

银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中及不同危险因素对疗效影响的临床研究

王保和¹, 黄宇虹¹, 龙友余¹, 郭振强¹, 李慧琴², 唐永鑫², 何 纯²

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

2. 成都百裕制药股份有限公司, 四川 成都 641000

摘要:目的 观察银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的疗效,并观察银杏内酯注射液在控制相关危险因素方面的治疗特点。方法 选择缺血性脑卒中患者 3 036 例进行非对照、开放式、多中心临床研究,在基础治疗上使用银杏内酯注射液 10 mL/次,0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 250 mL 稀释,静脉滴注,每天 1 次,连续使用 14 d。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)观察神经功能缺损程度,采用改良 Rankin 量表观察患者日常生活能力状态(病残程度),评价临床疗效。并观察患者合并高血压病、糖尿病、高脂血症和高尿酸血症 4 种危险因素在神经功能、病残程度和临床疗效的差异。结果 银杏内酯注射液能明显改善患者的神经功能($P<0.01$),减轻病残程度($P<0.01$),临床总有效率为 65.72%;其中不合并 4 种危险因素的脑卒中患者的临床治疗总有效率为 71.9%;合并高脂血症、高尿酸血症、糖尿病脑卒中患者的临床治疗总有效率分别为 74.74%、75.00%、70.05%,与不合并危险因素组临床有效率基本一致;合并高血压、3 种疾病和 4 种疾病的临床疗效相对较差,有效率分别是 63.36%、42.86%和 59.42%,与其他组比较有显著性差异($P<0.01$)。结论 银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中中具有较好疗效,其在控制缺血性脑卒中患者的危险因素上具有良好的治疗特点。

关键词: 银杏内酯注射液;缺血性脑卒中;危险因素;疗效;高血压病;糖尿病;高脂血症;高尿酸血症

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)07-1185-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.004

Clinical study on Ginkgolide Injection in treatment of ischemic stroke and effects of different risk factors on clinical efficacy

WANG Baohe¹, HUANG Yuhong¹, LONG Youyu¹, GUO Zhenqiang¹, LI Huiqin², TANG Yongxin², HE Chun²

1. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China

2. Chengdu Baiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 641000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effects of Ginkgolide Injection on ischemic stroke, and study therapeutic features of ginkgolide on controlling the risk factors. **Methods** A total of 3 036 patients with ischemic stroke were studied in non-controlled, open, and multi-center clinical studies. All patients were given Ginkgolide Injection with 10 mL+0.9% NS/5% GS 250 mL, once daily for 14 d. The clinical efficacy of neurological function and daily life state was evaluated by comparing the former NIHSS scores and modified Rankin scale score with that after given treatment, respectively. The differences in neurological function, degree of disability and clinical efficacy of patients with four different risk factors: hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and hyperuricemia were observed. **Results** Ginkgolide Injection can significantly improve the neurologic function of patients ($P<0.01$) and reduce the degree of disability ($P<0.01$), and the total clinical efficiency was 65.72%. The clinical efficiency of stroke patients without four kind of risk factors was 71.9%. The clinical efficiency of stroke patients with hyperlipidemia, hyperuricemia, and diabetic was 74.74%, 75%, and 70.05%, respectively, and was basically in line with that of stroke patients without any risk factor. The clinical efficiency of stroke patients with hypertension, three and four kinds of disease was 63.36%, 42.86%, and 59.42%, respectively, and was significantly different with that of stroke patients without any risk factor ($P<0.01$). **Conclusion** Ginkgolide Injection has a positive effect on ischemic stroke with good therapeutic features on controlling the risk factors.

