

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.032

尿激酶对急性脑梗死患者血管内皮功能及氧化应激的影响及疗效观察

刘兴中¹ 朱高平² 郑智琴³ 白明明⁴ 罗宇鹏⁵

(1 成都中医药大学附属四川省八一康复中心检验科 四川 成都 611130;

2 成都中医药大学附属四川省八一康复中心神经内科 四川 成都 611130;3 成都市第三人民医院检验科 四川 成都 610000;

4 四川省成都市温江区中医院检验科 四川 成都 611130;5 四川省成都市第五人民医院检验科 四川 成都 611130)

摘要 目的:探讨尿激酶治疗对急性脑梗死(ACI)患者内皮功能及氧化应激的影响并观察其临床疗效。**方法:**选择 2016 年 7 月到 2017 年 7 月我院神经内科确诊收治的急性脑梗死患者 110 例为研究对象,依据治疗方法分为常规组和治疗组,每组各 55 例。常规组患者接受对症基础治疗,治疗组患者在常规治疗基础上联合尿激酶治疗。比较两组患者治疗前后神经功能、内皮功能、氧化应激指标的变化及治疗后的疗效。**结果:**治疗后,两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale,NIHSS)、神经组织蛋白(S-100 β)、神经元特异性烯醇化酶(Neuro-specific enolase,NSE)、内皮素-1(Endothelin-1,ET-1)、丙二醛(Malondialdehyde,MDA)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α ,TNF- α)和可溶性血管细胞粘附分子 1(Soluble Vascular cell adhesion molecule 1,sVCAM-1)水平均较治疗前显著降低,一氧化氮(Nitric oxide,NO)、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase,SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase,GSH-Px)水平均较治疗前明显升高(均 $P<0.05$)。而治疗组 NIHSS 评分、S-100 β 、NSE、ET-1、MDA、TNF- α 和 sVCAM-1 水平均明显低于常规组,NO、SOD 和 GSH-Px 水平均显著高于常规组(均 $P<0.05$)。**结论:**尿激酶治疗 ACI 患者可显著提高疗效,其可能的机制是减轻患者氧化应激状态,改善血管内皮功能并促进神经功能的恢复。

关键词:尿激酶;急性脑梗死;神经功能;血管内皮功能;氧化应激

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4143-05

Effect of Urokinase on the Vascular Endothelial Function and Oxidative Stress in Patients with Acute Cerebral Infarction

LIU Xing-zhong¹, ZHU Gao-ping², ZHENG Zhi-qin³, BAI Ming-ming⁴, LUO Yu-peng⁵

(1 Clinical laboratory, Affiliated Sichuan Ba-Yi Rehabilitation Center of Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan, 611130,

China; 2 Department of internal neurology, Affiliated Sichuan Ba-Yi Rehabilitation Center of Chengdu University of TCM,

Chengdu, Sichuan, 611130, China; 3 Clinical laboratory, Chengdu third people's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

4 Clinical Laboratory, Chengdu Wenjiang District Hospital, Chengdu, Sichuan, 611130 China;

5 Clinical Laboratory, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 611130, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy of urokinase on the patients with acute cerebral infarction and its effect on the endothelial function and oxidative stress. **Methods:** 110 cases of patients with acute cerebral infarction admitted to our hospital from July 2016 to July 2017 were enrolled as the study object. According to the treatment method, they were divided into the conventional group and the treatment group with 55 cases in each group. Patients in the conventional group was given symptomatic basic treatment, and patients in the treatment group were treated with urokinase on the basis of conventional treatment. The efficacy and the changes of neurological function, endothelial function and oxidative stress before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the NIH Stroke Scale (NIHSS), nerve tissue protein(S-100 β), neuro-specific enolase (NSE), endothelin-1 (ET-1), malondialdehyde (MDA), tumor necrosis factor α (TNF- α), and soluble Vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) levels in the two groups of patients were significantly decreased, and the serum nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in the two groups were significantly higher than before treatment(all $P<0.05$). The NNIHSS scores, S-100 β , NSE, ET-1, MDA, TNF- α and VCAM-1 levels in the treatment group were significantly lower than those in the conventional group. The serum NO, SOD and GSH-Px levels in the treatment group were higher than those in the conventional group (all $P<0.05$). **Conclusion:** Urokinase treatment can significantly improve the efficacy in the treatment of ACI patients, and the possible mechanism is related to reduce the ox-

作者简介:刘兴中(1968-),本科,检验副主任技师,主要从事血栓与止血、形态学方面的研究,

电话:18084847580,E-mail:lxz6587@163.com

(收稿日期:2019-02-23 接受日期:2019-03-18)

oxidative stress, improve the vascular endothelial function, and promote the recovery of nerve function.

