

银杏内酯注射液对比丁苯酞注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的最小成本分析[△]

周黎*, 项予良, 郭昭婷, 胡明, 杨男[#](四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R969;R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2235-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.11

摘要 目的:评价银杏内酯注射液对比丁苯酞注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的疗效、安全性和经济性。方法:从一项银杏内酯注射液治疗大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲、对照临床试验中,选取原试验组中使用了银杏内酯注射液+阿司匹林肠溶片而未使用任何剂型的丁苯酞的106例患者作为银杏内酯组,原安慰剂组中使用了丁苯酞注射液+阿司匹林肠溶片的56例患者作为对照组,比较两种方案的治疗效果、安全性和经济性。疗效指标包括复发率、死亡率、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、残障程度分级(改良 Rankin 分级)、日常生活能力(BI)评分、综合疗效,安全性指标包括治疗过程中出血事件及不良事件发生率;采用最小成本分析法进行经济学评价。结果:治疗后第28天,两组复发率、死亡率、NIHSS评分、改良 Rankin 分级0~2级的患者比例、BI评分、综合疗效、不良事件发生率比较,差异均无统计学差异($P>0.05$);而治疗后第7、14天银杏内酯组患者NIHSS评分的改善情况显著优于对照组($P<0.05$)。最小成本分析结果表明,试验组患者治疗14 d的总成本为($13\ 768.19 \pm 4\ 981.54$)元,显著低于对照组的($22\ 578.52 \pm 7\ 523.23$)元($P<0.01$);敏感性分析结果提示最小成本分析结果稳定。结论:对于大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者的治疗,银杏内酯+阿司匹林的方案与丁苯酞+阿司匹林方案在改善患者28 d的临床疗效和安全性方面效果相当,但前者改善患者神经功能缺损的短期效果更优,短期经济性也更佳。

关键词 缺血性脑卒中;银杏内酯注射液;丁苯酞注射液;疗效;安全性;最小成本分析

Cost-minimization Analysis of Ginkgolide Injection versus Butylphthalide Injection in the Treatment of Ischaemic Stroke of Large-artery Atherosclerosis

ZHOU Li, XIANG Yuliang, GUO Zhaoting, HU Ming, YANG Nan (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy, safety and economical efficiency of Ginkgolide injection versus Butylphthalide injection in the treatment of ischemic stroke. METHODS: Among the GISAA of Ginkgolide injection in the treatment of ischemic stroke of large-artery atherosclerosis, 106 patients who were given Ginkgolide injection+Aspirin enteric-coated tablets but did not use butylphthalide in any dosage in previous trial group were selected as ginkgolide group; 56 patients who were given Butylphthalide injection+Ginkgolide injection+Aspirin enteric-coated tablets in previous placebo group were selected as control group. The effects, safety and economical efficiency were compared between 2 groups. Effect indexes included recurrence rate, mortality, NIHSS score, modified Rankin score (mRS), Barthel index and comprehensive efficacy. The safety indexes included incidence of bleeding event and adverse event during treatment. Cost-minimization analysis was used for economic evaluation. RESULTS: There was no statistical difference in recurrence rate, mortality, NIHSS score, the proportion of subjects with mRS 0-2, Barthel index, comprehensive efficacy and the incidence of adverse event between 2 groups on 28th day after treatment ($P>0.05$). NIHSS score of ginkgolide group was better than that of control group on 7th and 14th day ($P<0.05$). Results of cost-minimization analysis showed that total cost of ginkgolide group was ($13\ 768.19 \pm 4\ 981.54$) yuan on 14th day of treatment, which was significantly lower than ($22\ 578.52 \pm 7\ 523.23$) yuan of control group ($P<0.01$). The results of sensitivity analysis indicated that the minimum lost analysis was stable. CONCLUSIONS: For the treatment of ischemic stroke, ginkgolide+aspirin is

[△] 基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项项目(No. 2019YFC1709804);国家卫生计生委药政司委托课题(No. 药政2015[13]号);四川省中医药管理局科学技术研究专项项目(No.2018ZC004)

* 硕士研究生。研究方向:药物政策与药物经济学。E-mail: 1032128324@qq.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:药事法规与药物政策。E-mail: yangnan@scu.edu.cn

similar to butylphthalide+aspirin in improving clinical outcome and safety of 28 days, but is better than it in short-term efficacy of improving neurological deficit, and better short-term economical efficiency.

