

丁苯酞治疗急性缺血性卒中随机对照试验的系统评价

王德任 刘 鸣* 吴 波 郝子龙 李 洁 何 莎

四川大学华西医院神经内科 (成都 610041)

摘要 目的 系统评价丁苯酞制剂治疗急性缺血性卒中的疗效和安全性。**方法** 通过计算机检索、手工检索及向药厂索取资料,全面收集丁苯酞制剂治疗急性缺血性卒中的随机对照试验(RCT),按 Cochrane 协作网系统评价的方法进行评价。**结果** 共纳入 21 个试验(2 123 例患者),包括 2 个安慰剂对照试验和 19 个非安慰剂对照试验。10 个采用 CSS 评估神经功能缺损试验(958 例)的 Meta 分析结果显示,丁苯酞组神经功能改善优于对照组 [MD=2.30, 95%CI (1.57, 3.03)]; 6 个采用 NIHSS 评估神经功能缺损试验(590 例)的 Meta 分析结果亦显示,丁苯酞组神经功能改善优于对照组 [MD=2.06, 95%CI (0.65, 3.46)]。共 13 个试验报道了药品不良事件,主要是肝功能异常 (ALT 异常 1.4% ~ 17.5%、AST 异常 1.9% ~ 8.82%) 和胃肠道不适 (1.7% ~ 8%),无严重不良事件发生。试验结束时均无死亡。21 个试验均未采用病死率或依赖率作为结局指标,未进行生存质量评价。**结论** 本系统评价结果提示丁苯酞软胶囊能有效改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损,且不良反应少,未见严重不良反应。丁苯酞降低缺血性卒中远期死亡和残疾的效果还需要进一步研究。

关键词 丁苯酞; 脑梗死; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

DI-3-butylphthalide for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review

WANG De-ren, LIU Ming*, WU Bo, HAO Zi-long, LI Jie, HE Sha

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract Objectives To assess the efficacy and safety of dl-3-butylphthalide for patients with acute ischemic stroke. **Methods** We collected randomized controlled trials, which compared dl-3-butylphthalide agents with placebo or open control in patients with acute ischaemic stroke, by searching the electronic bibliographic databases, scanning references listed in articles and handsearching journals. Meta-analysis was conducted based on the methods recommended by the Cochrane Collaboration. **Results** Twenty-one trials involving 2 123 patients were included, of which 2 were placebo-controlled and 19 were open-label controlled. Meta-analysis of 10 trials ($n=958$), in which neurological deficits were assessed by CSS, suggested that there were significant differences favoring butylphthalide in the mean change of neurological deficits' score during the treatment period [MD=2.30, 95%CI (1.57, 3.03)]. Meta-analysis of 6 trials ($n=590$), in which neurological deficits were assessed by NIHSS, also favored butylphthalide [MD=2.06, 95%CI (0.65, 3.46)]. Adverse events (AEs) were reported in 13 trials. Gastrointestinal discomfort (1.7%~8%) and abnormal liver function including abnormal ALT (1.4%~17.5%) and abnormal AST (1.9%~8.82%) were the two most common AEs. However, no severe adverse events (SAEs) were reported. Numbers of dead and dependent patients at the end of follow-up (at least three months) were not reported in the 21 included trials. Quality of life was not assessed in any of the trials. **Conclusion** DI-3-butylphthalide can improve the neurological function after acute ischemic stroke and appears to be safe. However, further study is needed to confirm its effects for lowering rates of death and dependency.

Key Words DI-3-butylphthalide; Acute ischemic stroke; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

卒中是导致成人残疾的主要原因,是世界上和国内引起死亡的第二位原因^[1,2]。2/3 的卒中发生在

发展中国家^[3]。在我国,缺血性卒中占有所有卒中的 80% 左右^[4],与西方国家不同,卒中发生率高于冠心病。约 50% 的幸存者遗留有明显残疾,10% 需长期住院护理,卒中对家庭和社会造成极大负担^[5]。但迄今为止,除 r-tPA、阿司匹林外,尚缺乏其他国内外公认有充分证据的有效药物。故研制和开发新型的

