

注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者的血液流变学、凝血功能以及血清指标的影响研究

王亚博, 刘欣欣, 寇启星, 李萌萌, 卢恒辉

河南大学淮河医院, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 研究注射用丹参多酚酸对急性脑梗死患者血液流变学、凝血功能以及血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、降钙素原(PCT)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法** 选取河南大学淮河医院诊治的94例急性脑梗死患者, 随机分为对照组和观察组, 每组47例。入院后所有患者均根据自身情况给予综合治疗, 而观察组在此基础上加用注射用丹参多酚酸。治疗前和治疗14 d后对两组患者的血液流变学、凝血功能以及血清ox-LDL、PCT、MCP-1、IGF-1水平进行检测和比较。**结果** 治疗前, 两组患者的各项指标之间均不存在统计学差异。治疗后, 两组患者的血液流变学相关指标全血黏度(WBV)、血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)、红细胞比容(Hct)水平和凝血功能相关指标血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)水平以及血清ox-LDL、PCT、MCP-1水平均显著降低, IGF-1水平显著升高, 与同组治疗前存在统计学差异($P < 0.05$), 两组之间水平也均存在统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 对急性脑梗死患者在综合内科治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸, 不仅可以更加明显地改善患者的血液流变学和凝血功能, 而且能够降低患者血清ox-LDL、PCT、MCP-1水平, 提高IGF-1水平, 值得临床上进一步研究。

关键词: 急性脑梗死; 注射用丹参多酚酸; 血液流变; 凝血功能; 血清生化指标

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)02-0262-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.02.008

Effects of Salvianolic Acids for Injection on hemorheology, coagulation function and serum levels of ox-LDL, PCT, MCP-1 and IGF-1 in patients with acute cerebral infarction

WANG Yabo, LIU Xinxin, KOU Qixing, LI Mengmeng, LU Henghui

Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: **Objective** To study the influence of Salvianolic Acids for Injection on hemorheology, coagulation function and serum levels of ox-LDL, PCT, MCP-1 and IGF-1 in patients with acute cerebral infarction. **Methods** To choose 94 cases of acute cerebral infarction in our hospital, randomly divided into the control group and observation group, 47 cases in each group. All patients were given comprehensive treatment according to their own condition after admission, and the observation group were added Salvianolic Acids for Injection on the basis. Before and after 14 days of treatment, detected and compare the hemorheology, coagulation function and serum levels of ox-LDL, PCT, MCP-1 and IGF-1 in the two groups. **Results** Before treatment, there was no statistical difference in various indicators between the two groups. After treatment, the hemorheology related indexes in the levels of WBV, PV, EAI, EDI, Hct and the coagulation function related indexes in the levels of PLT, Fib, D-D and the serum levels of ox-LDL, PCT, MCP-1 in the two groups were significantly decreased, the levels of IGF-1 significantly increased, there was a statistical difference compared with the same group before treatment ($P < 0.05$), and the difference between the two groups had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Salvianolic Acids for Injection was added to the patients with acute cerebral infarction on the basis of comprehensive medical treatment, it could improve the hemorheology and coagulation function of patients more obviously, and reduce the serum levels of ox-LDL, PCT, MCP-1, increase IGF-1 level, it was worthy for further clinical study.

收稿日期: 2018-09-13

第一作者: 王亚博(1985—),男,河南省巩义市人,中级医师,硕士研究生,研究方向为脑血管病基础及临床研究。

Tel: 18303857580 E-mail: wangyabo1211@163.com

Key words: acute cerebral infarction; Salvianolic Acids for Injection; hemorheology; coagulation function; serum biochemical index

急性脑梗死是因各种因素(主要是动脉硬化或管腔狭窄)使脑部血供突然性中断而使脑组织坏死^[1-2]。我国脑梗死的发病率较高且逐年上升,不仅严重影响人们的健康,而且对其家庭造成重大影响,是我国较为严重的一个社会问题^[3-4]。脑梗死的一般治疗原则是维持生命体征、预防治疗并发症、控制相关危险因素,特殊治疗包括溶栓、神经保护等,需要时行血管内介入或手术治疗等^[5]。注射用丹参多酚酸是以丹参多酚酸为主要成分的丹参水提制品,具有改善血液循环、降低血液黏度、抗血小板聚集、抑制细胞活性氧生成等作用,本文主要研究丹参多酚酸对急性脑梗死患者血液流变学、凝血功能以及血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、降钙素原(PCT)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年8月—2018年4月至河南大学淮河医院进行诊治的急性脑梗死患者94例,随机分为对照组和观察组,每组47例。对照组患者中25例为男性,22例为女性;年龄45~78岁,平均年龄(61.3±7.6)岁;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)平均评分(4.4±1.3)分;观察组47例患者,其中27例为男性,20例为女性;年龄46~78岁,平均年龄(62.5±7.3)岁;NIHSS平均评分(4.2±1.2)分。两组患者的一般资料之间经统计学分析比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 病例纳入标准

