

注射用丹参多酚酸联合丁苯酞氯化钠注射液对脑缺血再灌注大鼠的治疗作用研究

蔡金勇¹, 许 晴², 原 景³, 杜 韩³, 张燕欣^{4,5}, 李 智^{4,5}, 鞠爱春^{4,5}, 万梅绪^{4,5*}, 李德坤^{4,5*}

1. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

2. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091

3. 天津中医药大学, 天津 300193

4. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

5. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘 要: 目的 采用大鼠大脑中动脉阻塞/再灌注 (MCAO/R) 模型考察注射用丹参多酚酸 (SAFI) 与丁苯酞氯化钠注射液 (BSCI) 联合使用对脑缺血再灌注大鼠的治疗作用。方法 构建大鼠 MCAO/R 模型, 术后 24 h 根据神经功能缺损评分将大鼠平均分为: 模型组、SAFI (11.52 mg/kg, 每天给药1次) 组、BSCI (8.86 mL/kg, 以丁苯酞计为2.22 mg/kg, 每天给药2次) 组、SAFI (11.52 mg/kg, 每天给药1次) + BSCI (2.22 mg/kg, 每天给药2次) 组, 每组20只。各组大鼠均于分组后立即尾 iv 给药, 连续给药14 d。给药体积均为10 mL/kg, 假手术组和模型组给予0.9%的氯化钠注射液。考察给药后各组大鼠神经功能缺损评分; ELISA 法检测缺血半脑组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 的含量; TTC 染色检测脑梗死面积; HE 染色观察脑组织病理变化。结果 与给药前及模型组比较, SAFI 和 SAFI+BSCI 组神经功能缺损评分显著降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 3 个给药组大鼠脑组织 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平均显著降低, SOD 水平显著升高 ($P < 0.05, 0.01$); 3 个给药组的大鼠脑梗死面积均显著减小 ($P < 0.01, 0.001$), 其中 SAFI+BSCI 组的梗死面积最小; 3 个给药组脑组织和细胞坏死的现象均减轻, 其中 SAFI 和 SAFI+BSCI 组表现出更少的炎性浸润和瘀血现象。结论 SAFI、BSCI 和 SAFI+BSCI 均能显著改善缺血性脑卒中大鼠的神经损伤, SAFI 和 BSCI 联用有一定的药效协同作用。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 丁苯酞氯化钠注射液; 联合用药; 大脑中动脉阻塞/再灌注; 神经功能缺损评分; 梗死面积

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 11-2365-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.010

Therapeutic effect of Salvianolic Acid for Injection combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection on ischemic stroke rats

CAI Jingyong¹, XU Qing², YUAN Jing³, DU Han³, ZHANG Yanxin^{4,5}, LI Zhi^{4,5}, JU Aichun^{4,5}, WAN Meixu^{4,5}, LI Dekun^{4,5}

1. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Hebei college of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

4. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

5. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To investigate the synergistic effect of Salvianolic Acid for Injection (SAFI) combined with Butylphthalide and Sodium Chloride Injection (butylphthalide) by middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R) model. **Methods** The rat MCAO/R model was established, and 24 h after surgery, the rats were divided into: model group, SAFI (11.52 mg/kg, once a day) group, BSCI (2.22 mg/kg, twice a day) group, SAFI (11.52 mg/kg, once a day) + BSCI (2.22 mg/kg, twice a day) group, 20 in each

收稿日期: 2021-10-01

第一作者: 蔡金勇, 男, 中级经济师, 主要从事中药生产和质量管理研究。E-mail: mikecai@tasly.com

*共同通信作者: 万梅绪 (1981—), 高级工程师, 主要从事中药注射剂安全性再评价、中药药理药效研究。Tel: 02284498197 E-mail: wanmx@tasly.com

李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

group. Rats in all groups were given tail-IV medication immediately after grouping for 14 consecutive days. The volume of administration was 10 mL/kg, and the sham operation group and model group were given 0.9% sodium chloride injection. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor - α (TNF- α) and superoxide dismutase (SOD) in ischemic cerebral tissue were determined by ELISA and neurological deficit score after administration. The area of cerebral infarction was detected by TTC staining. HE staining was used to observe the pathological changes of brain tissue. **Results** Compared with the same group before administration and model group, neurological deficit score in SAFI and SAFI + BSCI groups was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with model group, the levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in brain tissue of rats in three drug treatment groups were significantly decreased, while SOD level was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$). The cerebral infarction area of rats in the three drug administration groups was significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$), and the SAFI+BSCI group had the smallest infarct area. Tissue and cell necrosis were reduced in all three groups, and the SAFI and SAFI+BSCI groups showed less inflammatory infiltration and congestion. **Conclusion** SAFI, BSCI and SAFI + BSCI can significantly improve nerve injury in ischemic stroke rats. The combination of SAFI and BSCI has better efficacy.

