

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.24.016

中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验设计与评价技术规范（2021 版）



中华中医药学会

颈动脉粥样硬化(carotid arterial atherosclerosis, CAS)是指颈动脉由于动脉粥样硬化造成的狭窄或闭塞性疾病,是脑血管病的独立危险因素之一,是全身性动脉硬化在颈动脉的表现^[1]。2020年,全球30~79岁的人群颈动脉斑块的患病率估计为21.1%^[2]。同时,颈动脉粥样硬化是颈动脉狭窄、脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)的重要原因,颈动脉粥样硬化造成的颈动脉狭窄约占颈动脉狭窄的90%以上、造成的卒中占全部缺血性卒中的15%~20%,而且颈动脉狭窄越严重,卒中风险越高、病情越重^[3-4]。治疗方面,颈动脉内膜剥脱术、颈动脉支架植入术及强化药物治疗(OMT)是当前颈动脉粥样硬化的主要治疗方式,其中OMT正在受到越来越多的关注。OMT的核心药物是他汀类药物,终极目标是逆转或消退斑块,但他汀类药物具有肝功能损伤、横纹肌溶解等^[5]副作用,限制了部分患者的临床应用。逆转动脉粥样硬化斑块仍是目前防治脑卒中的关键问题,临床上迫切需要更安全、更有效的治疗药物。

中医学缺少对颈动脉粥样硬化的单独记载,但对其涉及的各种病症如眩晕、头痛、中风等均有详细记载^[6]。在临床上,中药在改善该病症状、提高生存质量、消退颈动脉粥样硬化斑块等方面均具有一定优势,但目前缺乏完善的中药治疗颈动脉粥样硬化的临床试验设计与评价技术相关的规范,许多有关的临床试验在设计、诊断与辨证标准、有效性与安全性评价等方面存在一定缺陷,影响了中药治疗颈动脉粥样硬化疗效评价等方面的规范性与准确性。因此,基于前期对颈动脉粥样硬化斑块的研究基础,结合国内外相关研究进展,并邀请中医临床、西医临床、药物临床评价、药学、统计学、方法学等领域的专家指导,由中华中医药学会立项,

制定了《中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验设计与评价技术规范(2021版)》(以下简称《规范》),并通过了审核,以团体标准发布(标准发布号:T/CACM 1353-2021),以指导中药治疗颈动脉粥样硬化临床试验设计与有效性、安全性评价的准确性和规范性。

1 范围

本《规范》提出了中药治疗颈动脉粥样硬化临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。

本《规范》适用于中药新药及上市后再评价的临床随机对照试验设计,针对治疗颈动脉斑块本身的中药临床试验而设,主要包括三类:一是定位于减轻颈动脉内中膜增厚的试验;二是定位于稳定颈动脉粥样硬化斑块的试验;三是定位于消退颈动脉粥样硬化斑块的试验。其他针对斑块本身的临床试验,如中药对颈动脉粥样硬化斑块总负荷的影响、对斑块内膜厚度的影响、对斑块炎症的影响、对斑块钙化的影响等,可参照本《规范》并结合相关文献进行设计。

本《规范》不适用于脑卒中的治疗和预防的临床随机对照试验设计与评价。

本《规范》供中医师、中西医结合医师及科研人员借鉴与参考。

2 术语和定义

2.1 颈动脉粥样硬化

颈动脉粥样硬化是指颈动脉由于动脉粥样硬化造成的狭窄或闭塞性疾病,是脑血管病的独立危险因素之一,是全身性动脉硬化在颈动脉的表现^[1]。颈动脉粥样硬化斑块按照超声检查提示的外形特征分为三类:无回声/低回声斑块、混合回声斑块和钙化回声斑块^[7]。本病的危险因素多样,其中男性、年龄>60岁、长期吸烟史、高血压病史、糖尿病史

及高脂血症等是颈动脉斑块形成的危险因素^[8]。

2.2 易损斑块 (vulnerable plaque)