(1)患者经症状、影像学等临床综合检查符合脑梗死的诊断标准^[6];(2)首次发作且从发病至入院时间不超过24 h;(3)接受本次治疗前2周内未使用与本次研究药物功能类似的药物;(4)本次研究经医院伦理委员会批准,患者依从性良好,知情研究方法同意配合研究并签署知情同意书。

1.3 病例排除标准^[7]

(1)合并严重的心肝肾等重要脏器功能障碍者;(2)脑梗死发病原因为心源性栓塞或大动脉炎;(3)合并精神功能障碍不能配合研究者;(4)NIHSS评分在20以上的严重患者;(5)对本次研究中应用的药物具有明显的使用禁忌症或患者为多药物过敏体质;(6)治疗过程自行更换、添加、调整治疗方案者。

1.4 治疗方法

入院后根据患者具体情况和临床表现给予抗凝、抗血小板聚集、溶栓、调节血压、改善脑部血液循环、应用神经保护药物、抗脑水肿、降低颅内压等内科综合治疗方法。而观察组患者在此基础上加用130 mg注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,国药准字Z20110011,批号20160213、20171003)+250 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注,1次/d,所有患者均治疗14 d后对其治疗效果进行评价。

1.5 评价指标

1.5.1 血液流变学 应用血液流变仪(北京普利生仪器有限公司)于治疗前后对所有患者的相关血液流变学指标进行检测和比较:全血黏度[WBV(高切、中切、低切)]、血浆黏度(PV)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)、红细胞比容(Hct)。

1.5.2 凝血功能 应用全自动血凝仪(北京普朗新技术有限公司)于治疗前后对所有患者的相关凝血功能指标进行检测和比较:血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)。

1.5.3 血清指标 对治疗前后所有患者的血清ox-LDL、PCT、MCP-1、IGF-1水平进行检测和比较。由同组检测人员严格按照试剂盒(购自北京易科攀搏生物科技有限公司)说明书进行操作。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0数据包,应用 $\bar{x} \pm s$ 表达计量数据并应用 t 检验分析差异的显著性,组间计数材料的显著性应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血液流变学

治疗前,两组患者的血液流变学相关指标WBV、PV、EAI、EDI以及Hct之间不存在统计学差异;治疗后,两组患者的血液流变学相关指标WBV、PV、EAI、EDI以及Hct水平均显著降低,与同组治疗前比较存在统计学差异($P < 0.05$);且观察组以上指标明显低于对照组,两组之间水平也存在统计学差异($P < 0.05$),见表1。

2.2 凝血功能

治疗前,两组患者的凝血功能相关指标PLT、Fib、D-D水平之间不存在统计学差异;治疗后,两组患者的凝血功能相关指标PLT、Fib、D-D水平均显

表1 两组患者治疗前后血液流变学相关指标水平变化比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison on hemorheology related indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WBV/(mPa·s)			PV/(mPa·s)	EAI	EDI	Hct/%
			高切	中切	低切				
对照	47	治疗前	6.92±0.84	8.18±1.64	13.55±3.62	3.81±0.42	12.13±2.85	1.54±0.23	49.68±5.98
		治疗后	4.65±0.71*	7.59±0.73*	9.15±1.41*	2.74±0.65*	9.49±1.35*	1.37±0.42*	46.22±4.38*
观察	47	治疗前	6.97±0.88	8.21±1.50	13.74±3.76	3.85±0.46	12.34±2.93	1.56±0.25	49.79±6.05
		治疗后	3.26±0.32**	6.14±0.34**	7.58±0.67**	1.56±0.32**	7.57±0.86**	0.92±0.33**	42.97±3.59**

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

著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组PLT、Fib、D-D水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血清指标

治疗前,两组患者的血清ox-LDL、PCT、MCP-1、IGF-1水平之间不存在统计学差异;治疗后,两组患者的血清ox-LDL、PCT、MCP-1水平均显著降低,IGF-1水平显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),而且两组之间以上指标水平也存在统计学差异($P<0.05$),见表3。

