银杏二萜内酯葡胺对急性脑梗死 *CYP2C19* 变异患者血小板功能、血液流变学及神经功能的影响

邢惠娟，孙 强，常 红，刘晓琳，方 骁
（大连市第三人民医院神经内科，辽宁大连 116033）

摘要：目的 探究银杏二萜内酯葡胺对急性脑梗死（cerebral infarction，CI）*CYP2C19* 变异患者血同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）、血管紧张素 - Ⅱ（angiotensin- Ⅱ，Ang- Ⅱ）及神经功能的影响。**方法** 研究对象选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月于大连市第三人民医院进行治疗的急性 CI 合并 *CYP2C19* 变异患者 82 例，使用随机数字表法将其分为对照组（n = 41）及观察组（n = 41）。对照组给予阿司匹林、氯吡格雷，并加大药物剂量治疗，观察组在其基础上加用银杏二萜内酯葡胺。比较两组患者治疗前后血小板功能、血液流变学、Hcy、Ang- Ⅱ及神经功能。**结果** 治疗前，两组 CD62p、CD63 及血小板聚集率水平、血液流变学相关指标水平、Hcy 和 Ang- Ⅱ水平以及神经功能相关指标比较，差异均无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，观察组 CD62p、CD63 和血小板聚集率水平、血液流变学相关指标水平、Hcy 及 Ang- Ⅱ水平均显著低于对照组（P < 0.05），而观察组脑源性神经营养因子水平显著高于对照组（P < 0.05），上述指标两组治疗前后的差异均有统计学意义（P < 0.05）。治疗后，观察组神经元特异性烯醇化酶水平及美国国立卫生研究院卒中量表评分显著低于对照组（P < 0.05）。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。**结论** 银杏二萜内酯葡胺能有效改善急性 CI *CYP2C19* 变异患者血小板功能及血液流变学指标，下调患者 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平，缓解患者神经功能缺损症状，提高患者神经功能。

关键词：银杏二萜内酯葡胺；急性脑梗死；*CYP2C19* 变异；同型半胱氨酸；血管紧张素-Ⅱ；神经功能
中图分类号：R979.9；R743 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0714-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.011

Effects of diterpene ginkgolides meglumine on platelet function, hemorheology and neural function in acute cerebral infarction patients with *CYP2C19* mutation

XING Huijuan, SUN Qiang, CHANG Hong, LIU Xiaolin, FANG Xiao
（*Department of Neurology, Dalian No.3 People's Hospital, Dalian 116033, Liaoning Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of diterpene ginkgolides meglumine on blood homocysteine（Hcy）, angiotensin-Ⅱ（Ang-Ⅱ） and neurological function in acute cerebral infarction（CI） patients with *CYP2C19* mutation. ***Methods*** A total of 82 acute CI patients with *CYP2C19* mutation who were treated in Dalian No.3 people's hospital from January 2018 to April 2020 were selected and divided into the control group（n=41） and the observation group（n=41）, using the random number table method. The control group was given aspirin and clopidogrel, and the drug dose was increased. And the observation group was additionally given diterpene ginkgolides meglumine. The platelet function, hemorheology, Hcy, Ang-Ⅱ and nerve function were compared between the two groups before and after treatment. ***Results*** Before treatment, there were no significant differences in CD62p, CD63 and platelet aggregation rate, hemorheology related, Hcy and Ang-Ⅱ levels, and neurological function-related indexes between the two groups（P>0.05）. After treatment, the levels of CD62p, CD63, platelet aggregation rate, hemorheology-related indexes, Hcy and Ang-Ⅱ levels in the observation group were significantly lower than those in the control group（P<0.05）, while the levels of brain-derived neurotrophic

收稿日期：2021-09-30
作者简介：邢惠娟，副主任医师，研究方向：神经疾病诊断与治疗。
基金项目：大连市医学科学研究计划项目（1511042）

factor in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the above indexes between the observation group and the control group before and after treatment ($P<0.05$). After treatment, the neuron-specific enolase level and the National Institutes of Health Stroke Scale score were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Diterpene ginkgolides meglumine can effectively improve platelet function and hemorheological indexes, down regulate the levels of Hcy and Ang-Ⅱ, relieve the symptoms of neurological deficit and improve neurological function in acute CI patients with *CYP2C19* mutation.

