

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.03.027

依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性和安全性系统评价*

张竞文^{1,2}, 陈 頔¹, 赵紫楠¹, 宋茵茵^{1,2}, 金鹏飞^{1Δ}

(1. 北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室<北京医院>, 北京 100730; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191)

摘要:目的 系统评价依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性与安全性。方法 采用计算机系统检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, ClinicalTrials 数据库, 以及中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库中关于依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的临床随机对照试验文献。检索时限为自建库起至 2020 年 12 月。由 2 名研究者独立筛选文献、并提取资料, 采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 版中的偏倚风险评估工具评估纳入研究的质量, 采用 RevMan 5.3 软件绘制风险偏倚图和进行 Meta 分析。结果 共纳入 20 项研究, 包括 1 629 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组药物相比, 依达拉奉可以提高患者的总有效率[OR = 3.75, 95%CI(2.49, 5.64), $P < 0.000\ 01$], 改善神经功能缺损[MD = -4.18, 95%CI(-5.61, 2.75), $P < 0.000\ 01$], 提高患者日常生活能力[MD = 12.24, 95%CI(8.91, 15.57), $P < 0.05$], 改善血清学指标白细胞介素 6 水平[MD = -1.05, 95%CI(-1.63, 0.48), $P < 0.05$]。两组不良反应发生率无显著差异[OR = 1.53, 95%CI(0.97, 2.42), $P > 0.05$]。结论 依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性与安全性均较好, 但受纳入研究数量和质量限制, 仍需大样本、高质量、多中心的随机对照试验进一步验证。

关键词:依达拉奉; 急性缺血性脑卒中; 糖尿病; 系统评价; 有效性; 安全性

中图分类号: R969.4; R972

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)03-0108-07

Efficacy and Safety of Edaravone in the Treatment of Diabetes Mellitus Complicated with Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review

ZHANG Jingwen^{1,2}, CHEN Di¹, ZHAO Zinan¹, SONG Yinyin^{1,2}, JIN Pengfei¹

(1. Department of Pharmaceutical Science, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science · Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application <Beijing Hospital>, Beijing, China 100730;

2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing, China 100191)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of edaravone in the treatment of diabetes mellitus (DM) complicated with acute ischemic stroke. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) related to edaravone in the treatment of DM complicated with acute ischemic stroke in the PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, CBM and WanFang databases were systematically searched from inception to December 2020. Two researchers independently screened the studies and extracted data. The quality of the included studies was assessed by the bias risk assessment tool provided by the Cochrane Reviews' Handbook 5.1.0. The risk of bias graph and the Meta-analysis were performed by the RevMan 5.3 software. **Results** A total of 20 studies involving 1 629 patients were included. Meta-analysis results showed that compared with the drugs in the control group, edaravone could improve the total effective rate [OR = 3.75, 95%CI(2.49, 5.64), $P < 0.000\ 01$], improve neurological function deficits [MD = -4.18, 95%CI(-5.61, 2.75), $P < 0.000\ 01$], improve ability of daily living [MD = 12.24, 95%CI(8.91, 15.57), $P < 0.05$], and improve serological index interleukin-6(IL-6) level [MD = -1.05, 95%CI(-1.63, 0.48), $P < 0.05$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [OR = 1.53, 95%CI(0.97, 2.42), $P > 0.05$]. **Conclusion** Edaravone is effective and safe in the treatment of DM complicated with acute ischemic stroke. Due to the limitation of the number and quality of included studies, the above conclusion still needs to be further verified by large sample, high-quality and multi-center RCTs.

Key words: edaravone; acute ischemic stroke; diabetes mellitus; systematic review; efficacy; safety

卒中以高突发性、高发病率、高致死率和高复发率为主要特征, 目前是全球第二大死亡原因, 仅次于缺血性心脏病^[1]。根据全球疾病负担工作组统计, 卒中是导致全球伤残调整寿命年的第二大常见病因^[2]。我国卒中

发生的终生风险高达 39.3%, 远超世界平均水平。60%~70% 的缺血性脑卒中患者存在糖代谢异常或糖尿病, 我国缺血性脑卒中住院患者糖尿病的患病率高达 45.8%。有研究显示, 缺血性脑卒中患者甘油三酯-

*基金项目: 国家药典委员会药品标准制订研究课题[CHP-LC-2019001]; 中国卒中学会脑血管病全程管理项目——启航基金。

第一作者: 张竞文, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为医院药学, (电子信箱)jingwen@bjmu.edu.cn。

Δ通信作者: 金鹏飞, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为医院药学和药物分析, (电话)010-85133620(电子信箱)j790101@163.com。

