

丁苯酞对非致残性缺血性脑血管病患者相关分子标志物及 ABCD2 评分的影响^Δ

崔浩*, 卢慧敏, 刘娜(石家庄市第二医院神经内科, 石家庄 050000)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0940-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.011



摘要 目的:探讨联合应用丁苯酞治疗对非致残性缺血性脑血管病患者 ABCD2 评分、相关分子标志物等的影响,并评价其临床治疗效果。方法:选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月于该院住院治疗的非致残性缺血性脑血管病患者 100 例,通过乱数表工具以随机抽样法分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。对照组患者给予常规脑血管病治疗方案,观察组患者在对照组的基础上联合丁苯酞治疗,所有患者均连续治疗 1 个月。比较两组患者治疗前后的 ABCD2 评分、美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分和日常生活活动量表(ADL)评分变化,C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、S100A1 蛋白、白细胞介素 6(IL-6)及超氧化物歧化酶(SOD)水平变化,评价两组患者的临床疗效及安全性。结果:治疗后,观察组患者的 ABCD2 评分、NIHSS 评分明显低于对照组,ADL 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的 CRP、Hcy、S100A1 蛋白和 IL-6 水平显著低于对照组,SOD 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的总有效率[94.00%(47/50) vs. 84.00%(42/50)]、不良事件发生率[12.00%(6/50) vs. 10.00%(5/50)]均高于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规脑血管病治疗方案基础上联合应用丁苯酞,可有效降低非致残性缺血性脑血管病患者的脑卒中风险,减轻神经功能损伤,有利于炎症、氧化应激水平降低,具有一定的临床应用价值。

关键词 非致残性缺血性脑血管病; 丁苯酞; ABCD2 评分; 临床疗效

Effects of Butylphthalide on Relevant Molecular Markers and ABCD2 Score in Patients with Non-Disabling Ischemic Cerebrovascular Disease^Δ

CUI Hao, LU Huimin, LIU Na (Dept. of Neurology, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of combined application of butylphthalide on ABCD2 score and related molecular markers in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular disease, and to evaluate its clinical therapeutic effect. **METHODS:** A total of 100 patients with non-disabling ischemic cerebrovascular disease hospitalized in the hospital from Feb. 2021 to Feb. 2023 were selected to be divided into the observation group ($n=50$) and control group ($n=50$) by random sampling method through random number table tool. The control group was given conventional cerebrovascular disease treatment regimen, while the observation group received butylphthalide on the basis of the control group, all patients were treated continuously for 1 month. Changes of ABCD2 scores, National Institutes of Health Stroke Neurological Impairment Scale (NIHSS) scores and Activity of Daily Living (ADL) scores, C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy), S100A1 protein, interleukin 6 (IL-6) and superoxide dismutase (SOD) levels were compared between two groups before and after treatment, the clinical efficacy and safety of two groups were evaluated. **RESULTS:** After treatment, the ABCD2 score and NIHSS score were lower, the ADL score was higher in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the CRP, Hcy, S100A1 protein and IL-6 levels were significantly lower, the SOD level was significantly higher in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The total effective rate [94.00% (47/50) vs. 84.00% (42/50)] and incidence of adverse event [12.00% (6/50) vs. 10.00% (5/50)] of the observation group were higher than those of the control group, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Butylphthalide treatment based on conventional cerebrovascular disease regimen can effectively reduce the risk of stroke in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular disease, relief neurological function damage, contribute to the reduction of inflammation and oxidative stress levels, which has certain clinical application value.

