

单唾液酸四己糖神经节苷脂联合舒血宁对急性脑梗死患者神经功能的影响及机制研究

丁志刚 王青松 周佩洋 张贵斌

441000 湖北襄阳, 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院神经内科

通讯作者: 张贵斌, Email: Zhangguibin2452132@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.013

【摘要】目的 探讨单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)联合舒血宁对急性脑梗死(ACI)患者神经功能的影响及机制。**方法** 选择2013年1月至2016年6月湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院神经内科收治的94例ACI患者,按随机数字表法分为两组,每组47例。两组均给予西医常规治疗;一组给予GM1静脉滴注(静滴),每次100mg,每日1次(单用组);另一组联用GM1和舒血宁肌肉注射,每次2mL,每日2次(联用组);两组治疗时间均为14d。观察两组患者治疗前后中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分(CSS)和格拉斯哥昏迷评分(GCS)、神经因子、氧化应激指标和血流动力学指标的变化。**结果** 与治疗前比较,治疗后联用组CSS评分、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、丙二醛(MDA)均显著降低,GCS评分、神经生长因子(NGF)、神经营养因子(NTF)、最大血流速度(V_{max})、最小血流速度(V_{min})、平均血流速度(V_{mean})、平均血流量(Q_{mean})、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)均显著升高(均P<0.05)。治疗后联用组CSS、NSE、MDA显著低于单用组[CSS评分(分):11.20±1.78比16.24±1.95,NSE(μg/L):13.17±1.00比17.68±1.84,MDA(μmol/L):4.14±0.49比5.61±0.50,均P<0.05],GCS、NGF、NTF、GSH-Px、CAT、SOD、V_{max}、V_{min}、V_{mean}和Q_{mean}均显著高于单用组[GCS评分(分):13.68±1.85比12.01±1.76,NGF(ng/L):88.10±8.83比68.13±7.16,NTF(μg/L):5.13±0.38比3.71±0.30,GSH-Px(U/L):128.13±8.07比103.90±6.58,CAT(U/L):25.74±2.15比19.43±1.84,SOD(μU/L):94.36±8.00比77.29±7.34,V_{max}(cm/min):48.23±3.36比43.17±2.88,V_{min}(cm/min):8.11±0.76比6.85±0.64,V_{mean}(cm/min):18.69±1.37比15.60±1.24,Q_{mean}(mL/min):9.10±0.74比7.79±0.66,均P<0.05]。**结论** GM1与舒血宁联合治疗可通过提高ACI患者脑部血液流动力学水平及神经营养相关因子分泌,抑制氧化应激反应,从而改善患者神经功能,对修复受损神经功能有重要临床意义。

【关键词】 单唾液酸四己糖神经节苷脂; 舒血宁; 脑梗死,急性; 神经功能

A study on effect and mechanism of monosialotetrahexosyl ganglioside combined with Shuxuening injection on nerve function for treatment of patients with acute cerebral infarction Ding Zhigang, Wang Qingsong, Zhou Peiyang, Zhang Guibin

Department of Neurology, Xiangyang First Peoples' Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Xiangyang 441000, Hubei, China

Corresponding author: Zhang Guibin, Email: Zhangguibin2452132@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of monosialotetrahexosyl ganglioside (GM1) combined with Shuxuening injection on nerve function in patients with acute cerebral infarction (ACI) and its mechanism. **Methods** A total of 94 patients with ACI admitted to the Department of Neurology in Xiangyang First Peoples' Hospital Affiliated to Hubei Medical College from January 2013 to June 2016 were enrolled, and they were divided into two groups by random number table, each group 47 cases. The patients in two groups were all given conventional western medicine treatment; The patients in one group (single group) were treated by intravenous (IV) drip of GM1, 100 mg once a day; and the patients in another group (combined group), by above GM1 IV drip combined with Shuxuening intramuscular injection, once 2 mL, twice a day; the therapeutic course in two groups was 14 days. Before and after treatment, the changes of China stroke clinical neurological impairment score (CSS score), glasgow coma score (GCS), nerve factor, oxidative stress index and hemodynamics index of two groups were observed. **Results** Compared with those before treatment, after treatment the CSS score, the levels of neuron specific enolase (NSE), and malondialdehyde (MDA) were significantly lower, while the GCS score, the levels of nerve growth factor (NGF), neurotrophic factor (NTF), maximum blood flow velocity (V_{max}), minimum blood flow velocity (V_{min}), mean blood flow velocity (V_{mean}), mean blood flow quantity (Q_{mean}), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) were all significantly higher in the combined group (all P < 0.05). After treatment, the CSS score, levels of NSE and MDA in the combined group were significantly lower than those of the single group [CSS: 11.20±1.78 vs. 16.24±1.95, NSE (μg/L): 13.17±1.00 vs. 17.68±1.84, MDA (μmol/L): 4.14±0.49 vs. 5.61±0.50, all P < 0.05], GCS score, NGF, NTF, GSH-Px, CAT, SOD, V_{max}, V_{min}, V_{mean} and Q_{mean} of the combined group were all significantly higher than those of the single group [GCS: 13.68±1.85 vs. 12.01±1.76, NGF (ng/L): 88.10±8.83 vs. 68.13±7.16, NTF (μg/L): 5.13±0.38 vs. 3.71±0.30, GSH-Px (U/L): 128.13±8.07 vs. 103.90±6.58, CAT (U/L): 25.74±2.15 vs. 19.43±1.84, SOD (μU/L): 94.36±8.00 vs. 77.29±7.34, V_{max} (cm/min): 48.23±3.36 vs. 43.17±2.88, V_{min} (cm/min): 8.11±0.76 vs.

