

## 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的 Meta-分析

查莹莹, 王 丽, 盛 飞\*, 孙 霞

武汉科技大学附属孝感医院 神经内科, 湖北 孝感 432000

**摘要:** **目的** 系统评价丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能缺损和独立生活能力的改善, 及 NSE、SOD 和 S-100 $\beta$  蛋白的影响。 **方法** 检索 PubMed、Medline、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊数据库 (VIP)、万方等数据库, 收集丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床随机对照研究 (RCT), 检索时限 2000 年 1 月至 2017 年 5 月, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta-分析。 **结果** 纳入 11 篇 RCTs (931 例患者)。7 篇采用 CSS 评估神经功能缺损 (597 例), Meta-分析显示丁苯酞联合依达拉奉改善神经功能优于对照组 [MD=-5.17, 95%CI (-6.03~-4.30),  $P<0.01$ ]; 7 篇 (593 例) 采用 ADL 评估独立生活能力, Meta-分析显示丁苯酞联合依达拉奉改善独立生活能力优于对照组 [MD=8.01, 95%CI (6.06~9.97),  $P<0.01$ ]。丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者的 NSE 水平的下降程度大于对照组 [MD=-4.71, 95%CI (-5.65~-3.77),  $P<0.01$ ], S-100 $\beta$  蛋白水平的下降程度大于对照组 [MD=-0.40, 95%CI (-0.77~-0.22),  $P<0.01$ ], SOD 水平的增加程度大于对照组 [MD=13.84, 95%CI (11.58~16.10),  $P<0.01$ ]。 **结论** 丁苯酞联合依达拉奉能有效改善急性脑梗死患者神经功能缺损和独立生活能力, 同时提高 SOD 活性, 降低 NSE 和 S-100 $\beta$  蛋白水平。

**关键词:** 丁苯酞; 依达拉奉; 急性脑梗死; 神经元特异性烯醇化酶; 超氧化物歧化酶; S-100 $\beta$  蛋白; Meta-分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 02- 0322 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.032

## Meta-analysis of butylphthalide combined with edaravone in patients with acute cerebral infarction

ZHA Yingying, WANG Li, SHENG Fei, SUN Xia

Department of Neurology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, China

**Abstract: Objective** To systematically review improvement of neurological deficits and independent living ability, and effect of NSE, SOD and S-100 $\beta$  of butylphthalide combined with edaravone in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Databases including PubMed, Medline, CBM, CNKI, VIP, and Wanfang were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about butylphthalide combined with edaravone in treatment of patients with acute cerebral infarction from January 2000 to May 2017. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** Total of 11 RCTs ( $n = 931$ ) were included. Meta-analysis of seven trials ( $n = 597$ ), in which neurological deficits were assessed by CSS assessment, Meta-analysis showed that the improvement of neurological deficits dosed with butylphthalide combined with edaravone was much better than that in control group [MD=-5.17, 95%CI (-6.03~-4.30),  $P < 0.01$ ], and, the independent living ability in seven trials ( $n = 593$ ) were assessed by ADL, Meta-analysis showed that the improvement of independent living ability treated with butylphthalide combined with edaravone was much better than that in control group [MD = 8.01, 95%CI (6.06~9.97),  $P < 0.01$ ]. Meanwhile Meta-analysis showed that, NSE levels [MD=-4.71, 95%CI (-5.65~-3.77),  $P < 0.01$ ] and S-100 $\beta$  protein level [MD=-0.40, 95%CI (-0.77~-0.22),  $P < 0.01$ ] in patients with acute cerebral infarction dosed with butylphthalide combined with edaravone were much lower than those in control group and, respectively. Which is much higher in SOD level than control group [MD=-0.40, 95%CI(-0.77~-0.22),  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** Butylphthalide combined with edaravone can improve the neurological function deficits and independent living ability, increase SOD activity, and reduce the level of NSE and S-100 $\beta$  protein after acute cerebral infarction.