3 讨论

在近几年的临床统计中显示,我国脑梗死的发病率具有逐年上升的趋势,其危害性较大。脑梗死发生后,脑组织血流受阻而造成组织缺血缺氧坏死,从而对神经细胞造成了损伤,进一步损害脑器官的正常生理功能,引发一系列相关症状,而造成

这种现象的主要病因是各种原因形成的血栓或血管腔的狭窄或闭塞。所以,治疗中改善梗死区的血液循环、恢复受损的神经功能和组织血流灌注、阻断缺血性脑损伤具有重要的作用^[8-10]。

丹参多酚酸是从丹参中提取出的水溶性物质^[11],具有多靶点、多环节的药理作用,不仅能够多个方面对脑梗死患者的临床症状进行明显地改善,而且具有抑制疾病发展、促进机体恢复的效果。脑梗死患者在脑部缺血缺氧的损伤过程中,会产生大量的自由基,过量的自由基会导致脂质过氧化反应而加剧脑部的损伤程度,而丹参多酚酸具有抗脂质过氧化的作用,能够清除机体氧自由基,起到保护脑组织的作用。其次,脑梗死患者血液中血小板的大量激活和聚集会进一步加剧脑组织的缺血缺氧损伤,而丹参多酚酸能够通过抑制ADP诱导的血小板聚集、破坏血小板活动的重要组成成分等多种

表2 两组患者治疗前后凝血功能相关指标水平变化($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison on coagulation function related indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Fib/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	85.67±16.58	3.64±0.98	0.96±0.25
		治疗后	72.35±9.66*	2.84±0.67*	0.51±0.18*
观察	47	治疗前	86.34±15.93	3.70±0.86	0.91±0.27
		治疗后	61.33±7.18**	2.15±0.48**	0.30±0.12**

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 两组患者治疗前后血清指标水平变化($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison on serum biochemical indexes before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	时间	ox-LDL/($\mu g \cdot L^{-1}$)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	140.63±34.15	1.08±0.17	466.34±89.35	26.12±5.87
		治疗后	119.65±56.37*	0.81±0.10*	361.72±76.48*	37.78±8.42*
观察	47	治疗前	141.18±38.61	1.06±0.13	467.55±92.76	26.57±5.74
		治疗后	98.84±31.39**	0.55±0.09**	286.14±60.69**	50.33±9.61**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与治疗后对照组比较: # $P<0.05$ * $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

途径来抑制血小板的聚集。另外,丹参多酚酸在脑损伤炎症反应的过程中能够在多个方面减轻炎症反应程度,如抑制炎症介质产生、降低血管内皮通透性、抑制内皮细胞参加炎症反应等,从而起到保护受损组织的作用,阻止疾病的进一步发展^[12-14]。

3.1 血液流变学

血液流变学是研究机体血液的流动性、黏滞性、红细胞变形性和凝固性等内容的一类学科,其研究内容、对象以及范围均十分广泛,其涵盖的指标参数在脑梗死的病理生理中具有重要的意义。血液流变学的相关指标在人体的微循环中具有相当重要的作用,其物理、化学特性的改变会使血液的黏度升高,从而使微血管的阻力加大、功能下降,导致组织血灌注不足,严重者可引起相关器官的衰竭^[15-18]。红细胞的生理学特性在血液流变学中具有非常重要的作用,其变形性、聚集性的流变学特点对于血液的黏度和血液的微循环通畅都十分重要^[19]。研究显示,血液流变学相关指标的改变是急性脑梗死发病的一项重要因素,脑部在缺血缺氧的情况下,不仅引起血管广泛收缩、血管膜增生,而且造成血管纤维化和闭塞,从而导致血液的有效灌流量减少、流速减缓,而红细胞的理化性质的改变也会进一步使血液黏度和血流阻力加大,形成微血栓,进一步使病情恶化,形成恶性循环,因此,改善患者的血液流变学,对于脑梗死患者的病情改善具有重要作用^[20-22]。本次研究结果中,治疗后,两组患者的血液流变学相关指标WBV、PV、EAI、EDI以及Hct水平均得到了明显的改善,与同组治疗前存在统计学差异($P<0.05$),而观察组患者的血液流变学改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。说明了在综合治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸,能够增强治疗效果,改善血液流变,减轻患者的临床症状,

