

阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的疗效及其对氧化应激和炎症因子的影响

孔令胜, 刘丽艳*, 常焕显, 韩学聘, 赵平, 洪波, 任孝林

徐州医科大学附属连云港东方医院 神经内科, 江苏 连云港 222042

摘要: **目的** 观察阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的疗效及其对氧化应激和炎症因子的影响。**方法** 回顾性选取2018年6月—2020年12月徐州医科大学附属连云港东方医院收治的急性脑卒中患者84例, 发病均在4.5 h内, 根据治疗方法将患者分为对照组($n=42$)和观察组($n=42$)。对照组给予注射用阿替普酶(0.9 mg/kg 为其标准剂量, 最大使用剂量不超过 90 mg)静脉溶栓及常规治疗, 观察组在对照组的基础上静脉溶栓24 h后加用阿加曲班注射液治疗, 第1~2天, 阿加曲班注射液 60 mg 静脉滴注24 h; 第3~7天, 阿加曲班注射液 10 mg 静脉滴注3 h, 2次/d, 两组患者治疗疗程均为14 d。分别于治疗前和治疗14 d后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和改良Barthel指数量表(MBI)对两组患者神经功能缺损和日常生活能力进行评分, 检测两组患者的氧化应激标志物超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平, 检测血清炎症标志物白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, 监测出血性转化(HT)发生率及药物的不良反应。**结果** 治疗14 d后, 观察组的总有效率高于对照组($P<0.05$); 两组患者的NIHSS评分及血清MDA、IL-6及TNF- α 水平均较治疗前明显下降($P<0.01$), MBI评分及SOD水平较治疗前明显升高($P<0.01$), 且观察组相比对照组改善作用更加明显($P<0.01$)。两组患者治疗14 d内, HT发生率及不良反应发生率比较差异均无统计学意义。**结论** 阿加曲班注射液具有抗炎、抑制氧化应激作用, 联合阿替普酶治疗急性脑卒中安全有效, 与单独阿替普酶静脉溶栓治疗相比, 可显著改善预后, 且未增加HT风险及不良反应发生率。

关键词: 阿加曲班; 急性脑卒中; 静脉溶栓; 重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA); 抗炎; 氧化应激

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)10-2119-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.011

Efficacy of argatroban combined with alteplase in treatment of acute stroke and its effects on oxidative stress and inflammatory factors

KONG Lingsheng, LIU Liyan, CHANG Huanxian, HAN Xuedan, ZHAO Ping, HONG Bo, REN Xiaolin

Department of Neurology, Lianyungang Oriental Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222042, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of argatroban combined with alteplase in the treatment of acute stroke and its effects on oxidative stress and inflammatory factors. **Methods** Totally 84 patients with acute stroke treated in Lianyungang Oriental Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from June 2018 to December 2020 were selected retrospectively. All of them were within 4.5 h. According to the treatment methods, the patients were divided into control group ($n=42$) and observation group ($n=42$). Patients in the control group were given intravenous thrombolysis and routine treatment with alteplase for injection (0.9 mg/kg as the standard dose, and the maximum dose was no more than 90 mg). Patients in the observation group were treated with Argatroban Injection after intravenous thrombolysis for 24 h on the basis of the control group. On the first to second days, 60 mg Argatroban Injection was injected intravenously for 24 h, on the 3rd — 7th day, Argatroban Injection 10 mg was injected intravenously for three hours, twice a day. The treatment course of both groups was 14 days. The neurological deficits and activities of daily living of the two groups were scored by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Barthel Index (MBI) before and 14 days after treatment. The levels of oxidative stress markers superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) and serum inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) were detected And tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Results** After 14 days of treatment, the total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.05$), the NIHSS

收稿日期: 2021-04-20

第一作者: 孔令胜,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管疾病及神经介入。E-mail:konglingsheng0228@163.com

*通信作者: 刘丽艳,女,本科,主任医师,研究方向为脑血管疾病及神经免疫。E-mail:15261379731@163.com

score, serum MDA, IL-6 and TNF- α levels of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the MBI score and SOD level were significantly higher than those before treatment ($P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of HT and adverse reactions between the two groups within 14 d of treatment. **Conclusion** Argatroban Injection has anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects. It is safe and effective in the treatment of acute stroke combined with alteplase. Compared with intravenous thrombolysis with alteplase alone, it can significantly improve the prognosis without increasing the risk of HT and the incidence of adverse reactions.

