性脑梗死患者的抗凝治疗^[6]。银杏内酯注射液属于常用的活血类中药注射剂, 其活血化瘀、通经活络功效突出, 适用于急性脑梗死瘀血阻络证^[7]。因此, 本研究将银杏内酯注射液联合阿加曲班联用治疗急性脑梗死, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月江阴市中医院收治的 82 例急性脑梗死患者, 男 49 例, 女 33 例; 吸烟 28 例, 糖尿病 17 例, 高血压 30 例, 血脂异常 24 例, 冠心病 14 例; 发病至入院时间 0.7~46 h, 平均时间 (18.2±5.8) h; 年龄 45~74 岁, 平均年龄 (62.1±6.4) 岁。

纳入标准: (1) 满足急性脑梗死诊断标准^[8]; (2) 患者及家属自愿签订知情同意书; (3) 对银杏内酯注射液和阿加曲班中任何成分无过敏史; (4) 发病至入院时间 < 48 h; (5) 年龄 40~75 岁; (6) 近期

无严重感染、外伤及手术史。排除标准: (1) 短暂性脑缺血发作; (2) 既往有脑梗死或心肌梗死病史; (3) 合并严重心肺疾病、肝肾功能障碍、造血系统或内分泌系统疾病等; (4) 既往有颅内出血病史或颅脑创伤史; (5) 既往有泌尿系统、消化道系统等出血史; (6) 合并精神障碍; (7) 大面积脑梗死或出血性卒中。

1.2 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产, 规格 20 mL: 10 mg, 产品批号 20191107、20210105; 银杏内酯注射液由成都百裕制药股份有限公司生产, 规格 2 mL/支(含萜类内酯 10 mg), 产品批号 1910095、2101127。

1.3 分组及治疗方法

以随机数字表法将患者平均分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。其中对照组男 23 例, 女 18 例; 年龄 45~71 岁, 平均年龄 (62.3±6.5) 岁; 发病至入院时间 1.1~46 h, 平均时间 (18.0±5.5) h; 危险因素分布: 吸烟 15 例, 糖尿病 9 例, 高血压 14 例, 血脂异常 10 例, 冠心病 7 例。治疗组男 26 例, 女 15 例; 年龄 46~74 岁, 平均年龄 (61.7±5.9) 岁; 发病至入院时间 0.7~46 h, 平均时间 (18.4±6.0) h; 危险因素分布: 吸烟 13 例, 糖尿病 8 例, 高血压 16 例, 血脂异常 14 例, 冠心病 7 例。两组一般资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。

每位对象入院后均予以相同的一般处理(心电监护、血压和体温控制、血糖调控、必要时吸氧)、特异性治疗(改善脑血循环、他汀及神经保护)、积极预防和处理并发症、早期康复治疗及加强医患沟通。对照组静脉滴注阿加曲班注射液, 第 1~2 天剂量为 60 mg/d, 溶于 500 mL 生理盐水, 24 h 持续输注; 第 3~7 天剂量为 20 mg/次, 溶于 250 mL 生理盐水, 1 次/d, 静脉滴注时间 3 h/次。在对照组基础上, 治疗组静脉滴注银杏内酯注射液, 10 mL/次, 溶于 250 mL 生理盐水, 1 次/d, 滴注速度控制在

40~60 滴/min。两组均连续治疗 14 d。

1.4 疗效判定标准^[9]

以患者功能改善(即神经功能缺损评分的减少)和总的生活能力状态(即病残程度)为评价依据。功能改善 $\geq 90\%$, 病残程度 0 级, 即“基本痊愈”。 $46\% \leq$ 功能改善 $\leq 89\%$, 病残程度 1~3 级, 即“显著进步”; $18\% \leq$ 功能改善 $\leq 45\%$, 即“进步”; 功能变差或改善 $< 18\%$, 即“无变化”; 功能变差 $\geq 18\%$, 即“恶化”。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[10] 共包含面瘫、感觉、语言、意识等 15 个项目, 满分为 42 分, 分数越高则神经受损越严重。

1.5.2 高凝指标 治疗前后采集患者肘静脉血, 使用美国沃芬公司产的 ACLTOP 300CTS 型血凝分析仪检测受试者血浆纤维蛋白原(FIB, 凝固法)和 D-二聚体(D-D, 免疫比浊法)含量, 试剂盒均购自武汉菲恩生物, 操作均按说明书; 以血小板聚集仪(山东泰利信, 型号 AG800)检测患者血小板最大聚集率(MAR), 采用花生四烯酸诱导剂和电阻法。