作者简介:王德任,男(1984 年~),硕士研究生,以脑血管疾病为主要研究方向。Email: wdr0128@hotmail.com

* 通讯作者, Email: wyplmh@hotmail.com

有效药物对提高卒中的防治水平十分必要。

dl-3- 正丁基苯酞 (butylphthalide 或 dinbente) 是人工合成的消旋体,属我国自己研制生产的化学合成一类新药,其左旋体存在于芹菜籽挥发油中,但含量极低。动物实验提示,dl-3- 正丁基苯酞可以增快微循环血流速度,扩张微血管口径,改善脑微循环^[6];保护线粒体功能^[7],改善线粒体能量泵,增强抗氧化作用^[8],改善全脑缺血后脑的能量代谢^[9];保护缺血引起的神经细胞损伤^[10];缩小局灶性脑缺血后的脑梗死面积^[11]。目前,丁苯酞有软胶囊和注射液两种剂型,其中软胶囊于2005年被国家药监局批准应用于临床治疗缺血性卒中。

现有较多丁苯酞治疗缺血性卒中的临床试验发表,提示其安全、有效,但随机对照试验特别是有安慰剂对照的随机对照试验情况尚不清楚。本研究采用Cochrane系统评价方法,对dl-3- 正丁基苯酞治疗急性缺血性卒中的临床随机对照试验进行系统评价,为其疗效和安全性提供可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验(包括已发表和未发表文献)。

1.1.2 患者类型 急性缺血性卒中患者(发病14天以内),年龄、性别不限。缺血性卒中的定义符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[12],或符合WHO卒中诊断标准^[13],并经CT和/或MRI排除脑出血的患者。

1.1.3 干预措施 ① 丁苯酞与安慰剂对照(两组其他治疗一致);② 丁苯酞+其他治疗与单用其他治疗对照。其他治疗定义为除丁苯酞外的任何其他药物和非药物治疗,试验组和对照组所用的其他治疗应该一致。试验组可为丁苯酞的任何剂型,如软胶囊或注射液,疗程和剂量不限。

1.1.4 结局指标 采用下列一项或多项疗效判定指标的试验均被纳入。主要结局指标:随访期末(至少随访3个月)的病死亡率或依赖率。依赖定义为日常生活需要他人帮助,如Barthel Index评分 ≤ 60 分,或改良Rankin评分3~5分^[14],或研究者自己的标准。次要结局指标:① 治疗结束或随访期末神经功能缺损变化或改善情况(如国内外各种神经功能缺损量表评分的改善)。② 不良事件:颅内出血(症状性或非症状性)、颅外出血、过敏和不明原因的器官功能异常(例如:肝脏、肾脏、胃肠、血液、心脏、呼吸系统等)等。评估至少出现一个上述不良事件的

患者数。③ 治疗开始2周内以及随访期末各种原因的死亡。④ 生存质量评价。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed(1966~2009.09)、EMbase(所有年限~2009.09)、Ovid Cochrane对照试验中心数据库(CENTRAL,2009年第3季度)、中国生物医学文献数据库(CBM,1978~2009.09)、中国期刊全文数据库(CNKI,1980~2009.09)、CNKI世纪期刊(1979~1993)、中国博士学位论文全文数据库(1999~2009.9)、中国优秀硕士学位论文全文数据库(1999~2009.9)、中国科技期刊全文数据库(VIP,1989~2009.09),手工检索相关资料及各论文参考文献目录,并向药厂(石药集团恩必普药业有限公司)索取资料。

1.3 数据收集

使用文献管理软件合并检索结果并剔除重复文献,通过阅读文题和摘要排除明显不相关文献,再阅读全文进一步筛选出符合纳入标准的文献。使用统一的数据提取表提取数据,并按照Cochrane系统评价手册进行质量评价(包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法、结局资料的完整性等)^[15]。数据收集和分析由两位研究者独立完成并互相核对,如有分歧,通过讨论或由第三位研究者协助解决。若数据缺失,通过与文献作者联系获取相关信息。

1.4 统计分析

使用Cochrane RevMan 5.0软件进行Meta分析。分类资料使用相对危险度(RR)和95%CI表示效应量大小,定量资料用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示效应量大小。使用 I^2 统计量进行异质性检验,若异质性无统计学差异,使用固定效应模型进行Meta分析,反之使用随机效应模型进行Meta分析,并通过亚组分析和敏感性分析寻找导致异质性的可能原因,拟根据患者卒中发作到开始治疗的时间(如0~72小时、72小时~7天、7天后)、不同剂量、不同疗程、不同剂型等进行亚组分析。排除非多中心安慰剂对照试验后进行敏感性分析,观察结果是否有差异。