**Key words:** butylphthalide; edaravone; acute cerebral infarction; Neuron-specific enolase; superoxide dismutase; S-100 $\beta$  protein; Meta-analysis

收稿日期: 2017-09-20

第一作者: 查莹莹, 女, 本科, 主管护师, 研究方向为神经内科临床。Tel: 13635816842 E-mail: chayingying2211@163.com

\*通信作者: 盛 飞, 男, 本科, 主治医师, 研究方向为神经内科脑卒中。Tel: 13237242980 E-mail: liao71hua@163.com

急性脑梗死是中老年常见的脑血管疾病之一,由于脑组织局部供血动脉血流的突然减少或停止,造成该血管供血区的脑组织缺血、缺氧导致脑组织坏死软化,其发病率和死亡率在45岁后明显增加,存活者中50%~70%遗留瘫痪失语等严重残疾给社会和家庭带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。丁苯酞和依达拉奉是《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》推荐的改善脑血循环药物和脑神经保护剂<sup>[1]</sup>,杨媛媛等<sup>[2]</sup>对丁苯酞联合依达拉奉 Meta 分析显示,丁苯酞联合依达拉奉可以有效改善急性脑梗死患者神经功能缺损,从而显著提高临床治愈率,但该研究在纳入标准和结局指标选择等方面尚不完善,很难为丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死提供理论依据。

既往研究表明,血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平可以评价脑组织损伤程度,超氧化物歧化酶(SOD)可以减少体内氧化自由基对细胞组织的损伤,S-100 $\beta$ 蛋白在脑内主要由活化的胶质细胞分泌,是最能反映脑损伤程度和预后的特异性蛋白。因此,NSE、SOD和S-100 $\beta$ 蛋白可作为急性脑梗死早期诊断、病情严重程度判断及预后评估的敏感指标<sup>[3-4]</sup>。近年来基础医学研究显示,NSE、SOD和S-100 $\beta$ 蛋白等多种评价指标对急性脑梗死的诊断及预后具有参考价值,为了客观、系统地评价丁苯酞联合依达拉奉在急性脑梗死中的疗效,本文采用 Meta 分析法,应用多种结局评价指标对丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床随机对照研究进行系统评价,以期对丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

采用主题词与自由词相结合的方法,计算机检索 PubMed、Medline、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方等数据库,并手动检索相关杂志,并在参考文献里追踪相关文献,检索时间从2000年1月—2017年5月。中文检索词:丁苯酞、依达拉奉、急性脑梗死、急性缺血性脑卒中、随机对照研究;英文检索词:butylphthalide、edaravone、acute cerebral infarction (ACI)、acute stroke (AS)、randomized controlled study。

### 1.2 文献纳入及排除标准

文献的纳入标准有4个方面。(1)研究类型:随机对照研究,是否采用盲法不限,语种限定为中

文和英文。(2)研究对象:经头颅电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)检查,均符合急性脑梗死临床诊断标准,且发病不超过72 h,患者年龄、种族、性别等不限。(3)干预措施:所有患者均给予维持水电解质和酸碱平衡,控制血压、脑水肿,改善微循环等常规治疗,对照组给予依达拉奉注射液30 mg,2次/d静脉滴注;试验组为丁苯酞软胶囊200 mg,口服3次/d(或丁苯酞注射液25 mg,2次/d静脉滴注)联合依达拉奉,用法用量与对照组相同。疗程均为14 d。(4)结局指标:神经功能缺损(CSS)评分、独立生活能力(ADL)评分、NSE水平、SOD水平和S-100 $\beta$ 蛋白水平。

