

本文引用:崔传举,王玉香,燕燕,等.脑苷肌肽联合尤瑞克林治疗急性脑梗死疗效观察[J].新乡医学院学报, 2022,39(7):659-663. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.07.012.

【临床研究】

脑苷肌肽联合尤瑞克林治疗急性脑梗死疗效观察

崔传举，王玉香，燕 燕，李艾帆

(郑州市第一人民医院神经内科,河南 郑州 450000)

摘要: 目的 探讨脑苷肌肽联合尤瑞克林治疗急性脑梗死(ACI)的临床效果。方法 选择2018年10月至2020年4月郑州市第一人民医院收治的118例ACI患者为研究对象,按照治疗方法将患者分为观察组($n=74$)和对照组($n=44$)。所有患者给予监测血糖和血压、清除自由基、改善脑线粒体代谢、抗血小板聚集等常规治疗措施,在常规治疗基础上,对照组患者给予尤瑞克林注射液治疗,观察组患者给予脑苷肌肽和尤瑞克林注射联合治疗,2组患者均治疗2周。治疗前和治疗后,使用经颅彩色多普勒超声测定患者大脑中动脉血流参数,包括阻力指数(RI)、平均血流速度(Vm)、搏动指数(PI);检测患者血清氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)及炎症因子白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和趋化因子12(CXCL12)、长链非编码RNA(lncRNA)CAI2水平;采用美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能缺损程度,采用日常生活能力(ADL)量表评估患者的日常生活能力。治疗2周后评估2组患者的临床疗效。**结果** 2组患者治疗前大脑中动脉RI、PI、Vm比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,2组患者治疗后大脑中动脉RI与PI显著降低,Vm显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组患者大脑中动脉RI与PI显著低于对照组,Vm显著高于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗前血清GSH-Px、MDA、IL-8、TNF- α 、CXCL12水平及lncRNA CAI2相对表达量比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,2组患者治疗后血清GSH-Px水平显著升高,血清MDA、IL-8、TNF- α 、CXCL12水平及lncRNA CAI2相对表达量显著降低($P<0.05$);治疗后,观察组患者血清GSH-Px水平显著高于对照组,血清MDA、IL-8、TNF- α 、CXCL12水平及lncRNA CAI2相对表达量显著低于对照组($P<0.05$)。2组患者治疗前NIHSS和ADL评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,2组患者治疗后NIHSS评分显著降低,ADL评分显著升高($P<0.05$);治疗后,观察组患者NIHSS评分显著低于对照组,ADL评分显著高于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组患者治疗总有效率分别为91.24%(69/74)、76.3%(33/44),观察组患者治疗总有效率显著高于对照组($\chi^2=7.835, P<0.05$)。**结论** 脑苷肌肽联合尤瑞克林治疗可以显著改善ACI患者的氧化应激、炎症反应和脑血流状态,减轻神经功能缺损,提高ADL。

关键词: 急性脑梗死;脑苷肌肽;尤瑞克林

中图分类号: R197.39 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2022)07-0659-05

Effect of cerebroside carnosine combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction

CUI Chuanju, WANG Yuxiang, YAN Yan, LI Aifan

(Department of Neurology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of cerebroside carnosine combined with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 118 ACI patients admitted to Zhengzhou First People's Hospital from October 2018 to April 2020 were selected as the research subjects, and the patients were divided into observation group ($n = 74$) and control group ($n = 44$) according to the treatment method. All patients were given routine treatment measures such as monitoring blood sugar and blood pressure, scavenging free radicals, improving brain mitochondrial metabolism and anti-platelet aggregation. On the basis of routine treatment, the patients in the control group were treated with urinary kallidinogenase injection, while the patients in the observation group were treated with cerebroside carnosine combined with urinary kallidinogenase injection. All patients were treated for two weeks. Before and after treatment, the blood flow parameters of the middle cerebral artery were measured by transcranial color Doppler ultrasound, including resistance index (RI), mean velocity (Vm) and pulsatility index (PI). The levels of serum oxidative stress indexes including glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA) and inflammatory factors including interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and C-X-C chemokine ligand 12 (CXCL12), long non-coding RNA (lncRNA) CAI2 were detected. The degree of neurological deficit of patients was evaluated by the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), and the activity of daily living (ADL) of patients was