6.85 ± 0.64, Vmean (cm/min): 18.69 ± 1.37 vs. 15.60 ± 1.24, Qmean (mL/min): 9.10 ± 0.74 vs. 7.79 ± 0.66, all $P < 0.05$].

Conclusions GM1 combined with Shuxuening injection can improve nerve function in patients with ACI by improving brain blood flow, secreting neurotrophic related factors and inhibiting oxidative stress reaction, thus it has important clinical significance for repairing the damaged nerve function.

【Key words】 Monosialotetrahexosyl ganglioside; Shuxuening injection; Acute cerebral infarction; Nerve function

脑动脉出现血栓及粥样硬化会引起脑组织供血不足,导致脑组织软化坏死,引发脑梗死,使患者出现神经细胞受损、神经功能异常^[1-3]。单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)是神经细胞膜的重要组成部分,在修复受损神经细胞、促进神经细胞再生及改善脑电活动等方面具有重要作用,对急性脑梗死(ACI)患者神经功能也有改善作用^[4]。许多研究表明,中药对治疗 ACI 有良好疗效。化痰通腑汤可保护脑梗死患者的血管内皮,促进纤溶发生^[5];舒血宁是银杏叶的提取物,具有活血化瘀、益气健脑、通脉舒络的功效,被广泛应用于改善脑循环、抑制动脉粥样硬化及清除自由基等方面,有利于脑梗死后血流再灌注的恢复^[6-7]。然而 GM1 与舒血宁联合治疗对 ACI 患者神经功能的影响仍缺乏相关数据。本研究观察 GM1 与舒血宁的联合治疗对 ACI 患者神经功能的影响及其机制,现将结果报告如下。

1 资料方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准:均符合第四届全国脑血管病会议制定的 ACI 诊断标准^[8];治疗前 1 个月内均未服用对本研究产生影响的药物;均有详细的资料。

1.1.2 排除标准:有其他心血管、内分泌、肺肝肾损伤等疾病者;对本研究药物过敏者;不能积极配合相关治疗者;意识障碍者;脑出血者。

1.2 一般资料:选择 2013 年 1 月至 2016 年 6 月本院收治的 94 例 ACI 患者。患者经头颅 CT 及神经系统检查确诊为 ACI,发病时间 < 48 h,曾发病未留下任何神经功能损伤后遗症,患者瘫痪肢体肌力 < 4 级。按随机数字表法将患者分为单用和联用组,每组 47 例。两组性别、年龄、发病时间、病情、梗死部位等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本

院伦理委员会批准,治疗和检查方法取得患者家属知情同意并签署知情同意书。

1.4 治疗方法:单用组给予营养神经、脱水、吸氧等对症支持治疗,同时给予 GM1 注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字:H20046213)静脉滴注(静滴)每次 100 mg,每日 1 次;联合组在单用组治疗基础上给予舒血宁注射液(石药银湖制药有限公司,国药准字:Z14021945)肌肉注射,每次 2 mL,每日 2 次。两组治疗时间均为 14 d。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 相关评分测定:根据《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[9]评定两组 ACI 患者的中国脑卒中临床神经功能缺损程度评分(CSS),评分分值为 0~45 分,分值降低表示神经功能缺损程度降低。通过格拉斯哥昏迷评分(GCS)评价两组患者的语言、睁眼和运动情况,分值为 3~15 分,分值升高表示患者意识清醒程度好转。

