

丁苯酞氯化钠注射液联合 rt-PA 超时间窗溶栓治疗急性脑梗死患者的效果评价

杨蓉¹ 李寅珍² 严首春³

¹湖北中医药高等专科学校医基部, 湖北荆州 434020; ²宜昌市第二人民医院(三峡大学第二人民医院)

神经内科, 湖北宜昌 443000; ³陕西中医药大学, 陕西西咸新区 712046

通信作者: 严首春, Email: 1679967486@qq.com

【摘要】目的 分析丁苯酞氯化钠注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)超时间窗溶栓治疗急性脑梗死(ACI)的效果及其对单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达和出血性转化的影响。**方法** 选择2016年8月至2018年8月宜昌市第二人民医院收治的142例超时间窗ACI患者作为研究对象。根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组各71例。对照组予以rt-PA静脉溶栓(阿替普酶0.9 mg/kg),溶栓后24 h行CT检查,确认无颅内出血后给予阿司匹林片口服,对阿司匹林不能耐受者给予硫酸氢氯吡格雷片口服,共治疗14 d;观察组在对照组基础上加用丁苯酞氯化钠注射液静脉滴注(静滴),每次25 mg,每日2次,每次治疗时间>50 min,2次用药间隔≥6 h,连续治疗14 d。观察并比较两组的临床疗效、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(mRS)评分、血清MCP-1和MMP-9水平、Barthel指数评分以及住院时间、出血性转化率、治疗后5个月病死率和不良反应。**结果** 观察组治疗总有效率明显高于对照组[85.92%(61/71)比71.83%(51/71), $P<0.05$]。两组mRS评分及MCP-1和MMP-9水平均随溶栓后时间延长逐渐降低,且以观察组溶栓后14 d时降低最为明显[mRS评分(分): 1.99 ± 0.21 比 2.75 ± 0.34 , MCP-1 (ng/L): 157.45 ± 18.55 比 206.34 ± 24.76 , MMP-9 (μg/L): 110.42 ± 12.57 比 134.16 ± 14.29 , 均 $P<0.05$]。两组Barthel指数评分随溶栓后时间延长逐渐升高,且以观察组溶栓后3个月时升高最为明显(分: 74.19 ± 7.54 比 65.87 ± 6.73 , $P<0.05$)。观察组住院时间较对照组明显缩短(d : 14.02 ± 1.53 比 16.79 ± 1.75 , $P<0.05$),且出血性转化率明显低于对照组[2.82%(2/71)比12.68%(9/71), $P<0.05$]。两组治疗后5个月病死率比较差异无统计学意义;两组患者治疗期间均未见明显不良反应。**结论** 丁苯酞氯化钠注射液联合rt-PA超时间窗溶栓治疗ACI效果较好,可明显降低MCP-1、MMP-9水平及出血性转化率,缩短住院时间,改善患者预后,值得在临床推广实践。

【关键词】 丁苯酞氯化钠注射液; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 时间窗; 急性脑梗死; 单核细胞趋化蛋白-1; 基质金属蛋白酶9; 出血性转化

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M065)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.014

Evaluation of curative effect of butylphthalide sodium chloride injection combined with rt-PA for broadened time window thrombolysis in treatment of patients with acute cerebral infarction Yang Rong¹, Li Yinzheng², Yan Shouchun³

¹Department of Fundamental Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, Jingzhou 434020, Hubei, China; ²Department of Neurology, the Second People's Hospital of Yichang (the Second People's Hospital of Three Gorges University), Yichang 443000, Hubei, China; ³Shaanxi University of Chinese Medicine, Xixian New Area 712046, Shaanxi, China

Corresponding author: Yan Shouchun, Email: 1679967486@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the curative effects of butylphthalide sodium chloride injection combined with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for broadened time window thrombolysis in treatment of patients with acute cerebral infarction (ACI) and its influences on expressions of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and hemorrhagic transformation. **Methods** The clinical data of 142 ACI patients with broadened time window admitted to the Second People's Hospital of Yichang from August 2016 to August 2018 were retrospectively analyzed. According to the random number table method, they were divided into an observation group and a control group, with 71 cases in each group. The control group was treated with rt-PA intravenous thrombolysis (alteplase 0.9 mg/kg), CT examination was performed 24 hours after thrombolysis, Aspirin tablets were given orally after confirming that there was no intracerebral hemorrhage, and those who were intolerant to Aspirin were changed to take clopidogrel bisulfate tablets orally, with the total therapeutic time being 14 days. The observation group was treated with intravenous infusion of butylphthalide sodium chloride based on the treatment of control group (25 mg each time, twice a day, each treatment time > 50 minutes, the interval between the two medications ≥ 6 hours), and the treatment was continuous for 14 days. The clinical curative effect, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the modified Rankin Scale (mRS) score, levels of serum MCP-1 and MMP-9, Barthel index score, length of hospital stay, rate of hemorrhagic transformation, mortality and adverse reactions after treatment for 5 months were observed and compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in observation group was significantly higher than that in control group [85.92% (61/71) vs. 71.83% (51/71), $P<0.05$]. The mRS scores and the levels of MCP-1 and MMP-9 of the two groups gradually decreased with the time of thrombolysis, and the decreases were the most obvious in the observation group on the 14th day after thrombolysis [mRS score: 1.99 ± 0.21 vs. 2.75 ± 0.34 , MCP-1 (ng/L):

