

【循证研究】

注射用丹参多酚酸联合化学药治疗急性脑梗死的系统评价

苏小琴^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 李德坤^{1,2}, 张磊^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 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 系统评价注射用丹参多酚酸联合化学药治疗急性脑梗死的有效性和安全性。方法 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wangfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、美国生物医学期刊文献数据库(PubMed)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、循证医学图书馆(The Cochrane Library)、美国引文数据库(Web of Science)等, 检索时间从建库至2021年5月31日, 全面收集注射用丹参多酚酸联合化学药治疗急性脑梗死的临床随机对照试验(RCT), 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入34项RCTs, 总样本量为3 401例, 试验组1 705例、对照组1 696例。Meta分析结果显示, 在化学药常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死能提高临床有效率[RR=1.29, 95%CI(1.24, 1.35)]、降低美国国立卫生研究院卒中量表评分[MD=-2.97, 95%CI(-3.74, -2.19)]、提高日常生活能力量表评分[MD=12.60, 95%CI(10.10, 15.09)], 改善蒙特利尔认知评估量表评分[MD=2.41, 95%CI(2.03, 2.79)], 降低C反应蛋白[SMD=-1.71, 95%CI(-2.23, -1.19)], 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.000\ 01$); 共有24项研究报道了不良反应, 其中11项研究报告未出现不良反应, 两组不良反应发生率差异无统计学意义。结论 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死具有提高临床有效率, 促进神经功能恢复, 提高日常生活行为能力, 并可改善卒中后认知功能, 值得临床推广使用。上述研究仍需多中心、大样本及双盲的RCT试验进一步证实。

关键词: 注射用丹参多酚酸; 急性脑梗死; 随机对照试验; 系统评价

中图分类号: R972, R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)11-2505-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.034

Systematic evaluation of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) combined with chemical drugs in treatment of acute cerebral infarction

SU Xiaoqin^{1,2}, JU Aichun^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, ZHANG Lei^{1,2}

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

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

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) combined with western medicine in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Databases including CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science were searched to collect randomized controlled trials (RCT) of SAFI in the treatment of acute cerebral infarction from the date of establishment to May 31, 2021. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 34 RCTs were included, with a total sample size of 3 401 cases, including 1 705 cases in the experimental group (SAFI combined with chemical drugs) and 1 696 cases in the control group (chemical drugs alone). Meta-analysis showed that compared with control group, SAFI combined with chemical drugs could reduce increase clinical efficiency [RR = 1.29, 95%CI (1.24, 1.35)], reduce NIHSS scores [MD = -2.97, 95%CI (-3.74, -2.19)], improve BI scores [MD = 12.60, 95%CI(10.10,15.09)], improve MOCA scores [MD = 2.41, 95%CI(2.03, 2.79)], and reduce C-reactive protein [SMD = -1.71, 95%CI(-2.23, -1.19)], the difference between two groups were statistically significant ($P < 0.000\ 01$). A total of 24 studies reported adverse reactions, of

收稿日期: 2021-09-24

第一作者: 苏小琴, 女, 工程师, 研究方向为药物相关数据分析与挖掘。Tel: (022)84498199 E-mail: TSL-SUXIAOQIN2015@tasly.com

*通信作者: 张磊, 工程师, 研究方向为中药生产全过程质量控制及智能化系统建设。Tel: (022)26732030 E-mail: zhanglei201312@tasly.com

which 11 studies reported no adverse reactions, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups. **Conclusion** SAFI in the treatment of acute cerebral infarction can improve the clinical effective rate, promote the recovery of neurological function, improve the ability of daily life and behavior, and improve the cognitive function after stroke. It is worthy of clinical promotion. The above research results still need to be verified by more multicenter, large sample and double-blind randomized controlled trials.

Key words: Salvianolic Acids for Injection (SAFI); acute cerebral infarction; randomized controlled trials (RCT); system evaluation

急性脑梗死(急性缺血性脑卒中),是多种原因引起的局部脑组织脑血流突然中断,导致局部脑组织缺氧、缺血,继而发生神经功能受损^[1]。该病具有较高的发病率与致残、致死率,占脑卒中患者的69.6%^[1]。脑梗死的常规治疗包括静脉溶栓、抗血小板、抗凝和神经保护等,中医药在治疗急性脑梗死方面也有一定的应用^[1-3]。注射用丹参多酚酸(SAFI)为天津天士力之骄药业有限公司独家生产的冻干粉针,由多种酚酸类化合物组成,包括丹酚酸B、丹酚酸Y、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D等,采用一体化质控管理体系保障产品质量^[4],对注射用丹参多酚酸上市以来的药理作用、临床应用及安全性评价也有充分的研究^[5]。目前有学者对注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床研究进行归纳总结^[5-6],研究结果表明注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死有较好的疗效。有4项研究^[7-10]从循证医学角度,针对注射用丹参多酚酸联合化学药治疗急性脑梗死的疗效进行系统评价研究。考虑之前研究未严格区分注射用丹参多酚酸和注射用丹参多酚酸盐产品,且未纳入最新发表的文献,笔者采用更严格的文献纳入和排除标准,用Meta分析方法评价注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的有效性 & 安全性,以期临床医生选择更佳的诊疗方案提供帮助。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT),地域不限,语种为中文或英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为急性脑梗死患者,病程、年龄、性别及种族均不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用化学药常规治疗,治疗组在化学药常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸。

1.1.4 结局指标 (1)临床有效率,参考《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[11],以神经功能缺损评分减少作为判定依据;(2)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;(3)日常生活

能力量表(BI)评分;(4)蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分;(5)C-反应蛋白;(6)不良反应。

1.2 文献排除标准

(1)样本量小于30名患者的临床研究;(2)试验组除了注射用丹参多酚酸还使用其他中医药疗法的研究;(3)动物实验、综述等非临床研究文献;(4)无法提取有效数据进行统计分析的临床研究;(5)重复发表的文献。

1.3 检索策略

计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、美国生物医学期刊文献数据库(PubMed)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、循证医学图书馆(The Cochrane Library)、美国引文数据库(Web of Science)等数据库,检索时间从各数据库建库起至2021年5月31日,检索中英文文献。中文检索词为注射用丹参多酚酸、丹参多酚酸、急性脑梗死等,英文检索词为Salvianolic Acids for Injection、salvianolic acids、acute cerebral infarction等,采用主题词和自由词结合的方式,分别检索。

1.4 文献筛选及资料提取

根据文献纳入和排除标准,由两名评价者严格进行文献筛选,按照预先设计的表格提取资料并进行交叉核对。采用Excel 2007制定数据提取表,提取符合标准纳入文献的资料,资料提取表内容包括作者、发表日期、研究对象的基线资料、干预措施、治疗措施、诊断标准、不良反应等信息。若上述过程中存在分歧,由两名评价者讨论解决,必要时将征求第3方意见。

1.5 文献质量评价

按照Cochrane系统评价手册^[12]推荐的文献质量评价标准进行质量评价,从随机分配方法、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚等方面进行文献质量评价。

