

## 丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内急性缺血性卒中的系统评价

姜言红<sup>1</sup>, 田颖<sup>2</sup>, 练佳颖<sup>1</sup>, 徐向青<sup>2\*</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

**摘要:** 目的 系统评价丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的疗效与安全性。方法 通过系统检索知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、中国临床试验注册中心、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、Clinical Trails, 收集丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内 AIS 的临床随机对照试验, 检索时限均为建库至 2019 年 12 月 31 日。采用《Cochrane 干预措施系统评价手册》推荐的质量评价方法评价纳入研究的质量, 提取资料后通过 RevMan5.4 和 Stata14 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 52 篇文献, 5182 例患者。Meta 分析结果显示, 丹参川芎嗪注射液辅助西医常规治疗 (试验组) 与单纯西医常规治疗 (对照组) 相比, 可显著提高临床总有效率 [RR=1.24, 95% CI (1.21, 1.28),  $P<0.000\ 01$ ], 2 种神经功能缺损评分改善程度 [SMD<sub>NIHSS</sub> = -3.62, 95% CI (-4.37, -2.87),  $P<0.000\ 01$ ; MD<sub>CSS</sub> = -5.65, 95% CI (-6.46, -4.85),  $P<0.000\ 01$ ] 和日常生活活动能力评分的改善程度 [SMD<sub>ADL</sub> = 12.41, 95% CI (8.60, 16.22),  $P<0.000\ 01$ ]; 显著降低多种血液流变学指标。2 组不良反应发生率无统计学差异 [RR=1.34, 95% CI (0.87, 2.06),  $P=0.18>0.01$ ]。结论 丹参川芎嗪注射液辅助治疗 72 h 内 AIS 可以显著提高其临床疗效, 且安全性较好, 但纳入文献质量较低, 缺乏更多高质量证据支持。Prospero 注册号 CRD42021225911。

**关键词:** 72 h 内急性缺血性卒中; 丹参川芎嗪注射液; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

**中图分类号:** R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)18-5663-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.021

## A systematic review of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection as adjunctive therapy for acute ischemic stroke within 72 h

JIANG Yan-hong<sup>1</sup>, TIAN Ying<sup>2</sup>, LIAN Jia-ying<sup>1</sup>, XU Xiang-qing<sup>2</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection (SLI, 丹参川芎嗪注射液) as an adjunctive treatment for acute ischemic stroke (AIS) within 72 h. **Methods** By systematically searching CNKI, Wanfang, VIP, Sinomed, Chinese Clinical Trial Registry, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trails, the randomized controlled trials of AIS within 72 h treatment accessorially with SLI were collected, the retrieval time was up to December 31, 2019. The evaluation method recommended by Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions was used to evaluate the quality of studies, and the data was analyzed by Revman5.4 and STATA14. **Results** A total of 5182 patients from 52 literatures were included in this study. The results of Meta-analysis showed that SLI combined with routine treatment of western medicine can improve the total effective rate [RR = 1.24, 95% CI (1.21, 1.28),  $P < 0.000\ 01$ ], two kinds of neural function defect scores and activity of daily living score significantly [SMD<sub>NIHSS</sub> = -3.62, 95% CI (-4.37, -2.87),  $P < 0.000\ 01$ ; MD<sub>CSS</sub> = -5.65, 95% CI (-6.46, -4.85),  $P < 0.000\ 01$ ; SMD<sub>ADL</sub> = 12.41, 95% CI (8.60, 16.22),  $P < 0.000\ 01$ ], and reduced various hemorheology indicators significantly. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [RR = 1.34, 95% CI (0.87, 2.06),  $P = 0.18 > 0.01$ ]. **Conclusion** The adjuvant treatment of AIS within 72 h with SLI can significantly improve its clinical efficacy and had good safety, but the quality of the literatures included in this study is low and lack

收稿日期: 2021-02-13

基金项目: 国家第四批优秀中医临床人才项目 (J20184832009); 山东省科技创新基地专项 [鲁科字 (2018) 103 号]

作者简介: 姜言红 (1995—), 女, 山东潍坊人, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治神经系统疾病。Tel: 13553181727 E-mail: 913637229@qq.com

\*通信作者: 徐向青 (1974—), 博士生导师, 主要从事中医药防治脑病的临床与基础研究。E-mail: obli000@126.com

of high-quality evidence to support the conclusion. Prospero registration number CRD42021225911.

**Key words:** acute ischemic stroke within 72 h; Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection; systematic review; Meta-analysis; randomized controlled trials

卒中是导致人类致死和致残的主要疾病之一，而急性缺血性卒中（acute ischemic stroke, AIS）约占全部卒中的80%，目前对于AIS的治疗被国际广泛承认有效的是静脉溶栓与机械取栓，但《中国急性缺血性脑卒中诊治指南（2018）》对二者的时间窗有严格限制，其中阿替普酶静脉溶栓的时间窗规定在4.5 h以内，尿激酶静脉溶栓的时间窗在6 h以内，机械取栓的时间窗在24 h以内。由于我国国情限制，能够通过这2种治疗获益的患者数量有限，个别患者入院治疗时已为发病多天后，错过了溶栓、取栓的时间窗。而研究表明13.0%的患者在发病48~72 h内病情依旧在进展，美国国立卫生研究院卒中量表（national institutes of health stroke scale, NIHSS）评分上升了1分或更多，其原因有进展性脑卒中、颅内压升高、反复脑缺血等<sup>[1]</sup>。同时，此2种方法的治疗效果与安全性仍在探索中。因此，研究用于治疗或辅助治疗AIS且安全性较强的药物是医患共同的迫切需求。

丹参类注射剂在我国心脑血管的治疗方面长期占有一席之地，其中丹参川芎嗪注射液（Salviae Miltiorrhizae and Ligustrazine Hydrochloride Injection, SLI）被《中国缺血性中风中成药合理使用指导规范》等多个中国权威指南推荐用于AIS的治疗，其主要成分是盐酸川芎嗪（2,3,5,6-四甲基吡嗪盐酸盐）和丹参素[ $\beta$ -(3,4-二羟基苯基)乳酸]，辅料为甘油和注射用水。丹参素主要具有抗凝、抗血小板聚集、改善脑神经损伤、清除自由基、抗炎等药理作用<sup>[2]</sup>；川芎嗪的药理作用与之相似<sup>[3]</sup>。目前大量应用于临床的SLI主要有吉林四长制药有限公司生产的威澳（5 mL×5支，国药准字H22026448）与贵州拜特制药有限公司生产的恤彤（5 mL×5支，国药准字H52020959）等。该药在中国得到了广泛的临床研究，但是其临床有效性和安全性数据仍不足，尤其是2019年国家药品监督管理局要求药品厂家在说明书增加可致严重过敏反应等警示，其安全性存疑。因此，对SLI进行系统评价来评估其有效性与安全性是有必要的。

本研究对SLI辅助西医常规疗法治疗72 h内AIS的有效性与安全性进行系统评价与Meta分析，

旨在为SLI的临床应用提供循证医学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 注册信息

在 Prospero 注册成功，注册编号为 CRD42021225911。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 研究类型** 随机对照试验（randomized controlled trials, RCTs），包含已发表文献和已注册未发表文献的试验，语言无限制。

**1.2.2 研究对象** 确诊为AIS的患者，且开始治疗时发病时长在72 h以内，同时无颅内出血情况。无国家、性别、年龄、种族等限制。

**1.2.3 干预措施** SLI+西医常规治疗（试验组）vs 西医常规治疗（对照组）或 SLI+西医常规治疗（试验组）vs 安慰剂+西医常规治疗（对照组）。2组患者接受的西医常规治疗应一致，其他基础治疗同样一致。

**1.2.4 结局指标** 至少应具备下列结局指标中的1项：总有效率，2种神经功能缺损评分，即NIHSS评分和1995年全国第4届脑血管病学术会议通过的中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表（China stroke scale, CSS），日常生活活动能力评分（activity of daily living, ADL），血液流变学指标（hemorheology），包括全血黏度高切值（whole blood high shear rate, HS）、全血黏度低切值（whole blood low shear rate, LS）、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、血小板聚集率（platelet aggregation rate, PAR）、血浆黏度（plasma viscosity, PV）等，不良反应。其中，临床总有效率必须根据神经功能缺损评分的变化计算得出，包括NIHSS、CSS和欧洲卒中量表（European stroke scale, ESS）。临床总有效率评判指标：基本痊愈，评分改善91%~100%；显著进步，评分改善46%~90%；进步，评分改善18%~45%；无变化，评分改善0~17%。将基本痊愈、显著进步、进步合并为有效，其余为无效。