葡萄糖(TyG)指数与卒中复发、全因死亡率和神经系统功能恶化的风险成正相关^[3]。中国脑卒中住院患者合并糖代谢异常及其预后的前瞻性研究(ACROSS - China)结果显示,糖尿病前期是缺血性脑卒中患者发病1年内发生死亡的独立危险因素^[4]。依达拉奉是一种非特异性抗氧化剂,分子量低,具有脂溶性,可跨越血脑屏障,清除自由基,抑制脂质过氧化,抑制脑细胞和神经细胞的氧化损伤,对细胞凋亡、坏死、水肿和炎性细胞因子具有保护作用^[5]。于2001年在日本上市,目前已成为日本急性缺血性脑卒中的标准治疗药物。研究发现,依达拉奉可通过抑制糖尿病模型动物的胰岛炎症,增加细胞增殖及减少细胞凋亡,从而减轻高血糖诱导的人真皮微血管内皮细胞功能障碍^[6-7];还可通过减少糖尿病合并脑卒中模型大鼠脑梗死和脑水肿的体积、抑制内质网应激等方式进一步改善神经功能缺陷^[8]。本研究采用Meta分析法对依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的随机对照试验(RCT)的研究进行系统评价,为临床治疗提供循证证据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

研究类型:RCT;中文或英文。

研究对象:符合研究当年最新版《中国急性缺血性卒中诊治指南》诊断标准或全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,经头颅CT或MRI检查证实存在梗死灶,临床诊断为急性脑梗死;符合世界卫生组织(WHO)脑卒中诊断标准;符合1999年WHO制订的糖尿病诊断标准,并确诊为2型糖尿病;性别、年龄不限,发病时间不限。

干预措施:对照组采用不含依达拉奉的其他给药方案,包括安慰剂或另一种神经保护剂。试验组在对照组基础上加用依达拉奉,不限厂家、用法用量。若使用了其他药物,两组患者的用药应相同。

结局指标:a. 根据1995年全国第四届脑血管病会议制订的神经功能缺损程度评分标准评估总有效率,有效率(%) = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总人数 × 100%;b. 采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分评估神经功能缺损程度;c. 日常生活能力评定量表(ADL)评分;d. 血清中可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素6(IL-6)水平;e. 安全性结局指标为治疗期间不良反应的发生情况。

1.1.2 排除标准

重复数据;数据不完整或无法获得全文;文章质量低,描述模糊,前后矛盾;结局指标不符,采用其他评分

标准或评分量表;试验组在对照组基础上加用了除依达拉奉的其他药物。

1.2 检索策略

采用计算机系统检索PubMed, Embase, The Cochrane Library, ClinicalTrials 数据库, 以及中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库。检索时限为自建库起至2020年12月,手工检索相关系统综述、Meta分析中纳入的研究。中文检索主题词为“依达拉奉”“脑卒中”“脑梗死”“脑梗塞”“中风”“糖尿病”,英文检索词为“edaravone”“cerebral infarction”“stroke”“cerebral thrombosis”“Diabetes Mellitus”“T2DM”。

1.3 文献筛选与信息提取

由2名研究者独立阅读题目和摘要进行初筛,排除明显与本研究无关的文献。阅读全文,根据纳排标准筛选文献,确定纳入的研究后,采用统一的数据提取表对研究的基本资料进行提取。如存在分歧则需通过讨论或必要时参考第3名研究者的意见决定。提取内容包括作者、发表年份、研究对象例数、年龄、性别、干预措施、对照措施、疗程、发病时间、结局指标等。

1.4 纳入研究质量评价

由2名研究者独立评价质量,必要时通过讨论或参考第3名研究者的意见决定。研究的质量评价标准参考Cochrane系统评价手册5.1.0版中的偏倚风险评估工具。评价指标:随机序列的产生是否随机;是否隐藏了分配方案;实施者与患者是否采用盲法;结局评估中是否采用盲法;数据是否完整,是否成比例失访;是否有选择性报道偏倚;其他偏倚。采用Rev Man 5.3软件绘制风险偏倚图。

1.5 统计学处理

采用Rev Man 5.3统计学软件分析。采用 I^2 检验进行异质性评价,检验水准为 $\alpha = 0.1$ 。若各研究间无统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),则采用固定效应模型分析;若各研究间有统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI)表示;计量资料采用标准化均数差(SMD)表示,各效应量均提供95%CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。必要时,可根据临床异质性来源做亚组分析或敏感性分析。对于纳入研究在10篇以上的分组,绘制倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索获得文献918篇,根据纳排标准最终共纳入20篇文献,其中19篇^[9-21,23-28]为中文文献,1篇^[22]为英文文献。文献筛选流程及结果见图1。

