

# 依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的临床观察<sup>Δ</sup>

谭庆晶\*, 季 兴#, 江志滨, 卢 峰, 张德敏, 李琳钰, 李 波(解放军第303医院, 南宁 530021)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1081-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.22

**摘要** 目的:探讨依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的疗效及其对氧化应激和炎症因子指标的影响。方法:108例急性脑梗死患者依据随机数字表法分为依达拉奉组(单独组)和依达拉奉+胞磷胆碱钠组(联合组),各54例。在常规治疗基础上,单独组患者给予依达拉奉注射液30 mg加入100 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,每次在30 min之内滴完,bid;联合组患者在单独组治疗基础上加用胞磷胆碱钠注射液0.5 g加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,qd。两组患者疗程均为2周。比较两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS),并据此评定的疗效、长谷川智能量表(HDS)评分、日常生活能力评定量表(Barthel指数)、氧化应激指标、炎症因子指标水平。结果:治疗后,联合组患者的有效率为81.48%,显著高于单独组(53.70%),差异有统计学意义( $\chi^2=9.511, P=0.002$ )。两组患者的HDS评分和Barthel指数均较治疗前显著增加,且联合组更优,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与治疗前比较,两组患者的丙二醛、内皮素-1含量显著降低,超氧化物歧化酶、一氧化氮含量显著升高,炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-12、IL-16和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且联合组患者各指标的改善程度均明显优于单独组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的疗效良好,且能降低氧化应激和炎症水平,更有利于患者神经功能和日常生活能力的恢复。

**关键词** 依达拉奉;胞磷胆碱钠;联合用药;急性脑梗死;疗效;氧化应激;炎症因子

## Clinical Observation of Edaravone Combined with Citicoline Sodium in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

TAN Qingjing, JI Xing, JIANG Zhibin, LU Feng, ZHANG Demin, LI Linyu, LI Bo (No. 303 Hospital of PLA, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the therapeutic efficacy of edaravone combined with citicoline sodium on acute cerebral infarction and its effects on the levels of oxidative stress and inflammatory factors. METHODS: 108 patients with acute cerebral infarction were randomly divided into edaravone group (single group) and edaravone+citicoline sodium group (drug combination group), with 54 cases in each group. Based on routine treatment, single group was given Edaravone injection 30 mg added into 100 ml 0.9% Sodium chloride injection intravenously, bid, used up within 30 min each time; drug combination group was additionally given Citicoline sodium injection 0.5 g added into 250 ml 0.9% Sodium chloride injection intravenously, qd, on the basis of single group. Treatment course of 2 groups lasted for 2 weeks. NIHSS, HDS, Barthel index, oxidant stress indicator and inflammatory factors were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: After treatment, the effective rate of NIHSS in drug combination group was 81.48%, which was significantly higher than single group (53.70%), with statistical significance ( $\chi^2=9.511, P=0.002$ ). HDS score and Barthel index of 2 groups were significantly increased after treatment, especially in drug combination group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, contents of MDA and ET-1 in 2 groups were decreased significantly, while SOD activity and NO content were increased significantly; the inflammatory cytokines IL-6, IL-8, IL-12 and IL-16, TNF- $\alpha$  were all decreased gradually, with statistical significance ( $P<0.05$ ); the improvement of each indicator in drug combination group was more significant than single group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Edaravone combined with citicoline sodium show good therapeutic efficacy in the treatment of acute cerebral infarction, can decrease the levels of oxidative stress and inflammation and promote the recovery of the neurological function and the daily living ability.

**KEYWORDS** Edaravone; Citicoline sodium; Drug combination; Acute cerebral infarction; Therapeutic efficacy; Oxidative stress; Inflammatory factors

can in patients with advanced EGFR-positive adenocarci-

<sup>Δ</sup> 基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目(No.桂科基14251015)

\* 主治医师, 硕士。研究方向:急性脑梗死。电话:0771-2870043。E-mail: qingjingtan@sina.com

# 通信作者:副主任医师, 硕士。研究方向:急性脑梗死。电话:0771-2870043。E-mail: xingjisjn@sina.com

noma[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(12):1 739.