Key words: Ginkgolide Injection; ischemic stroke; risk factors; clinical efficacy; hypertension; diabetes; hyperlipidemia; hyperuricemia

收稿日期: 2018-04-17

第一作者: 王保和, 中医药治疗心脑血管疾病、中药临床药理、临床评价。E-mail: wbh3423@sina.com

金阁莱®银杏内酯注射液是国际第一个有效成分达99%以上、结构明晰的中药注射液,有效成分中银杏二萜(银杏内酯A、B、C)占51%,银杏倍半萜(白果内酯)占48%。已经明确该药具有保护神经血管单元^[1]和拮抗血小板活化因子(PAF)^[2]的作用,能改善脑缺血缺氧、抑制血栓形成、减少梗塞面积、保护神经等^[1,3]。临床主要运用于缺血性脑卒中,具有安全有效^[4-5]、经济效益良好^[6]的特点。2013年4月—2014年6月银杏内酯注射液在全国29个省市的82家中、西医三甲医院进行了非对照、开放式、多中心临床研究,观察在真实世界条件下,银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的临床疗效。

高血压病、糖尿病、高血脂症和高尿酸血症是缺血性脑卒中的重要危险因素^[7],这些危险因素不但与发病相关,还对疾病的防治具有重要意义。有研究报道^[8-9],血糖水平升高、高血脂、高血压可加重脑梗死,且患者神经功能损伤严重,临床疗效差,并发症和病死率高。然而少有文献报道危险因素与银杏内酯注射液治疗脑卒中疗效的关系。本文依据上述研究的结果,以4种危险因素为切入点,观察使用银杏内酯注射液后,不合并4种危险因素与合并单一或多种危险因素的不同患者,在神经功能、病残程度和临床疗效方面的差异。以期了解各种危险因素对临床疗效的影响,并初步探究银杏内酯注射液在控制缺血性脑卒中危险因素方面的治疗特点。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2013年4月—2014年6月期间天津中医药大学第二附属医院、福建医科大学附属第一医院、重庆市中医院、南充市中心医院、河南省中医院、川北医学院附属医院、贵阳医学院附属医院、南昌市第一医院、郑州大学第一附属医院、吉林大学白求恩第一医院等多个中心使用银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中患者3 036例,其中男性1 876例,女性1 160例;年龄均数为(62.40±10.47)岁,年龄≤60岁占43.30%,60~70岁占32.75%,>70岁占23.95%;门诊病例占48.23%,住院病例占51.77%;脱落9例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合1995年中华医学会全国第四次脑血管病学术会议修订的《各类脑血管病诊断要点》中缺血性脑卒中诊断标准,并经头颅CT和(或)MRI证实。

1.2.2 中医诊断标准 符合1999年国家中医药管理局脑病急症科研协作组起草制订的《中风病诊疗疗效评定标准》的中风病中经络瘀血阻络证。

1.3 纳入标准

符合西医缺血性脑卒中诊断标准;符合中医中风病中经络诊断标准;发病后7 d~6个月;符合瘀血阻络证辨证标准;自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

伴有神智障碍者(神志障碍或严重痴呆者);已知对银杏类药物、乙醇、甘油过敏或过敏体质者;妊娠、哺乳者和有妊娠计划者;脑梗死后脑出血以及脑动脉炎患者;由脑肿瘤、脑外伤、脑寄生虫病、风湿性心脏病、冠心病及其他心脏病合并房颤而引起的脑栓塞者;丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)≥正常值上限的2.5倍,肌酐(Cr)≥正常值上限1.5倍;有精神异常或医生认为不宜参加临床研究者;有出血倾向者,3个月内发生过严重出血者,血小板计数(PLT)小于正常值范围下限或活化部分凝血活酶时间(APTT)大于对照值3 s以上者;近1个月参加其他临床研究者。

1.5 治疗方法

在常规治疗(使用抗凝、抗血小板、降纤、改善循环等药物)基础上选用银杏内酯注射液(成都百裕制药股份有限公司,生产批号20120301、20120303、20121101、20121201、20130501、08130706、08130714),规格2 mL/支(含萜类内酯10 mg),10 mL/次,0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液250 mL稀释,静脉滴注,每天1次,连续使用14 d。

1.6 观察指标

观察评价的时间点:第0天(治疗前,基线)和用药14 d(治疗后)。

观察评价的指标:(1)神经功能缺损程度评分,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS);(2)患者日常生活能力状态(病残程度),采用改良Rankin量表。

