

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.002

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211123.2050.010.html>(2021-11-24)

急性脑梗死患者静脉溶栓前后氧化应激表达与功能结局的相关性*

杨 春¹,徐玲玲²,万春晓^{1△}

(1.天津医科大学总医院康复医学科,天津 300052;2.南开大学附属医院/

天津市第四医院神经内科,天津 300000)

[摘要] **目的** 分析急性脑梗死(ACI)患者阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓前后氧化应激表达与功能结局的相互关系,为早期干预、改善 ACI 患者功能结局提供理论依据。**方法** 前瞻性纳入 2016 年 1 月至 2019 年 12 月天津医科大学总医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 80 例 ACI 患者,溶栓后 3 个月采用日常生活能力(ADL)量表评估功能结局,并分为功能结局不良组与功能结局良好组;调查患者相关基线资料,于溶栓前、溶栓后 3 个月测定氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醇(MDA)],分析溶栓前氧化应激指标表达与溶栓后 3 个月功能结局的关系。**结果** 80 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 3 个月 SOD、GSH-Px 水平高于溶栓前,MDA 水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分低于溶栓前($P < 0.05$)。NIHSS 评分与 SOD 水平($r_s = -0.666$)、GSH-Px 水平($r_s = -0.639$)呈负相关,与 MDA 水平($r_s = 0.663$)呈正相关($P < 0.05$)。80 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 3 个月 ADL 量表评估,结果显示 33 例(41.25%)功能结局不良,ADL 量表评分为 54(49,58)分;47 例(58.75%)功能结局良好,ADL 量表评分为 67(61,76)分。功能结局不良组溶栓前、溶栓后 3 个月 MDA 水平高于功能结局良好组,SOD、GSH-Px 水平低于功能结局良好组($P < 0.05$)。logistic 回归分析结果显示,溶栓前后 SOD、GSH-Px、MDA 异常表达可能与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局不良有关($OR = 2.056, 1.497, 1.773, 1.109, 3.450, 1.185$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示溶栓前 SOD、GSH-Px、MDA 单一及联合预测 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局不良风险价值的曲线下面积(AUC) > 0.80 ,当三者最佳截断值分别取 25.055 U/L、110.880 U/L、23.180 nmol/L 时,预测价值最佳。**结论** ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局不良可能与氧化应激有关。

[关键词] 急性脑梗死;阿替普酶;溶栓;氧化应激;结局;相关性

[中图法分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)06-0910-06

Correlation between oxidative stress expression and prognosis of patients with acute cerebral infarction before and after rt-PA intravenous thrombolysis*

YANG Chun¹, XU Lingling², WAN Chunxiao^{1△}

(1. Department of Rehabilitation Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Nankai University / Tianjin Fourth Hospital, Tianjin 300000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between the expression of oxidative stress and functional outcome in patients with acute cerebral infarction (ACI) before and after intravenous thrombolysis with alteplase (rt-PA), and to provide theoretical basis for early intervention and improvement of functional outcome of ACI patients in the future. **Methods** A total of 80 ACI patients who received rt-PA intravenous thrombolysis in the hospital from January 2016 to December 2019 were prospectively included. The daily living scale (ADL) was used to evaluate the prognosis of the patients three months after thrombolysis, dividing the patients into the poor prognosis group and the good prognosis group. The related baseline data of the patients

* 基金项目:国家重点研发计划课题(2017YFC1104004);天津市自然科学基金重点项目(18JCZDJC98900)。作者简介:杨春(1979—),主治医师,在读硕士,主要从事脑血管病康复治疗研究。△ 通信作者, E-mail: cwan@tmu.edu.cn。