1.6 统计分析

采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件

进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR),计量资料采用均数差(MD)或标准平均差(SMD),同时给出其95%可信区间(95%CI),当 $P<0.05$ 时认为试验组与对照组结果有明显差异。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验分析,若各研究结果间存在同质性($P>0.1$ 、 $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在异质性($P\leq 0.1$ 、 $I^2\geq 50\%$),则采用随机效应模型进行Meta分析,并采用敏感性分析方法分析异质性来源。当异质性过大时,则只进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入文献基本特征

初步检索相关文献1 035篇,排除484篇重复文献,通过阅读文题与摘要初步纳入103篇,进一步阅读全文排除79篇,最终纳入34篇RCTs^[13-46],共计3 401例患者。对照组1 696例,采用化学药(WM)治疗;试验组1 705例,采用WM+SAFI治疗。所有RCTs均为中文文献,发表年份2014—2020年。34项研究中,所用SAFI的规格均为130 mg/支(含丹参多酚酸100 mg),给药剂量均为130 mg/次、1次/d。纳入文献基本信息见表1。

表1 纳入文献基本信息

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/ 岁	干预措施	疗程/d	结局 指标
		男	女				
宋新军 ^[13]	对照	28	14	55.1±6.2	辛伐他汀20 mg·d ⁻¹ +拜阿司匹林100 mg·d ⁻¹ +营养脑神经药	14	①②⑥
2014	试验	25	17	58.3±5.8	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
许伟 ^[14]	对照	—	—	—	阿司匹林100 mg·d ⁻¹ +阿托伐他汀每次20 mg+依达拉奉每次30 mg, 2次·d ⁻¹	14	②③⑥
2015	试验	—	—	—	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
陈乐 ^[15]	对照	20	12	53.67±10.30	拜阿司匹林100 mg+依达拉奉30 mg, 2次·d ⁻¹	14	①②⑥
2015	试验	21	11	54.23±9.60	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
张凤 ^[16]	对照	42/28		37~79	化学药常规治疗	14	②③④
2015	试验				对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		⑥
李海军 ^[17]	对照	65/35		54.2±7.1	阿司匹林100 mg或波立维75 mg或泰嘉75 mg+胞磷胆碱注射液0.5 g·d ⁻¹	14	①②③
2015	试验				对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		⑥
安文峰 ^[18]	对照	22	18	65.31±9.35	化学药常规治疗	14	①⑤
2016	试验	23	17	65.32±9.34	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
王伟芳 ^[19]	对照	24	16	65.2±3.4	化学药常规治疗	14	①②③
2016	试验	25	15	64.8±3.2	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
李春颖 ^[20]	对照	45	35	59.16±7.29	化学药常规治疗	14	①②
2016	试验	43	37	58.17±8.48	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
王玉娇 ^[21]	对照	20	20	67.73±10.64	化学药常规治疗	14	②③④
2017	试验	19	23	67.12±8.63	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
何国锐 ^[22]	对照	22	17	56.8±6.4	化学药常规治疗	14	①⑥
2018	试验	23	16	57.2±6.2	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
郑明翠 ^[23]	对照	25	18	64.09±10.28	脑苷肌肽+银杏达莫1次·d ⁻¹	14	②③
2018	试验	27	16	64.00±12.06	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
梁慧敏 ^[24]	对照	24	25	64.8±9.0	拜阿司匹林100 mg·d ⁻¹ +阿托伐他汀钙每次20 mg+氨氯地平每次5 mg+阿卡波糖每次100 mg, 3次·d ⁻¹	14	①②
2018	试验	24	25	66.8±9.4	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
张建娥 ^[25]	对照	56	44	58.21±7.64	化学药常规治疗	14	②⑥
2018	试验	54	46	57.54±8.12	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
张晶 ^[26]	对照	24	8	60.69±9.55	化学药常规治疗	10	②
2018	试验	22	12	58.92±10.10	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
高爱民 ^[27]	对照	30	18	71.82±5.38	化学药常规治疗	14	①②
2019(1)	试验	28	20	72.24±5.44	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		

续表1

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/ 岁	干预措施	疗程/d	结局 指标
		男	女				
于晓云 ^[28]	对照	20	26	65.26±7.04	化学药常规治疗	14	①②
2019	试验	21	25	64.17±8.13	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
司肖曼 ^[29]	对照	15	15	63.0±6.7	阿司匹林 100 mg·d ⁻¹ +阿托伐他汀钙每次 20 mg+依达拉奉每次 30 mg, 2次·d ⁻¹	14	②
2019	试验	17	13	64.00±6.09	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
杨明妍 ^[30]	对照	—	—	—	化学药常规治疗	14	①②④
2019	试验	—	—	—	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
项广宇 ^[31]	对照	34	25	62.7±11.4	阿司匹林 150~300 mg·d ⁻¹	14	①⑤⑥
2019	试验	36	23	61.72±10.45	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
谭文刚 ^[32]	对照	28	23	63.22±7.51	化学药常规治疗+胞磷胆碱钠注射液 0.5 g·d ⁻¹ +尤瑞克林 1次·d ⁻¹	14	①②⑥
2019	试验	26	25	62.82±8.05	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
姜亦欣 ^[33]	对照	25	25	64.4±4.6	化学药常规治疗	14	①③⑥
2019	试验	28	22	65.4±5.5	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
杨晓云 ^[34]	对照	22	18	59.43±7.41	阿司匹林 100 mg·d ⁻¹ +瑞舒伐他汀每次 10 mg+依达拉奉每次 30 mg, 2次·d ⁻¹	14	①②③
2019	试验	21	19	59.85±7.33	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		⑤⑥
高爱民 ^[35]	对照	28	22	56.63±6.58	阿司匹林 100~300 mg·d ⁻¹ +阿托伐他汀钙每次 20~40 mg	14	①⑤⑥
2019(2)	试验	29	21	53.23±6.45	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
赵芳芳 ^[36]	对照	38	24	60.31±10.30	化学药常规治疗	14	①②③
2019	试验	35	27	61.12±9.60	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
李 轩 ^[37]	对照	26	24	63.10±7.21	化学药常规治疗	14	①⑥
2020	试验	30	20	61.40±6.82	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
陈曦光 ^[38]	对照	21	19	67.5	阿替普酶 90 mg·d ⁻¹	14	①⑥
2020	试验	27	18	68	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
李鹏飞 ^[39]	对照	27	16	61.29±5.84	化学药常规治疗+阿托伐他汀每次 20 mg, 1次·d ⁻¹	14	①⑥
2020	试验	29	14	60.73±6.57	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
刘银芳 ^[40]	对照	24	17	68.73±9.99	化学药常规治疗+替罗非班	14	②⑥
2020	试验	26	15	66.10±12.92	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
董同忠 ^[41]	对照	23	17	61.73±5.81	化学药常规治疗+依达拉奉每次 30 mg, 2次·d ⁻¹	14	①②
2020	试验	21	19	64.92±4.93	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
葛玉霞 ^[42]	对照	25	18	58.01±3.92	化学药常规治疗	14	①②③
2020	试验	26	17	57.12±4.31	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		⑥
刘欣欣 ^[43]	对照	26	20	57.2±5.5	化学药常规治疗	14	①④
2020	试验	25	21	58.3±5.9	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		
蒋维海 ^[44]	对照	42	58	75.26±5.48	化学药常规治疗	14	①②③
2020	试验	43	57	76.13±5.62	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		⑤⑥
李芳芳 ^[45]	对照	29	22	61.74±6.89	化学药常规治疗	14	①②③
2020	试验	31	20	62.39±8.23	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		④⑤⑥
王 欢 ^[46]	对照	49	52	61.29±4.28	化学药常规治疗+阿司匹林每次 100 mg, 1次·d ⁻¹	14	①②⑥
2020	试验	54	47	63.33±5.63	对照+SAFI 130 mg·d ⁻¹		

