

单唾液酸四己糖神经节苷脂与胞二磷胆碱对中度新生儿缺血缺氧性脑病的干预效果比较

者桂莲¹, 张靖¹, 霍志艳¹, 张琪¹, 刘苗¹, 孙金侠¹, 连喜院^{2*}

(1. 陕西省靖边县人民医院 新生儿科, 陕西 靖边 718500; 2. 平凉市人民医院 新生儿科, 甘肃 平凉 744000)

【摘要】目的: 比较单唾液酸四己糖神经节苷脂与胞二磷胆碱治疗中度新生儿缺血缺氧性脑病的疗效。**方法:** 将2014年7月至2016年1月收治的148例中度缺血缺氧性脑病患儿随机分为A、B两组, 每组74例, 两组患儿均在常规治疗基础上分别给予单唾液酸四己糖神经节苷脂和胞二磷胆碱治疗, 比较两组患儿评价两组患儿治疗后意识、肌张力及原始反射恢复时间的差异, 记录两组患儿治疗7d NBNA评分、血清标志物浓度变化, 判定临床疗效差异。**结果:** A组患儿治疗后意识恢复(2.82 ± 0.52 vs 3.44 ± 0.85) d、肌张力恢复(4.43 ± 1.75 vs 5.35 ± 1.45) d、原始反射恢复时间(4.12 ± 1.09 vs 4.90 ± 1.15) d及脑水肿消退时间(3.15 ± 0.73 vs 3.85 ± 0.93) d均明显早于B组患儿($P < 0.05$); A组患儿治疗7d NBNA评分提高数值高于B组(6.4 ± 1.5 vs 4.7 ± 1.0 , $P < 0.05$), 血清TNF- α (69.5 ± 13.8 vs 54.5 ± 10.5) pg · mL⁻¹、IL-6 (49.7 ± 9.5 vs 41.8 ± 7.9) pg · mL⁻¹、CRP (29.9 ± 6.2 vs 25.6 ± 5.6) mg · L⁻¹、NES (10.5 ± 3.9 vs 7.8 ± 3.1) μ g · L⁻¹下降数值均高于B组($P < 0.05$); A组治疗7d总有效率高于B组(93.2% vs 81.1%, $P < 0.05$)。治疗后两组病死率(1.4% vs 2.7%)、后遗症发生率(2.7% vs 8.1%)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠可辅助降低缺血缺氧性脑病新生儿炎症反应水平, 改善临床症状体征, 早期疗效优于胞二磷胆碱。

【关键词】 新生儿; 缺血缺氧性脑病; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠; 胞二磷胆碱

【中图分类号】 R985

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0081-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.020

Comparison of the efficacy of monosialotetrahexosyl ganglioside versus cytidine diphosphate in treatment of moderate neonatal hypoxic ischemic encephalopathy

ZHE Gui-lian¹, ZHANG Jin¹, HUO Zhi-yan¹, ZHANG Qi¹, LIU Miao¹, SUN Jin-xia¹, LIAN Xi-yuan^{2*}

(1. Department of Neonatal, Jingbian People's Hospital, Shaanxi Jingbian 718500, China; 2. Department of Neonatal, Pingliang People's Hospital, Gansu Pingliang 744000, China)

【Abstract】 Objective: To compare monosialotetrahexosyl ganglioside versus cytidine diphosphate in treatment of moderate neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). **Methods:** Totally 148 cases who were hospitalized from July 2014 to January 2016 were randomly divided into group A and B, each group with 74 cases, for whom monosialotetrahexosyl ganglioside or cytidine diphosphate treatment was given respectively based on conventional treatment. The recovery time of consciousness, muscle tension and primitive reflex after treatment were compared. Change of NBNA score, concentrations of serum markers and clinical efficacies after 7d of treatment were noted and determined. **Results:** After the treatment, the children in group A had earlier recovery time of consciousness (2.82 ± 0.52 vs 3.44 ± 0.85) days, muscle tension (4.43 ± 1.75 vs 5.35 ± 1.45) days, primitive reflex (4.12 ± 1.09 vs 4.90 ± 1.15) days and brain edema regression time (3.15 ± 0.73 vs 3.85 ± 0.93) days than group B patients ($P < 0.05$). Group A had larger NBNA increase after treatment for 7d than group B (6.4 ± 1.5 vs 4.7 ± 1.0 , $P < 0.05$), and greater decrease of serum TNF- α