### 1.3 排除标准

（1）常规治疗里含有其他中成药注射液，或含有高压氧等特殊治疗的文献；（2）数据有严重错误的文献；（3）重复发表或抄袭的文献。

## 1.4 文献检索

系统检索中国知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方 (Wanfang)、中国生物医学文献数据库 (Sinomed)、中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、Clinical Trails 数据库。检索年限均为各大数据库从建库到 2019 年 12 月 31 日。采用主题词加关键词相结合的检索方式, 根据 PICOS 原则, 设计患病人群 (P) 方面中文检索词为“卒中”“脑梗死”“脑梗塞”等 37 个与 AIS 相关的关键词, 英文检索词为“acute ischemic stroke”“brain infarction”等 93 个。干预措施 (I) 为方面“丹参川芎嗪”“丹参川芎嗪注射液”, 英文检索词包括“Salvia miltiorrhiza and Ligustrazine”“danshen-chuanxiongqin”等 8 个 SLI 相关关键词。

## 1.5 文献筛选

将检索的文献题录导入 NoteExpress 3.0 文献管理系统中进行查重, 剔除重复文献。再由 2 个研究者独立阅读剩余文献的题目和摘要, 剔除不合格文献。初筛后的文献下载后进一步阅读全文, 剔除不合格文献。2 个研究者对各自的纳入文献进行比对, 如有分歧, 则通过讨论或咨询专业指导教师确定。

## 1.6 资料提取

确定最终纳入文献后 2 位研究者使用 Microsoft Excel 2003 建立表格分别进行资料提取, 资料不全或无法查找全文的文献与研究者联系获取研究数据。提取完成后 2 个研究者对各自的提取数据进行比对核查。

提取资料的条目包括: (1) 第 1 作者、发表年份; (2) 研究对象的基本特征, 如治疗组和对照组的入组例数、性别组成、平均年龄、发病时间、干预措施 (包括 SLI 的剂量和频次)、疗程时长等; (3) 结局指标和结果测量数据; (4) 影响偏倚风险评价的关键因素, 包括资金来源。

## 1.7 方法学质量评价

2 位研究者分别采用《Cochrane 干预措施系统评价手册》推荐的偏倚风险评估工具评价纳入研究的质量, 偏倚包括随机分配方法、分配隐藏、盲法、结局数据的完整性、选择性报告、其他偏倚等 7 项内容。每项均可被评为“低风险”“高风险”或“风险不确定”。研究者独立完成并交叉核对, 如有分歧则通过讨论或咨询专业指导教师确定。

## 1.8 统计分析

收集的数据由 Review Manager 5.4 和 Stata 14 进行综合和分析。通过  $z$  检验评价效应值: 对于总有效率、不良反应等二分类变量, 采用危险度比值 (risk ratio, RR) 作为效应值。对于 NIHSS、CSS、ADL、血液流变学等连续性变量, 采用均数差 (mean difference, MD) 和标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 作为效应值。软件计算各效应量的 95% 可信区间 (95%CI)。异质性分析则使用 Cochrane Q 法及  $I^2$  法。若  $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.1$  表明各文献间的同质性较好, 进行固定效应模型分析; 反之即表示异质性的存在, 使用敏感性分析、亚组分析、Meta 回归等方法推断异质性的来源, 分析可能原因, 如入院时病情严重程度、用药剂量等, 对异质性来源的文献予以剔除, 并对剩余文献采用固定效应模型分析。若找不到异质性来源, 采用随机效应模型处理数据。若某结局指标所纳入的文献  $> 10$  篇, 绘制漏斗图判断发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索

共检索相关文献合计 1936 篇, 初筛后剩余 422 篇, 阅读全文评估后, 最终纳入 52 篇文献, 均为中文。筛选流程图见图 1。

### 2.2 纳入文献基本特征

纳入的 52 项 RCTs<sup>[4-55]</sup>, 包括 51 个开放对照试验<sup>[4-45,47-55]</sup>和 1 个安慰剂对照试验<sup>[46]</sup>, 均在中国进行, 且均为双臂 RCTs。所有研究共涉及 5182 例受试者, 其中试验组 2598 例、对照组 2584 例。受试者的年龄为 38~93 岁, 男女比例为 1.38:1, 所有研究的基线均有可比性。纳入研究的基本信息见表 1。

### 2.3 纳入文献质量评价

#### 2.3.1 随机序列生成 24 项<sup>[46,8,9,11,13-16,23-27,29,36,40-41,43-44,48-49,52,55]</sup>

研究采用随机数字表法, 2 项研究<sup>[28,46]</sup>采用分层随机法, 1 项研究<sup>[30]</sup>采用抽签法, 均评为“低风险”。其余 25 项未提及随机方案, 均评为“风险不确定”。

#### 2.3.2 分配隐藏 所有研究均未描述分配隐藏方法, 均评为“风险不确定”。

#### 2.3.3 对研究对象、试验人员实施盲法 所有研究均未提及盲法设置, 但 SLI 为浅黄色至棕红色澄明液体, 液体颜色较明显, 难以实现对研究对象和研究者的盲法, 故除了劳一等<sup>[46]</sup>的研究有安慰剂可评为“风险不确定”, 其他研究均评为“高风险”。