KEYWORDS Non-disabling ischemic cerebrovascular disease; Butylphthalide; ABCD2 score; Clinical efficacy

^Δ 基金项目:2019 年度河北省医学科学研究重点课题计划(No. 20191413)

* 主治医师。研究方向:中西医结合治疗神经系统疾病包括急性缺血性脑血管病。E-mail: fzs15922@21cn.com

非致残性缺血性脑血管病是指患者在发病后没有明显的残疾,但仍然会出现肢体活动受限、感官和语言功能下降等症状的脑血管疾病^[1]。由于头部缺血导致脑组织受损甚至坏死,可能损害患者的神经功能,进而危及其人身安全^[2]。据统计,约 11% 的非致残性缺血性脑血管病患者在 3 个月内会发生严重的脑卒中等不良后果,特别是高危患者更容易发生脑卒中^[3]。随着我国人口老龄化问题的加剧,非致残性缺血性脑血管病患者不断增多。缺血性脑血管病导致的神经元缺损与炎症反应、氧化应激相关^[4]。因此,炎症、应激相关生物学指标也成为非致残性缺血性脑血管病病情评价的重要指标。其中,血清同型半胱氨酸(Hcy)可能导致血管内皮凝血平衡紊乱,增强血小板聚集度,致使血栓产生^[5]。血浆 S100A1 蛋白为酸性的钙结合蛋白,当机体脑组织发生缺血缺氧时,脑细胞坏死会释放大量的 S100A1 蛋白,并引起白细胞介素 6(IL-6)增多,进一步诱导炎症反应加重^[6-7]。因此,联合应用抗炎、抗凝和营养神经的药物是非致残性缺血性脑血管病患者的主要治疗原则^[8]。丁苯酞作为人工合成的消旋体,可改善患者的神经功能,防止脑细胞组织进一步受损^[9]。对于缺血性脑卒中患者,临床多以丁苯酞展开治疗,观察指标多为血流动力学、血脂指标,少有研究观察丁苯酞对患者

炎症、应激水平以及再发生脑卒中风险的综合影响。基于此,本研究旨在探讨联合应用丁苯酞治疗对非致残性缺血性脑血管病患者 ABCD2 评分、相关分子标志物等的影响,并评价其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月我院收治的非致残性缺血性脑血管病患者 100 例。纳入标准:根据《高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南》^[10]中相关诊断标准,首次确诊为非致残性缺血性脑血管病;首次发病至入院治疗时间<48 h;入院时意识尚清晰,能配合进行缺血性脑血管病相关主观指标评估;依从性较好,能严格执行本研究制定的治疗方案;患者本人或家属知晓研究目的并签署知情同意书。排除标准:合并任何部位、任何类型的良性、恶性肿瘤者;既往因脑卒中急性发病住院治疗或接受过溶栓治疗者;由于肝功能损伤或合并基础血液系统疾病导致的凝血功能障碍者;入组时意识模糊、谵妄或处于昏迷状态者;不具备基本沟通能力,无法进行主观指标评估者。本研究已通过我院伦理委员会审批[院科伦审:(2020)伦审第(1560)号]。两组患者一般临床资料具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	男性/例(%)	体重指数/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟/例(%)	饮酒/例(%)	高血压/例(%)	糖尿病/例(%)	冠心病/例(%)
观察组($n=50$)	56.32 $\pm$ 10.11	28(56.00)	23.57 $\pm$ 2.21	30(60.00)	22(44.00)	29(58.00)	13(26.00)	10(20.00)
对照组($n=50$)	55.81 $\pm$ 9.87	26(52.00)	23.49 $\pm$ 2.42	31(62.00)	20(40.00)	28(56.00)	10(20.00)	11(22.00)
t/χ^2	0.425	0.161	0.136	0.042	0.164	0.041	0.508	0.060
P	0.743	0.688	0.891	0.838	0.685	0.840	0.476	0.806

1.2 方法

所有患者均接受为期 1 个月的连续用药。对照组患者给予缺血性脑血管病常规治疗方案,包括吸氧、控制血压,给予瑞舒伐他汀钙片、阿司匹林片口服治疗,调节脂代谢紊乱、防血小板聚集。观察组患者在对照组的基础上加用丁苯酞软胶囊(规格:0.1 g),空腹口服,1 次 0.2 g,1 日 4 次。