排除标准:两组常规治疗措施不一致、综述、基础或动物实验、重复报道、不能获取全文和数据统计不完整,无法提取有效数据的文献。

### 1.3 数据提取及文献质量评价

由2名研究者交叉、独立提取有效数据,如遇分歧时,由第三位研究人员或咨询相关专业人士。记录文献第一作者、发表时间、期刊名称、研究对象、干预措施及结局指标等内容。

根据改良的Jadad文献质量标准评价量表<sup>[5]</sup>,按照随机方法、分配隐藏、盲法及失访或回访4个方面进行量化评分。具体方法:随机(仅描述随机为1分,描述具体随机方法且恰当者为2分);分配隐藏(只描述随机分配方案者为1分,对分配方案进行描述且正确者为2分);盲法(仅描述盲法为1分,采用了完全一致的安慰剂或类似方法为2分);退出或失访病例(若描述退出或失访及其原因为1分),总分为7分,4分以上为高质量研究。

### 1.4 统计学方法

应用 Rev Man 5.2 软件进行统计分析。计量资料采用均数差(MD)进行统计,以95%可信区间(95%CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验分析各研究间的异质性,同时采用 $I^2$ 对异质性进行定量分析,如 $I^2 < 50\%$ ,表明各亚组间具有同质性,各亚组间可以合并分析,采用固定效应模型进行统计学评价;如 $I^2 \geq 50\%$ ,表明各亚组间具有异质性,采用随机效应模型分析统计学分析。检验水准为 $P < 0.05$ 。采用漏斗图检验其发表偏倚性。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及文献基本信息

最初检索到相关文献31篇,按照文献纳入及排除标准,通过阅读文献题目及摘要排除个案报

道、综述、非临床研究及重复发表文献 11 篇,排除无法获取完整全文 4 篇,阅读全文排除无法提取有效数据 6 篇,最终纳入 11 篇文献,均为中文,931 例患者,其中试验组 464 例,对照组 467 例。纳入文献基本信息见表 1<sup>[6-16]</sup>。3 项研究<sup>[8, 13, 16]</sup>做到数字随机、分配隐藏,其他研究均提到随机分组,但未说明具体分组方法,1 项研究<sup>[16]</sup>报道了脱落,其余未报道,所有研究均未提及盲法。用 Jadad 标准评分,1 篇文献<sup>[16]</sup>为 5 分,2 篇<sup>[8, 13]</sup>为 4 分,其余均为 1 分。

## 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 CSS 评分** 纳入 7 篇文献<sup>[9-13, 15, 16]</sup>, 异质性检验 ( $P=0.20$ ,  $I^2=29\%$ ) 具有同质性, 采用固定效

应模型, 见图 1。结果显示, 与治疗前比较, 治疗后丁苯酞联合依达拉奉组的 CSS 评分下降值显著高于对照组, 差异有统计学意义[MD=-5.17, 95%CI (-6.03~-4.30),  $P<0.01$ ]。

**2.2.2 ADL 评分** 纳入 7 篇文献<sup>[9-13, 15, 16]</sup>, 异质性检验 ( $P=0.003$ ,  $I^2=69\%$ ) 为非同质, 采用随机效应模型, 见图 2。结果显示, 与治疗前比较, 治疗后丁苯酞联合依达拉奉组的 ADL 评分增加值显著大于对照组, 差异有统计学意义[MD=8.01, 95%CI (6.06~9.97),  $P<0.01$ ]。