Key words: Urokinase; Acute cerebral infarct; Neurological function; Vascular endothelial function; Oxidative stress

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

Article ID: 1673-6273(2019)21-4143-05

前言

急性脑梗死(Acute cerebral infarct, ACI)是一种发病突然、危害较大的神经内科疾病。据流行病学调查报道,60%以上的中老年病人治疗后有不同程度的遗留性残疾,严重威胁患者身体健康^[1,2]。目前,临床多采用溶栓法治疗 ACI,疗效确切,但需注意治疗时间窗,一般为 6-12 h^[3]。尿激酶是人肾细胞合成或提取于新鲜尿液的类似胰蛋白酶的碱性蛋白质类药物,也是目前临床常用的溶栓药物,具有恢复脑组织供血、抑制血小板聚集的作用^[4-6]。ACI 主要临床表现为神经功能损伤,NIHSS 是评价神经功能缺损的重要评分量表,NSE 与 S-100 β 的水平与神经功能损害程度密切相关。ACI 发病后,脑组织血液供应不足,造成脑组织发生缺血缺氧,促进氧自由基的形成,使得氧化应激反应增强,同时会损害血管内皮功能,易形成动脉粥样硬化,提高血栓的发生概率,促进 ACI 疾病进展。MDA, SOD 及 GSH-PX 为常见的氧化应激指标,因此本研究通过观察 MDA, SOD 及 GSH-PX 的变化评估药物治疗后机体的恢复情况。NO 是一种血管舒张因子,ET-1 则是血管收缩因子,两者均是重要且常见的血管内皮细胞标志物,其水平变化可有效反映血管内皮功能。因此本研究主要探讨了尿激酶对 ACI 患者神经功能、内皮功能及应激指标的影响,旨在明确其作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 7 月到 2017 年 7 月我院神经内科确诊收治的急性脑梗死患者 110 例为研究对象。纳入标准:1)符合《2010 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南》的 ACI 诊断标准^[7],并 MRT/CT 确诊;2)ACI 发病时间小于 6 h;3)年龄 47-78 岁。将患者依据治疗方法分为常规组和治疗组,每组各 55 例。常规组中,男性 29 例,女性 26 例,年龄 48-78 岁,平均(61.57 $\pm$ 6.18)岁;脑栓塞 21 例,腔隙性脑梗死 34 例;合并高血压病 10 例,糖尿病 7 例。治疗组中,男性 28 例,女性 27 例,年龄 47-77 岁,平均(62.03 $\pm$ 6.21)岁;脑栓塞 22 例,腔隙性脑梗死 23 例;合并高血压 9 例,合并糖尿病 8 例。排除标准:1)心、肺、肝和肾功能严重不全者;2)溶栓药物过敏者;3)意识不清楚者;4)颅内出血者;5)处于妊娠期、月经期或哺乳期者;6)近期内接受过外科手术者;7)资料不全者。本次研究两组患者性别、年龄和疾病类型比较均无明显差异,具有可比性。本研究纳入患者均知情且自愿参与,已签订知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者入院后均接受基础治疗,包括常规控制颅内血压及缓解呼吸困难等。常规组在常规治疗基础上加用拜阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,国药准 J20171021 字)100 mg/d,氯吡格雷片(赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字 J20130083)75 mg/d。治疗组在常规组治疗的基础上给予尿激酶溶栓治疗

(天津生物化学制药有限公司,国药准字 H12020492),100 mL 0.9%氯化钠注射液稀释,25 万单位/次,60 min 内滴完,1 次/d。溶栓期间监测患者生命体征,若出现头痛、恶心、呕吐等症状,血压高于 185/110 mmHg,需紧急停止用药,并进行 CT 复查。溶栓结束 24 h 后静滴 500 mL 低分子右旋糖酐作为基础治疗。两组患者均连续治疗 2 w。