Key words: diterpene ginkgolides meglumine; acute cerebral infarction; *CYP2C19* mutation; homocysteine; angiotensin-Ⅱ; neurological function

作为常见的神经系统疾病，脑血管疾病已逐渐成为我国老年人致残及死亡的主要原因之一，加之近年来我国老龄化进程加剧，脑血管疾病发病率显著上升。有报告指出，目前国内脑血管疾病患病率年增幅高达 5% 以上 [1]。而脑血管疾病患者中，尤以急性脑梗死（cerebral infarction，CI）常见，发病后，患者脑血管发生阻塞，导致血管供血区脑部供血量不足，引起脑组织缺血性坏死，损害患者神经功能 [2]。急性 CI 具有发病急、致死率高及患者预后差等特点 [3]。临床多采用阿司匹林、氯吡格雷进行抗栓治疗 [4]，但氯吡格雷进入人体内后无法直接发挥抗血小板作用，而是需 *CYP2C19* 基因编码的细胞色素 P450 将该药物代谢为有抗血小板活性的形式，发挥抑制血小板聚集作用 [5]。在急性 CI 患者中，*CYP2C19* 基因易出现变异，导致部分患者出现氯吡格雷抵抗，引起常规双联抗血小板药物疗效降低。银杏二萜内酯葡胺作为一种具有溶栓、活血疗效的中成药物，已逐渐在心血管疾病中得到应用 [6]，笔者就此进行研究，旨在为急性 CI 阿司匹林、氯吡格雷耐药患者治疗方案优化提供改进方案。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取我院 2018 年 1 月至 2020 年 4 月进行治疗的急性 CI 合并 *CYP2C19* 变异患者 82 例。样本量根据本院患者年收治患者总例数进行计算（样本量计算公式，$n=z^2\times\sigma^2/d^2$，$\sigma=0.05$）。纳入标准：①经影像学检查确诊存在 CI，并符合急性 CI 诊断标准 [7]，美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分 11 ～ 20 分。②年龄＞ 18 岁。③首次治疗，治疗开始时间为 2 d 内，且仅进行药物溶栓者。④经检测确定存在 *CYP2C19* 基因变异。⑤患者均知情并自愿参与研究。排除标准：①合并严重肝肾功能损害、凝血功能障碍、肿瘤患者。②合并脑出血、脑外伤者。③银杏二萜内酯葡胺或阿司匹林、氯吡格雷过敏者。④研究前 1 个月有阿司匹林、氯吡格雷及银杏二萜内酯葡胺等类似药物使用史者。使用随机数字表法分为对照组及观察组，每组 41 例。本研究经我院医学伦理委员会批准（K2018025）。

1.2 研究药物

阿司匹林片（100 mg/ 片，BJ61047，湖南中南制药有限责任公司）、硫酸氢氯吡格雷片［75 mg/ 片，B180689，赛诺菲（杭州）制药有限公司］、银杏二萜内酯葡胺内酯葡胺注射液（5 ml/ 支，180908，江苏康缘美域生物医药有限公司）。

1.3 治疗方法

入院后，符合指征者接受药物溶栓，根据病情需要给予水电解质平衡调节、营养补给等治疗，对照组给予阿司匹林、氯吡格雷口服，详细方案如下：阿司匹林一日 2 次，每次 100 mg；氯吡格雷一日 1 次，每次 75 mg，已表现出耐药性患者（治疗 1 周后患者凝血指标及血小板指标降低幅度＜ 30%）药物剂量加大为 1.5 倍。7 d 为 1 个疗程，均连续治疗 4 个疗程。观察组在其基础上加用银杏二萜内酯葡胺，5 ml 注