Key words: argatroban; acute stroke; intravenous thrombolysis; recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA); anti-inflammation; oxidative stress

随着当今社会发展、工作节奏加快,人们的生活方式、饮食结构也在不断的变化,带来的是肥胖、高血糖、高血压、高血脂等发病率的增高,而这些不断增加的危险因素又是脑血管疾病的独立危险因素。最新全球疾病负担研究结果明确指出卒中已位居致死因素的第2位^[1]。在我国,卒中已超过肿瘤成为首位致死原因,急性脑卒中占缺血性卒中的大部分,是最常见的卒中类型,占我国卒中的69.6%~70.8%^[2],其高致残率和高致死率已经受到广泛关注。急性脑卒中超早期治疗包括静脉溶栓治疗和血管内治疗,静脉溶栓治疗疗效显著且方法简单。其中应用静脉溶栓药物治疗急性脑卒中是目前指南推荐的有效治疗方法之一^[3]。阿加曲班注射液是一种新型抗凝药物,起效快,具有很强的选择性作用,直接抑制凝血酶^[4],发挥抗凝作用,可用于治疗急性缺血性脑卒中、经皮冠状动脉介入术、慢性动脉闭塞症和血小板减少症等。本研究主要探讨阿加曲班注射液应用于急性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓后的临床效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选取2018年6月—2020年12月徐州医科大学附属连云港东方医院收治的急性脑卒中患者84例,其中男性50例、女性34例,年龄57~79岁,平均年龄(66.4 $\pm$ 5.0)岁,吸烟34例,饮酒24例,发病时间46~242 min,平均发病时间(152.0 $\pm$ 10.9) min,发病时平均收缩压(141.7 $\pm$ 9.5) mm Hg(1 mm Hg=133 Pa),发病时平均舒张压(85.7 $\pm$ 8.3) mm Hg。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)急性脑梗死符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[5]中的诊断标准:发病时间在4.5 h以内,患者急性期起病,迅速出现局灶性神经功能受损的症状和体征,头颅CT平扫排除脑出血及颅内占位;或核磁共振(MRI)显示新发的梗死灶;(2)符合重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)静脉溶

栓适应症;(3)年龄18~80岁;(4)患者本人或患者有效的授权委托人签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1)严重高血压(>180 mm Hg/110 mm Hg),且尚未控制住;(2)1个月内行大手术患者,有凝血障碍或既往有出血性疾病史;(3)需桥接取栓血管内治疗患者;(4)有r-tPA静脉溶栓禁忌症患者;(5)无法配合的精神障碍患者;心、肝、肺、肾等器官衰竭及孕产妇;同时患有晚期恶性肿瘤、严重的感染疾病者;(6)心源性脑栓塞;(7)对阿替普酶及阿加曲班过敏者。

1.3 治疗方法

对照组参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[5],确诊后应用注射用阿替普酶[德国勃林格殷格翰公司,规格:50 mg/支(批准文号S20160055)和20 mg/支(批准文号S20160054),50 mg/支的生产批号705546、808157、906894,20 mg/支的生产批号705519、901027、907162]静脉溶栓治疗,按0.9 mg/kg为其标准剂量,但最大使用剂量不超过90 mg,1 min内先将按0.9 mg/kg计算出的药物总量的10%配入0.9%氯化钠注射液10 mL中静脉推注,剩余90%药物配入0.9%氯化钠注射液100 mL于微量泵中持续静脉缓慢泵入60 min。静脉溶栓24 h后查头颅CT平扫,如果没有出血性转化(HT),则加用口服阿司匹林100 mg/d,或氯吡格雷75 mg/d,如伴有高血压、糖尿病等基础疾病则给予相应的基础治疗。

观察组在对照组的基础上加用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,规格10 mg:20 mL,国药准字H20050918,生产批号1804031、1810073、1909108),r-tPA静脉溶栓24 h后加用阿加曲班治疗,第1~2天,将阿加曲班60 mg配于0.9%氯化钠注射液100 mL于微量泵中持续缓慢静脉滴注24 h;第3~7天,阿加曲班10 mg配于0.9%氯化钠注射液100 mL于微量泵中持续缓慢静脉滴注3 h,2次/d,间隔12 h,第8天加用口服阿司匹林100 mg/d,或氯吡格雷75 mg/d,两组均治疗14 d。

