

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.016

阿替普酶联合阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者内皮损伤、血液流变学和神经功能损伤因子的影响*

郭绮倩¹ 吴秀芹² 贺巍¹ 刘付有欢¹ 李小露¹

(1 南方医科大学珠江医院药剂科 广东 广州 510280; 2 南方医科大学珠江医院神经内科 广东 广州 510280)

摘要 目的:探讨阿替普酶联合阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中(AIS)对患者内皮损伤、血液流变学和神经功能损伤因子的影响。**方法:**采用随机数字表法,将南方医科大学珠江医院神经内科2019年8月~2021年7月期间收治的94例AIS患者分为对照组(n=47)和研究组(n=47)。对照组患者接受阿替普酶治疗,研究组患者接受阿替普酶联合阿加曲班治疗,对比两组疗效、内皮损伤指标、血液流变学指标、神经功能损伤因子、美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分和不良反应。**结果:**与对照组治疗后相比,研究组治疗后的临床总有效率更高($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组治疗后内皮素-1(ET-1)水平更低,降钙素基因相关肽(CGRP)、一氧化氮(NO)水平更高($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组治疗后血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、红细胞压积(HCT)、纤维蛋白原(FIB)水平更低($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组治疗后神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100 β 蛋白水平更低($P<0.05$)。与对照组治疗后相比,研究组治疗后NIHSS评分更低,BI评分更高($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$)。**结论:**阿替普酶联合阿加曲班应用于AIS患者,可改善机体血液流变学,减轻内皮功能损伤和神经功能损害。

关键词:阿替普酶;阿加曲班;急性缺血性脑卒中;内皮损伤;血液流变学;神经功能

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)13-2483-05

Effects of Alteplase Combined with Argatroban on Endothelial Injury, Hemorheology and Nerve Function Injury Factors in Patients with Acute Ischemic Stroke*

GUO Qi-qian¹, WU Xiu-qin², HE Wei¹, LIU Fu-youhuan¹, LI Xiao-lu¹

(1 Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510280, China;

2 Department of Internal Medicine-Neurology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510280, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of alteplase combined with argatroban on endothelial injury, hemorheology and nerve function injury factors in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 94 patients with AIS who were treated in the Department of Neurology, Zhujiang Hospital of Southern Medical University from August 2019 to July 2021 were randomly divided into control group(n=47) and study group(n=47). Patients in the control group were treated with alteplase and patients in the study group were treated with alteplase combined with argatroban. The efficacy, endothelial injury index, hemorheological index, neurological injury factors, national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Barthel Index (BI) score and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the total clinical effective rate of the study group was higher after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, endothelin-1(ET-1) was lower, calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) were higher in the study group ($P<0.05$). Compared with the control group, the plasma viscosity (PV), whole blood viscosity (WBV), hematocrit (HCT) and fibrinogen (FIB) in the study group were lower after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, Neuron specific enolase (NSE) and S100 β after treatment in the study group was lower ($P<0.05$). Compared with the control group, The NIHSS score was lower and the BI score was higher in the study group after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The application of alteplase combined with argatroban in patients with AIS can improve hemorheology and reduce the damage of endothelial function and nerve function.

Key words: Alteplase; Argatroban; Acute ischemic stroke; Endothelial injury; Hemorheology; Nerve function

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2483-05

* 基金项目:广东省医院药学研究基金项目(2017A12)

作者简介:郭绮倩(1992-),女,本科,药师,研究方向:临床药学,E-mail: maggie82125@163.com

(收稿日期:2022-01-18 接受日期:2022-02-14)