KEYWORDS Ischemic stroke; Ginkgolide injection; Butylphthalide injection; Efficacy; Safety; Cost-minimization analysis

脑卒中是指因脑部血液循环障碍,缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化而出现相应的神经系统功能缺损^[1],具有发病率高、死亡率高、致残率高和复发率高的特点^[2-3]。2013年基于我国多个省份的一项调查研究显示,脑卒中已成为我国第一大致死疾病^[4]。按病理机制不同,脑卒中可分为蛛网膜下腔出血(SAH)、出血性脑卒中(ICH)和缺血性脑卒中(IS)^[1]。其中,IS是临床上最常见的脑卒中类型,分别占急性期和恢复期所有脑卒中亚型的69.6%和77.8%^[5],严重影响了患者的生命健康和生活质量。

随着医疗技术的发展,急性脑卒中抢救成功率虽有显著提高,但往往会引发多种并发症,给患者及其家庭带来了较大的经济负担^[6]。因此,早期积极干预治疗,减少、减轻后遗症及减少卒中复发是IS治疗研究的重点之一。根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的推荐,丁苯酞作为国内开发的I类化学新药,可改善脑缺血区微循环,促进缺血区血管新生,增加缺血区脑血流,治疗IS有显著疗效^[7]。根据《中国脑梗死中西医结合诊治指南2017》,银杏叶制剂可清除体内过多的自由基,具有抗血小板凝集、改善脑循环等作用,也可用于IS的治疗^[8]。在银杏叶制剂产品中,银杏内酯注射液是一种中药注射制剂,于2011年经由国家食品药品监督管理局批准上市。该药主要由银杏叶提取而成,其有效成分包括白果内酯、银杏内酯A、银杏内酯B和银杏内酯C等,具有活血化瘀、通经活络等功效。已批准的说明书用法包括中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证,症见半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩、肢体麻木等,治疗IS疗效确切^[9]。为进一步评价银杏内酯注射液对比类似化学药的疗效、安全性及经济性,本研究从全社会的角度,以一项银杏内酯注射液治疗大动脉粥样硬化性IS的疗效和安全性多中心、随机、双盲、对照研究^[10](以下简称“GISAA研究”)的数据为临床资料来源,评价了银杏内酯注射液对比丁苯酞治疗大动脉粥样硬化性IS的疗效、安全性和经济性,旨在为脑卒中的临床用药选择及相关医药决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

GISAA研究将949例患者随机分为了试验组和对照组,研究开展时间为2016年10月—2018年8月。在常规治疗方案的基础上,试验组患者加用银杏内酯注射液,对照组患者则加用安慰剂。本文以该研究中未使用丁苯酞(任何剂型)的试验组患者作为银杏内酯组,以常规用药中使用了丁苯酞注射液的安慰剂组患者作为对照组。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》中大动脉粥样硬化性IS的诊断标准^[11];②发病72 h内;③美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为3~25分;④首次发病,或既往发病未留相关严重后遗症;⑤患者或其家属自愿签署知情同意书。

排除标准:①短暂性脑缺血发作者;②已进行或计划进行溶栓治疗者;③影像学检查示脑出血者;④脑梗死后脑出血及脑动脉炎患者;⑤治疗期间合并用药中使用了丁苯酞其他剂型(胶囊)者。

1.3 治疗方法

银杏内酯组患者在口服阿司匹林肠溶片(意大利Bayer S.p.A公司,注册证号:H20160684,规格:100 mg)100 mg的基础上,给予静脉滴注银杏内酯注射液[成都百裕制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z20110035,规格:每支装2 mL(含萜类内酯10 mg)]10 mL, qd, 静脉滴注;对照组患者在口服阿司匹林肠溶片的基础上给予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:国药准字H20100041,规格:100 mL:丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g)25 mg, bid, 静脉滴注。两组患者均连续用药14 d。所有患者在住院治疗14 d后,转为带药出院治疗。