[收稿日期] 2018-02-26

[基金项目] 甘肃省高等学校科学研究项目 (2015B-138)

[作者简介] 者桂莲, 女, 大学本科, 副主任医师; 研究方向: 小儿内科; E-mail: zgztbg72gl@163.com

[通讯作者] *连喜院, 男, 大学本科, 副主任医师; 研究方向: 儿童内科; E-mail: lxyxsek74@126.com

(69.5 ± 13.8 vs 54.5 ± 10.5) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, IL-6 (49.7 ± 9.5 vs 41.8 ± 7.9) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, CRP (29.9 ± 6.2 vs 25.6 ± 5.6) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, NES (10.5 ± 3.9 vs 7.8 ± 3.1) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ than those of group B ($P < 0.05$). The total effective rate of group A after treatment for 7d was significantly higher than group B (93.2% vs 81.3% , $P < 0.05$). The fatality rate after treatment (1.4% vs 2.7%) and incidence of sequelae (2.7% vs 8.1%) had no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** Monosialotetrahexosyl ganglioside can help reduce inflammatory reaction of the neonatal HIE and improve clinical symptoms and signs, and its early efficacy is better than cytidine diphosphate choline.

【Key words】 neonate; hypoxic ischemia encephalopathy; monosialotetrahexosyl ganglioside; cytidine diphosphate choline

新生儿缺氧缺血性脑病 (neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, NHIE) 是新生儿围生期常见疾病, 是指在围产期因胎儿脑供血供氧不足及窒息缺氧导致大脑完全或不完全性缺氧缺血并造成脑组织弥散性损害。该病以缺氧为核心, 随后导致血流动力学改变、脑细胞代谢紊乱、自由基与炎性因子损伤、神经细胞凋亡, 最终出现脑水肿、颅内出血、脑组织坏死等病理改变^[1], 严重威胁新生儿生命健康。胞二磷胆碱为传统的脑细胞激活剂, 具有改善脑循环、促进脑细胞代谢的作用, 对缺氧缺血性脑病有明显效果。单唾液酸四己糖神经节苷脂是从猪脑中提取的神经营养增强剂, 具有促进神经轴突生长和突触形成、加速神经修复、恢复神经功能的作用^[2]。本研究比较了单唾液酸四己糖神经节苷脂钠和胞二磷胆碱对中度新生儿缺血缺氧性脑病的干预效果, 结果如下。

1 对象与方法

1.1 对象

研究经医院伦理委员会批准, 入选2014年7月至2016年1月靖边人民医院 (以下简称本院) 儿科收治的148例中度NHIE患儿为研究对象。纳入标准: ①有明确的可引起胎儿宫内窘迫的异常产程, 具有胎儿宫内窘迫严重表现, 或在产程中有明显的窒息缺氧情况。②出生后1 min Apgar评分 ≤ 3 分并延续至5 min时仍 ≤ 5 分, 和 (或) 出生时脐动脉血pH ≤ 7 。③出生后24 h MRI检查证实为中度NHIE。④治疗方案获得患儿家属知情同意; ⑤签署随访协议。排除标准: 非窒息所致的颅内出血、电解质紊乱、产伤、畸形、先天性心脏病、先天性耳聋等疾病、除外遗传代谢性疾病、脑膜炎患儿, 合并感染、代谢性疾病患儿。