DOI:10.7683/xxvxyxb.2022.07.012

收稿日期:2021-09-23

作者简介:崔传举(1984-),男,河南郸城人,硕士,主治医师,研究方向:脑血管病、癫痫。

evaluated by ADL scale. The clinical effect of patients in the two groups was evaluated after two weeks of treatment. **Results** There was no significant difference in the RI, PI and Vm of the middle cerebral artery of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the RI and PI of the middle cerebral artery of patients after treatment were significantly decreased, and the Vm was significantly increased in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the RI and PI of the middle cerebral artery of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the Vm was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of serum GSH-Px, MDA, IL-8, TNF- α , CXCL12 and the relative expression level of lncRNA CAI2 of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum GSH-Px of patients after treatment were significantly increased, and the levels of serum MDA, IL-8, TNF- α , CXCL12 and the relative expression level of lncRNA CAI2 were significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum GSH-Px of patients in the observation group was significantly higher than those in the control group, and the levels of serum MDA, IL-8, TNF- α , CXCL12 and the relative expression level of lncRNA CAI2 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in NIHSS and ADL scores of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the NIHSS scores of patients in the two groups after treatment were significantly decreased, and the ADL scores were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of patients in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the ADL score was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of patients in the observation group and control group was 91.24% (69/74) and 76.3% (33/44), respectively. The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2 = 7.835$, $P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of cerebroside carnosine combined with urinary kallidinogenase can significantly improve the oxidative stress, inflammatory response and cerebral blood flow, reduce neurologic impairment, and increase the ADL of ACI patients.

Key words: acute cerebral infarction; cerebroside carnosine; urinary kallidinogenase

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指因脑部椎静脉或颈动脉系统狭窄或阻塞造成局部脑组织供血不足引起局部脑组织坏死的脑血管疾病^[1]。ACI 具有高发病率、高致残率和高致死率等特点,严重影响患者的身心健康和生活质量,甚至危及生命^[2]。尤瑞克林是一种血管扩张药物,可将激肽原转化为血管舒张素和激肽,扩张脑部细小动脉,促进侧支血管生成,改善 ACI 患者的预后^[3]。脑苷肌肽是一种脑细胞活化剂,可改善脑部代谢功能,促进脑组织新陈代谢,可用于脑部疾病的辅助治疗^[4]。本研究旨在探讨脑苷肌肽和尤瑞克林联合治疗 ACI 的临床效果,为临床治疗 ACI 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2020 年 4 月郑州市第一人民医院神经内科收治的 ACI 患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合 ACI 诊断标准^[5];(2)首次发病;(3)发病至入院时间 < 24 h;(4)脑部无其他器质性病变;(5)美国国立卫生研究所卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分为 4 ~ 20 分;(6)患者入院前无血管内介入手术史;(7)患者入院前 1 个月内无神经保护、亚低温、高压氧等治疗史。排除标准:(1)对本研究所用药物过敏;(2)伴有出血性脑卒中;(3)伴有脑外伤、癫痫、低血压、全身性感染、肝肾功能不全、精神疾病、肿瘤及遗传性糖、脂代谢异常;(4)伴有凝血

功能障碍。本研究共纳入 ACI 患者 118 例,按照治疗方法将患者分为观察组($n = 74$)和对照组($n = 44$)。观察组:男 43 例,女 31 例;年龄 44 ~ 64(61.3 ± 8.2)岁,发病至入院时间 0.5 ~ 6.0(3.5 ± 2.2)h,体质量指数 22 ~ 26(23.6 ± 1.4) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;基础疾病:冠状动脉性心脏病 23 例,糖尿病 12 例,高脂血症 26 例,高血压 35 例。对照组:男 25 例,女 19 例;年龄 45 ~ 68(62.5 ± 7.1)岁,发病至入院时间 1.0 ~ 6.0(3.3 ± 2.5)h,体质量指数 21 ~ 25(23.1 ± 2.1) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;基础疾病:冠状动脉性心脏病 20 例,糖尿病 15 例,高脂血症 28 例,高血压 36 例。2 组患者的性别、年龄、病程、体质量指数、基础疾病比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者和(或)家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患者均给予控制血糖和血压、降低颅内压、抗血小板聚集等常规治疗措施。在常规治疗措施基础上,对照组患者给予尤瑞克林注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H20052065)0.15 PNA,溶于 100 mL 生理盐水中,静脉滴注 30 min,每日 1 次,治疗 2 周;观察组患者在对照组治疗基础上给予脑苷肌肽注射液(吉林四环制药有限公司,国药准字 H22025047)20 mL,溶于 250 mL 生理盐水中,静脉滴注,每日 1 次,治疗 2 周。