1.3 观察指标

(1)主观评估指标:于患者治疗前后通过 ABCD2 评分法评估患者发生脑卒中的风险,根据年龄、血压、临床表现、是否患糖尿病及病程对患者进行评分,评分范围为 0~7 分,分值越高表明患者脑卒中风险越高;所有患者神经功能缺损情况均通过美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)进行判断,评分越高表明缺损越明显;所有患者自理与活动水平的高低均通过日常生活活动量表(ADL)进行判断,评分越低表明患者自理与活动水平越低。(2)客观检测指标:于患者治疗前后抽取外周静脉血 5 mL,在室温(25℃)下以离心获得上层血清,通过 BS-350E 型全自动临床生化检测仪(上海名元实业有限公司)及酶联免疫吸附试验(试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司)测定血清 C 反应蛋白(CRP)、Hcy、S100A1 蛋白、IL-6 及超氧化物歧化酶(SOD)的表达水平。(3)临床安全性:记录并比较两组患者治疗期间出现的不良事件及发生率。

1.4 疗效评定标准

根据患者治疗 1 个月后的症状、NIHSS 评分对临床疗效进

行评估。患者日常生活能力恢复,异常症状及体征基本消失,NIHSS 评分较治疗前降低>85%,为治愈;患者日常生活能力改善,异常症状及体征大部分消失,NIHSS 评分较治疗前降低>55%~85%,为显效;患者异常症状及体征部分好转,NIHSS 评分较治疗前降低>20%~55%,为有效;不满足上述情况,为无效^[11]。临床总有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据结果,以 $\bar{x}\pm s$ 表示计量资料,如患者年龄、体重指数和 ABCD2 评分等,组间及组内资料的比较分别运用成组 t 配对 t 展开检验;以率(%)表示计数资料,如患者性别、是否吸烟和是否饮酒等,运用 χ^2 检验进行数据比较; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主观评估指标比较

观察组患者治疗后的 ABCD2 评分、NIHSS 评分明显低于对照组,ADL 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 客观检测指标比较

观察组患者治疗后的 CRP、Hcy、S100A1 蛋白和 IL-6 水平均显著低于对照组,SOD 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 94.00%,高于对照组的 84.00%,但差异无统计学意义($\chi^2=2.554,P=0.110$),见表 4。

表 2 两组患者治疗前后主观评估指标比较($\bar{x}\pm s$,分)						
组别	ABCD2 评分		NIHSS 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=50$)	3.89±1.12	1.01±0.46 *	10.23±3.11	4.26±2.01 *	56.43±7.83	81.23±11.10 *
对照组($n=50$)	3.87±1.09	1.89±0.52 *	11.00±2.89	5.89±2.56 *	55.27±8.01	69.35±9.52 *
t	0.447	4.674	0.568	10.231	0.511	13.297
P	0.729	<0.001	0.581	<0.001	0.632	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后客观检测指标比较($\bar{x}\pm s$)										
组别	CRP/($\mu\text{mol/L}$)		Hcy/($\mu\text{mol/L}$)		S100A1/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		SOD/(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=50$)	6.37 $\pm$ 2.31	2.89 $\pm$ 1.01 *	15.23 $\pm$ 4.10	8.25 $\pm$ 2.15 *	225.61 $\pm$ 36.32	180.53 $\pm$ 27.53 *	12.68 $\pm$ 3.56	9.52 $\pm$ 3.01 *	147.24 $\pm$ 29.34	192.76 $\pm$ 32.45 *
对照组($n=50$)	6.40 $\pm$ 2.40	4.21 $\pm$ 1.22 *	15.01 $\pm$ 3.89	10.31 $\pm$ 2.45 *	223.79 $\pm$ 37.12	191.05 $\pm$ 29.57 *	12.11 $\pm$ 3.49	10.78 $\pm$ 3.22 *	149.21 $\pm$ 27.21	181.48 $\pm$ 29.91 *
t	0.311	6.729	0.323	8.672	0.224	12.341	0.487	5.357	0.501	11.356
P	0.788	<0.001	0.780	<0.001	0.803	<0.001	0.701	<0.001	0.614	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]					
组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=50$)	10(20.00)	24(48.00)	13(26.00)	3(6.00)	47(94.00)
对照组($n=50$)	5(10.00)	19(38.00)	18(36.00)	8(16.00)	42(84.00)