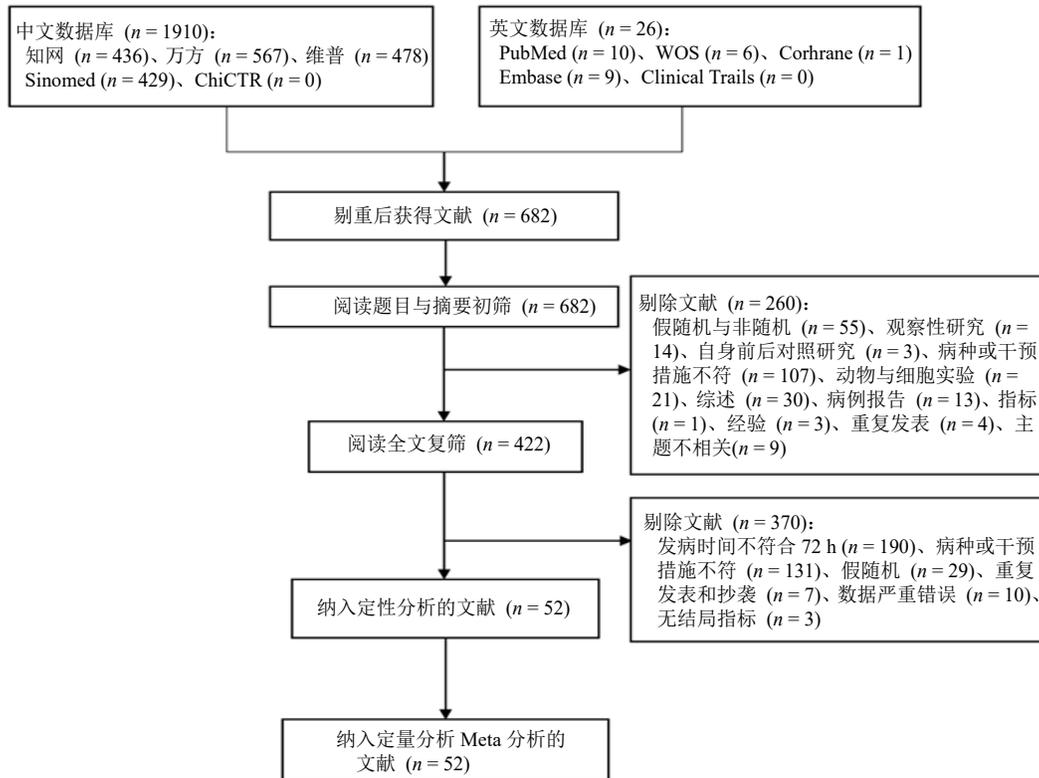


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of included literatures

纳入研究	年份	n/例 (试验/对照)	发病时间/h (试验/对照)	干预措施 (治疗/对照)	疗程	结局指标
邹佩霞等 <sup>[4]</sup>	2015	206 (103/103)	≤24	SLI 0.4 g QD+常规/常规	14 d	①
周志鸿等 <sup>[5]</sup>	2009	106 (55/51)	≤48	SLI10 mL QD+常规/常规	14 d	④
郑洲祥 <sup>[6]</sup>	2017	90 (45/45)	14.57±3.53/15.66±3.45	SLI 150 mg QD+常规/常规	不详	①②
赵淑萍 <sup>[7]</sup>	2013	110 (55/55)	≤48	SLI 10 mL BID+常规/常规	2 周	②④⑤
张跃栓 <sup>[8]</sup>	2018	120 (60/60)	31.2±14.1/30.5±13.8	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	⑤
张玉淼等 <sup>[9]</sup>	2015	96 (48/48)	<48	SLI 10 mL QD+常规/常规	4 周	②⑧
张勇等 <sup>[10]</sup>	2012	80 (40/40)	≤48	SLI 100mg QD+常规/常规	14 d	①②④⑤
张旭等 <sup>[11]</sup>	2010	95 (49/46)	<48	SLI 10 mL BID+常规/常规	14 d	①②
张群英 <sup>[12]</sup>	2019	108 (54/54)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	①②
张华 <sup>[13]</sup>	2015	112 (56/56)	<72	SLI 2 mL QD+常规/常规	10 d	①②
张大为 <sup>[14]</sup>	2017	86 (43/43)	13.25±3.05	SLI 10 mL BID+常规/常规	2 周	①⑤⑥⑦⑧⑩
张宝慧 <sup>[15]</sup>	2016	110 (55/55)	2~36	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	①
翟艳红 <sup>[16]</sup>	2019	96 (48/48)	48	SLI 10 mL QD+常规/常规	10 d	②⑥⑦⑧⑨
杨正宇等 <sup>[17]</sup>	2010	62 (31/31)	≤72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	①③
徐海静 <sup>[18]</sup>	2017	86 (43/43)	48	SLI 5~10 mL QD+常规/常规	14 d	①②
徐辰寒等 <sup>[19]</sup>	2016	90 (45/45)	24~48	SLI 10 mL QD+常规/常规	10 d	②④
王雪梅等 <sup>[20]</sup>	2016	112 (56/56)	72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	①②④⑤
王晓璞 <sup>[21]</sup>	2017	80 (40/40)	48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	②
王天秋 <sup>[22]</sup>	2012	80 (40/40)	≤48	SLI 10 mL BID+常规/常规	2 周	②④⑤
王宁等 <sup>[23]</sup>	2018	86 (43/43)	3.7±1.1/3.5±1.0	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	②⑤
王明朋等 <sup>[24]</sup>	2015	128 (64/64)	48	SLI 10 mL QD+常规/常规	2 周	①②④⑧⑨
王国新等 <sup>[25]</sup>	2015	92 (46/46)	48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14 d	①

续表 1

纳入研究	年份	n/例 (试验/对照)	发病时间/h (试验/对照)	干预措施 (治疗/对照)	疗程	结局指标
万钧等 <sup>[26]</sup>	2015	82 (41/41)	3.07±1.24/3.24±1.21	SLI 10 mL QD+常规/常规	4周	①②④
陶永军等 <sup>[27]</sup>	2018	100 (50/50)	2.6±0.3/2.6±0.3	SLI 20 mL QD+常规/常规	4周	①⑥⑦⑧⑨⑩
孙立强 <sup>[28]</sup>	2017	79 (40/39)	48	SLI 5 mL QD+常规/常规	7d	①②④⑤⑥⑦⑧⑩
宋秋英等 <sup>[29]</sup>	2017	100 (50/50)	≤72	SLI 10 mL BID+常规/常规	14d	②
宋会英 <sup>[30]</sup>	2018	96 (48/48)	4.0±0.5/4.2±0.4	SLI 20 mL QD+常规/常规	14d	②⑤
山亚仙 <sup>[31]</sup>	2013	83 (42/41)	≤3	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①③
任志学 <sup>[32]</sup>	2016	96 (48/48)	5.1±1.2/4.9±1.3	SLI 10 mL QD+常规/常规	2周	①③④⑤
屈杰等 <sup>[33]</sup>	2016	150 (75/75)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	2周	①②④
马明玉 <sup>[34]</sup>	2016	110 (55/55)	4.32±1.37/4.47±1.52	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	③④
刘梅 <sup>[35]</sup>	2014	136 (68/68)	<48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①②⑤
刘辉 <sup>[36]</sup>	2017	80 (40/40)	8.1±2.2/8.9±2.6	SLI 10 mL QD+常规/常规	10d	①③
刘昌灵 <sup>[37]</sup>	2011	67 (34/33)	≤72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①⑤
林翔东等 <sup>[38]</sup>	2014	86 (43/43)	≤72	SLI 10 mL QD+常规/常规	2周	②
林培贤 <sup>[39]</sup>	2009	60 (30/30)	≤72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①⑤
李震亮等 <sup>[40]</sup>	2016	80 (40/40)	24	SLI 10 mL QD+常规/常规	28d	①②⑤⑥⑦⑨
李婷等 <sup>[41]</sup>	2017	203 (105/98)	8.9±4.3/8.5±4.1	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①②④⑤⑧⑨⑩
李海云 <sup>[42]</sup>	2011	148 (74/74)	≤72 h	SLI 30 mg BID+常规/常规	14d	①⑤
李丹琪 <sup>[43]</sup>	2018	80 (40/40)	7.63±1.36/7.45±1.29	SLI 5 mL QD+常规/常规	14d	①②
李春丽等 <sup>[44]</sup>	2016	168 (84/84)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①②③④⑤
雷进等 <sup>[45]</sup>	2012	60 (30/30)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	②⑧⑨
劳一等 <sup>[46]</sup>	2010	42 (22/20)	≤12	SLI 10 mL BID+常规/安慰剂+常规	14d	①⑤
蓝宇等 <sup>[47]</sup>	2015	80 (40/40)	≤72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①②④⑤
黄顺贵等 <sup>[48]</sup>	2016	78 (39/39)	≤48	SLI 5 mL BID+常规/常规	15d	①②⑤
黄海涛等 <sup>[49]</sup>	2019	156 (78/78)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	2周	②⑧
何慧等 <sup>[50]</sup>	2009	67 (31/36)	3~24/2~24	SLI 10 mL QD+常规/常规	21d	①
郭宇 <sup>[51]</sup>	2015	96 (48/48)	≤48	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①②⑤
郭健等 <sup>[52]</sup>	2018	118 (59/59)	<72	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	②④⑥⑦⑨⑩
段高峰等 <sup>[53]</sup>	2017	100 (50/50)	15.32±8.72/15.41±8.73	SLI 10 mL QD+常规/常规	14d	①③
陈为龙等 <sup>[54]</sup>	2015	60 (30/30)	<12	SLI 5~10 mL QD+常规/常规	10d	①③⑤
陈冬等 <sup>[55]</sup>	2017	90 (45/45)	14.25±5.84/13.11±6.10	SLI 10 mL QD+常规/常规	2周	⑥⑦⑨

QD-1次/d BID-2次/d ①总有效率 ②美国国立卫生研究院卒中量表 ③中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表 ④日常生活活动能力评分 ⑤不良反应 ⑥全血黏度高切值 ⑦全血黏度低切值 ⑧纤维蛋白原 ⑨血浆黏度 ⑩血小板聚集率  
 QD-once a day BID-twice a day ①total effective rate ②national institutes of health stroke scale (NIHSS) ③China stroke scale (CSS) ④activity of daily living (ADL) ⑤adverse reactions ⑥whole blood high shear rate ⑦whole blood low shear rate ⑧fibrinogen ⑨plasma viscosity ⑩platelet aggregation rate

**2.3.4 对结局评估者实施盲法** 所有研究均未提及，均评为“风险不确定”。

**2.3.5 结果数据完整性** 2项研究<sup>[5,50]</sup>报道了退出病例，但缺失数据不影响结果分析，均评为“低风险”，其他研究未报道，均评为“风险不确定”。

**2.3.6 选择性报告** 3项研究<sup>[13-14,50]</sup>未报道所有预先指定的主要结局指标，为“高风险”，其余研究难以判断是否存在选择性报告结果的风险，为“风险不确定”。

**2.3.7 其他偏倚** 所有研究无其他偏倚来源，均评为“低风险”。具体质量评价见图 2。

**2.4 Meta 分析结果**

**2.4.1 总有效率** 35项<sup>[4,6,10-15,17-18,20,24,28,31-33,35-37,39-44,46-48,50-51,53-54]</sup>研究报道总有效率，均为 SLI+西医常规治疗 vs 西医常规治疗，经过异质性检验， $I^2=0<50\%$ ，且 Q 检验的  $P=0.95>0.1$ ，提示 RCTs 之间的异质性不具有统计学意义，可以选择固定效应进行 Meta 分析。结果显示总有效率 [RR=1.24, 95% CI (1.21, 1.28),  $P<0.000 01$ ]，提示 SLI 辅助西医常规治疗对 72 h 内 AIS 总有效率的治疗效果是优于单纯西医常规治疗。森林图和漏斗图见图 3、4。