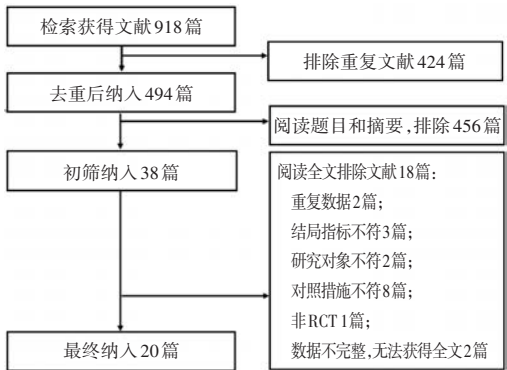


图1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Flow chart and results of literature screening

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入1 629例患者,依达拉奉治疗时间除1篇^[19]未提及外,其余均为14 d。对照组给药方案分为:①常规治疗(桂哌齐特针、奥扎格雷纳针、脱水剂、脑细胞保护剂);②丹参川芎嗪注射液400 mg/d、丁苯酞注射液每12 h 100 mL;③血塞通注射液400 mg,每日1次;④为奥扎格雷钠80 mg,每日2次;⑤ α -硫辛酸注射液600 mg,每日1次;⑥银杏达莫25 mL,每日1次。试验组患者在对照组治疗基础上加用依达拉奉,每次30 mg,每日1次

或2次。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 质量评价

20项研究中,仅10项^[10,13,16,19-22,24,26,28]使用了随机数字表法,其余研究仅标有“随机”字样;分配隐藏仅见于1项研究^[22]中;只有2项研究^[12,22]使用了盲法;18项研究^[9-25,27]的结局指标数据完整且可提取;所有研究均无选择性报告。偏倚风险分析见图2。

2.4 Meta分析结果

总有效率:有11项研究^[9,12-13,15-21,25]报道了总有效率。异质性分析结果显示无异质性($P=0.85, I^2=0$),故采用固定效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组总有效率显著高于对照组 $[OR=3.75, 95\%CI(2.49, 5.64), P<0.000\ 01]$ 。详见图3。

神经功能缺损评分:有12项研究^[9-12,14-18,20,22,25]报道了NIHSS评分。异质性分析结果显示,异质性($P<0.000\ 01, I^2=99\%$),故采用随机效应模型分析。Meta分析结果显示,试验组NIHSS评分变化显著大于对照组 $[MD=-4.18, 95\%CI(-5.61, -2.75), P<0.000\ 01]$ 。详见图4。

日常生活能力评分:有14项研究^[9,11-12,14-18,21-22,25-28]

表1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of the included studies

研究	病例数		年龄($\bar{X} \pm s$,岁)		性别(男/女,例)		发病时间	疗程(d)	干预措施		结局指标
	T	C	T	C	T	C			T	C	
杨娟 2020 ^[9]	35	35	66.09 $\pm$ 9.50	64.74 $\pm$ 7.12	24/11	23/12	48 h	14	②		abce
李楠 2020 ^[10]	45	45	61.2 $\pm$ 2.3	61.3 $\pm$ 2.4	22/23	24/21	72 h	14	③		be
赵春节 2019 ^[11]	45	45	N/A	N/A	N/A	23/22	N/A	14	*	④	bc
李子杰 2019 ^[12]	52	52	65.87 $\pm$ 2.37	66.12 $\pm$ 2.45	30/22	31/21	N/A	14		④	abce
郭均涛 2019 ^[13]	46	46	N/A	N/A	25/21	26/20	N/A	14	*	⑤	a
张莹 2018 ^[14]	35	35	61 $\pm$ 8	61 $\pm$ 8	17/18	16/19	2~20年	14	*	①	abcde
余莉 2018 ^[15]	46	46	61.2 $\pm$ 1.0	60.4 $\pm$ 1.3	27/19	25/21	N/A	14		①	abc
刘永前 2018 ^[16]	83	83	N/A	N/A	N/A	N/A	2~6个月	14		②	abe
董丹 2018 ^[17]	52	52	N/A	N/A	N/A	N/A	2~6个月	14		②	abe
陈少媚 2018 ^[18]	46	46	N/A	N/A	28/18	26/20	3~28 h	14		③	abc
曲颖 2017 ^[19]	30	30	65.24 $\pm$ 4.82	65.19 $\pm$ 4.45	19/11	20/10	N/A	N/A		④	ace
刘燕 2017 ^[20]	43	43	68.23 $\pm$ 5.21	68.67 $\pm$ 5.43	27/16	26/17	N/A	14		③	ab
荆瑞娟 2017 ^[21]	25	25	53.18 $\pm$ 1.73	53.35 $\pm$ 1.68	13/12	15/10	N/A	14		①	ac
ZHENG 2016 ^[22]	35	30	59.8 $\pm$ 9.5	63.4 $\pm$ 11.2	20/15	16/14	N/A	14		①	bce
王春花 2014 ^[23]	30	30	63 $\pm$ 8	61 $\pm$ 8	15/15	14/16	2~20年	14	*	①	d
李萍 2014 ^[24]	21	21	56.6 $\pm$ 6.1	57.2 $\pm$ 6.9	13/8	12/9	48 h	14	*	①	c
刘勇 2012 ^[25]	41	41	N/A	N/A	N/A	N/A	48 h	14		⑥	abce
王怀敏 2011 ^[26]	40	40	62.3 $\pm$ 11.8	63.9 $\pm$ 11.6	18/22	19/21	N/A	14		②	ce
孙石磊 2010 ^[27]	32	32	N/A	N/A	N/A	N/A	48 h	14		①	ce
朱敏初 2008 ^[28]	35	35	N/A	N/A	16/19	17/18	N/A	14		②	ce

