

·医学数据科学·

曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的疗效和安全性 Meta 分析

王青丽,李 喆,刘 扬,薛孟周

(郑州大学第二附属医院脑血管病科/河南省脑血管病转化医学重点实验室,
河南 郑州 450000)

摘要:目的 系统评价曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的疗效和安全性。方法 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wangfang Data)、维普数据库(VIP)、PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science 数据库,检索时限为建库至2022年6月。根据纳入和排除标准筛选曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的临床随机对照试验(RCTs),对纳入的研究进行资料提取和系统评价后,采用RevMan5.4软件进行Meta分析。结果 纳入16项研究,共1681例患者,其中治疗组963例,对照组718例。治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.26,95%CI(1.19,1.33),Z=8.26,P<0.05];治疗组神经功能缺损改善程度高于对照组,差异有统计学意义[MD=-3.56,95%CI(-4.14,-2.98),Z=12.07,P<0.05];治疗组日常生活活动能力提高程度优于对照组,差异有统计学意义[MD=13.32,95%CI(11.66,14.98),Z=15.75,P<0.05];治疗组不良反应发生率高于对照组,但差异无统计学意义[RR=0.66,95%CI(0.40,1.09),Z=1.64,P=0.10];治疗组全血低切黏度变化幅度高于对照组,差异有统计学意义[高切黏度:MD=-1.16,95%CI(-2.42,0.10),Z=1.8,P=0.07;低切黏度:MD=-2.19,95%CI(-2.94,-1.43),Z=5.70,P<0.05];治疗组血浆纤维蛋白原降低幅度高于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.44,95%CI(-0.49,-0.40),Z=19.13,P<0.05]。结论 曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死疗效确切,可有效改善神经功能缺损程度,提升日常生活活动能力,且安全性好。

关键词:曲克芦丁脑蛋白水解物;脑梗死;缺血性脑卒中;随机对照试验

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.14.010

文章编号:1006-1959(2023)14-0052-08

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection in the Treatment of Cerebral Infarction

WANG Qing-li, LI Zhe, LIU Yang, XUE Meng-zhou

(Department of Cerebrovascular Diseases, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University/Henan Medical Key Laboratory of Translational Cerebrovascular Diseases, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection in the treatment of cerebral infarction. **Methods** Chinese BioMedical Literature Database (CBM), Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Database (Wangfang Data), VIP Database (VIP), PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science database were searched by computer. The retrieval time limit was from the establishment of the database to June 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, the clinical randomized controlled trials (RCTs) of troxerutin cerebroprotein hydrolysate in the treatment of cerebral infarction were screened. After data extraction and systematic evaluation of the included studies, RevMan5.4 software was used for Meta analysis. **Results** A total of 16 studies involving 1681 cases were included, while 963 cases in the treatment group and 718 cases in the control group. The effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant [RR=1.26, 95% CI(1.19, 1.33), Z=8.26, P<0.05]. The improvement of neurological deficits in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant [MD=-3.56, 95% CI (-4.14, -2.98), Z=12.07, P<0.05]. The improvement of activities of daily living in the treatment group was better than that in the control group, and the difference was statistically significant [MD=13.32, 95% CI(11.66, 14.98), Z=15.75, P<0.05]. The incidence of adverse reactions in the treatment group was higher than that in the control group, but the difference was not statistically significant [RR=0.66, 95% CI(0.40, 1.09), Z=1.64, P=0.10]. The change range of whole blood low shear viscosity in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant [high shear viscosity: MD=-1.16, 95% CI (-2.42, 0.10), Z=1.8, P=0.07; low shear viscosity: MD=-2.19, 95% CI (-2.94, -1.43), Z=5.70, P<0.05]. The decrease of fibrinogen in the treatment group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant [MD=-0.44, 95% CI(-0.49, -0.40), Z=19.13, P<0.05]. **Conclusion** Troxerutin cerebroprotein hydrolysate is effective in the treatment of cerebral infarction, which can effectively improve the degree of neurological deficit, improve the ability of daily living activities, and has good safety.