前言

目前,脑卒中占我国居民疾病死亡原因的首位,且致残率高,其中急性缺血性脑卒中(AIS)最为常见^[1]。而 AIS 患者发病后能否获得及时有效诊治可直接影响患者预后^[2]。目前临床对于 AIS 的抢救核心在于:对可逆性缺血组织进行积极抢救,并预防不可逆的脑组织急性缺血损伤或继发损伤^[3,4]。目前,针对 AIS 发病 4.5 h 内的患者,阿替普酶是有效的溶栓药物,已被循证医学所证实,在国内外得到了广泛的应用^[5,6]。但阻塞的脑动脉再通后易发生脑再灌注损伤,若此类损伤处理不当,往往使溶栓治疗效果出现减弱或抵消^[7]。因此,在应用阿替普酶溶栓治疗时,临床对于如何防控缺血再灌注损伤非常重视。阿加曲班可与凝血酶结合发挥抗凝作用,且不损伤机体其他系统^[8]。本研究主要探讨阿加曲班联合阿替普酶在 AIS 患者中的应用效果,以期观察该治疗方案的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2019 年 8 月~2021 年 7 月期间在南方医科大学珠江医院神经内科接受治疗的 94 例 AIS 患者。纳入标准:(1)符合 AIS 相关诊断标准^[9];(2)发病 4.5 h 及其以内,具备溶栓指征;(3)近半年内未接受大手术治疗者;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)存在颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤;(2)既往有颅内出血发病史;(3)有心、肝、肾及内分泌系统严重疾病者;(4)有急性出血倾向者;(5)伴阿加曲班过敏者;(6)长期服用抗凝药物者。本研究经我院伦理委员会批准。94 例 AIS 患者根据随机数字表法分为研究组、对照组。其中对照组 47 例,女性 21 例,男性 26 例,病变部位:基底节区 26 例,皮质 12 例,小脑 9 例;发病至入院时间 1.0~4.5 h,平均(2.67±0.49)h;年龄 43~68 岁,平均年龄(58.42±3.51)岁;基础疾病:高血压 8 例,糖尿病 6 例,心脏病 5 例,其他 4 例;吸烟史 21 例;饮酒史 19 例。研究组 47 例,女性 22 例,男性 25 例,病变部位:基底节区 28 例,皮质 11 例,小脑 8 例;吸烟史 19 例;发病至入院时间 1.0~4.5 h,平均(2.72±0.53)h;年龄 45~69 岁,平均年龄(58.79±4.28)岁;基础疾病:高血压 10 例,糖尿病 8 例,心脏病 6 例,其他 4 例;饮酒史 18 例。两组一般资料比较无差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

两组入院后接受吸氧、调节水电解质平衡、降颅压、抗血小板等。合并基础疾病的患者同时给予相关对症支持治疗,控制基础疾病。在此基础上,对照组患者给予注射用阿替普酶[注册号:国药准字 SJ20160055,Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,包装规格:1 支/盒(含稀释液)]静脉溶栓,以 0.9 mg/kg 为剂量,最大剂量不超过 90 mg。首先将总剂量的 10%缓慢静脉推注 1 min,剩余 90%的剂量溶于 100 mL 的生理盐水中,经静脉微量泵匀速泵入,持续 1 h。研究组患者在上述基础上结合阿加曲班注射液(批准文号:国药准字 H20050918,规格:20 mL:10 mg,天津药物研究院药业有限公司)治疗,在患者入院第 2 d 即可给予阿加曲班,将 50 mg 阿加曲班溶于生理盐水 140 mL 中,静脉滴注 1 d。连续滴注 4 d 后,第 5 d,降低阿加曲班剂量至 8 mg,4 h 内滴完,3 次/d。此外,两组均在溶栓后

24 h 排除出血转化后,给予规范的抗血小板聚集、他汀和抗凝等基础治疗。

1.3 疗效判定依据

以美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)^[10]减分率评价患者临床总有效率,总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数×100%。其中基本痊愈:治疗后 NIHSS 评分减少 91%~100%,病残程度评定为 0 级。显著进步:治疗后病残程度评定为 1~3 级,NIHSS 评分减少 46%~90%。进步:治疗后 NIHSS 评分减少 18%~45%。恶化:NIHSS 评分增多 18%以上或死亡。

1.4 评价指标

(1)NIHSS 评分^[10]、Barthel 指数(BI)评分^[11]:治疗前后按照相关评分标准,仔细查体,观察两组日常生活能力和神经功能损伤情况。BI 评分总分 100 分,包括修饰、穿衣、洗澡、进食、大便控制、小便控制、用厕、床椅转移、坐轮椅、平地行走、上下楼梯,分数与日常生活能力成正比。NIHSS 评分总分 42 分,包括视野、凝视、面瘫、感觉、意识水平指令、上肢运动、忽视、语言、肢体共济失调、构音障碍、下肢运动等,分数与神经功能缺损严重程度成正比。(2)内皮损伤指标、血液流变学、神经功能指标:治疗前后用含 EDTA 抗凝采血管采集两组外周静脉血 6 mL 左右,缓慢摇匀室温放置。离心机中以 3000 rpm×10 min 进行离心,分离上清液后冻存于 -80℃ 中保存。采用放射免疫法(使用天津阿斯尔生物科技有限公司提供的试剂盒)检测血清内皮素-1(ET-1)、降钙素基因相关肽(CGRP)水平;采用硝酸还原酶法(使用上海雅吉生物科技有限公司提供的试剂盒)检测血清一氧化氮(NO)水平。采用酶联免疫吸附法(使用上海羽喙生物科技有限公司提供的试剂盒)检测 S100β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。另取同时时间点的血液标本 5ml,采用 BV-100 型无摩擦式血液流变仪(北京泰诺德新技术研究所生产)检测血浆黏度(PV)、全血黏度(WBV)、红细胞压积(HCT)、纤维蛋白原(FIB)水平。(3)观察两组患者在治疗过程不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS22.0 软件统计处理。计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效分析