[24] Carsten B, Anatoly M, Joerg T, *et al*. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5):663.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-01-10)

(编辑:黄 欢)

急性脑梗死是神经内科常见的危急重症之一,具有高发病率、致残率和病死率等特点,严重威胁患者生命健康<sup>[1]</sup>。目前,临床上仍缺乏急性脑梗死的有效治疗措施,常用治疗方法主要包括支持疗法、恢复缺血区灌注及保护神经细胞的药物治疗等<sup>[2]</sup>。依达拉奉是一类自由基清除剂,具有遏制氧化应激和脂质过氧化的作用,还可防治血管内皮损伤,减轻神经功能障碍<sup>[3]</sup>;胞磷胆碱钠属于核苷衍生物,能通过降低脑血管阻力、增强血流代谢和循环,促进大脑功能恢复<sup>[4]</sup>。有关上述两种药物联合用于治疗急性脑梗死的疗效尚未明确且机制不明。因此,本研究以我院收治的108例急性脑梗死患者为研究对象,探讨两种药物联合应用的临床疗效及其对氧化应激和炎症因子水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次发病,未伴有明显的神经功能缺损症状,临床表现符合急性脑梗死的急性发作特点,并经CT和/或MRI确诊为脑梗死的患者;(2)发病时间≤48 h;(3)神经系统检查、心电图、胸部X线摄片、血压、肝/肾功能和血常规等检查无显著异常;(4)无意识障碍及吞咽困难,未罹患出血性疾病

或严重凝血功能障碍;(5)未患高血压、冠心病、糖尿病、甲状腺功能低下或亢进、陈旧性脑出血或脑梗死、慢性感染和其他严重器官功能衰竭性疾病;(6)无焦虑、抑郁、精神障碍;(7)无药物滥用史或酒精依赖史,且对依达拉奉和胞磷胆碱钠无禁忌证者。

排除标准:(1)对依达拉奉和胞磷胆碱钠有禁忌证者;(2)依从性较差、无法顺利完成疗程者。

### 1.2 研究对象

选择2011年2月—2015年4月于我院神经内科诊治的急性脑梗死患者108例作为研究对象,其中男性62例,女性46例;年龄53~75岁,平均年龄(61.32±6.89)岁。所有病例的诊断严格按照全国第四届(1995年)脑血管病学术会议制定的诊断标准<sup>[5]</sup>执行。按照随机数字表法分为依达拉奉组(单独组)和依达拉奉+胞磷胆碱钠组(联合组),各54例。两组患者的年龄、性别、体质量指数、美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale,NIHSS)评分、梗死部位、受教育程度等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n=54$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups( $\bar{x}\pm s, n=54$ )

| 组别         | 年龄,岁       | 男性比例,%(n/N)  | 体质量指数,kg/m <sup>2</sup> | NIHSS评分,分  | 梗死部位,例 |       |      | 受教育程度,例 |       |       |
|------------|------------|--------------|-------------------------|------------|--------|-------|------|---------|-------|-------|
|            |            |              |                         |            | 基底节    | 脑叶    | 其他部位 | 小学及以下   | 初中    | 高中及以上 |
| 单独组        | 61.78±8.36 | 55.56(30/54) | 22.68±2.34              | 10.24±2.16 | 29     | 18    | 7    | 19      | 21    | 14    |
| 联合组        | 60.96±9.19 | 59.26(32/54) | 23.01±2.13              | 10.75±2.39 | 32     | 16    | 6    | 21      | 22    | 11    |
| $t/\chi^2$ | 0.494      | 0.151        | 0.780                   | 1.081      |        | 0.342 |      |         | 0.483 |       |
| $P$        | 0.722      | 0.697        | 0.437                   | 0.209      |        | 0.843 |      |         | 0.785 |       |

### 1.3 治疗方法

两组患者均予以口服阿司匹林(100 mg/d)抑制血小板、20%甘露醇注射液(125 ml)控制颅内压,同时给予胰岛素(12~16 U)控制血糖、阿托伐他汀钙片(10 mg/d)调脂、降低血液黏稠度、稳定血管斑块等对症治疗,并统一给予饮食、运动锻炼等健康指导。单独组患者在上述规范化常规治疗基础上给予依达拉奉注射液(商品名:必存,南京先声东元制药有限公司,批准文号:国药准字H20031342,规格:5 ml:10 mg)30 mg加入100 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,每次在30 min之内滴完,bid,连续治疗2周;联合组患者在对照组基础上加用胞磷胆碱钠氯化钠注射液(商品名:辰旺,辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20030279,规格:100 ml:胞磷胆碱0.5 g与氯化钠0.9 g)0.5 g加入250 ml 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,qd,连续治疗2周。

### 1.4 疗效评定

采用NIHSS对两组患者治疗前后的神经功能缺损程度进行评分,并进行疗效判定。基本痊愈:NIHSS分值降低91%~100%;显著进步:NIHSS分值降低46%~90%;进步:NIHSS分值降低18%~45%;无效:NIHSS分值降低<18%或增加。将基本痊愈和显著进步认定为治疗有效,计算有效率。同时,记录两组患者治疗过程中的药品不良反应发生情况。