1.2 方法

1.2.1 抽样方法 连续纳入2014年7月至2016年1月本院儿科收治的符合上述标准的患儿然后按照

Excel产生的随机数字分为A、B两组。

1.2.2 治疗方法 两组患儿均在常规治疗基础上分别给予单唾液酸四己糖神经节苷脂和胞二磷胆碱治疗, 基础治疗: 采用苯巴比妥控制惊厥、甘露醇降低颅内压、纳洛酮控制脑干症状等常规治疗, 同时维持水电解质酸碱平衡, 保持室内外环境温度相对恒定。A组: 2 mL单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液 (2 mL: 20 mg, 齐鲁制药有限公司生产, 国药准字H20046213) 溶于50 mL 10%葡萄糖注射液静脉滴注^[1], 每天1次, 14 d为一疗程。B组: 1 mL胞二磷胆碱注射液 (2 mL: 0.25 g, 长春大正药业科技有限公司生产, 国药准字H2206208) 溶于30 mL 10%葡萄糖注射液静脉滴注^[5], 每天1次, 14 d为一疗程。

1.2.3 观察与评价指标 比较两组患儿评价两组患儿治疗后意识、肌张力、原始反射恢复时间及脑水肿消退时间差异, 记录两组患儿治疗前、治疗7 d后新生儿神经行为评分 (NBNA)、血清肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、C反应蛋白 (CRP)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 浓度变化, 评价两组治疗7 d后临床疗效, 出院后进行临床随访, 随访时间为6个月, 了解后遗症发生情况。

1.2.4 判定标准 NHIE诊断依据《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[3], 中度NHIE表现为: 新生儿出生3 d内嗜睡或浅昏迷, 肌张力减低、拥抱、吸吮反射减弱, 呼吸暂停、瞳孔缩小, 前囟张力稍高, 伴惊厥发作^[4]。疗效判定标准^[7]: 显效: 患儿意识转清, 肌张力正常, 呼吸平稳, 吸吮反射及拥抱反射引出, 惊厥停止, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 前囟张力恢复正常。有效: 患儿意识好转, 肌张力改善, 呼吸平稳, 原始反射部分引出, 惊厥减轻。无效: 上述体征无明显改善。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。脑水肿消退时间判定依据头颅CT检查结

果,发现患儿意识明显好转后,待患儿入睡后进行头颅 CT 扫描。NBNA 评分^[6]:采用新生儿 20 项行为神经评定心理量表测定,该量表分行为能力(6 项)、主动肌张力(4 项)、被动肌张力(4 项)、原始反射(3 项)和一般反射(3 项),每项评分 0~2 分,满分 40 分,35 分以下为异常,评分越高,神经功能越好。

1.2.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,血清学因子治疗前后改变量、症状恢复时间、NBNA 评分、Apgar 评分、出生体重等定量数据均经用 Kolmogorov-Smirnov 检验符合正态分布,组间上述数据比较采用 t 检验,组间患儿性别构成、总体有效率、后遗症发生率等定性数据比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收治中度 NHIEK 患儿 148 例,其男 92 例,女 56 例,胎龄 $37^{+2} \sim 40^{+5}$ 周,平均 (38.9 ± 0.95) 周,出生体重 $2\,740 \sim 3\,925$ g,平均 $(3\,306.5 \pm 482.2)$ g,1 min、5 min Apgar 评分分别为 (3.14 ± 0.62) 分、 (5.32 ± 1.08) 分。每组 74 例,两组患儿性别、胎龄、出生体重、Apgar 评分等基础特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿基础临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组 ($n=74$)	B 组 ($n=74$)	χ^2/t 值	P 值
性别[$n(\%)$]			1.034	0.309
男	49(66.2)	43(58.1)		
女	25(33.8)	31(41.9)		
胎龄(周)	38.70 ± 0.97	39.00 ± 1.02	1.833	0.069
出生体重(g)	$3\,258.30 \pm 419.50$	$3\,372.60 \pm 458.90$	1.581	0.116
Apgar 评分				
1min	3.18 ± 0.72	3.09 ± 0.59	0.832	0.407
5min	5.33 ± 1.22	5.31 ± 1.03	0.108	0.914