—未提及;①-临床有效率;②-NIHSS评分;③-BI评分;④-MOCA评分;⑤-C-反应蛋白;⑥-不良反应

—not noted;①-clinical efficiency;②-NIHSS score;③-BI score;④-MOCA score;⑤-C-reactive protein;⑥-incidence of adverse reactions

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的34项研究中,17项研究^[16, 19, 22-24, 27-28, 30, 37-39, 41-46]详细报道了随机分配方法,

如数字随机法,评为“低风险”,其他均仅提及随机而未作描述,评为“不清楚”;所有研究均未提及是否使用分配隐藏和盲法,评为“不清楚”;所有研究

均无数据缺失,数据完整性方面评为“低风险”;选择性偏倚方面评为“低风险”。纳入研究的偏倚风险评价结果见图1、2。

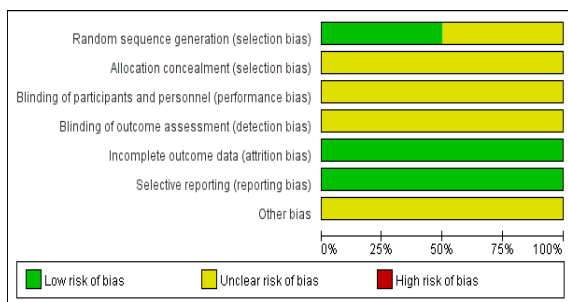


图1 Cochrane偏倚风险图

Fig. 1 Cochrane risk of bias graph

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率 共有26项研究^[13, 15, 17-20, 22, 24, 27-28, 30-39, 41-46]报告了临床有效率,共纳入2 649例患者,其中试验组1 327例、对照组1 322例,各研究间异质性较小($P=0.36, I^2=9\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死的临床有效率高于化学药常规治疗[RR=1.29, 95%CI(1.24, 1.35), $P<0.000\ 01$]。

2.3.2 NIHSS评分 共有25项研究^[13-17, 19-21, 23-30, 32, 34, 36, 40-42, 44-46]报告了NIHSS评分,共纳入2 562例患者,其中试验组1 283例、对照组1 279例,各研究间异质性较高($P<0.000\ 01, I^2=93\%$),故采用随机效应模型进行合并分析,见图4。结果显示:注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死NIHSS评分减少程度大于化学药常规治疗[MD=-2.97, 95%CI(-3.74, -2.19), $P<0.000\ 01$]。鉴于研究结果异质性较高,首先采用敏感性分析,逐一排除纳入文献后,数据异质性并未消除。进而采用亚组分析方法,依据对照组用药的种类、用法用量进行分组讨论,有4项研究^[14-15, 29, 34]明确描述了常规化学药为阿司匹林、他汀和依达拉奉,注射用丹参多酚酸联合此类化学药对NIHSS评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=-1.95, 95%CI(-2.64, -1.26), $I^2=0\%, P<0.000\ 01$];8项研究^[13, 17, 23-24, 32, 40-41, 46]描述了所用常规化学药种类和用法用量,但是所用化学药种类不同,注射用丹参多酚酸联合此类化学药对NIHSS评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=-3.15, 95%CI(-4.23, -2.08), $I^2=84\%, P<0.000\ 1$];13项研究^[16, 19-21, 25-28, 30, 36, 42, 44-45]只是笼统描述为化学药常规,注射用丹参多酚酸联合此类化学



图2 偏倚风险总结

Fig. 2 Bias risk summary

药对NIHSS评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=-3.14, 95%CI(-4.38, -1.90), $I^2=95\%, P<0.000\ 01$]。提示化学药常规治疗基础上,注射用丹

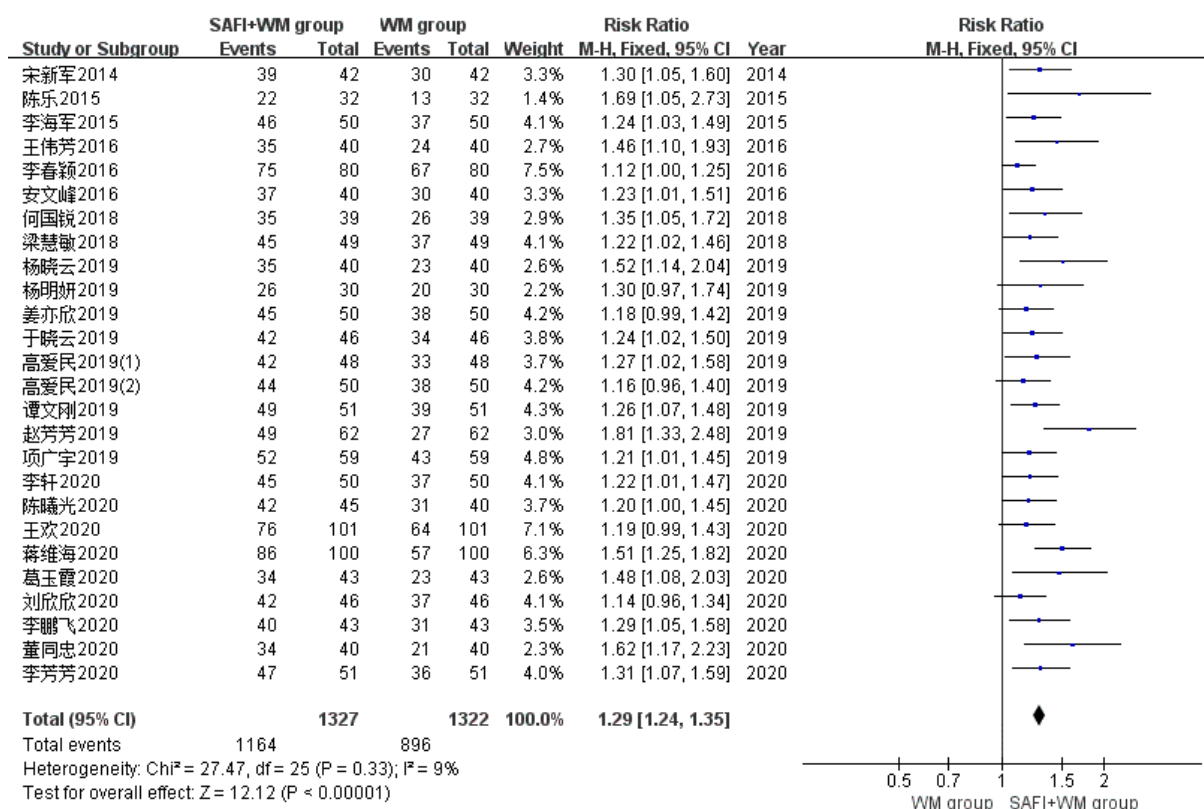


图3 两组临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in clinical efficiency between two groups