1.5.2 相关因子检测:治疗前及治疗 14 d 后,取两组患者空腹外周血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定神经因子神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经营养因子(NTF)、神经生长因子(NGF)和氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA),应用多模式微孔板酶标仪测定吸光度(A)值,并根据标准曲线计算相应浓度,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5.3 血流动力学指标检测:应用脑循环分析仪(匡复公司)检测两组患者最大血流速度(Vmax)、最小血流速度(Vmin)、平均血流速度(Vmean)和平均血流量(Qmean)。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 18.0 软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)		发病时间(h)		病情程度(例)			梗死部位(例)			
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	轻度	中度	重度	基底节区	脑干	多发性	小脑
单用组	47	25	22	50~75	63.7 ± 5.6	1~24	11.8 ± 4.7	17	20	10	28	4	12	3
联用组	47	27	20	50~75	63.0 ± 5.9	1~24	12.3 ± 4.8	18	18	11	26	4	13	4

注:轻度为梗死面积 0~9 cm³;中度为梗死面积 10~29 cm³;重度为梗死面积 > 30 cm³

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 CSS、GCS 评分比较(表 2): 两组治疗前 CSS 评分和 GCS 评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后 CSS 评分显著降低, GCS 评分显著升高; 且以联用组的变化更为显著(均 $P<0.05$)。

表 2 两组急性脑梗死患者治疗前后 CSS 和 GCS 评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	CSS 评分(分)		GCS 评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单用组	47	29.85 ± 2.37	16.24 ± 1.95 ^a	10.31 ± 1.49	12.01 ± 1.76 ^a
联用组	47	29.92 ± 2.33	11.20 ± 1.78 ^{ab}	10.28 ± 1.56	13.68 ± 1.85 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与单用组比较, ^b $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后神经因子比较(表 3): 两组治疗前 NSE、NGF 和 NTF 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后 NSE 显著降低, NGF 和 NTF 显著升高(均 $P<0.05$); 且治疗后联用组 NSE 显著低于单用组, NGF 和 NTF 显著高于单用组(均 $P<0.05$)。

表 3 两组急性脑梗死患者治疗前后神经因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NSE(μg/L)	NGF(ng/L)	NTF(μg/L)
单用组	治疗前	24.36 ± 2.48	49.89 ± 4.77	1.94 ± 0.21
	治疗后	17.68 ± 1.84 ^a	68.13 ± 7.16 ^a	3.71 ± 0.30 ^a
联用组	治疗前	24.51 ± 2.55	50.26 ± 4.46	2.05 ± 0.17
	治疗后	13.17 ± 1.00 ^{ab}	88.10 ± 8.83 ^{ab}	5.13 ± 0.38 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与单用组比较, ^b $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后氧化应激指标水平比较(表 4): 两组治疗前 GSH-Px、CAT、SOD 和 MDA 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后 MDA 显著降低, GSH-Px、CAT、SOD 显著升高($P<0.05$); 且治疗后联用组 MDA 显著低于单用组, GSH-Px、CAT 与 SOD 显著高于单用组(均 $P<0.05$)。

表 4 两组急性脑梗死患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	GSH-Px(U/L)		CAT(U/L)		SOD(μU/L)		MDA(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单用组	47	90.84 ± 5.71	103.90 ± 6.58 ^a	14.27 ± 1.26	19.43 ± 1.84 ^a	64.67 ± 5.91	77.29 ± 7.34 ^a	6.97 ± 0.54	5.61 ± 0.50 ^a
联用组	47	91.57 ± 5.66	128.13 ± 8.07 ^{ab}	14.35 ± 1.18	25.74 ± 2.15 ^{ab}	65.39 ± 5.68	94.36 ± 8.00 ^{ab}	6.85 ± 0.48	4.14 ± 0.49 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与单用组比较, ^b $P<0.05$

表 5 两组急性脑梗死患者治疗前后血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	Vmax(cm/min)		Vmin(cm/min)		Vmean(cm/min)		Qmean(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单用组	47	38.05 ± 2.52	43.17 ± 2.88 ^a	5.48 ± 0.53	6.85 ± 0.64 ^a	12.18 ± 1.08	15.60 ± 1.24 ^a	6.37 ± 0.49	7.79 ± 0.66 ^a
联用组	47	37.98 ± 2.45	48.23 ± 3.36 ^{ab}	5.92 ± 0.51	8.11 ± 0.76 ^{ab}	12.83 ± 1.05	18.69 ± 1.37 ^{ab}	6.91 ± 0.50	9.10 ± 0.74 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与单用组比较, ^b $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后血流动力学指标比较(表 5): 两组治疗前 Vmax、Vmin、Vmean 和 Qmean 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 与治疗前比较, 两组治疗后各指标均显著升高, 且联用组升高程度较单用组更明显(均 $P<0.05$)。