2.4 临床安全性比较

观察组患者的不良事件发生率为 12.00%,高于对照组的 10.00%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.102,P=0.749$),见表 5。

表 5 两组患者不良事件发生情况比较[例(%)]					
组别	发热	肝功异常	恶心	腹胀	腹泻
观察组($n=50$)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)
对照组($n=50$)	1(2.00)	0(0)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)

3 讨论

非致残性缺血性脑血管病患者虽然在接受积极抗凝、调脂和抗炎治疗后,临床预后常较好,不会导致肢体功能残疾,但也存在较高的脑卒中风险。患者大多处于慢性炎症、高氧化应激反应状态,部分患者可能由于炎症因子风暴或凝血功能改变导致神经功能恢复及远期预后不理想^[12]。丁苯酞为治疗缺血性脑卒中的新型药物,不仅具有缩小梗死面积、抑制血小板聚集和改善神经功能损伤等作用,也可能有利于患者氧化应激、炎症水平的改善^[13-14]。但临床尚缺乏非致残性缺血性脑血管病患者接受丁苯酞治疗后机体炎症、应激水平等相关变化及再发生脑卒中风险的临床研究,因此,全面评价丁苯酞对非致残性缺血性脑血管病患者的临床疗效是未来广泛应用该药联合治疗方案的重要前提。

既往对于缺血性脑卒中患者,多数研究仅以 NIHSS 评分评估其神经功能的恢复状况^[15],而未能顾及患者再发生脑卒中风险及日常生活能力水平的评估。ABCD2 评分是用于评估缺血性脑血管病患者急性发作后脑卒中发生风险的临床评估工具,ADL 是可用于评价患者独立进行日常生活能力的重要量表,故本研究联合应用了 ABCD2 评分、NIHSS 和 ADL 评分,全面评估患者脑卒中发生风险、神经功能损伤程度及日常生活能力水平,可作为评价非致残性脑血管病患者病情、治疗效果的重要临床主观指标^[15-17]。本研究结果显示,应用丁苯酞的非致残性缺血性脑血管病患者脑卒中发生风险、神经功能损伤程度明显更低,且日常生活能力水平更高。进一步评价临床疗效及安全性发现,联合应用丁苯酞可在一定程度上提高非致残性缺血性脑血管病患者的临床疗效,且不会显著增加不良反应,具有可靠的临床安全性。上述结果显示,丁苯酞具有良好

的抵抗脑缺血作用。有研究表明,丁苯酞可能通过促进脑部侧支循环开放,恢复缺血区域的微循环,修复半暗带的血液灌注进而减少神经元的死亡^[18],并挽救患者的神经功能,最终有利于患者神经功能的恢复及日常生活能力的提高。同时,丁苯酞与调节血脂药、抗血小板聚集药无相互作用,不会增加患者的用药风险,甚至可能具有协同降低脑卒中风险的效果。

由于非致残性缺血性脑血管病会发生缺血性脑损伤,缺血性脑损伤导致的炎症反应会加重血脑屏障及内皮细胞被破坏,进而使更多促炎细胞因子、氧化应激相关因子对脑组织造成再次损伤。CRP 可沉积在动脉壁内,机体的补体活化途径会因 CRP 结合脂蛋白而被激活,从而过量释放氧自由基与炎症介质,损害血管的内膜结构层,增加急性脑梗死的发生风险^[19]。Hcy 是半胱氨酸及蛋氨酸的代谢中间产物,在心脑血管疾病患者体内,其表达水平平均会显著升高^[20]。血清 IL-6 可介导炎症反应加剧,缺血性脑血管病患者缺血再灌注后,IL-6 的表达水平会迅速升高,并与患者神经损伤及病情加重具有一定相关性^[6]。血浆 S100A1 蛋白在内皮细胞凋亡及炎症水平较高的患者体内处于高表达状态^[21]。SOD 是反映氧自由基水平的重要指标,既往研究发现,缺血性脑卒中患者的氧自由基产生与 SOD 密切相关^[22]。本研究结果显示,联合应用丁苯酞的患者治疗后血清 CRP、Hcy、S100A1 蛋白和 IL-6 水平均显著低于对照组,血清 SOD 水平显著高于对照组。以上结果表明,丁苯酞可能在保护内皮细胞功能的同时通过抑制 CRP、Hcy、IL-6 和 S100A1 等炎症、氧化应激相关细胞因子,增加 SOD 等保护性细胞因子,发挥有效抑制脑组织及全身氧化应激及炎症反应的作用。但关于丁苯酞是否通过抑制全身免疫-炎症激活及患者氧化应激高反应状态使脑卒中发生风险降低、症状及体征改善,仍有待进一步的验证。