Key words: Troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection; Cerebral infarction; Ischemic stroke; Randomized controlled trial

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:82071331、81870942)

作者简介:王青丽(1996.11-),女,河南杞县人,硕士研究生,主要从事脑血管病的研究

通讯作者:薛孟周(1963.8-),男,河南洛阳人,博士,主任医师,教授,主要从事脑血管病的研究

脑梗死(cerebral infarction)又称缺血性卒中,是临床常见的脑血管疾病,具有较高的发病率和死亡率,现已成为导致人类死亡和残疾最主要的疾病之一,且呈现出年轻化的趋势^[1]。脑梗死是由于血液供应障碍导致脑组织缺血性坏死或软化和局灶性神经元损伤,进而出现相应神经功能缺损症状^[2]。脑梗死发作后的梗死范围和神经功能缺损程度取决于发生后的时间长短、缺血严重程度、梗塞位置、全身血压等^[3]。目前临床上针对脑梗死治疗方法包括早期溶栓、抗凝、抗血小板聚集、神经保护剂、改善血液循环、控制血压血糖、维持水电解质平衡等。曲克芦丁脑蛋白水解物是曲克芦丁和脑蛋白水解物的复合制剂,曲克芦丁在抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡和抗肿瘤方面发挥着重要作用。研究表明^[4],曲克芦丁可减轻神经功能缺陷,减少梗塞体积,抑制细胞凋亡。脑蛋白水解物可促进曲克芦丁的分布,与曲克芦丁在脑保护方面具有协同作用^[5-7]。本研究对曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的疗效和安全性进行系统评价、分析,旨在为临床应用提供循证依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机分别检索英文数据库:PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science;中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)。英文检索词:cerebral infarction、ischemic stroke、ACI、infarctions、cerebral、troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection、randomized controlled trial、RCT等;中文检索词:脑梗死、脑梗塞、急性期脑梗死、缺血性脑卒中、急性缺血性脑中风、曲克芦丁脑蛋白水解物等。采用主题词、自由词、逻辑运算符相结合的方法,检索时限从建库至2022年6月。

1.2 纳入标准 ①研究类型:试验设计为随机对照试验(RCTs);②研究对象:脑梗死患者,年龄、性别不限,诊断标准基本符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[8]或《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]并经头颅CT和/或MRI证实的脑梗死;③干预措施:④曲克芦丁脑蛋白水解物与安慰剂对照(两组其他治疗一致);⑤曲克芦丁脑蛋白水解物+其他治疗与单用其他治疗对照,其中其他治疗是指营养支持、维持水电解质平衡、降压、降糖、降脂、营养神经等常规治疗

或长春西汀、尤瑞克林、依达拉奉、银杏达莫注射液、丹红注射液等某种药物治疗;④结局指标:④治疗有效率:采用全国第四届脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[10]中的临床疗效评定标准,有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%;⑤神经功能缺损评分:采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评估和1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中患者神经功能缺损评分标准(ChinaStrokeScale,CSS);⑥日常生活活动能力:采用Barthel指数(Barthel index,BI)评价;⑦不良反应发生率:统计肉眼血尿、消化道反应、低血压等不良反应的发生例数,并计算不良反应发生率;⑧血液流变学指标:全血高切黏度、全血低切黏度、纤维蛋白原、D-二聚体;⑨语种:限于中、英文。

1.3 排除标准 ①非随机或半随机对照试验,研究类型未明确说明;②重复发表的文献;③Meta分析、综述、系统评价、动物试验、基础实验;④无法提取数据或数据不完整;⑤无相关结局指标。

1.4 资料提取 制定统一资料提取表,由2名研究员独立提取有效数据资料,并交叉核对,若有分歧双方沟通解决或交由第三方。资料提取表的内容包括作者姓名、发表年份、样本量、干预措施、结局指标等。

1.5 文献质量评价 由2名研究员对已纳入文献独立进行质量评价,并交叉核对,若有分歧双方沟通解决或交由第三方。采用Cochrane系统评价对纳入的研究进行质量和风险偏倚评价,评价内容包括:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.6 统计学方法 运用RevMan5.4软件进行统计分析。二分类变量采用相对危险度(risk ratio,RR)表示效应量,连续变量采用均值差(mean difference,MD)或标准化均数差(standardized mean difference,SMD)表示效应量,区间估计均采用95%可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验。当各研究结果间无统计学异质性($P>0.05$, $I^2\leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta分析;当各研究结果间有统计学异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$)时,采用随机效应模型进行Meta分析,并通过敏感性分析、亚组分析寻找异质性来源。采用漏斗图评

估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初筛检索出文献 380 篇, 通过 NoteExpress 软件去除重复文献后得到 134 篇研究, 去除 4 篇 Meta 分析、系统评价、综述, 去除 6 篇动物实验, 初筛得到 124 篇研究, 通过阅读标题和摘要去除 69 篇研究内容不吻合, 得到 55 篇研究, 下载并阅读全文后去除 27 篇研究, 最终纳入 16 篇研究进行 Meta 分析。文献筛选流程图见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 共纳入 16 篇随机对照研究^[11-26], 包括 1681 例患者, 治疗组 963 例, 对照组 718 例。纳入研究基本信息见表 1。