1.4 疗效标准

应用神经功能缺损程度评分(CSS)标准^[6]进行疗效判定。基本痊愈:病残程度为0级,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分总分减少91%~100%;显著进步:病残程度为1~3级,NIHSS评分总分减少46%~90%;进步:病残程度4级,NIHSS评分总分减少18%~45%;无变化:NIHSS评分总分没有变化或NIHSS评分变化幅度<18%;恶化:NIHSS评分总分增加≥18%;死亡。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数

1.5 HT的判定标准

分别在治疗前、溶栓后24 h和治疗14 d后对两组患者查头颅CT明确是否发生HT。HT是指急性脑梗死患者到院即刻影像检查没有发现颅内出血,治疗后复查影像见到新发的颅内出血。按照欧洲急性卒中合作组研究II(ECASS-II)^[7]根据患者头颅CT表现将HT分为脑实质出血(PH)和出血性梗死(HI)。PH1型为出血灶体积≤30%的梗死灶体积合并轻微占位效应;PH2型为出血灶体积>30%的梗死灶体积合并明显占位效应,或远离脑梗死区的出血;HI1型为梗死灶边缘小点片状出血,无占位效应;HI2型为无占位效应,脑梗死区内多个融合的点片状出血。其中PH2型为症状性颅内出血转化。

1.6 观察指标

1.6.1 神经功能缺损评分 分别于治疗前及治疗14 d后依据NIHSS量表^[8]标准进行评分,所有项目评分累计为最终评分,总分0~42分,神经功能缺损越严重对应的分值就越高。重度神经功能缺损分值为21~42分;中-重度神经功能缺损分值为15~20分;中度神经功能缺损分值为5~14分;轻度神经功能缺损分值为2~4分;其中正常或临近正常分值为0~1分。

1.6.2 日常生活能力评分 使用改良的Barthel指数量表(MBI)^[6]分别在治疗前及治疗14 d后对患者进行评估。此量表分值越高,说明自理能力越好、依赖性小。每个项目的评分累计总分为100分。轻度功能障碍60分以上,但能自理日常的基础生活;中度功能障碍分值为41~60分,平日生活需要他人的一些帮助;重度功能障碍分值为21~40分,不能自理,生活需要明显依赖他人;完全残疾分值为0~20分,日常生活明显不能自理,需要完全依赖他人。

1.6.3 相关生化指标检测 治疗前及治疗14 d后分别采集患者空腹静脉血6 mL,5℃下静置15 min,4 000 r/min离心15 min,放在-20℃冰箱内

保存。应用cobas c311型自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)分别检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。SOD应用黄嘌呤氧化酶法检测,MDA应用硫代巴比妥酸比色法检测,IL-6、TNF-α应用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测。试剂盒均为联科生物公司产品,检测步骤均按照试剂盒说明书严格执行。

1.6.4 安全性评估 记录两组患者治疗期间药物相关不良反应的发生情况,监测两组患者治疗前及治疗14 d后的肝肾功能、肌酸激酶、血尿便常规、血凝常规、心率、血压、心电图的变化。

1.7 统计学方法

数据均使用SPSS 20.0统计软件进行处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间的差异比较采用独立样本 t 检验,而组内治疗前后的差异比较采用配对 t 检验。所有计数资料以百分比表示,组间非等级资料的比较分析则采用 χ^2 检验,组间等级资料分析采用秩和检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各42例。对照组与观察组患者的发病时间、年龄、性别、同型半胱氨酸、血脂、吸烟(每天至少1支,连续6个月以上)、饮酒(饮白酒每次至少50 g,每周至少2次,连续1年以上)、血压、糖化血红蛋白、脑梗死部位及既往史等指标比较差异均无显著性,具有可比性。见表1。

2.2 临床疗效

治疗14 d后,观察组的总有效率为95.2%,显著高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 两组HT发生率比较

治疗14 d内,观察组共5例发生HT,对照组共6例发生HT,两组患者HT发生率比较,差异无统计学意义。见表3。

2.4 两组NIHSS评分及MBI评分比较

治疗后对照组和观察组的NIHSS评分较治疗前均显著降低($P<0.01$),且观察组治疗后NIHSS评分显著低于对照组($P<0.01$);治疗后对照组和观察组MBI评分较治疗前均显著升高($P<0.01$),且观察组治疗后MBI评分显著高于对照组($P<0.01$);见表4。