1.4 疗效指标

于治疗后第7、14、28天对两组患者的恢复情况及治疗费用数据进行收集,评估其治疗效果和治疗成本。主要疗效指标:患者入组第28天的复发率(治疗后新发的IS或ICH患者数/总例数 $\times 100\%$ ^[12])和死亡率(死亡患者数/总例数 $\times 100\%$)。次要疗效指标:①记录两组患者治疗后第7、14、28天的NIHSS评分,其主要反映患者神经功能缺损程度,总分为42分,分数越高代表神经功能缺损越严重^[13]。②记录两组患者治疗后第28天的残障程度分级(改良Rankin分级),其用于衡量患者卒中后功能恢复情况,分为7个等级——0级:无症状;1级:无显著的功能障碍症状;2级:轻度残疾;3级:中度残疾;4级:中重度残疾;5级:重度残疾;6级:死亡。Rankin量表评分2级及以下认为预后良好,3级及以上则认为预后不良^[14]。③记录两组患者治疗后第28天的日常生活能力(BI)评分,其主要反映患者生活质量,总分100分,分数越高代表生活质量越高^[15]。④于治疗后第28天评价两组患者的综合疗效。根据患者神经功能缺损和生活能力状态进行判断,分为基本痊愈、显著进步、进步、无变化和恶化等5种状态^[16]。

1.5 安全性指标

统计两组患者住院治疗过程中出血事件(影像学检查+出血症状)及不良事件(包括药品不良反应、输液反应等,如眩晕、头痛、恶心、呕吐、皮疹瘙痒、发热、注射部位疼痛等)的发生率。

1.6 经济学指标

药物经济学评价的成本根据性质不同主要分为直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本和隐形成本^[17]。其中,直接医疗成本包括药物成本和住院治疗相关费用(检查费、化验费等)。本研究中药物成本包括治疗方案用药(阿司匹林+银杏内酯/丁苯酞)和其他合并用药(包括IS常规治疗药物和合并其他疾病的治疗药物)两部分。治疗用药费用=住院治疗期间药品实际使用数量×药品单价。银杏内酯组患者平均合并用药8.5种,对照组10.1种,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);主要合并用药包括阿托伐他汀、胞磷胆碱、氨氯地平、瑞舒伐他汀、依达拉奉、长春西汀、奥拉西坦等。因合并用药情况较复杂,故本研究统一将其计入到“其他治疗相关费用”中。直接非医疗成本包括交通餐饮费用和看护费用。间接成本因本研究纳入的研究对象平均年龄均超过60岁,且大部分在患病前处于无工作状态,故不予考虑。隐形成本因难以准确测量,更难以转化为货币单位,且通常已被包含在健康结果的测量中,故本研究也不予单独计算。本研究中的成本数据除检查费和化验费参考2018年《中国卫生和计划生育统计年鉴》^[18]外,其余数据均来自GISAA研究。

1.7 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数表示,采用Mann-whitney U 检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,后者采用Wilcoxon秩和检

验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

本研究最终纳入银杏内酯组患者106例,对照组患者56例。两组患者的性别、年龄、婚姻状况、民族、职业、体质指数(BMI)、体温、脉搏、呼吸、心率、收缩压、舒张压、心电图、病程、脑动脉是否狭窄、药物过敏史、既往疾病史、合并其他疾病及用药情况、初始NIHSS评分等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1(表中,1 mmHg=0.133 kPa;银杏内酯组有2例患者缺失心电图数据;婚姻状况等基本信息略)。

2.2 两组患者疗效比较

治疗后第28天,两组的复发率、死亡率、NIHSS评分、改良Rankin分级0~2级患者比例、BI评分、综合疗效等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);仅在治疗后第7、14天的NIHSS评分改善方面,银杏内酯组显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 安全性

住院治疗期间,银杏内酯组有26例患者(24.53%)发生不良事件,对照组有21例(37.50%),组间比较差异无统计学意义($P=0.090$)。其中,与研究药物有关的不良事件银杏内酯组有3例(2.83%),表现为 γ -谷氨酰转肽酶升高、感觉障碍、便秘、过敏等;而对照组有1例(1.79%),表现为下腹疼痛,组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 药物经济学分析