相较于对照组 55.32%(26/47),研究组 78.72%(37/47)临床总有效率更高($P<0.05$),见表 1。

2.2 内皮损伤指标

两组治疗前 ET-1、CGRP、NO 水平对比无明显差异($P>0.05$)。两组治疗后 ET-1 水平下降,CGRP、NO 水平升高($P<0.05$),且与对照组治疗后相比,研究组 ET-1 水平更低,CGRP、NO 水平更高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血液流变学

两组治疗前 PV、WBV、HCT、FIB 水平对比无明显差异($P>0.05$)。两组治疗后 PV、WBV、HCT、FIB 水平下降($P<0.05$),且与对照组治疗后相比,研究组 PV、WBV、HCT、FIB 水平更低($P<0.05$)。见表 3。

表 1 疗效分析 [例(%)]
Table 1 Efficacy analysis [n(%)]

Groups	Basically recovered	Significant progress	Progress	Deteriorate	Total effective rate
Control group(n=47)	1(2.13)	8(17.02)	17(36.17)	21(44.68)	26(55.32)
Study group(n=47)	3(6.38)	13(27.66)	21(44.68)	10(21.28)	37(78.72)
χ^2					5.824
P					0.016

表 2 内皮损伤指标($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Endothelial injury indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	ET-1(ng/L)	CGRP(ng/L)	NO(nmol/L)
Control group(n=47)	Before treatment	67.24± 5.37	32.91± 5.08	49.12± 5.32
	After treatment	53.72± 6.81	51.65± 6.52	63.28± 5.34
	t, P	10.688, <0.001	-15.544, <0.001	-12.789, <0.001
Study group(n=47)	Before treatment	66.17± 6.24	32.23± 4.91	48.86± 6.79
	After treatment	39.68± 5.92 ^a	69.03± 6.84 ^a	76.54± 5.87 ^a
	t, P	16.382, <0.001	-21.474, <0.001	-18.264, <0.001

Note: a was compared with control group, $P < 0.05$.

表 3 血液流变学($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Hemorheology ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	PV(mPa·s)	WBV(mPa·s)	HCT(%)	FIB(g/L)
Control group(n=47)	Before treatment	5.26± 0.35	7.36± 0.61	60.18± 6.24	9.54± 0.49
	After treatment	3.95± 0.51	5.39± 0.47	49.93± 5.16	6.19± 0.47
	t, P	14.519, <0.001	17.538, <0.001	8.678, <0.001	33.825, <0.001
Study group(n=47)	Before treatment	5.31± 0.39	7.44± 0.58	60.57± 5.19	9.42± 0.58
	After treatment	2.76± 0.47 ^a	2.84± 0.52 ^a	36.51± 4.59 ^a	4.28± 0.36 ^a
	t, P	23.482, <0.001	24.572, <0.001	16.485, <0.001	39.274, <0.001

Note: a was compared with control group, $P < 0.05$.

2.4 神经损伤因子

对照组治疗后相比,研究组 NSE、S100β 蛋白水平更低($P < 0.05$)。

两组治疗前 NSE、S100β 蛋白水平对比无明显差异($P > 0.05$)。见表 4。

05)。两组治疗后 NSE、S100β 蛋白水平下降($P < 0.05$),且与对

表 4 神经损伤因子($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
Table 4 Nerve injury factors ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Groups	Time	NSE	S100β
Control group(n=47)	Before treatment	30.41± 4.12	1.53± 0.29
	After treatment	23.45± 5.83	1.24± 0.28
	t, P	10.283, <0.001	8.472, <0.001
Study group(n=47)	Before treatment	29.98± 5.27	1.55± 0.34
	After treatment	17.19± 4.02 ^a	0.91± 0.22 ^a
	t, P	15.394, <0.001	13.764, <0.001

Note: a was compared with control group, $P < 0.05$.

2.5 NIHSS、BI 评分

组治疗后 BI 评分升高,NIHSS 评分下降,且研究组的变化幅度

两组治疗前 BI、NIHSS 评分对比无明显差异($P > 0.05$)。两 明显更大($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 NIHSS、BI 评分(分, $\bar{x} \pm s$)
Table 5 NIHSS and Bi scores (score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	NIHSS	BI
Control group(n=47)	Before treatment	13.08± 1.72	54.85± 6.28
	After treatment	8.74± 0.93	71.58± 5.23
	t, P	9.483, <0.001	10.275, <0.001
Study group(n=47)	Before treatment	12.59± 1.45	53.98± 5.94
	After treatment	4.79± 0.86 ^a	86.94± 5.19 ^a
	t, P	14.394, <0.001	16.773, <0.001

Note: a was compared with control group, $P < 0.05$.

