

· 临床研究 ·

尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的临床效果

尹小玲^{1,2}, 刘勇¹, 张伏军^{2*}

(重庆三峡中心医院: ¹神经内科, ²药学部, 重庆 404000)

【摘要】 目的 分析尼莫地平联合依达拉奉对老年急性脑梗死的治疗效果。**方法** 入选2017年4月至2018年10月重庆三峡中心医院神经内科老年急性脑梗死患者96例,随机数表法分为研究组和对照组,每组48例。对照组采用尼莫地平治疗,研究组采用尼莫地平联合依达拉奉治疗,对比2组患者临床疗效、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、氧合血红蛋白(HbO₂)、还原血红蛋白(Hb)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、总血红蛋白(HbT)指标以及氧化应激反应指标超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平和不良反应。应用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。**结果** 研究组总有效率高于对照组[95.83%(46/48) *vs* 75.00%(36/48)],差异有统计学意义($\chi^2=12.080, P=0.001$)。研究组治疗后相比对照组 HbO₂ [(4.16±0.57)% *vs* (3.26±0.46)%]、SpO₂ [(66.32±5.51)% *vs* (59.64±4.93)%] 和 HbT [(4.48±0.86) *vs* (3.62±0.88) g/L] 明显增高, Hb [(0.42±0.16) *vs* (0.56±0.22) g/L]、SOD [(42.65±6.88) *vs* (48.56±8.09) U/ml]、MDA [(2.28±0.58) *vs* (3.78±0.85) mmol/L]、hs-CRP [(8.12±2.04) *vs* (12.87±4.26) mg/L] 和 NIHSS 评分 [(13.13±5.74) *vs* (18.92±4.60)] 降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组相比对照组不良反应发生率,差异有统计学意义[16.67%(8/48) *vs* 39.58%(18/48), $\chi^2=6.235, P=0.013$]。**结论** 尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死患者临床效果显著。

【关键词】 老年人;尼莫地平;依达拉奉;脑梗死

【中图分类号】 R592;R917

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.089

Clinical efficacy of nimodipine combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction in the elderly

YIN Xiao-Ling^{1,2}, LIU Yong¹, ZHANG Fu-Jun^{2*}

(¹Department of Neurology, ²Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of nimodipine combined with edaravone in the treatment of the elderly patients with acute cerebral infarction. **Methods** From April 2017 to October 2018, 96 elderly patients with acute cerebral infarction admitted in our department were recruited, and then randomly divided into study group ($n=48$) and control group ($n=48$). The control group was treated with nimodipine and the study group was treated with nimodipine combined with edaravone. The clinical efficacy; score of the National Institutes of Health Stroke scale (NIHSS); blood oxygen indices, such as, oxyhemoglobin (HbO₂), hemoglobin (Hb), pulse oxygen saturation (SpO₂), total hemoglobin (HbT), and oxidative stress response indices, including superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and incidence of adverse reactions were compared between the 2 groups. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. Student's t test or Chi-square test was employed for the comparison between groups. **Results** The total effective rate was statistically higher in the study group than in the control group [95.83%(46/48) *vs* 75.00%(36/48), $\chi^2=12.080, P=0.001$]. After treatment, the study group had significantly higher HbO₂ [(4.16±0.57)% *vs* (3.26±0.46)%], SpO₂ [(66.32±5.51)% *vs* (59.64±4.93)%] and HbT [(4.48±0.86) *vs* (3.62±0.88) g/L], and obviously lower Hb [(0.42±0.16) *vs* (0.56±0.22) g/L], SOD [(42.65±6.88) *vs* (48.56±8.09) U/ml], MDA [(2.28±0.58) *vs* (3.78±0.85) mmol/L], hs-CRP [(8.12±2.04) *vs* (12.87±4.26) mg/L] and NIHSS score [(13.13±5.74) *vs* (18.92±4.60)] when compared with the control group (all $P<0.05$). The incidence of adverse reactions was lower in the study group than in the control group [16.67%(8/48) *vs* 39.58%(18/48), $\chi^2=6.235, P=0.013$]. **Conclusion** Nimodipine combined with edaravone is effective in the treatment of elderly patients with acute cerebral infarction.