由表2可知,两组患者的主要疗效指标差异无统计学意义,故本研究采用最小成本分析法对两种治疗方案的经济性进行评价^[19]。两种方案的成本比较见表3。由表3可见,银杏内酯组治疗14 d的总成本为(13 768.19 ± 4 981.54)元,显著低于对照组的(22 578.52 ± 7 523.23)元,且其药品费、看护费、交通餐饮费等直接医疗/非医

表1 两组患者的基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients in 2 groups

组别	n	性别(男/女),例	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	BMI, kg/m ²	体温($\bar{x} \pm s$), °C	脉搏($\bar{x} \pm s$),次/min	呼吸,次/min	心率($\bar{x} \pm s$),次/min	收缩压($\bar{x} \pm s$), mmHg	舒张压($\bar{x} \pm s$), mmHg	心电图(正常/异常),例	病程, d	脑动脉狭窄(是/否),例	药物过敏史(是/否),例	既往疾病史(是/否),例	合并其他疾病及用药(是/否),例	初始NIHSS评分,分
对照组	56	39/17	62.13 ± 10.17	25.07	36.49 ± 0.30	74.09 ± 10.16	19	74.09 ± 10.16	150.87 ± 24.21	88.63 ± 12.69	22/34	1	55/1	2/54	50/6	36/20	5.0
银杏内酯组	106	60/46	63.43 ± 10.49	24.49	36.43 ± 0.20	75.06 ± 12.72	18	74.90 ± 12.76	143.99 ± 22.25	84.63 ± 14.42	46/58	1	106/0	7/99	95/11	74/32	5.0

表2 两组患者疗效比较

Tab 2 Comparison of treatment effects between 2 groups

组别	n	复发率, %	死亡率, %	NIHSS评分,分			改良Rankin分级0~2级,例(%)	BI评分,分	综合疗效,例(%)				
				治疗第7天较治疗前减少	治疗第14天较治疗前减少	治疗第28天较治疗前减少			基本痊愈, %	显著进步, %	进步, %	无变化, %	恶化, %
对照组	56	1.80	0	1.0	2.5	4.0	44(78.57)	97.5	15(26.79)	25(44.64)	9(16.07)	5(8.93)	2(3.57)
银杏内酯组	106	0	0	2.0*	4.0*	4.0	94(88.68)	100.0	32(30.19)	51(48.11)	11(10.38)	12(11.32)	0(0)

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

表3 两种方案的成本比较(元)

Tab 3 Comparison of cost between 2 regimens(yuan)

组别	n	直接医疗成本				直接非医疗成本			总成本($\bar{x}\pm s$)
		药品费	检查费+化验费	其他治疗相关费用($\bar{x}\pm s$)	小计($\bar{x}\pm s$)	护理费	交通餐饮费	小计($\bar{x}\pm s$)	
对照组	56	7 425.02	1 531	9 277.79 \pm 6 075.43	17 821.99 \pm 6 434.09	1 400.00	2 000.00	3 400.00	22 578.52 \pm 7 523.23
银杏内酯组	106	1 384.82**	1 531	9 074.41 \pm 4 110.54	11 490.89 \pm 4 542.38**	1 400.00**	800.00**	1 933.33**	13 768.19 \pm 4 981.54**

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$

疗成本均显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示银杏内酯+阿司匹林的治疗方案比丁苯酞+阿司匹林的治疗方案更为经济。

敏感性分析可用于验证不同参数估计对研究结果的影响程度,以尽可能减少分析结果的误差^[17]。随着医疗改革制度的推行,药品费用呈逐步下降趋势。故本研究假设药品成本下降10%,除药品之外的其他直接医疗成本和直接非医疗成本则上升10%,进行敏感性分析,结果见表4。由表4可见,敏感性分析结果与“2.4”项下结果一致,表明上述最小成本分析结果稳定性较好。

表4 敏感性分析结果(元)

Tab 4 Results of sensitivity analysis(yuan)

