

• 临床研究 •

小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究

梁荣珍¹, 闫丽敏², 林莉^{1*}

1. 海南医学院第二附属医院 老年病科, 海南 海口 570311

2. 海南医学院第二附属医院 神经内科, 海南 海口 570311

摘要: **目的** 探讨小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床效果。**方法** 选取2015年3月—2018年3月海南医学院第二附属医院收治的85例急性脑梗死患者, 随机分为对照组(42例)和治疗组(43例)。对照组给予注射用阿替普酶, 0.9 mg/kg (最大剂量为90 mg), 在最初1 min内静脉快速推注总剂量的10%, 剩余90%在>1 h内持续静脉滴注完毕。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注小牛血清去蛋白注射液, 30 mL加入0.9%氯化钠溶液50 mL中均匀混合后给药, 滴速为2 mL/min, 1次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血栓弹力图指标、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血清学指标的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别是76.2%、93.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组血栓弹力图血小板凝集块形成时间(K值)、凝血反应时间(R值)均显著升高, 但最大血块强度(MA值)、血小板凝集块形成速率(α 角)和凝血综合指数(CI值)均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组K值、R值均显著高于对照组, 但MA值、 α 角和CI值均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组外周血NLR值和血清基质金属蛋白酶(MMP)-9、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、NO水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组外周血NLR值、血清基质金属蛋白酶(MMP)-9、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、NO水平均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均显著降低, 但血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组NIHSS评分、NSE水平均显著低于对照组, BDNF水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 可明显改善患者凝血-纤溶状态及微循环, 减轻炎症损伤和神经功能损伤, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 小牛血清去蛋白注射液; 注射用阿替普酶; 急性脑梗死; 血栓弹力图; 中性粒细胞/淋巴细胞比值**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2183-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.006**Clinical study of Deproteinised Calf Blood Serum Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction**LIANG Rong-zhen¹, YAN Li-min², LIN Li¹

1. Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China

2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Deproteinised Calf Blood Serum Injection combined with alteplase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (85 cases) with acute cerebral infarction in Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from March 2015 to March 2018 were randomly divided into control (42 cases) and treatment (43 cases) groups. Patients in the control group were given Alteplase for Injection, 0.9 mg/kg (maximum dosage was 90 mg), 10% of the total amount was pushed intravenous injection rapidly within the first 1 min, and the remaining 90% were completed by continuous intravenous drip longer than 1 h. Patients in the treatment group were iv administered with Deproteinised Calf Blood Serum Injection

收稿日期: 2018-04-19

作者简介: 梁荣珍, 主治医师, 主要从事老年性疾病, 老年心血管疾病等治疗方面的研究。E-mail: dt_331@163.com

*通信作者 林莉, 主任医师, 主要从事老年病科呼吸系统疾病, 老年脑血管疾病治疗方面的研究。

on the basis of the control group, 30 mL added into 0.9% normal saline 50 mL, and the dripping speed was 2 mL/min, once daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of thromboelastogram indexes, NLR, NIHSS score, and serological indicators in two groups before and after treatment were compared.

Results After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 76.2% and 93.0%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, K value and R value of thromboelastogram were increased, but MA value, α angle and CI value were decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, K value and R value in the treatment group were higher than those in the control group, but MA value, α angle and CI value were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NLR, MMP-9, 8-OHdG, and NO were decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NLR, MMP-9, 8-OHdG, and NO in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and NSE were decreased, but BDNF were increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and NSE in the treatment group were lower than those in the control group, but BDNF was higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Deproteinised Calf Blood Serum Injection combined with alteplase has significant clinical effect in treatment of acute cerebral infarction, and can significantly improve the coagulation-fibrinolysis state and microcirculation, and alleviate the inflammatory injury and nerve function injury, which has a certain clinical application value.