参多酚酸在改善NIHSS评分效果上较化学药常规组效果更好($P < 0.000\ 01$)。

2.3.3 BI评分 共有12项研究^[14, 16-17, 19, 21, 23, 33-34, 36, 42, 44-45]报告了BI评分,纳入1 216例患者,其中试验组609例、对照组607例,各研究间存在异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 80\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示:注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死BI评分改善程度大于化学药常规治疗[MD=12.60, 95%CI(10.10, 15.09), $P < 0.000\ 01$]。鉴于文献异质性较高,首先采用敏感性分析,逐一排除纳入文献后,数据异质性并未消除。进而采用亚组分析方法,依据对照组用药的种类、用法用量进行分组讨论,有2项研究^[14, 34]明确描述了所用常规化学药为阿司匹林、他汀和依达拉奉,注射用丹参多酚酸联合此类化学药对BI评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=9.42, 95%CI(6.87, 11.97), $I^2 = 0$, $P < 0.000\ 01$];2项研究^[17, 23]描述了所用常规化学药种类和用法用量,但是所用化学药种类不同,注射用丹参多酚酸联合此类化学药对BI评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=11.15, 95%CI(6.22, 16.08), $I^2 = 0\%$, $P < 0.000\ 01$];8项研

究^[16, 19, 21, 33, 36, 42, 44-45]只是笼统描述为化学药常规治疗,注射用丹参多酚酸联合化学药对BI评分改善效果优于此类化学药治疗[MD=13.78, 95%CI(10.65, 16.91), $I^2 = 83\%$, $P < 0.000\ 01$]。提示化学药常规治疗基础上,注射用丹参多酚酸在改善BI评分效果上较化学药常规组效果更好($P < 0.000\ 01$)。

2.3.4 MOCA评分 共有5项研究^[16, 21, 30, 43, 45]报告了MOCA评分,共纳入376例患者,其中试验组189例、对照组187例,各研究间不存在异质性($P = 0.88$, $I^2 = 0$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示:注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死MOCA评分改善程度大于化学药常规治疗[MD=2.41, 95%CI(2.03, 2.79), $P < 0.000\ 01$]。

2.3.5 C反应蛋白 共有6项研究^[18, 31, 34, 35, 44-45]报告了C反应蛋白,共纳入680例患者,其中试验组340例、对照组340例,各研究间存在异质性($P = 0.000\ 1$, $I^2 = 88\%$),遂采用随机效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示:注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死C反应蛋白改善程度与化学药常规治疗无统计学差异[SMD=-1.71, 95%CI(-2.23, -1.19), $P < 0.000\ 01$]。进一步做敏感性分析,逐一排除纳入文献后,仍然存在异质性。由于纳入研究

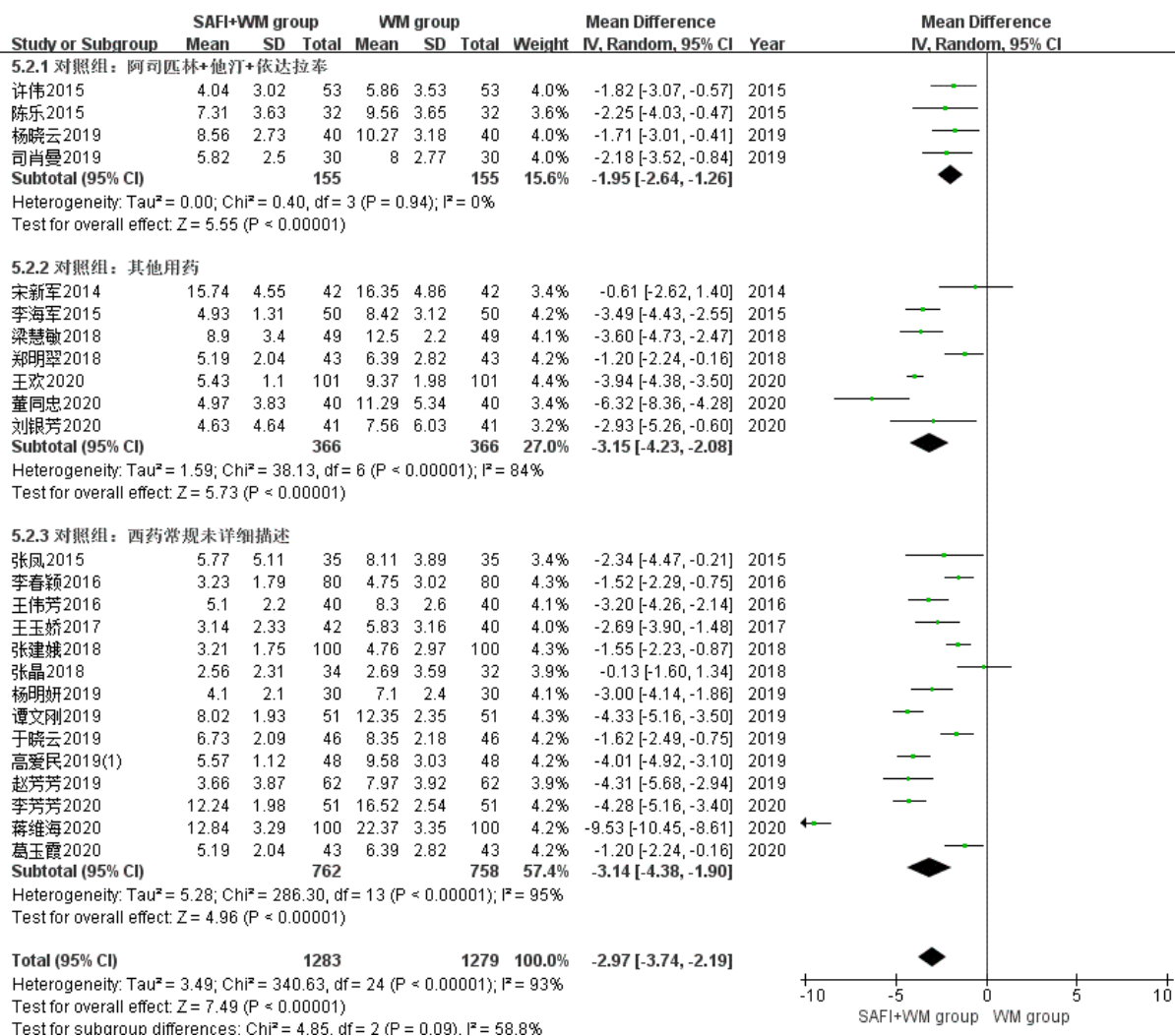


图4 两组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in NIHSS score between two groups