1.3 观察指标

1.3.1 脑血流动力学参数 分别于治疗前后使用经颅彩色多普勒超声测定患者大脑中动脉血流参

数,包括阻力指数(resistance index,RI)、平均血流速度(mean velocity,Vm)、搏动指数(pulsation index,PI)。

1.3.2 血清氧化应激指标、炎症因子及趋化因子12(C-X-C chemokine ligand 12,CXCL12)水平

分别于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 6 mL,3 000 r·min⁻¹离心 5 min,取血清,置于-80℃冰箱保存。采用硫代巴比妥酸法检测血清谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)水平,采用比色法检测血清丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor,TNF-α)水平,使用 Thermo 型全自动酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司)检测血清 CXCL12 水平;试剂均购自上海纪宁实业有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.3 血清长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)CAI2 水平 分别于治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 3 mL,5 000 r·min⁻¹离心 20 min,取血清,置于-80℃液氮中保存待测。提取总 RNA,采用实时定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)测定血清 lncRNA CAI2 水平。操作步骤为:采用反转录试剂盒(中国北京百奥莱博科技有限公司)将提取的总 RNA 反转录为 cDNA,采用 PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix 试剂(中国北京雅安达生物技术有限公司)扩增 cDNA,反应体系为 10 μL,反应条件为 95℃ 2 min,95℃ 15 s,60℃ 30 s,共 40 个循环;72℃ 3 min。采用 CFZ Connect™ 荧光定量 PCR 检测系统(美国 Bio-Rad 公司)进行实时荧光定量检测,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)为内参。lncRNA CAI2 上游引物序列为 5'-GAAGCGT-GAAGATGTGG-3',下游引物序列为 5'-GTGGGTTG-TAGAAGCAGGC-3';内参 GAPDH 上游引物序列为

表 1 2 组患者治疗前后大脑中动脉血流参数比较

Tab. 1 Comparison of the blood flow parameters of the middle cerebral artery of patients between the two groups before and after treatment

组别	n	RI		PI		Vm/(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	0.70±0.14	0.65±0.11 ^a	1.40±0.24	1.28±0.26 ^a	37.92±6.21	42.54±6.28 ^a
观察组	74	0.69±0.13	0.55±0.07 ^a	1.42±0.26	1.05±0.23 ^a	37.62±6.17	48.07±8.62 ^a
t		0.392	6.038	0.416	2.827	0.255	3.419
P		0.696	0.001	0.678	0.005	0.799	0.001

注:与治疗前比较^aP<0.05。

2.2 2 组患者治疗前后血清氧化应激指标、炎症因子水平及 lncRNA CAI2 相对表达量比较 结果见表 2。2 组患者治疗前血清 GSH-Px、MDA、IL-8、TNF-α、CXCL12 水平及 lncRNA CAI2 相对表达量比较差异无统计学意义(P>0.05);与治疗前比较,2 组患者治疗后血清 GSH-Px 水平显著升高,血清

5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物序列为 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'。采用 2^{-ΔΔCt}法计算 lncRNA CAI2 的相对表达量。

1.3.4 神经功能缺损程度和日常生活能力 分别于治疗前后采用 NIHSS 评估患者的神经功能缺损程度,NIHSS 满分为 42 分,分数越高表示患者神经功能缺损越严重。采用日常生活能力(activity of daily living,ADL)量表评估患者的日常生活能力,ADL 满分为 100 分,分数越高表示患者的日常生活能力越好。

1.3.5 临床疗效 治疗 2 周后评估 2 组患者的临床疗效。基本痊愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度为 0 级;显著进步:神经功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;进步:神经功能缺损评分减少 18%~45%,病残程度为 1~3 级;无效:患者 NIHSS 评分减少或增加<18%;恶化:NIHSS 评分增加≥18%^[6]。总有效率=(基本痊愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后大脑中动脉血流参数比较

结果见表 1。2 组患者治疗前大脑中动脉 RI、PI、Vm 比较差异无统计学意义(P>0.05);与治疗前比较,2 组患者治疗后大脑中动脉 RI 与 PI 显著降低,Vm 显著升高,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,观察组患者大脑中动脉 RI 与 PI 显著低于对照组,Vm 显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