1.7 疗效判定

疗效判定的标准:基本痊愈:功能缺损评分减少90~100%,病残程度0级;显著进步:功能缺损评分减少46~89%,病残程度1~3级;进步:功能缺损评分减少18~45%;无变化:功能缺损评分减少或增加在18%以内;恶化:功能缺损评分增加18%以上,临床有效为基本痊愈、显著进步、进

步之和。

1.8 统计学分析

采用 SAS 9.1.3 统计分析软件, 计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 治疗前后的比较采用配对 t 检验。计数资料采用频数 (构成比) 进行统计描述, 治疗前后的比较采用 CMH- χ^2 检验或非参数检验。

2 结果

2.1 银杏内酯注射液抗缺血性脑卒中的总体疗效

3 036 例病例中, 入组时 NIHSS 评分 ≥ 16 分的病例占 2.44%; 4~15 分者占 53.26%; ≤ 3 分者占 44.30%。疗前改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 分者占 67.79%, mRS > 2 分者占 32.21%, 故本次研究病例以轻中度缺血性脑卒中为主。

NIHSS 评分疗前平均 4.75 ± 3.92 分, 疗后平均 3.11 ± 3.27 分, 平均减分 1.64 ± 1.98 分, 见表 1。其中 67.69% 患者疗后减分 ≥ 1 ; 44.63% 患者疗后减分 ≥ 2 ; 23.55% 患者疗后减分 ≥ 3 。治疗前后相比, NIHSS 评分有统计学差异 (配对 t 检验, $P < 0.01$),

表 1 总体 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Overall NIHSS score ($\bar{x} \pm s$)

评价时间	n/例	脱落/例	NIHSS 评分
疗前	3 036	0	4.75 ± 3.92
疗后	3 027	9	$3.11 \pm 3.27^*$

与疗前比较: $*P < 0.01$

$*P < 0.01$ vs before treatment

表明银杏内酯注射液有利于患者的神经功能恢复。

疗前改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 级者占 67.78%, 疗后改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 级者占 80.11%, 见表 2。其中 35.18% 患者疗后降 1 级, 6.01% 患者疗后降 2 级, 0.79% 患者疗后降 3 级, 0.10% 患者疗后降 4 级, 见表 3。治疗前后 Rankin 量表评分有统计学差异 (配对符号秩和检验, $P < 0.01$), 证明银杏内酯注射液能明显提高患者日常生活活动的能力。

经 2 周治疗, 基本痊愈 301 例, 痊愈率为 10.50%; 显著进步 807 例, 进步 777 例, 临床总有效率为 65.72%, 见表 4。

表 2 改良 Rankin 量表评分评价病残程度

Table 2 Evaluation of disability degree by improved Rankin scale score

评价 时间	n/例	脱落 /例	0 级		1 级		2 级		≤2 级		3 级		4 级		5 级	
			n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
治疗前	3 036	0	19	0.63	1 329	43.77	710	23.39	2 058	67.78	435	14.33	482	15.88	61	2.01
治疗后	3 027	9	369	12.19	1 475	48.73	581	19.19	2 424*	80.11*	295	9.75	275	9.08	32	1.06

与疗前比较: $*P < 0.01$

$*P < 0.01$ vs before treatment

表 3 病残程度改变

Table 3 Changes of disability degree

变化类型	变化 1 级		变化 2 级		变化 3 级		变化 4 级		变化 1~4 级合计		不变	
	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
疗后降级	1 065	35.18	182	6.01	24	0.79	3	0.10	1 274	42.09	1734	57.28
疗后升级	16	0.53	1	0.03	2	0.07	0	0	19	0.63		

表 4 临床总体疗效

Table 4 General clinical efficacy

疗效判定标准	n/例	比例/%	临床有效率/%
基本痊愈	301	10.50	65.72
显著进步	807	28.14	
进步	777	27.09	
无变化	969	33.79	
恶化	14	0.49	
合计 (脱落)	2 868 (168)		

注: 治疗前 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表评分为 0 的病例不纳入有效性分析, 下同。

Note: Patients whose NIHSS score and Rankin scale score were 0 were not included in efficiency analysis, same as below.