数量较少,未进行亚组分析。此6项研究使用的化学药种类和用量不同,可能是导致研究结果有异质性的原因。

2.4 安全性的Meta分析结果

有24项研究^[13, 15-17, 19, 22-23, 25, 27, 30-36, 37-40, 42, 44-46]报道了不良反应情况,其中11项研究^[13, 19, 23, 27, 30, 36, 39, 42, 44-45]未出现不良反应。主要报告的不良反应类型包括肝肾功能异常、恶心呕吐等胃肠道反应、皮肤瘙痒等过敏反应、头晕头痛、胸闷心慌及其他不良反应等。将12篇有明确数据统计的文献^[15-17, 22, 25, 31-35, 37, 40]异质性检验显示无异质性($I^2 = 0 \sim 9\%$),故选用固定效应模型进行分析,见图8。Meta分析结果表明,相较于化学药常规治疗,注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗组的不良反应发生率与化学药常规治疗组比较,差异无统计学意义($P = 0.09$)。表明在化学药常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸与单纯使用化学药常规治疗相比

无明显不良反应,各种常见不良反应症状在两组间无差异。

2.5 发表偏倚

将纳入研究数量最多的临床有效率及NIHSS评分指标绘制漏斗图(图9、10)。结果表明,漏斗图基本上左右对称,临床有效率和NIHSS评分的数据点大多集中在漏斗图的中上部,而一些数据点则散布在漏斗图的外部。表明纳入文献可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

急性脑梗死的具有高发病率、高死亡率和高致残率的特点,严重威胁患者的生命健康和生存质量。目前用于急性脑梗死的治疗方式是改善脑血液循环、他汀及神经保护等,其中改善脑血液循环的方法有静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板、抗凝、降纤、扩容等方法^[3]。活血化瘀类中药注射剂治疗急性脑

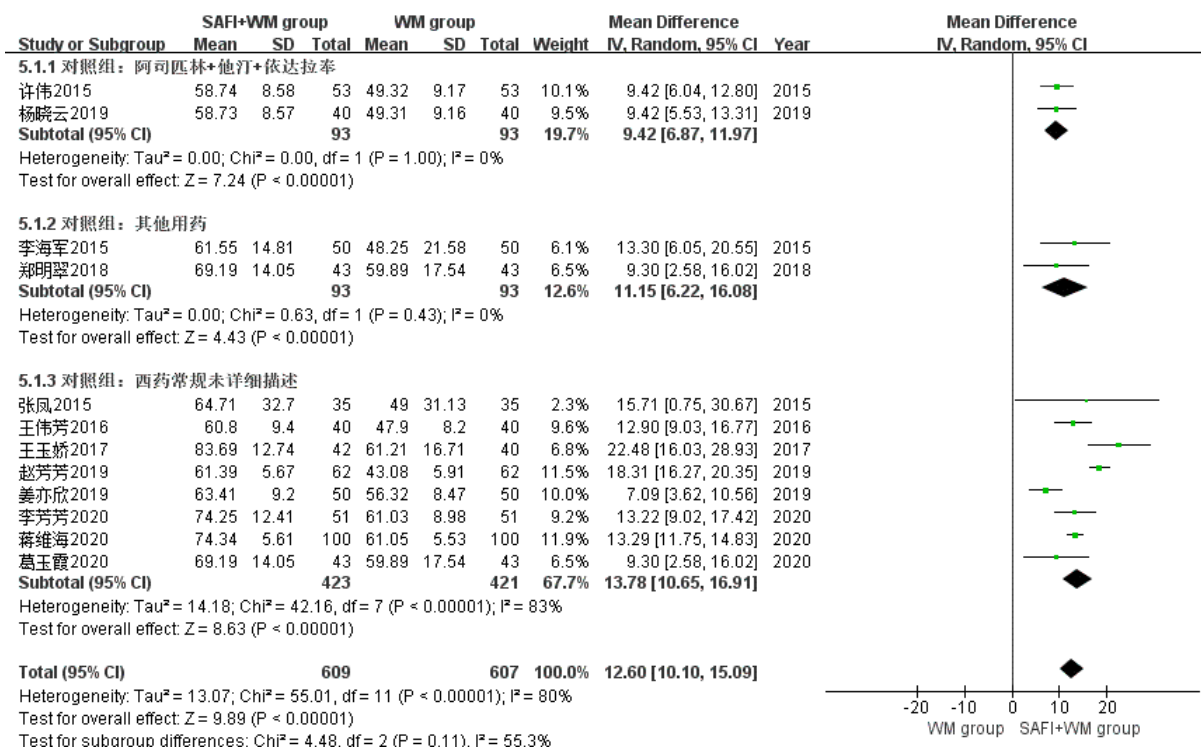


图5 两组BI评分的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in BI score between two groups

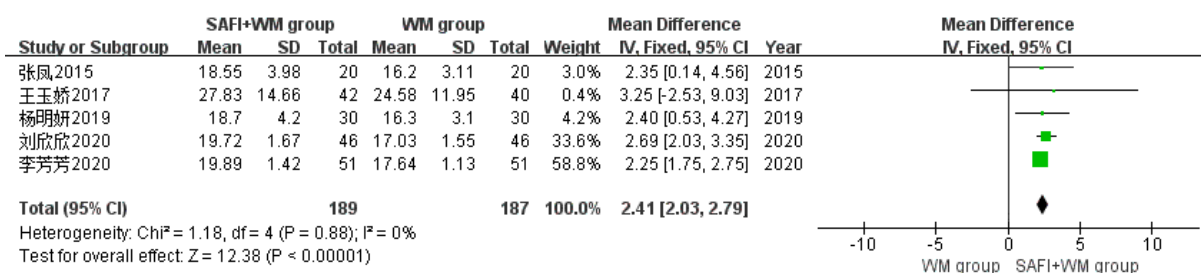


图6 两组MOCA评分的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in MOCA score between two groups

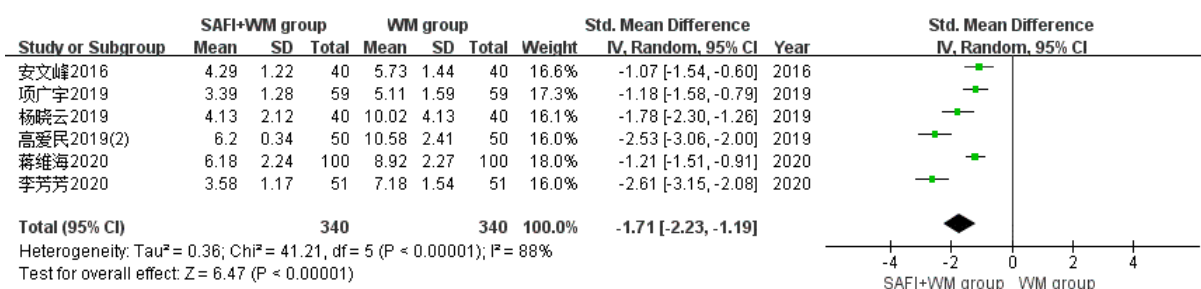


图7 两组C反应蛋白的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in C-reactive protein between two groups

梗死患者疗效明显,提高患者生活质量^[47]。

注射用丹参多酚酸是天津天士力之骄药业有限公司的独家产品,以丹参中提取的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分制成的冻干粉针剂,具有活血通络功能,用于中风病中经络瘀血阻络证,治疗轻中度脑梗死引起的半身不遂、偏身麻木、嘴角