收稿日期: 2019-02-18; 接受日期: 2019-05-14

通信作者: 张伏军, E-mail: yyong658@163.com

【Key words】 aged; nimodipine; edaravone; cerebral infarction

Corresponding author: ZHANG Fu-Jun, E-mail: yyong658@163.com

急性脑梗死是临床发生率较高的脑血管疾病,占急性脑血管疾病的60%~80%,因发病突然,致残率和致死率都较高^[1,2]。发病机制为血栓堵塞脑血管导致局部脑组织急性缺血和缺氧,机体内大量钙离子进入相关细胞而引发一系列反应^[3]。临床研究表明大脑血液循环不畅、脑组织缺氧易导致神经元受损,同时伴随大量自由基产生,自由基可进一步加重脑组织损伤,引发脑功能障碍^[4]。因此急性脑梗死的治疗原理主要是清除氧自由基,减少代谢毒物对脑组织的损伤^[5]。依达拉奉为氧自由基清除剂,可有效刺激前列环素,抑制黄嘌呤氧化酶活性,减少炎症介质释放,降低羟基和白三烯等水平^[6]。尼莫地平属钙通道阻滞剂,能有效渗透血脑屏障,缓解脑血管阻塞,恢复脑血流^[7]。研究表明尼莫地平联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床效果较好^[8,9],但尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死患者的研究较少,为此本研究探讨了尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2017年4月至2018年10月重庆三峡中心医院神经内科老年急性脑梗死患者96例,随机数表法分为研究组和对照组,每组48例。纳入标准:(1)影像学检查确诊为急性脑梗死,符合老年急性脑梗死诊断标准^[10];(2)签署知情同意书;(3)能按要求进行治疗;(4)初次发病;(5)无活动性出血、昏睡和昏迷,意识清晰;(6)发病时间<72 h,年龄>60岁。排除标准:严重脏器功能障碍、血液疾病、精神疾病或家族精神病史。

1.2 方法

2组患者均给予抗血小板聚集、降血脂、降颅内压治疗,同时维持水电解质平衡,减轻脑水肿,维持血糖和抗感染。对照组患者在此基础上采用尼莫地平(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字:H20033549)治疗,12 mg溶于500 ml生理盐水中静脉滴注,速率0.5~1.0 mg/h,连续静滴5 d;之后口服尼莫地平片(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,国药准字:H20044983),20 mg/片,2片/次,3次/d,连续治疗2周。研究组患者在对照组治疗方案基础上给予依达拉奉(河北医科大学生物医学工程中心,国药准字:H20090353),30 mg溶于100 ml生理盐水

中静脉滴注,2次/d,0.5 h内滴注完,连续治疗2周。治疗过程中严密监测患者血压,保证血压稳定。治疗前后采集患者晨起空腹外周静脉血5 ml,3 000转/min离心5 min,取上层血清。

1.3 检测指标

采用近红外光谱分析法检测血清中氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)、还原血红蛋白(hemoglobin, Hb)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)和总血红蛋白(total hemoglobin, HbT),检测设备为EGOS-600近红外血氧代谢监测仪(上海中庸检验设备有限公司)。氧化应激反应指标超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平的检测采用比色法,检测设备为SOD试剂盒,MDA试剂盒和723PC全自动高性能扫描型可见分光光度计,分别由天津生物科技有限公司和上海析谱仪器有限公司生产;超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)的检测采用免疫透射比浊法,检测设备为hs-CRP ELISA试剂盒和723PC全自动高性能扫描型可见分光光度计,分别由天津生物科技有限公司和上海析谱仪器有限公司生产。

根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评估患者治疗效果^[11]。NIHSS包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视11项,总分33分,分数越高,神经功能缺损程度越严重^[12]。NIHSS评分减少91%~100%为基本治愈,减少46%~90%为显著有效,减少19%~45%为有效,减少<18%为无效,增加>18%为恶化^[13]。总有效率=(基本痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%^[14]。

1.4 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者一般资料差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$;表1)。