2 结果

2.1 纳入试验特征

共检出相关文献50篇,排除15个不符合纳入标准的试验、12个因信息不全或错误的试验(正与作者联系中,等待评价)及1个尚未发表的安慰剂对照试验(199例,待评价),初步纳入22篇^[16-37]符合纳入标准的试验,其中2篇^[27,28]属同一研究的

重复发表,故最终纳入 21 个试验,共 2 123 例患者。该 21 个试验均在我国进行,起病至入组时间均在 72 小时以内。除两个试验^[19,37]外,均对试验组和对照组的基线情况(均包括年龄、性别或病情严重程度)进行了比较(表 1)。

21 个试验包含 2 个安慰剂对照试验和 19 个开放对照试验。2 个安慰剂对照试验^[16,17](345 例)的试验组均口服丁苯酞 200 mg qid × 20 天,两组其他治疗一致,主要用复方丹参注射液 16 ml qd × 14 天。19 个开放对照试验(1 778 例)为丁苯酞加用其他治疗与单用其他治疗对照,其中 14 个试验治疗组为口服丁苯酞 200 mg tid,疗程 14 天到 1 个月不等,5 个试验治疗组为口服丁苯酞 200 mg qid,疗程 7 天到 21 天不等;这 19 个试验所用的其他治疗主要包括阿司匹林、活血化痰中成药、神经保护药、对症处理或并发症防治等。

21 个试验均评价了神经功能缺损评分的改善,疗效测评时间各试验不完全一致(11 天 ~ 30 天),但均在治疗前和治疗结束时测量一次。

2.2 质量评价

21 个试验中,2 个安慰剂对照试验^[16,17]做到随机、分配隐藏和双盲,质量较高;余 19 个试验未报告是否实施分配隐藏和盲法,其中 2 个试验采用随机数字表方式进行随机分组,另外 17 个试验虽描述采用随机分组,但未说明具体分组方法,故不能排除选择性偏倚和测量性偏倚的可能性。

纳入研究的试验周期为 14 天 ~ 3 个月,仅 1 个试验^[31]对患者随访 3 个月,随访期末采用 Barthel 指数评估患者日常生活能力状态。

2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 病死率或依赖率

2 个安慰剂对照试验无远期(3 个月)病死率或依赖率资料。仅 1 个开放对照试验^[31]采用 Barthel 指数(BI)分值评价患者 3 个月的日常生活能力状态,提示丁苯酞组 Barthel 指数分值与对照组比较差异有统计学意义(85.6±17.4 vs 69.5±18.6, $P < 0.05$),但该试验未根据 Barthel 指数计算依赖率。

2.3.2 神经功能缺损改善情况

21 个试验中,20 个

表 1 纳入研究的基本特征

文献	患者特征			方法学			干预措施		神经功能缺损 评定量表	基线 比较	不良 反应
	年龄 (岁)	病例数 (男性)	入组 时间 (h)	随机方法	分配隐藏	盲法	治疗	对照			
崔丽英 2005 ^[17]	40 ~ 75	201	<72	随机数字	是	双盲	NBP+其他	安慰剂+其他	CSS	可比	有
崔丽英 2005 ^[16]	40 ~ 75	144	≤72	随机数字	是	双盲	NBP+其他	安慰剂+其他	CSS	可比	有
徐长水 2006 ^[35]	35 ~ 70	119 (78)	≤72	随机数字	未描述	未提	NBP+其他	其他	康复医疗方案 及评估标准	可比	有
邵宏元 2009 ^[29]	41 ~ 72	72 (44)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	不清楚	可比	有
吴志忠 2008 ^[33]	45 ~ 75	58 (30)	≤24	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	未发现
谭建萍 2008 ^[31]	42 ~ 83	64 (36)	≤24	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	未发现
韩海平 2007 ^[20]	43 ~ 76	200 (112)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	斯塔的纳维亚 量表	可比	有
李淑敏 2009 ^[24]	48 ~ 75	100 (55)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	有
牛姝媛 2009 ^[26]	65 ~ 75	200 (115)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	有
郭明升 2009 ^[19]	50 ~ 75	52	≤72	随机数字	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	未比较	未报道
赵菁 2009 ^[37]	50 ~ 82	124 (69)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	不清楚	未比较	未报道
李顺兰 2009 ^[25]	45 ~ 75	100 (58)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	未报道
许献文 2009 ^[36] (平均)	67	68 (37)	≤48	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	有
汤秀敏 2008 ^[32]	51 ~ 76	106 (72)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	有
高杰 2008 ^[18]	60 ~ 82	60 (40)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	有
夏磊 2009 ^[34]	44 ~ 74	55 (39)	≤48	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	未报道
钱琪 2008 ^[27,28] (平均)	64	80 (48)	≤48	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	未报道
舒民 2009 ^[30]	45 ~ 74	80 (47)	≤48	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	未发现
花杰 2007 ^[22]	44 ~ 73	60 (38)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	CSS	可比	有
李圣华 2009 ^[23]	37 ~ 75	120 (76)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	NIHSS	可比	有
何小蓉 2009 ^[21]	50 ~ 75	60 (30)	≤72	未描述	未描述	未提	NBP+其他	其他	无数据可提	可比	有