本研究因仅在单中心进行随机对照研究,最终纳入符合要求的病例数较少,故存在一定的局限性,后期需通过开展多中心研究补充样本量。其次,虽然发现联合应用丁苯酞可以有效降低患者炎症、氧化应激水平,但具体机制仍有待通过基础研究进行更深入的探索。

综上所述,本研究结果显示,在常规治疗方案基础上联合应用丁苯酞可有效降低非致残性缺血性脑血管病患者的脑卒中风险、神经损伤功能,有利于降低炎症及氧化应激水平,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] BONATI L H, JANSEN O, DE BORST G J, et al. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis [J]. Lancet Neurol, 2022, 21(3): 273-283.

[2] 任国华, 史建慧. 高危非致残性缺血性脑血管病中西医结合研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(89): 33-34.

[3] 黄环, 栗伟栋, 谭红. 高危非致残性缺血性脑血管事件治疗进展[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2018, 14(1): 33-37.

[4] 陈梦婷, 李晓晖. 全身免疫炎症指数与脑血管疾病相关性研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2022, 20(1): 106-109.

[5] 郭锋, 张凤岐, 史九波. 维生素 B12 联合叶酸治疗缺血性脑卒中的疗效及对血浆 Hcy 水平的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(1): 16-18.

[6] 曹雪, 刘蕴, 高崇丽, 等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸、血浆 S100A1 蛋白及白细胞介素-6 水平变化临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(7): 831-834.

[7] 张建平, 林文静, 石银华, 等. 同型半胱氨酸、白细胞介素 6 与缺血性脑卒中后认知功能障碍的关系[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 75-78.

[8] 黄梁江, 张苏明. 急性缺血性卒中血管内治疗的发展历程及展望[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 73-74.

[9] CHEN X Q, QIU K, LIU H, et al. Application and prospects of butylphthalide for the treatment of neurologic diseases [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(12): 1467-1477.

[10] 王伊龙, 赵性泉, 刘新峰, 等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6): 481-491.

[11] 刘亚杰. 急性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识 [C] // 广东省医师协会第四届神经内科医师大会论文集. 广州: 广东省医师协会, 2014: 21-25.

[12] 武玉琳, 满君, 彭倩, 等. 高危非致残性缺血性脑血管事件溶栓治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(17): 3424-3429.

[13] LV J C, ZHAO D, ZHAO G, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in secondary prevention of stroke: study protocol for a multicenter, real world trial based on Internet [J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 305.

[14] 吴建兵, 黄张建, 张奕华. 丁苯酞抗缺血性脑卒中研究的回顾与展望[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(12): 765-777.

[15] MAKHARIA A, AGARWAL A, GREG D, et al. The Pitfalls of NIHSS: Time for a New Clinical Acute Stroke Severity Scoring System in the Emergency? [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2024, 27(1):15-18.

[16] ROUSHDY T, ABDEL NASSER A, NASEF A, et al. A clinical comparative analysis between expanded NIHSS and original NIHSS in posterior circulation ischemic stroke [J]. J Clin Neurosci, 2023, 114: 77-80.