注:T为试验组,C为对照组;N/A为未提及;*为依达拉奉每次30 mg,每日1次,其余为依达拉奉每次30 mg,每日2次。

Note:T=test group,C=control group;N/A=not applicable;* refers to the dosage of edaravone is 30 mg each time,once a day,and the rest refers to the dosage of edaravone is 30 mg each time,twice a day.

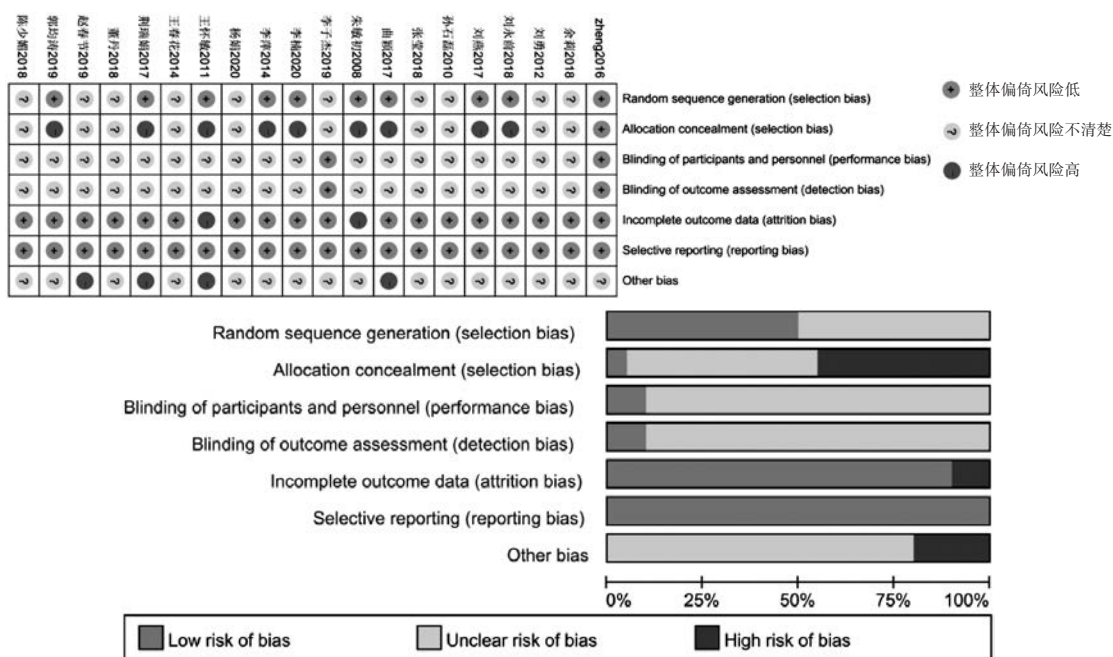


Fig. 2 Bias risk of all the studies and the included studies

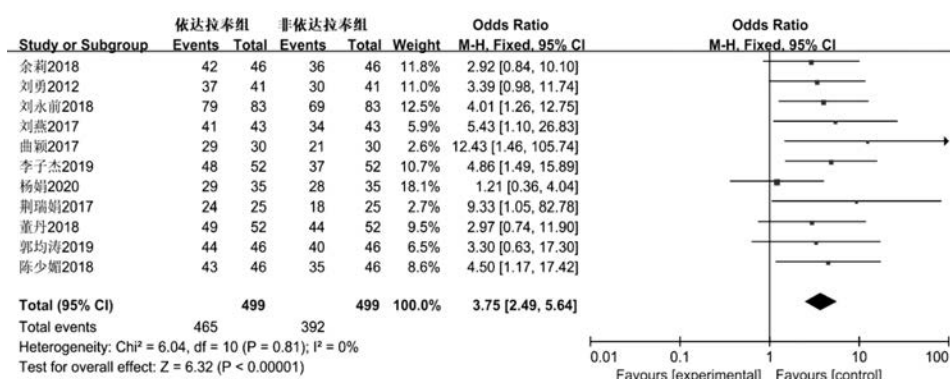


Fig.3 Forest plot of Meta – analysis: Comparison of total effective rate between the two groups