1.3 观察指标

1)NIHSS 评分、S-100 β 和 NSE 的水平比较:分别抽取两组 ACI 患者治疗前 1 d 和治疗后 1 d 的 2 mL 空腹静脉外周血,3000 r/min 离心取上层血清,备用。采用美国国立卫生研究院制定的卒中量表评分法(NIH Stroke Scale, NIHSS)评价患者神经缺损程度,分数越高,神经缺损就越严重。采用 ELISA 法检测血清神经组织蛋白(S-100 β)和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平。S-100 β 和 NSE ELISA 试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司。2)NO 和 ET-1 的测定:采用 ELISA 法检测一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和内皮素(Endothelin-1, ET-1)水平。NO 和 ET-1 ELISA 试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。3)MDA、SOD 和 GSH-Px 的测定:采用 ELISA 法检测丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)水平。MDA、SOD 和 GSH-Px ELISA 试剂盒均购自上海远慕生物有限公司。4)TNF- α 和 sVCAM-1 的测定:采用 ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、可溶性血管内皮细胞黏附因子-1(Soluble vascular endothelial cell adhesion factor-1, sVCAM-1)水平。TNF- α 和 sVCAM-1 ELISA 试剂盒均购自上海广锐生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学分析,NIHSS 评分、S-100 β 和 NSE 水平等指标经统计学验证符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、血清 S-100 β 和 NSE 的水平比较

治疗前,两组患者 NIHSS 评分、血清 S-100 β 和 NSE 水平比较差异不显著($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 NIHSS 评分、S-100 β 和 NSE 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗组 NIHSS 评分、血清 S-100 β 和 NSE 水平均明显低于常规组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 NO 和 ET-1 的水平比较

治疗前,两组患者血清 NO 和 ET-1 水平比较差异不显著($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 NO 水平均较治疗前显著升

高,血清 ET-1 水平均降低($P<0.05$),且治疗组血清 NO 水平高于常规组,血清 ET-1 水平低于常规组(均 $P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、S-100 β 和 NSE 的水平比较($n=55, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the NIHSS scores, S-100 β and NSE levels before and after treatment between two groups ($n=55, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time	NIHSS(point)	S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	NSE(U/mL)
Routine group	Before treatment	15.17 $\pm$ 1.52	1.49 $\pm$ 0.16	22.59 $\pm$ 2.26
	After treatment	9.09 $\pm$ 0.91*	0.91 $\pm$ 0.09*	17.14 $\pm$ 1.71*
Treatment group	Before treatment	15.13 $\pm$ 1.51	1.51 $\pm$ 0.15	22.71 $\pm$ 2.27
	After treatment	7.54 $\pm$ 0.77*#	0.65 $\pm$ 0.06*#	12.83 $\pm$ 1.30*#

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与常规组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$, compared with the conventional group after treatment, # $P<0.05$.

表 2 两组患者治疗前后血清 NO 和 ET-1 的水平比较($n=55, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum NO and ET-1 levels before and after treatment between two groups ($n=55, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time	NO($\mu\text{mol/L}$)	ET-1(ng/L)
Routine group	Before treatment	46.13 $\pm$ 4.62	82.77 $\pm$ 8.28
	After treatment	53.56 $\pm$ 5.36*	66.94 $\pm$ 6.70*
Treatment group	Before treatment	46.20 $\pm$ 4.58	83.01 $\pm$ 8.31
	After treatment	71.29 $\pm$ 7.13*#	52.04 $\pm$ 5.24*#

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与常规组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$, compared with the conventional group after treatment, # $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后血清 MDA、SOD 和 GSH-Px 的水平比较 前显著降低,血清 SOD 和 GSH-Px 水平均升高($P<0.05$),且治疗前,两组患者血清 MDA、SOD 和 GSH-Px 水平比较差异不显著($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 MDA 水平均较治疗前显著降低,血清 SOD 和 GSH-Px 水平均升高($P<0.05$),且治疗组血清 MDA 水平低于常规组,血清 SOD 和 GSH-Px 水平高于常规组(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清 MDA、SOD 和 GSH-Px 的水平比较($n=55, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum MDA, SOD and GSH-Px levels before and after treatment between two groups ($n=55, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time	MDA(ng/L)	SOD($\mu\text{g/L}$)	GSH-Px(mmol/mL)
Routine group	Before treatment	18.31 $\pm$ 1.82	55.89 $\pm$ 5.61	25.44 $\pm$ 2.54
	After treatment	12.94 $\pm$ 1.30*	78.16 $\pm$ 7.89*	30.29 $\pm$ 3.03*
Treatment group	Before treatment	18.25 $\pm$ 1.83	56.02 $\pm$ 5.63	25.39 $\pm$ 2.52
	After treatment	8.81 $\pm$ 0.88*#	100.23 $\pm$ 10.32*#	44.52 $\pm$ 4.49*#