were investigated, the oxidative stress indexes [superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), propylene glycol (MDA)] were measured three months before and after thrombolysis. The relationship between the expression of oxidative stress before thrombolysis and the functional outcome at three months after thrombolysis was mainly analyzed. **Results** The levels of SOD and GSH-Px in 80 patients with ACI at three months after rt-PA intravenous thrombolysis were higher than those before thrombolysis, while the levels of MDA and national institute of health stroke scale (NIHSS) scores were lower than those before thrombolysis ($P < 0.05$). NIHSS scores were negatively correlated with the SOD ($r_s = -0.666$) and GSH-PX ($r_s = -0.639$) levels before and after thrombolysis ($P < 0.05$), and positively correlated with the MDA levels ($r_s = 0.663, P < 0.05$). A total of 80 patients with ACI were evaluated by ADL scale at three months after intravenous thrombolysis in rt-PA. The results showed that 33 patients had poor functional outcome, accounting for 41.25%, the average ADL score was 54(49, 58) points; 47 cases had good functional outcome, accounting for 58.75%, the average ADL score was 67(61, 76) points. The levels of MDA at three months after thrombolysis in the poor functional outcome group were higher than those in the good functional outcome group, while the levels of SOD and GSH-Px in the poor functional outcome group were lower than those in the good functional outcome group ($P < 0.05$). The results of logistic regression analysis showed that the abnormal expression of SOD, GSH-Px and MDA before and after thrombolysis may be related to the poor outcome of rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ACI ($OR = 2.056, 1.497, 1.773, 1.109, 3.450, 1.185$). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the single and combined SOD, GSH-Px and MDA before thrombolysis could predict the risk value of adverse outcome of rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients [area under the curve (AUC) > 0.80]. When the cut-off values of the three variables were 25.055 U/L, 110.880 U/L and 23.180 nmol/L, respectively, the prediction value was the best. **Conclusion** The poor functional outcomes of rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients may be related to oxidative stress.

[Key words] acute cerebral infarction; alteplase; thrombolysis; oxidative stress; outcome; correlation

阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓作为急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)首选治疗方案,其可在短时间内快速恢复半暗带血流,挽救濒死神经细胞,降低死亡率^[1]。但有关研究指出,rt-PA 静脉溶栓后可能会残存部分小血栓,而小血栓可能会随血流堵塞远端血管,导致血管再闭塞,从而影响溶栓效果,增加神经功能恶化风险,不利于功能的恢复^[2]。日常生活能力(activity of daily living, ADL)量表是临床评估 ACI 患者日常生活能力常用手段,其虽可明确患者生存质量,但无法预测患者预后不良风险,应用存在局限^[3]。ACI 的发生、发展与氧化应激密切相关,过度的氧化应激反应可能会加重脑血管损伤,导致疾病恶化^[4]。张颖^[5]研究指出,ACI 患者氧化应激指标水平与 ACI 患者神经功能损伤、功能结局有关,且可评估患者神经功能损伤及功能结局情况。但该项研究的 ACI 患者未接受 rt-PA 溶栓治疗,其获得的结果是否与 ACI rt-PA 静脉溶栓患者功能结局有关尚未明确。本课题组拟对此进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入 2016 年 1 月至 2019 年 12 月天津医科大学总医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 80 例 ACI 患者作为研究对象。纳入标准:(1)ACI 符合相关诊断标准^[6],且经头颅 CT 检查确诊;(2)首次发病,且首次接受 rt-PA 静脉溶栓治疗;(3)具有 rt-PA 静脉溶栓治疗指征;(4)发病至溶栓时间 ≤ 4.5 h;(5)免疫系统、凝血功能正常。排除标准:(1)合并先天性心脏病、肾衰竭等重要脏器功能病变;(2)合并肝功能不全、肝硬化;(3)合并胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤;(4)既往有颅内出血史;(5)近 2 周接受大型外科手术;(6)合并出血性疾病,如尿路出血、胃肠道出血等。80 例患者中男 44 例,女 36 例,年龄 43~62 岁,平均(52.44 \pm 2.33)岁。发病至入院时间为 1.3~4.1 h,平均(2.73 \pm 0.35)h。所有患者及家属均知情此项研究,且签署研究知情同意书,本研究获得医院医学伦理委员会批准(批号:20151206)。