具有血栓形成倾向或极有可能快速进展成为“罪犯斑块”的动脉粥样硬化斑块, 斑块内出血^[9]、薄/破裂纤维帽、斑块炎症等是易损斑块的重要特征^[10]。

2.3 斑块溃疡 (plaque ulcer)

二维灰阶成像模式下显示动脉粥样硬化斑块溃疡: 溃疡深度 $>2\text{ mm}$, 溃疡长度 $>2\text{ mm}$, 可见明显溃疡基底壁, 表面呈“火山口样”凹陷, 纵向彩色多普勒超声示血流信号充盈至基底壁, 彩色多普勒血流成像 (CDFI) 显示溃疡部有涡流^[11]。

2.4 内中膜厚度 (intimal medial thickness)

颈动脉彩色超声检测以颈动脉分叉处内膜和中膜的厚度 $\geq 1.0\text{ mm}$ 作为内中膜增厚的标准^[11]。

2.5 颈动脉狭窄 (carotid artery stenosis)

彩色多普勒超声或血管核磁检查颈动脉狭窄程度。狭窄 $<50\%$ 为轻度狭窄; 狭窄 $50\%\sim 69\%$ 为中度狭窄; 狭窄 $70\%\sim 99\%$ 为重度狭窄, 狭窄 $>99\%$ 为完全闭塞^[12-13]。

3 设计与评价技术要点

3.1 临床定位

应根据药物的组方特点、临床应用经验和既往研究结果, 明确药物的临床定位, 不同的临床定位对应着不同的主要结局指标。用于颈动脉粥样硬化中药品种的临床试验定位可以分为三类: 一是定位于减轻颈动脉内中膜增厚的试验; 二是定位于稳定颈动脉粥样硬化斑块的试验; 三是定位于消退颈动脉粥样硬化斑块的试验。

3.2 试验总体设计

颈动脉粥样硬化中药临床试验, 尤其是确证性试验, 应采用随机双盲、安慰剂和/或阳性药平行对照、多中心临床研究的设计方法。无论何种定位, 均可设计剂量探索试验, 观察不同剂量下受试者的有效性与耐受性, 评估风险-效益关系。

3.2.1 对照 虽部分研究证明强化药物治疗对于颈动脉粥样硬化具有一定的效果^[14], 但目前对于颈动脉斑块本身尚缺少标准的药物治疗方法, 推荐采用安慰剂对照, 或包括安慰剂和阳性药在内的三臂试验设计。

3.2.2 随机与分层 为控制混杂与选择性偏倚, 建议临床试验采用合理的随机化, 如简单随机、区组随机、分层随机等。为保证试验中心效应可控,

建议按照研究中心做随机化分层。

3.2.3 盲法 为减少偏倚, 建议采用双盲法。原则上, 设盲数量越多, 偏倚越小, 双盲设计优于单盲及不设盲, 为减少试验中人为混杂因素, 应根据实际情况选择较严格的盲法设计。对于颈动脉粥样硬化的临床试验, 若选择颈动脉超声作为主要结局指标的测量方式, 则应对超声测量者进行设盲。如试验药与对照药在规格与使用方法等不同, 可以考虑采用双模拟技术。

3.2.4 样本量估算 需根据试验药物临床研究预试验数据进行样本含量估算。

3.3 诊断标准

颈动脉粥样硬化主要基于血管超声做出诊断, 一般不需要其他理化检查。其诊断标准建议采用颈动脉粥样硬化的超声诊断标准^[11]。(扫描本文二维码获取附录 A)

使用颈动脉高分辨核磁评估颈动脉斑块易损性^[13,15]。(扫描本文二维码获取附录 B)

3.4 辨证标准

目前国内尚无可供参考的诊断性试验。起草组综合近年来相关研究结果, 将颈动脉粥样硬化分为气滞痰凝证、气虚痰凝证、痰瘀互结证、气虚痰瘀证、肝阳痰瘀证、瘀毒互结证^[16-18], 可供参考。(扫描本文二维码获取附录 C)

