

清开灵注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床研究

张翠云¹, 么蕊¹, 陈宏², 殷红玉³

1. 秦皇岛市工人医院 神经内科, 河北 秦皇岛 066200

2. 秦皇岛市工人医院 检验科, 河北 秦皇岛 066200

3. 北京大学第三医院秦皇岛医院 检验科, 河北 秦皇岛 066000

摘要: **目的** 探讨清开灵注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2022 年 12 月—2023 年 12 月秦皇岛市工人医院收治的 88 例急性脑梗死患者, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 44 例。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液, 100 mL/次, 滴注时间 ≥ 50 min/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注清开灵注射液, 40 mL 加入生理盐水 250 mL 中充分稀释, 1 次/d。两组疗程 14 d。观察两组临床疗效, 比较两组治疗前后情绪和社会功能障碍量表(ESDQ)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、血小板参数[血小板平均体积(MPV)、血小板聚集率(PAgT)]及血清同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 95.45%, 显著高于对照组的 81.82% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 ESDQ 评分、NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 ESDQ 评分、NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 TAT 和血小板参数 MPV、PagT 均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 TAT、MPV、PagT 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 Hcy、CRP、NSE 水平均显著降低, 而血清 SOD 水平均显著上升 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 Hcy、CRP、SOD、NSE 水平改善优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 清开灵注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能有效抗血栓形成、缓解炎症和氧化应激损害, 保护神经元, 促进患者神经功能、情绪和社会功能障碍恢复。

关键词: 清开灵注射液; 丁苯酞氯化钠注射液; 急性脑梗死; 血小板; 神经元特异性烯醇化酶; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2012-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.011

Clinical study of Qingkailing Injection combined with butylphthalate in treatment of acute cerebral infarction

ZHANG Cuiyun¹, MO Rui¹, CHEN Hong², YIN Hongyu³

1. Department of Neurology, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao 066200, China

2. Clinical laboratory, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao 066200, China

3. Clinical laboratory, Peking University Third Hospital Qinhuangdao Hospital, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Qingkailing Injection combined with butylphthalate in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 88 patients with acute cerebral infarction admitted to Qinhuangdao Workers' Hospital from December 2022 to December 2023 were divided into control group and treatment group according to random number table method, with 44 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Butylphthalate and Sodium Chloride Injection, 100 mL/time, infusion time ≥ 50 min/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Qingkailing Injection on the basis of the control group, 40 mL was added to normal saline 250 mL and dilute fully, once daily. Both groups were treated for 14 d. The clinical effect of the two groups was observed, and the changes of Mood and Social Dysfunction Scale (ESDQ) score, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, thrombin-antithrombin complex (TAT), platelet parameters [mean platelet volume (MPV), platelet aggregation rate (PAgT)], serum homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP), superoxide dismutase (SOD), neuron-specific enolase (NSE) in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.45%, which was significantly higher than that of the

收稿日期: 2024-03-01

作者简介: 张翠云, 副主任医师, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。E-mail: gebangyou233@126.com

control group (81.82%, $P < 0.05$). After treatment, ESDQ score and NIHSS score were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, ESDQ scores and NIHSS scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TAT and platelet parameters MPV and PagT in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, TAT, MPV and PagT in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum Hcy, CRP and NSE were significantly decreased, but the levels of serum SOD were significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Hcy, CRP, SOD and NSE in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingkailing Injection combined with butylphthalide has good clinical efficacy in treatment of acute cerebral infarction, and can effectively anti-thrombosis, relieve inflammation and oxidative stress damage, protect neurons, and promote the recovery of neurological, emotional and social dysfunction in patients.

Key words: Qingkailing Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; acute cerebral infarction; platelets; neuron specific enolase; superoxide dismutase