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与常规组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$, compared with the conventional group after treatment, # $P<0.05$.

2.4 两组患者治疗前后血清 TNF- α 、sVCAM-1 的水平比较 较治疗前显著降低($P<0.05$)。且治疗组血清 TNF- α 、sVCAM-1 水平均明显低于常规组(均 $P<0.05$),见表 3。

表 4 两组患者治疗前后 TNF- α 、sVCAM-1 的水平比较($n=55, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the serum TNF- α and sVCAM-1 levels before and after treatment between two groups ($n=55, \bar{x} \pm s$)

Groups	Time	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	sVCAM-1(ng/L)
Routine group	Before treatment	28.31 $\pm$ 2.82	105.89 $\pm$ 10.61
	After treatment	19.94 $\pm$ 1.97*	78.16 $\pm$ 7.89*
Treatment group	Before treatment	28.25 $\pm$ 2.89	106.02 $\pm$ 10.63
	After treatment	17.21 $\pm$ 1.78*#	63.23 $\pm$ 6.32*#

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与常规组治疗后比较, # $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$, compared with the conventional group after treatment, # $P<0.05$.

3 讨论

ACI 指的是由于脑部组织供血障碍引起缺血缺氧问题,导致脑组织发生坏死,损伤机体功能的神经内科常见疾病^[8-10]。脑神经元对缺血、缺氧损害的敏感性高,阻断血流时间达到 30 s,脑代谢即可发生改变,60 s 后若不及时采取有效治疗措施,神经元活动会出现停止,完全性缺血超过 5 min 后,供血区神经元会发生死亡^[11,12]。因此,在 ACI 发病 6 h 内,采取选择合适的溶栓药物,缓解脑组织的氧化应激状态,改善血管内皮功能,恢复缺血区的神经功能,是目前临床上治疗 ACI 的重要方法。

尿激酶是从人尿或肾组织细胞中提取所得的一种糖蛋白类物质,能溶解血栓或栓塞,恢复脑组织供血,缓解氧化应激状态,降低神经功能损害^[29]。尿激酶可提高血管内二磷酸腺苷(adenosine diphosphate,ADP)酶活性,降低血小板的聚集能力,预防血管内血栓形成。临床研究表明在患者症状出现 6 h 内应用尿激酶,通过静脉输注的方法,可以达到治疗的效果,而且相当安全,患者治疗费用低。如陈仲勤等研究显示尿激酶静脉溶栓治疗发病 6 h 内的 ACI 患者总有效率达 88.89%^[30]。NSE 是神经细胞损伤最灵敏的指标,可以较好的反映神经细胞受损情况^[13,14]。S100 β 蛋白水平可监测 ACI 的病情进展,其含量增加时提示神经细胞发生了不可逆的坏死,预后较差^[15]。NIHSS 评分是目前临床常用的神经功能缺损程度的评价标准^[16]。本研究结果显示两组患者治疗后神经功能均有所改善,且治疗组患者神经功能改善程度优于常规组,提示尿激酶可显著改善患者神经功能缺损程度。

NO 是一类血管舒张因子,具有扩张血管、增加血管致密性、抗炎、抗动脉粥样硬化、抑制血小板聚集的作用^[17]。ET-1 是存在于血管内皮细胞的强烈的缩血管活性多肽,可收缩血管,ACI 患者发病时会刺激 ET-1 大量合成,损伤神经细胞^[18]。正常生理条件,机体内 NO 水平和 ET-1 水平是处于稳定平衡状态的,发生 ACI 时,ET-1 会被大量释放合成,同时 ET-1 可抑制 NO 的合成,因此 NO 水平降低^[20]。本研究结果显示两组患者给药后血管内皮功能均有所改善,治疗组内皮功能改善程度优于常规组,提示尿激酶可显著改善患者内皮功能,与以往研究一致^[21]。