2.3 纳入研究质量评价 纳入的所有研究均采用随机分配方法, 其中 7 项研究^[13, 14, 17, 18, 21, 24, 25]使用随机数字表法或 SAS 软件模拟产生随机分配编码, 余未描述具体随机方法; 1 项研究^[25]单盲, 余未描述分配方案隐藏及盲法; 所有研究结果数据完整, 无选择性报告研究结果, 无其他偏倚来源, 见图 2、图 3。

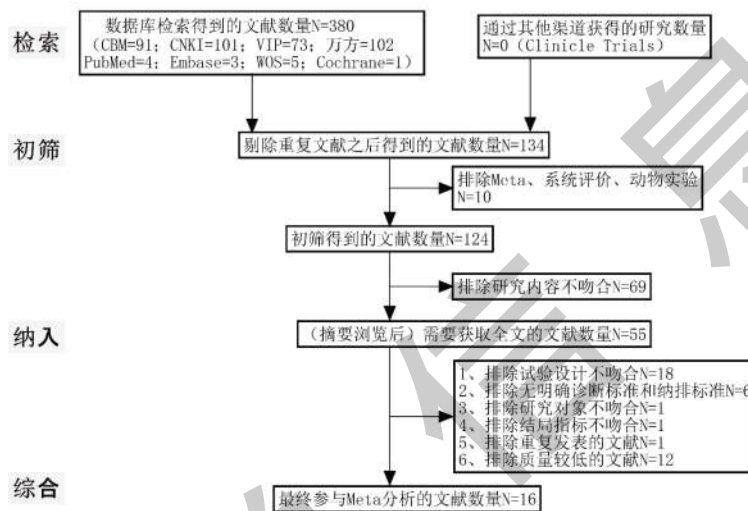


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	n(T/C)	年龄(岁, T/C)	干预措施(T/C)	结局指标
丁度宇 ^[11]	2020	20/20	57.0±5.6/56.5±5.4	TCHI+其他+R/其他+R	①②③④
于红梅 ^[12]	2021	50/50	59.32±4.12/60.18±5.22	TCHI+其他+R/其他+R	①②⑥
信廷想 ^[13]	2018	35/35	55.87±9.03/56.09±10.73	TCHI+R/R	①②⑤⑥
冯 晴 ^[14]	2020	40/40	62.12±6.74/60.88±5.47	TCHI+其他/其他	②③⑤
刘景隆 ^[15]	2013	20/20	65.8±8.1/64.9±8.5	TCHI+R/R	①②
吴 静 ^[16]	2018	34/34	62.45±10.01/63.04±10.19	TCHI+其他+R/其他+R	①②③⑤⑥
常红云 ^[17]	2018	49/49	62.98±4.89/63.26±5.01	TCHI+其他+R/其他+R	①②③④⑤⑥
张俊波 ^[18]	2021	30/30	60.93±3.87/60.87±5.46	TCHI+其他/其他	②⑥
张宏祥 ^[19]	2019	40/40	58.13±5.22/58.26±5.19	TCHI+其他+R/其他+R	①②④
朱锦莉 ^[20]	2016	48/48	64.6±7.3/65.1±7.2	TCHI+其他/其他	①②⑥
杨长路 ^[21]	2020	62/62	64.02±3.8/63.19±4.09	TCHI+其他/其他	①②④⑥
董卫华 ^[22]	2015	15/15	60.3/63.4	TCHI+R/R	①②
董文韬 ^[23]	2021	44/44	62.64±3.57/62.61±3.48	TCHI+其他+R/其他+R	①②⑤⑥
邹东勇 ^[24]	2020	47/47	66.41±5.82/66.40±5.73	TCHI+R/R	①②
陈海波 ^[25]	2016	342/114	61.4±8.7/63.0±8.1	TCHI+R/P+R	④
颜世鹏 ^[26]	2006	87/70	61.4±12.3/61.4±12.3	TCHI+其他/其他	①②

注: n: 样本量; T: 治疗组; C: 对照组; TCHI: 曲克芦丁脑蛋白水解物; R: 常规治疗; P: 安慰剂; 其他: 某种药物; ①: 有效率; ②: 神经功能缺损评分; ③: 日常生活活动能力评分; ④: 不良反应; ⑤: 全血黏度(高切及低切); ⑥: 纤维蛋白原