Key words: Salvianolic Acid for Injection; Butylphthalide and Sodium Chloride Injection; combination; middle cerebral artery occlusion/reperfusion; neurological function score; infarction area

脑卒中(cerebral stroke)又称“中风”,是指由于血液循环障碍而引起脑组织损伤的一种疾病,具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点^[1]。大约80%的卒中本质上是缺血性的,由于大脑大动脉或其分支的血栓栓塞性闭塞所致^[2]。缺血性脑卒中的发病率占卒中总数60%~70%,因此对于缺血性脑血管疾病的研究和治疗是一项重要且艰巨的任务^[3-4]。

丁苯酞氯化钠注射液(Butylphthalide and Sodium Chloride Injection, BSCI)可以阻断缺血性脑卒中的急性发病所导致神经损伤的多种病理过程,且临床实际使用中常与多种中药注射液(如脑栓通注射液、银杏内酯注射液和血栓通注射液等)合用共同治疗缺血性脑卒中^[5-8]。注射用丹参多酚酸(Salvianolic Acid for Injection, SAFI)是天津天士力之骄药业有限公司采用现代工艺提取分离丹参水溶酚酸类成分制备而成的新一代冻干粉针剂,临床多在急性脑梗死、进展性脑梗死以及卒中后意识障碍等病症的治疗过程中发挥较好的疗效^[9-11],发挥抗血小板聚集、抗炎、抗氧化应激、神经营养和保护作用^[12-13]。

大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)及其分支是人类缺血性卒中中最常见的脑血管,约占梗死的70%,大鼠大脑中动脉阻塞/再灌注(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R)模型^[14]通过机械性阻断MCA处的血供来建立缺血模型,被普遍认为是局灶性脑缺血的标准动物模型,也是研究脑卒中的经典动物模型^[15],具有重现性好、不需要开颅、易于控制缺血和再灌注过程时间等优点。

本研究采用MCAO/R模型,从神经功能评分、生化指标变化和病理指标等方面考察SAFI、BSCI及二者联合使用对缺血再灌注损伤大鼠的治疗作用。

1 材料

1.1 药品和主要试剂

SAFI(每支装0.13 g,含丹参多酚酸100 mg,批号20190401),天津天士力之骄药业有限公司;BSCI(100 mL/瓶,含丁苯酞25 mg,批号61820081130),石药集团恩必普药业有限公司;注射用青霉素钠,生产批号0161909408,中诺药业(石家庄)有限公司;0.9%氯化钠注射液(批号1612193402),石家庄四药有限公司;水合氯醛,天津市科密欧化学试剂有限公司;大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和超氧化物歧化酶(SOD)ELISA试剂盒,均购自酶联生物。

1.2 主要仪器

电子天平(T1000,常熟市双杰测试仪器厂);可调高速匀浆机(FSH-2,常州荣华仪器有限公司);高速冷冻离心机(ST16R, Thermo Fisher 公司,美国);-80 °C低温冰箱(902-ULTS, Hermo Fisher 公司,美国);多功能酶标仪(TECAN公司);全自动脱水机(ASP300, Leica 公司,德国);包埋机(EG1150 H, Leica 公司,德国);轮转式切片机(RM2235, Leica 公司,德国);烤片机(HI1220, Leica 公司,德国)。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠140只,雄性,体质量180~200 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006。

动物饲养于屏障系统,环境条件符合中国国家标准《实验动物环境及设施》(GB 14925-2001),温度20~26℃,湿度40%~70%,光照:12 h明、12 h暗,通风≥15次/h全新风,动物饮用1T/h型多重微孔滤膜过滤系统制备的无菌水(四级过滤紫外灭菌)。每天为动物提供足够的饲料和饮用水。饮水瓶每天更换1次,动物饲养笼垫料每周更换2次,特殊情况随时更换,饲养笼具每周更换1次。食用鼠SPF繁殖料,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