1.2 方法

1.2.1 rt-PA 静脉溶栓治疗

所有患者入院后均接受 rt-PA(德国 Boehringer Ingelheim 公司;批号:S20160055;规格:50 mg)静脉溶栓治疗,根据患者体重限制使用剂量,0.9 mg/kg

(最高剂量即为 90 mg),先取总剂量的 10%与 10 mL 的 0.9%氯化钠溶液混合后静脉推注,剩余剂量混合于 100 mL 的 0.9%氯化钠溶液中,于 60 min 内静脉滴注。溶栓期间禁用抗血小板聚集药物,于溶栓 24 h 复查头颅 CT,排除颅内出血,指导患者口服阿司匹林(德国拜耳公司;生产批号:20150723,20170915;规格:100 mg)治疗,200 mg/d,治疗 2 周后更改为 100 mg/d,并维持此剂量口服 3 个月。

1.2.2 功能结局评估及分组

于溶栓后 3 个月时,采用 ADL 量表^[7]评估患者功能结局情况,量表包括穿衣、上下楼等 10 个项目,总分 100 分,得分越高表示日常生活能力越好。 ≤ 60 分的患者纳入功能结局不良组, >60 分的患者纳入功能结局良好组。

1.2.3 氧化应激及相关实验室指标测定

于溶栓前、溶栓后 3 个月采集患者空腹肘静脉血 5 mL,分别置于 2 支肝素抗凝管内,其中一支以 4 000 r/min 转速离心 10 min,离心半径为 10 cm,采用化学发光法测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,用比色法测定谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平,用放射免疫分析法测定丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)水平;另一支采用全自动生化分析仪(济南童鑫生物科技有限公司,型号: BK-280)测定血肌酐(serum creatinine, Scr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)等水平。

1.2.4 基线资料收集

设计基线资料填写表,询问并记录患者相关基线资料,内容包括:性别、年龄、BMI、发病至入院时间、

溶栓前与溶栓后 3 个月美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIH-SS)^[8]评分(量表包括意识、凝视等 11 个项目,得分范围 0~42 分,得分越高说明神经功能缺损越严重)、合并基础疾病(高血压、糖尿病)等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Wilcoxon 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 分析;logistic 回归分析危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC), $AUC > 0.9$ 表示预测性能较高, $>0.7 \sim 0.9$ 表示有一定预测性能, $0.5 \sim 0.7$ 表示预测性能较差,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清氧化应激指标、NIHSS 评分变化

80 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 3 个月 SOD、GSH-Px 水平高于溶栓前,MDA 水平、NIHSS 评分低于溶栓前,差异有统计意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清氧化应激指标与 NIHSS 评分的相关性分析

NIHSS 评分与 SOD 水平($r_s = -0.666$)、GSH-Px 水平($r_s = -0.639$)呈负相关,与 MDA 水平($r_s = 0.663$)呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

表 1 血清氧化应激指标、NIHSS 评分变化 [$M(Q1, Q3)$]

项目	溶栓前	溶栓后 3 个月	Z	P
SOD(U/L)	20.13(18.16, 22.61)	31.38(29.24, 34.49)	10.920	< 0.001
GSH-Px(U/L)	97.36(92.66, 104.65)	119.68(112.59, 124.81)	10.630	< 0.001
MDA(nmol/L)	38.34(36.10, 41.31)	19.54(18.28, 22.18)	10.920	< 0.001
NIHSS 评分(分)	18.00(16.00, 20.00)	10.00(9.00, 11.00)	13.524	< 0.001