2.2 2组患者临床疗效比较

研究组患者治疗前NIHSS评分(22.56±8.15)分,治疗后(13.13±5.74)分,对照组患者治疗前NIHSS评分(23.88±8.42)分,治疗后(18.92±4.60)分,2组患者治疗前NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者治疗后NIHSS评分均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P=0.038$)。研究组28例治愈,12例显著有效,6例有效,总有效率95.83%(46/48);对照组18例治愈,10例显著有效,8例有效,总有效率68.75%(36/48);2组差异有统计学意义($\chi^2=12.080$, $P=0.001$)。

2.3 2组患者治疗前后HbO₂、Hb、SpO₂、HbT水平比较

2组患者治疗前HbO₂、Hb、SpO₂、HbT水平差异无统计学意义($P>0.05$);2组患者治疗后HbO₂、

SpO₂以及HbT均高于治疗前,Hb低于治疗前;研究组患者治疗后HbO₂、SpO₂及HbT水平高于对照组患者,Hb水平低于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.4 2组患者治疗前后氧化应激指标水平比较

2组患者治疗前SOD、MDA及hs-CRP水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者血清SOD、MDA以及hs-CRP水平均明显降低,且研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$;表3)。

2.5 2组患者不良反应发生率比较

研究组4例患者恶心呕吐,2例患者胃肠出血,2例患者肝肾功能损伤,不良反应发生率16.67%(8/48);对照组7例患者恶心呕吐,5例患者胃肠出血,6例患者肝肾功能损伤,不良反应发生率37.50%(18/48);2组差异有统计学意义($\chi^2=6.235$, $P=0.013$)。

表1 2组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups (n=48)

Item	Study group	Control group	t/ χ^2	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	69.2±5.6	69.8±5.9	0.876	0.445
Male[n(%)]	29(60.4)	30(63.5)	0.841	0.456
Hypertension[n(%)]	21(43.8)	23(47.9)	1.465	0.322
Hyperlipidemia[n(%)]	12(25.0)	13(27.1)	1.695	0.235
Heart rate dysregulation[n(%)]	15(31.3)	14(29.2)	1.641	0.762
Diabetes mellitus[n(%)]	13(27.1)	11(22.9)	1.472	0.479
Infarction area[n(%)]				
Basal ganglia	34(70.8)	37(77.1)	0.552	0.276
Corona radiata	6(12.5)	5(10.4)	1.922	0.974
Cerebellum	1(2.1)	2(4.2)	1.695	0.808
Cortical	4(8.3)	2(4.2)	1.059	0.758
Brain stem	3(6.3)	2(4.2)	1.530	0.762

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

表2 2组患者治疗前后HbO₂、Hb、SpO₂、HbT水平比较

Table 2 Comparison of level of HbO₂, Hb, SpO₂, HbT before and after treatment between two groups (n=48, $\bar{x}\pm s$)

Group	HbO ₂ (%)		Hb(g/L)		SpO ₂ (%)		HbT(g/L)	
	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after
	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment
Study	2.29±0.48	4.16±0.57 ^{*#}	0.70±0.29	0.42±0.16 ^{*#}	50.14±4.29	66.32±5.51 ^{*#}	2.93±0.66	4.48±0.86 ^{*#}
Control	2.31±0.50	3.26±0.46 [*]	0.68±0.32	0.56±0.22 [*]	51.06±4.55	59.64±4.93 [*]	2.99±0.63	3.62±0.88 [*]

HbO₂: oxyhemoglobin; Hb: hemoglobin; SpO₂: pulse oxygen saturation; HbT: total hemoglobin. Compared with before treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with control group, [#] $P<0.05$.

表3 2组患者治疗前后氧化应激指标水平比较

Table 3 Comparison of level of oxidative stress indicators before and after treatment between two groups (n=48, $\bar{x}\pm s$)

Group	SOD(U/ml)		MDA(mmol/L)		hs-CRP(mg/L)	
	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after	Before	12 weeks after
	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment	treatment
Study	54.65±3.69	42.65±6.88 ^{*#}	6.32±2.02	2.28±0.58 ^{*#}	23.57±7.26	8.12±2.04 ^{*#}
Control	54.80±5.78	48.56±8.09	6.43±2.16	3.78±0.85	24.13±9.82	12.87±4.26

SOD: superoxide dismutase; MDA: malondialdehyde; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. Compared with before treatment, ^{*} $P<0.05$; compared with control group, [#] $P<0.05$.