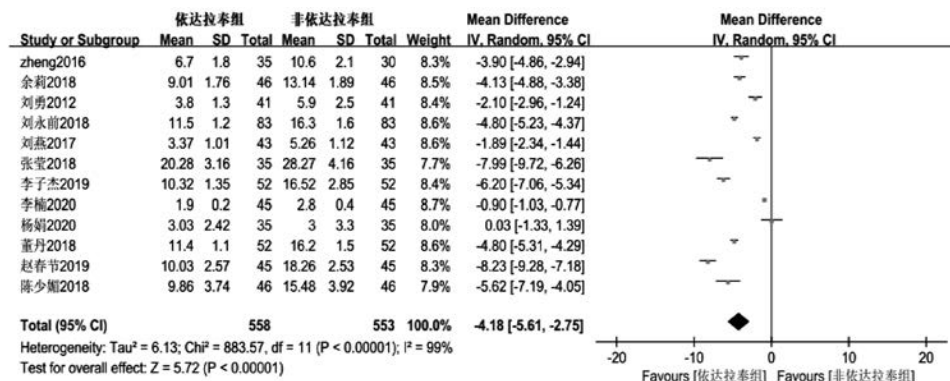


Fig. 4 Forest plot of Meta – analysis: Comparison of NIHSS score between the two groups

IL-6水平,试验组和对照组均纳入65例。异质性分析结果显示不存在异质性(sICAM-1: $P=0.92, I^2=0$; IL-6: $P=0.861, I^2=0$),故均采用固定效应模型分析。Meta分析结果见表2。

安全性:有10项研究提及不良反应,其中1项研究^[8]明确表明试验组无不良反应发生,9项研究^[12,14,16,18-19,25-28]明确说明了试验组和对照组发生不良反应患者的例数。试验组和对照组患者各400例,其中试验组发生不良反应51例,对照组发生不良反应35例。异质性分析结果显示,无异质性($P=0.84, I^2=0$),故采用固定效应模型分析。Meta分析结果见表2。

2.5 发表偏倚

对临床总有效率指标绘制倒漏斗图,观察其对称性。结果漏斗图不对称,提示纳入该组的研究可能存在发表偏倚。详见图5。

2.6 异质性分析

本研究中,NIHSS评分和ADL评分的研究间异质性较高($P>50%$)。由于纳入了不同给药方案的原始研

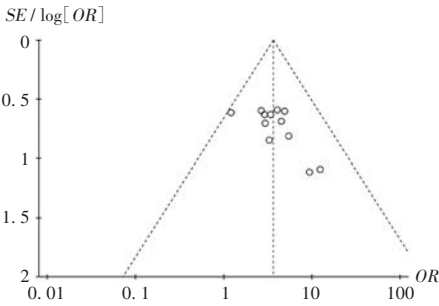


图5 临床总有效率倒漏斗图

Fig. 5 Inverted funnel chart of clinical total effective rate

究,推测合并用药可能是导致本研究异质性过高的原因。根据对照组基础治疗方案进行亚组分析,结果见图6至图7。各亚组内仍存在一定异质性,说明基础治疗方案的不同并非本研究的异质性来源。各亚组分析结果

表2 两组日常生活能力评分、血清指标、安全指标的Meta分析结果

Tab. 2 Meta-analysis results of ADL scores, serological indexes and safety indexes in the two groups

结局指标	纳入研究数	病例数		异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		试验组	对照组	P值	I ² (%)		MD / OR(95%CI)	P值
ADL评分	14 ^[9,11-12,14-18,21-22,25-28]	518	513	<0.01	94	随机	12.24(8.91,15.57)	<0.05
sICAM-1水平	2 ^[14,23]	65	65	0.92	0	固定	-7.45(-17.70,2.80)	0.15
IL-6水平	2 ^[14,23]	65	65	0.86	0	固定	-1.05(-1.63,-0.48)	<0.05
不良反应发生率	9 ^[12,14,16,18-19,25-28]	400	400	0.84	0	固定	1.53(0.97,2.42)	0.07