2.5 两组氧化应激及炎症反应指标比较

治疗14 d后,两组患者的MDA、IL-6及TNF-α

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between groups

基线资料	对照组 (n=42)	观察组 (n=42)
男性/例(%)	24(57.1)	26(62.0)
年龄/岁	65.6±4.7	67.2±5.3
收缩压/mm Hg	140.7±10.3	142.6±8.6
舒张压/mm Hg	86.3±8.7	85.0±7.8
吸烟/例(%)	16(38.1)	18(42.9)
饮酒/例(%)	13(31.0)	11(26.2)
发病时间/min	150.3±11.5	153.6±10.2
糖化血红蛋白/%	6.5±1.3	6.6±1.2
同型半胱氨酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	20.3±4.8	19.9±3.2
胆固醇/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.3±1.2	6.2±1.5
三酰甘油/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.36±0.53	2.43±0.56
脑梗死部位/例(%)		
额顶叶	6(14.3)	8(19.0)
基底节区	20(47.6)	19(45.2)
丘脑	5(11.9)	3(7.1)
放射冠	11(26.2)	12(28.6)
既往史/例(%)		
冠心病	12(28.6)	10(23.8)
心房颤动	2(4.7)	3(7.1)
高血压病	18(42.9)	16(38.1)
卒中/短暂性脑缺血发作	10(23.8)	12(28.5)
糖尿病	10(23.8)	13(31.0)

水平均较治疗前明显降低($P < 0.01$), SOD水平较治疗前明显升高($P < 0.01$), 且观察组改善程度较对照组更加明显($P < 0.01$)。见表5。

2.6 药物不良反应

观察组治疗14 d过程中患者出现转氨酶升高1例,胆红素升高1例,寒颤1例,面部潮红1例,共4例,不良反应发生率为9.5%。对照组治疗14 d过程中患者出现转氨酶升高1例,血肌酐升高1例,血小板减少1例,共3例,不良反应发生率为7.1%。两组不良反应发生率比较无明显差异。

3 讨论

近年卒中的发病率不断上升,在我国急性脑卒中占缺血性卒中的大部分,已经成为全世界较常见的致残、致死疾病之一^[9]。急性脑卒中患者除r-tPA静脉溶栓治疗,其他可根据不同的病因及发病机制选择抗血小板聚集、抗凝、改善侧支循环、提高脑灌注、调节血脂和稳定斑块等治疗。阿加曲班作用机制是直接和凝血酶因子IIa选择性高度结合,具有不依赖抗凝血酶特点,进而抑制凝血酶诱导的血小板凝聚反应,充分发挥其抗凝作用^[10-11]。阿加曲班具有舒张血管、抑制血管收缩、防止血栓再形成及局部辅助溶栓的作用,又可以拮抗全身血液高凝状态^[12]。阿加曲班还具有无需辅助因子协助和治

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	42	14	13	7	5	2	1	81.0
观察	42	19	15	6	2	0	0	95.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组14 d内HT发生率比较

Table 3 Comparison of incidence rate of HT within 14 days between two groups

组别	n/例	HT/例				发生率/%
		HI1	HI2	PH1	PH2	
对照	42	2	2	1	1	14.3
观察	42	3	1	1	0	11.9

疗时间窗宽特点,虽然抗凝功能很强,但不会导致血小板减少等出血事件的发生^[13]。本研究结果显示,r-tPA静脉溶栓后应用阿加曲班较单纯r-tPA静脉溶栓治疗疗效更显著,观察组患者NIHSS评分显著低于对照组,MBI评分显著高于对照组,同时并

未增加HT发生率,说明急性脑卒中患者r-tPA静脉溶栓24 h后序贯阿加曲班治疗未增加颅内出血的风险,同时能改善神经功能缺损症状及远期预后,这与Barreto等^[14]研究结果一致。