3 讨论

ACI 具有较高的发病率、致死率以及致残率, 且发病急、预后差^[10]。ACI 患者脑部动脉出现粥样硬化以及血栓等异物进入脑动脉或颈动脉, 导致血管狭窄及闭塞, 使脑组织局部供血供氧不足, 患者兴奋性氨基酸释放量升高、氧自由基生成增加及神经细胞 Ca²⁺ 内流, 微小 RNA(miRNA)-151a-3p 增加^[11], 脑细胞出现迟发性坏死, 严重者出现神经细胞坏死, 从而引起患者神经功能障碍^[12-14]。由于心肝肾阴阳失调及气血亏虚, 导致气血运行瘀滞、经络阻塞, 引起经脉失养、蒙蔽清窍, 患者可出现偏瘫、失语、感觉和运动障碍、认知障碍等, 严重影响了患者的日常生活^[15-16]。我国老年人口众多, ACI 发生率不断增加, 因此及时有效改善 ACI 患者的神经功能对其康复具有重要意义。

本研究发现, 经 GM1 与舒血宁联合治疗后患者 CSS 评分显著降低, GCS 评分显著升高, NSE 显著降低, NGF 和 NTF 显著升高, 说明联用组神经功能恢复效果优于单用组。CSS 评分是评价神经功能损伤的重要指标, 能反映患者治疗前后的肌力、言语能力、面瘫、水平凝视等情况^[17], CSS 评分降低表明患者神经功能损伤程度减轻, 神经功能恢复良好。GCS 评分是反映患者意识状态的重要指标^[18]。本研究显示, 联合治疗后患者 GCS 评分升高, 说明患者意识状态得到良好改善。NSE 是反映脑损伤的定量指标, 其水平与脑梗死面积呈正相关^[19]。本研究发现, 联合治疗后患者 NSE 水平降低, 说明联合治疗能修复受损神经元, 缩小脑梗死面积。NGF 和

NTF 是神经细胞生长发育的重要因子^[20], 本研究结果显示, 联合治疗后患者 NGF 和 NTF 水平提高, 说明联合治疗有利于相关蛋白的合成及神经生长、发育和神经功能的改善。NGF 和 NTF 水平升高说明神经元修复和神经功能恢复。GM1 联合舒血宁治疗对 ACI 患者神经功能具有积极影响, 促进了患者康复。

本研究进一步分析了 GM1 联合舒血宁治疗对患者神经功能影响的作用机制。ACI 患者脑血管堵塞, 脑部血液流通不畅。本研究显示, 联合治疗提高了患者脑部血液流动速度及血流量, 为患者受损病灶修复提供营养。随着对中医中药理论研究的深入, 中成药因疗效显著、不良反应小而被广泛用于 ACI 的治疗^[20]。舒血宁主要成分为银杏内脂及总黄酮醇苷, 具有活血化瘀、通脉舒络的功效, 现代药理学研究表明, 舒血宁能降低血黏度, 促进血液流动, 同时有益气健脑的作用, 能促进脑细胞再生, 改善神经功能^[21-22]。银杏内脂能抑制血小板活化, 从而降低血黏度, 提高血流速度和减少血栓形成; 总黄酮醇苷能调节血管张力, 改善病灶区血液循环, 增加梗死区域血液供应^[23]。研究表明, 脑梗死区恢复血液供应后, 易导致过量自由基产生, 进一步损伤神经组织^[24-25]。GM1 能抑制环氧合酶及脂质加氧酶活性, 从而抑制自由基的产生, 降低氧化应激反应程度^[26]; 同时 GM1 能改善细胞膜成分, 增强其抗氧化能力, 从而减少缺血/再灌注(I/R)后损伤^[27]。相关研究指出, GM1 能增加 NGF 和 NTF 的生成, 有利于神经元再生及加快突触形成和神经轴突的生长, 从而恢复神经功能^[28]。GM1 与舒血宁联合治疗提高了 ACI 患者脑部血液流动及神经营养相关因子分泌, 抑制了氧化应激反应, 从而修复了患者受损的神经功能。