### 1.5 认知功能和日常生活能力评定

采用长谷川智能量表(Hasegawa dementia scale,HDS)评估两组患者认知功能的改变。该量表包括11个问题:2个定向

问题、4个记忆力问题、2个常识问题、1个计算题、2个物体铭记命名回忆题。评定结果:总分≥30分为认知功能正常;总分20~<30分为轻度认知功能障碍;总分10~<20分为中度认知功能障碍;总分<10分为重度认知功能障碍。

采用日常生活能力评定量表计算两组患者治疗前后的Barthel指数,用于评定患者日常生活能力。评定结果:总分≥60分者为良,生活基本自理;总分40~<60分者为中度功能障碍,生活需要帮助;总分20~<40分者为重度功能障碍,生活依赖明显;总分<20分者为生活完全依赖。

### 1.6 炎症因子检测

治疗前后分别采集患者的清晨空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-12、IL-16和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平。试剂盒均购于军事医学科学院邦定生物公司,所有试验流程均由专职检验人员严格按照说明书操作完成。

### 1.7 氧化应激指标检测

利用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)的含量;采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)的活性;运用硝酸还原法测定一氧化氮(NO)的含量,试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。采用放射免疫试剂盒检测内皮素(ET)-1的含量,试剂盒购于解放军总医院放射免疫研究所。所有试验操作均由专职检验人员严格按照说明书或试验要求完成。

### 1.8 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。符合正态

分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用独立样本 Student-*t*检验,治疗前后的组内比较应用配对 Student-*t*检验;计数资料以%表示,两组间的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

两组患者疗效比较见表2。如表2所示,联合组患者的有效率为81.48%,显著高于单独组(53.70%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者在治疗过程中均未发现血、尿常规异常和肝、肾功能损害,且未出现药物过敏反应等不良反应。

表2 两组患者疗效比较(例,  $n = 54$ )

Tab 2 Comparison of efficacy between 2 groups(case,  $n = 54$ )

| 组别       | 基本痊愈 | 显著进步 | 进步 | 无效 | 有效率, % |
|----------|------|------|----|----|--------|
| 单独组      | 12   | 17   | 21 | 4  | 53.70  |
| 联合组      | 18   | 26   | 10 | 0  | 81.48  |
| $\chi^2$ |      |      |    |    | 9.511  |
| <i>P</i> |      |      |    |    | 0.002  |

### 2.2 两组患者治疗前后HDS评分和Barthel指数比较

两组患者治疗前后HDS评分和Barthel指数比较见表3。如表3所示,治疗前两组患者的HDS评分和Barthel指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的HDS评分和Barthel指数均较治疗前显著增高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且联合组患者的HDS评分和Barthel指数较单独组更高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表3 两组患者治疗前后HDS评分和Barthel指数比较( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

Tab 3 Comparison of HDS scores and Barthel index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

| 组别       | MDA, $\mu\text{mol/L}$ |              | SOD, kU/L     |                 | NO, $\mu\text{mol/L}$ |                | ET-1, ng/L     |                 |
|----------|------------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------------|----------------|----------------|-----------------|
|          | 治疗前                    | 治疗后          | 治疗前           | 治疗后             | 治疗前                   | 治疗后            | 治疗前            | 治疗后             |
| 单独组      | 8.56 ± 1.30            | 6.49 ± 1.08* | 71.59 ± 10.83 | 105.68 ± 20.36* | 59.88 ± 10.58         | 71.09 ± 10.45* | 134.74 ± 21.09 | 105.28 ± 20.54* |
| 联合组      | 8.61 ± 1.25            | 5.12 ± 1.00* | 72.38 ± 10.14 | 126.72 ± 22.45* | 60.36 ± 10.19         | 90.58 ± 11.02* | 135.55 ± 20.40 | 87.61 ± 17.38*  |
| <i>t</i> | 0.208                  | 4.065        | 0.399         | 5.785           | 0.245                 | 6.884          | 0.207          | 3.250           |
| <i>P</i> | 0.836                  | 0.021        | 0.711         | 0.002           | 0.807                 | <0.001         | 0.837          | 0.041           |