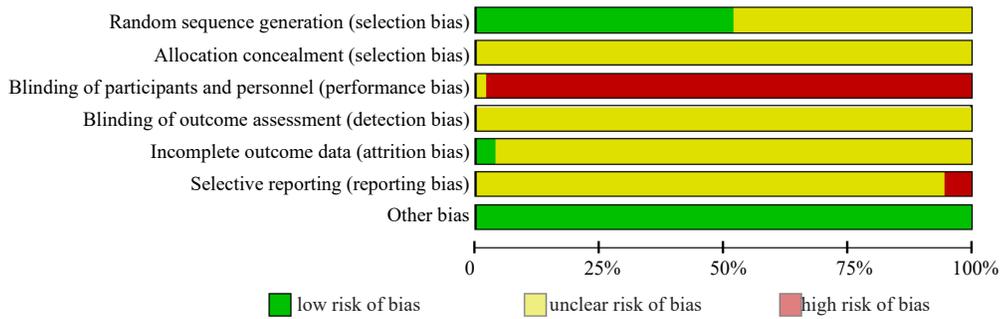


图 2 纳入研究产生的偏倚风险

Fig. 2 Risk of bias arising from inclusion studies

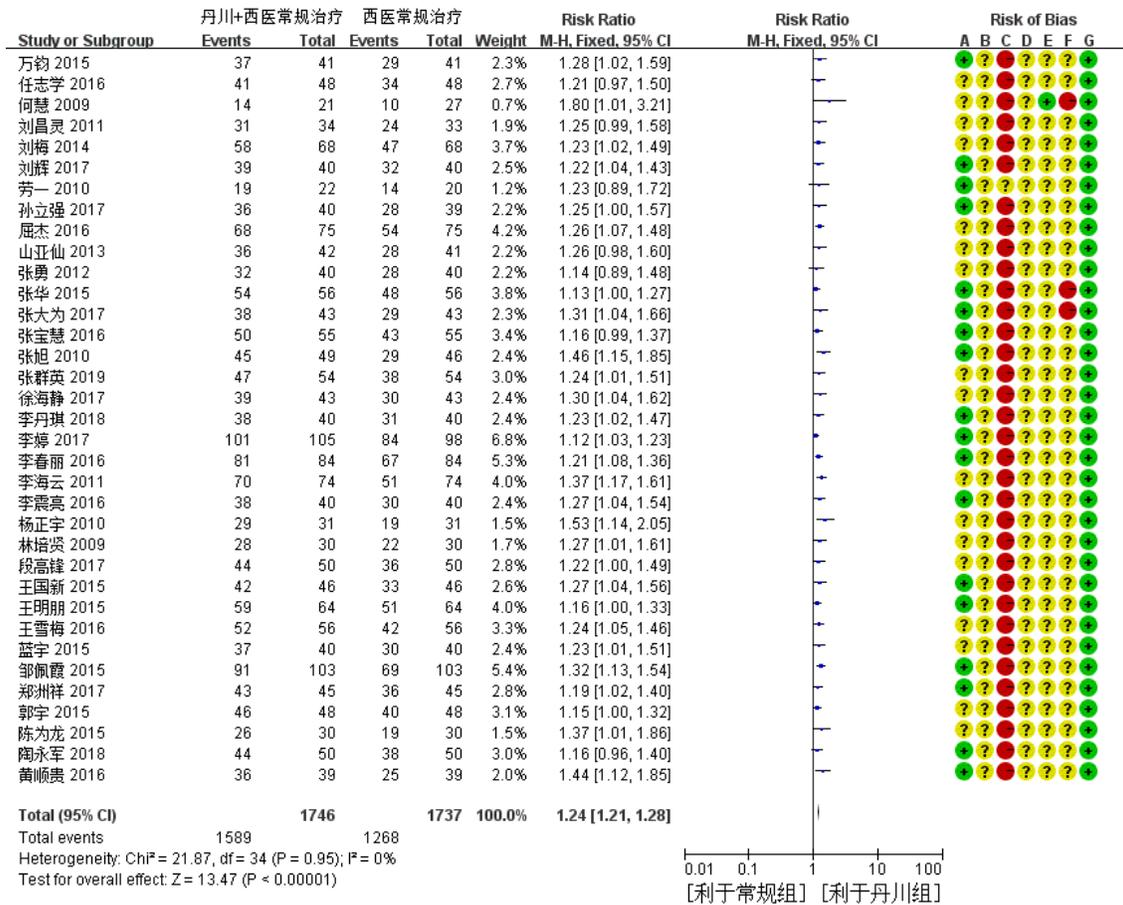


图 3 总有效率的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis forest plot of total effective rate

漏斗图 (图 4) 不完全对称, 基于漏斗图进行 Begg 偏倚检验,  $Z=3.69$ ,  $Pr>|z|=0.00<0.05$ , 说明本研究的 35 篇文献存在较大的发表偏倚。通过剪补法对非对称漏斗图进行处理, 剪补前的固定效应模型及随机效应模型的  $\log_{RR}$  值均为 0.200, 其 95% CI 均为 (0.170, 0.230)。剪补叠代后  $\log_{RR}$  变为 0.166, 补充的研究数保持在 15 个, 其 95% CI 均为 (0.140,

0.193)。剪补前后固定效应模型及随机效应模型 95% CI 均无统计学意义, 表明其结果稳定。如图 5 所示, 图中正方形的 15 个点表示未来需要纳入文献的效应量情况, 结合以上的漏斗图可知需要继续纳入 15 篇文献, 就可以保证漏斗图的对称, 消除发表偏倚。

2.4.2 NIHSS 评分 32 项 [6-7,9-13,16,18-24,26,28-30,33,35,38,40,41,43-45,47-49,51-52] 研究报道了 NIHSS 评分的改善情况, 经过异质性检

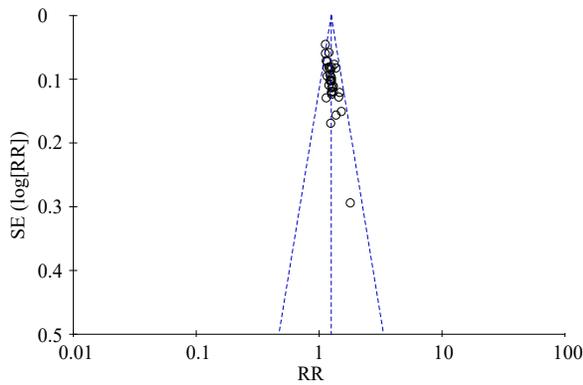


图4 总有效率的发表偏倚分析漏斗图

Fig. 4 Funnel chart of publication bias analysis of total effective rate

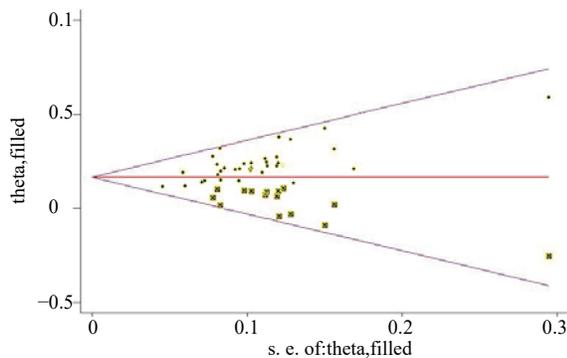


图5 总有效率的剪补法

Fig. 5 Filled funnel plot of total effective rate

验,  $I^2=93%>50%$ , 且  $Q$  检验的  $P<0.000 01$ , 提示本研究选择的文献存在较强的异质性, 依次剔除每篇研究后未找到明显的异质性来源。高度怀疑引起异质性的原因是治疗前的病情严重程度或 SLI 的剂量或发病时长, 采用 Meta 回归分析异质性来源。以治疗前的 NIHSS 评分均值为分组依据, 0~1 分为正常或近乎正常, 1~4 分为轻度卒中, 5~15 分为中度卒中, 15~20 分为中-重度卒中, 21~42 分为重度卒中, 最终分为中度、中-重度、重度 3 个组。以发病时长为 24、48、72 h 内为分组依据分为 3 个组。以治疗前的 NIHSS 评分分组、SLI 的剂量、发病时长为协变量, 以 MD 为应变量, 进行 Meta 回归分析, 模型的  $F$  统计量为 0.44,  $P=0.727 1>0.05$ , 模型无统计学意义, 3 种协变量对合并效应量的影响均无统计学意义, 无法解释异质性来源。怀疑异质性来源为其他因素, 如患者的动脉粥样硬化程度、年龄等。选择随机效应模型进行 Meta 分析, 提示 SLI 辅助西医常规治疗对 NIHSS 评分的改善程度的影响优于单纯西医常规治疗, 且具有统计学意义 [ $SMD_{NIHSS}=-3.62, 95\% CI(-4.37, -2.87), P<0.000 01$ ]。森林图见图 6, 漏斗图见图 7。