3.2 凝血功能

当脑梗死发生后,脑组织的缺血缺氧可使血小板激活而增加其聚集,血小板的聚集不仅会促进血栓的形成,加剧脑部的缺血缺氧程度,而且激活的血小板在受损的血管内皮上黏附会释放血栓素 A_2 ,而血栓素 A_2 又会进一步加剧血小板的聚集,血小板黏附和聚集反应提高,使血液处于高凝、高黏状态,从而加重了脑血液循环障碍^[23-24]。Fib是在血浆中含量最高的凝血因子,脑梗死发生后,脑组织的损伤使血液中进入大量的促凝物,释放组织因子激活凝血系统,大量的凝血酶纤维蛋白原转化为纤维蛋白,后者的大量增加提高了血栓形成的风险。此

外,Fib能够促进血小板聚集,增加血液黏滞力和外周阻力,使内皮细胞受到损伤,而损伤后的内皮细胞又进一步激活血小板功能促进凝血,增加血栓形成风险。Fib水平的升高是动脉粥样硬化的重要因素之一,其水平的监测对于患者病情的判断和治疗方案的确定具有重要的意义^[25-26]。D-D是经纤溶酶水解而产生的一种代谢物质,是一种特异性的纤溶过程标志物,其水平的显著升高标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活,也预示着血栓的形成,因此检测D-D可以对患者的病情进行一定的判断^[27]。本次研究结果显示,治疗后,两组患者的凝血功能相关指标PLT、Fib、D-D水平均得到了显著的改善,与同组治疗前存在统计学差异($P<0.05$),而两组之间也存在统计学差异($P<0.05$),提示注射用丹参多酚酸对于脑梗死患者的凝血功能改善效果明显更优,有利于控制患者病情发展,还可以通过患者凝血功能的变化指导临床上选择合理的治疗方案。

3.3 血清ox-LDL、PCT、MCP-1、IGF-1

ox-LDL是低密度脂蛋白的氧化物,含量升高时,其自身附带的胆固醇就会在动脉壁上进行聚集,长时间的发展可导致动脉硬化的发生,而动脉硬化是急性脑梗死的重要病因。ox-LDL能够使机体内的单核细胞向巨噬细胞转化,并使巨噬细胞聚积在病变区域而引起炎症反应。ox-LDL还可以促使内皮细胞释放TNF- α 、白细胞介素等炎症细胞因子而加速疾病的发展;此外,ox-LDL还具有加快血小板黏附、聚集的作用,从而促进血栓形成^[28-29]。本次研究中,观察组患者的血清ox-LDL水平改善程度明显优于对照组,说明应用注射用丹参多酚酸能够对抗和减轻脑梗死患者的氧化应激反应。

PCT是一种蛋白质,当机体发生严重的感染或多脏器损伤时,其水平会明显升高,而自身性免疫和病毒感染时其水平不会明显变化。因此,PCT可以作为全身炎症反应程度的指标,当机体出现全身性的炎症反应或严重的休克以及多器官功能紊乱时,即使无感染的发生,其水平也会显著升高^[30]。因此,监测其水平能够监测患者病情发展程度。本次研究中,观察组患者的血清PCT水平改善程度明显优于对照组,加之有研究认为脑梗死的发生与炎症因子的存在有一定程度的关联,因此,其水平的降低能够优化受损后的脑组织炎性环境,促进患者康复。

MCP-1是一种趋化细胞因子,由十余种结构有较大同源性的蛋白组成。正常的机体脑组织中,其

水平极低,脑部缺血缺氧损伤后其表达增高,诱导单核巨噬细胞向缺血区域浸润,参与脑组织损伤^[31]。IGF-1是一组具有促生长作用的多肽类物质,是中枢神经系统发育时期重要的自分泌和旁分泌信号分子。其在平滑肌的增殖、迁移、炎症反应等过程中均有所参与,具有对抗动脉粥样硬化的作用,与受体结合后,作为非选择性的一种神经营养因子,在神经系统的增生、分化和神经功能的调节中起到重要作用^[32]。本次研究中,与对照组相比,应用注射用丹参多酚酸的患者其血清MCP-1水平明显降低,IGF-1水平明显升高,说明了其对于患者的神经功能具有更加显著的保护作用。

综上所述,对急性脑梗死患者在综合内科治疗的基础上加用注射用丹参多酚酸,不仅可以更加明显地改善患者的血液流变学和凝血功能,而且能够降低患者血清ox-LDL、PCT、MCP-1水平,提高IGF-1水平,值得临床上进一步研究。