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

表4 两组患者治疗前后氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

Tab 4 Comparison of oxidative stress indicators between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

| 组别       | IL-6, ng/ml  |               | IL-8, ng/ml |              | IL-12, ng/ml |               | IL-16, ng/ml |              | TNF- $\alpha$ , pg/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           |
| 单独组      | 16.56 ± 2.11 | 13.40 ± 1.56* | 6.32 ± 1.24 | 4.44 ± 1.06* | 24.41 ± 5.11 | 17.43 ± 3.54* | 1.68 ± 0.25  | 1.42 ± 0.16* | 52.12 ± 10.43         | 33.12 ± 9.04* |
| 联合组      | 16.42 ± 2.25 | 9.33 ± 1.05*  | 6.44 ± 1.32 | 2.88 ± 0.91* | 23.45 ± 4.43 | 11.81 ± 2.53* | 1.63 ± 0.18  | 1.01 ± 0.12* | 51.54 ± 10.65         | 21.48 ± 7.35* |
| <i>t</i> | 0.340        | 5.197         | 0.496       | 4.356        | 1.062        | 5.666         | 0.915        | 4.041        | 0.793                 | 7.175         |
| <i>P</i> | 0.735        | 0.003         | 0.621       | 0.021        | 0.190        | 0.001         | 0.206        | 0.030        | 0.429                 | <0.001        |

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

### 2.5 不良反应

两组患者均未见明显不良反应。

## 3 讨论

研究显示,急性脑梗死过程中可产生大量的自由基,促使神经细胞发生凋亡或坏死,加剧脑组织的损伤<sup>[6]</sup>。依达拉奉是目前临床上唯一广泛使用的自由基清除剂,不仅能够清除羟基自由基,具备强大的抗氧化能力,还可透过血脑屏障,抑制

表3 两组患者治疗前后HDS评分和Barthel指数比较( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

Tab 3 Comparison of HDS scores and Barthel index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n = 54$ )

| 组别       | HDS评分,分      |               | Barthel指数    |               |
|----------|--------------|---------------|--------------|---------------|
|          | 治疗前          | 治疗后           | 治疗前          | 治疗后           |
| 单独组      | 16.51 ± 2.95 | 24.01 ± 5.14* | 32.73 ± 5.39 | 56.73 ± 6.76* |
| 联合组      | 16.78 ± 3.04 | 33.16 ± 4.60* | 33.28 ± 6.84 | 68.98 ± 8.49* |
| <i>t</i> | 0.452        | 4.927         | 0.864        | 8.295         |
| <i>P</i> | 0.730        | 0.006         | 0.325        | <0.001        |

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较

两组患者治疗前后氧化应激指标比较见表4。如表4所示,治疗前两组患者的MDA、SOD、NO和ET-1水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者上述指标均明显改善,MDA和ET-1含量显著降低,SOD活性和NO含量显著升高,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );且联合组患者的改善程度均明显优于单独组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗前后炎症因子水平比较见表5。如表5所示,治疗前两组患者的IL-6、IL-8、IL-12、IL-16和TNF- $\alpha$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者的炎症因子水平均明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且联合组患者的炎症因子改善程度均明显优于单独组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

脑组织的脂质过氧化反应,减轻炎症因子引起的脑水肿。此外,依达拉奉也被发现能够防止血管内皮细胞的损伤,抑制神经细胞的死亡,进而促进神经功能改善或恢复<sup>[7-8]</sup>。本研究结果显示,在单独给予依达拉奉治疗2周后,患者NIHSS评分较治疗前明显降低,HDS评分和Barthel指数明显增加,提示依达拉奉能够显著促进患者神经功能缺损的恢复,改善患者认知水平,提高患者日常生活自理的能力。胞磷胆碱钠是

治疗急性脑损伤和意识障碍的常见神经保护药物,其药理机制主要通过降低颅内血管阻力,增加脑血流灌注量,促进颅内营养物质的代谢,进而改善脑循环<sup>[9]</sup>。也有研究报道,胞磷胆碱钠能抑制脑组织缺血后氧自由基和过氧化物的生成,增强脑干上行网状激活系统功能,改善运动麻痹的症状,从而促进大脑功能的恢复<sup>[10-11]</sup>。基于两种药物相近的作用机制,本研究同时应用依达拉奉和胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死患者。结果发现,联合组患者NIHSS分值的降低幅度明显高于单独组,HDS得分和Barthel指数的改善程度明显优于单独组,充分说明联合用药的策略获得了良好的疗效;而且,整个治疗过程中未观察到明显的药品不良反应症状,表明两种药物的联合使用具备了较高的安全性。然而,值得注意的是,本研究所纳入的样本数量相对较少、研究时间跨度较大,患者的治疗效果受到多种潜在干扰因素的影响,因此这一结论仍有待后续多中心临床试验加以进一步证实。