歪斜等症状。药理研究表明注射用丹参多酚酸对缺血性脑损伤具有抗炎、抗氧化、营养和保护神经及促神经再生的作用,同时能够减轻心肌缺血损伤^[5]。注射用丹参多酚酸用于急性脑梗死疾病治疗的作用机制包括改善脑部循环、保护神经、抗血栓形成、保护血脑屏障和改善脑功能障碍等^[6, 48]。本

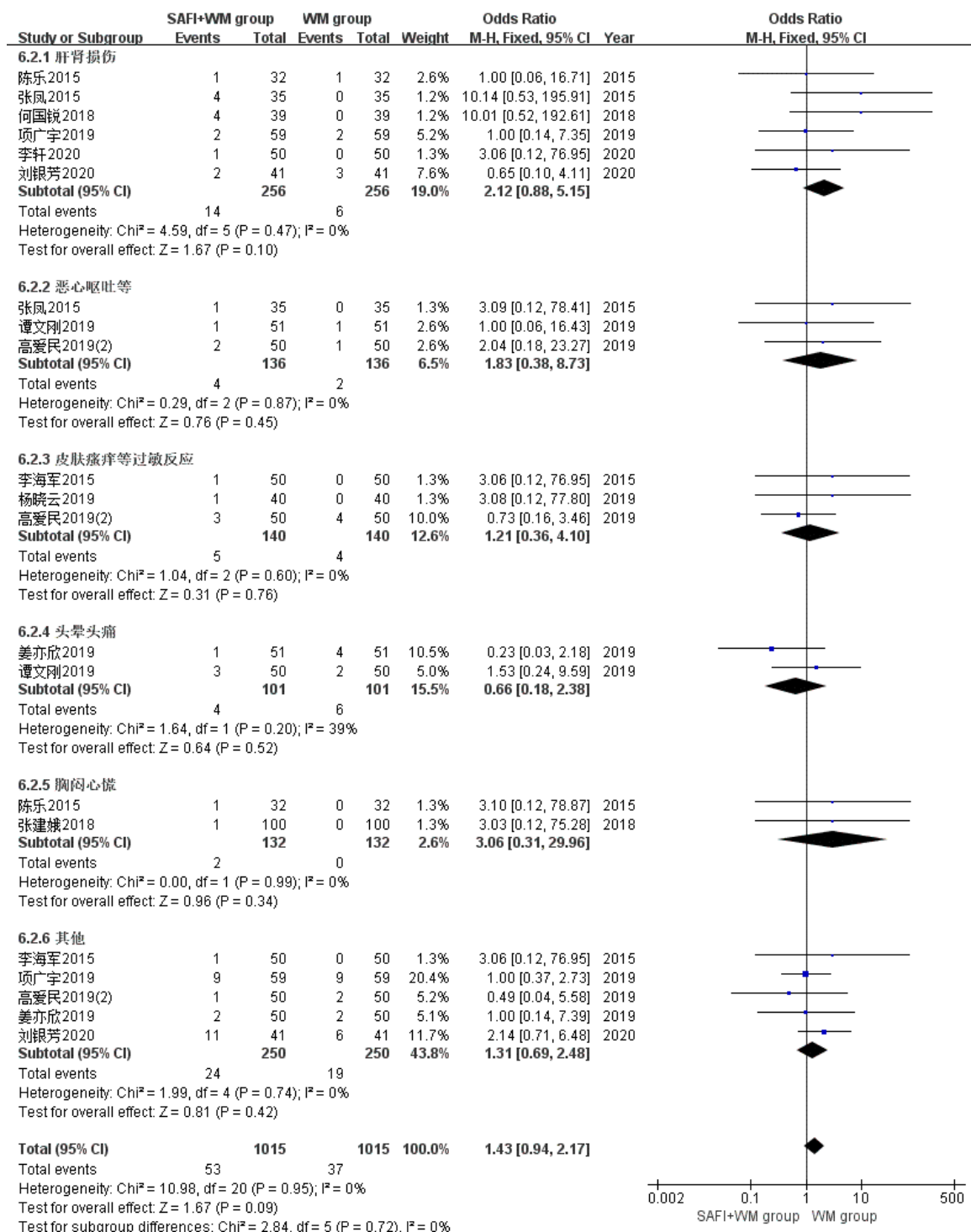


图8 两组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in incidence of adverse reactions between two groups

研究从Meta分析角度分析注射用丹参多酚酸联合化学药治疗急性脑梗死的有效性和安全性。

3.2 注射用丹参多酚酸的有效性评价

本文对注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死的有效性和安全性进行Meta分析,从NIHSS评分减少作为判别依据的临床有效率、NIHSS评分、BI评分、MOCA评分、C-反应蛋白和不

良反应方面进行探讨。尽管针对临床有效率这一指标,文献缺乏统一的规范,但基本均采用NIHSS评分减少18%作为有效和无效的判定标准,因此本研究进行Meta分析合并。根据严格的文献纳入与排除标准,共纳入34项研究,以确保纳入研究的同质性。结果表明,治疗急性脑梗死时,在化学药常规治疗上,加用注射用丹参多酚酸对治疗有一定的

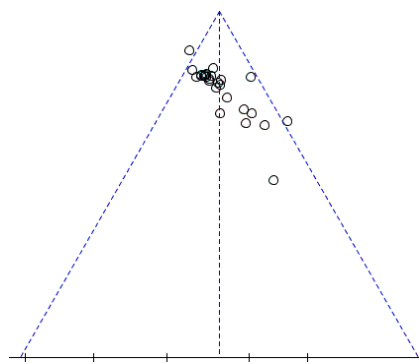


图9 临床有效率漏斗图

Fig. 9 Inverted funnel of clinical efficiency

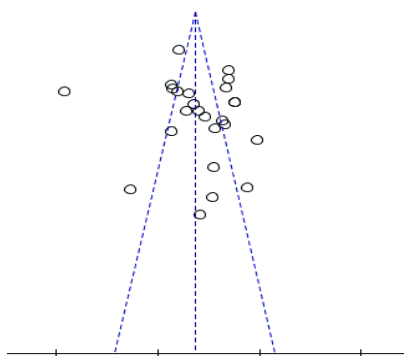


图10 NIHSS评分漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel of NIHSS score

效果,其可以提高临床有效率,能降低NIHSS评分,促进神经功能恢复;提高BI评分,提高患者日常生活活动能力;改善MOCA评分,有效提高患者的认知能力,结果均具有统计学差异。在对NIHSS评分、BI评分及C-反应蛋白指标进行分析时,发现异质性较大,采用敏感性分析和亚组分析方法。采用亚组分析对对照组的用药情况进行分组统计,发现化学药常规可能是异质性来源。建议后续发表相关临床研究时,应注意将干预措施中化学药常规用药的种类和用法用量描述清楚,以提高循证医学的质量。

有24项研究报道了不良反应情况,其中11项研究报告未出现不良反应,主要报告的不良反应类型包括肝肾功能异常、恶心呕吐等胃肠道反应、皮肤瘙痒等过敏反应、头晕头痛、胸闷心慌及其他不良反应等,与注射用丹参多酚酸说明书上的不良反应提示是吻合的。Meta分析表明在化学药常规治疗基础上加用注射用丹参多酚酸与单纯使用化学药常规治疗相比无明显不良反应方面的统计学差异。