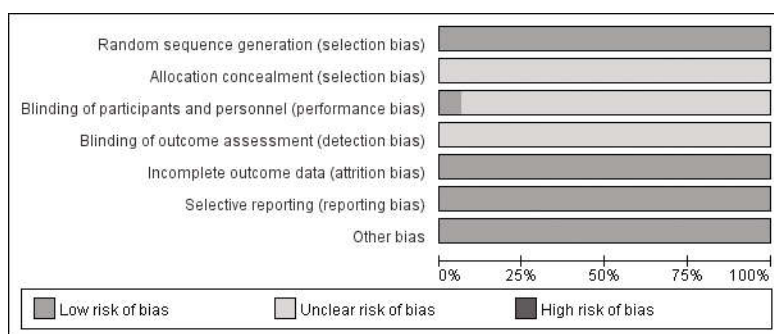


图 2 偏倚风险图

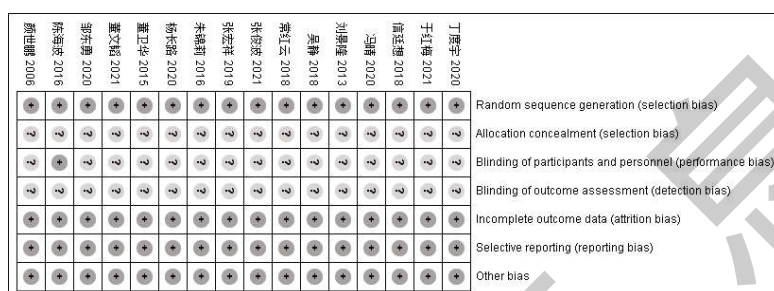


图 3 风险偏倚评价

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 治疗有效率 13 项研究^[11-13,15-17,19-24,26]报道了治疗有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.26, 95\% CI(1.19, 1.33), Z=8.26, P<0.05]$,见图 4。

2.4.2 神经功能缺损评分 14 项研究报道了患者神经功能评分情况,其中 5 项研究^[15,21,22,26]参照 CSS 标准对神经功能缺损评分变化进行评估,10 项研究^[12-14,16-20,23-24]参照 NIHSS 评分评估神经功能缺损评分变化。由于两种评价标准不同,对神经功能缺损

评分进行亚组分析。CSS 组各研究间无统计学异质性($P=0.75, I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示治疗组神经功能缺损评分改善程度优于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-3.51, 95\% CI(-3.75, -3.27), Z=28.77, P<0.05]$ 。NIHSS 组各研究间有统计学异质性($P<0.05, I^2=96\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示治疗组 NIHSS 评分改善程度优于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-3.67, 95\% CI(-4.37, -2.96), Z=10.22, P<0.05]$;总之,治疗组神经功能缺损改善程度高于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-3.56, 95\% CI(-4.14, -2.98), Z=12.07, P<0.05]$,见图 5。