急性脑梗死是常见的神经血管性疾病,高致残/致死率是其重要特点之一,发病后致死/致残率较高^[1]。该病可导致局限性脑组织缺血性坏死或软化,主要由脑部血液循环障碍引起,以中老年患者多见,其症状包括突发性头痛、面部表情呆滞、言语困难、肢体无力或麻木等,早期有效干预至关重要。目前本病以改善脑血循环(如血管再通、改善侧支循环、抗血小板及抗凝等)为核心的各种治疗措施,旨在挽救梗死灶周围出现功能异常但仍有救治机会的神经组织,最大限度保护神经功能^[2]。同时,由于血管再通时间窗的限制及抗血小板、抗凝等易导致出血风险增加,改善侧支循环药物在急性脑梗死的治疗中有着举足轻重的地位。丁苯酞为国内研制的新型药物,具有促进脑血流供应和神经元代谢功能等作用,是适用于急性脑梗死的改善侧支循环药物^[3]。清开灵注射液属于中药注射液,主要用于治疗火毒内盛导致的中风偏瘫、神昏等,可起清热解毒、醒神开窍之效^[4]。故而本研究针对急性脑梗死患者采用清开灵注射液联合丁苯酞治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 12 月—2023 年 12 月秦皇岛市工人医院收治的 88 例急性脑梗死患者,其中男 58 例,女 30 例;年龄 42~74 岁,平均 (56.39 ± 8.34) 岁;神经功能缺损程度:中度 41 例,中重度 47 例;发病至就诊时间 6~44 h,平均 (20.45 ± 6.27) h。本研究经秦皇岛市工人医院伦理委员会审批通过。

纳入标准:(1)满足急性脑梗死诊断标准^[5];(2)无精神类疾病及明显意识障碍;(3)就诊时间在发病 48 h 内;(4)年龄 40~75 岁;(5)自愿签订知情同意书;(6)无丁苯酞使用禁忌证;(7)既往无脑血管意外史及脑外伤史。

排除标准:(1)伴有活动性出血或出血倾向;(2)孕期或哺乳期女性;(3)脑梗死恢复期;(4)合并肝肾、心肺、造血系统等严重原发疾病;(5)就诊时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 <5 分,或 >20 分;(6)对清开灵注射液中任何成分过敏;(7)腔隙性脑梗死、脑出血等其他卒中临床类型;(8)存在脑肿瘤、脑部变性、脑部感染性疾病等。

1.2 药物

清开灵注射液由山西太行药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 2211134、2306082;丁苯酞氯化钠注射液由石药集团恩必普药业有限公司生产,100 mL:丁苯酞 25 mg 与氯化钠 0.9 g,产品批号 20221036、20230715。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 44 例。其中对照组男 31 例,女 13 例;年龄 42~74 岁,平均 (55.82 ± 8.61) 岁;神经功能缺损程度:中度 22 例,中重度 22 例;发病至就诊时间 6~44 h,平均 (20.74 ± 6.48) h。治疗组男 27 例,女 17 例;年龄 43~73 岁,平均 (57.01 ± 8.17) 岁;神经功能缺损程度:中度 19 例,中重度 25 例;发病至就诊时间 6~41 h,平均 (20.13 ± 6.09) h。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均进行积极控制血压、血糖、体温等危险因素,监测生命体征,改善脑血循环,维持呼吸道通畅等相同的综合处理。对照组静脉滴注丁苯酞氯化钠注射液,100 mL/次,滴注时间 ≥ 50 min/次,2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注清开灵注射液,40 mL 加入生理盐水 250 mL 中充分稀释,1 次/d。两组疗程 14 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

基本痊愈：神经功能缺损减轻 $\geq 90\%$ ，无病残情况；显著进步： $46\% \leq$ 神经功能缺损减轻 $< 90\%$ ，病残情况为至少部分生活自理；进步： $18\% \leq$ 神经功能缺损减轻 $< 46\%$ ；无变化：神经功能缺损减轻/加重 $< 18\%$ ；恶化：神经功能缺损加重 $\geq 18\%$ 。

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 相关评分 情绪和社会功能障碍量表 (ESDQ) 评分：涵盖情绪失控、无助、愤怒、淡漠等 6 个维度共 27 个条目，每个条目依次赋值 1~5 分，总分范围 27~135 分，得分越高则情绪和社会功能障碍越明显^[7]。NIHSS：用以评价神经功能缺损状况，包含共济运动、构音障碍、凝视、肢体运动等 15 个评分项目，在 0~42 分的评分范围内，评分越高则缺损越严重^[8]。

1.5.2 凝血酶 - 抗凝血酶复合物 (TAT) 以化学发光法及 Immulite 1000 型化学发光免疫分析仪 (美国 Siemens 公司) 检测 TAT 水平，按试剂盒 (购自上海冠东生物科技有限公司) 说明书步骤操作进行。