3 讨论

据统计,我国每年 100 多万人因急性脑梗死意外死亡,严重威胁中老年人的身体健康。目前临床治疗急性脑梗死的主要方法是改善脑组织供血,增加血流量;同时有效清除氧自由基,避免脑组织进一步损害^[15]。

尼莫地平属钙通道阻滞剂,易通过血脑屏障,抑制钙离子内流,同时刺激 Ca^{2+} -ATP 酶活性增高,促进细胞内钙排除,对钙离子通道起稳定作用,可扩张脑血管,改善脑血管痉挛^[16]。而依达拉奉是氧自由基清除剂,它含有亲脂性基团,对血脑屏障的穿透率可达 60%。给药后可进入脑组织,一方面可发挥自由基清除作用,清除缺血组织周围具有高毒性的羟自由基,改善神经功能障碍;另一方面还可抑制黄嘌呤氧化酶及次黄嘌呤氧化酶活性,促进前列环素大量生成,抑制白三烯等炎症介质生成,降低羟自由基浓度,阻碍脂质过氧化反应,减轻氧化损伤,抑制神经元死亡,改善脑血管内皮细胞损伤及脑缺血再灌注损伤^[17,18]。

本研究结果显示,研究组总有效率明显高于对照组,而不良反应发生率低于对照组。该结果与杨慧锋等^[8]研究结果基本一致,表明尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死效果明显且安全性高。

HbO_2 、Hb、 SpO_2 、HbT 是判断机体酸碱平衡、代谢障碍的关键指标,与患者预后密切相关。SOD 是机体主要的抗氧化物质之一,它通过抗脂质过氧化反应清除氧自由基,减少氧自由基对细胞的损伤。MDA 是不饱和脂肪酸与氧自由基发生脂质过氧化反应的最终代谢产物,它的改变间接提示氧自由基的含量。hs-CRP 是机体组织受损伤发生炎症反应时最敏感的炎症标志物之一,可用于评估心脑血管疾病的基本病情和预后。患者发生脑梗死时,脑组织缺氧和缺血一方面导致组织周围产生大量氧自由基,从而消耗大量的抗氧化物,对各种脂质生物膜造成不可逆损害,最终造成相关神经元不可逆性损伤。另一方面脑组织细胞膜相关酶出现功能障碍,细胞内水和钠滞留,导致细胞外大量 Ca^{2+} 内流。同时大量氧自由基使细胞膜脂质发生严重过氧化反应,细胞膜通透性增加使得大量 Ca^{2+} 内流,进而导致细胞内钙离子超负荷。细胞内钙超负荷可导致脑细胞自身功能紊乱,表现为机体酸碱平衡失调、能量代谢受阻、线粒体肿胀、生物膜损伤,神经元不可逆损伤^[19]。

本研究结果显示治疗前 2 组患者 HbO_2 、Hb、 SpO_2 、HbT、NIHSS 评分、MDA、SOD 及 hs-CRP 水平

无明显差异,治疗后 2 组患者 HbO_2 、 SpO_2 及 HbT 水平平均高于治疗前,Hb、NIHSS 评分、MDA、SOD 以及 hs-CRP 水平低于治疗前,且差异明显,证明联合治疗能清除患者脑内自由基,有效纠正患者缺氧情况,稳定机体内环境平衡,改善预后。与朱亮^[20]和解晓燕等^[21]研究结果一致。分析原因为依达拉奉与尼莫地平具有协同作用,到达病灶后,尼莫地平可抑制钙离子内流,进而一定程度恢复缺血部位血供,提高脑缺血耐受力;而依达拉奉可清除自由基,降低羟自由基浓度,阻碍脂质过氧化反应,减轻氧化损伤,进而缓解脑血管痉挛、改善脑循环。