MDA、IL-8、TNF-α、CXCL12 水平及 lncRNA CAI2 相对表达量显著降低,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,观察组患者血清 GSH-Px 水平显著高于对照组,血清 MDA、IL-8、TNF-α、CXCL12 水平及 lncRNA CAI2 相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 2 2 组患者治疗前后血清 GSH-Px、MDA、IL-8、TNF-α、CXCL12 水平及 lncRNA CAI2 相对表达量比较
Tab. 2 Comparison of the levels of serum GSH-PX,MDA,IL-8,TNF-α,CXCL12 and the relative expression level of lncRNA CAI2 of patients between the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	GSH-Px/ (U · L ⁻¹)	MDA/ (μmol · L ⁻¹)	IL-8/ (ng · L ⁻¹)	TNF-α/ (ng · L ⁻¹)	CXCL12/ (μg · L ⁻¹)	lncRNA CAI2 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	44						
治疗前		37.24 ± 6.31	14.91 ± 2.52	11.92 ± 1.79	36.72 ± 6.28	8.02 ± 1.20	1.53 ± 0.29
治疗后		79.68 ± 12.42 ^a	5.53 ± 0.71 ^a	5.98 ± 0.73 ^a	19.38 ± 2.41 ^a	5.12 ± 0.63 ^a	1.38 ± 0.21 ^a
观察组	74						
治疗前		37.43 ± 6.52	14.96 ± 2.13	11.85 ± 1.74	36.45 ± 6.21	8.05 ± 1.27	1.51 ± 0.28
治疗后		95.81 ± 13.98 ^{ab}	3.82 ± 0.47 ^{ab}	4.36 ± 0.45 ^{ab}	15.69 ± 2.54 ^{ab}	4.06 ± 0.57 ^{ab}	1.16 ± 0.29 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与对照组比较^b*P* < 0.05。

2.3 2 组患者治疗前后 NIHSS 和 ADL 评分比较

结果见表 3。2 组患者治疗前 NIHSS 和 ADL 评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);与治疗前比较,2 组患者治疗后 NIHSS 评分显著降低,ADL 评分显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);治疗后,观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组,ADL 评分显著高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 3 2 组患者治疗前后 NIHSS 和 ADL 评分比较
Tab. 3 Comparison of the NIHSS and ADL scores of patients between the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	11.42 ± 2.16	6.03 ± 0.84 ^a	34.35 ± 6.27	51.47 ± 9.20 ^a
观察组	74	11.37 ± 2.15	4.29 ± 0.61 ^a	34.29 ± 6.23	65.43 ± 9.58 ^a
<i>t</i>		0.122	12.980	0.051	7.767
<i>P</i>		0.903	0.001	0.960	0.001

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05。

2.4 2 组患者临床疗效比较 观察组患者基本痊愈 20 例,显著进步 29 例,进步 20 例,无效 5 例,总有效率为 91.24% (69/74);对照组患者基本痊愈 10 例,显著进步 12 例,进步 11 例,无效 10 例,恶化 1 例,总有效率为 76.3% (33/44);观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.835, P < 0.05$)。

3 讨论

ACI 属于常见的脑卒中类型,主要是由局部病灶血供异常、血管壁受损、血流动力学改变等因素造成局部脑组织缺血性坏死的一种复杂综合性病症。近年来,ACI 发病率呈逐渐升高趋势,且病残率和致死率较高,给家庭和社会造成沉重的负担^[7]。ACI 发生过程中常伴随脑部血流动力学的改变,当脑组织出现梗死时,脑部血流速度明显减慢,血流量减少的同时,脑动脉受粥样硬化的影响,血管的顺应性与弹性降低,导致血管 RI 和 PI 增加^[8]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者大脑中动脉 RI 与 PI 显著降低,Vm 显著升高,且观察组患者大脑中动脉 RI 与 PI 显著低于对照组,Vm 显著高于对照组,提示脑苷肌肽和尤瑞克林联合治疗可以显著改善 ACI 患者

脑部的血液循环。尤瑞克林可以扩张微血管,增加血流速度,改善脑部的微循环和血液供应^[9]。脑苷肌肽是一种由神经节苷脂、多肽组成的复方制剂,可促进 ACI 患者脑组织与心脏组织的新陈代谢,改善脑部的血液循环^[10]。