1.5.3 血小板参数 使用 BC-5000 型血细胞分析仪 (迈瑞医疗国际有限公司) 测定血小板平均体积 (MPV)；AG 800 型血小板聚集仪 (山东泰利信医疗科技有限公司) 检测血小板聚集率 (PAgT)，诱导剂为花生四烯酸。

1.5.4 血清学指标 治疗前后采集患者 3 mL 肘静脉血，并制备血清标本；使用 cobas 6000 型生化分析仪 (德国 ROCHE 公司) 分别以酶循环法和免疫比浊法检测血清同型半胱氨酸 (Hcy)、C 反应蛋白 (CRP) 水平，试剂盒购自浙江伊利康生物；使用 SpectraMax 190 型酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司) 以分光光度法测定血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平，试剂盒均由北京九强生物提供；以酶联免疫法测定血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平，试剂盒均购自上海康朗生物；均按说明书要求进行操作。

1.6 不良反应观察

记录药物不良反应情况，如转氨酶升高、腹部不适、皮疹等。

1.7 统计学分析

处理数据使用 SPSS 28.0 统计软件包，计量资料、计数资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 、百分比表示，分别行 t 、 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 95.45%，显著高于对照组的 81.82% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 ESDQ 评分、NIHSS 评分比较

治疗后，两组 ESDQ 评分、NIHSS 评分均显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 ESDQ 评分、NIHSS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

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	44	8	16	12	8	0	81.82
治疗	44	10	21	11	2	0	95.45*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

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

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

组别	n/例	ESDQ 评分		NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	101.23 $\pm$ 10.10	55.07 $\pm$ 8.49*	15.16 $\pm$ 3.98	6.54 $\pm$ 2.11*
治疗	44	98.65 $\pm$ 9.82	43.51 $\pm$ 5.97* [▲]	15.32 $\pm$ 4.02	4.77 $\pm$ 1.49* [▲]

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.

2.3 两组 TAT 和血小板参数比较

治疗后，两组 TAT 和血小板参数 MPV、PAgT 均较同组治疗前显著降低 ($P<0.05$)；治疗后，治疗组 TAT、MPV、PAgT 低于对照组 ($P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清 Hcy、CRP、SOD、NSE 水平比较

治疗后，两组血清 Hcy、CRP、NSE 水平均显著降低，而血清 SOD 水平均显著上升 ($P<0.05$)；治疗后，治疗组血清 Hcy、CRP、SOD、NSE 水平改善优于对照组 ($P<0.05$)，见表 4。

表 3 两组 TAT 和血小板参数比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison on TAT and platelet parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TAT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		MPV/fl		PAgT/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	4.78 $\pm$ 1.03	3.52 $\pm$ 0.85*	14.23 $\pm$ 1.15	10.94 $\pm$ 1.02*	84.63 $\pm$ 12.07	69.44 $\pm$ 7.76*
治疗	44	4.66 $\pm$ 0.97	2.74 $\pm$ 0.61*▲	13.99 $\pm$ 1.11	8.28 $\pm$ 0.76*▲	81.71 $\pm$ 11.52	63.58 $\pm$ 6.43*▲

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 Hcy、CRP、SOD、NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison on serum Hcy, CRP, SOD, and NSE levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	NSE/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	44	治疗前	13.26 $\pm$ 2.78	15.12 $\pm$ 4.06	142.26 $\pm$ 28.95	16.85 $\pm$ 4.03
		治疗后	9.51 $\pm$ 1.62*	8.25 $\pm$ 2.73*	171.50 $\pm$ 36.42*	11.46 $\pm$ 3.14*
治疗	44	治疗前	14.19 $\pm$ 2.39	14.84 $\pm$ 3.97	144.59 $\pm$ 30.34	16.22 $\pm$ 3.88
		治疗后	7.33 $\pm$ 1.45*▲	5.73 $\pm$ 1.45*▲	183.77 $\pm$ 29.58*▲	8.30 $\pm$ 2.05*▲

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.