2 方法

2.1 MCAO/R大鼠模型的制备

取检疫合格并适应性喂养1周后的大鼠,体重控制在220~240 g。20只作为假手术组,另外120只用于MCAO/R造模。所有大鼠均于术前禁食12 h,使用2%异氟烷、95%氧气、5%二氧化碳组成混合气体进行麻醉,并使其体温维持在(37.0±0.5)℃。实验前将手术器械、线栓等实验用品使用碘伏进行消毒,参照胡志斌等^[15]建立的MCAO/R模型制备方法进行操作,大鼠头部备皮、消毒、固定光纤,分离血管,线栓插入1 h后拔出,实现再灌注。假手术组大鼠只进行血管分离术,不进行线栓插入。每只大鼠均于手术完成后即开始im青霉素钠溶液,连续3 d,防止术后感染。

2.2 动物分组及给药

术后24 h对大鼠进行神经功能缺损评分,评分≥1者即可入组,评分参考Zea-Longa法进行,采用单盲法(即观察者不知实验分组),诱导标准:0分:无神经功能缺损症状,肢体功能无明显异常症状;1分:轻微神经功能缺损,眯眼,提尾时可见病灶对侧前肢不能完全伸直;2分:中度神经功能缺损,提尾时可见病灶对侧前肢屈曲;3分:重度神经功能缺损,行走时轻度向偏瘫侧转大圈;4分:转小圈不能自发行走,或向对侧跌倒,或意识水平下降。

本实验造模后成活大鼠共计86只,其中6只评分为0分舍弃,最终造模成功(神经功能评分为1~4分)大鼠共计80只,按照神经功能缺损评分平均分为:模型组、SAFI(11.52 mg/kg,每天给药1次,为临床等效剂量)组、BSCI(8.86 mL/kg,以丁苯酞计为2.22 mg/kg,每天给药2次,为临床等效剂量)组、SAFI(11.52 mg/kg,每天给药1次)+BSCI(2.22 mg/kg,每天给药2次)组,每组20只。各组大鼠均于分组后立即尾iv给药,连续给药14 d。给药体积均为10 mL/kg,假手术组和模型组给予0.9%氯化钠注射液。0.9%的氯化钠注射液和SAFI于每日12:00—13:

00时给药,BSCI于8:00—9:00时和16:00—17:00时给药。

2.3 指标检测

2.3.1 神经功能缺损评分 末次给药后,按照单盲法对各组大鼠进行神经功能缺损评分。评分标准同“2.2”项下要求。

2.3.2 生化指标检测 末次神经功能缺损评分后,断头处死大鼠,打开颅骨,取出完整大脑。将缺血半脑切下并称质量,按照1:10的比例加入预冷的生理盐水,在匀浆机上冰浴匀浆5次,每次2 min。匀浆液4℃,3 000 r/min离心15 min,取上清用于脑组织生化指标检测。采用ELISA法检测IL-1β、IL-6、TNF-α和SOD的含量,具体检测步骤参考各试剂盒的说明书,每1项检测开始前均设置1次预实验以确定脑匀浆的最佳检测范围。

2.3.3 TTC染色检测脑梗死面积 末次神经功能缺损评分后,每组取6只大鼠断头处死,打开颅骨,取出完整大脑置于-20℃冰箱中冷冻约40 min,待硬度适中时取出,从前至后依次行2 mm厚冠状面切片,同一个体的脑片放置于一个平皿中。将2% TTC染液倒入平皿中,使得脑片下半部分能够浸入染液中,37℃恒温孵育15 min,之后翻面继续孵育15 min,回收2% TTC染液。用组织冲洗应用液洗去组织表面多余的染色液,立即拍照,拍照应固定使用同一设备和同一拍照位置。脑组织未缺血的正常侧呈鲜红色,梗死区呈苍白色。利用Image J图像分析软件测定脑梗死面积。

2.3.4 病理指标检测 末次神经功能缺损评分后,断头处死大鼠,打开颅骨,取出完整大脑置于10%甲醛中固定,固定至少1周后取视交叉后3 mm处冠状切取脑组织块进行石蜡切片的制备。后续进行常规HE病理切片制作,在光学显微镜下读片,拍照并保存,进行形态学分析。