**2.2.3 NSE** 纳入 4 篇文献<sup>[6, 8, 9, 13]</sup>, 异质性检验 ( $P=0.24$ ,  $I^2=28\%$ ) 具有同质性, 采用固定效应模型, 见图 3。结果显示与治疗前比较, 治疗后丁苯

表 1 纳入文献基本信息  
Table 1 Basic information included in literatures

| 第一作者                | 发表时间 | 对照组 |         |           | 试验组 |         |           | 结局指标                  |
|---------------------|------|-----|---------|-----------|-----|---------|-----------|-----------------------|
|                     |      | n/例 | 性别(男/女) | 年龄/岁      | n/例 | 性别(男/女) | 年龄/岁      |                       |
| 严秋凤 <sup>[6]</sup>  | 2017 | 50  | 27/23   | 61.9±6.6  | 50  | 28/22   | 62.2±2.3  | NSE, SOD              |
| 刘运平 <sup>[7]</sup>  | 2015 | 40  | 27/13   | 61±12     | 40  | 26/14   | 62±10     | SOD                   |
| 姚 涛 <sup>[8]</sup>  | 2017 | 45  | 28/16   | 62.1±4.4  | 45  | 28/17   | 62.8±4.6  | NSE, SOD              |
| 张小波 <sup>[9]</sup>  | 2017 | 43  | 28/15   | 63.1±3.1  | 43  | 24/19   | 62.3±3.1  | CSS, ADL, NSE         |
| 朱远群 <sup>[10]</sup> | 2010 | 48  | 25/23   | 66.4±13.6 | 48  | 28/20   | 64.9±11.3 | CSS, ADL              |
| 王慧娟 <sup>[11]</sup> | 2015 | 40  | 27/13   | 61±12     | 40  | 26/14   | 62±10     | CSS, ADL              |
| 程冉冉 <sup>[12]</sup> | 2014 | 40  | 23/17   | 63.6±13.5 | 40  | 23/17   | 62.4±11.6 | CSS, ADL, SOD         |
| 程冉冉 <sup>[13]</sup> | 2016 | 38  | 24/14   | 65.2±4.2  | 38  | 24/14   | 64.8±6.4  | CSS, ADL, NSE, S-100β |
| 蒋娟莉 <sup>[14]</sup> | 2016 | 34  | 20/14   | 55.2±7.8  | 34  | 22/12   | 54.9±7.3  | SOD, S-100β           |
| 陈庆友 <sup>[15]</sup> | 2016 | 46  | 26/20   | 62.2±12.1 | 46  | 25/21   | 65.3±11.5 | CSS, ADL              |
| 高星乐 <sup>[16]</sup> | 2015 | 43  | 24/19   | 70.2±6.9  | 40  | 22/18   | 69.3±8.3  | CSS, ADL              |

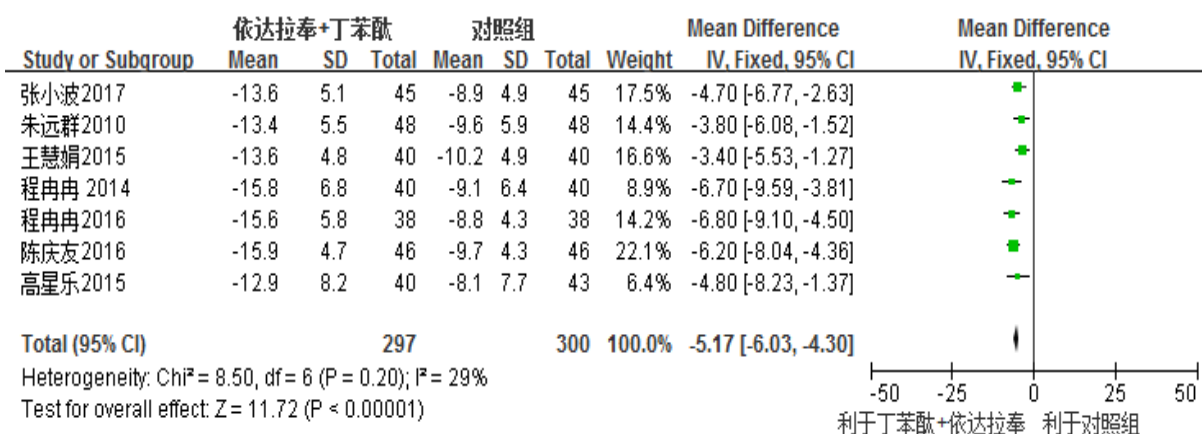


图 1 两组 CSS 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plots for CSS scores between two groups