Key words: Deproteinised Calf Blood Serum Injection; Alteplase for injection; acute cerebral infarction; thromboelastogram; NLR

急性脑梗死是指脑组织因脑部血液供应障碍所致的局限性脑部病变, 约占全部脑梗死的 70%。本病诊断的重要依据为急性起病、症状与体征(如突发性眩晕伴呕吐、严重头痛或神志不清等)持续时间不限、局灶性神经功能缺损, 如语言障碍、一侧肢体(伴或不伴面部)麻木或无力、双眼向一侧凝视等。脑梗死是一种严重危害人类健康的重大疾病, 其急性期极易并发诸多合并症, 如肺炎、深静脉血栓形成、脑梗死后出血等^[1]。因此临床在该病急性期的处理上强调早期诊治, 药物治疗(如溶栓、改善脑循环、抗栓、脑保护等)则是脑梗死急性期处理的主要方法。目前超早期(发病后 6 h 内)采取静脉溶栓治疗是改善急性脑梗死结局最行之有效的, 阿替普酶属血栓溶解药, 有加速纤维蛋白降解、促进血块溶解等作用, 是当前急性脑梗死静脉溶栓治疗的一线药物^[2]。小牛血清去蛋白注射液为神经保护剂, 有清除氧自由基、减轻脑缺血再灌注损伤、保护脑细胞等诸多作用, 适用于缺血性脑血管病的辅助治疗^[3]。因此, 本研究对急性脑梗死采取小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2018 年 3 月海南医学院第二附属医院收治的 85 例急性脑梗死患者, 均满足急性脑梗死的诊断标准^[4]。其中男 47 例, 女 38 例; 年龄 47~75 岁, 平均年龄 (62.3 ± 6.8) 岁; 体质量指数 (BMI) 19.8~31.5 kg/m², 平均 BMI (25.4 ± 2.3)

kg/m²; 患者发病至入院时间 0.5~4.5 h, 平均时间 (2.7 ± 0.8) h。

纳入标准 (1) 患者无凝血功能障碍; (2) 18 岁 ≤ 年龄 ≤ 75 岁; (3) 意识清醒; (4) 患者或家属自愿受试, 签订知情同意书; (5) 患者近 1 个月内未有抗血小板(阿司匹林)、抗凝(肝素类制剂)、神经保护(如依达拉奉、神经节苷脂等)等相关治疗史; (6) 患者既往无脑部外伤史或脑血管病介入治疗史。

排除标准 (1) 患者发病至入院时间 > 4.5 h 者; (2) 对多种药物成分过敏或过敏体质者; (3) 有高危出血倾向者(如近 3 个月内有严重手术或创伤、患出血倾向的肿瘤、急性胰腺炎、有颅内出血史、口服抗凝血药、可疑蛛网膜下腔出血或出血体质等); (4) 入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 > 25 分或 ≤ 4 分者; (5) 哺乳或妊娠期妇女; (6) 有缺血性脑梗死或糖尿病病史者; (7) 合并动脉瘤或颅内肿瘤者; (8) 伴急性出血倾向、癫痫发作、活动性内出血或血压升高者; (9) 出血性脑卒中或无法确知脑梗死发作时间者; (10) 脑部病变由脑炎、血糖异常、中毒、高血压脑病等其他病因所致者。

1.2 药物

小牛血清去蛋白注射液由锦州奥鸿药业有限责任公司生产, 规格 10 mL : 0.4 g, 产品批号 20141106、20160802; 注射用阿替普酶由德国勃林格殷格翰制药有限公司生产, 规格 20 mg/支, 产品批号 20141204、20170105。

1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将所有患者随机分成对照组(42例)和治疗组(43例)。其中对照组男24例,女18例;年龄47~74岁,平均年龄(61.9 ± 7.1)岁;BMI $19.8 \sim 31.3 \text{ kg/m}^2$,平均BMI (25.0 ± 2.4) kg/m^2 ;发病至入院时间0.5~4.3 h,平均时间(2.5 ± 0.6) h。治疗组男23例,女20例;年龄49~75岁,平均年龄(62.5 ± 6.4)岁;BMI $20.2 \sim 31.5 \text{ kg/m}^2$,平均BMI (25.7 ± 2.0) kg/m^2 ;发病至入院时间0.8~4.5 h,平均时间(2.8 ± 0.9) h。两组基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