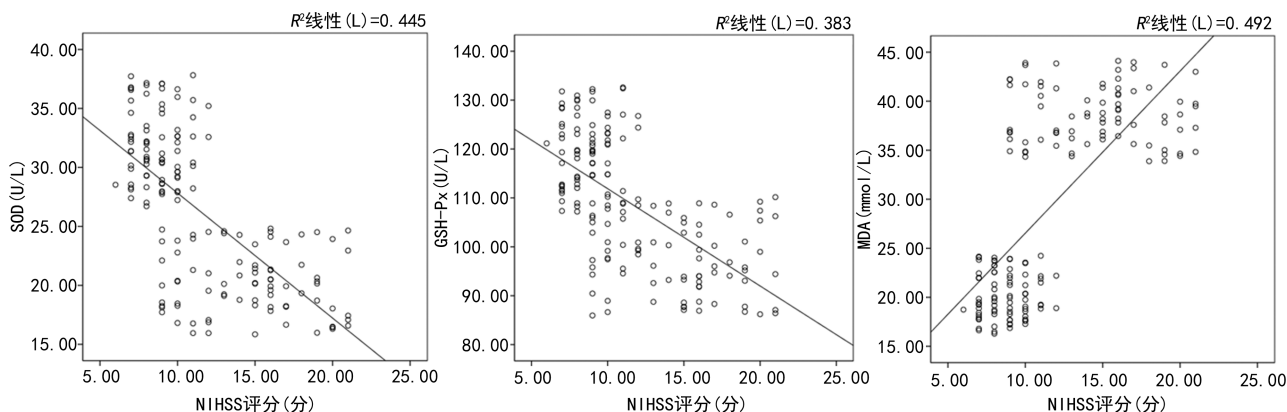


图 1 血清氧化应激指标与 NIHSS 评分相关性散点图

2.3 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局情况

80 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 3 个月经 ADL 量表评估,结果显示 33 例(41.25%)功能结局不良,ADL 量表评分为 54(49,58)分;47 例(58.75%)功能结局良好,ADL 量表评分为 67(61,76)分。

2.4 不同功能结局 ACI 患者相关基线资料及实验室

指标比较

功能结局不良组溶栓前、溶栓后 3 个月 MDA 水平高于功能结局良好组,SOD、GSH-Px 水平低于功能结局良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同功能结局 ACI 患者相关基线资料及实验室指标比较

项目	功能结局不良组(n=33)	功能结局良好组(n=47)	$\chi^2/t/U$	P
性别[n(%)]			0.276	0.599
男	17(51.52)	27(57.45)		
女	16(48.48)	20(42.55)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.39 \pm 2.30	52.43 \pm 2.32	0.076	0.940
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	21.01 \pm 1.03	21.04 \pm 1.02	0.129	0.898
发病至入院时间($\bar{x} \pm s$,h)	2.71 \pm 0.31	2.75 \pm 0.32	0.557	0.579
合并基础疾病[n(%)]				
高血压	9(27.27)	18(38.30)	1.054	0.305
糖尿病	8(24.24)	16(34.04)	0.886	0.346
SOD[M(Q1,Q3),U/L]				
溶栓前	24.04(22.18,25.59)	34.28(25.87,38.83)	5.478	<0.001
溶栓后 3 个月	27.77(25.82,28.88)	36.59(34.55,39.58)	6.043	<0.001
GSH-Px[M(Q1,Q3),U/L]				
溶栓前	104.85(100.69,111.32)	129.78(113.74,135.25)	5.288	<0.001
溶栓后 3 个月	114.79(108.83,118.22)	136.39(130.82,144.55)	7.442	<0.001
MDA[M(Q1,Q3),nmol/L]				
溶栓前	24.82(19.40,33.14)	20.32(19.03,23.75)	2.161	0.031
溶栓后 3 个月	21.35(18.42,23.16)	15.88(13.63,17.66)	6.634	<0.001
Scr[M(Q1,Q3), μ mol/L]	50.88(47.38,55.45)	54.20(49.11,57.45)	1.891	0.059
TC[M(Q1,Q3),mmol/L]	3.98(4.50,4.97)	4.47(3.65,5.07)	0.342	0.732