2.6 不良反应

见表 6。

两组不良反应发生率组间对比无差异($\chi^2=0.448, P=0.503$),

表 6 不良反应 [例(%)]
Table 6 Adverse reaction rates [n(%)]

Groups	Hemorrhage	Arrhythmia	Nausea and vomiting	Hemorrhagic infarction	Incidence of adverse reactions
Control group(n=47)	2(4.25)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	4(8.51)
Study group(n=47)	3(6.38)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	6(12.77)
χ^2					0.448
P					0.503

3 讨论

AIS 发病后,在中心坏死区和正常脑组织之间形成缺血半暗带,这些缺血半暗带区域具备短暂的生存能力,及时的血流灌注可挽救半暗带脑组织,但若未能予以及时治疗,半暗带脑细胞将走向凋亡,致死梗死面积进一步扩大,神经功能遭受更严重的损害^[12,13]。国内外不少报道均证实^[14,15],AIS 患者在溶栓时间窗内 (<4.5 h) 给予静脉溶栓可及时挽救缺血半暗带脑细胞,恢复机体脑血流。

阿替普酶为新型第 3 代溶栓药物,可激活纤溶系统与纤维蛋白特异性结合,促使纤维酶原转化为纤维酶,逐渐改善缺血半暗带区域血供、促进侧支循环建立和流通^[16]。但溶栓治疗后有部分患者出现缺血再灌注损伤,部分患者疗效不尽如人意。而在 AIS 的治疗中,除了溶栓治疗之外,积极采取抗凝治疗亦是重要策略之一。目前有学者推荐将阿加曲班加入 AIS 的治疗中,阿加曲班通过抑制凝血酶的催化反应来抑制血小板聚集^[17]。本次研究结果显示,与对照组治疗后相比,研究组 NIHSS 评分更低,BI 评分更高,临床总有效率明显升高。且两组不良反应发生率组间对比无差异。提示阿替普酶联合阿加曲班应用于 AIS 患者,可提高治疗效果,且安全性较高。

内皮功能损伤是导致 AIS 发病的主要因素之一,其中 ET-1、CGRP、NO 是临床常见的内皮功能损伤指标,ET-1 是机体作用最强、持续时间最长的缩血管物质^[18],NO 是机体最重要的舒血管因子^[19],CGRP 是新近发现的具有强大舒张血管作用的活性物质^[20]。本次研究结果显示,与对照组治疗后相比,研究

组 ET-1 水平更低,CGRP、NO 水平更高。提示辅助阿加曲班治疗的溶栓患者有利于抑制内皮功能损伤的进一步发展。阿加曲班改善血管内皮功能的作用主要与调节凝血酶有关。凝血酶在人体的生物活性多样,具体包括:凝血酶可诱导白细胞趋化参与血管内皮损伤;凝血酶可促进血管平滑肌细胞的增殖,促进人体动脉粥样硬化进展;凝血酶可促使血小板活化^[21-23]。阿加曲班通过与凝血酶的活性部位呈立体性结合,从而快速灭活凝血酶,间接改善机体血管内皮损伤^[24]。相关研究结果证实,血液流变学异常在 AIS 的病情进展中发挥重要作用^[25]。血液流变学异常可导致机体微循环障碍、血栓形成,甚至加重血管内皮损伤,继而诱发 AIS^[26]。本研究发现,与对照组治疗后相比,研究组 PV、WBV、HCT、FIB 水平更低,说明阿替普酶联合阿加曲班应用于 AIS 患者,可改善机体血液流变学。可能是因为阿加曲班能极大降低血浆中凝血酶-抗凝血酶复合物水平,促进机体微循环恢复,从而缓解血液流变学异常情况^[27]。神经功能恢复情况是 AIS 的主要治疗目标之一,而 AIS 发病后可造成神经胶质细胞及神经细胞破裂,NSE、S100 β 蛋白被大量释放入血,可有效反映机体神经损伤程度^[28,29]。正常浓度的 S100 β 蛋白可活化、修复损伤的胶质细胞和神经元细胞,而高浓度的 S100 β 蛋白则具有神经毒素作用,可促使神经细胞凋亡。NSE 是神经元和神经内分泌细胞特有的酶,是临床及实验中常用的评价颅脑损伤严重程度及判断疾病预后的敏感指标。本次研究中,阿替普酶联合阿加曲班治疗可有效下调血清 NSE、S100 β 蛋白水平。可能与阿加曲班可以加强对微栓子的清除力度,保护脑部神经单元有关^[30,31]。