氧化应激是 ACI 患者发生神经功能损伤的重要因素之一,病灶区会分泌自由基,造成神经元损伤,抗氧化物质 GSH-Px 被消耗而减少,MDA 水平升高,机体的抗氧化能力下降^[11]。ACI 患者机体会发生炎症反应,炎症因子被激活并释放,加重缺血部位的炎症损害。IL-8 可通过调节黏附因子表达、增加白细胞与内皮细胞的黏附及激活中性粒细胞等途径,诱导炎症反应。TNF-α 在体内具有免疫调节的作用,TNF-α 过表达时可导致组织或器官损伤^[12]。有研究显示,脑苷肌肽可能通过稳定细胞骨架结构、减缓神经节苷脂退化速度、抑制氧化应激及炎症反应而发挥对神经元的保护作用^[13]。尤瑞克林联合给药时能更有效地减轻机体的氧化应激程度^[14]。CXCL12 为趋化因子 CXC 亚家族的一员,是一种促炎因子,可诱导炎性因子到达大脑,其表达升高可加快炎症反应及氧化应激而增加脑组织局部损伤^[15-16]。研究发现,非编码 RNA 可参与大鼠脑梗死的发生和发展^[17]。lncRNA CAI2 是常见的非编码 RNA,位于 9 号染色体,其表达上调可加快机体的炎症反应,参与脑组织的缺血损伤。研究显示,lncRNA CAI2 在健康人群中呈低表达,但在脑梗死中呈高度表达,其表达水平与脑梗死程度呈正相关^[18]。本研究结果显示,治疗后 2 组患者血清 GSH-Px 水平显著升高,血清 MDA、IL-8、TNF-α、CXCL12 水平及 lncRNA CAI2 相对表达量显著降低,且观察组患者改善优于对照组,提示脑苷肌肽和尤瑞克林联合治疗可显著抑制 ACI 患者的氧化应激和炎症反应。本研究结果显示,治疗后,2 组患者 NIHSS 评分显著降低,ADL 评分显著升高,观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组,ADL 评分显著高于对照组,且观察组患者治疗总有效率显著高于对照组;提示脑苷肌肽和尤瑞克林联合治疗可显著减轻 ACI 患的神经功能缺损,提高日常生活能力。这

与陆伟恒等^[19]的研究结果一致。

综上所述,脑苷肌肽和尤瑞克林联合治疗可以有效改善ACI患者的脑血流状态,抑制氧化应激和炎症反应,减轻患者神经功能缺损,提高日常生活能力。

参考文献:

[1] DUAN X J,ZHANG D,WANG K H,*et al.* Comparative study of xuesaitong injection and compound salvia miltiorrhizae injection in the treatment of acute cerebral infarction: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*,2019,47(11):5375-5388.

[2] ZHANG J Q,WU C J,NIU L Q,*et al.* A case of acute cerebral infarction caused by myxoma of the left atrium[J]. *Chin Med J (Engl)*,2019,132(5):611-612.

[3] 黄益洪,官少兵,陈国华,等. 尤瑞克林联合丁苯酞治疗急性缺血性卒中后轻中度血管性认知障碍的临床效果[J]. *临床医学工程*,2022,29(5):651-652.

HUANG Y H,GUAN S B,CHEN G H,*et al.* Clinical effect of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of mild-moderate vascular cognitive impairment after acute ischemic stroke[J]. *Clin Med Eng*,2022,29(5):651-652.

[4] 唐灵芝,刘娟,孙晓莉,等. 丹红注射液联合脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床研究[J]. *现代药物与临床*,2019,34(8):2317-2321.

TANG L Z,LIU J,SUN X L,*et al.* Clinical study on Danhong injection combined with brain glycoside carnosine in treatment of acute cerebral infarction[J]. *Drug Clin*,2019,34(8):2317-2321.

[5] 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.

CHINESE SOCIETY OF NEUROLOGY, CHINESE STROKE SOCIETY. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*,2018,51(9):666-682.

[6] 胡雪峰,李娜,张汉义,等. NIHSS 评分指导急性脑梗死介入治疗的临床研究[J]. *中风与神经疾病杂志*,2015,32(10):939-940.

HU X F,LI N,ZHANG H Y,*et al.* Clinical study on interventional therapy of acute cerebral infarction guided by NIHSS score [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*,2015,32(10):939-940.

[7] 袁腾飞,汪俊萍. 非小细胞肺癌合并 Trousseau 综合征以急性脑梗死为表现的临床及影像学特征[J]. *中国肺癌杂志*,2021,24(1):13-18.