综上所述, GM1 与舒血宁联合治疗可通过提高脑梗死患者脑部血流动力学水平及神经营养相关因子分泌, 抑制氧化应激反应, 从而改善患者神经功能, 对修复受损神经功能有重要临床意义。

参考文献

- [1] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [2] Su SC, Chang CW, Chen CC, et al. Critical hyperkalaemia mimicking acute cerebral infarction in a haemodialysis patient [J]. *Intern Med J*, 2015, 45(6): 681-682.
- [3] 张晓云, 林钰久. 活血化瘀中药复方治疗急性脑梗死的系统评价[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(8): 1224-1227.
- [4] Iaroshenko VO, Ostrovskiy D, Petrosyan A, et al. Synthesis of fluorinated purine and 1-deazapurine glycosides as potential inhibitors of adenosine deaminase [J]. *J Org Chem*, 2011, 76(8):

- 2899-2903.
- [5] 李京, 朱宏勋, 曹锐. 化痰通腑汤治疗急性脑梗死 78 例临床观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(3): 180-182.
- [6] 高艳丽. 分析舒血宁治疗急性脑梗死的疗效[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(9): 1630-1630.
- [7] 杨薇, 尤丽, 谢雅鸣, 等. 处方序列分析结合巢式病例对照设计探讨舒血宁注射液疑似过敏反应影响因素[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5): 1417-1420.
- [8] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [9] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 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.
- [10] Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(9): 697-704.
- [11] 常虹, 卢祖能. miR-151a-3p 在急性脑梗死患者血清中的表达及与炎性因子的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(3): 272-276.
- [12] Saito T, Hayashi K, Nakazawa H, et al. Clinical characteristics and lesions responsible for swallowing hesitation after acute cerebral infarction [J]. *Dysphagia*, 2016, 31(4): 567-573.
- [13] Kumar K, Stribian D, Sundararajan S. Acute cerebral infarction presenting with weakness in both legs and one arm [J]. *Stroke*, 2015, 46(6): e134-136.
- [14] Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, et al. Acute silent brain infarction in monocular visual loss of ischemic origin [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(3-4): 151-156.
- [15] 耿昌, 梅晓明, 闫政谋, 等. 中医药综合治疗急性缺血性脑梗死的临床研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(6): 356-358.
- [16] 邹丽红, 杨彩凤. 高压氧结合醒脑开窍针法治疗脑梗死早期康复的疗效观察[J]. *实用检验医师杂志*, 2010, 2(1): 33-35.
- [17] 梁允强, 陈石伙, 陈东燃. 疏血通注射液治疗脑梗塞的效果及对 CSS 和 BI 评分的影响[J]. *白求恩医学杂志*, 2016, 14(1): 55-56.
- [18] 王文辉, 赵舒平. 不同 GCS 评分高血压脑出血患者保守治疗与手术治疗效果对比[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(13): 94-95.
- [19] Stammel P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-specific enolase as a predictor of death or poor neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(19): 2104-2114.
- [20] 石江伟, 于涛, 高秀梅. 从临床药理学角度探讨中药治疗急性脑梗死研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(14): 2160-2166.
- [21] 周萍, 刘秀红, 杜亚平, 等. 银杏叶片联合硝苯地平片对高血压患者血栓前状态相关指标的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5): 435-437, 440.
- [22] 李津凯, 张秀军, 李俊海, 等. 前列地尔联合舒血宁治疗早期糖尿病足的疗效观察[J]. *天津药学*, 2015, 27(3): 36-38.
- [23] 柴劲, 王莉梅, 李金东, 等. 奥扎格雷钠联合舒血宁注射液治疗急性脑梗死的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(6): 211-216.
- [24] 邹斌, 张兆辉. 尤瑞克林联合曲克芦丁对急性脑梗塞患者凝血功能及神经功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(6): 841-843, 846.
- [25] 李新立, 夏强, 程正祥, 等. 头部低温启动时间对大面积脑梗死预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17(3): 180-182.
- [26] Tian JF, Li PJ, Li XX, et al. New antibacterial isocoumarin glycosides from a wetland soil derived fungal strain *Metarhizium anisopliae* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(5): 1391-1396.
- [27] Valentová K, Šíma P, Rybková Z, et al. (Anti)mutagenic and immunomodulatory properties of quercetin glycosides [J]. *J Sci Food Agric*, 2016, 96(5): 1492-1499.
- [28] Shimoda K, Kubota N, Uesugi D, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of glycosides of resveratrol, pterostilbene, and piceatannol [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1348(1): 141-149.

(收稿日期: 2016-12-30)