3.5 受试者的选择与退出

3.5.1 受试人群与入选标准 受试人群可以是符合颈动脉粥样硬化诊断标准^[11] (扫描本文二维码获取附录 A) 和证候标准^[19-27] (扫描本文二维码获取附录 C) 的 $18\sim 75$ 岁人群。

制定入选标准时, 应注意以下3点: 1) 定位于减轻颈动脉内中膜增厚的试验, 应在纳入标准中明确内中膜增厚的程度; 2) 定位于稳定颈动脉粥样硬化斑块的试验, 一般应限定斑块溃疡大小, 或脂质坏死核体积, 或斑块内出血体积等^[15,28-29], 以明确斑块的易损特征和严重程度; 3) 定位于消退颈动脉粥样硬化斑块的试验, 应对目标斑块位置加以限定, 以便准确评估斑块厚度或狭窄程度, 如要求斑块位于双侧颈总动脉起始部和球部之间, 或颈内动脉 C1 段等。

3.5.2 排除标准 与颈动脉粥样硬化相关的病例排除标准, 主要包括: 1) 心脑血管疾病急性期患者; 2) 既往脑出血病史者; 3) 活动性溃疡及有出血倾向者, 长期服用抗凝药物 (如华法林) 者; 4) 严重心律失常、房颤、心力衰竭患者; 5) 正在使

用双重抗血小板药物的患者；6) 有支架或手术适应证的高危患者^[16]；7) 患有严重精神类疾病（如自闭症谱系障碍、双相情感障碍、精神分裂症、严重抑郁症等），无法配合治疗或影响治疗反应的患者。

3.5.3 受试者退出（脱落）标准 包括研究者决定退出与受试者自行退出两个方面。研究者有权根据临床具体情况决定受试者退出。受试者有随时退出临床试验的权利。

3.6 给药方案

3.6.1 用法用量 一般情况下，建议以前期临床常用剂量为基础，推荐进行剂量探索研究。

3.6.2 疗程 定位于减轻颈动脉内中膜增厚的试验，疗程一般设计为6~24个月；定位于稳定颈动脉粥样硬化斑块的试验，疗程可设计3~18个月；定位于消退颈动脉粥样硬化斑块的试验，疗程一般需要6~24个月（根据前期临床研究结果制定），甚至更长。

3.6.3 基础治疗和合并用药 筛选时，研究者应对受试者进行一般指导，确保所有受试者接受相同的颈动脉粥样硬化的非药物干预措施，主要包括合理安排饮食、适量运动、戒烟限酒。

试验期间，除评价联合用药有效性外，一般不允许使用调血脂药物和其他影响颈动脉粥样硬化斑块的药物。如有需要，可将他汀类药物作为基础治疗。受试者患有其他疾病，需要继续服用药物或采用其他治疗方法，维持原有治疗方法和剂量。试验期间所使用的任何药物，必须在研究病例中详细记录并加以说明，包括病名、药物、剂量、用法等，以便总结时加以分析和报告。此外，试验期间也不得开始新的药物治疗、补充或替代治疗。如果受试者确实需要新的干预或治疗，则应由研究者评估其影响，并重新考虑受试者的试验资格，决定其退出与否。

3.7 有效性评价

3.7.1 有效性评价指标 颈动脉粥样硬化中药临床试验的有效性评价，应根据不同的临床定位，合理选择主要指标。评估颈动脉病变的影像学手段包括数字减影血管造影（DSA）、血管内超声（IVUS）、高分辨核磁（HRMRI）、彩色多普勒超声等^[30]，因DSA、IVUS为有创检查导致其临床应用较为受限。