两组入院确诊后均采取相同的常规处理,包括呼吸与吸氧、体温和血压及血糖控制、调血脂、营养支持、改善脑血循环等。对照组给予注射用阿替普酶,0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),在最初1 min内静脉快速推注总剂量的10%,剩余90%在>1 h内持续静脉滴注完毕。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注小牛血清去蛋白注射液,30 mL加入0.9%氯化钠溶液50 mL中均匀混合后给药,滴速为2 mL/min,1次/d。两组均连续治疗2周。

1.4 疗效判定标准^[5]

基本痊愈:病残程度0级(即能操持家务或恢复工作),NIHSS评分减少(NR)90%~100%;显著进步:45%<NR<90%,生活自理或部分活动可自理,独立生活或基本可独立,部分工作;进步:18%<NR≤45%;无变化:NR≤18%或NIHSS评分增加(NI)≤18%;恶化:NR>18%。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 血栓弹力图参数 采用血栓弹力图仪(美国HAEMOSCOPE,型号TEG5000)测定患者治疗前后各血栓弹力图参数,血细胞凝集块形成时间与速率(K、 α 角)、凝血反应时间(R)、最大血块强度(MA)、凝血综合指数(CI),以上指标检测结果由仪器自动描记后输出。

1.5.2 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR) 采取血

细胞分析仪(山东海力孚,型号HF-3800)行血常规分析,并由检验报告单数据计算NLR。

1.5.3 NIHSS评分 用于综合评估患者病情严重程度,本量表共包括15个项目(有感觉、凝视、面瘫、意识水平、肢体运动等),总分0~42分,神经功能缺损越重则评分越高^[6]。

1.5.4 血清指标 于治疗前后采集两组患者肘静脉血(6 mL/次),离心后留取血清样本待检,检测仪器为全自动生化分析仪(深圳迈瑞,型号BS-200);基质金属蛋白酶(MMP)-9、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、脑源性神经营养因子(BDNF)均运用酶联免疫法(上海通蔚实业)测定,使用硝酸还原酶法(北京雷根生物)检测一氧化氮(NO);操作步骤按说明书进行。

1.6 不良反应

详细统计用药后两组可能发生的不良反应(如瘀斑、颜面潮红、牙龈出血等)。

1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 19.0处理数据,计数资料以百分比表示,运用 χ^2 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者基本痊愈8例,显著进步13例,进步11例,总有效率是76.2%;治疗组基本痊愈10例,显著进步15例,进步15例,总有效率是93.0%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组血栓弹力图指标比较

治疗后,两组血栓弹力图K值、R值均显著升高,但MA值、 α 角和CI值均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组K值、R值均显著高于对照组,但MA值、 α 角和CI值均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	总有效率/%
对照	42	8	13	11	9	1	76.2
治疗	43	10	15	15	3	0	93.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 两组 NLR、MMP-9、8-OHdG、NO 比较