试验可提取治疗前和治疗结束末的神经功能评分进行合并分析。1个试验^[21](60例)未报告治疗前和治疗结束末的神经功能评分。10个采用CSS评估神经功能缺损试验,共958例患者,其中20例(2.1%)缺少结局资料。Meta分析结果显示,两组差异有统计学意义[MD=2.30,95%CI(1.57,3.03)],提示丁苯酞组神经功能改善优于对照组(图1)。

6个采用NIHSS评估神经功能缺损试验,共590例患者。异质性检验结果差异有统计学意义($P=92%$, $P<0.00001$),故采用随机效应模型进行合并分析。Meta分析结果显示两组差异有统计学意义

义[MD=2.06,95%CI(0.65,3.46)],可以认为丁苯酞组神经功能改善优于对照组(图2)。

此外,有2个研究分别采用斯堪的纳维亚量表和脑血管病的康复医疗方案及评估标准评估神经功能缺损,另2个未说明采用何种量表。Meta分析结果显示两组差异有统计学意义[SMD=0.39,95%CI(0.22,0.57)],可以认为丁苯酞组神经功能改善优于对照组(图3)。

对异质性大、采用NIHSS量表评定的6个试验进行不同剂量和不同疗程的亚组分析,未能发现差异。

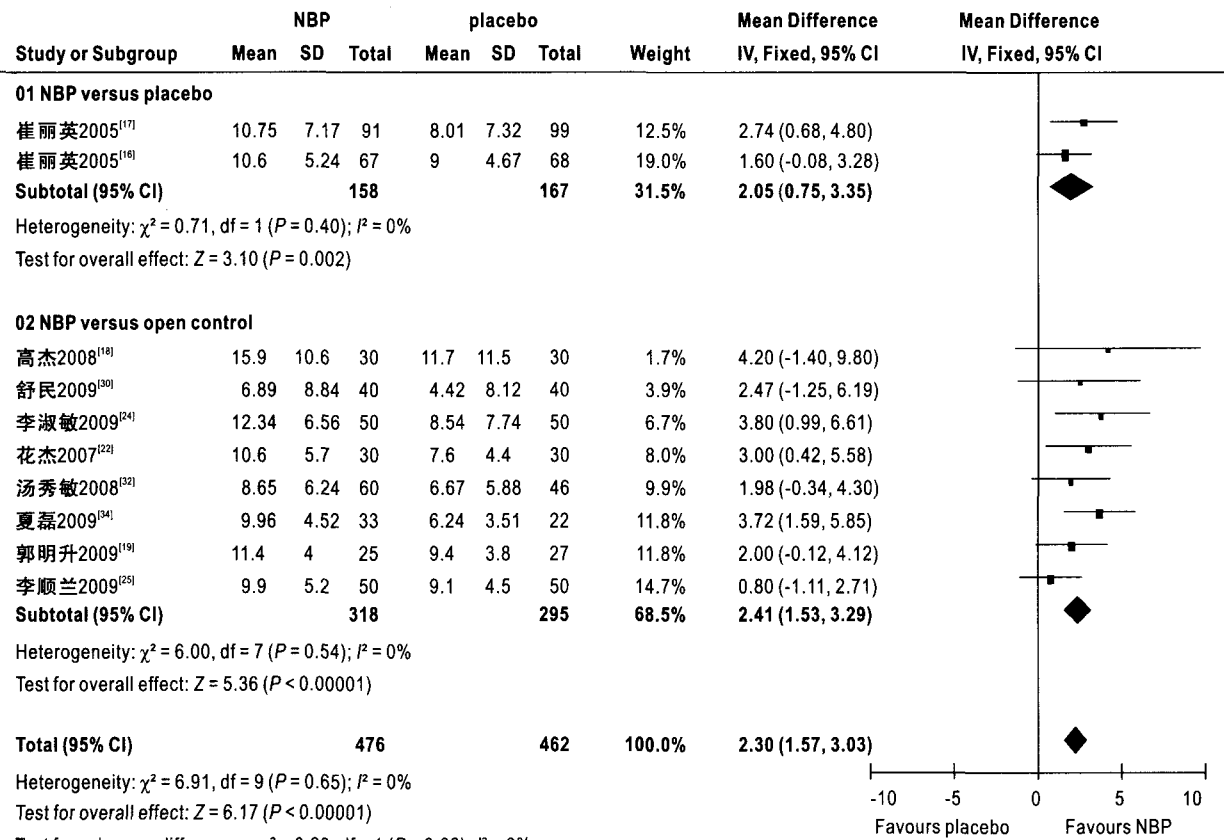


图1 采用CSS量表评定治疗末神经功能缺损改善的Meta分析

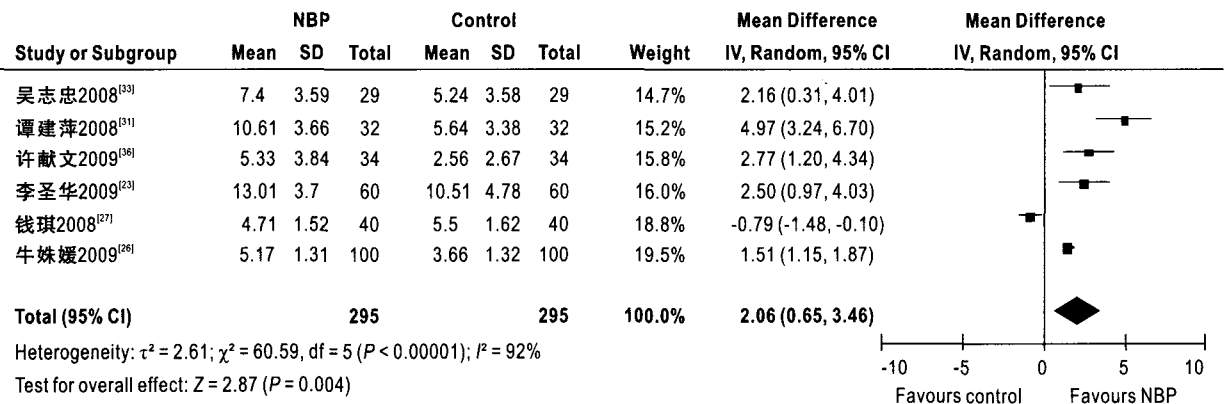


图2 采用NIHSS量表评定治疗末神经功能缺损改善的Meta分析

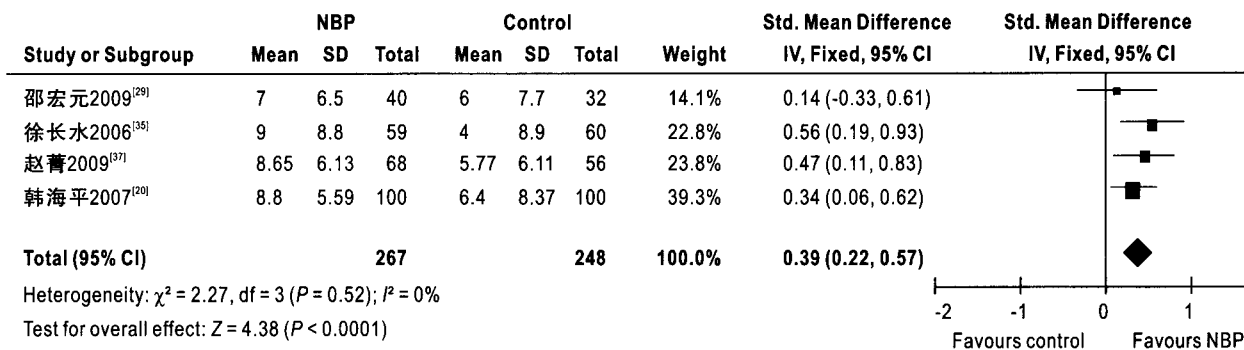