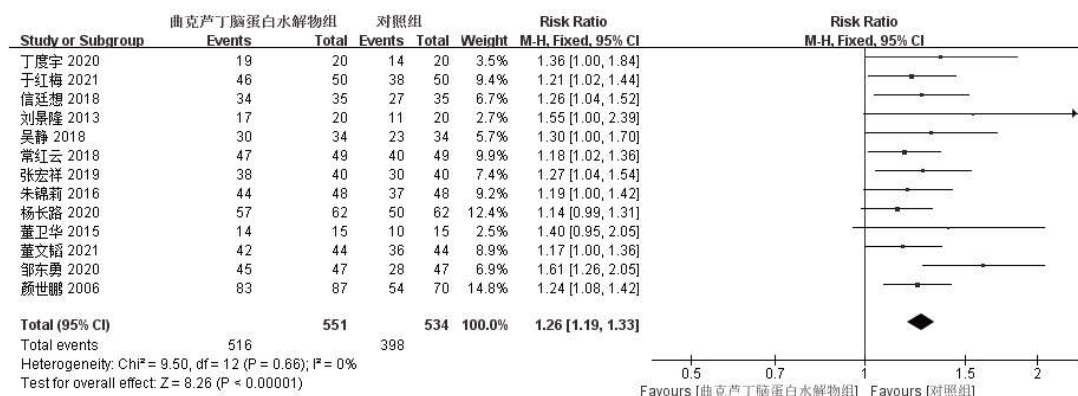


图 4 治疗有效率森林图

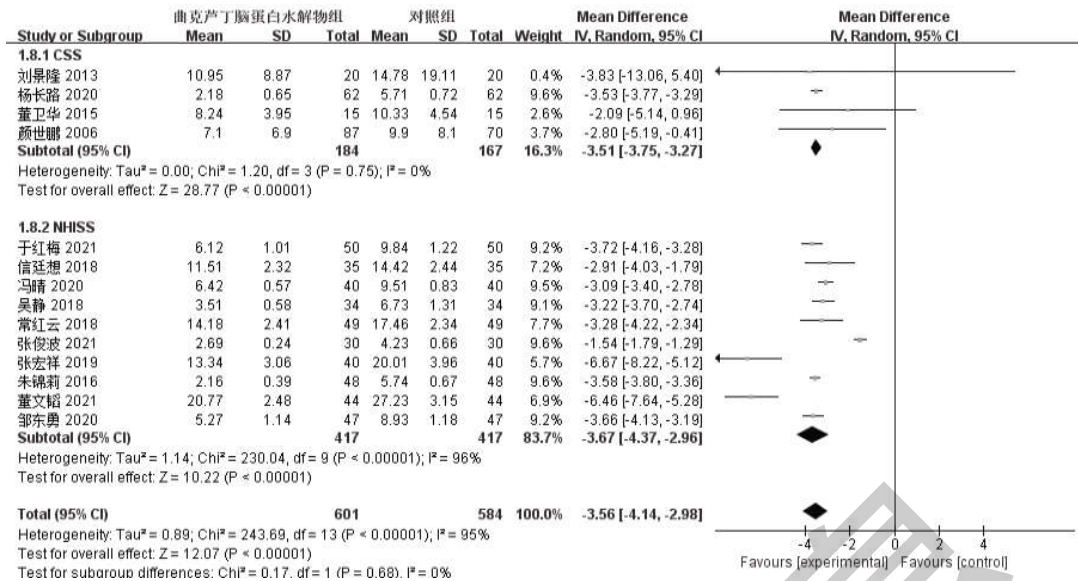


图 5 神经功能缺损评分亚组分析森林图

2.4.3 日常生活活动能力评分 4 项研究^[12,14,16,17]报道了日常生活活动能力评分,各研究间无统计学异质性 ($P=0.90$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示治疗组日常生活活动能力提高程度优于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=13.32$, $95\% CI$ (11.66, 14.98), $Z=15.75$, $P<0.05$], 见图 6。

2.4.4 不良反应发生率 5 项研究^[11,17,19,21,25]报道了不良事件,各研究间无统计学异质性 ($P=0.69$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示治疗组不良反应发生率高于对照组, 但差异无统计学意义

[$RR=0.66$, $95\% CI$ (0.40, 1.09), $Z=1.64$, $P=0.10$], 见图 7。

2.4.5 全血黏度变化 3 项研究^[16,17,23]报道了全血黏度(高切及低切)的变化,各研究间有统计学异质性 (P 均 <0.00001 , $I^2=99\%$ 、 89%), 采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示治疗组全血低切黏度变化幅度高于对照组, 差异有统计学意义 [高切黏度: $MD=-1.16$, $95\% CI$ (-2.42, 0.10), $Z=1.8$, $P=0.07$; 低切黏度: $MD=-2.19$, $95\% CI$ (-2.94, -1.43), $Z=5.70$, $P<0.05$], 见图 8。