2.5 两组不良反应比较

对照组发生轻度转氨酶升高、腹部不适各 1 例，不良反应发生率是 4.55%；治疗组则出现轻度转氨酶升高、腹部不适、皮疹各 1 例，不良反应发生率是 6.82%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

近年来，我国脑血管病发病率上升趋势明显，这与人民生活水平的提高、四体不勤长期嗜食肥甘厚味有着密切关联。急性脑梗死作为占脑血管病 69.6%~70.8% 的常见病，对国民健康的危害程度不容忽视^[9]。该疾病的特点包括突发性起病、症状急剧加重、病程迅速进展等，其发病机制复杂，主要包括血栓形成、脑血流灌注减少、神经细胞死亡等过程。其中，血栓形成是急性脑梗死的主要原因之一，当动脉内皮受损或存在动脉粥样硬化斑块时，血液中的血小板会黏附在受损部位并释放促凝因子，导致血管内形成血栓，进而引起脑血管阻塞；同时，当脑血管受到缺血、缺氧或其他损伤时，会使脑血流减少，脑细胞无法获得足够的氧气及营养

供应，引发细胞凋亡和坏死；此外，脑梗死发生后，不仅会导致脑功能障碍，还会引发炎症反应、钙离子浓度异常、兴奋性神经递质异常释放、活性氧过度产生等一系列改变，加剧脑损伤程度^[10]。针对上述病理生理过程，以逆转缺血半暗带为目标、恢复血流灌注为主的治疗方案，在减少梗死面积及最大限度减少后遗症和残疾方面取得了较满意效果。

近年来，丁苯酞在急性脑梗死的治疗中备受关注，其作为人工合成的消旋正丁基苯酞，可通过改善脑能量代谢、降低细胞内钙浓度、抗炎和抗氧化、改善侧支循环、抗脑血栓形成等多个环节阻断急性脑梗死的病理过程，发挥较强的抗脑缺血作用^[11-12]。1 项 Meta 分析显示，对于急性脑梗死患者，丁苯酞注射液治疗可在神经功能和日常生活能力方面获得较大改善，且无严重不良反应^[13]。由于单纯化学药治疗存在临床治愈率低、不良反应明显、后遗症遗留、耐药性等不足，当前对于急性脑梗死的研究愈加关注中医药的联合应用。中医学中，急性脑梗死归为“中风病”范畴，其以痰瘀阻络、脑失所养为根本病机。多由于外感风邪，饮食不节，内伤积损，

聚湿生痰，痰湿生热，随气火上逆，风火痰热内盛，窜犯络脉，进而蒙蔽清窍；加之痰瘀互结，气血失常，体内蕴积过多而为毒，进一步损伤脑络。因此，火毒内盛为急性脑梗死的常见病因，治宜“清热解毒、通腑开窍”。清开灵注射液为中药清热剂，以金银花、珍珠母、水牛角、板蓝根等中药为主要组分，是在安宫牛黄丸基础上研究而成，恰中急性脑梗死火毒内盛证之核心病机要点，可发挥清热泻火、平肝熄风、凉血解毒、镇静安神、化痰通络、开窍醒脑等功效。现代药理学研究表明，清开灵注射液含有多种活性成分，可能通过抑制血小板聚集、减少过氧化脂质生成、加快脑血管内皮细胞修复、抗炎、改善血液循环、抑制神经细胞凋亡等多靶点作用，在脑血管疾病中发挥治疗效果^[14-15]。1 项系统评价显示，在西医常规治疗基础上，加用清开灵注射液能减少炎症因子产生、降低全血黏度、抑制血小板浆内- α 颗粒膜上糖蛋白 CD62P 的表达，进而有效抗脑缺血、控制神经功能损害，促进疾病转归，且较为安全^[16]。本研究中，与对照组（81.82%）相比，治疗组总有效率（95.45%）明显上升，且治疗后 ESDQ、NIHSS 评分均较对照组显著更低；提示与单用丁苯酞相比，联合使用清开灵注射液能进一步提高急性脑梗死患者的疗效，促进神经功能损害及情绪和社会功能障碍减轻。另外，经药物不良反应观察发现，患者的药物不良反应并未随清开灵注射液的加入而明显上升。

凝血功能异常和血小板活化是引发急性脑梗死的重要因素之一。TAT 是一种在凝血和抗凝血系统间起关键作用的蛋白复合物，急性脑梗死发生时，凝血和抗凝血系统的失衡导致 TAT 高表达，可促进血栓形成，加剧脑血管阻塞和脑缺血^[17]。MPV、PAgT 均为血小板参数，二者的增加与脑梗死病理生理过程中炎性介质释放、血小板过度激活有关，血小板体积增大、聚集率增高，可影响血液黏稠度，加重血栓形成风险，进而影响脑组织血液灌注^[18]。Hcy 是一种重要的硫氨基酸，其表达水平受遗传、饮食习惯、生活方式等多种因素影响，高水平 Hcy 可诱导血管内皮细胞损伤、炎症反应激活和细胞凋亡等一系列不良影响，这些都与急性脑梗死的发病和发展密切相关^[19]。CRP 为急性反应蛋白，在急性脑梗死发作后会显著升高，为疾病诊断和预后评估提供了可靠依据；除此之外，CRP 还可促进炎症反应的发生，帮助清除体内病原体 and 损伤物质^[20]。