3.3 本研究的局限和未来研究方向

本研究结果存在以下局限性,主要包括:(1)根

据Cochrane风险评价表的评分,本研究纳入的临床研究质量以中等居多。纳入的34篇研究均未提及分配隐藏和盲法具体说明,17篇提到随机分组的方法,17项研究未描述具体的随机分配方法。(2)本文纳入的文献均为中文文献,缺少英文文献,可能存在语种偏倚。(3)文中对于常规化学药的描述也比较模糊或者常规化学药的疗效存在差异,会增加异质性来源。建议发表相关的临床试验文章时,将常规治疗所用的化学药名称及用法用量写清楚。在今后进行相关临床试验时应注意方案的顶层设计,包括盲法、分配隐藏法、完备的疗效评价体系、定期随访等,以提高循证医学的研究质量。

综上所述,注射用丹参多酚酸联合化学药常规治疗急性脑梗死的方案,与单纯化学药常规治疗相比,在提高临床有效率,促进神经功能恢复,提高患者日常生活活动能力;有效提高患者的认知能力;降低C反应蛋白作用方面更优,且无明显不良反应。因此,注射用丹参多酚酸与化学药常规治疗急性脑梗死的疗效与安全性均较好,建议临床进一步推广应用。但鉴于纳入研究的质量限制,今后还需要高质量、前瞻性、大样本、随机双盲对照试验加以论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 解兰琴,韩冠先.急性缺血性脑卒中的中西医研究进展[J].中国疗养医学,2019,28(10):1047-1050.
Xie L Q, Han G X. Research progress of Chinese and Western medicine on acute ischemic stroke [J]. China J Convalescent Med, 2019, 28(10): 1047-1050.
- [2] 丁毅,邢峰丽.中医治疗急性脑梗死的研究进展[J].中国中医急症,2021,30(6):1121-1124,1128.
Ding Y, Xing F L. Research progress of Chinese medicine in treating acute cerebral infarction [J]. J Emerg Syndromes Tradit Chin Med, 2021, 30(6): 1121-1124, 1128.
- [3] 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.
Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 苏小琴,张磊,李海燕,等.基于Q-marker的中药注射剂质量控制研究思路—以注射用丹参多酚酸为例[J].

- 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- Su X Q, Zhang L, Li H Y, et al. Quality control of Chinese materia Medica injection based on Q-marker—Taking salvianolic acids for injection as an example [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [5] 李德坤, 苏志刚, 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): 126-134.
- 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): 126-134.
- [6] 常慧敏, 李常新. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 183-185.
- Chang H M, Li C X. Research progress of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2018, 16(2): 183-185.
- [7] 刘 施, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于 Meta 分析的注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死临床评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017(8): 202-207.
- Liu S, Wu J R, Lin M J. Meta-analysis on randomized controlled trials of Salvianolate Injection for treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2017(8): 202-207.
- [8] 冯治国, 吕振国, 侯玉立. 丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的系统评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(104): 1-3.
- Feng Z G, Lü Z G, Hou Y L. Systematic evaluation of salvianolate in treatment of ischemic stroke [J]. World Latest Med Inf, 2017, 17(104): 1-3.
- [9] Xin M, Hao Y, Huang G, et al. The efficacy and safety of salvianolic acids on acute cerebral infarction treatment: A protocol for systematic review and meta analysis [J]. Medicine, 2020, 99(23): 1-12.
- [10] Jian L, Xie Y, Wang Z, et al. Salvianolic Acids for Injection combined with conventional treatment for patients with acute cerebral infarction: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7914-7927.
- [11] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- Evaluation standard of clinical neurological deficit in stroke patients (1995) [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [12] Higgins J, Green S E. Cochrane Handbook for systematic reviews of intervention version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011 [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Fur Exp, 2011, 2011(14): S38- S61.
- [13] 宋新军, 许 伟, 赵 林. 丹参多酚酸联合辛伐他汀、阿司匹林治疗脑梗死 84 例疗效观察 [J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(8): 917-919.
- Song X J, Xu W, Zhao L. Therapeutic effect of salvianolic acid combined with simvastatin and aspirin on 84 cases of cerebral infarction [J]. J Hebei Med Univ, 2014, 35(8): 917-919.
- [14] 许 伟, 王春霞, 韩 辉, 等. 丹参多酚酸治疗轻中度脑梗死的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015(23): 14-15.
- Xu W, Wang C X, Han H, et al. Clinical study on the treatment of Salvianolic Acid for mild to moderate cerebral onfarction [J]. Drug Eval Res, 2015(23): 14-15.
- [15] 陈 乐. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床观察 [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- Chen L. The clinical observation of the salvianolate injection in treatment of acute cerebral infarction [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2015.
- [16] 张 凤, 邱 菊, 张黎明, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者运动和认知功能影响的临床研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2015, 18(3): 232-234.
- Zhang F, Qiu J, Zhang L M, et al. Clinical study on the effect of salvianolate on motor and cognitive function of patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Clin Health, 2015, 18(3): 232-234.
- [17] 李海军. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死临床疗效观察 [D]. 延安: 延安大学, 2015.
- Li H J. The clinic effect observation of the total salvianolic acid injection to cure the cerebral infarction [J]. Yan'an: Yan'an University, 2015.
- [18] 安文峰. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 河南医学研究, 2016, 25(7): 1312-1313.
- An W F. Analysis of therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection on acute cerebral infarction [J]. Henan Med Res, 2016, 25(7): 1312-1313.
- [19] 王伟芳. 注射用丹参多酚酸治疗进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(7): 107-108.
- Wang W F. Observation on curative effect of Danshen Polyphenolic Acid for Injection in treatment of progressive cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2016, 19(7): 107-108.
- [20] 李春颖. 注射用丹参多酚酸治疗合并糖尿病的急性轻中度脑梗死患者的临床疗效观察 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- Li C Y. Clinical observation of salvianolic acids in treatment of mild to moderate acute cerebral infarction patients complicated with diabetes mellitus [D]. Changchun: Jilin University, 2016.
- [21] 王玉娇. 丹参多酚酸干预脑梗死患者临床疗效, 认知行