酞联合依达拉奉组的 NSE 下降值显著大于对照组, 差异有统计学意义[MD=-4.71, 95%CI (-5.65~-3.77),  $P<0.01$ ]。

**2.2.4 SOD** 纳入 5 篇文献<sup>[6-9, 13]</sup>, 异质性检验( $P=0.33$ ,  $I^2=13\%$ ) 具有同质性, 采用固定效应模型, 见图 4。结果显示, 与治疗前比较, 治疗后丁苯酞联合依达拉奉组的 SOD 增加值显著大于对照组, 差异有统计学意义[MD=13.84, 95%CI (11.58~16.10),  $P<0.01$ ]。

**2.2.5 S-100 $\beta$  蛋白** 纳入 2 篇文献<sup>[13, 14]</sup>, 异质性检验( $P<0.001$ ,  $I^2=98\%$ ) 为非同质, 采用随机效应模型, 见图 5。结果显示, 与治疗前比较, 治疗后

丁苯酞联合依达拉奉组的 S-100 $\beta$  蛋白水平下降值显著大于对照组, 差异有统计学意义[MD=-0.40, 95%CI (-0.77~-0.22),  $P<0.01$ ]。

### 2.3 发表偏倚性分析

分别对 CSS 评分和 ADL 评分指标绘制倒漏斗图, 见图 6。结果显示, 所有数据点均匀分布在倒漏斗图对称轴两侧, 大部分数据点位于倒漏斗图的中、上部, 个别数据点散落在倒漏斗图外, 提示纳入研究可能存在发表偏倚性。

## 3 讨论

**3.1 对急性脑梗死患者 CSS 评分和 ADL 评分的影响**  
CSS 评分是我国脑卒中患者神经功能缺损的评

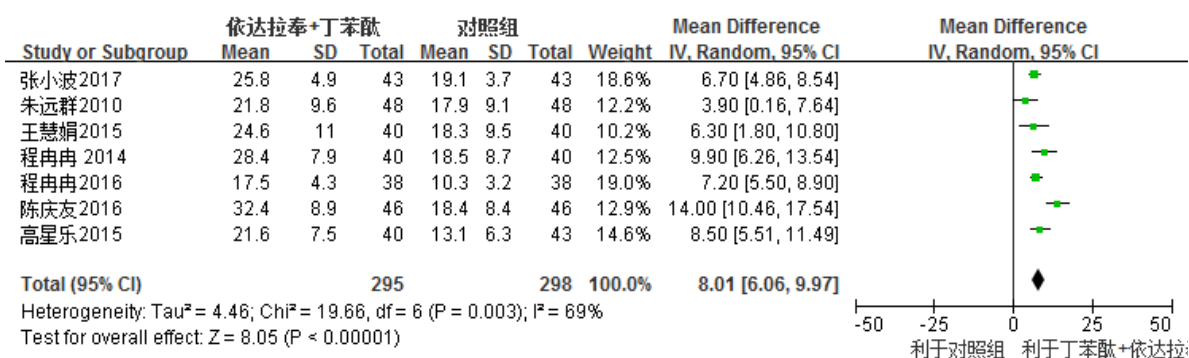


图 2 两组 ADL 评分的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plots for ADL scores between two groups

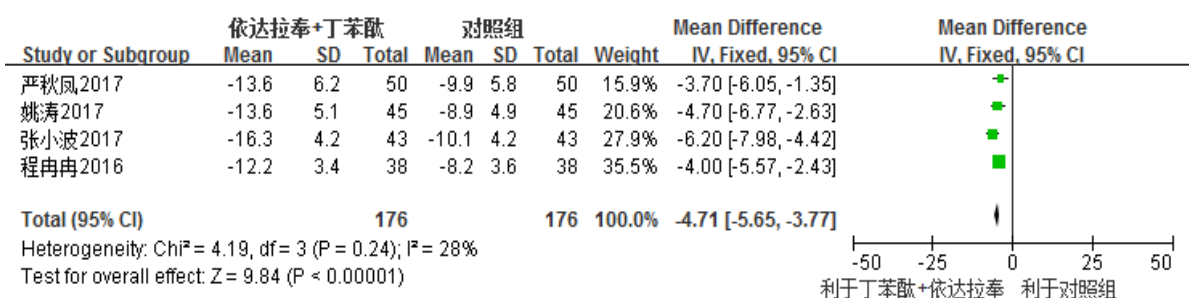


图 3 两组 NSE 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plots for NES levels between two groups