SOD 是一种重要的抗氧化酶，能清除自由基，并维持细胞内的氧化还原平衡，脑梗死引起的氧化应激反应致使 SOD 的活性受到调控，表达下降，从而对脑组织的保护作用减少^[21]。NSE 是一种细胞内酶，主要存在于神经元和神经内分泌细胞中，脑梗死患者由于供血不足造成大面积脑组织缺血缺氧，神经元会发生严重损伤甚至坏死，导致 NSE 释放增加，而 NSE 又会进一步加剧炎症反应、细胞凋亡、自由基损伤等病理生理变化，形成恶性循环，故其表达水平可反映神经元损伤程度^[22]。本研究中，治疗后治疗组 TAT、血小板参数(MPV、PAgT)及血清 Hcy、CRP、NSE 水平均显著低于对照组，血清 SOD 水平则较对照组明显更高；提示在丁苯酞治疗基础上加用清开灵注射液，能在抗血栓形成及减轻神经元损害方面获得更突出优势，利于病情恢复。

综上所述，清开灵注射液联合丁苯酞治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效，能有效抗血栓形成、缓解炎症和氧化应激损害，保护神经元，促进患者神经功能、情绪和社会功能障碍恢复，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 Z, Li J, Wang C, *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.
- [2] 何春艳, 钟士江, 张敬梅. 急性脑梗死的治疗进展 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2023, 38(9): 32-34.
- [3] 娄永忠, 王涛. 丁苯酞治疗急性脑梗死作用的临床研究进展 [J]. *黑龙江医学*, 2021, 45(15): 1678-1681.
- [4] 张真真, 梁艳, 崔瑛, 等. 清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2017, 37(3): 320-324.
- [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 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [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] 贺晴雯, 刘春香, 赵晨, 等. 中文版情绪和社会功能障碍量表用于脑卒中患者的信度效度检验 [J]. *中国护理管理*, 2018, 18(3): 356-360.
- [8] 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.
- [9] Wang W, Jiang B, Sun H, *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.
- [10] 杨坤军, 吴云璋. 急性脑梗死神经功能恶化的研究进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(20): 3098-3100.
- [11] 谢涛波, 钟纯正, 符尧天, 等. 丁苯酞序贯疗法联合阿替普酶对急性缺血性脑卒中患者血清 UCH-L1、GFAP 水平及病情预后的影响 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(11): 2421-2426.
- [12] 崔冰冰, 尹榕, 刘天珍, 等. 丁苯酞的药理作用及临床疗效研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 11-14.
- [13] 谢昊霖, 王莉梅, 韩铭, 等. 丁苯酞注射液对急性缺血性脑梗死患者神经功能影响的 Meta 分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(7): 492-498.
- [14] 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 刘鑫馗. 基于网络药理学的清开灵注射液作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 23-29.
- [15] 夏旭东, 程伟高, 周明, 基于真实世界数据的清开灵注射液不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1220-1227.
- [16] 张晓朦, 吴嘉瑞, 张冰. 清开灵注射液治疗急性缺血性中风的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 226-231.
- [17] 蔡淑锋. 心绞痛和脑梗死患者血浆 TAT、D-D、ET 水平变化及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(23): 31-32.
- [18] 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): 1694-1698.
- [19] 刘建军. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白检测的临床意义 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(5): 1301-1303.
- [20] 徐楠, 樊玉霞, 姜孟蝶, 等. 血清 VILIP-1、UA、CRP、NSE 水平变化与首发脑梗死患者疾病转归的相关性 [J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(4): 636-638.
- [21] 张银仙, 潘永康, 王妙. 血清超氧化物歧化酶和缺血修饰白蛋白在脑梗死患者中的水平变化及临床价值 [J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(7): 995-997.
- [22] 朱健, 蔡坚, 杨谨, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶评估急性脑梗死患者病情严重程度及短期预后的意义 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(8): 83-86.

[责任编辑 金玉洁]