2.2 症状、体征恢复时间比较

A 组意识恢复时间、脑水肿消退时间、原始反射恢复时间、肌张力恢复时间均少于 B 组 (P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 NBNA 评分及血清标志物比较

治疗 7d,两组 NBNA 评分均不同程度提高,血清 TNF- α 、IL-6、CRP、NES 水平较治疗前不同程度下降。A 组 NBNA 评分及血清学标志物改善程度均优于 B 组 (P 均 < 0.05),见表 3。

表 2 两组患儿临床症状、体征恢复时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

观察指标	A 组 ($n=74$)	B 组 ($n=74$)	t 值	P 值
意识恢复时间	2.82 ± 0.52	3.44 ± 0.85	5.352	< 0.01
脑水肿消退时间	3.15 ± 0.73	3.85 ± 0.93	5.093	< 0.01
原始反射恢复时间	4.12 ± 1.09	4.90 ± 1.15	4.235	< 0.01
肌张力恢复时间	4.43 ± 1.75	5.35 ± 1.45	3.482	< 0.01

表 3 两组患儿治疗前后 NBNA 评分与血清学标志物变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	A 组	B 组	t 值	P 值
NBNA 评分				
治疗前	31.5 ± 4.8	32.7 ± 4.0	1.652	> 0.05
治疗后	38.0 ± 2.7	37.4 ± 2.9	1.303	> 0.05
差值*	6.4 ± 1.5	4.7 ± 1.0	8.112	< 0.01
TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)				
治疗前	158.1 ± 29.0	147.8 ± 23.2	2.386	< 0.05
治疗后	88.6 ± 15.7	93.5 ± 19.3	1.694	> 0.05
差值*	69.5 ± 13.8	54.5 ± 10.5	7.441	< 0.01
IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)				
治疗前	144.4 ± 30.3	139.6 ± 27.2	1.014	> 0.05
治疗后	94.7 ± 20.7	97.8 ± 18.4	0.963	> 0.05
差值*	49.7 ± 9.5	41.8 ± 7.9	5.500	< 0.01
CRP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)				
治疗前	48.5 ± 7.7	47.0 ± 6.5	1.281	> 0.05
治疗后	18.5 ± 4.1	21.3 ± 4.5	3.957	< 0.01
差值*	29.9 ± 6.2	25.6 ± 5.6	4.427	< 0.01
NES($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)				
治疗前	20.4 ± 5.7	19.1 ± 4.5	1.540	> 0.05
治疗后	9.8 ± 2.3	11.2 ± 3.3	2.994	< 0.01
差值*	10.5 ± 3.9	7.8 ± 3.1	4.662	< 0.01

注* 比较的是 NBNA 评分与血清学标志物治疗前后改变量的差异

2.4 临床疗效与后遗症比较

治疗期间两组均未见明显药物过敏等不良反应;治疗 7d,A 组总有效率(93.2%)高于 B 组(81.1%) ($\chi^2 = 4.891$, $P = 0.027$),见表 4。待治疗结束,A 组、B 组分别死亡 1 例(1.4%)、2 例

(2.7%), 两组病死率差异无统计学意义 ($P = 0.622$); 治疗出院患儿均获得至少6个月的随访, A组出现脑瘫、癫痫各1例, B组出现脑瘫2例、癫痫3例、智力发育低下1例, 两组后遗症发生率 (2.7% vs 8.1%) 差异无统计学意义 (fisher $P = 0.275$)。

表4 两组患儿治疗7d临床疗效比较 [n (%)]

疗效	A组 ($n = 74$)	B组 ($n = 74$)
显效	32 (43.2)	30 (40.5)
有效	37 (50.0)	30 (40.5)
无效	5 (6.8)	14 (18.9)
总有效	69 (93.2)	60 (81.1)