2.4.3 CSS 评分 8 项研究<sup>[17,31-32,34,36,44,53-54]</sup>报道了 CSS 评分的改善状况, 经过异质性检验,  $I^2=0<$

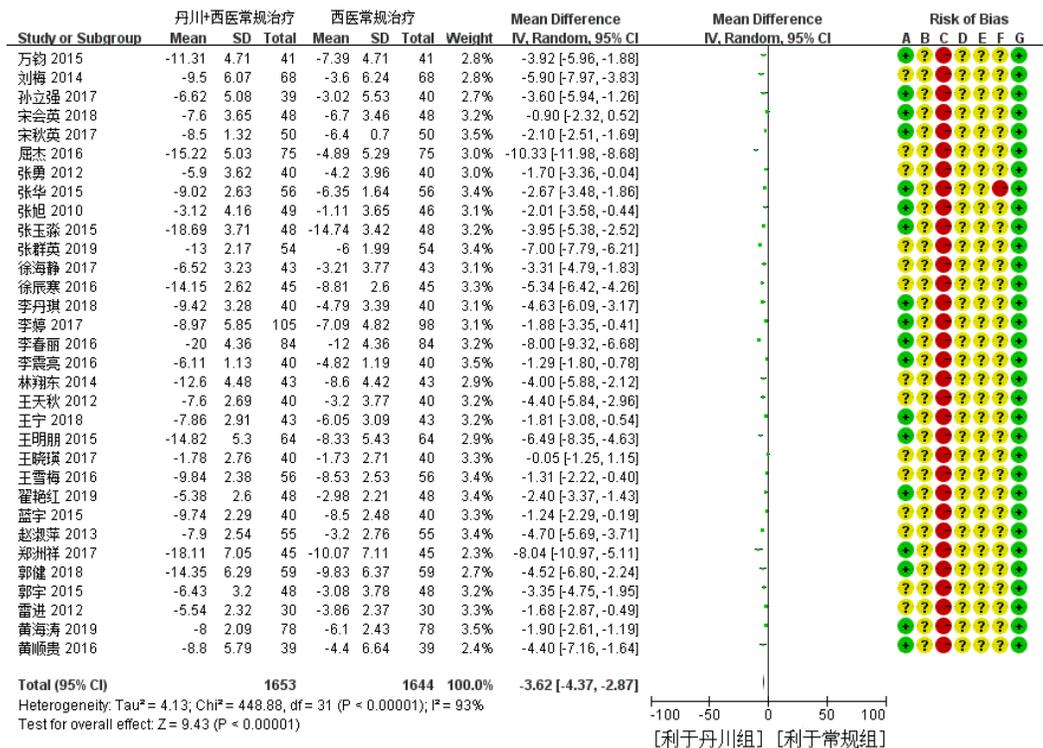


图6 NIHSS 评分改善情况的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis forest plot of NIHSS improvement

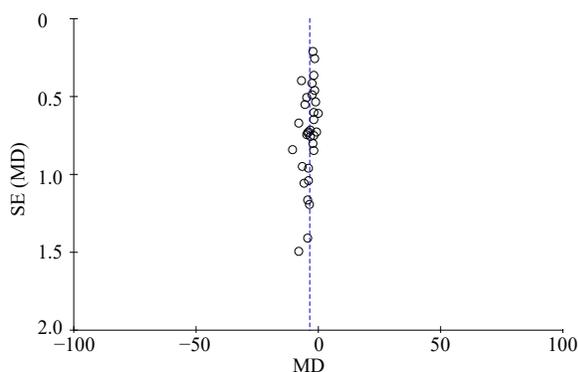


图 7 NIHSS 评分改善情况的发表偏倚分析漏斗图

Fig. 7 Funnel chart of publication bias analysis of NIHSS improvement

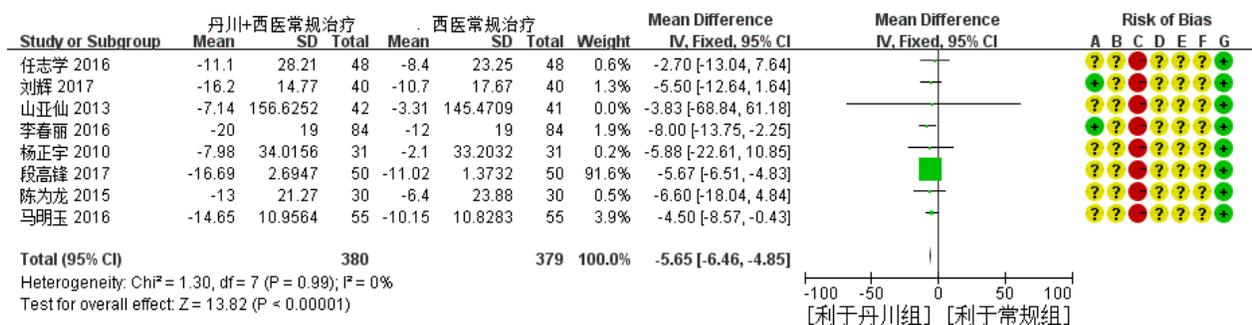


图 8 CSS 评分改善情况的 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta-analysis forest plot of CSS improvement

质性来源，考虑可能为入院时病情严重程度等因素所造成的。以治疗前的 ADL 评分均值为分组依据，61~99 分属于轻度依赖，41~60 分属于中度依赖，40 分及以下属于重度依赖，最终分为中度、重度 2 组。以治疗前的 ADL 评分分组作为协变量，MD 为应变量，进行 Meta 回归分析， $P=0.96>0.05$ ，提示入院前的 ADL 评分并非异质性来源，考虑异质性来源可能是患者的动脉粥样硬化程度、年龄等因素。选择随机效应进行 Meta 分析， $SMD=12.41$ ，95% CI (8.60, 16.22)， $P<0.00001$ ，说明 SLI+西医常规组在提高日常生活活动能力方面优于西医常规组，森林图见图 9，漏斗图见图 10。

2.4.5 血液流变学指标

(1) 全血黏度高切值、纤维蛋白原、血浆黏度、血小板聚集率：7 项研究<sup>[14,16,27-28,40,52,55]</sup>报道了全血黏度高切值，各研究间有统计学异质性， $I^2=97.3%$ ， $P=0.000<0.01$ 。9 项研究<sup>[9,14,16,24,27-28,41,45,49]</sup>报道了纤维蛋白原，各研究间有统计学异质性， $I^2=98.5%$ ， $P=0.000<0.01$ 。8 项研究<sup>[16,24,27,40-41,45,52,55]</sup>报道了血

浆黏度， $I^2=97.9%$ ， $P=0.000<0.01$ 。5 项研究<sup>[14,27-28,41,52]</sup>报道了血小板聚集率， $I^2=99.8%$ ， $P=0.000<0.01$ 。以上指标文献异质性较强，均采用随机效应模型进行 Meta 分析，2 组均有统计学差异，全血黏度高切值 [ $SMD=-1.18$ ，95% CI (-1.81, -0.55)]， $P=0.000<0.01$ ，纤维蛋白原 [ $SMD=-0.87$ ，95% CI (-1.31, -0.43)]， $P=0.000<0.01$ ，血浆黏度 [ $SMD=-0.40$ ，95% CI (-0.56, -0.25)]， $P=0.000<0.01$ ，血小板聚集率 [ $SMD=-0.11$ ，95% CI (-0.15, -0.08)]， $P=0.000<0.01$ ，说明 SLI+西医常规治疗对降低 4 项血液流变学指标的程度优于单纯西医常规治疗。

50%，且 Q 检验的  $P=0.99>0.1$ ，提示本研究选择的文献之间的异质性不具有统计学意义，故选择固定效应进行 Meta 分析。结果提示 SLI 辅助西医常规治疗对 CSS 评分改善程度优于单纯西医常规治疗，且具有统计学意义 [ $MD=-5.65$ ，95% CI (-6.46, -4.85)]， $P<0.00001$ 。森林图见图 8。