射液溶于 250 ml 生理盐水静脉滴注，一日 1 次，7 d 为 1 个疗程，均连续治疗 4 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标

以神经功能相关指标为主要观察指标。治疗前及治疗后 1 个月，采集患者外周静脉血，低速离心后取上清液，采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）法检测患者脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）及神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）水平。同时，治疗前及治疗后 1 个月，使用 NHISS 评估患者神经缺损程度，分值越高，患者神经缺损越严重[8]。

1.4.2 次要观察指标

次要观察指标为血小板功能、血液流变学指标、血同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）及血管紧张素 - Ⅱ（angiotensin- Ⅱ，Ang- Ⅱ）水平。治疗前及治疗后 1 个月，采集患者外周静脉血，使用流式细胞仪测定其血小板 CD62p、CD63 水平及血小板聚集率；使用全自动生化分析仪检测患者血浆黏度、全血黏度及血细胞比容水平；使用 ELISA 法检测患者 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平。

1.4.3 不良反应

记录并统计两组用药后腹痛、腹泻、恶心呕吐、皮疹及出血等不良反应发生情况，计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析，计量资料符合正态分布的以（$\bar{x}\pm s$）表示，治疗前后比较采用组内配对 t 检验，不符合正态分布的采用中位数和四分位间距表示，并进行 Mann-Whitney U 秩和检验。组间比较采用独立样本 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组年龄 35 ～ 79 岁，平均（58.49±4.74）岁，男性 20 例，女性 21 例，后循环梗死 16 例，前循环梗死 25 例，发病至就诊时间 2 ～ 18 h，平均（6.77±1.49）h；观察组年龄 36 ～ 80 岁，平均（59.07±4.82）岁，男性 22 例，女性 19 例，后循环梗死 18 例，前循环梗死 23 例，发病至就诊时间 2 ～ 19 h，平均（6.81±1.52）h。两组患者基线资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2.2 血小板功能比较

治疗前，两组 CD62p、CD63 及血小板聚集率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 CD62p、CD63 及血小板聚集率均较治疗前下降，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后差值比较，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.3 血液流变学指标比较

治疗前，两组血液流变学相关指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组血液流变学相关指标均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后差值比较，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平比较

治疗前，两组 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两个组 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后差值比较，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

2.5 神经功能相关指标比较

治疗前，两组神经功能指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 BDNF 水平较治疗前升高，且观察组高于对照组，NSE 水平及 NHISS 评分较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），两组治疗前后差值比较，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

2.6 不良反应

用药后，两组不良反应差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 5。

表 1 两组治疗前后血小板功能比较（$\bar{x}\pm s$，单位：%）

Table 1 Comparison of platelet function between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，unit：%）

指标		对照组（n=41）	观察组（n=41）	t值	P值
CD63	治疗前	11.42±1.20	11.53±1.17	0.420	0.675
	治疗后	8.02±0.96	6.25±0.61	9.964	0.000
	差值	3.40±0.54	5.28±0.59	15.051	0.000
	t值	14.167	25.623	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
CD62p	治疗前	13.18±1.57	13.20±1.44	0.060	0.952
	治疗后	8.62±0.98	6.37±0.61	12.481	0.000
	差值	4.56±0.74	6.83±0.82	13.160	0.000
	t值	15.776	27.965	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
血小板聚集率	治疗前	70.08±6.95	70.15±7.12	0.045	0.964
	治疗后	53.34±5.47	45.53±4.61	6.991	0.000
	差值	17.46±4.18	24.62±4.55	7.420	0.000
	t值	12.119	18.586	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of hemorheological indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		对照组（n=41）	观察组（n=41）	t值	P值
血浆黏度/mpa·s^{-1}	治疗前	1.98±0.12	1.96±0.13	0.724	0.471
	治疗后	1.71±0.12	1.53±0.09	7.684	0.000
	差值	0.27±0.04	0.43±0.07	12.707	0.000
	t值	6.899	17.414	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
全血黏度/ mpa·s^{-1}	治疗前	13.37±1.33	13.57±1.36	0.673	0.503
	治疗后	10.08±1.07	9.12±0.85	4.498	0.000
	差值	3.25±0.44	4.43±0.72	8.954	0.000
	t值	12.341	17.767	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
血细胞比容/%	治疗前	0.51±0.08	0.49±0.10	1.000	0.321
	治疗后	0.45±0.09	0.40±0.02	3.473	0.001
	差值	0.06±0.01	0.09±0.01	13.583	0.000
	t值	3.191	5.651	–	–
	P值	0.002	＜0.001	–	–