3 讨论

NHIE发生后, 脑组织有氧代谢与能量代谢受到损伤, 氧自由基生成增加, 自由基脂质过氧化物对脑细胞膜、线粒体膜、溶酶体膜等的炎症损伤作用加重神经细胞损伤, 引起脑水肿、神经元坏死, 可导致脑性瘫痪、智力低下、癫痫等永久性神经系统损伤^[8]。对NHIE患儿, 除要给予控制惊厥、降低颅内压等常规治疗外, 应积极改善脑循环, 促进神经细胞修复。胞二磷胆碱是为磷脂酰胆碱前体, 是合成卵磷脂的辅酶, 具有改善脑血管平滑肌张力、促进脑干网状结构上行激活系统功能及脑细胞线粒体呼吸功能, 静脉用药后可增加脑血流量、促进脑代谢^[7]。单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液主要成分为猪脑中提取制得的对神经细胞功能损伤具有修复作用的新型脑细胞保护剂, 能与神经细胞膜结合, 改善细胞膜酶的活性, 稳定细胞膜的结构和功能, 减轻神经元损伤^[9]; 同时可恢复细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 防止细胞内 Ca^{2+} 超载, 促进NHIE时受损的中枢神经系统神经细胞代谢, 纠正氧自由基平衡失调, 拮抗兴奋性氨基酸毒性作用, 减轻脑细胞水肿和继发性脑损伤^[10-12]。

NHIE患儿血清IL-6、TNF- α 、IL- β 、hs-CRP等指标与NHIE严重程度密切相关, 患儿脑损伤越重, 上述血清学水平越高^[13-14]。NSE是一种特异性存在于神经元及神经内分泌细胞中二聚体蛋白, 当神经元细胞膜破坏后, NSE漏出, 脑脊液及血液中NSE浓度明显升高^[15]。NBNA评分是新生儿行为神经检查的综合性评价指标, 可早期发现脑损伤引起

的新生儿行为神经异常^[16]。本研究分别对HIE患儿应用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠与胞二磷胆碱, 治疗7d后, 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠在降低HIE患儿炎性反应水平、提高患儿NBNA评分、改善临床症状体征方面的早期疗效优于胞二磷胆碱, 提示单唾液酸四己糖神经节苷脂钠在发挥神经细胞膜保护, 减少脑损伤与炎性反应方面功效优于胞二磷胆碱, 从而患儿肌张力、原始反射的恢复时间、脑水肿的消退时间进一步缩短。有学者比较了神经节苷脂与促红细胞生成素对NHIE的治疗效果, 结果发现神经节苷脂可保护神经功能, 促进脑细胞恢复, 显著提高新生儿NBNA评分及智力评分^[17]。

随访期间, 可能与样本含量过小有关, 两组后遗症发生率 (2.7% vs 8.1%), 差异虽无统计学意义, 经单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗组患儿后遗症发生率已表现出低于胞二磷胆碱组的趋势, 伴随样本量的逐步提高, 统计学二型错误的发生率将逐步减小, 这种差异则会趋向显著。

综上所述, 通过对单唾液酸四己糖神经节苷脂钠与胞二磷胆碱注射液治疗NHIE的效果比较, 证明单唾液酸四己糖神经节苷脂钠具有显著的膜保护功效, 可显著降低患儿炎性反应水平, 促进患儿症状、体征的恢复, 提高NBNA评分, 早期临床疗效优于胞二磷胆碱。但本研究选择患儿均为正常产儿, 目前国内对早产儿HIE诊断尚无统一标准, 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠对早产儿HIE是否适用, 是否能改善其预后, 尚需进一步临床证实。

【参考文献】

- [1] 孙妍, 李居龙, 王竹颖. 单唾液酸四己糖神经节苷脂对新生儿窒息并发缺血缺氧性脑病的疗效[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(11):99-101.
- [2] Marcon R M, Cristante A F, de Barros T E Filho, et al. Effects of ganglioside G(M1) and erythropoietin on spinal cord lesions in rats: functional and histological evaluations[J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(6):351-360.
- [3] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(2):97-98.
- [4] 李给世, 王文益. 不同剂量川芎嗪注射液对缺血缺氧性脑病新生儿脑组织损伤的改善作用[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13):72-74.
- [5] 李姗姗. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗成年缺氧缺血性脑