图3 采用其他量表评定治疗末神经功能缺损改善的Meta分析

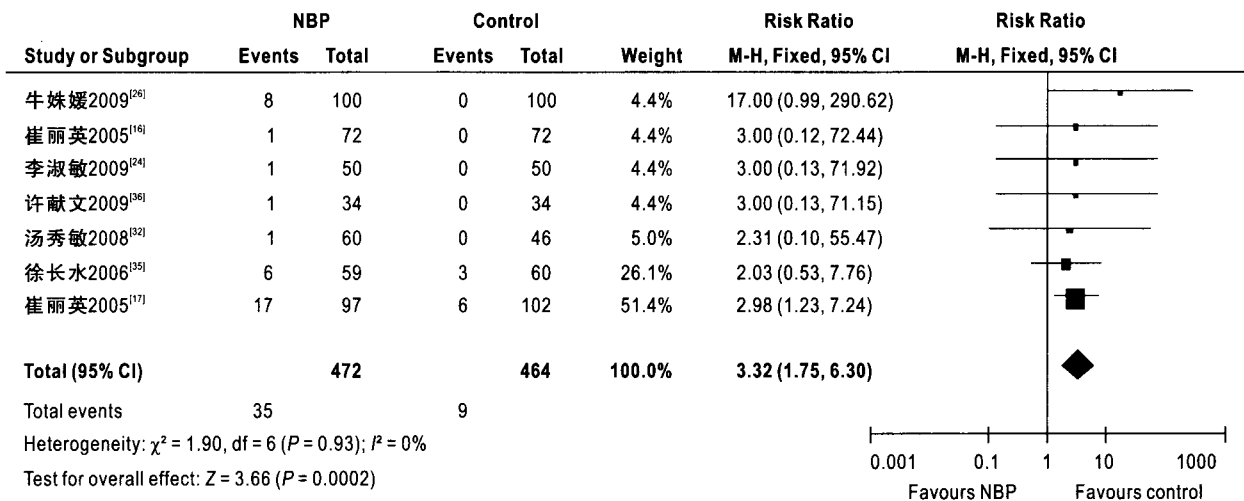


图4 丁苯酞组与对照组比较ALT异常发生率的Meta分析

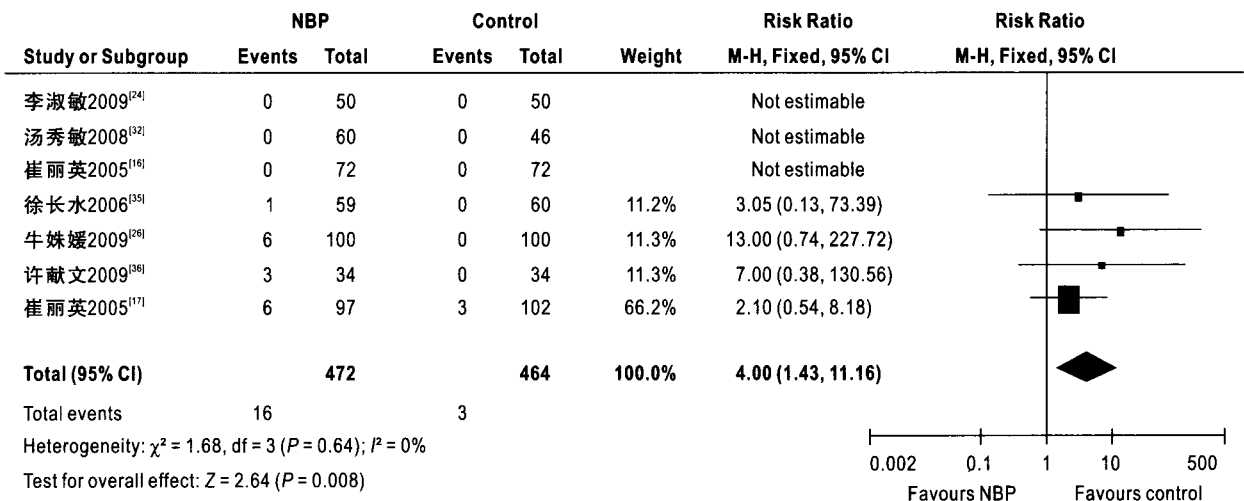


图5 丁苯酞组与对照组比较AST异常发生率的Meta分析

排除非多中心安慰剂对照试验后再次进行 Meta 分析, 结果仍显示两组差异有统计学意义 [MD=2.05, 95%CI (0.75, 3.35)], 提示 Meta 分析结果稳定(图 1)。

2.3.3 不良反应 纳入研究中有 5 个试验未报道是否发现不良事件, 3 个试验报道未发现不良事件, 13 个试验报道发现不良事件, 主要是肝功能异常和胃肠道不适。10 个试验报道治疗过程中发现肝功能