3 讨论

急性 CI 作为临床常见的脑血管疾病，发病后患者血栓形成，大脑动脉阻塞，引起血管供血区脑组织缺血、缺氧[9]，导致该部位对应的神经功能缺损。有学者指出，在急性心脑血管疾病发生发展过程中血小板功能占据重要地位，是引起患者血栓栓塞的主要原因之一[10]。氯吡格雷与阿司匹林联合使用是常规的抗血小板治疗方案[11]。氯吡格雷可通过阻断患者纤维蛋白原与糖蛋白结合，抑制患者血小板聚集，减少血栓形成导致的不良事件。阿司匹林可通

表 3 两组治疗前后 Hcy 及 Ang-Ⅱ水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of Hcy and Ang-Ⅱ levels between the two groups before and after the treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		对照组（n=41）	观察组（n=41）	t值	P值
Hcy/μmol·L^{-1}	治疗前	23.00±3.14	22.98±2.85	0.030	0.976
	治疗后	15.57±1.62	13.03±1.00	8.543	0.000
	差值	4.43±1.04	9.95±1.36	20.645	0.000
	t值	13.465	21.094	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
Ang-Ⅱ/ng·L^{-1}	治疗前	37.58±4.02	36.96±3.95	0.704	0.483
	治疗后	30.08±2.95	26.37±2.24	6.413	0.000
	差值	7.50±1.48	10.59±1.63	8.987	0.000
	t值	9.631	19.163	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 4 两组治疗前后神经功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of neurological function indexes between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		对照组（n=41）	观察组（n=41）	t值	P值
NIHSS评分/分	治疗前	15.20±1.61	14.93±1.57	0.769	0.444
	治疗后	10.38±1.41	7.25±0.76	12.512	0.000
	差值	4.82±1.05	7.68±1.45	10.229	0.000
	t值	14.421	28.193	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
BDNF/ng·ml^{-1}	治疗前	3.18±0.35	3.23±0.33	0.666	0.508
	治疗后	4.31±0.42	5.28±0.51	9.401	0.000
	差值	1.13±0.21	2.05±0.39	13.568	0.000
	t值	13.235	21.609	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–
NSE/ng·ml^{-1}	治疗前	25.11±2.62	25.07±2.71	0.068	0.946
	治疗后	14.07±1.48	11.57±1.17	8.485	0.000
	差值	11.04±2.49	13.50±2.53	4.437	0.000
	t值	23.492	29.285	–	–
	P值	＜0.001	＜0.001	–	–

表 5 两组不良反应比较［n（%）］

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups［n（%）］

组别	腹痛腹泻	恶心呕吐	皮疹	出血	发生率
对照组（n=41）	1（2.44）	1（2.44）	1（2.44）	1（2.44）	4（9.76）
观察组（n=41）	1（2.44）	1（2.44）	1（2.44）	0（0.00）	3（7.32）
χ^2值		–			0.156
P值		–			0.693

过乙酰化患者血小板环氧合酶，减少其血栓素生成，抑制患者血小板聚集反应，并下调患者凝血酶、低浓度胶原水平，控制患者凝血功能。但有临床研究显示，有 5% ～ 40% 的患者对氯吡格雷有部分反应或无反应，这被定义为“氯吡格雷抵抗”[12]。