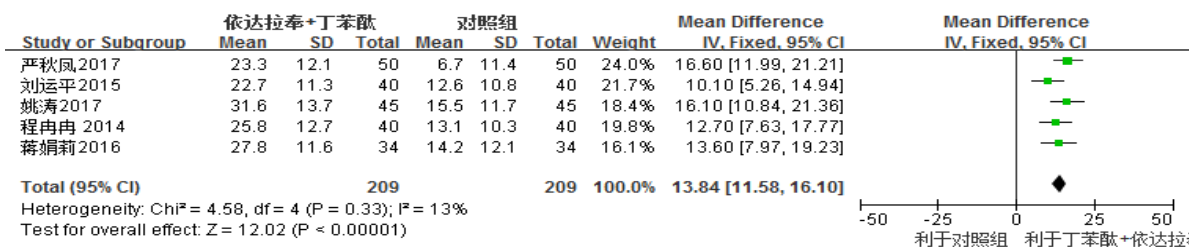


图 4 两组 SOD 水平的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plots for SOD levels between two groups

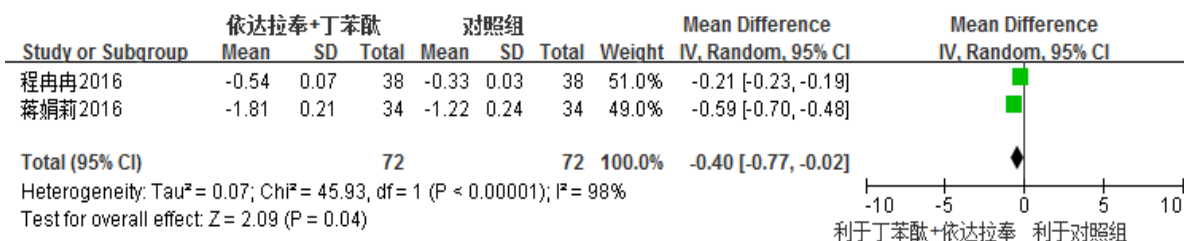
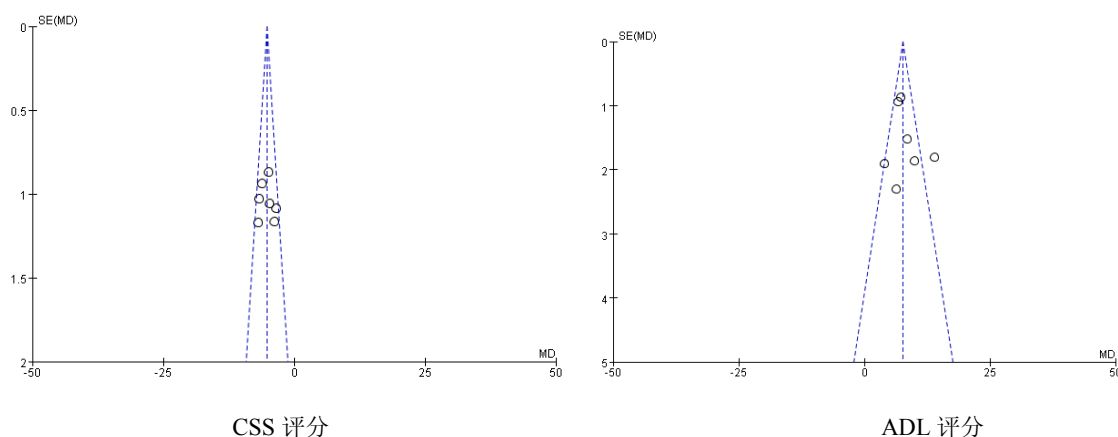
图5 两组 S-100 $\beta$  蛋白水平的 Meta 分析森林图Fig. 5 Meta-analysis of forest plots for S-100 $\beta$  protein levels between two groups