2.2 各种危险因素对银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的影响

在明确银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的基础上, 把所有患者以合并的危险因素不同, 分为不合并 4 种疾病组、合并高血压组、合并高血脂组、合并糖尿病组、合并高尿酸组、以及合并 3 种和 4 种疾病组。重点观察疗后各组患者在神经功能、病残程度和临床疗效的差异。

2.2.1 NIHSS 评分 疗前各组患者 NIHSS 评分无统计学差异; 疗后各组患者 NIHSS 评分有明显组间差异 (秩和检验 Chi, $P < 0.01$), 其中合并高尿酸、合并高血脂、合并糖尿病、以及不合并 4 种疾病

患者的 NIHSS 评分相对较低, 分别为 2.40 ± 2.10 、 2.58 ± 2.79 、 2.86 ± 2.90 和 2.91 ± 3.02 ; 而合并 3 种疾病和合并 4 种疾病患者疗后的 NIHSS 评分较高, 分别为 4.60 ± 5.73 和 3.52 ± 3.68 , 组间差异显

著 ($P < 0.01$), 结果见表 5。提示单一危险因素对银杏内酯注射液改善患者神经功能无明显影响, 而合并多种疾病对银杏内酯注射液改善患者神经功能方面有负面影响。

表 5 各组 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)
Table 5 NIHSS score of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	疗前			疗后		
	n/例	脱落/例	评分	n/例	脱落/例	评分
不合并 4 种疾病	1038	0	4.71 ± 3.76	1 035	3	2.91 ± 3.02
合并高血压	1152	0	4.68 ± 3.75	1 149	3	3.13 ± 3.14
合并高脂血	105	0	4.50 ± 4.41	105	0	2.58 ± 2.79
合并糖尿病	188	0	4.60 ± 4.12	188	0	2.86 ± 2.90
合并高尿酸	5	0	4.60 ± 4.16	5	0	2.40 ± 2.10
合并 4 种疾病	471	0	4.97 ± 4.05	468	3	3.52 ± 3.68
合并 3 种疾病	77	0	5.84 ± 5.91	77	0	4.60 ± 5.73

2.2.2 改良 Rankin 量表评分 疗后各组患者 Rankin 量表评分存在组间差异 (单向有序 CMH-CHI, $P < 0.0001$), 其中合并高血脂、糖尿病和不合并 4 种疾病组中 ≤ 2 级者占比相对较高, 分别为 91.43%、79.26% 和 84.54%, 而合并 3 种疾病和合并 4 种疾病组中 ≤ 2 级者占比较低, 分别为 63.64% 和 74.36%。但疗前各组患者 Rankin 量表评分也存在组间差异 (单向有序 CMH-CHI, $P < 0.0001$), 故还不能肯定疗后各组的病残程度差异与银杏内酯注射液相关。

2.2.3 各组的临床疗效差异 本次研究不合并 4 种疾病组临床有效率为 71.90%, 以其为对照, 分别与其他各组比较。其中合并高血脂、高尿酸、糖尿病组的临床有效率分别为 74.74%、75.00% 和 70.05,

与不合并 4 种疾病的临床疗效基本一致, 无统计学意义; 合并高血压患者的临床有效率相对较低, 为 63.36%, 低于不合并 4 种疾病的临床疗效, 有统计学差异 (Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.01$), 但与本次研究的临床总有效率 65.72% 基本一致; 合并 3 种疾病和合并 4 种疾病组的临床有效率为 42.86% 和 59.42%, 明显低于不合并 4 种疾病的临床疗效, 有统计学差异 (Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.01$), 且低于本次研究的临床总有效率。提示银杏内酯注射液在控制缺血性脑卒中患者高血脂、高尿酸、糖尿病等危险因素方面较好, 表现出良好的临床效果; 而合并高血压或同时合并多种危险因素能降低银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中的疗效。结果见表 6。