CYP2C19 是细胞色素 P450 中的成员之一，在氯吡格雷转化为活性代谢产物的过程中具有重要作

用。氯吡格雷进入人体后无法直接产生抗血小板作用，而是需由 *CYP2C19* 基因编码的细胞色素 P450 将该药物代谢为有抗血小板活性的形式，从而发挥抑制血小板聚集作用，故 *CYP2C19* 基因突变可降低氯吡格雷抗血小板的效果。祖国医学认为，急性 CI 属“血瘀”“中风”范畴，其病机为血运不畅、气血逆乱，经脉失于濡养，导致痰湿内生，风邪引动，气血上犯脑窍而发病[13]。《灵枢·刺节真邪伦》曰：“虚邪偏客于身半，其入深，内居营卫，营卫稍衰，则邪气独留，发为偏枯”，认为 CI 与血瘀、气虚相关[14]。银杏二萜内酯葡胺是一种基于传统中药银杏叶制成的中药合剂。中医认为其具有活血化瘀、通络止痛的功效，能够增加脑血流量，降低血管阻力，可以通过调节脑内氨基酸类和单胺类神经递质的水平，提高模型大鼠神经功能[15]。在急性 CI 患者病情发生发展过程中，血小板活化、聚集是其主要影响因素，其中，CD62P 和 CD63 扮演着重要角色，也是患者血小板活化的重要标志物，当患者血小板活化时，此两者水平均会显著升高。本研究结果显示，银杏二萜内酯葡胺具有改善患者血小板功能及血液流变学指标的效果，笔者分析，银杏二萜内酯葡胺可能具有抗血小板聚集功效，进一步分析，患者血小板功能改善，血液黏度降低，大脑供血提高，从而提高神经功能。其次，对于急性 CI 患者，Hcy 及 Ang- Ⅱ是引起疾病进展及神经功能受损的独立危险因素[16-17]，本研究结果可见，银杏二萜内酯葡胺能有效下调两者水平，从而可能延缓患者病情发展。此外，在急性 CI 患者治疗中，对其进行溶栓、活血及抗炎等治疗，最终目的均为改善患者神经功能。动物试验显示，银杏二萜内酯葡胺可通过修复模型动物血脑屏障，下调脑脊液中兴奋性氨基酸水平，发挥脑神经保护作用[18]。李涛等[19]则发现，银杏二萜内酯葡胺能通过平衡患者氨基酸类神经递质，保护患者脑组织神经元。笔者认为，银杏二萜内酯葡胺能通过改善患者血小板指标，进而改善患者脑部供血，减少因患者脑部缺血、缺氧引起的神经损害；其次，其自身神经保护功效能进一步减轻患者脑组织神经元受损，从而达到提高患者神经功能的效果。

4 结论

综上所述，银杏二萜内酯葡胺能有效改善急性 CI *CYP2C19* 变异患者血小板功能及血液流变学指标，下调患者 Hcy 及 Ang- Ⅱ水平，缓解患者神经功能缺损症状，提高患者神经功能。

参考文献：

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 830-837.

[2] Han Q, Zhang M, Li W, *et al*. Wavelet coherence analysis of prefrontal tissue oxyhaemoglobin signals as measured using near-infrared spectroscopy in elderly subjects with cerebral infarction[J]. Microvasc Res, 2014, 95(1):108-115.

[3] Tan Q, Zhang M, Wang Y, *et al*. Frequency-specific functional connectivity revealed by wavelet-based coherence analysis in elderly subjects with cerebral infarction using NIRS method[J]. Med Phys, 2015, 42(9): 5391-5403.

[4] Huang Y, Xia Z, Wei W, *et al*. The impact of leucoaraiosis on neurological function recovery in elderly patients with acute cerebral infarction: clinical study involving 279 Chinese patients[J]. J Int Med Res, 2014, 42(3): 857-862.

[5] 高灵利, 李延红, 李凤仙, 等. 丹参多酚酸联合双联抗血小板聚集药物对*CYP2C19*基因变异的颅内外动脉支架成形术后患者的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 76-78.