2.5 氧化应激指标与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局关系

将 SOD、GSH-Px、MDA 作为自变量(均为连续变量),将功能结局作为因变量(1=功能结局不良,

0=功能结局良好),经 logistic 回归分析结果显示,溶栓前后 SOD、GSH-Px、MDA 异常表达可能与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局不良有关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 氧化应激指标与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓功能结局的关系

项目	B	SE	Walds	P	OR	95%CI
常量	-43.628	13.526	10.409	0.001		
SOD						
溶栓前	0.721	0.296	5.843	0.016	2.056	1.146~3.689
溶栓后 3 个月	0.403	0.093	18.628	<0.001	1.497	1.246~1.797
GSH-Px						
溶栓前	0.572	0.187	9.335	0.002	1.773	1.228~2.559
溶栓后 3 个月	0.174	0.046	14.464	<0.001	1.109	1.088~1.301

续表3 氧化应激指标与ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局的关系

项目	B	SE	Walds	P	OR	95%CI
MDA						
溶栓前	1.238	0.356	12.106	0.001	3.450	1.717~6.931
溶栓后3个月	0.169	0.056	9.042	0.003	1.185	1.061~1.323

2.6 溶栓前氧化应激指标预测ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局

将ACI患者经rt-PA静脉溶栓前血清SOD、GSH-Px、MDA水平分别作为检验变量,功能结局作为状态变量(1=功能结局不良,0=功能结局良好),

绘制ROC曲线,发现溶栓前SOD、GSH-Px、MDA单一及联合预测ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良风险价值的AUC>0.80,有一定预测价值,见图4、表4。

表4 溶栓前氧化应激指标预测ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局

项目	最佳截断值	AUC	95%CI	P	灵敏度	特异度	约登指数
SOD	25.055 U/L	0.861	0.771~0.951	<0.001	0.848	0.723	0.571
GSH-Px	110.880 U/L	0.849	0.760~0.938	<0.001	0.788	0.723	0.511
MDA	23.180 nmol/L	0.811	0.711~0.911	<0.001	0.818	0.702	0.520
联合检测		0.940	0.885~0.995	<0.001	0.939	0.681	0.620

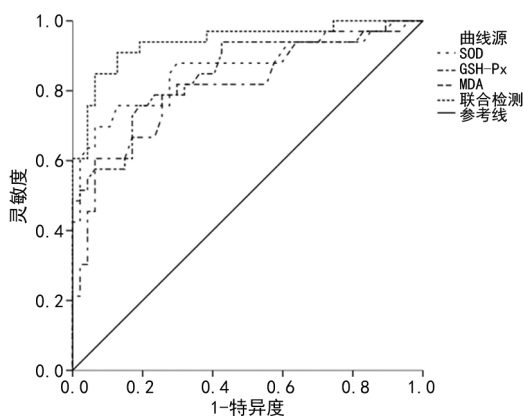


图4 ROC曲线图

3 讨论

目前,临床治疗ACI首选rt-PA静脉溶栓,但仍有部分患者可能会出现治疗效果不佳情况,导致康复期日常生活能力不能完全恢复,降低生活质量^[9]。

NIHSS评分是临床评估ACI患者神经功能情况常用手段,研究指出,NIHSS评分与ACI患者血管病变程度呈正相关^[10]。另有研究指出,溶栓前高NIHSS评分是急性缺血性卒中患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良的影响因素^[11]。但NIHSS评分评估复杂,且容易受ACI患者主观感受影响,不利于临床动态评估ACI患者病情变化,临床应用受限。研究显示,ACI患者接受抗氧化治疗有利于减少氧自由基生成,改善患者神经功能^[12]。因此,可考虑从氧化应激反应方面着手,探索可能与ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良的相关指标。本研究经相关性检验发现,

SOD、GSH-Px水平与NIHSS评分呈负相关,MDA水平与NIHSS评分呈正相关。分析原因在于,氧化应激反应是指机体遭受刺激,细胞中活性氧与抗氧化物失衡而形成的生物反应。有报道指出,氧化应激反应是ACI的重要病理基础之一,疾病发作后,脑组织缺氧会促使大量氧自由基生成,而氧自由基则会损伤脑细胞,从而加重神经功能损伤^[13]。