炎症反应产生的炎症因子在急性脑卒中发病机制中起着重要作用。急性脑卒中过程中脑血管堵塞导致脑组织缺血、缺氧,从而使炎症诱导的多种级联反应进一步诱发脑损伤^[15]。脑缺血发作后白细胞黏附在血管壁上,迁移并聚集到缺血的脑组织中,后释放促炎症介质,如IL-6、TNF- α 等,将加重脑损伤^[16]。炎症因子在脑卒中过程中起到了直接或间接的作用,急性脑卒中后一系列的血管炎症连

表4 两组NIHSS评分及MBI评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of NIHSS score and MBI score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS评分	MBI评分
对照	42	治疗前	14.7±3.9	41.1±4.5
		治疗后	8.5±1.9**	54.9±5.3**
观察	42	治疗前	16.2±3.1	41.1±4.2
		治疗后	6.6±1.3***	56.9±5.8***

与同组治疗前比较:** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较:*** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment表5 两组氧化应激指标、炎症反应指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of oxidative stress index, inflammatory response index between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	42	治疗前	7.9±1.7	63.8±6.8	63.2±6.3	66.9±7.7
		治疗后	5.9±1.3**	80.1±6.9**	23.9±5.5**	44.7±5.8**
观察	42	治疗前	7.8±1.6	64.8±5.9	64.8±6.3	68.1±7.9
		治疗后	4.5±1.2***	86.3±9.5***	16.8±5.3***	36.9±5.2***

与同组治疗前比较:** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较:*** $P < 0.01$ ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; *** $P < 0.01$ vs control group after treatment

锁反应是由炎症细胞因子激活免疫系统诱发所致,使得脑梗死灶内血管功能进一步恶化。本研究中监测的IL-6和TNF- α 是参与脑部炎症反应的重要炎症因子。血清IL-6和TNF- α 可以促进基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的合成,进一步加重脑卒中病人血管损伤^[17]。本研究结果显示,经阿加曲班治疗后观察组TNF- α 、IL-6水平显著低于对照组,说明阿加曲班能够抑制炎症细胞激活及炎症因子释放,降低患者的血清炎症因子水平,这与牛亚妹等^[18]结果相一致。提示阿加曲班注射液能通过抗炎、抑制氧化应激损伤,改善患者预后。

急性脑卒中后脑缺血和缺血-再灌注损伤过程中氧化应激为主要的病理机制之一。自由基在脑缺血-再灌注损伤中起着非常重要的作用,大量产生的氧自由基消耗大量抗氧化物质。单纯缺血或缺血-再灌注均可导致自由基的产生增加,自由基可氧化磷脂中的不饱和脂肪酸,由此产生的连锁反应可进一步加重缺血性脑损伤^[19]。引起有抗氧化自由基损害能力的SOD水平降低,脂质过氧化物MDA水平迅速升高。MDA可以破坏细胞核内的线粒体,导致神经细胞坏死^[20]。本研究结果显示,经阿加曲班治疗后观察组血清MDA水平低于对照组,SOD水平高于对照组。说明阿加曲班能抑制氧化应激和增加体内抗氧化物质,这与卢双动等^[21]的临床研究结果相一致。

本研究结果表明,阿加曲班注射液具有抗炎、

抑制氧化应激作用,应用在急性脑卒中患者r-tPA静脉溶栓治疗后安全有效,与单独r-tPA静脉溶栓治疗相比,可显著改善预后,且未增加出血性转化风险及不良反应发生率,值得临床推广应用。由于本研究样本量较小,且排除了r-tPA静脉溶栓需桥接取栓血管内治疗的重度神经功能缺失患者,有待于增加样本量继续开展多中心、高质量、随机性对照研究获得更科学的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王隆德,刘建民,杨戈,等.我国中风防治仍面临巨大挑战——《中国中风防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2): 105-119.
Wang L D, Liu J M, Yang Y, et al. The prevention and treatment of stroke still face huge challenges——Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2018 [J]. Chin Circul J, 2019, 34(2): 105-119.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [3] 王勤鹰,詹青.急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后严重出血性转化研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2017,13(1): 25-31.
Wang Q Y, Zhan Q. Advances in severe hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute brain