组别	n	直接医疗成本			直接非医疗成本	总成本($\bar{x}\pm s$)
		药品费	其他($\bar{x}\pm s$)	小计($\bar{x}\pm s$)		
对照组	56	6 682.52	11 345.52 \pm 6 885.58	18 102.62 \pm 7 031.05	3 740.00	23 326.04 \pm 8 258.51
银杏内酯组	106	1 246.34**	11 144.51 \pm 4 995.54	12 368.08 \pm 4 996.29**	2 126.66**	14 873.76 \pm 5 478.35**

注:与对照组比较,** $P<0.01$

Note:vs. control group,** $P<0.01$

3 讨论

大动脉粥样硬化性IS作为临床上最常见的IS类型,其复发率明显高于其他类型的IS^[20]。其病因主要为动脉粥样硬化性血栓的形成而导致的管腔闭塞,进而引发脑梗死。抗血小板药物是目前治疗大动脉粥样硬化性IS的首选,《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中推荐的抗血小板药物为阿司匹林和氯吡格雷^[7]。抗血小板药物的应用虽能有效降低死亡率并减少复发,但仍需预防或治疗IS后血管性认知功能损害。有研究发现,急性脑卒中患者在使用阿司匹林的基础上加用丁苯酞,能显著改善其神经功能和活动能力,可能与丁苯酞可增加患者缺血区脑血流量与缺血区开放毛细血管数、改善缺血区微循环和脑缺血后脑能量代谢、缩小梗死面积、改善中枢神经功能损伤有关^[21-22]。还有研究发现,IS患者在阿司匹林的基础上加用银杏内酯注射液,能显著改善脑神经功能和自理能力^[23-24],其可能与银杏内酯除能抑制血小板聚集外^[25-26],还能促进神经功能的修复和重构,以及抑制胶质细胞的异常增殖和活化,从而改善脑神经功能有关^[27]。

本研究结果表明,对于大动脉粥样硬化性IS患者,

银杏内酯注射液+阿司匹林的方案在降低患者复发/死亡率、改善患者卒中后功能恢复(Rankin评分)、改善患者日常生活能力(BI评分)和综合疗效方面与丁苯酞注射液+阿司匹林的方案比较无显著差异,但改善患者神经功能缺损的短期效果(NIHSS评分)和降低治疗成本等方面均显著优于/低于后者。

本研究存在以下局限:(1)本研究最终纳入患者162例,参照CLAIR研究^[28][GISAA研究计算样本量时,参考了该研究中单抗组与双抗组(阿司匹林vs.阿司匹林+氯吡格雷)患者的复发数据]单抗组与双抗组患者的复发数据,本研究样本量偏少,导致检验效能偏低,容易犯II型错误(不拒绝实际上不成立的假设,即“存伪”);(2)本研究数据来自GISAA临床研究中的治疗亚组,虽两组患者在人口学资料等一般情况的基线数据方面比较差异无统计学意义,具有可比性,但GISAA研究目的并非对比银杏内酯注射液和丁苯酞注射液的疗效与安全性,因此可能存在测量偏倚。(3)由于脑卒中临床治疗需要,本研究涉及的药物方案除符合纳入/排除标准的要求外,并未对合并用药情况作严格限制,仅对两组合并用药数量进行对比以确认治疗是否均衡。因此,本研究两种治疗方案的疗效可能与实际情况有所出入,治疗成本也受合并用药影响而有所波动。(4)收集临床研究成本信息时,仅收集患者住院期间总治疗费用,未收集如检查费、化验费、床位费等单项费用明细,且本研究在进行成本分析时,检查/化验费等参考的是2018年《中国卫生和计划生育统计年鉴》数据,与临床试验的实际情况存在一定差异。(5)本研究仅收集大动脉粥样硬化性IS患者治疗14d的成本信息和随访至第28天的健康改善情况,缺少长期随访资料,故相关的长期药物经济学研究还有待开展。

综上,对于大动脉粥样硬化性IS的治疗,银杏内酯+阿司匹林的方案与丁苯酞+阿司匹林方案在改善患者28d的临床疗效和安全性方面效果相当,但前者改善患者神经功能缺损的短期效果更优,短期经济性更佳。本研究结果可为临床药物治疗和医药决策提供一定参考,但仍需设计并开展更为严格的银杏内酯注射液对比丁苯酞注射液疗效和安全性的随机对照试验或真实世