SOD、GSH-Px、MDA是常见的氧化应激指标,其中SOD、GSH-Px均是抗氧化物质,具有清除氧自由基作用,可平衡机体氧化/抗氧化状态,降低氧化应激反应;MDA是一种过氧化产物,可诱导蛋白质、核酸等大分子物质交联聚合,产生细胞毒性,该物质表达升高提示机体存在氧化应激反应^[14]。相关研究表明,ACI患者机体强烈氧化应激反应不利于受损的脑组织侧支循环恢复^[15]。另有研究指出,大量氧化物质及其他代谢物质聚集会损坏脑细胞,诱发脑水肿,推进疾病进展^[16]。结合氧化应激与ACI病情的关系猜测,氧化应激可能与ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良有关。本研究经回归检验结果显示,溶栓前后SOD、GSH-Px低表达、MDA过表达可能是ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良的风险因子,证实了上述猜测。最后,本研究绘制ROC曲线发现,溶栓前SOD、GSH-Px、MDA单独及联合检测预测ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良风险均有理想的价值,三者最佳截断值分别取25.055 U/L、110.880 U/L、23.180 nmol/L时,可获得最佳预测价值。

综上所述,ACI患者rt-PA静脉溶栓功能结局不良可能与溶栓前氧化应激指标异常表达有关,考虑未来可监测患者溶栓前氧化应激指标,辅助评估ACI患者康复期功能结局不良风险,并在康复中采用适宜方案。

参考文献

- [1] LIU X, RAO S, WANG J. Intravenous thrombolysis in combination with mild hypothermia therapy in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(4): 1161-1166.
- [2] 张幼林, 崔颖, 曾一君, 等. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗功能结局不良因素分析[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(20): 2404-2407.
- [3] OSAKWE Z T, LARSON E, AGRAWAL M, et al. Assessment of activity of daily living among older adult patients in home healthcare and skilled nursing facilities: an integrative review [J]. *Home Healthc Now*, 2017, 35(5): 258.
- [4] ZHU H, ZHAO T, LIU J. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(6): 1049-1053.
- [5] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和功能结局的关系[J]. *广东医学*, 2017, 38(9): 1386-1389.
- [6] GÖRTLER M, OLDAG A, BREJOVA A, et al. Ischemic stroke: diagnosis and treatment [J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2014, 49(6): 388-394.
- [7] ALEX C, MICHALO S. Activities of daily living (ADL) [M]. Berlin: Springer Netherlands, 2014: 19-20.
- [8] NAESS H, KURTZ M, THOMASSEN L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(6): 415-420.
- [9] 金晶, 鲍磊, 秦海东. 脂蛋白相关磷脂酶A2水平对急诊静脉溶栓治疗急性脑梗死功能结局的预测价值[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32(3): 224-227.
- [10] 胡雪峰, 李娜, 张世璇, 等. 急性脑梗死NIHSS评分与血管闭塞及功能结局相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(4): 649-651.
- [11] 徐七, 陈芳芳, 耿德勤. 急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓治疗功能结局的影响因素研究[J]. *中国临床神经科学*, 2020, 28(2): 158-162.
- [12] 骆高明. 丁苯酞联合常规抗凝、抗氧化治疗对急性脑梗死患者神经功能、血管新生及自由基生成的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(1): 109-112.
- [13] ZHENG M, WANG X, YANG J, et al. Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance [J]. *Expe Ther Med*, 2020, 19(1): 703-709.
- [14] IGHODARO O M, AKINLOYE O A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid [J]. *Alex J Med*, 2017, 54(4): 287-293.
- [15] 吕海燕. 丹红注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对氧化应激反应的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(6): 158-160.
- [16] 刘鹏, 张敬伟, 王尚珍. 瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者相关指标的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(24): 3383-3386.

(收稿日期: 2021-07-11 修回日期: 2021-10-08)