2.4.4 ADL 评分 16 项<sup>[5,7,10,19-20,22,24,26,28,32-34,41,44,47,52]</sup> 研究报道了治疗前后 2 组 ADL-Barthel 评分的改善状况，用于评估日常生活活动能力的改善程度。经过异质性检验， $I^2=97%>50%$ ，且 Q 检验的  $P<0.1$ ，提示本研究选择的文献存在较强的异质性。进行敏感性分析，多篇文献对 Meta 分析的结果造成较大干扰，经逐项筛查后依然  $I^2>50%$ ，未发现明显异

(2) 全血黏度低切值：7 项研究<sup>[14,16,27-28,40,52,55]</sup>报道了全血黏度低切值，各研究间有统计学异质性， $I^2=33.3%<50%$ ， $P=0.174>0.01$ ，提示异质性较小，采用固定效应模型，Meta 分析结果显示， $MD=-1.42$ ，95% CI (-1.73, -1.12)， $P=0.000<0.01$ ，说明 SLI+西医常规治疗对降低全血黏度低切值的程度优于西医常规治疗。

前 4 项指标的总随机效应森林图见图 11，全血

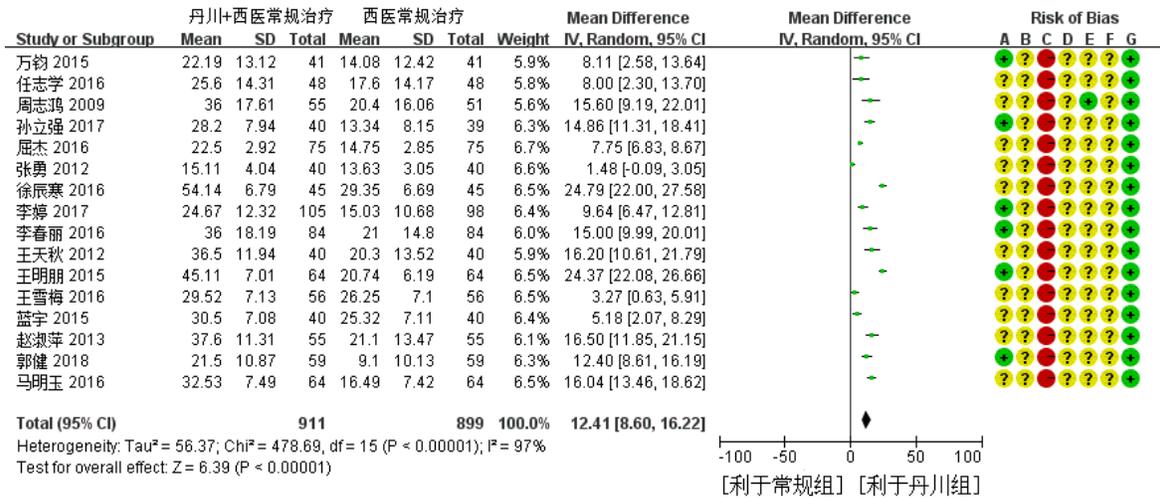


图9 ADL评分改善情况的Meta分析森林图

Fig. 9 Meta-analysis forest plot of ADL improvement

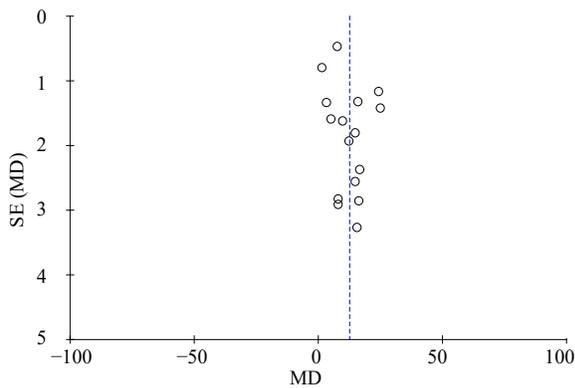


图10 ADL评分改善情况的发表偏倚分析漏斗图

Fig. 10 Funnel chart of publication bias analysis of ADL improvement

黏度低切值的固定效应分析森林图见图12。

**2.4.6 不良反应发生率** 22项<sup>[7-8,10,14,20,22-23,28,30,32,35,37,39-42,44,48,51,54]</sup> 研究报道了临床不良反应,其中6项研究<sup>[14,37,42,44,48,54]</sup> 报道2组均无不良反应发生,16项<sup>[7-8,10,20,22-23,28,30,32,35,39-41,46,47,51]</sup> 研究报道有不良反应发生。治疗组严重不良反应有颅内出血1例,溶栓后血管再闭塞1例<sup>[46]</sup>,转氨酶增高2例<sup>[23]</sup>;一般不良反应有皮疹14例,其他器官出血9例,胃肠道反应6例,一过性头痛4例,体温异常1例,头晕2例,血压偏低1例。对照组严重不良反应有颅内出血2例,溶通后血管再闭塞2例<sup>[8,46]</sup>,导致病情恶化的肺部感染1例<sup>[32]</sup>,转氨酶轻度升高1例<sup>[35]</sup>;一般不良反应有其他器官出血9例,皮疹5例,胃肠道反应7例,体温异常1例,头晕1例。将这2项研究的不良反应发生事件作为二分类资料进行Meta分析,异质性检验显示 $I^2=0$ , $Q$ 检验的 $P=0.65>0.1$ ,各研究间异质性不大,采用

固定效应模型分析,结果显示 $RR=1.34$ ,95%CI(0.87, 2.06), $P=0.18>0.01$ ,提示2组在安全性上无显著性差异。不良反应情况森林图见图13。

### 3 讨论

本研究对SLI辅助治疗AIS的疗效和安全性进行系统评价,共纳入了52篇文献并全为RCT,治疗效果方面,Meta分析结果显示AIS患者应用SLI辅助西医常规治疗(试验组)的整体效果较单纯应用西医常规治疗(对照组)好。其中试验组总有效率较对照组高,试验组的NIHSS评分、CSS评分、ADL评分、多种血液流变学指标的改善程度优于对照组。安全性方面,试验组的不良反应发生率与对照组无显著性差异。这与目前的循证文献结论一致<sup>[56-62]</sup>。

本研究与上述7篇文献相较于不同点在于:(1)完善了检索方式。①增加了检索关键词:扩大了患病人群(P)方面的检索关键词,中文参考《全国版RC020-ICD-10诊断编码》、维普的同义词扩展等,由上述文献中最多的20个关键词<sup>[58]</sup>扩大至37个,如“缺血性脑血管病”;英文参考Mesh和Extree主题词表,由20个关键词<sup>[58]</sup>扩大至93个,如“brain vascular disorders”。干预措施(I)方面的英文检索词也以同种方式进行了扩大。②增加了检索数据库:将获取全球学术信息的权威数据库Web of Science纳入检索,另外为防止遗漏已有试验结果而未见刊的文献,将中美两国的临床试验注册中心网站ChiCTR和Clinical Trails也纳入检索。此前文献均未对以上3个数据库进行检索。③检索时间的延长:检索时间由2018年4月<sup>[57]</sup>延长至2019年12月底。