图6 CSS评分和ADL评分倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of CSS scores and ADL scores

价工具,能帮助医生评估患者神经功能缺损严重程度、预测预后及指导医师临床医疗活动,是一种最直接、最简便的评价工具<sup>[17]</sup>。本文中纳入7篇文献共597例病例,提示丁苯酞联合依达拉奉改善急性脑梗死患者的神经功能缺损程度大于对照组( $P < 0.01$ ),支持丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者的益处,同时7篇文献的同质性较好,故结果准确可靠。

ADL评分是评价一个人为了满足日常生活的需要所进行的必要活动,包括自理活动和功能性移动,主要了解患者的身体功能,家庭状况和社会活动等,用于评估患者障碍程度与正常标准的差距,为制定康复治疗方案和评估康复治疗效果的依据<sup>[18]</sup>。本文中纳入7篇文献共593例病例资料,由于各研究间存在异质性( $I^2=69\%$ ),采用随机效应模型进行Meta-分析,结果同样提示丁苯酞联合依达拉奉改善急性脑梗死患者的独立生活能力程度大于对照组( $P < 0.01$ )。亚组分析发现对照组药物不同是导致异质性的原因,产生异质性可能由于不同研究者或受试者对正常日常生活的标准不同而引起的。

### 3.2 对急性脑梗死患者NSE水平、SOD水平和S-100 $\beta$ 蛋白的影响

目前认为自由基增多为脑缺血后氧自由基增多是导致急性脑梗死患者脑损伤加重、病情进展的主要原因之一,缺血期花生四烯酸在脑组织的代谢加速,导致了自由基生成的增加,自由基通过对膜磷脂中不饱和脂肪酸的过氧化而导致细胞膜的损伤,引起缺血性脑损伤,表现为神经元死亡和脑水肿<sup>[19]</sup>。SOD是氧自由基和抗氧化自由基的主要代表,可反映人体内的氧化和抗氧化水平,在氧自由基清除中发挥着极为重要的作用,阻滞自由基对组织的损害作用<sup>[20]</sup>。NSE是神经元及神经内分泌细胞的一个标志酶,S-100 $\beta$ 蛋白是神经组织蛋白质的一种,当脑组织缺血缺氧时,坏死的神经元胞浆释放出大量NSE和S-100 $\beta$ 蛋白到脑脊液中,并通过损伤的血脑屏障进入血液,因此血液中的NSE升高和S-100 $\beta$ 蛋白可作为中枢神经系统损伤比较特异和敏感的标志物<sup>[3]</sup>。赵璐等<sup>[21]</sup>报道血清NSE质量浓度与梗死面积、与发病90天后独立生活质量评分及病情恶化情况均呈正相关。因此,NSE、SOD和

S-100 $\beta$  蛋白指标是全面评价丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床疗效及估计预后的重要参数。

本文分别有4篇文献352例资料和5篇文献418例资料提示提示丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者的NSE下降程度大于对照组和SOD增加程度大于对照组(均 $P<0.01$ ),且两项指标各研究间均为同质性,说明研究结果准确可靠;2篇文献144例资料间存在异质性( $I^2=98\%$ ),采用随机效应模型进行Meta-分析,同样提示提示丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者的S-100 $\beta$ 蛋白下降程度大于对照组( $P<0.01$ ),由于仅纳入2篇文献,无法进行亚组分析,产生异质性可能是由于监测方法或仪器不一致导致。