2.4 统计学方法

实验数据均在GraphPad Prism 8.0.1上进行统计学分析与作图,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,服从正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析,各组与模型组比较,若方差齐则采用普通单因素方差分析及Dunnett法,若方差不齐则采用Brown-Forsythe and Welch单因素方差分析及Dunnett T3法;两组间的比较采用非配对t检验法。

3 结果

3.1 神经功能缺损评分

如表1所示,入组时(给药前),各组间神经功能

表1 各治疗组大鼠神经功能缺损评分比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Comparison of neurological deficit scores of rats in each treatment group ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	神经功能缺损评分	
		给药前	给药后
模型	—	2.78±0.59	2.61±0.59
SAFI	11.52	2.79±0.60	1.80±0.52 [*]
BSCI	2.22	2.82±0.61	2.15±0.60
SAFI+BSCI	11.52+2.22	2.78±0.58	1.78±0.49 [*]

与同组给药前比较:^{*} $P<0.05$;与模型组比较:[#] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs model group

缺损评分无显著性差异;给药后,模型组和BSCI组神经功能缺损评分无明显降低,与给药前及模型组比较,SAFI和SAFI+BSCI组神经功能缺损评分显著降低($P<0.05$)。结果表明,SAFI和SAFI+BSCI在改善神经功能评分方面优于BSCI。

3.2 各组大鼠生化指标检测结果

如表2所示,与假手术比较,模型组SOD水平显著降低,IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平均显著升高($P<0.01$ 、 0.001),说明缺血再灌注损伤的病灶区域存在严重的炎症反应;与模型组比较,SAFI、BSCI及SAFI+BSCI组IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平均显著

降低,SOD水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。

3.3 TTC染色结果

TTC染色结果显示,假手术组大鼠脑组织呈红色,未出现梗死;模型组和各给药组均出现不同程度的梗死,模型组最明显(图1)。与模型组比较,3个给药组的大鼠脑梗死面积均显著减小($P<0.01$ 、 0.001),其中SAFI+BSCI组的梗死面积最小,效果最好($P<0.001$)。结果见表3。

3.4 脑组织HE染色结果

神经元的结构变化是反映缺血脑组织损伤与修复最直观的指标之一。HE染色结果显示,假手术组脑组织细胞结构完整,形态正常,排列整齐,间隙致密无水肿,组织染色均匀,细胞核清晰可见;模型组可见血管扩张淤血、神经细胞水肿以及大量炎性细胞浸润、神经细胞溶解坏死等现象;而SAFI、BSCI及SAFI+BSCI组的组织和细胞形态均趋于正常,与模型组比较,组织和细胞坏死的现象均减轻,其中SAFI和SAFI+BSCI组表现出更少的炎性浸润和瘀血现象,见图2。

4 讨论

缺血性脑卒中,是脑卒中中最常见的类型,常产生一系列神经缺损症状,如神经系统缺血和缺氧

表2 各治疗组大鼠脑组织生化指标检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Results of biochemical indexes in brain tissue of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mg ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mg ⁻¹)	TNF- α /(pg·mg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)
假手术	—	29.55±2.02	8.54±1.09	75.98±2.60	70.55±4.44
模型	—	71.19±4.53 ^{**}	36.50±5.05 ^{**}	212.47±6.42 ^{***}	18.20±0.85 ^{**}
SAFI	11.52	43.43±3.44 [#]	14.17±2.88 [#]	82.01±9.65 [#]	39.02±2.44 [#]
BSCI	2.22	49.77±1.97 [#]	18.41±3.64 [#]	131.70±6.50 [#]	35.99±2.81 [#]
SAFI+BSCI	11.52+2.22	39.34±2.59 [#]	16.80±2.69 [#]	91.54±7.01 [#]	37.02±4.84 [#]

与假手术组比较:^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs sham group; [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