氧化应激和炎症反应都被认为是诱发急性脑梗死的重要病理机制,两者相互调控,相辅相成<sup>[12]</sup>。脑梗死激发机体内产生的活性氧是炎症发生的始动因素,不仅攻击生物膜中的不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化,产生如MDA等过氧化产物,还能抑制抗氧化系统中SOD的活性及NO的释放,促进ET-1分泌,导致炎症因子IL-6、IL-8、IL-12、IL-16和TNF- $\alpha$ 等水平的急剧增高,募集单核细胞和巨噬细胞到血管内,刺激局部血小板的激活和血栓的形成<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示,经依达拉奉和胞磷胆碱钠治疗后,患者氧化应激和炎症水平均得到有效的抑制,并且联合组患者的改善程度更为显著。笔者分析其作用机制可能为以下两个方面:其一,依达拉奉是明确的自由基清除剂,对超氧阴离子、活性氮、羟基自由基等自由基的产生均有显著的抑制作用;同时,由于自由基在一定程度上可诱导炎症反应的发生,因此减轻氧化损伤同样具有遏制炎症反应的效应。其二,胞磷胆碱钠虽然不是直接的自由基清除剂,但是其药理机制是通过增加线粒体ATP酶的活性,抑制磷脂酶A<sub>2</sub>的活性,进而增高去甲肾上腺素和多巴胺的水平,起到稳定细胞膜、减少自由基释放的作用,因此胞磷胆碱钠在降低自由基释放的过程中亦显著抑制了机体的炎症反应<sup>[16]</sup>。由此表明,两种药物可能同时通过调控氧化应激和炎症反应的途径改善颅内的血流循环,进而促进神经功能的恢复和疾病康复。需要注意的是,尽管上述指标的检测对指示依达拉奉和/或胞磷胆碱钠的疗效有一定的作用,但单一实验室指标的测定只能起到预警或提示的功能,真正的疗效和预后判定仍需要依靠患者的临床表现作为首要标准。

综上所述,依达拉奉联合胞磷胆碱钠治疗急性脑梗死的疗效良好,且能降低患者氧化应激和炎症水平,有利于其神经功能和日常生活能力的恢复。

## 参考文献

[1] 邓丽,刘晓冬,张拥波,等.急性脑梗死的治疗进展[J].中国全科医学,2011,14(8):825.  
 [2] 黄晓红,王正中.血塞通联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察[J].中国药房,2013,24(32):3 018.  
 [3] Isahaya K. Effects of edaravone, a free radical scavenger,

on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(2):102.

- [4] Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, *et al*. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (IC-TUS trial)[J]. *Lancet*, 2012, 380(9 839):349.  
 [5] 中华医学会神经科学会.全国第四届脑血管病学术会议标准:1995[J].中华神经科杂志,1996,29(6):376.  
 [6] Tsai CF, Yip PK, Chen CC, *et al*. Cerebral infarction in acute anemia[J]. *J Neurol*, 2010, 257(12):2 044.  
 [7] Okuyama S, Morita M, Sawamoto A, *et al*. Edaravone enhances brain-derived neurotrophic factor production in the ischemic mouse brain[J]. *Pharmaceuticals: Basel, Switzerland*, 2015, 8(2):176.  
 [8] Kono S, Deguchi K, Morimoto N, *et al*. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7):1 175.  
 [9] Overgaard K. The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(7):1 764.  
 [10] Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke[J]. *Brain Sci*, 2013, 3(3):1 395.  
 [11] Hankey GJ. How effective is citicoline for acute ischaemic stroke?[J]. *Lancet*, 2012, 380(9 839):318.  
 [12] Di PA, Moreno B, Reix S, *et al*. Oxidative stress and pro-inflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation[J]. *PloS One*, 2013, 8(2):e54 722.  
 [13] Pifarré P, Prado J, Giralt M, *et al*. Cyclic GMP phosphodiesterase inhibition alters the glial inflammatory response, reduces oxidative stress and cell death and increases angiogenesis following focal brain injury[J]. *J Neurochem*, 2010, 112(3):807.  
 [14] Hegazy HG, Ali EH, Elgoly AH. Interplay between pro-inflammatory cytokines and brain oxidative stress biomarkers: evidence of parallels between butyl paraben intoxication and the valproic acid brain physiopathology in autism rat model[J]. *Cytokine*, 2015, 71(2):173.  
 [15] Grande I, Chendo I, Stertz L, *et al*. Role of biomarkers in the staging of bipolar disorder: inflammatory factors and oxidative stress[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(3):79.  
 [16] Qian K, Gu Y, Zhao Y, *et al*. Citicoline protects brain against closed head injury in rats through suppressing oxidative stress and calpain over-activation[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7):1 206.

(收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-12-28)

(编辑:胡晓霖)