定位于减轻颈动脉内中膜增厚的试验，以平均内中膜厚度为主要终点；定位于稳定颈动脉粥样硬化斑块的试验，建议以用药后溃疡大小、脂质坏死

核体积、或斑块内出血体积^[31-34]为主要终点；定位于消退颈动脉粥样硬化斑块的试验，建议以超声“横切斑块厚度”为主要终点。次要终点可以根据目标定位、试验阶段和疗程酌情选用。包括：1) 中医临床单项症状改善情况；2) 中医证候疗效；3) 斑块厚度下百分率；4) 狭窄率；5) 斑块面积下降值、斑块面积下百分率等。治疗过程中新发生的TIA、脑梗死、脑出血等急性脑血管事件均可以作为三类试验的终点事件。

3.7.2 终点指标的定义与疗效评价标准 1) 横切斑块厚度^[11]：彩色多普勒超声检测双侧（颈总动脉起始部和球部之间）最大斑块的厚度（横切视图）。2) 溃疡大小^[11]：定义为彩色二维灰阶成像下溃疡最大深度和溃疡长度。3) 脂质坏死核体积^[13]：建议使用HRMRI检测，并经核磁共振动脉硬化斑块分析系统（MRI-Plaque View等）分析显示的脂质坏死核体积（扫描本文二维码获取附录B）。4) 斑块内出血体积^[13]：建议使用HRMRI检测，并经MRI-Plaque View等分析显示的斑块内出血体积（扫描本文二维码获取附录B）。5) 平均内中膜厚度^[11]：可以采用彩色多普勒超声下双侧颈总动脉分叉近端1 cm和2 cm，双侧颈内动脉分叉远端1 cm等部位内中膜厚度的平均值。6) 中医证候疗效评价：可依据中医症状分级量化表^[19-27,35]计算减分率（扫描本文二维码获取附录D）。7) 中医临床单项症状改善情况：可依据中医症状分级量化表^[19-27,35]评价（扫描本文二维码获取附录D）。

3.8 安全性观察

3.8.1 药物可能的不良反应 应根据试验药物的特点和前期安全性研究基础（包括同类品种），对可能的毒性靶器官的安全性指标进行密切观察。治疗颈动脉粥样硬化的中药多数含有活血化瘀中药（三七、丹参、乳香、没药、川芎等），其出血风险及其与抗血小板药物联合应用的出血风险、循环系统症状等^[34,36]，临床试验中应引起足够的重视。

3.8.2 安全性观测指标 颈动脉粥样硬化中药临床试验的安全性评价，除《中药新药临床有效性研究的一般原则》^[19]要求的临床不良事件、血常规和尿常规、肝肾功能、心电图等通用安全性指标外，还应根据处方特点及目标定位、临床前毒性试验结果等，选择具有针对性的观测指标。

建议监测血小板功能和出血事件、动脉-动脉栓塞事件、分水岭梗死事件等^[37]。建议每3个月进行血常规、尿常规、肝肾功能等实验室检查。当受

试者出现运动功能障碍、感觉功能障碍等神经定位体征时,及时完善CT、MRI、MRA等检查^[38]。试验过程中若遇到可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)时,应当立即记录并分析评估^[39]。

3.9 试验的质量控制

以横切斑块厚度、或溃疡大小、或平均内中膜厚度为终点指标的试验,关键是超声检查的质量控制,不同的检查人员、不同的探查角度都会影响超声结果。为此,采取以下超声检查质量控制措施:所有颈动脉超声检查按照统一的标准操作规程(SOP)进行检查,单中心要求用同一台设备、同一人操作、同一人记录。超声影像传至数据管理部门,由一名有经验的超声医生再次判断,以确认超声结果。为了保证受试者治疗前后超声检查的一致性,统一使用专用的、带有刻度的颈部矫形装置。记录治疗前超声检查时的位置和角度,治疗结束检查时采用同一位置和角度。

以脂质坏死核体积、或溃疡斑块内出血体积为终点指标的试验,关键是HRMRI检测的质量控制。要求所有HRMRI检查按照统一SOP进行检查,单中心要求用同一台设备、同一人操作、同一人记录。HRMRI影像传至数据管理部门,由专业人员应用经核磁共振动脉硬化斑块分析系统进行分析。