1.5.3 血栓弹力图(TEG)指标 治疗前后收集患者肘静脉血上重庆南方数控公司产的 NF-T4000 型血栓弹力图仪行 TEG 检测, 记录凝血反应时间(R 值)、凝固时间(K 值)、 α 角、最大振幅(MA 值)和凝血综合指数(CI 值)。

1.5.4 血清因子指标 治疗前后抽取患者肘静脉血 5 mL, 分离血清后分装超低温冻存待测; 运用山东莱恩德公司产的 LD-96A 型酶标仪检测血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白、内皮素-1(ET-1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)和高迁移率蛋白 B1(HMGB1)水平; 操作均按酶联免疫法试剂盒(由深圳科润达生物提供)说明书执行。

1.6 不良反应

记录患者药物引发的不良反应。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 24.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率明显高于对照组(92.68% vs 75.61%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分和高凝指标比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分和高凝指标(FIB、D-D、MAR)比治疗前显著降低($P < 0.05$), 且治疗组 NIHSS 评分和高凝指标水平明显好于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 TEG 指标比较

治疗后, 两组 R 值和 K 值比治疗前显著增加, 而 α 角、MA 值和 CI 值均显著减小($P < 0.05$), 且治疗组 TEG 指标明显好于对照组($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清脑损伤标志物、ET-1、sICAM-1 和 HMGB1 水平比较

治疗后, 两组患者血清 NSE、S100 β 蛋白、ET-1、sICAM-1 及 HMGB1 水平均较治疗前显著下降($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 NSE、S100 β 蛋白、ET-1、sICAM-1 和 HMGB1 水平均显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组出现血红蛋白降低、恶心各 1 例; 治疗组则发生一过性血尿、恶心、潮红各 1 例。治疗组不良反应发生率(7.3%)较对照组(4.9%)差异无统计学意义。

3 讨论

急性脑梗死是临床常见的神经血管性疾病, 随着人们生活习惯的改变及高血压、冠心病、吸烟、肥胖、糖尿病等危险因素的增加, 该病在我国发病率呈明显上升趋势, 其发病率、复发率及致残/致死率居世界前 3 位, 给患者家庭和社会带来沉重负担。急性脑梗死的发病机制极为复杂, 可由血管、血液

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	41	5	12	14	10	0	75.61
治疗	41	8	17	13	3	0	92.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和血浆 FIB、D-D 水平及 MAR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores, plasma FIB, D-D levels and MAR between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)	MAR/%
对照	41	治疗前	15.11±3.45	4.95±1.14	1.57±0.39	67.25±9.64
		治疗后	6.72±2.01*	3.88±1.03*	0.74±0.25*	51.49±8.77*
治疗	41	治疗前	14.68±3.29	5.08±1.22	1.60±0.41	65.34±10.30
		治疗后	5.33±1.27*▲	3.16±0.87*▲	0.45±0.12*▲	42.38±7.65*▲

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 3 两组 TEG 指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TEG indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	R 值/min	K 值/min	α 角/deg	MA 值/mm	CI 值
对照	41	治疗前	4.97±1.26	2.03±0.57	61.17±6.32	59.71±5.95	0.68±0.22
		治疗后	6.02±1.05*	2.39±0.48*	57.90±5.86*	55.02±5.03*	-0.97±0.25*
治疗	41	治疗前	5.04±1.13	1.99±0.62	62.69±6.11	60.28±5.54	0.69±0.21
		治疗后	6.77±0.85*▲	2.73±0.54*▲	55.45±4.73*▲	52.16±4.47*▲	-1.33±0.36*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NSE/(μg·L ⁻¹)	S100β 蛋白/(μg·L ⁻¹)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	sICAM-1/(μg·L ⁻¹)	HMGB1/(μg·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	42.03±8.95	0.78±0.25	49.29±11.36	274.29±40.66	9.97±3.04
		治疗后	28.47±7.54*	0.54±0.16*	31.67±8.15*	163.05±32.59*	5.46±1.48*
治疗	41	治疗前	39.96±9.11	0.80±0.22	53.02±9.87	268.34±45.28	10.35±3.12
		治疗后	20.52±6.67*▲	0.33±0.10*▲	22.38±6.44*▲	121.70±27.49*▲	3.75±1.02*▲