综上所述,尼莫地平联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死具有良好效果,能有效改善患者临床症状,缓解神经功能损伤,且安全性较高,无严重不良反应,值得推广应用。但需注意,依达拉奉和尼莫地平联用会使患者出现心悸、失眠和肝肾代谢紊乱等不良反应,用药期间应注意定期检查心脏和肾功能,可减轻不良反应,提高其综合疗效。

【参考文献】

- [1] 孙亚鸣, 钱菊芬, 隆凤丹, 等. 急性脑梗死尼莫地平治疗后患者认知功能及血清 HSP70 水平变化[J]. 山东医药, 2016, 56(3): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.03.036. Sun YM, Qian JF, Long FD, *et al.* Changes of cognitive function and serum HSP70 level in patients with acute cerebral infarction treated with nimodipine[J]. Shandong Med J, 2016, 56(3): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.03.036.
- [2] 李刚, 吉萍, 赵东刚, 等. 超早期溶栓治疗急性脑梗死的临床效果及安全性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(6): 434-437. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.097. Li G, Ji P, Zhao DG, *et al.* Clinical efficacy and safety of ultra-early intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(6): 434-437. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.097.
- [3] 张鲜民. 依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(8): 928-929. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.08.022. Zhang XM. Effect of edaravone on acute cerebral infarction[J]. Med Forum, 2017, 21(8): 928-929. DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.08.022.
- [4] 马利萍, 孙建国, 彭英, 等. 依达拉奉清除自由基机制及临床应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(3): 341-348. Ma LP, Sun JG, Peng Y, *et al.* Free radical scavenging mechanism and clinical application of edaravone[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2011, 16(3): 341-348.
- [5] 司可意, 李志平. 依达拉奉联合尼莫地平对急性大面积脑梗死相关生化指标的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(19): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.19.018. Si KY, Li ZP. Effect of edaravone combined with nimodipine on the biochemical indexes of large area acute cerebral infarction[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(19): 71-73. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.19.018.
- [6] Ren X, Ma H, Zuo Z. Dexmedetomidine postconditioning reduces