综上所述,阿替普酶联合阿加曲班应用于 AIS 患者,可改善机体血液流变学,减轻内皮功能损伤,修复机体神经功能损伤,具有一定的临床应用价值。

参考文献(References)

- [1] 涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(5): 594-599
- [2] Tiedt S, Brandmaier S, Kollmeier H, et al. Circulating Metabolites Differentiate Acute Ischemic Stroke from Stroke Mimics [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(4): 736-746
- [3] 张小雪, 张京芬. 国内急性期缺血性脑卒中的溶栓治疗现状分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 222-224
- [4] Wu J, Dou Y, Liu W, et al. Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(1): 387-396
- [5] Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 234-243
- [6] 成知韫, 刘福生, 王苏妹, 等. 阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中神经功能疗效的 meta 分析[J]. 河北医学, 2021, 27(2): 305-312
- [7] 余经盛, 肖骋. 神经介入联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者疗效及出血风险研究 [J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(2): 142-144
- [8] Chen L, Cao S, Yang J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10): 862-867
- [9] 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
- [10] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. *J Physiother*, 2014, 60(1): 61
- [11] Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Disability evaluation: Barthel's index[J]. *Rev Esp Salud Publica*, 1997, 71(2): 127-137
- [12] Puig J, Shankar J, Liebeskind D, et al. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(5): 562-571
- [13] 唐光旭, 李汶蔓, 安春霞, 等. 谷红注射液和丁苯酞注射液联合 Solitaire AB 型支架取栓治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1746-1750
- [14] Thelengana A, Radhakrishnan DM, Prasad M, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119(3): 359-367
- [15] 孔玉明, 李治璋, 岳蕴华. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者并发卒中相关性肺炎的危险因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(8): 693-695
- [16] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients with Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 156-166
- [17] Oguro H, Mitaki S, Takayoshi H, et al. Retrospective Analysis of Argatroban in 353 Patients with Acute Noncardioembolic Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(8): 2175-2181
- [18] 刘向远, 周先举, 高萍, 等. 腔隙性脑卒中患者的细胞间粘附分子-1 和内皮素-1 的血浆水平及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2015, 13(12): 1912-1914
- [19] 王栋, 白雪蕾, 吴环立, 等. 出血性脑卒中病人血浆和脑脊液 β -内啡肽、GnRH、NO、CGRP 的变化及意义 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(11): 669-671, 674
- [20] 沈晨, 程华怡. 出血性脑卒中患者血浆和脑脊液中激素及内源性血管活性物质变化分析[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2021, 22(1): 57-61
- [21] Sunaga T, Higashino M, Kimura A, et al. Examination of the Relationship between Worse Symptom and Differences Route during Administration of Argatroban in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2020, 140(11): 1373-1380
- [22] Barreto AD, Ford GA, Shen L, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke)[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616
- [23] Wang PF, Sun ZR, Yu JC, et al. Early argatroban and antiplatelet combination therapy in acute non-lacunar single subcortical infarct associated with mild intracranial atherosclerosis [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 440
- [24] Xu J, Xu X, Wang H, et al. Dual Antiplatelet Therapy Plus Argatroban Prevents Early Neurological Deterioration in Branch Atherosclerosis Disease[J]. *Stroke*, 2022, 53(1): e19-e20
- [25] 王鑫, 薛莉, 李转会, 等. 缺血性脑卒中患者血清促红细胞生成素与血液流变学的关系分析 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(17): 2436-2438
- [26] 江志滨, 卢峰, 李波, 等. 阿加曲班配合高压氧对老年缺血性脑卒中患者的 Barthel 指数、神经认知功能评分及血液流变学的影响 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(7): 138-141
- [27] 杨斌, 石秋艳, 屈征, 等. 阿加曲班和替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性对比 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2261-2263
- [28] 王苇, 周汝宁, 郝丽丽. 脑卒中后睡眠障碍患者血清 NSE IL-1 β 及 5-HT 水平的变化及意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(8): 714-719
- [29] 冯丽君, 王昆. 缺血性脑卒中患者体内 S100 β 、NPY、NSE 水平及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1010-1015
- [30] Nagakane Y, Tanaka E, Ashida S, et al. Safety of Dual Antiplatelet Therapy with Argatroban in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. *Brain Nerve*, 2018, 70(5): 557-562
- [31] 张卓, 陶伟, 孟庆玲, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 420-421, 434