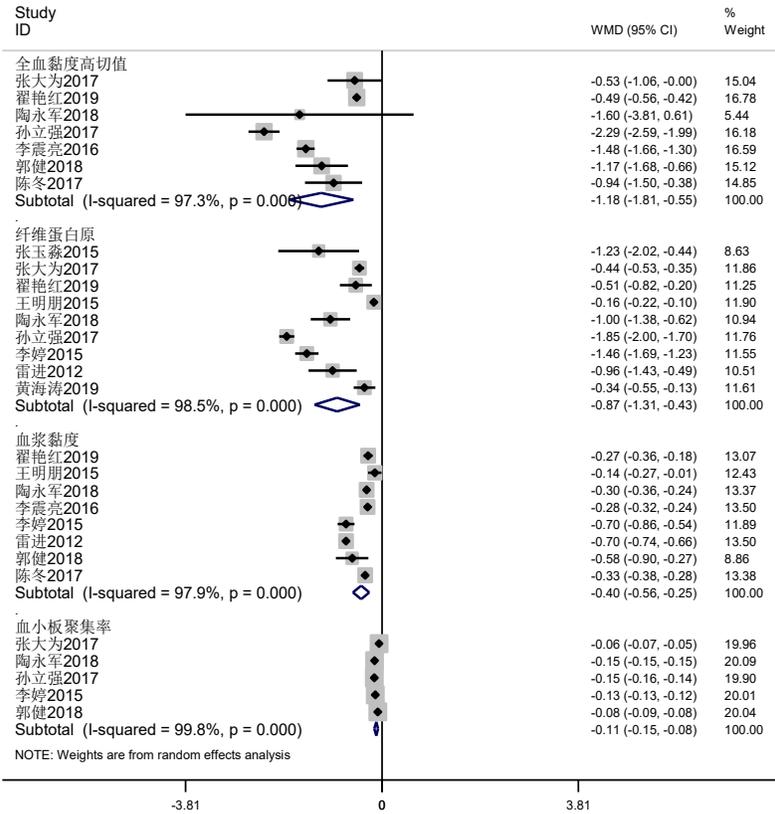


图 11 血液流变学的 Meta 分析森林图

Fig. 11 Meta-analysis forest plot of hemorheology

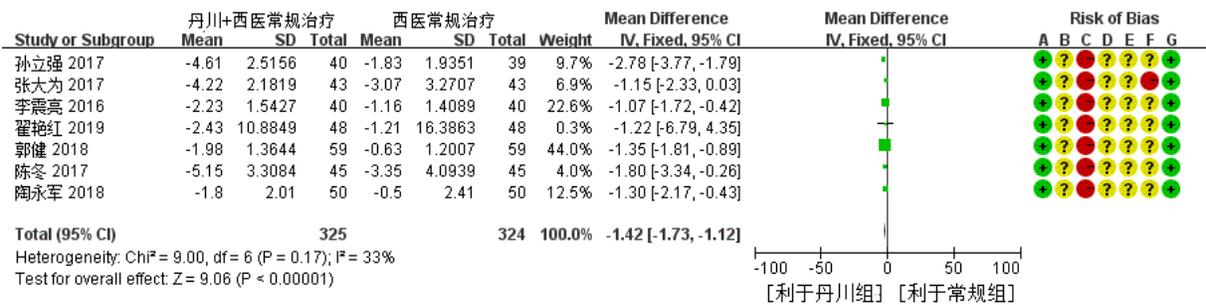


图 12 全血黏度低切值的 Meta 分析森林图

Fig. 12 Meta-analysis forest plot of low tangent value of whole blood viscosity

综上所述，本研究的检索方式较前有所改善，检索范围扩大。(2) 纳入了更多研究：由 30 篇 RCTs<sup>[57]</sup> 增加至 52 篇。(3) 增加了结局指标：将以上文献均未单独纳入结局指标的 CSS 评分的改善程度进行 Meta 分析，该评分即脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)，由全国第 4 届脑血管病学术会议提出，是斯堪的纳维亚卒中量表 (Scandinavian stroke scale, SSS) 的改良版，目前仍是除 NIHSS 之外我国最常用最重要的神经功能缺损量表之一。(4) 将发病 72 h 设为纳入标准：除向玉<sup>[58]</sup>的研究外，

其余研究均未将发病时间设定为纳入标准。本研究将发病 72 h 内启动治疗设为纳入标准，一方面能够不漏除未说明急慢性，但实际上为急性的缺血性卒中的文献，另一方面能够筛除主题为急性缺血性卒中但发病时间已过长，可能对治疗效果产生较大影响的文献。

本研究的局限性在于：(1) 纳入的文献中有数篇单组样本量 < 30，无多中心研究，所有文献均未提及分配隐藏和盲法，大部分文献质量较低，影响结论的可靠性。(2) 纳入的文献中，报道 NIHSS

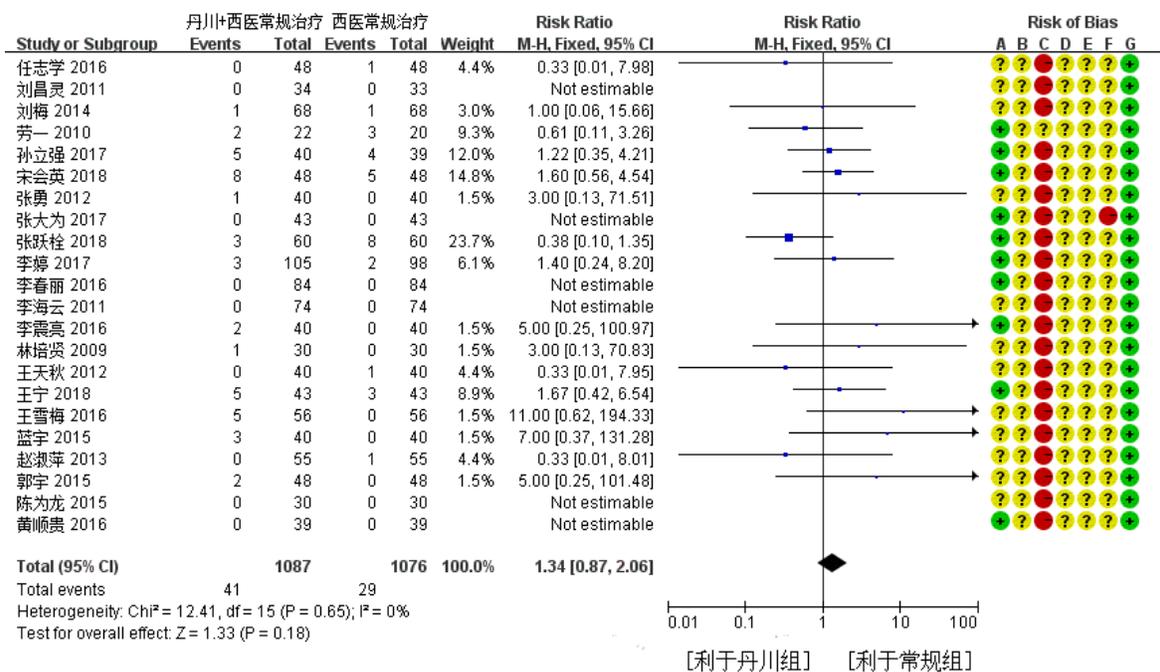


图 13 不良反应情况的 Meta 分析森林图

Fig. 13 Meta-analysis forest plot of adverse reactions

评分、ADL 评分及部分血液流变学等指标的文献异质性较大，部分结局指标采用敏感性分析、Meta 回归分析等方法依然未能降低异质性，最终采用随机效应模型进行 Meta 分析，考虑可能与患者自身健康状况或纳入文献质量较低有关，结果的准确性可能受影响。(3) 本研究仅通过电子数据库进行检索，可能存在文献纳入不全和文献选择性偏倚。(4) 纳入的文献均为在中国进行的试验，发表语言均为中文，考虑与该药未在国外上市有关，但可能存在一定的语言偏倚与地域偏倚。(5) 检索关键词过多、检索范围过广可能是引起部分纳入文献质量较低的原因，检索方式与文献筛选方法需要再斟酌。(6) 报道了不良反应的研究不到研究总数的 1/2，可见纳入研究一部分在观测指标的设计上存在缺陷。

本研究发现有文献报道<sup>[8,46]</sup>了较为严重的颅内出血，但其西医常规治疗中包含了增大颅内出血风险的静脉溶栓，且 2 组不良反应发生率差异无统计学意义。参考专家共识<sup>[63]</sup>，若患者进行了溶栓或取栓治疗，应将给予 SLI 的时机推迟到溶栓或取栓 24 h 后复查颅脑 CT 无出血后，应用后也应密切关注患者有无颅内出血的症状体征。另外，皮疹的发生方面，治疗组发生 14 例，占总例数的 0.54%，对照组仅为 3 例，占总例数的 0.12%，这可能是因川芎嗪的半抗原性质易引起人体的变态反应，或

是中药提取物中存在较多杂质<sup>[64]</sup>。

综上所述，SLI 辅助治疗 AIS 的疗效有一定临床证据的支持，且安全性高。未来仍需要大样本、多中心、盲法完善的 RCTs 继续证实 SLI 辅助治疗 AIS 的临床效果的可靠性，规范对临床不良反应的报告以进一步评估该药的安全性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Weimar C, Mieck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(3): 393-397.
- [2] 许红蕾, 王庭芳, 张川. 丹参素及其衍生物药理作用机制和应用研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(2): 237-243.
- [3] 王丽. 川芎嗪作为神经保护剂的临床应用进展 [J]. *精细与专用化学品*, 2020, 28(2): 21-24.
- [4] 邹佩霞, 李翠芳, 陈德森, 等. 丹参川芎嗪联合长春西汀治疗脑梗死的临床研究 [J]. *国际中医中药杂志*, 2015, 37(6): 513-516.
- [5] 周志鸿, 郑凤霞, 郭遂怀. 丹参川芎嗪联合依达拉奉治疗急性脑梗死 55 例疗效观察 [J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(S2): 189-190.
- [6] 郑洲祥. 2 型糖尿病合并急性脑梗死 90 例临床疗效分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(8): 33-34.
- [7] 赵淑萍. 中西医结合治疗脑梗死的临床研究 [J]. *中国*