界研究进一步验证。

参考文献

- [1] AHO K, HARMSEN P, HATANO S, et al. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study[J]. *Bull World Health Organ*, 1980, 58(1): 113-130.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等.《中国脑卒中防治报告2017》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(11): 611-617.
- [3] 张方, 谢敬敏. 脑卒中经济性评价研究进展[J]. *中国药物经济学*, 2010(2): 26-36.
- [4] ZHOU M, WANG H, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 cases in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 251-272.
- [5] WANG WZ, JIANG B, SUN HX, et al. prevalence, incidence and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [6] 陈明友. 急性脑梗死患者血清胱抑素C、同型半胱氨酸及血脂水平的变化[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(3): 181-182.
- [7] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南2017[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [9] 廖祥明, 肖小六, 钟振洲, 等. 银杏内酯注射液对急性缺血性脑卒中的临床疗效及其神经功能保护作用[J]. *中成药*, 2018, 40(12): 2815-2817.
- [10] DONG Q. Ginkgolide in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (GISAA): a randomized, double-blinded, multicenter, placebo-controlled study [J]. *Br Heart J*, 2019, 2(1): 119-124.
- [11] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. *中国医学前沿杂志*, 2010, 4(2): 50-59.
- [12] WANG YJ, WANG YL, ZHAO XQ, et al. clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19.
- [13] BHATT LK, ADDEPALLI V. Potentiation of aspirin-induced cerebroprotection by minocycline: a therapeutic approach to attenuate exacerbation of transient focal cerebral ischaemia[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(1): 25-34.
- [14] WARDLAW JM, SANDERCOCK PA, WARLOW CP, et al. Trials of thrombolysis in acute ischemic stroke: does the choice of primary outcome measure really matter? [J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1133-1135.
- [15] YAGHI S, WILLEY JZ, ANDREWS H, et al. The itemized NIHSS scores are associated with discharge disposition in patients with minor stroke[J]. *Neurohospitalist*, 2016, 6(3): 102-106.
- [16] 全国第四届脑血管病学术会议委员会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准: 1995[J]. *中华神经科杂志*, 1996(6): 62-64.
- [17] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读[M]. 2015年版. 北京: 科学出版社, 2015: 94-101, 161-166.
- [18] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 115.
- [19] 江启蓉, 黄毅岚, 薛莉. 2种用药方案治疗心绞痛的最小成本分析[J]. *中国药房*, 2009, 20(2): 93-94.
- [20] 王炎强, 孙绍洋, 张炳俊, 等. 大动脉粥样硬化性首发急性缺血性卒中的危险因素与分布特点[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(4): 222-227.
- [21] 贺莉花, 马宝情. 丁苯酞软胶囊联合阿司匹林应用于急性脑梗塞治疗中的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(21): 30-31.
- [22] 谭亮. 阿司匹林联合丁苯酞软胶囊治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(30): 40.
- [23] 雷建明, 钟雪花, 华国操, 等. 银杏内酯注射液联合阿司匹林治疗缺血性脑卒中的临床观察[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(3): 234-236.
- [24] 杨彩平, 柴利卓, 韩杰, 等. 银杏内酯注射液联合阿司匹林、氯吡格雷三联法治疗脑梗死急性期疗效观察[J]. *河北中医*, 2018, 40(3): 383-386.
- [25] 徐露, 黄彦. 百裕银杏内酯注射液抑制家兔血小板聚集作用的实验研究[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(4): 638-639, 643.
- [26] 廖杰, 段秋华. 银杏内酯B: 来自古老植物的血小板活化因子拮抗剂[J]. *大学化学*, 2010, 25(S1): 114-117.
- [27] 李淑琴, 朱嘉宝, 武宇洲. 银杏叶提取物防治心脑血管疾病的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(1): 76-81.
- [28] WONG KS, CHEN C, FU J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blind-endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497.

(收稿日期: 2020-03-22 修回日期: 2020-08-08)

(编辑: 孙 冰)