表 6 各组临床疗效
Table 6 Clinical efficacy of each group

组别	合计/脱落/		基本痊愈		显著进步		进步		无变化		恶化		临床有效	
	例	例	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
不合并 4 种疾病	971	67	127	13.08	292	30.07	273	28.12	275	28.32	4	0.41	692	71.90
合并高血压	1 100	52	91	8.27	301	27.36	305	27.73	399	36.27	4	0.36	697	63.36*
合并高血脂	95	10	18	18.95	32	33.68	21	22.11	23	24.21	1	1.05	71	74.74
合并糖尿病	177	11	21	11.86	52	29.38	51	28.81	53	29.94	0	0.00	124	70.05
合并高尿酸	4	1	0	0.00	2	50.00	1	25.00	1	25.00	0	0.00	3	75.00
合并 4 种疾病	451	20	41	9.09	112	24.83	115	25.50	178	39.47	5	1.11	26	59.42*
合并 3 种疾病	70	7	3	4.29	16	22.86	11	15.71	40	57.14	0	0.00	30	42.86*

与不合并 4 种疾病组比较: * $P < 0.01$

* $P < 0.01$ vs group without any risk factor

3 讨论

本次研究是银杏内酯注射液上市后的临床研究,通过研究发现,在广泛使用的条件下,银杏内酯注射液能有效地改善缺血性脑卒中患者的神经功能缺损和病残程度,其基本痊愈为 10.50%、显著进步为 28.14%、进步为 27.09%,临床总有效率达 65.72%。考虑到本次研究的患者以轻中度缺血性脑卒中为主,患者疗前的神经功能缺损和病残程度较轻,疗后病情好转情况对比并不明显。故本次研究疗后有超过 10% 患者的神经功能缺损评分减少 90~100%,总有效率超过 65%,已经充分肯定了银杏内酯注射液在治疗缺血性脑卒中具有良好的临床价值,值得进一步推广。

不论病程长短,糖尿病都是脑卒中的独立危险因素^[10]。有研究报道^[11],与不合并糖尿病缺血性脑卒中组对比,合并糖尿病组治疗有效率更低,致残率更高。其机制可能与血糖升高导致脑组织的细胞酸中毒及高乳酸血症有关,缺血区中脑组织成活与脑水肿和酸中毒的有密切关系,而血糖越高,脑水肿和酸中毒越重^[12]。绝大多数的研究认为总胆固醇升高或高密度脂蛋白降低是缺血性脑卒中的危险因素^[13-14]。其中研究较热的是血清脂蛋白[LP(a)],LP(a)能促进动脉粥样硬化的发生发展,促发脑血栓的形成,与脑卒中远期危险和进展有关^[15]。高尿酸血症(>296 mmol/L)与致死性和非致死性脑卒中的发生显著相关^[16],与缺血性脑卒中的相对危险度为 1.77^[17]。Gerber 等^[18]的一项研究发现,高尿酸能增加死于心血管疾病的危险,加大致死性脑卒中的发生。虽然尿酸有一定的清除自由基作用,但当尿酸水平超过一定程度,又会加重血管内皮细胞的损伤,导致患者脑缺血加重^[19]。因此,推测合并以上 3 种疾病的缺血性脑卒中患者病情较重,疗效较差。然而本次研究发现,银杏内酯注射液治疗单独合并糖尿病、高脂血症和高尿酸血症的脑卒中患者的临床有效率分别为 70.05%、74.74%和 75%,与不合并 4 种疾病的脑卒中患者的临床有效率基本相当(71.9%),均高于本次研究的临床总有效率。说明在对症处理的基础上,银杏内酯注射液对单独合并以上 3 种疾病之一的脑卒中患者的临床疗效较好,银杏内酯注射液在控制高血糖、高血脂和高尿酸等危险因素中表现出明显的比较优势。可能是因为银杏内酯具有抗血小板聚集、抗氧化、抗细胞凋亡和抗炎等多种药理作用^[20-21],从多环节、多靶点