异常, 均为 ALT (发生率为 1.4% ~ 17.5%) 和 / 或 AST (发生率为 1.9% ~ 8.82%) 轻中度增高, 停药后可恢复至正常。有 7 个试验能提取到相关数据, 进行 Meta 分析后, 结果显示丁苯酞组 ALT 异常的发生率高于对照组 [RR=3.32, 95%CI (1.75, 6.30)] (图 4), 丁苯酞组 AST 异常的发生率也高于对照组 [RR=4.00, 95%CI (1.43, 11.16)] (图 5)。有 6 个试验报道 1.7% ~ 8% 的患者有轻度恶心、呕吐等胃肠

道不适,停药后恢复,各有1个试验报道在治疗组中发现轻度幻觉1例(1.0%)、幻视(12.5%)、躁动不安1例(1.7%)、皮下出血1例(3.3%);1个试验报道在治疗组和对照组中发现梗死后出血2例(3.3%)。

2.3.4 死亡与生存质量评价 纳入研究在整个治疗期间均未发生死亡,未进行生存质量评价。

3 讨论

随访期末(至少3个月)的病死率或依赖率是本系统评价的主要疗效判定指标。21个试验中只有1个开放对照试验进行了3个月的随访,采用Barthel指数分值评价患者日常生活能力状态,但只能获得分值数据而未能获得依赖率,所有试验都未观察随访期末(至少3个月)的病死率,故对远期疗效尚不能得出结论。

所有纳入试验都观察了神经功能缺损改善情况,20个试验(2个安慰剂和18个开放对照试验)共2063例资料提示丁苯酞软胶囊能有效改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损,支持丁苯酞软胶囊对缺血性卒中患者的益处。排除非多中心安慰剂对照试验后的敏感性分析提示神经功能缺损改善的效果未发生改变。本研究是根据使用的量表分别进行Meta分析,虽没有进行总的Meta分析,但仍可提供有用的信息。采用CSS量表评定神经功能的试验同质性好($I^2=0\%$),且其中2个多中心安慰剂对照试验的方法学质量较高,实施了随机、分组隐藏和双盲,故结果较可靠。采用NIHSS量表评定神经功能的试验异质性大($I^2=92\%$),用随机效应模型进行Meta分析同样显示丁苯酞可改善神经功能缺损。亚组分析未发现剂量或疗程不同是导致异质性的原因。

胃肠道不适和肝功能异常是报告的主要不良事件。胃肠道不适(1.7%~8%)主要为恶心、呕吐等,停药后均可恢复。肝功能异常主要为ALT(1.4%~17.5%)和AST(1.9%~8.82%)轻中度升高,停药后可恢复至正常。皮下出血(1例,3.3%)是丁苯酞与巴曲酶联合应用时发现,在试验中未经特殊处理自行缓解。梗死后出血(2例,3.3%)是由1个研究进展性脑梗死的开放对照试验发现,并且对照组也发现2例梗死后出血,报告可能与梗死面积大有关。纳入的21个试验中,5个试验(23.8%)未报告是否发现不良事件,是今后治疗研究报告应注意和改进的问题。本研究提示丁苯酞软胶囊不良反应轻微,未发现严重不良事件,临床应用安全。

在随机对照试验中,保证将患者分配到治疗组或是对照组不被预先知道而采用的方法称之为分配

隐藏,是确保真正随机分组的措施。而真正的随机分组和盲法的高质量研究的关键。2个安慰剂对照试验可达到这一要求。其余试验均未描述是否采用分配隐藏和盲法,提示在目前的国内临床试验中还未被普遍重视。采用死亡或残疾为主要结局指标和进行远期随访也是今后卒中临床试验应注意的问题。