YUAN T F,WANG J P. Clinical and imaging features of acute cerebral infarction in non-small cell lung cancer patients with trousseau syndrome[J]. *Clin J Lung Cancer*,2021,24(1):13-18.

[8] TERASAWA Y,SAKAI K,KOMATSU T,*et al.* Microbleeds of lacunar infarction and middle cerebral artery flow velocity of branch atheromatous disease are essential factors of stroke etiology[J]. *Eur Neurol*,2019,81(1/2):19-23.

[9] 李鹏,李爱歆. 小牛血清去蛋白联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死及对血液流变学与神经功能的影响[J]. *医学理论与实践*,2019,32(17):2729-2730.

LI P,LI A X. Deproteinized calf serum combined with urinary kallidinogenase in the treatment of progressive cerebral infarction and its effect on hemorheology and neurological function [J]. *J Med Theor Prac*,2019,32(17):2729-2730.

[10] 范长燕,贺春晖,李超生,等. 银杏达莫联合脑苷肌肽治疗对脑梗死患者的疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*,2019,39(13):1375-1378.

FAN C Y,HE C H,LI C S,*et al.* Therapeutic effect of Yinxingdamo combined with cerebellin on patients with cerebral infarction [J]. *Chin J Hosp Pharm*,2019,39(13):1375-1378.

[11] ZHAO Y L,XU J F. Sanggenon C ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and oxidative stress through regulating RhoA-ROCK signaling [J]. *Inflammation*,2020,43(4):1476-1487.

[12] LV P,ZHAO M M,LIU Y Y,*et al.* Apolipoprotein C-III in the high-density lipoprotein proteome of cerebral lacunar infarction patients impairs its anti-inflammatory function [J]. *Int J Mol Med*,2018,41(1):61-68.

[13] 闫振文,郑眉光,李梅,等. 脑苷肌肽注射液联合银杏达莫注射液治疗急性脑梗死的效果及对患者炎症反应和高凝状态的影响[J]. *中国医药*,2020,15(9):1390-1393.

YAN Z W,ZHENG M G,LI M. Effect of cattle encephalon glycoside and igitonin injection combined with ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection on acute cerebral infarction and its effect on inflammatory reaction and hypercoagulable state[J]. *Chin Med*,2020,15(9):1390-1393.

[14] 陈菲菲. 尤瑞克林联合中成药对于老年急性缺血性脑卒中的临床效果及对血流动力学、血清氧化应激及细胞凋亡有关因子影响的研究[J]. *中国药物与临床*,2021,21(24):3978-3980.

CHEN F F. Clinical effect of urinary kallidinogenase combined with Chinese patent medicine on elderly patients with acute ischemic stroke and its effects on hemodynamics, serum oxidative stress and apoptosis related factors [J]. *Chin Remed Clin*,2021,21(24):3978-3980.

[15] LIN F Y,SHI C M,HUANG C Y,*et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases allograft vasculopathy via regulating the functions of endothelial progenitor cells in normoglycemic rats [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2021,35(6):1111-1127.

[16] HU Y Q,CHEN W,WU L,*et al.* Hypoxic preconditioning improves the survival and neural effects of transplanted mesenchymal stem cells via CXCL12/CXCR4 signalling in a rat model of cerebral infarction[J]. *Cell Biochem Funct*,2019,37(7):504-515.

[17] ZHAO J H,WANG B,WANG X H,*et al.* Effect of lncRNA GASS on the apoptosis of neurons via the notch1 signaling pathway in rats with cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(22):10083-10091.

[18] 洪春永,林进皇,林庆金,等. 急性缺血性脑卒中患者血清 LncRNA CAI2 表达水平及临床意义[J]. *广西医学*,2019,41(23):2998-3001.

HONG C Y,LIN J H,LIN Q J,*et al.* Expression level of serum LncRNA CAI2 and its clinical significance in patients with acute ischemic stroke [J]. *Guangxi Med J*,2019,41(23):2998-3001.

[19] 陆伟恒,罗成宏,廖成钜,等. 尤瑞克林联合阿司匹林对急性脑梗死患者血清学指标及临床疗效的影响[J]. *实用医学杂志*,2017,33(21):3615-3618.

LU W H,LUO C H,LIAO C J,*et al.* Curative efficacy of urinary kallidinogenase combined with aspirin in treatment of acute cerebral infarction and its effects on serum markers [J]. *J Pract Med*,2017,33(21):3615-3618.

(本文编辑:徐自超)