- 医药指南, 2013, 11(22): 283-284.
- [8] 张跃柱. 丹参川芎嗪配合依达拉奉和常规西药治疗急性脑梗死疗效及对血清 IL-6、MMP9 水平的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(1): 6-7.
- [9] 张玉淼, 王红莲, 周宏斌, 等. 丹参川芎嗪注射液对缺血性脑卒中患者血流变及外周血 BCL-2、BAX、Caspase-3 蛋白水平的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(9): 2003-2005.
- [10] 张勇, 侯静, 胡勇, 等. 丹参川芎嗪注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 168-169.
- [11] 张旭, 江秀龙, 陈兴泳, 等. 丹参川芎嗪治疗急性脑梗死及对血清 IL-6、MMP9 水平的影响 [J]. 福建医科大学学报, 2010, 44(4): 276-279.
- [12] 张群英. 丹参川芎嗪注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床价值研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(3): 174.
- [13] 张华. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 大家健康: 学术版, 2015, 9(24): 35-36.
- [14] 张大为. 丹参川芎联合小剂量阿司匹林治疗急性脑梗死的预后观察 [J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(2): 223-224.
- [15] 张宝慧. 丹参川芎嗪辅助治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 大家健康: 中旬版, 2016, 10(10): 78.
- [16] 翟艳红. 丹参川芎嗪辅助治疗缺血性脑卒中伴睡眠障碍的效果观察 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(7): 885-886.
- [17] 杨正宇, 张红莲, 罗晓惠. 丹参川芎嗪联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死 31 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(3): 21-22.
- [18] 徐海静. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死 43 例疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(10): 41-42.
- [19] 徐辰寒, 汤武装, 李杰. 丹参川芎嗪对老年脑梗死患者 IL-1 $\beta$  及预后的影响 [J]. 大家健康: 中旬版, 2016, 10(12): 186.
- [20] 王雪梅, 张孟列. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者溶血磷脂酸、血浆内皮素及 P 选择素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2118-2120.
- [21] 王晓瑛. 丹参川芎嗪注射液对脑梗死患者血浆 LPA 水平的影响 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [22] 王天秋. 中西医结合治疗脑梗死 30 例 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(23): 160-161.
- [23] 王宁, 李冬松. 鼠神经生长因子联合丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清氧化型低密度脂蛋白、巨噬细胞集落刺激因子、P 选择素水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 137-139.
- [24] 王明朋, 罗文成, 杨金球. 依达拉奉联合丹参川芎嗪治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(14): 1533-1535.
- [25] 王国新, 郑翠君. 丹参川芎嗪治疗急性脑梗死疗效分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(3): 250-251.
- [26] 万钧, 杨晓炜, 朱凌兰. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者神经功能缺损程度及日常生活能力的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 659-660.
- [27] 陶永军, 周婷, 徐小辉. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗脑血栓的效果 [J]. 中国乡村医药, 2018, 25(24): 40-41.
- [28] 孙立强. 丹参川芎嗪注射液联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2091-2094.
- [29] 宋秋英, 方红丽, 吴滨. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 重庆医学, 2017, 46(A1): 246-247.
- [30] 宋会英. 丹参川芎嗪注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓对急性脑梗死患者 NIHSS 评分及血清神经元特异性烯醇化酶 髓鞘碱性蛋白水平变化的影响 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 2023-2025.
- [31] 山亚仙. 后循环脑梗死的临床治疗研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [32] 任志学. 依达拉奉注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(9): 91-93.
- [33] 屈杰, 刘锋昌. 依达拉奉联合丹参川芎嗪治疗急性脑梗死的临床疗效研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(24): 112-113.
- [34] 马明玉. 丹参川芎嗪注射液治疗早期急性脑梗死临床研究 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(30): 22-23.
- [35] 刘梅. 依达拉奉单用、联用丹参川芎嗪治疗急性脑梗死疗效及安全性评估 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(19): 2105-2107.
- [36] 刘辉. 急性脑梗死治疗中前列地尔与丹参川芎嗪注射液的应用效果研究 [J]. 中国农村卫生, 2017(S1): 75-76.
- [37] 刘昌灵. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的疗效和对血流动力学的影响 [J]. 中国医学创新, 2011, 8(5): 88-89.
- [38] 林翔东, 吴红星, 邵爱民. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者的治疗作用及血清 vasostatin-2、sICAM-1 水平的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(21): 3079-3081.
- [39] 林培贤. 血瘀证型脑梗死患者急性期血浆 LPA、CD62p 表达及丹参川芎嗪注射液干预作用的临床研究 [D]. 福州: 福建中医学院, 2009.
- [40] 李震亮, 姚冬梅, 么桂兰. 丹参川芎嗪注射液联合低分子肝素治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与

- 临床, 2016, 31(8): 1184-1187.
- [41] 李婷, 王煜, 张立, 等. 丹参川芎嗪注射液联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1872-1875.
- [42] 李海云. 早期使用丹参川芎嗪治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 健康必读: 下旬刊, 2011(4): 45.
- [43] 李丹琪. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死疗效及对 SOD、Hcy 及神经功能恢复的影响 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6): 175-176.
- [44] 李春丽, 扎西草, 孙燕辉. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死老年患者血清血管细胞间黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、内皮素-1 和一氧化氮水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2088-2090.
- [45] 雷进, 罗丽华. 丹参川芎嗪联合尤瑞克林对急性脑梗死患者血浆内皮素的影响及疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(35): 287-288.
- [46] 劳一, 韩景光, 张占伟. 早期动脉溶栓联合丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(5): 61-63.
- [47] 蓝宇, 肖建新, 郑天勇, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的疗效及对溶血磷脂酸、P 选择素的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(8): 840-842.
- [48] 黄顺贵, 刘梅, 宋春江. 急性脑梗死的治疗分析 [J]. 心理医生, 2016, 22(29): 127-128.
- [49] 黄海涛, 叶攀. 丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓对患者脑血流动力学水平和凝血功能影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 917-919.
- [50] 何慧, 刘琦, 杨志勇. 丹参川芎嗪注射液与依达拉奉联合治疗大面积脑梗死的临床疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(9): 114-115.
- [51] 郭宇. 丹参川芎嗪注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(21): 20-21.
- [52] 郭健, 关东升. 丹参川芎嗪注射联合神经节苷脂对急性脑梗死患者血液黏稠度、血清 SOD 水平及 NIHSS、Barthel 评分的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 1804-1806.
- [53] 段高峰, 曾韬. 丹参川芎嗪注射液辅助缺血性脑卒中的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(34): 121-122.
- [54] 陈为龙, 孔令周, 杨学斌, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗脑血栓患者临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 76-77.
- [55] 陈冬, 欧阳存, 魏进, 等. 丹参川芎嗪注射液联合羟乙基淀粉注射液对急性分水岭性脑梗死患者血清 BNP、Hcy、MMP-2、S100B 蛋白及血流变学水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(17): 2434-2437.
- [56] 于丽娜, 张学谦, 杨媛媛, 等. 丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死的系统评价 [J]. 医药前沿, 2013(9): 105-106.
- [57] 谢保城, 陈世春, 王清辉, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死疗效与安全性的系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3573-3581.
- [58] 向玉. 活血化瘀类中药注射剂治疗中风的效果比较研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [59] 文九芳, 张先平, 赵业清. 丹参川芎嗪注射液治疗脑梗死的 Meta 分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(10): 1043-1045.
- [60] 刘施. 基于贝叶斯网状 Meta 分析的丹参类注射剂治疗心脑血管疾病临床评价研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [61] 黄玲, 郑玲利, 蒋婷, 等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死的疗效与安全性评价 [J]. 中国药业, 2015, 24(8): 29-32.
- [62] 段笑娇, 吴嘉瑞, 刘施, 等. 基于 Meta 分析的丹参川芎嗪注射液治疗急性脑梗死临床评价研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(1): 27-32.
- [63] 高阳, 王桂倩, 王健, 等. 丹参川芎嗪注射液临床应用专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2937-2942.
- [64] 李蓓. 56 例丹参川芎嗪注射液不良反应/事件分析 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(3): 159-160.

[责任编辑 潘明佳]