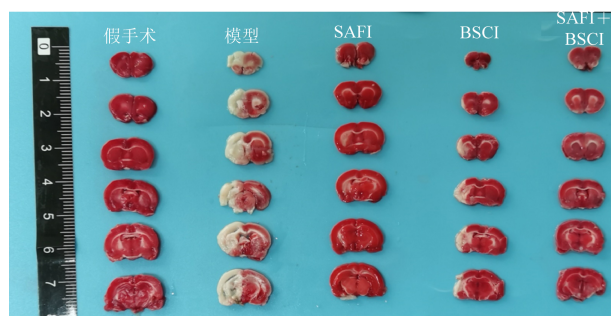


图1 各组大鼠脑梗死结果

Fig. 1 Results of cerebral infarction in rats in each group

表3 各组MCAO大鼠脑梗死面积结果($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Results of cerebral infarction area in MCAO rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑梗死面积/mm ²
假手术	—	0
模型	—	63.10±21.76
SAFI	11.52	21.30±6.76 ^{##}
BSCI	2.22	24.44±12.16 ^{##}
SAFI+BSCI	11.52+2.22	11.29±0.84 ^{###}

与模型组比较:^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$

^{##} $P<0.01$ ^{###} $P<0.001$ vs model group

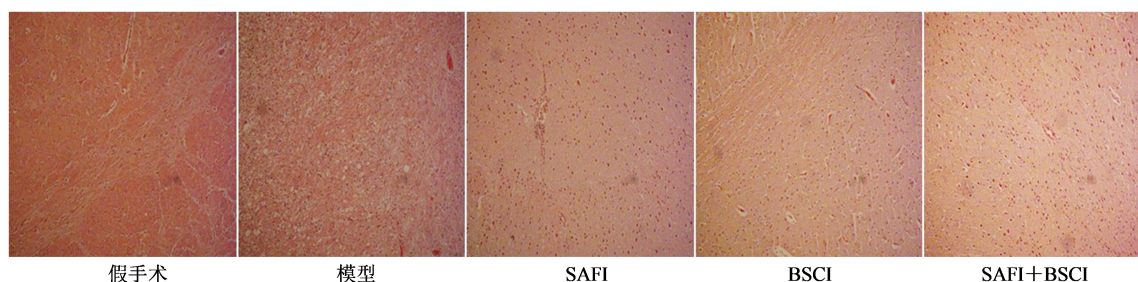


图2 各组大鼠脑组织的病理学观察(×100)

Fig. 2 Observation of brain tissue of rats in each group(×100)

性的坏死、脑水肿、炎症反应等,重者出现意识丧失,是病人致残和致死的主要原因^[16]。有研究报道,大鼠血清中炎症因子(如IL-6、IL-1 β 和TNF- α)在脑缺血再灌注损伤炎症反应中扮演着重要角色,脑卒中后炎症因子水平升高对脑组织进一步损伤;同时脑缺血发作时,脑细胞生物氧化功能发生异常,产生大量自由基,而自由基扩散进入血液,氧化损伤组织、细胞和生物分子,产生大量的脂质过氧化物;SOD主要功能在于促进机体的氧化以及抗氧化作用平衡,同时可以保护脑内的细胞不受损伤^[17]。

中医学理论将脑梗死纳入“卒中”“中风”等范畴中,认为血清瘀滞、脉络不通等是导致该病的主要病机,治疗的根本在于活血化瘀^[18]。SAFI功效主治为活血通络,与中医对卒中的病机治疗机理一致,对缺血性脑损伤具有抗炎、抗氧化应激、神经营养、再生和保护的作用,能够减轻心肌缺血损伤,临床上主要用于轻中度的脑梗死(卒中)恢复期瘀血阻络证的治疗,其中涉及到的抗炎和氧化应激因子主要有减少IL-1 β 、IL-6表达,降低丙二醛(MDA)、乳酸(LA)和TNF- α 的含量,提高IL-10、SOD、谷胱甘肽(GSH)水平和ATP含量,从而达到增强线粒体酶活性,减弱微循环紊乱和神经损伤,起到缺血再灌注损伤的保护作用^[19];而BSCI是目前脑卒中治疗的常用化药注射剂,研究表明BSCI单独给药可以从多方面改善急性脑梗死,如重构脑缺血区微循环、抑制神经细胞凋亡、保护线粒体、清除自由基、抗血小板聚集、抑制血栓形成、降低炎症反应和保护血管内皮细胞等,具有显著抑制炎症和改善神经系统症状方面的功效,从而减轻急性脑梗死神经细胞损伤和改善神经功能缺损和预后^[20];在联合用药中,BSCI同依达拉奉^[21]、尤瑞克林^[22]、他汀^[23]、合氯吡格雷/阿司匹林^[24]、SAFI^[25]联合用药均有文献报道。