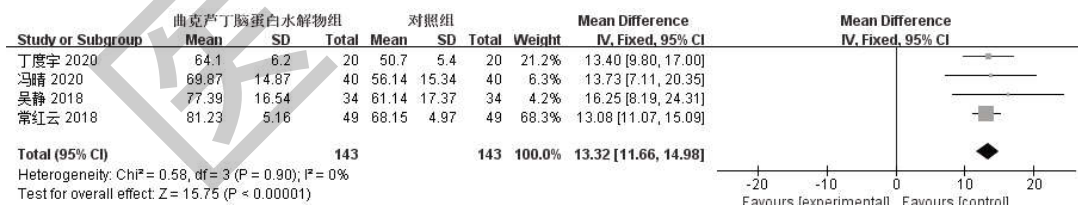


图 6 日常生活活动能力评分森林图



图 7 不良反应发生率森林图

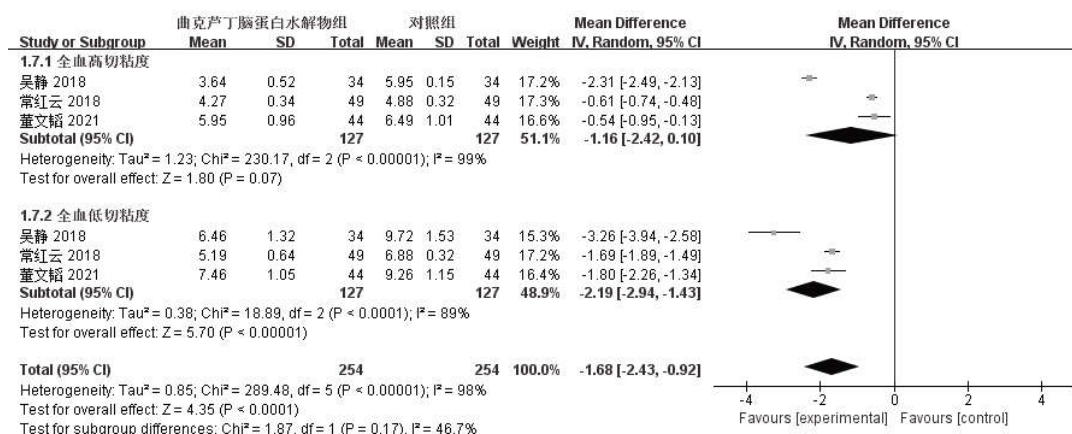


图 8 全血黏度变化森林图

2.4.6 血浆纤维蛋白原变化 9 项研究^[12-14,16-18,20,21,23]报道了纤维蛋白原的变化,各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 $MD = -0.51$, $95\% (-0.55, -0.47)$, $Z = 22.50$, $P < 0.05$,但经过敏感性分析,删除一项研究后,各研究间异质性明显降低 $I^2 = 41\%$,采用固定效应模型 Meta 分析,结果显示治疗组纤维蛋白原降低幅度高于对照组,差异有统计学意义 [$MD = -0.44$, $95\% CI (-0.49, -0.40)$, $Z = 19.13$, $P < 0.05$],见图 9。

2.5 敏感性分析和发表偏倚评价 对每个结局指标得出的 Meta 分析结果进行敏感性分析,即逐一剔除其中一项研究后依次重新进行 Meta 分析,结果未发生很大改变,提示本次研究结果较为稳定。采用 RevMan5.4 软件对曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的有效率绘制漏斗图进行偏倚分析,结果显示漏斗图基本对称,提示本研究纳入的文献存在发表偏倚的可能性较小,见图 10。

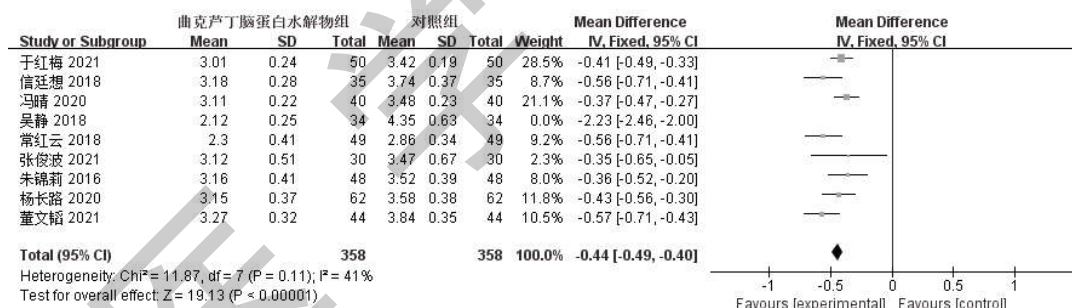


图 9 纤维蛋白原变化森林图

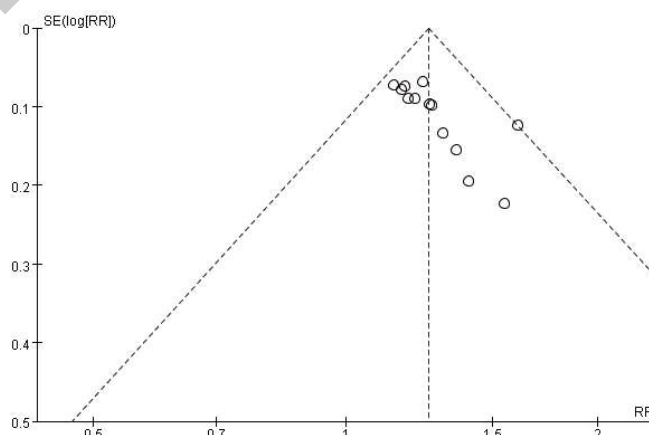


图 10 治疗有效率漏斗图

3 讨论

随着全球老龄化的加剧和生活水平的提高,脑梗死的发病率呈逐渐上升的趋势。缺血性卒中占所有卒中的60%~80%,它是一种受环境因素和遗传因素影响的复杂疾病,其主要病因是动脉粥样硬化,其危险因素包括年龄、性别、吸烟、种族、饮酒、高脂血症、糖尿病、动脉夹层、心房颤动、药物使用等^[27,28]。脑梗死发生后自由基释放、缺血再灌注、炎症反应等病理生理改变引起细胞水肿和凋亡。