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

及其动力学异常导致大脑动脉狭窄和堵塞, 其中缺血半暗带与神经功能缺损加重和恢复密切相关, 该区域是梗死灶周围的血流低灌注区, 神经细胞由于缺血出现生理生化异常并引起功能障碍, 及时改善血流可恢复正常, 否则进展恶化使梗死灶核心扩大而进一步加重脑损害^[11]。因此, 急性脑梗死的治疗重点在于尽早开通闭塞血管, 改善脑血循环, 保护神经组织。阿加曲班为抗凝药, 能阻碍凝血酶催化或诱导的反应而发挥抗凝血作用, 同时可一定程度抵抗缺血诱导的炎症反应, 具有起效快、直接抑制血块中凝血酶、无免疫源性、出血倾向小等潜在优点, 利于改善脑局部缺血, 减少并发症风险^[12]。

中医将急性脑梗死归为“中风病”范畴, 认为“血瘀”是最主要的证候要素, 活血化痰通络应贯穿整个疾病防治始终。银杏内酯注射液为复方中药, 主要成分为银杏内酯(A、B、C)、白果内酯等, 具

有的破血逐瘀、活络经脉等功效, 与急性脑梗死瘀血阻络证之病机要点契合^[13]。一项临床综合评价表明, 银杏内酯注射液具有抑制血小板活化聚集、抗炎、抑制内质网应激和自噬、减少缺血级联损伤、抑制细胞凋亡、保护神经元等多重药理作用^[14-15]。李清华等^[16]报道指出, 在抗血小板基础上联用银杏内酯注射液可能通过调控 HMGB1/Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子-κB (NF-κB) 通路来发挥改善急性脑梗死患者血液黏度和认知状态的作用。1 项系统评价与 Meta 分析显示, 急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)采用银杏内酯注射液联合西医常规治疗能改善患者临床转归, 且耐受性好^[17]。本研究针对急性脑梗死患者在阿加曲班基础上加用银杏内酯注射液干预后总有效率达到 92.68%, 比对照组显著更高, 且对 NIHSS 评分的降低作用亦更突出, 而不良反应发生率则未明显增加。说明急性脑梗死采用该

联合用药方案的有效性和安全性较佳。

急性脑梗死的发生、发展与凝血-纤溶系统的失衡密切相关,脑梗死后血管壁受损致使纤溶与凝血系统平衡失调,凝血酶和 FIB 等含量增加,导致血栓形成并反过来激活纤溶系统,血液循环中纤溶酶水平升高,引起继发性纤溶亢进。FIB 是凝血系统中的主要成分,作为重要的凝血酶底物和血小板聚集的辅助因子,其浓度升高必然导致血浆黏度增加,致使组织器官缺血缺氧加重,从而引起一系列脑梗死症状^[18]。D-D 是交联纤维蛋白的特异性降解产物,急性脑梗死后机体出现高凝低溶的失衡状态,血浆 D-D 含量随之升高,其可作为体内高凝、血栓形成及纤溶活性状态的标志物^[19]。MAR 是反映血小板聚集功能的重要指标^[20]。血栓弹力图是通过检测凝血全过程来实时反映血液凝固、纤溶及抗凝系统动态变化的定性和定量手段,其主要参数能从纤维蛋白的形成速度、溶解状态和凝状的弹力度、坚固性等方面,全面、快速、精确、敏感地反映急性脑梗死患者机体凝血功能状态^[21]。本研究显示,治疗组治疗后对血浆 FIB、D-D 水平和 MAR 及血栓弹力图参数的改善作用均显著优于对照组同期;提示,在阿加曲班基础上加用银杏内酯注射液治疗急性脑梗死在改善患者血液高凝状态方面更具优势。

脑缺血缺氧继发性脑组织损害是急性脑梗死的重要病理过程,NSE、S100 β 蛋白是公认的脑损伤标志物,其表达水平可反映脑神经细胞损伤程度。其中 NSE 是神经元和神经内分泌细胞的标志酶,急性脑梗死时,由于神经细胞缺血缺氧血脑屏障受损,细胞膜遭到破坏,NSE 从损伤的神经元漏出并经血脑屏障进入体循环,引起血清 NSE 水平上升^[22]。S100 β 蛋白是神经系统特异性蛋白,主要定位于胶质细胞和雪旺细胞,可调节神经胶质细胞生长、分化、增殖,促进脑的发育;当出现脑部损伤时,富含 S100 β 蛋白的星型胶质细胞凋亡、坏死或分泌增加,致使 S100 β 蛋白表达过量,产生神经毒性,加速神经系统炎症的恶化及神经系统功能紊乱^[23]。ET-1 作为强大的血管收缩因子,其水平升高可通过促进成纤维细胞有丝分裂、激活磷脂酶 C 和蛋白激酶 C、促使白细胞聚集并黏附于血管内皮等途径加速动脉粥样硬化、扩大血管损伤、促进炎症反应增加及诱导神经元死亡^[24]。sICAM-1 主要介导细胞间、细胞与外基质间的相互黏度,一方面其对白细胞、单核细胞等炎症细胞的聚集作用促进了动脉粥