为提高数据质量控制水平,超声和HRMRI均应由第三方盲态报告数据。

中医指标的采集建议由2名主治及以上职称的中医师采集,当两名医师诊断的证型一致时,此证型可作为患者的最终诊断。

附:标准制定组及参与专家

制定组组长:吴圣贤

执笔人:李贺,杜雅薇,吴圣贤✉

✉ 通讯作者:wushx@sina.com

参与专家(按照姓氏拼音排序):曹克刚(北京中医药大学东直门医院)、柴利民(北京中医药大学东直门医院)、陈正光(北京中医药大学东直门医院)、程金莲(首都医科大学附属北京中医医院)、杜雅薇(北京中医药大学东直门医院)、段行武(北京中医药大学东直门医院)、高蕊(中国中医科学院西苑医院)、侯丽(北京中医药大学东直门医院)、胡镜清(中国中医科学院中医基础理论研究所)、胡思源(天津中医药大学第一附属医院)、孔令博(北京中医药大学东直门医院)、雷燕(中国中医科学院医学实验中心)、李海松(北京中

医药大学东直门医院)、李玉峰(北京中医药大学东直门医院)、连凤梅(中国中医科学院广安门医院)、刘金民(北京中医药大学第三附属医院)、刘伟敬(北京中医药大学东直门医院)、刘雁峰(北京中医药大学东直门医院)、孙增涛(天津中医药大学第二附属医院)、王保和(天津中医药大学第二附属医院)、王蓬文(北京中医药大学东直门医院)、王世东(北京中医药大学东直门医院)、王新高(首都医科大学天坛医院)、王耀献(北京中医药大学)、王忠(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、吴辉(广州中医药大学第一附属医院)、吴圣贤(北京中医药大学东直门医院)、谢雁鸣(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、谢颖桢(北京中医药大学东直门医院)、杨惠民(北京中医药大学东直门医院)、杨文利(北京中医药大学东直门医院)、张根明(北京中医药大学东直门医院)、张立晶(北京中医药大学东直门医院)、张立山(北京中医药大学东直门医院)、张新荣(北京中医药大学房山医院)、赵明镜(北京中医药大学东直门医院)、周静威(北京中医药大学东直门医院)、周莉(北京中医药大学东直门医院)、邹忆怀(北京中医药大学东直门医院)

参考文献

- [1]《老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议》写作组,中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人颈动脉粥样硬化性疾病诊治中国专家建议[J].中华老年医学杂志,2013,32(2):113-120.
- [2]SONG P, FANG Z, WANG H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(5):e721-e729.
- [3]闻迪.脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J].中国继续医学教育,2020,12(15):110-111.
- [4]刘丽华.彩超检查颈动脉斑块和狭窄与缺血性脑卒中的相关性研究[J].影像研究与医学应用,2019,3(18):75-76.
- [5]AUER J, SINZINGER H, FRANKLIN B, et al. Muscle and skeletal related side effects of statins: tip of the iceberg?[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016,23(1):88-110.
- [6]许凌之,龚少愚.1264例动脉粥样硬化患者中医证候特征研究[J].陕西中医学院学报,2015,38(1):16-19.
- [7]ZHANG Y, DONG HL, XU YM, et al. Zhang. External ultrasound for carotid atherosclerotic plaque treatment[J]. J Ultrasound Med, 2015,34(3):451-459.
- [8]NAYLOR AR, RICCO JB. Response to "Re: Management