曲克芦丁脑蛋白水解物是曲克芦丁和脑蛋白水解物的复合制剂。曲克芦丁,又称维生素P4,是一种天然的黄酮类化合物,主要存在于茶、咖啡、谷类食物、蔬菜和水果中^[29]。曲克芦丁具有降低血液黏度、抑制血小板聚集、促进侧支循环形成、改善微循环和清除自由基的作用,并能有效抑制血栓形成,促进受损神经组织的修复^[30]。脑蛋白水解物是从动物脑组织中分离提取的一种由多肽和氨基酸组成的混合物。脑蛋白水解物还含有多种生物活性成分,如神经递质、神经肽基因、神经营养因子和核苷酸。脑蛋白水解物可以很容易地穿透生物膜,通过血脑屏障,以多种方式促进细胞新陈代谢^[31,32]。此外,脑蛋白水解物可以作用于中枢神经系统,调节和改善神经元的发育和代谢,诱导神经元分化,促进突触的形成,并保护神经细胞免受缺血、缺氧和神经毒素造成的损害^[33]。本研究采用严格的纳入和排除标准纳入了更多临床随机对照试验,结果显示治疗组有效率高于对照组,差异有统计学意义 $[RR=1.26, 95\% CI(1.19, 1.33), Z=8.26, P<0.05]$;治疗组神经功能缺损改善程度高于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-3.56, 95\% CI(-4.14, -2.98), Z=12.07, P<0.05]$;治疗组日常生活活动能力提高程度优于对照组,差异有统计学意义 $[MD=13.32, 95\% CI(11.66, 14.98), Z=15.75, P<0.05]$;治疗组不良反应发生率高于对照组,但差异无统计学意义 $[RR=0.66, 95\% CI(0.40, 1.09), Z=1.64, P=0.10]$;治疗组全血低切黏度变化幅度高于对照组,差异有统计学意义[高切黏度: $MD=-1.16, 95\% CI(-2.42, 0.10), Z=1.8, P=0.07$;低切黏度: $MD=-2.19, 95\% CI(-2.94, -1.43), Z=5.70, P<0.05]$;治疗组纤维蛋白原降低幅度高于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-0.44, 95\% CI(-0.49, -0.40), Z=19.13, P<0.05]$,提示曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死具有较好的临床疗效。在安

全性方面,两组均报道头晕、头痛、恶心、呕吐、皮疹等症状,但均能较快缓解,两组均未出现严重不良反应,且两组不良反应发生率无差异,提示曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死安全性良好。

本研究Meta分析过程中采用了敏感性分析及亚组分析以检验结果的可靠性和稳定性,结果显示纳入文献不存在发表偏倚,整个分析过程严谨,所得结果可靠,但纳入文献均为中文,存在地域偏倚,其研究设计可能存在不足;此外,纳入研究的质量和数量一定程度上影响了本次研究的证据强度。因此,尚需开展更多大样本、双盲、多中心等设计严谨的高质量临床研究加以验证。由于目前曲克芦丁脑蛋白水解物与某一种药物联合用药的临床试验较少,未来可对其联合用药治疗脑梗死进行系统评价。

综上所述,曲克芦丁脑蛋白水解物治疗脑梗死的疗效确切,可有效改善神经功能缺损程度,提升日常生活活动能力,且安全性好。

参考文献:

- [1]Takeda H,Yamaguchi T,Yano H,et al.Microglial metabolic disturbances and neuroinflammation in cerebral infarction [J].J Pharmacol Sci,2021,145(1):130-139.
- [2]Huang P,He XY,Xu M.Effect of Argatroban Injection on Clinical Efficacy in Patients with Acute Cerebral Infarction: Preliminary Findings[J].Eur Neurol,2021,84(1):38-42.
- [3]Zhao Y,Zhang X,Chen X,et al.Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review)[J].Int J Mol Med,2022,49(2):15.
- [4]Sui R,Zang L,Bai Y.Administration of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by down-regulating caspase molecules [J].Neuropsychiatr Dis Treat,2019,15:2345-2352.
- [5]Zhào H,Wang R,Zhang Y,et al.Neuroprotective effects of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection on the neurovascular unit in a rat model of Middle cerebral artery occlusion[J].Int J Neurosci,2021,131(3):264-278.
- [6]Zhào H,Liu Y,Zeng J,et al.Troxerutin and Cerebroprotein Hydrolysate Injection Protects Neurovascular Units from Oxygen-Glucose Deprivation and Reoxygenation-Induced Injury In Vitro [J].Evid Based Complement Alternat Med,2018,2018: 9859672.
- [7]Ma W,Wang S,Liu X,et al.Protective effect of troxerutin and cerebroprotein hydrolysate injection on cerebral ischemia through inhibition of oxidative stress and promotion of angiogenesis in rats[J].Mol Med Rep,2019,19(4):3148-3158.