ACI 的发生与进展过程与患者体内氧化应激水平密切相关,由于血清中胆红素水平降低,导致自由基清除率降低,体内脂质过氧化物含量增加。MDA 被认为是脂质过氧化物的最终产物,与蛋白质、核酸或脂类交联后结成难溶物,导致生物膜的变性 & 细胞死亡等,可有效反应机体组织细胞受损程度。SOD 是清除自由基的活性酶,可减轻氧化应激所引起的损伤。GSH-Px 是机体抗过氧化指标之一,与 ACI 患者神经功能损伤及不良预后有关。MDA、SOD 水平变化可以体现体内氧自由基的清除能力^[22]。本研究结果显示两组患者治疗后氧化应激指标水平均有所降低,且治疗组氧化应激改善程度优于常规组,提示尿激酶能够改善患者氧化应激状态,进而增加脑部供血量,有助于神经功能的恢复,与以往研究一致^[23]。

炎症反应涉及脑梗死的病情发展中各个病理环节,TNF- α 和 sVCAM-1 等多种炎症因子的异常表达导致了粥样斑块沉积,进而造成的神经系统损伤^[24,25]。TNF- α 是炎症早期分泌的细胞因子,与炎症反应的激活及神经损伤均有密切关系^[26]。sV-

CAM-1 可介导炎症细胞及血管内皮细胞的粘附,可激活、放大炎症反应^[27]。本研究结果显示两组患者炎症反应指标水平均有所降低,且治疗组炎症应激指标改善程度优于常规组,提示了尿激酶能够改善患者炎症应激状态^[28]。

综上所述,尿激酶治疗 ACI 患者可显著提高疗效,其可能的机制是减轻患者氧化应激状态,改善血管内皮功能并促进神经功能的恢复。值得注意的是尿激酶的不良反应,常见的是皮肤破损或局部出血,极少数患者会消化系统出血,甚至脑部出血。因此,临床上要依据患者不同情况进行相应治疗,尽量避免副作用的发生,若出现不良反应应及时采取相关措施进行补救治疗,以达到较好的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Song TJ, Chang Y, Chun MY, et al. High Dietary Glycemic Load is Associated with Poor Functional Outcome in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(2): 165-173
- [2] 章耀华, 马志伟, 王海茹. 丁苯酞联合丹参酮注射液治疗急性脑梗死临床疗效观察[J]. 实用老年医学, 2017, 31(11): 1082-1083
- [3] 李风华. 探讨阿替普酶静脉溶栓治疗与非溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(11): 21
- [4] 黄才英, 刘本德, 刘金平. 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4502-4504
- [5] 宋亦飞, 朱丹, 丛林, 等. 影响尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死预后因素的初步分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(19): 3687-3691
- [6] 薛辉. 尿激酶与阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效对比[J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 828-831
- [7] 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]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017
- [8] Saito T, Hayashi K, Nakazawa H, et al. Clinical Characteristics and Lesions Responsible for Swallowing Hesitation After Acute Cerebral Infarction[J]. Dysphagia, 2016, 31(4): 567-573
- [9] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma Homocysteine Levels Predict the Risk of Acute Cerebral Infarction in Patients with Carotid Artery Lesions[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2510-2517
- [10] Saito T, Hayashi K, Nakazawa H, et al. Clinical Characteristics and Lesions Responsible for Swallowing Hesitation After Acute Cerebral Infarction[J]. Dysphagia, 2016, 31(4): 567-573
- [11] 钟建斌, 沈庆煜, 陈炽邦, 等. 超高龄脑梗死患者超早期应用阿替普酶静脉溶栓治疗的效果及安全性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(7): 1058-1060
- [12] 鲍宇, 李国忠. 阿替普酶与尿激酶治疗急性脑梗死疗效的比较研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(7): 633-635
- [13] 陈小冬, 李祥坤, 席源. 血清 NSE、HCY 及 8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死患者中的表达及意义 [J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4381-4382
- [14] Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, et al. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2013, 84(10): 1382-1386
- [15] 王洪志, 张静波, 于远军. 丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者血清 NSE、S100 β 水平的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(6): 530-533