- 损伤的临床疗效[J].贵州医科大学学报, 2017, 42(8):983-986.
- [6] 王枫涛,江成平.神经节苷脂对新生儿缺血缺氧性脑病的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 及白介素-6的影响[J].神经损伤与功能重建, 2015, 10(4):283-285.
- [7] 罗秀玲,戴欣钰,冯艳琴.单唾液酸四己糖神经节苷脂穴位注射联合针刺对新生儿缺血缺氧性脑病 RCBF 及 CK-BB 的影响[J].中国中医急症, 2016, 25(3):400-402.
- [8] 王文广,王斌,胡颖杰,等.MRI 与 CT 对新生儿缺血缺氧性脑病诊断价值的分析[J].中国妇幼保健, 2015, 4(28):639-641.
- [9] Burd I, Welling J, Kannan G, et al.Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation[J].Adv Pharmacol, 2016(76):85-101.
- [10] Sosunov S A, Ameer X, Niatsetskeya Z V, et al.Isoflurane anesthesia initiated at the onset of reperfusion attenuates oxidative and hypoxic-ischemic brain injury[J].Plos One, 2015, 10(3):e0120456.
- [11] 朱骏,赵建华.神经节苷脂联合神经生长因子对小儿脑损伤患者神经行为功能及临床疗效的影响[J].临床和实验医学杂志, 2017, 16(1):82-85.
- [12] Xiong M, Li J, Ma S M, et al.Effects of hypothermia on oligodendrocyte precursor cell proliferation, differentiation and maturation following hypoxia ischemia in vivo and in vitro[J].Exp Neurol, 2013(247):720-729.
- [13] 朱娟,沙米村,乔继冰,等.高压氧对缺血缺氧性脑病新生儿 IL-1p,IL-6,TNF- α 、Hcy、hs-CRP 及其远期预后的影响[J].广东医学, 2016, 37(20):3092-3094.
- [14] 唐国红,雷克竞.鼠神经生长因子联合神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床观察[J].中国药房, 2017, 28(17):2384-2388.
- [15] Massaro A N, Jeromin A, Kadom N, et al.Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study[J].Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(3):310-317.
- [16] 陈小娟,冯茂露,梁煜潮.促红细胞生成素联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的效果[J].广东医学, 2017, 38(05):784-785, 789.
- [17] 张春晖,陆春梅,胡姿平.促红细胞生成素及神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效比较[J].实用临床医学, 2014, 15(10):76-79.

(上接第 80 页)

- [5] Jeanetta C R, Rachel E D, Todd A S.Tension-type headache and sleep[J].Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(6):250-253.
- [6] Rossi P, Vollono C, Valeriani M, et al.The contribution of clinical neurophysiology to the comprehensive of the tension-type headache machanisms [J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122 (6): 1075-1085.
- [7] 张金环,吕燕利,侯新平.盐酸乙哌立松联合舍曲林治疗慢性紧张型头痛疗效及安全性观察[J].世界最新医学信息文摘, 2017, 17(4):113-114.
- [8] 张磊.盐酸舍曲林联合乙哌立松治疗慢性紧张型头痛的临床疗效及安全性分析[J].北方药学, 2017, 14(7):132-133.
- [9] 李志强,张建平,赵明,等.乙哌立松联合都梁软胶囊治疗慢性紧张型头痛 50 例疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14):33-34.
- [10] 邱慧敏,寇国桢,魏明燕,等.艾司西酞普兰结合心理干预对围绝经患者生活质量的影响分析[J].国际精神病学杂志, 2017, 44(4):704-707.
- [11] Yu S, Liu R, Zhao G, et al.The prevalence and burden of primary headaches in China:a population-based door-to-door survey [J]. Headache, 2012, 52(4):582-591.
- [12] Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al.Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator:a randomized controlled trial[J].Neurology, 2013, 80(8):697-704.
- [13] Misra U K, Kalita J, Bhoi S K.High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis:a randomized, placebo-controlled study[J].J Neurol, 2013, 260(11):2793-2801.