- [8]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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [9]各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996(6):60-61.
- [10]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(6):62-64.
- [11]丁度宇.长春西汀注射液联合脑蛋白水解物治疗脑梗死的效果[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(1):180-182.
- [12]于红梅.氯吡格雷联合曲克芦丁脑蛋白水解物对脑梗死患者影响[J].中国处方药,2021,19(8):82-83.
- [13]信廷想.长春西汀联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死的疗效观察[J].河南医学研究,2018,27(24):4545-4546.
- [14]冯晴,余晓峰,王大鹏,等.曲克芦丁脑蛋白水解物联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效分析[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(24):145-146.
- [15]刘景隆.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J].青海医药杂志,2013,43(7):16-17.
- [16]吴静.曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死的临床疗效及对神经功能的影响[J].医学理论与实践,2018,31(16):2380-2381,2393.
- [17]常红云,丁彦.曲克芦丁脑蛋白水解物联合舒血宁对急性脑梗死患者神经功能及血液高凝状态的影响[J].中国药业,2018,27(23):47-49.
- [18]张俊波,张深山,黄国武.依达拉奉与曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死患者的效果分析[J].实用中西医结合临床,2021,21(12):98-99.
- [19]张宏祥.急性缺血性脑卒中患者应用依达拉奉联合曲克芦丁脑蛋白水解物的疗效及安全性观察[J].药品评价,2019,16(20):41-42.
- [20]朱锦莉.尤瑞克林联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(9):17-20.
- [21]杨长路,荆艳.尤瑞克林联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响[J].医学信息,2020,33(18):150-151.
- [22]董卫华.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗恢复期脑梗死的临床观察[J].医学信息,2015,28(13):172.
- [23]董文韬,区健刚,刘彩月,等.丹红联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死疗效分析[J].广州医药,2021,52(3):32-35.
- [24]邹东勇,蒋波.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液辅助治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能和脑血流动力学的影响[J].临床合理用药杂志,2020,13(35):6-8.
- [25]陈海波,梁克山,周绍新,等.曲克芦丁脑蛋白水解物注射液治疗急性脑梗死的随机、单盲和安慰剂对照研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(4):251-255.
- [26]颜世鹏,王春阳.普洛迪治疗缺血性脑卒中157例临床观察[J].实用心脑血管病杂志,2006,14(10):790.
- [27]Wen H,Lv M.Correlation analysis between serum procalcitonin and infarct volume in young patients with acute cerebral infarction[J].Neurological Sciences,2021,42(8):3189-3196.
- [28]Li X,Bu S,Pan R R,et al.The values of AHCY and CBS promoter methylation on the diagnosis of cerebral infarction in Chinese Han population[J].BMC Medical Genomics,2020,13(1):163.
- [29]Zamanian M,Bazmandegan G,Sureda A,et al.The Protective roles and molecular mechanisms of troxerutin (Vitamin P4) for the treatment of chronic diseases: A Mechanistic Review[J].Curr Neuropharmacol,2021,19(1):97-110.
- [30]宋江峰.依达拉奉联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性缺血性脑卒中患者的疗效[J].西藏医药,2022,43(5):62-64.
- [31]Ren Y,Ma X,Wang T,et al.The cerebroprotein Hydrolysate-I plays a neuroprotective effect on cerebral ischemic stroke by inhibiting MEK/ERK1/2 signaling pathway in rats[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2021,17:2199-2208.
- [32]Cao W,Zhang C,Chen R,et al.A novel cerebroprotein hydrolysate,CH1,ameliorates chronic focal cerebral ischemia injury by promoting white matter integrity via the Shh/Ptch-1/Gli-1 signaling pathway[J].Neuropsychiatr Dis Treat,2020,16:3209-3224.
- [33]An L,Han X,Li H,et al.Effects and mechanism of cerebroprotein hydrolysate on learning and memory ability in mice[J].Genet Mol Res,2016,15(3):27525868.

收稿日期:2022-09-05;修回日期:2022-09-20

编辑/杜帆