- [16] Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(6): 415-420
- [17] 王宇, 赵珊珊, 郑玉敏, 等. 红花黄色素联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清 IL-8、ET-1、NO 水平和血液流变学的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(01): 86-89
- [18] 马进, 夏海平, 马瑞. 急性脑梗死患者血浆内皮损伤标志物的变化及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23): 5851-5853
- [19] 刘刚. 低分子肝素联合尿激酶对老年脑梗死氧化应激反应血浆 ET 和 NO 水平的影响[J]. *河北医学*, 2016, 22(07): 1139-1141
- [20] 王妹瑾, 孙志东, 吴邦理, 等. 消栓肠溶胶囊联合阿加曲班对急性脑梗死患者血流变及内皮功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(09): 2181-2184
- [21] 顾亮亮, 付国惠, 张保朝, 等. 尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的有效治疗时间窗及对 TNF- α 、D-D、S-100 β 、NO 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(19): 2472-2474
- [22] 张颖. 急性脑梗死患者急性期血清 OPN、氧化应激水平的变化及其与神经损伤和预后的关系[J]. *广东医学*, 2017, 38(9): 1386-1389
- [23] 张清德, 曲忠森. 腹膜透析液添加尿激酶对尿毒症合并急性脑梗死患者治疗机理研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2013, 21(1): 10-13
- [24] Yang B, Zhao H, Bin X, et al. Influence of interleukin-1 beta gene polymorphisms on the risk of myocardial infarction and ischemic stroke at young age in vivo and in vitro [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 8(11): 13806-13813
- [25] He Q, Lin X, Wang F, et al. Associations of a polymorphism in the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) gene and ICAM1 serum levels with migraine in a Chinese Han population [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 345(1-2): 148-153
- [26] Ignatowski T A, Spengler R N, Dhandapani K M, et al. Perispinal e-tanercept for post-stroke neurological and cognitive dysfunction: scientific rationale and current evidence [J]. *Cns Drugs*, 2014, 28(8): 679-697
- [27] Tchalla A E, Wellenius G A, Trivison T G, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 is associated with cerebral blood flow dysregulation, mobility impairment, and falls in older adults [J]. *Hypertension*, 2015, 66(2): 340
- [28] 张晋霞, 张志勇, 刘斌, 等. 尿激酶对急性脑梗死患者血清中 TNF- α 表达水平的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(11): 1022-1026
- [29] 肖武玉, 陈威, 唐传蓉, 等. 尿激酶溶栓改善急性脑梗死患者氧化应激及神经功能的效果[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(1): 87-89
- [30] Chen Z F, Song Z J, Han L Z. The Clinical Nursing Experience of Urokinase Intravenous Thrombolysis in the Treatment of Acute Cerebral Infarction[J]. *Chinese & Foreign Medical Research*, 2014, 7(12): 8506-8519

(上接第 4111 页)

- [24] Henson E, Chen Y, Gibson S. EGFR Family Members' Regulation of Autophagy Is at a Crossroads of Cell Survival and Death in Cancer[J]. *Cancers*, 2017, 9(4): 27
- [25] Wang C, Huang X, Li Y, et al. Comparison of docetaxel and pemetrexed combined with platinum in treatment of NSCLC after failure of gefitinib therapy [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2017, 32(2): 164-167
- [26] Stojkovic L M, Stankovic S, Stojkovic M, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients [J]. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 20(1): 41-45
- [27] Wang W, Xu X, Tian B, et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 470: 51-55
- [28] Sone K, Oguri T, Ito K, et al. Predictive Role of CYFRA21-1 and CEA for Subsequent Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer Patients[J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(9): 5125-513
- [29] Barton V, Armeson K, Hampras S, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review [J]. *Archives of Dermatological Research*, 2017, 309(10): 1-9
- [30] Huang H, Jing X, Wu L, et al. Chitin elicitor receptor kinase 1 (CERK1) is required for the non-host defense response of Arabidopsis to *Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense* [J]. *European Journal of Plant Pathology*, 2017, 147(3): 571-578
- [31] Sim E H A, Yang I A, Fong K, et al. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, 1(4): CD006847