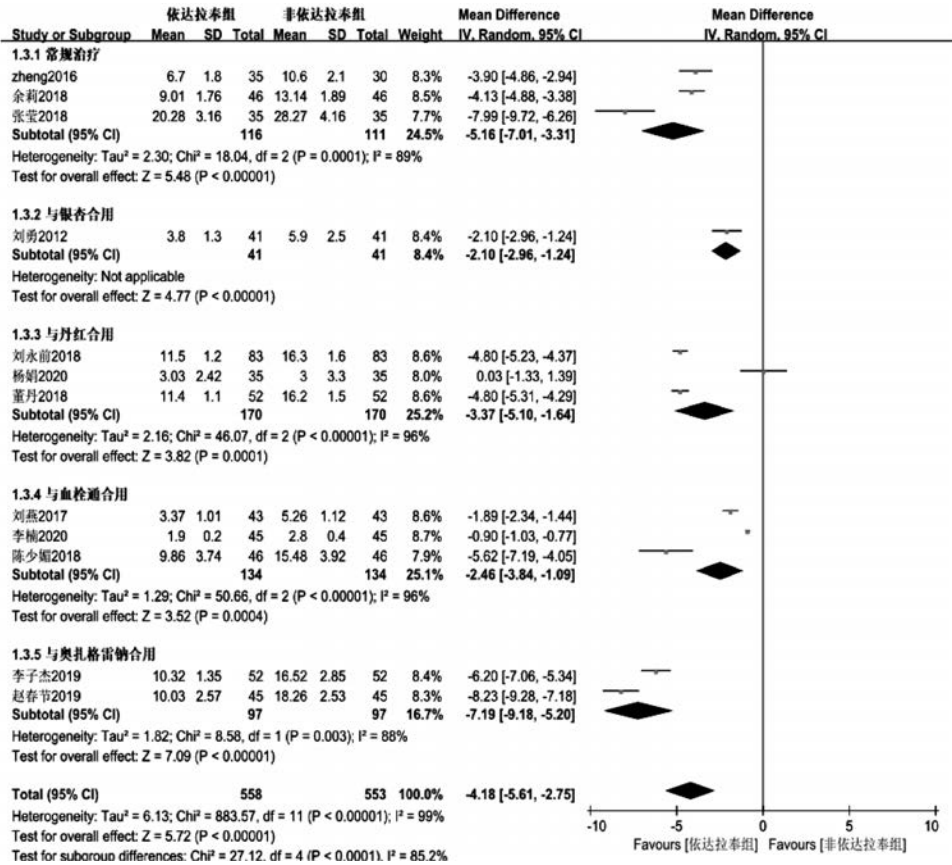


图6 两组神经功能缺损评分亚组分析森林图

Fig. 6 Forest plot of subgroup analysis: Comparison of NIHSS score between the two groups

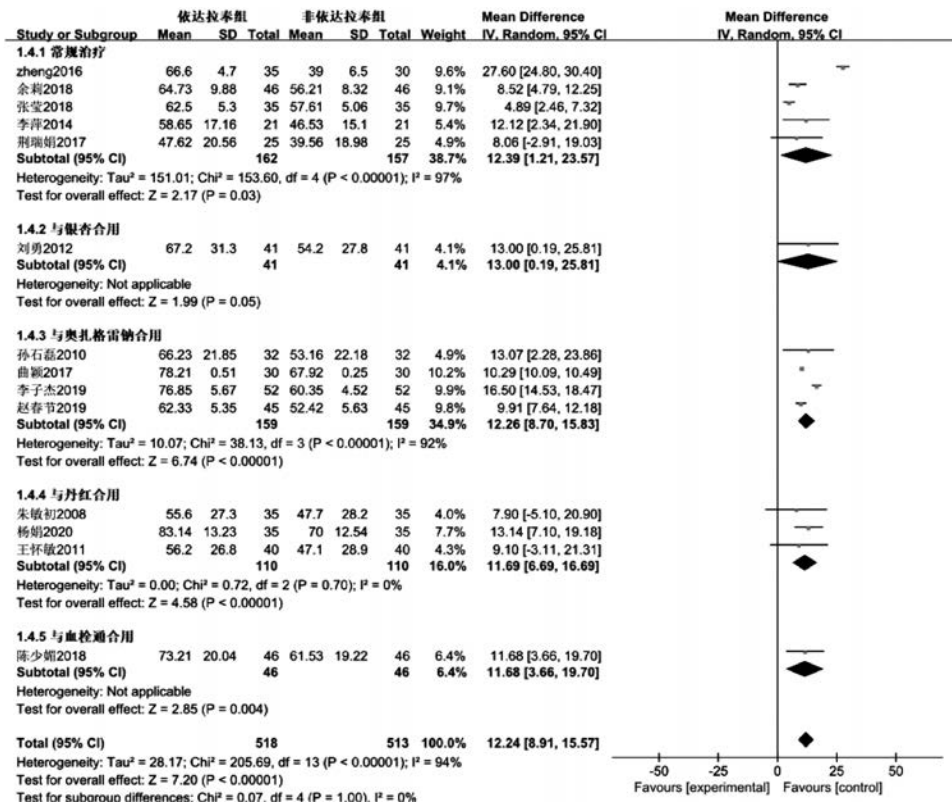


图7 两组日常生活能力评分亚组分析森林图

Fig. 7 Forest plot of subgroup analysis: Comparison of ADL score between the two groups