BSCI联合SAFI治疗脑梗死临床效果较好^[25],

本研究采用MCAO/R缺血性脑卒中大鼠模型,在BSCI治疗基础上加用SAFI,从神经功能评分、抗炎和抗氧化应激指标(IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和SOD)以及梗死面积等病理指标3方面考察单独给药和联合用药后的疗效对比,结果发现二者联用,较BSCI单独给药,上述指标均得到更大改善,疗效更加确切。结果表明,BSCI与SAFI联合使用,能够充分发挥改善机体代谢、降低炎症反应,降低神经损伤的功能,从而发挥更好的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 辛美莹. 基于AMPK/mTOR/ULK1通路探讨自噬在缺血性脑损伤中的作用及丹酚酸B的神经保护机制[D]. 长春: 吉林大学, 2020: 1-2.
Xin M Y. Protection of autophagy in ischemic brain injury and the neuroprotective mechanism of salvianolic acid B base on AMPK/Mtor/ulk1 pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2020: 1-2.
- [2] Fluri F, Schuhmann M K, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3445-3454.
- [3] 梁旭玲, 邓莉, 梁泉燕, 等. 多肽类药物防治缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 446-451.
Liang X L, DENG L, Liang Q Y, et al. Progress of polypeptide drugs in the prevention and treatment of ischemic stroke [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2020, 36 (3): 446-451.
- [4] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China [J]. Circulation, 2017, 135 (8): 759.
- [5] 王欢欢. 银杏内酯注射液与丁苯酞氯化钠注射液分别联合依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的对比观察 [J]. 江西医药, 2021, 56(4): 500-502.
Wang H H. Comparison of Ginkgolide Injection and Butylphthalide Sodium Chloride Injection combined with

- edaravone in treatment of acute ischemic stroke [J]. Jiangxi Med J, 2021, 56(4): 500-502.
- [6] 符青, 林雪娟, 张纯萍, 等. 脑栓通联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 553-556, 595.
Fu Q, Lin X J, Zhang C P, et al. Analysis of clinical value of naoshuantong combined with Butylphthalide in the treatment of ischemic stroke [J]. Prog Mod Biomed, 2021, 21(3): 553-556, 595.
- [7] 马献华. 血栓通注射液配合丁苯酞对老年急性脑梗死患者凝血功能与神经功能的影响分析 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(8): 123-125.
MA X H. Effect of Xueshuantong injection combined with Butylphthalide on coagulation function and neurological function in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Chin Pract Med, 2021, 16(8): 123-125.
- [8] 王哲义, 孙悻泽, 张媛凤, 等. 清热活血类中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1706-1718.
Wang Z Y, Sun Y Z, Zhang Y F, et al. Effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction of blood stasis type and its influence on ischemic penumbra [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(6): 1706-1718.
- [8] 刘良敏, 李林, 张慧永, 等. 注射用丹参多酚酸治疗血瘀型急性脑梗死的疗效及对缺血半暗带的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1623-1626.
Liu L M, Li L, Zhang H Y, et al. Effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction of blood stasis type and its influence on ischemic penumbra [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1623-1626.
- [9] 刘银芳, 曹心慧, 张晓曼, 等. 注射用丹参多酚酸联合替罗非班对急性进展性脑梗死患者 NIHSS 评分和 mRS 评分的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1635-1640.
Liu Y F, Cao X H, Zhang X M, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection combined with tirofiban on NIHSS and mRS scores in patients with acute progressive cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1635-1640.
- [10] 梁佳威, 勾向博, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸及其有效成分在卒中后抑郁及意识障碍中的脑保护作用 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1489-1495.
Liang J W, Gou X B, Wan M X, et al. Beneficial effects of Salvianolic Acids for Injection and effective components on post-stroke depression and cognitive impairment [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1489-1495.
- [11] 周岩. 注射用丹参多酚酸药物相互作用及抗氧化应激机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017: 30-45.
- Zhou Y. Drug-drug interaction and the anti-oxidative stress mechanism of Salvianolic Acid for Injection [D]. Tianjin: Tianjin Medical Sciences University, 2017: 30-45.
- [12] 高爱民, 王宁, 任翠剑, 等. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死老年患者神经功能保护作用及 ET-1 水平影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(6): 122-125.
Gao A M, Wang N, Ren C J, et al. The protective effect of Salvianolic acid on nerve function and its influence on ET-1 level in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Chin Med Rep, 2019, 16(6): 122-125.
- [13] 黄硕, 张海林, 张树泉, 等. 光化学法大鼠脑梗死模型的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(5): 610-612.
Huang S, Zhang H L, Zhang S Q, et al. Research progress of photochemical cerebral infarction model in rats [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovasc Dis, 2015, 13(5): 610-612.
- [14] 胡志斌, 黄纓, 丁玉强. 脑缺血动物模型的制备及评估进展 [J]. 实验动物与比较医学, 2021, 41(4): 271-283.
Hu Z B, Huang Y, Ding Y Q. Construction and evaluation of animal models for cerebral ischemia [J]. Anim Compar Med, 2021, 41(4): 271-283.
- [15] 李春, 赵高峰, 薛文华, 等. 二十碳五烯酸对急性脑梗死大鼠梗死体积、神经功能及氧化应激-炎症反应的影响 [J]. 郑州大学学报, 2021, 16(6): 475-479.
Li C, Zhao G F, Xue W H, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on the infarction volume, neurofunction and oxidative stress-inflammation response in acute cerebral infarction rats [J]. J Zhengzhou Univ, 2021, 16(6): 475-479.
- [16] McCann S K, Cramond F, Macleod M R, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke: an update [J]. Transl Stroke Res, 2016, 7(5): 395-406.
- [17] 沙碧莹. 探讨血栓通注射液与依达拉奉联合治疗急性脑梗死的临床效果 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(99): 19560-19561.
Sha B Y. To investigate the clinical effect of xueshuantong injection combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction [J]. J Clin Med Literat, 2017, 4(99): 19560-19561.
- [18] 李德坤, 苏智刚, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 353-361.
Li D K, Su Z G, Wan M X, et al. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Salvianolic Acids for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019,