[6] 王奎龙, 李卓琼, 曹泽彧, 等. 银杏二萜内酯葡胺内酯A, B, K抗血小板聚集作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4722-4726.

[7] 吴长鸿, 刘斌. 第四届全国脑血管病学术会议[J]. 中华医学信息导报, 1996, 6: 4.

[8] 路雅宁, 乔丽云. NIHSS评分在急性脑梗死临床评估中的价值[J]. 生物医学工程与临床, 2015, 19(3): 331-333.

[9] 周奎, 唐小宾, 钟挥. 醒脑静注射液联合胞磷胆碱治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(9): 2681-2685.

（下转第 745 页）

[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[EB/OL]. (2020-12-23)[2022-01-17]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1688190172630192257&wfr=spider&for=pc.

[21] 刘心怡, 陈文. 奥希替尼用于$EGFR^{+}$晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J]. 世界临床药物, 2021, 42(2): 135-142.

[22] 张力, 周彩存, 赵军, 等. 阿来替尼一线治疗中国 ALK 阳性晚期或转移性非小细胞肺癌的成本效果研究[J]. 中国医疗保险, 2019, (12): 56-62.

[23] Wu B, Gu XH, Zhang Q. Cost-effectiveness of osimertinib for *EGFR* mutation: positive non-small cell lung cancer after progression following first-line *EGFR* TKI therapy[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(2): 184-193.

[24] Guan HJ, Liu G, Xie F, *et al*. Cost-effectiveness of osimertinib as a second-line treatment in patients with *EGFR*-mutated advanced nonesmall cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2308-2320

[25] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, *et al*. Health state utilities in non- small cell lung cancer: an international study[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): e195-e203.

[26] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, *et al*. Health state utilities for non-small cell lung cancer[J]. Health Qual Life Outcomes, 2008, 6: 84.

[27] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, *et al*. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(6): 683-690.

[28] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation[M]. Oxford: Oxford University Pres, 2006.

[29] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, *et al*. Cost-effectiveness of osimertinib in the first-line treatment of patients with *EGFR*-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncology, 2018, 4(8): 1080-1084.

[30] Aziz MIA, Foo WYX, Toh CK, *et al*. Cost-effectiveness analysis of osimertinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer in Singapore[J]. J Med Econ, 2020, 23(11): 1330-1339.

[31] Khoo T, Gao L. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for locally advanced or metastatic *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer in Australia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3): 415-423.

(编辑：刘玲玲)

(上接第 719 页)

[10] 崔兴华, 王晶, 孙超, 等. 急性脑梗死后脾脏体积的变化及其与免疫炎性反应和血小板反应性的关系[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(7): 526-532.

[11] 秦锡祥. 双联抗血小板治疗轻型脑梗死的疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(3): 465-466.

[12] 刘宏丽, 尹立勇, 尹小波, 等. 急性脑梗死患者发生抗血小板药物抵抗的相关因素研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(4): 366-371.

[13] 许翠玉, 高利. 急性脑梗死中西医结合分型与相关性实验室指标探析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 108-110.

[14] 吴孟章. 中西医结合治疗对急性脑梗死的神经保护作用[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2133-2135.

[15] 张雯, 宋俊科, 何国荣, 等. 银杏二萜内酯葡胺内酯对缺血/再灌注大鼠脑组织中神经递质的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(12): 1648-1656.

[16] 刘杰, 黄鹏, 张慧敏, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与老年高血压患者冠心病和/或缺血性脑血管病的关系研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(9): 20-24.

[17] 符琼方, 罗杰. 中西医结合治疗对急性脑梗死患者血NSE及Ang-2的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(7): 1370-1371.

[18] 罗燕平, 张红, 胡晗绯, 等. 银杏二萜内酯葡胺内酯葡胺注射液对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4733-4737.

[19] 李涛, 袁春桃. DGMI对缺血再灌注大鼠脑内神经递质的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(7): 3132-3136.

(编辑：王 佳)