- of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)" [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2018, 55(6):902.
- [9] TAKAYA N. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study [J]. Circulation, 2005, 111(21):2768-2775.
- [10] SABA L, SAAM T, JÄGER HR, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(6):559-572.
- [11] 华扬, 惠晶晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志, 2015, 12(8):599-610.
- [12] 陈忠, 杨耀国. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(3):169-175.
- [13] 中华医学会放射学分会 MR 学组. 颅内 MR 血管壁成像技术与应用中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(12):1045-1059.
- [14] BRETT AS, LEVINE JD. The case against identifying carotid stenosis in asymptomatic patients [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(12):2004-2008.
- [15] 国家卫生健康委员会脑卒中防治工程委员会神经影像专业委员会, 中华医学会放射学分会神经学组. 脑血管病影像规范化应用中国指南[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(11):916-940.
- [16] 陈明荃, 顾耘, 徐辉. 颈动脉粥样硬化患者中医证候分布探讨[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6):212-214.
- [17] 徐辉, 顾耘. 颈动脉粥样硬化的中医证候特征及分类[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(22):4913-4915.
- [18] 王秋风, 王洋, 刘坤, 等. 117 例颈动脉粥样硬化患者中医证候特点研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(3):273-275.
- [19] 程龙. 中药新药临床有效性研究的一般原则[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4):437-438, 440.
- [20] 张桂睿. 颈动脉易损斑块从“阳明瘀毒”论治探讨[J]. 江苏中医药, 2019, 51(11):5-7.
- [21] 党毓起, 吴青霞, 刘军, 等. 健脾补肾消痰祛毒法治疗颈动脉粥样硬化 40 例临床研究[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(6):654-655.
- [22] 徐辉, 顾耘, 等. 颈动脉粥样硬化中医证型与相关因素的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(10):122-124.
- [23] 陈小英, 郑关毅, 谢碧香, 等. 颈动脉粥样硬化患者中医证型与冠状动脉病变的关系[J]. 光明中医, 2016, 31(7):913-916.
- [24] 国家中医药管理局医政司. 中医临床诊疗术语: 证候部分[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [25] 刘仁人, 顾耘. 中医分型辨治颈动脉硬化 85 例[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(2):55-56.
- [26] 何纯, 刘福忠, 袁晏池. 辨证施治颈动脉粥样硬化 60 例疗效分析[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(9):643-644.
- [27] 国家中医药管理局医政司. 中医病证分类与代码[S]. 北京: 中国标准出版社, 1995.
- [28] SABA L, YUAN C, HATSUKAMI TS, et al. Carotid artery wall imaging: perspective and guidelines from the ASNR Vessel Wall Imaging Study Group and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology [J]. Am J Neuroradiol, 2018, 39(2):E9-E31.
- [29] 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. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(8):572-578.
- [30] 中国卒中学会科学声明专家组, 濮月华, 荆京, 等. 症状性颅内外动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范: 中国卒中学会科学声明[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(1):64-71.
- [31] LIU Q, HUANG J, DEGNAN AJ, et al. Comparison of high-resolution MRI with CT angiography and digital subtraction angiography for the evaluation of middle cerebral artery atherosclerotic steno-occlusive disease [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2013, 29(7):1491-1498.
- [32] CHAPPELL FM, WARDLAW JM, YOUNG GR, et al. Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests: individual patient data meta-analysis. [J]. Radiology, 2009, 251(2):493-502.
- [33] CHU B. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study [J]. Stroke, 2004, 35(5):1079-1084.
- [34] CAPPENDIJK VC, KBJMCLEUTJENS, KESSELS AGH, et al. Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multisequence MR imaging: initial experience [J]. Radiology, 2005, 234(2):487-492.
- [35] 张大创, 吴泽铭, 陈鹏毅, 等. 通脉消斑 I 号治疗颈动脉粥样硬化斑块临床观察[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3):352-353.
- [36] 白宇明, 魏国义. 活血化瘀中药的不良反应分析[J]. 中国医药, 2013, 8(4):561-563.
- [37] 蒋瑶瑶, 胡春峰, 蔡培. 超声检查评价颈动脉粥样硬化程度与脑梗死面积的相关性研究[J]. 医学影像学杂志, 2020, 30(7):1153-1156.
- [38] 彭斌, 吴波. 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.
- [39] 裴小静, 崔欢欢, 胡洋平, 等. 药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应个例安全性报告常见问题分析与思考[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(24):2761-2765. (收稿日期: 2021-04-06; 修回日期: 2021-06-19)

[编辑: 焦 爽]