提示,依达拉奉可以改善患者的NIHSS和ADL评分,但均无明显差异,提示是否加用血栓通注射液、银杏内酯注射液等对结果无显著影响。进行敏感性分析,以进一步寻找异质性来源,评价异质性研究对结果的影响。逐一剔除各项研究后,异质性未明显降低,同时未发现结果逆转,说明结果可靠。

3 讨论

对于糖尿病合并急性缺血性脑卒中,目前并无针对性的治疗药物推荐与建议的系统评价,本研究中重点探讨了依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性与安全性,可为依达拉奉在糖尿病合并急性缺血性脑卒中治疗中的应用提供参考。

BARTHELIS等^[29]研究发现,脑卒中患者白细胞介素1 α (IL-1 α)、黏附分子sICAM-1和趋化因子单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)等表达水平的改变,破坏血脑屏障导致血管源性水肿、促进中性粒细胞黏附血管内皮,并浸润到损伤部位,增加脑梗死面积,抑制脑卒中恢复。糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者的sICAM-1等促炎细胞因子水平明显更高。依达拉奉属强效氧自由基清除剂,在减轻中性粒细胞浸润和细胞膜脂质过氧化连锁反应的同时,还可直接抑制脂质自由基生成^[30]。因此,依达拉奉可通过抑制早期转录因子调控,参与早期免疫反应和炎性反应各阶段因子的表达,以达到调节促炎细胞因子表达的目的,从而改善糖尿病

合并急性缺血性脑卒中患者的病情。

本Meta分析结果显示,试验组总有效率、NIHSS评分、ADL评分及血液流变学指标均显著优于对照组;两组不良反应发生率无显著差异。提示依达拉奉能改善糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者的神经功能,提高了日常生活活动能力,改善了血液循环,且安全性较高。

本研究结果显示,纳入的20项研究中,共12项研究报道了NIHSS评分,14项研究报道了ADL评分,各项研究中患者初始NIHSS评分及ADL评分相差较大,可能导致其异质性过大。进一步分析发现,异质性来源于赵春节^[11]、郭均涛等^[13]的研究,试验组依达拉奉注射液剂用法用量为每次30 mg,每日1次;而其他研究中试验组为每次30 mg,每日2次。同时,各项研究中所用依达拉奉注射液厂家不同,也可能导致异质性过大。

对于依达拉奉在糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者中的使用,既往并无相关循证证据,本研究中首次对依达拉奉在糖尿病合并急性缺血性脑卒中患者中的有效性与安全性进行了系统评价。同时,排除了使用不同总有效率评判标准和使用其他量表评价患者的神经功能缺损情况的研究,在一定程度上增加了结果的可靠性。另外,由于临床脑卒中患者大多同时使用多种药物,故本研究中比较了单用依达拉奉和联合用药的疗效,为临床用药提供了参考。本研究中NIHSS评分和ADL评分的研究间异质性较高,但对其进行亚组分析

和敏感性分析发现结果无明显差异,表明结果稳定。

本研究的局限性:1)所纳入研究仅1篇为英文文献,其余19篇均为中文文献,20项研究的研究人群均为中国人,具有一定局限性。2)纳入文献质量不高,仅10项使用了随机数字表法,其余研究仅标有“随机”字样,仅有2项使用了盲法。3)存在一定异质性,但亚组分析与敏感性分析结果均稳定。4)纳入文献样本量较小,且多为单中心研究。还需要更多的多中心、大样本和高质量的临床随机、双盲、对照研究对依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性和安全性加以验证。

综上所述,依达拉奉治疗糖尿病合并急性缺血性脑卒中的有效性与安全性均较好,能改善患者的神经功能,提高日常生活活动能力,改善血液循环,且安全性较高。但纳入研究的质量较低,尚需开展更多高质量、大样本的RCT予以证实。