- 42(2): 353-361.
- [19] 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.
- Lou Y Z, Wang T. Clinical research progress of Butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Heilongjiang Med J, 2021, 45(15): 1678-1681.
- [20] 徐国卫, 杨亚红, 常小敬, 等. 丁苯酞治疗大脑中动脉狭窄所致急性脑梗死疗效观察 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 481-483.
- Xu G W, Yang Y H, Chang X J, et al. Clinical effect of butylphthalide for acute cerebral infarction caused by middle cerebral artery stenosis [J]. J Xinxiang Med Univ, 2020, 37(5): 481-483.
- [21] 张 磊, 马 烈, 徐常清. 丁苯酞注射液联合尤瑞克林治疗急性缺血性卒中的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(6): 73-75, 196.
- Zhang L, Ma L, Xu C Q, et al. Evaluation on clinical curative effects and safety of butylphthalide injection combined with urinary kallidinogenase in treatment of acute ischemic stroke [J]. China Med Pharm, 2020, 10(6): 73-75, 196.
- [22] 张葆华. 丁苯酞联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者神经功能及血液流变学指标的影响 [J]. 医疗装备, 2020, 33(10): 110-112.
- Zhang B H. Effects of butylphthalide combined with atorvastatin on neurological function and hemorheological indexes in patients with acute cerebral infarction [J]. Med Equip, 2020, 33(10): 110-112.
- [23] 于兰兰, 刘 飞, 赵素芹, 等. 丁苯酞联合双抗血小板治疗对急性分水岭脑梗死近期神经功能、日常生活能力的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(10): 1511-1514.
- Yu L L, Liu F, Zhao S Q, et al. Influence of butylphthalide combined with dual antiplatelet therapy on short-term neurological function and daily living ability in patients with acute cerebral watershed infarction [J]. Hebei Med J, 2020, 42(10): 1511-1514.
- [24] 尚雨露, 高向宇. 注射用丹参多酚酸联合丁苯酞注射液治疗脑梗死的效果及对神经功能恢复、氧化应激指标的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(6): 542-543.
- Shang Y L, Gao X Y. salvianolic acid for injection combined with butylphthalide injection on cerebral infarction and its influence on nerve function recovery and oxidative stress indexes [J]. Harbin Med J, 2019, 39(6): 542-543.

【责任编辑 兰新新】