- brain injury after brain hypoxia-ischemia in neonatal rats[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2016, 11(2): 238-247. DOI: 10.1007/s11481-016-9658-9.
- [7] 康聚贤, 张培, 马赞英, 等. 尼莫地平联合叶酸治疗伴H型高血压急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(9): 1115-1118. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-1349. 2017. 09. 034.
- Kang JX, Zhang P, Ma YY, *et al.* Clinical study of nimodipine combined with folic acid to treat acute cerebral infarction with H-type hypertension[J]. Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis, 2017, 15(9): 1115-1118. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-1349. 2017. 09. 034.
- [8] 杨慧锋, 朱超云, 陆荣柱, 等. 依达拉奉联合尼莫地平治疗急性大面积脑梗死的疗效分析[J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1181-1183. DOI 10.6039/j. issn. 1001-0408. 2017. 09. 08.
- Yang HF, Zhu CY, Lu RZ, *et al.* Efficacy analysis of edaravone combined with nimodipine in the treatment of large area acute cerebral infarction[J]. Chin Pharm, 2017, 28(9): 1181-1183. DOI 10.6039/j. issn. 1001-0408. 2017. 09. 08.
- [9] 张宇. 探讨依达拉奉联合尼莫地平治疗急性脑梗死的临床效果[J]. 中国保健营养, 2018, 28(20): 111. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 20. 138.
- Zhang Y. To investigate the clinical effect of edaravone combined with nimodipine in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chin Health Care Nutr, 2018, 28(20): 111. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 20. 138.
- [10] 刘娟, 张波, 孙晓莉, 等. 氨氯地平联合瑞舒伐他汀钙对老年急性脑梗死合并高血压患者 CRP 及 D-二聚体的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(23): 9-12. DOI: 10.7619/jc-mp. 201623003.
- Liu J, Zhang B, Sun XL, *et al.* Influence of amlodipine combined with rosuvastatin calcium on CRP and D-dimer in elderly patients with acute cerebral infarction complicated with hypertension[J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(23): 9-12. DOI: 10.7619/jc-mp. 201623003.
- [11] 李积军. 丹红注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 178-180. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-9691. 2015. 02. 017.
- Li JJ. Effect of danhong injection combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22(2): 178-180. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-9691. 2015. 02. 017.
- [12] 安乐红, 马爽, 李岫琳, 等. 依达拉奉联合奥扎格雷对急性脑梗死患者脑血流指标及颈动脉粥样斑块的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2908-2910. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2017. 12. 020.
- An LH, Ma S, Li XL, *et al.* Effect of edaravone combined with ozagrel on cerebral blood flow parameters and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(12): 2908-2910. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2017. 12. 020.
- [13] 薛贵生, 路旭辉, 赵华, 等. 依达拉奉联合尼莫地平治疗高血压脑出血的疗效研究[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(35): 42-43. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2015. 35. 023.
- Xue GS, Lu XH, Zhao H, *et al.* Effect of edaravone combined with nimodipine in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. J Clin Ration Drug Use, 2015, 8(35): 42-43. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2015. 35. 023.
- [14] 徐兵, 龚筱倩, 刘庆华. 依达拉奉联合尼莫地平治疗对高血压脑出血患者炎症因子和神经功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(3): 36-39. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-. 3429. 2019. 03. 009.
- Xu B, Gong XQ, Liu QH. Effect of edaravone combined with nimodipine on inflammatory factors and neurological function in patients with hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Clin Misdiagn Misther, 2019, 32(3): 36-39. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-. 3429. 2019. 03. 009.
- [15] 张永晨. 复方血栓通软胶囊联合尼莫地平治疗急性脑梗死患者临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(8): 140-141. DOI: 10.11954/ytctyy. 201708062.
- Zhang YC. Clinical study of compound xueshuantong soft capsule combined with nimodipine in the treatment of acute cerebral infarction patients[J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2017, 13(8): 140-141. DOI: 10.11954/ytctyy. 201708062.
- [16] 郭建芳. 丁苯酞联合尼莫地平治疗腔隙性脑梗死运动性失语疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(1): 61-63. DOI: 10.13638/j. issn. 1671-4040. 2019. 01. 029.
- Guo JF. Effect of butylphthalide combined with nimodipine on motor aphasia in lacunar cerebral infarction[J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 19(1): 61-63. DOI: 10.13638/j. issn. 1671-4040. 2019. 01. 029.
- [17] 顾群. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗老年急性脑梗死的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1079-1081.
- Gu Q. Clinical efficacy and safety evaluation of edaravone combined with ganglioside in the treatment of acute cerebral infarction in the elderly[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2015, 31(12): 1079-1081.
- [18] 肖桂荣, 王赵伟, 朱仁洋, 等. 丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(1): 51-54. DOI: 10.396/J. ISSN. 1006-2963. 2016. 01. 013.
- Xiao GR, Wang ZW, Zhu RY, *et al.* Therapeutic efficacy of butylphthalide combined with edaravone on acute cerebral infarction[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2016, 23(1): 51-54. DOI: 10.396/J. ISSN. 1006-2963. 2016. 01. 013.
- [19] 杨慧锋. 依达拉奉联合尼莫地平治疗急性脑梗死的疗效分析[D]. 无锡: 江南大学, 2018.
- Yang HF. Efficacy of edaravone combined with nimodipine in the treatment of acute cerebral infarction[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2018.
- [20] 朱亮, 衡卫卫, 王江波. 依达拉奉联合尼莫地平对大面积脑梗死患者神经功能和血氧状态的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(10): 48-50. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-4931. 2018. 10. 015.
- Zhu L, Heng WW, Wang JB. Effect of edaravone combined with nimodipine on neurological function and blood oxygen state in patients with massive cerebral infarction[J]. Chin Pharm, 2018, 27(10): 48-50. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-4931. 2018. 10. 015.
- [21] 解晓燕, 李旭, 宋江庆. 依达拉奉联合尼莫地平对颅脑损伤患者氧化应激、炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2527-2529. DOI: 10.13210/j. cnkijhmu. 20160802. 005.
- Xie XY, Li X, Song JQ. Effect of edaravone combined with nimodipine on oxidative stress, inflammatory factors in patients with craniocerebral injury[J]. J Hainan Med Coll, 2016, 22(21): 2527-2529. DOI: 10.13210/j. cnkijhmu. 20160802. 005.