控制危险因素对缺血性脑卒中的不良影响,具体机制有待深入研究。

大量流行病学研究证实,不论何种类型的高血压在任何年龄,任何性别都是脑卒中的独立危险因素^[22-23]。本次研究发现,治疗单独合并高血压病的缺血性脑卒中患者的临床有效率为 63.36%,低于不合并 4 种疾病和单独合并其他 3 种疾病患者的临床有效率,但与本次研究的临床总有效率基本一致。说明高血压病对银杏内酯注射液抗缺血性脑卒中的疗效有影响,未能观察到银杏内酯注射液在控制高血压这危险因素的突出作用。合并 3 种或者 4 种疾病的脑卒中患者临床有效率最低,分别为 42.86%和 59.42%,明显低于不合并疾病或合并单一疾病患者的临床有效率,也低于本次研究的临床总有效率。观察结果直接证明合并多种疾病的缺血性脑卒中患者病情较重、预后较差,可能与多种危险因素相互影响,相互加重有关。

通过本次研究,不但证实了在真实世界的条件下银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中中具有积极的作用,还初步明确银杏内酯注射液在控制缺血性脑卒中的危险因素上具有良好的治疗特点,值得进一步探讨研究。

参考文献

- [1] 曹磊,兰新新,王林晓,等.银杏内酯注射液对大鼠急性缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(7):721-726.
- [2] 徐露,黄彦.百裕银杏内酯注射液抑制家兔血小板聚集的实验研究[J].中国中医急症,2014,23(4):638-643.
- [3] 兰新新,曹磊,王林晓,等.银杏内酯注射液抑制缺血再灌注模型大鼠内质网应激和自噬[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(6):634-639.
- [4] 张玉霞.百裕银杏内酯治疗脑梗塞临床观察[J].中医临床研究,2017,9(1):92-94.
- [5] 夏莉君.银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中恢复期的临床观察[D].遵义:遵义医学院,2014:11-23.
- [6] 孙毅,李慧琴.多中心评价银杏内酯注射液治疗缺血性脑卒中药物经济学[J].药物评价研究,2017,40(6):759-763.
- [7] 刘花利,高焯.脑梗死相关危险因素调查分析[J].陕西医学杂志,2017,46(1):130-131.
- [8] 周培毅,吴自强,谢志泉,等.脑卒中危险因素的研究进展[J].中国老年学杂志,2012,32(16):3590-3594.
- [9] 许文灿,陈慎仁,陈永松.糖尿病并脑梗死的发病及预

- 后影响因素分析 [J]. 中国综合临床, 2001, 17(1): 42-43.
- [10] Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes [J]. Stroke, 1996, 27(1): 63-68.
- [11] 刘华慧. 探讨糖尿病性脑梗塞与非糖尿病性脑梗塞病因及预后 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 12: 93-94.
- [12] Ginsberg M D, Prad O R, Dietrich W D, et al. Hyperlycemia reduce the extent of cerebral infarction in rats [J]. Stroke, 1987, 18(3): 570-574.
- [13] Iso H, Jacobs D R, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350977 men screened for the multiple risk factor intervention trial [J]. N Engl J Med, 1989, 320(14): 904-910.
- [14] Asia Pacific Cohort Studies C. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region [J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(4): 563-572.
- [15] Milinin H J, Winder A F, Mikhailidis D P. Lipoprotein(a) and Stroke [J]. J Clin Pathol, 2000, 53: 487.
- [16] Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Stroke, 1998, 29: 635.
- [17] Bos M J, Koudstaal P J, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study [J]. Stroke, 2006, 37(6): 1503-1507.
- [18] Gerber Y, Tanne D, Medalie J H, et al. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006, 13(2): 193-198.
- [19] 孙晓洁. 尿酸水平与不同类型脑梗塞的关系 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(17): 3214-3218.
- [20] 王旋, 张慧灵, 顾振纶, 等. 银杏内酯药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1741-1744.
- [21] 蒋文潇, 王保和. 银杏内酯对缺血性脑血管疾病的药理研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(2): 441-444.
- [22] Amett D K, Tyroler H A, Burke G, et al. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators [J]. Arch Int Med, 1996, 156(17): 1983-1989.
- [23] 曾军, 红震, 黄茂盛, 等. 脑卒中患者主要危险因素监测 [J]. 中华老年心血管病杂志, 2002, 4(3): 173-175.