综上所述,基于当前证据,丁苯酞软胶囊能有效改善急性缺血性卒中患者的神经功能缺损且不良反应少,但其对远期死亡和残疾的疗效尚需进一步研究。

参 考 文 献

- World Health Organization. World health statistics 2008. Geneva, Switzerland. http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf
- 中华人民共和国卫生部. 中国卫生统计年鉴. 2000: 200-260.
- Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*, 2005, 365(9478): 2160-2161.
- Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in china: Epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 456-464.
- Director of Public Health. Annual report. Southampton and South West Hampshire Health Commission. 1994.
- 徐皓亮, 冯亦璞. 丁苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响. *药理学学报*, 1999, 34(3): 172-175.
- 熊杰, 冯亦璞. 丁苯酞对局灶性脑缺血过程中线粒体损伤的保护作用. *药理学学报*, 2000, 35(6): 408-412.
- 董高翔, 冯亦璞. 丁苯酞对局部脑缺血再灌注大鼠脑线粒体ATPase,抗氧化酶活性和脂质过氧化的影响. *中国医学科学院学报*, 2002, 24(1): 93-97.
- 冯亦璞, 胡盾, 张丽英. 丁苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用. *药理学学报*, 1995, 30(10): 741-744.
- 阎超华, 张均田, 冯亦璞. 丁苯酞对氯化钾及n-甲基-d-门冬氨酸诱导的大鼠皮质神经细胞损伤的保护作用. *药理学学报*, 1997, 32(5): 340-346.
- 黄如训, 李常新, 陈立云, 等. 丁苯酞对实验性动脉血栓形成性脑梗死的治疗作用. *中国新药杂志*, 2005, 14(8): 985-988.
- 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: A preliminary report. *Bull World Health Organ*, 1976, 54(5): 541-553.
- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541.
- Julian PT Higgins, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins jpt, green s (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1 (updated september 2008)*. The Cochrane Collaboration. 2008.
- 崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究. *中国脑血管病杂志*, 2005, 2(3): 112-115.
- 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. DI-3-正丁苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究. *中华神经科杂志*, 2005, 38(4): 251-254.
- 高杰. 恩必普软胶囊治疗老年急性脑梗死疗效观察. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(25): 6086-6087.
- 郭明升, 郭玮华. 丁苯酞治疗缺血性脑血管病46例. *中国药业*, 2009, 18(11): 52-53.

- 20 韩海平, 胡雪莲, 王喜全, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死疗效观察. 中国老年保健医学, 2007, 5(5): 30-31.
- 21 何小蓉, 赵立波. 丁基苯酞联合巴曲酶治疗急性缺血性脑梗死疗效观察. 重庆医学, 2009, 38(12): 1495-1496.
- 22 花杰, 陈长春. 丁苯酞治疗急性脑梗死30例临床分析. 中国基层医药, 2007, 14(8): 1307-1308.
- 23 李圣华, 李军荣, 羊文娟, 等. 丁苯酞软胶囊治疗进展性脑梗死的疗效观察. 临床医药实践, 2009, 18(6): 431-432.
- 24 李淑敏, 范铁平, 王翠. 丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效观察. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(8): 24-25.
- 25 李顺兰, 范玉兰, 王芳. 恩必普联合银杏达莫治疗急性缺血性卒中疗效观察. 中国实用医药, 2009, 4(12): 161-162.
- 26 牛妹媛, 张密, 宋新梅, 等. 丁基苯酞治疗老年急性脑梗死疗效分析. 中国误诊学杂志, 2009, 9(9): 2056-2057.
- 27 钱琪, 吕海东. 依达拉奉联合丁苯酞软胶囊治疗进展型脑梗死的疗效比较. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25(5): 622.
- 28 钱琪, 吕海东. 依达拉奉联合dl-3-正丁基苯酞软胶囊治疗进展型脑梗死40例临床观察. 山东医药, 2008, 48(23): 41-42.
- 29 邵宏元. 丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中疗效观察. 中国药物与临床, 2009, 9(6): 531-532.
- 30 舒民, 刘永刚, 任翠剑, 等. 丁苯酞治疗进展性脑梗死疗效观察. 中国医药导报, 2009, 6(1): 60-61.
- 31 谭建萍, 詹细平. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效观察. 中国现代医生, 2008, 46(31): 101-102.
- 32 汤秀敏, 王冰. 恩必普软胶囊治疗急性脑梗死疗效观察. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(2): 58-59.
- 33 吴志忠, 詹细平, 刘海春, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床观察. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(10): 70.
- 34 夏磊, 牛兴荣, 贺亚东, 等. 恩必普治疗大面积脑梗死临床观察. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12:46-47.
- 35 徐长水, 徐军, 臧卫周, 等. 丁苯酞软胶囊治疗急性缺血性脑卒中. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 508-511.
- 36 许献文, 余沛扬. 恩必普软胶囊联合早期康复训练治疗老年急性脑梗塞效果观察. 右江民族医学院学报, 2009, 31(3): 374-375.
- 37 赵菁, 高波. 恩必普软胶囊治疗急性缺血性脑卒中的临床观察. 中国城乡企业卫生, 2009, (130): 38-39.

收稿日期: 2010-01-17 修回日期: 2010-02-02
本文编辑: 艾昌林