### 3.3 本研究的局限性

但本研究仍存在某些局限,如纳入研究质量不高,分配隐藏和盲法是高质量研究的关键,11篇文献均未描述是否采用分配隐藏和盲法,提示国内的临床试验中还未被普遍重视,因此不排除人为因素剔除掉某些阴性结果;此外,所有随机对照研究样本量较小,易导致各研究间存在异质性;远期随访的因急性脑梗死再次住院率和病死率是评价临床疗效的主要指标,本文纳入11篇文献均未进行远期随访,故远期疗效无法评估。因此需要更大样本、多中心、高质量的随机对照研究进一步验证。

综上,基于当前证据,说明丁苯酞联合依达拉奉能有效改善急性脑梗死患者的神经功能缺损、提高日常生活能力、降低NSE和S-100 $\beta$ 蛋白水平、提高SOD水平,但其对远期疗效尚需进一步研究。

### 参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 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.

[2] 杨媛媛, 姚辉, 孙玉坤, 等. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床疗效的Meta分析[J]. 中国当代医药, 2015, 6(32): 4-7.

[3] 郑立冲, 王协锋. 急性脑梗死患者早期血清NSE、NO、SOD、LPO水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 54(41): 75-76.

[4] 齐英斌, 许卓, 李丽, 等. 急性脑梗死患者血清中NSE与S-100 $\beta$ 蛋白的表达情况及其与脑损伤严重程度的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 19(12): 2024-2026.

[5] Rafael B, Agustin A, Diego R, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute

variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 35(3): 609-615.

[6] 严秋凤, 谢宁. 丁苯酞胶囊对急性脑梗死患者血清SOD、NSE的影响[J]. 中南药学, 2017, 15(4): 535-537.

[7] 刘运平, 曹妍, 赵现, 等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性脑梗死患者对血清MDA水平和SOD活力的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(23): 3561-3563.

[8] 姚涛, 胡丹, 湛彦强. 依达拉奉联合丁苯酞软胶囊对早期急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶、一氧化氮和超氧化物歧化酶水平的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(2): 111-113.

[9] 张小波. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(7): 1200-1204.

[10] 朱远群, 谭双全, 阮海林. 丁苯酞软胶囊联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 广东医学, 2010, 31(12): 1607-1609.

[11] 王慧娟, 刘运平, 曹妍, 等. 丁苯酞氯化钠联合依达拉奉治疗急性期脑梗死患者对神经功能缺损评分和日常生活活动能力的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(21): 3255-3257.

[12] 程冉冉, 李焰, 周燕, 等. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清SOD、MDA的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 2974-2975.

[13] 程冉冉, 刘凤丽, 左慧敏, 等. 丁苯酞联合依达拉奉对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和S-100 $\beta$ 的影响及疗效评定[J]. 实用老年学, 2016, 30(2): 118-120.

[14] 蒋娟莉, 张建. 急性脑梗死介入治疗后应用丁苯酞联合依达拉奉改善神经功能恢复的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1884-1887.

[15] 陈庆友, 张艳蕉, 于熙莹. 丁苯酞联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(16): 1453-1455.

[16] 高星乐, 陈力宇, 孙乐球, 等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1569-1571.

[17] 陶子荣. 我国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准信度、效度及敏感度的评价[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(3): 283-285.

[18] 贺楚梅, 乐汉娥, 戢秋明. 日常生活能力评定量表在精神科病房分级护理管理中的应用研究[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 53(6): 1052-1054.

[19] Takabaiake Y, Uno E, Wakamatsu K, et al. The clinical effect of combination therapy with edaravone and sodium ozagrel for acute cerebral infarction [J]. No To Shinkei, 2003, 55(7): 589-593.

[20] 刘春燕, 花爱辉, 李嘉民, 等. 自由基损伤在急性脑梗死合并代谢综合征发病中的作用[J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 2206-2207.

[21] 赵路, 韩冬, 冯娟. 急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶质量浓度与病情及预后关系研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(5): 484-487.