[17] 袁彬彬. 丁苯酞对缺血性脑血管病患者神经功能的影响[J]. 北方药学, 2021, 18(4): 73, 86.

[18] 李锡莹. 基于药物代谢和效应动力学对丁苯酞—双抗联合疗法的系统性评价[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.

[19] DEN HERTOOG H M, VAN DEN HERIK E G, DIPPEL D W J, et al. Variation in the C-reactive protein gene is associated with serum levels of CRP in patients with acute ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(4): 372-375.

[20] KUMRAL E, SARUHAN G, AKTERT D, et al. Association of hyperhomocysteinemia with stroke recurrence after initial stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(8): 2047-2054.

[21] 陈从改, 洪果, 李晓波. 急性缺血性脑血管病患者血浆 S100A1 蛋白、核因子- κ B, p65、白细胞介素 6 水平变化及临床意义[J]. 中国基层医药, 2022, 29(10): 1441-1446.

[22] SHAAFI S, HADISI F, MAHMOUDINEZHAD M, et al. The significance of the oxidative stress markers in the one-year prognosis of patients with acute ischemic stroke: a case-control study [J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 258.

(收稿日期:2024-01-16 修回日期:2024-04-30)

(上接 939 页)

[10] 李斌, 翟慧莉, 张鹏, 等. 复方苦参注射液联合化疗治疗中晚期食管鳞癌临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(4): 115-118.

[11] 唐晓丽, 刘真君, 周鹏, 等. 复方苦参注射液联合 GEMOX 方案治疗中晚期胰腺癌临床疗效及对肿瘤标志物指标的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(2): 56-59.

[12] 李德辉, 孙春霞, 范焕芳. 复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗癌痛的系统评价[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(5): 384-388.

[13] 黄东明. 复方苦参注射液联合盐酸羟考酮缓释片治疗癌症疼痛的临床观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.

[14] HIGASHIYAMA K, TAKEUCHI Y, YAMAUCHI T, et al. Implication of the descending dynorphinergic neuron projecting to the spinal cord in the (+)-matrine- and (+)-allommatrine-induced antinociceptive effects[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(5): 845-848.

[15] 马成龙, 陈建平, 李航, 等. 氧化苦参碱对骨癌痛大鼠的镇痛作用及对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(4): 313-319.

[16] 吕晓强, 邓扬鸥, 杨丽, 等. 氧化苦参碱镇痛作用及其阿片受体非相关性[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 564-567.

[17] 郝春海, 何津, 孙嘉阳. 复方苦参注射液治疗原发性肝癌晚期的临床疗效及对相关炎症指标及肿瘤标志物表达水平的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(5): 541-544.

[18] DAI H, ZHOU H X, SUN Y X, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer [J]. Biomed Rep, 2018, 9(5): 453-457.

[19] 谢媛, 易婉婉, 史秋园, 等. 血栓弹力图和常规凝血试验评估结肠癌和结肠息肉患者凝血状态的临床价值[J]. 检验医学, 2022, 37(11): 1007-1011.

[20] JOHNSON E D, SCHELL J C, RODGERS G M. The D-dimer assay [J]. Am J Hematol, 2019, 94(7): 833-839.

[21] 陆森, 徐进宇, 张云. 血小板计数、凝血酶原时间及纤维蛋白原对多发性创伤患者下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(12): 2172-2175.

[22] 于建文. 纤维蛋白原和 D-二聚体术前检测在结直肠癌诊疗中的应用价值[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.

[23] 刘芬, 吕文伟, 陈霞. 氧化苦参碱缓释片抗血栓作用的研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 1992-1995.

[24] 毛文娟, 么杨, 秦文杰. 复方苦参注射液联合吉非替尼对晚期非小细胞肺癌患者高凝状态的影响研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1330-1333.

[25] 江玲, 余意, 邓飞. 复方苦参注射液治疗肺癌咯血的疗效观察及其对凝血功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(4): 695-697.

(收稿日期:2024-02-18 修回日期:2024-04-30)