- infarction [J]. J Neurol NeuroRehabil, 2017, 13(1): 25-31.
- [4] Zeng Q, Fu Q N, Li F H, et al. Early initiation of argatroban therapy in the management of acute superior mesenteric venous thrombosis [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1526-1534.
- [5] 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.
- Cerebrovascular Diseases Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2014 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 孔令胜, 刘丽艳, 赵平, 等. 丁苯酞对时间窗3~4.5 h急性脑梗死rt-PA静脉溶栓后出血性转化的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 538-545.
- Kong L S, Liu L Y, Zhao P, et al. Effects of butylphthalide pretreatment on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis of rt-PA in acute cerebral infarction with time window of 3 — 4.5 h [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(5): 538-545.
- [7] 车锋丽, 陈胜云, 赵性泉, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性后循环缺血性卒中患者的预后相关因素分析 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(2): 112-118.
- Che F L, Chen S Y, Zhao X Q, et al. Correlation factors analysis for the prognosis in patients with posterior circulation infarction after intravenous thrombolysis with alteplase [J]. Chin J Stroke, 2017, 12(2): 112-118.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中病人神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评价标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- The fourth national academic conference on cerebrovascular diseases. Evaluation criteria of neurological defect degree and clinical efficacy in patients with cerebral apoplexy [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [9] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [10] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke [J]. Stroke, 2016, 47(2): 471-476.
- [11] 张国锋, 徐耀铭, 周文静, 等. 阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(2): 229-233.
- Zhang GF, Xu YM, Zhou WJ, Comparative study on argatroban and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction [J]. Drugs Clin, 2020, 35(2): 229-233.
- [12] 刘猛, 刘娟, 朱月敏, 等. 阿加曲班对急性脑梗死大鼠脑组织细胞凋亡的影响 [J]. 中华细胞与干细胞杂志: 电子版, 2020, 10(1): 37-43.
- Liu M, Liu J, Zhu Y M, et al. Effect of argatroban on brain neuronal apoptosis in rats with acute cerebral infarction [J]. Chin J Cell Stem Cell: Electronic Ed, 2020, 10(1): 37-43.
- [13] 解建国, 刘峰. 阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及脑血管储备功能的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(10): 1602-1606.
- Xie J G, Liu F. Effect of argatroban combined with alteplase intravenous thrombolysis on acute cerebral infarction and cerebrovascular reserve function [J]. Hebei Med, 2018, 24(10): 1602-1606.
- [14] Barreto A D, Ford G A, 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.
- [15] Ong C T, Wu C S. Neurological deterioration in patients with first-ever ischemic stroke [J]. Acta Neurol Taiwan, 2007, 16(3): 143-149.
- [16] Jin R, Yang G J, Li G H. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87(5): 779-789.
- [17] 陈雅岚, 孟涛, 马骞, 等. 丁苯酞对小鼠脑缺血再灌注损伤保护作用及对MMP-9、TIMP-1及caspase-3表达的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 250-254.
- Chen Y L, Meng T, Ma S, et al. Protective effect of butylphthalide on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice and its influences on expression of MMP-9, TIMP-1 and Caspase-3 [J]. J Clin Exp Med, 2020, 19(3): 250-254.
- [18] 牛亚妹, 刘丽. 阿加曲班联合丁苯酞治疗急性脑梗死临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(20): 86-88.
- Niu Y M, Liu L. Agartroban combined with butylphthalide in treating acute cerebral infarction [J]. China Pharm, 2020, 29(20): 86-88.
- [19] 王力波, 贝赞, 秦东旭, 等. 依达拉奉通过Nrf2信号分子调节氧化应激减轻脑缺血再灌注诱导的神经损伤 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(3): 328-336.
- Wang L B, Bei Y, Qin D X, et al. Edaravone regulates oxidative stress to alleviate neuronal damage induced by cerebral ischemia reperfusion via Nrf2 [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2020, 36(3): 328-336.
- [20] 张晶, 汪晓洲. 重组组织型纤溶酶原激活剂对缺血性脑卒中患者LDH、NO、MDA、SOD的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 321-324.
- Zhang J, Wang X C. Effect of recombinant tissue plasminogen activator on LDH, NO, MDA and SOD in patients with ischemic stroke [J]. Int J Lab Med, 2021, 42(3): 321-324.
- [21] 卢双动, 刘娟, 尹航, 等. 谷红注射液联合阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效及对血清SOD和MDA水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 566-570.
- Lu S D, Liu J, Yin H, et al. Curative effect on Guhong Injection combined with agatran in treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum SOD and MDA levels [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(3): 566-570.