- 为学及神经影像学临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- Wang Y J. Clinical observation of Salvianolic acids in treatment of acute cerebral infarction patients with blood stasis meridians syndrome on clinical effect and cognitive behavioristics and neuroimaging [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2017.
- [22] 何国锐. 丹参多酚酸配合常规治疗急性脑梗死的可行性分析 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(7): 63-65.
- He G R. Feasibility analysis of Salvia Miltiorrhiza Polyphenols combined with routine therapy in the treatment of acute cerebral infarction [J]. China Mod Med, 2018, 25(7): 63-65.
- [23] 郑明翠, 韩 辉, 宋书婷, 等. 注射用丹参多酚酸治疗不同类型脑梗死疗效观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(6): 152-155.
- Zheng M C, Han H, Song S T, et al. Treatment of Saivianolic Acid Injection on different types of cerebral infarction [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2018, 20 (6): 152-155.
- [24] 梁慧敏, 孙 娇, 李玉珠, 等. 丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶和新蝶呤水平的影响 [J]. 医学综述, 2018, 24(22): 4569-4572, 4576.
- Liang H M, Sun J, Li Y Z, et al. Effects of Salvianolic Acid on ischemic stroke and the serum levels of neuron-specific enolase and neopterin [J]. Med Recapit, 2018, 24 (22): 4569-4572, 4576.
- [25] 张建娥. 丹参多酚酸对合并2型糖尿病脑梗死患者抗氧化能力、血管内皮功能及神经功能缺损评分的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(5): 45-47.
- Zhang J E. Effect of salvianolic acid on antioxidant capacity, vascular endothelial function and neurological impairment score in patients with cerebral infarction complicated with type 2 diabetes mellitus [J]. J Med Forum, 2018, 39(5): 45-47.
- [26] 张 晶. 丹参多酚酸治疗急性脑梗死静息态功能磁共振的临床研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- Zhang J. Clinical study of salvianolic acids on resting-state fMRI in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Changchun: Jilin University, 2018.
- [27] 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.
- [28] 于晓云. 注射用丹参多酚酸对急性缺血性脑卒中患者肢体功能及神经功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 336-338.
- Yu X Y. Effect of Salvianolic Acids for Injection on limb function and neurological function in patients with acute ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 336-338.
- [29] 司肖曼, 李小梅, 程 坤, 等. 注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清MMP-9、S100B、MBP的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 250-253.
- Si X M, Li X M, Cheng K, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection on serum MMP-9, S100B, MBP level in patients with progressive cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 250-253.
- [30] 杨明妍, 毕 峰. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 308-310.
- Yang M Y, Bi F. Clinical observation of Salvianolic Acids for Injection in treating 60 cases of acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 308-310.
- [31] 项广宇. 注射用丹参多酚酸对缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸、D-二聚体、高敏C-反应蛋白水平和血液流变参数的影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 291-295.
- Xiang G Y. Effect of Salvianolic Acid for Injection on Hcy, D-D, and hs-CRP level and hemorheological parameters in patients with ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 291-295.
- [32] 谭文刚. 注射用丹参多酚酸联合尤瑞克林治疗急性心源性脑梗死的单中心前瞻性研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 273-277.
- Tan W G. A single center prospective study of Salvianolic Acids for Injection combined with urinary kallikrein in treatment of acute cardiogenic cerebral embolism [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 273-277.
- [33] 姜亦欣, 王春莲, 郝汶强, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42 (2): 333-335.
- Jiang Y X, Wang C L, Hao W Q, et al. Clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute cerebral Infarction [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 333-335.
- [34] 杨晓云. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 320-323.
- Yang X Y. Effect of Salvianolic Acid for Injection on acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 320-323.
- [35] 高爱民, 刘永刚, 任翠剑, 等. 注射用丹参多酚酸治疗颈内动脉系统脑梗死的临床疗效及对血液指标影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 258-261.
- Gao A M, Liu Y G, Ren C J, et al. Clinical effect of Salvianolic Acids for Injection on cerebral infarction in carotid artery system, its security analysis and effect on blood indexes [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 258-261.

- [36] 赵芳芳, 常娜, 赵胜楠, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性期脑梗死的临床观察 [J]. 中草药, 2019, 42(2): 342-345.
Zhao F F, Chang N, Zhao S N, et al. Clinical observation on treatment of acute cerebral infarction with Salvianolic Acid for Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 42(2): 342-345.
- [37] 李轩, 王佩, 魏书艳, 等. 注射用丹参多酚酸对脑梗死患者认知功能障碍、血清淀粉样蛋白A及胱抑素C水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1651-1655.
Li X, Wang P, Wei S Y, et al. Effects of Salvianolic Acids for Injection on cognitive impairment, serum amyloid A and cystatin C levels in patients with cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1651-1655.
- [38] 陈曦光, 刘良敏, 张慧永, 等. 注射用丹参多酚酸联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效观察和预后评价 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1639-1642.
Li X, Wang P, Wei S Y, et al. Efficacy and prognosis of Salvianolic Acids for Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1639-1642.
- [39] 李鹏飞. 注射用丹参多酚酸联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床疗效以及对oxLDL和H-FABP的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1643-1646.
Li P F. Clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection combined with atorvastatin in treatment of acute cerebral infarction and influence on OX-LDL and H-FABP [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1643-1646.
- [40] 刘银芳, 曹心慧, 张晓曼. 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): 1635-1650.
Liu Y F, Cao X H, Zhang X M. 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): 1635-1650.
- [41] 董同忠, 李玉岭, 郭学义, 等. 注射用丹参多酚酸联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效分析及对血液流变学的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 494-497.
Dong T Z, Li Y L, Guo X Y, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection combined with Edaravone on rheology in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(3): 494-497.
- [42] 葛玉霞, 于磊, 侯丽芳. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 509-511.
Ge Y X, Yu L, Hou L F. Clinical observation of Salvianolate for Injection in treatment of acute cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(3): 509-511.
- [43] 刘欣欣, 王晓雪, 许宏侠, 等. 注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死合并糖尿病的临床疗效以及对认知功能、抗氧化能力、血管内皮功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1618-1622.
Li X X, Wang X X, Xu H X, et al. Clinical efficacy of Salvianolic Acids for Injection in treatment of acute cerebral infarction complicated with diabetes and its effects on cognitive function, antioxidant capacity and vascular endothelial function [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1618-1622.
- [44] 蒋维海, 孙微, 王一帆. 老年急性脑梗死溶栓后24h内使用注射用丹参多酚酸的疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 254-257.
Jiang W H, Sun W, Wang Y F, et al. Effect of Salvianolic Acids for Injection on serum inflammatory factors in elderly patients with acute cerebral infarction within 24 hours after thrombolysis [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(2): 254-257.
- [45] 李芳芳. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死急性期疗效及对Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 490-493.
Li F F. Therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection on patients with acute cerebral infarction and influence on Hcy, D-dimer and hs-CRP levels [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(3): 490-493.
- [46] 王欢, 魏书艳, 齐丹丹, 等. 注射用丹参多酚酸联合阿司匹林治疗急性大动脉粥样硬化型脑梗死的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1631-1634.
Wang H, Wei S Y, Qi D D, et al. Clinical study of Salvianolic Acids for Injection combined with aspirin in treatment of acute atherosclerotic cerebral infarction [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1631-1634.
- [47] 陈博年. 活血化瘀类中药注射剂在治疗急性脑梗死中的临床应用 [J]. 天津药学, 2017, 29(4): 72-75.
Chen B N. Clinical application of traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Tianjin Pharm, 2017, 29(4): 72-75.
- [48] 张燕欣, 梁佳威, 万梅绪, 等. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的药理作用及机制研究概述 [J]. 药物评价研究, 43(8): 1469-1479.
Zhang Y X, Liang J W, Wan M X, et al. Research outlines on pharmacology and pharmacological mechanism of Salvianolic Acids for Injection in treatment of ischemic stroke [J]. Drug Eval Res, 43(8): 1469-1479.

[责任编辑 李红珠]