治疗后, 两组外周血 NLR 值和 MMP-9、8-OHdG、NO 水平较治疗前均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NLR、MMP-9、8-OHdG、NO 显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 NIHSS 评分和特异性生化指标比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分、血清 NSE 水平均显著降低, 但血清 BDNF 水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 NIHSS 评分、血清 NSE 水平均显著低于对照组, BDNF 水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 两组血栓弹力图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on thromboelastogram indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	K 值/min	R 值/min	MA 值/mm	α 角	CI 值
对照	42	治疗前	1.65 ± 0.47	5.27 ± 1.56	67.35 ± 9.12	69.17 ± 8.58	2.31 ± 0.64
		治疗后	1.93 ± 0.56*	6.72 ± 1.61*	62.51 ± 8.63*	64.43 ± 7.21*	2.03 ± 0.55*
治疗	43	治疗前	1.59 ± 0.45	5.03 ± 1.44	65.73 ± 10.04	70.42 ± 9.23	2.23 ± 0.59
		治疗后	2.20 ± 0.61*▲	7.45 ± 1.58*▲	56.27 ± 8.11*▲	60.61 ± 8.06*▲	1.82 ± 0.40*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 NLR、MMP-9、8-OHdG、NO 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on NLR, MMP-9, 8-OHdG and NO between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NLR	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	8-OHdG/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	42	治疗前	4.21 ± 0.96	81.35 ± 8.74	11.69 ± 3.37	63.83 ± 9.22
		治疗后	3.37 ± 0.84*	35.27 ± 5.69*	7.23 ± 1.90*	46.39 ± 7.41*
治疗	43	治疗前	4.05 ± 0.87	79.68 ± 8.32	11.87 ± 3.15	61.20 ± 10.42
		治疗后	2.68 ± 0.72*▲	29.31 ± 4.86*▲	4.68 ± 1.31*▲	38.42 ± 6.23*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 NIHSS 评分和特异性生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on NIHSS scores and specific biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		BDNF/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		NSE/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	14.76 ± 3.64	5.37 ± 1.52*	857.36 ± 163.24	1 723.65 ± 252.18*	33.48 ± 5.77	17.56 ± 3.03*
治疗	43	14.38 ± 3.31	3.76 ± 0.89*▲	836.92 ± 171.50	2 248.73 ± 331.52*▲	31.24 ± 6.05	11.28 ± 2.46*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组出现 1 例瘀斑, 1 例牙龈出血, 1 例注射部位出血, 不良反应发生率是 7.1%; 治疗组有 1 例牙龈出血, 1 例颜面潮红, 2 例注射部位出血, 不良反应发生率为 9.3%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

脑血管阻塞后相应区域的脑组织血流供应会被迅速切断, 继而在局灶性坏死区及其周围形成一个

缺血半暗带, 此时该缺血边缘区的大量脑细胞尚处于休眠或半休眠状态, 细胞功能只是暂时处于抑制状态, 此期若能将缺血区血流尽快、迅速有效恢复, 可使缺血半暗带被最大程度的挽救, 从而大幅缩小梗死区面积, 减轻神经功能缺损^[7]。目前恢复血流最有效的措施就是溶栓治疗, 因此超早期溶栓治疗是最根本的保守治疗方式, 现阶段我国静脉溶栓使用最广泛的溶栓药为阿替普酶和尿激酶两种。但是局部血流障碍虽可于单纯溶栓后恢复正常, 但脑组

织病理损伤已进入恶性循环状态,这时针对脑组织急性缺血或再灌注后的细胞损伤的保护性治疗,对改善脑细胞能量代谢、提高神经细胞缺血缺氧耐受性等方面意义重大。为此超早期溶栓联合神经保护治疗方案已成为临床研究的重点。

阿替普酶作为常用抗血栓药物,主要是通过血凝块中纤维蛋白特异性结合,直接裂解并激活血凝块表面纤溶酶原(PLG),使PLG转化为纤溶酶,引起纤维蛋白降解,继而能靶向溶解血块^[8]。小牛血清去蛋白注射液是营养神经药物,是由新生28d的幼牛血清经提取、超滤等工艺技术精制而成,以小分子激活肽、磷酸肌醇寡糖等为主要活性成分,具有增强脑代谢储备力、抑制血小板聚集、阻断缺血瀑布的启动及运行、增加脑血流量、促进神经元修复与再生、延长脑细胞生存时间、拮抗脑缺血再灌注损伤等药理作用^[9]。