参考文献

- [1] Pavlakis S G, Roach E S. Silent cerebral infarction: Not so silent after all [J]. *Neurology*, 2018, 90(3): 105-106.
- [2] 张玉蛟, 刘新胜, 白冰, 等. 进展性脑梗死预测因素与预后分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(5): 535-538.
- [3] Toida T, Sato Y, Nakagawa H, et al. Risk of cerebral infarction in Japanese hemodialysis patients: Miyazaki dialysis cohort study(MID study) [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(4): 471-478.
- [4] Li J, Meng X M, Li R Y, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction [J]. *Neur Regener Res*, 2016, 11(10): 1584-1590.
- [5] Perera A H, Rudarakanchana N, Monzon L, et al. Cerebral embolization, silent cerebral infarction and neurocognitive decline after thoracic endovascular aortic repair [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(4): 366-378.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [7] 张新勇. 丁苯酞注射液治疗进展性脑梗死临床疗效观察 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016: 14.
- [8] Tu J, Wang L X, Wen H F, et al. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e10919.
- [9] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1): 87-94.
- [10] Ye L, Cai R, Yang M, et al. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra-early thrombolytic therapy [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1493-1498.
- [11] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [12] Qi J Y, Yu J, Huang D H, et al. Salvianolate reduces murine myocardial ischemia and reperfusion injury via ERK1/2 signaling pathways *in vivo* [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(1): 1-8.
- [13] 钱庆芳. 注射用丹参多酚酸治疗合并肺部感染的急性轻中度脑梗塞临床疗效观察 [J]. 长春: 吉林大学, 2017: 9-11.
- [14] Qi Y, Yu C, Tang L, et al. Patient characteristics associated with treatment response in patients receiving salvianolate injection for stable angina [J]. *J Evid Based Med*, 2018, 11(2): 83-88.
- [15] Mollica H, Coclite A, Maili M E, et al. Deciphering the relative contribution of vascular inflammation and blood rheology in metastatic spreading [J]. *Biomicrofluidics*, 2018, 17(4): 042205.
- [16] 陈萍, 李维, 赵乐, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者脑血液流变学及血清MCP-1、IGF-1的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(9): 1048-1050.
- [17] Brun J F, Varlet M E, Richou M, et al. Blood rheology as a mirror of endocrine and metabolic homeostasis in health and disease [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 69(1/2): 239-265.
- [18] Wiewiora M, Krzak A, Twardzik M, et al. Obesity, blood rheology and angiogenesis [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 69(3): 339-342.
- [19] 房阁. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑卒中的临床效果分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(6): 725-727.
- [20] Wang W, Huang X, Sun Y, et al. Blood rheology of angina pectoris patients with myocardial injury after ischemia reperfusion and its effect on thromboxane B2 levels [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 769-772.
- [21] Cho S W, Kim B G, Kim B O, et al. Hemorheological and glycemic parameters and HDL cholesterol for the prediction of cardiovascular events [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 106(1): 56-61.
- [22] 张东伟, 孙如, 张莎莎. 中西医结合治疗对脑梗死病人血液流变学、超氧化物歧化酶活性和神经功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 507-509.

- [23] Rubin M R, Patsch J M. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions [J]. *Bone Res*, 2016, 4(1): 16001.
- [24] Nguyen H, Huynh K, Stoldt V R. Shear-dependent fibrillogenesis of fibronectin: Impact of platelet integrins and actin cytoskeleton [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 797-803.
- [25] 张静静, 吕荣祥, 刘郁, 等. 老年急性脑梗死患者尿酸、凝血功能、炎症因子和血液流变学指标的变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 1815-1817.
- [26] Zang R S, Zhang H, Xu Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction [J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 84-88.
- [27] 朱锦莉. 尤瑞克林联合曲克芦丁脑蛋白水解物对急性脑梗死患者凝血功能及神经功能的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(9): 17-19.
- [28] Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, et al. High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: An age - and sex-matched cross-sectional study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10): 1222-1226.
- [29] Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases [J]. *Crit Rev Clin Sci*, 2015, 52(2): 70-85.
- [30] Zhang Y, Liu G, Wang Y, et al. Procalcitonin as a biomarker for malignant cerebral edema in massive cerebral infarction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 993.
- [31] He X, Li D R, Cui C, et al. Clinical significance of serum MCP - 1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 804-808.
- [32] Lu W J, Zeng L L, Wang Y, et al. Blood microRNA-15a correlates with IL-6, IGF-1 and acute cerebral ischemia [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(1): 63-71.