样硬化进程,从而参与脑梗死的发病机制;另一方面,在急性脑梗死时病灶周围组织存在明显炎症反应,血管内皮细胞内 sICAM-1 的表达会迅速上升,以刺激白细胞黏附与跨膜转移,从而加剧脑组织炎症反应部位损伤^[25]。HMGB1 是神经细胞体和轴突上存在的丰富核蛋白,对细胞分化、神经生长具有重要作用,但在脑组织缺血性病变中, HMGB1 被释放至细胞外并作为重要的炎性介质,诱导缺血后神经炎症和胶质细胞激活,破坏血脑屏障,增加神经功能损伤,加速病情进展^[26]。本研究显示,治疗后,治疗组对血清 NSE、S100 β 蛋白、ET-1、sICAM-1 及 HMGB1 水平的改善作用较对照组更显著;表明银杏内酯注射液联合阿加曲班对急性脑梗死患者脑损伤、血管内皮损伤及炎症反应的改善作用更突出。

综上所述,银杏内酯注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死能明显减轻患者神经功能损伤,纠正血液高凝状态和血管内皮功能紊乱,降低机体炎症反应,促进神经功能恢复,且安全性较好,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, *et al.* Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Wang D R, Liu J F, Liu M, *et al.* Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: Prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.
- [3] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 826-831.
- [4] Wang Z, Li J J, Wang C X, *et al.* Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: Results from the China National Stroke Registry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56459.
- [5] 张然, 田浩林, 王丽婷, 等. 静脉溶栓及血管内治疗急性脑梗死的国内研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2020, 18(11): 1916-1920.
- [6] 岳弘伟, 王丽华. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床进展 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(7): 458-460.
- [7] 郭昭廷, 周黎, 项予良, 等. 基于真实世界数据的银杏内酯注射液治疗脑卒中的疗效及药物经济学评价 [J]. *中国药物经济学*, 2021, 16(1): 35-42.
- [8] 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, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 曾进胜, 于生元, 谢鹏. 重视急性脑梗死后缺血半暗带的临床评估和治疗 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(6): 321-323.
- [12] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [13] 张学非, 曹泽或, 许治良, 等. 银杏内酯治疗脑缺血作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2943-2948.
- [14] 刘福梅, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 银杏内酯注射液治疗脑梗死的临床综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1493-1500.
- [15] 王亚博, 李萌萌, 卢恒辉, 等. 银杏内酯注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血清抗氧化因子水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(4): 819-824.
- [16] 李清华, 侯双兴, 宿映, 等. 银杏内酯注射液联合氯吡格雷治疗急性脑梗死对 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路的影响 [J]. 河北医药, 2021, 43(22): 3385-3388.
- [17] 孟甜甜, 解小龙, 李婷婷, 等. 银杏内酯注射液辅助治疗急性缺血性脑卒中的系统评价与 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1241-1249.
- [18] 张如坚, 周月华. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原与 D-二聚体水平变化及临床意义 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(25): 149-150.
- [19] 杨艳莉, 宋润珞, 王玉华. 急性脑梗死患者凝血功能和 D-二聚体变化的临床意义 [J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 46-47.
- [20] 梁红梅, 黄华, 邓宝佳, 等. 急性脑梗死患者血小板参数及聚集率变化的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(13): 1694-1695.
- [21] 寇妍妍, 李倩. 联合检测急性脑梗死患者纤维蛋白原、血小板聚集功能、血栓弹力图的意义 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(17): 123-126.
- [22] 张燕, 谢曙文, 韩能. 急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和同型半胱氨酸水平变化及其临床意义 [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(2): 304-309.
- [23] 徐培培, 张亚云, 施长丽. S-100 β 和 t-PA 在急性脑梗死中的表达及预后评估价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17): 1824-1828.
- [24] 刘炜, 张换立, 高超, 等. 急性缺血性脑梗死患者治疗后血浆中 ADMA、NO、ET-1 变化及临床意义 [J]. 微循环学杂志, 2021, 31(2): 31-35.
- [25] 刘书芳, 汪琳, 彭聪, 等. 急性脑梗死患者血清 sICAM-1、VS-2、D-二聚体水平的变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1319-1321.
- [26] 杨文海, 宁显忠, 赵德福, 等. 脑梗死急性期患者血清高迁移率蛋白 1 和白细胞介素-17A 水平变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1123-1125.

[责任编辑 金玉洁]