研究显示急性脑梗死患者存在凝血-纤溶系统失衡,血栓弹力图能全面、客观反映体内凝血、纤溶过程^[10];其中K值和R值可分别反映凝血块形成速度、凝血因子活性状况,MA值和 α 角能依次反映纤维蛋白原水平与血小板质量、凝血速度快慢情况,CI值则能总体描述凝血状态;急性脑梗死患者主要表现为K值、R值减小,MA值、 α 角和CI值增大。炎症反应参与了急性脑梗死的发病过程,NLR为炎症指标,中性粒细胞在梗死发生后迅速迁移至该缺血区,破坏此区域的血-脑屏障,造成更多炎症因子聚集于梗死区,而此时淋巴细胞数又明显减少,无法形成有效的免疫防御机制,故而会持续加重缺血半暗带损伤,NLR值越大表明体内炎症越重^[11]。钙超载是急性脑梗死重要的病理改变,而钙超载会增强MMP-9活性,进而加重炎症浸润、增加血脑屏障通透性,引起脑水肿^[12]。脑组织缺血缺氧会增加自由基生成,引起氧化应激损伤,继而促进病情进展;8-OHdG是脱氧核糖核酸(DNA)氧化损伤的特异性产物,其血中浓度能反映体内氧化应激状态^[13]。NO与急性脑梗死的发生发展密切相关,可通过兴奋性氨基酸、钙离子稳态改变、自由基形成、线粒体功能紊乱等多种机制,全方位介导缺血瀑布损伤^[14]。

BDNF是一种在脑内合成的碱性蛋白质,具有促进神经元存活、诱导神经细胞再生及修复、改善神经元可塑性等作用^[15]。NSE亦为一种特异性存在于神经内分泌细胞和神经元内的蛋白质,当脑组织

遭受缺血缺氧损伤时,以上细胞膜完整性被破坏,NSE则由胞内释放至胞外,因此其血中水平能敏感的反映神经元损伤状况^[16]。本研究中治疗组治疗2周后总有效率为93.0%较对照组的76.2%,明显提升;治疗后K值、R值和血清BDNF水平较对照组同期均显著更高,MA值、 α 角、CI值、NIHSS评分、外周血NLR值及血清MMP-9、8-OHdG、NO、NSE水平均显著更低;可见小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效确切。同时本研究中两组药物不良反应发生率都较低,且均为轻微症状,有颜面潮红、牙龈出血、瘀斑等;说明在急性脑梗死的治疗中本联合方案的安全性较高。

综上所述,小牛血清去蛋白注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效,可明显改善患者凝血-纤溶状态及微循环,减轻炎症损伤和神经功能损伤,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杜万良. 脑梗死急性期并发症与处理原则 [J]. 中国临床医生杂志, 2009, 37(6): 12-15.
- [2] 赵永飞, 蒋雨平, 肖保国. 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中的新进展 [J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(3): 348-352.
- [3] 陆红. 小牛血清去蛋白注射液对急性缺血性脑卒中的疗效及作用机制研究 [J]. 中国急救医学, 2015, 35(s1): 78-79.
- [4] 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]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议通过. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995) [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [6] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, *et al.* Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [7] 张加英, 倪光夏. 缺血半暗带的研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1312-1315.
- [8] 李燕宏, 刘爱东. 阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床研究及机制 [J]. 西南军医, 2016, 18(5): 411-414.
- [9] 吕媛, 权菊香. 小牛血清去蛋白注射液对脑细胞缺血缺氧的保护作用及临床应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(2): 141-144.
- [10] 陈勇, 方怀志, 陈道文, 等. 急性脑血管病患者血栓弹力图指标改变的临床意义 [J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(5): 366-368.
- [11] 王莹莹, 张健芳, 蒋亚斌, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性脑梗死溶栓患者预后的预测 [J]. 暨南大学

- 学报: 自然科学与医学版, 2018, 39(1): 35-39.
- [12] 曾素琴, 琚璐, 陈静. 急性脑梗死患者 MMP-9 及 Cys-C 的变化及临床意义研究 [J]. 西南国防医药, 2014, 24(9): 958-960.
- [13] 李美珠, 朱嫦琳, 梁指荣, 等. 血清 8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死诊断中的应用 [J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3191-3193.
- [14] 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.
- [15] 黄宝丽, 李翔翔, 张慧, 等. 脑卒中血清游离 DNA 及脑源性神经营养因子水平变化及临床意义 [J]. 基因组学与应用生物学, 2016, 35(9): 2262-2268.
- [16] 郭继东, 张晓杰. 急性脑梗死患者神经元特异性烯醇化酶水平检测的临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22): 3395-3396.