参考文献

- [1] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990 – 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5):439 – 458.
- [2] ZHOU YM, PAN YS, YAN HY, et al. Triglyceride Glucose Index and Prognosis of Patients With Ischemic Stroke[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:456465.
- [3] 王拥军,王春雪,缪中荣. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):258 – 273.
- [4] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI – 186), on acute brain infarction. Randomized, placebo – controlled, double – blind study at multicenters[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 15(3):222 – 229.
- [5] YAMASHITA T, DEGUCHI K, NAGOTANI S, et al. Vascular protection and restorative therapy in ischemic stroke[J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(1):95 – 97.
- [6] FUKUDOME D, MATSUDA M, KAWASAKI T, et al. The radical scavenger edaravone counteracts diabetes in multiple low – dose streptozotocin – treated mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(1):164 – 169.
- [7] DONG JY, TAKAMI Y, TANAKA H, et al. Protective effects of a free radical scavenger, MCI – 186, on high – glucose – induced dysfunction of human dermal microvascular endothelial cells[J]. *Wound Repair Regen*, 2004, 12(6):607 – 612.
- [8] SRINIVASAN K, SHARMA SS. Edaravone offers neuroprotection in a diabetic stroke model via inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(2):133 – 140.
- [9] 杨娟,成熟,康煜,等. 2型糖尿病患者脑梗死急性期应用丁苯酞、依达拉奉的临床疗效比较[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(8):473 – 475.
- [10] 李楠,李海婷. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死合并糖尿病的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(20):4283 – 4285.
- [11] 赵春节. 奥扎格雷钠、依达拉奉联合治疗2型糖尿病并发急性脑梗死的临床分析[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, 15(3):36 – 37.
- [12] 李子杰. 依达拉奉、奥扎格雷钠联合治疗2型糖尿病并发急性脑梗死的效果研究[J]. *健康大视野*, 2019(5):42.
- [13] 郭均涛,周红梅,梅正福. 依达拉奉联合 α -硫辛酸对2型糖尿病合并急性脑梗死患者疗效及糖代谢、血清簇集蛋白、TXB2 / PGF1 α 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(6):607 – 611.
- [14] 张莹,吕巧云,赵慧芳,等. 依达拉奉治疗2型糖尿病合并脑梗死临床研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(13):49 – 51.
- [15] 余莉. 依达拉奉治疗糖尿病合并急性脑梗死疗效分析[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(5):83 – 84.
- [16] 刘永前. 依达拉奉联合丹红注射液治疗糖尿病并发脑梗死的效果观察[J]. *临床医学*, 2018, 38(8):84 – 86.
- [17] 董丹,李佳佳,尚宜星,等. 丹红注射液辅助西药对糖尿病合并脑梗死患者血管内皮功能的影响及疗效研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3):712 – 715.
- [18] 陈少媚,黄中权,邹爱玲. 依达拉奉联合血栓通治疗糖尿病并发脑梗死患者的临床效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(14):25 – 26.
- [19] 曲颖,王有芳. 依达拉奉、奥扎格雷钠联合治疗2型糖尿病并发急性脑梗死的效果分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(27):86 – 87.
- [20] 刘燕. 依达拉奉联合血栓通治疗糖尿病并发脑梗死的临床研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(38):7473 – 7474.
- [21] 荆瑞娟. 依达拉奉治疗糖尿病并发脑梗死疗效分析[J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(10):85 – 86.
- [22] ZHENG J, CHEN X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients[J]. *Ir J Med Sci*, 2016, 185(4):819 – 824.
- [23] 王春花,杨爱格,郭玉卿,等. 依达拉奉对2型糖尿病合并脑梗死患者血清中sICAM – 1和IL – 6水平的影响[J]. *河北医药*, 2014, 36(4):561 – 562.
- [24] 李萍. 依达拉奉治疗糖尿病合并急性脑梗死42例的疗效观察[J]. *糖尿病新世界*, 2014, 34(11):1.
- [25] 刘勇,祁巧. 依达拉奉治疗糖尿病合并急性脑梗死临床效果分析[J]. *中外医疗*, 2012, 31(7):83.
- [26] 王怀敏,张聚澜,杨伟,等. 依达拉奉治疗急性脑梗死合并糖尿病的疗效研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(5):745 – 746.
- [27] 孙石磊,陈晨. 依达拉奉治疗老年糖尿病患者急性脑梗死临床观察[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(9):59 – 60.
- [28] 朱敏初,黄俊军. 依达拉奉治疗急性脑梗死合并糖尿病的疗效观察[J]. *心脑血管病防治*, 2008, 8(5):324 – 326.
- [29] BARTHELS D, DAS H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4):165260.
- [30] 武莉芳,屈亚云,陈云飞. 术中应用依达拉奉对非小细胞肺癌患者围术期氧化应激及炎症因子水平的影响[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2020, 36(4):6 – 10.

(收稿日期:2021 – 06 – 04;修回日期:2021 – 08 – 12)