157.45 ± 18.55 vs. 206.34 ± 24.76, MMP-9 ($\mu\text{g/L}$): 110.42 ± 12.57 vs. 134.16 ± 14.29, all $P < 0.05$]. The Barthel scores of the two groups gradually increased with the prolongation of thrombolysis time, and the increases were the most obvious in the observation group at 3 months of thrombolysis (74.19 ± 7.54 vs. 65.87 ± 6.73, $P < 0.05$). The length of hospital stay in the observation group was significantly shorter than that in the control group (days: 14.02 ± 1.53 vs. 16.79 ± 1.75, $P < 0.05$), and the rate of hemorrhagic transformation was significantly lower than that in the control group [2.82% (2/71) vs. 12.68% (9/71), $P < 0.05$]. There was no significant difference in mortality between the two groups in 5 months after treatment, and no obvious adverse reactions were seen in either group during treatment. **Conclusion** Application of butylphthalide sodium chloride combined with rt-PA thrombolytic therapy for treatment of patients with ACI and broadened time window is effective. It can significantly decrease MCP-1, MMP-9 levels and the rate of hemorrhagic transformation, shorten the length of hospital stay and improve the prognosis of patients, thus it is worthy to promote the clinical practice of this combined method for broadened time window thrombolysis.

[Key words] Butylphthalide sodium chloride injection; Recombinant tissue plasminogen activator; Time window; Acute cerebral infarction; Monocyte chemoattractant protein-1; Matrix metalloproteinase-9; Hemorrhagic transformation

Fund program: Scientific Research Project of Health Commission of Hubei Province (WJ2019M065)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.014

急性脑梗死 (ACI) 为常见心脑血管疾病,发病率和病死率较高^[1]。重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 是唯一经循证医学证实可有效治疗 3 h 时间窗内 ACI 的药物,也是唯一获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的溶栓药物^[2],但短暂的时间窗也限制了 rt-PA 的应用,且 rt-PA 溶栓后发生出血性转化的风险高,为非溶栓的 10 倍^[3]。目前,rt-PA 仍是超时间窗 ACI 的最佳疗法,但对部分患者达不到预期的治疗效果,预后差。丁苯酞氯化钠注射液为新型抗脑缺血药物,可作用于脑缺血多个病理环节,且不受时间窗限制,能迅速起效,提高药物的生物利用度及临床疗效^[4]。本研究主要分析丁苯酞氯化钠注射液联合 rt-PA 超时间窗溶栓治疗 ACI 的效果及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2016 年 8 月至 2018 年 8 月宜昌市第二人民医院收治的 142 例超时间窗 ACI 患者。

1.1.1 纳入标准: ① 符合 ACI 诊断标准^[5],经颅脑 CT、磁共振成像 (MRI) 检查等确诊;② 患者临床资料完整,发病至转送入院时间 > 4.5 h;③ 患者家属签署知情同意书,自愿参与本研究。

1.1.2 排除标准: ① 颅脑 CT 示高密度灶确定颅内出血,或颅脑 CT 检查无缺血半暗带区;② 近 2 个月内曾有头颅外伤或胃肠道、尿道出血;③ 有口服抗凝药物治疗史,国际标准化比值 (INR) > 1.5,或伴活动性出血、外伤、骨折;④ 合并心、肾、肝功能不全。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经宜昌市第二人民医院伦理批准 (审批号:20200915),所有治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.2 分组及治疗方法: 采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 71 例。所有患者均于颅脑 CT 扫描指导下进行溶栓治疗,定位大脑前、中、后

动脉血管供应的基底节层面,经静脉推注 50 mL 碘造影剂,对选定层面进行单层扫描,获得脑观测区内动态时间-密度曲线后,以灌注 CT 软件计算脑血流量 (CBF) 比值, CBF 比值为 0.21 ~ 0.35 时提示有缺血半暗带区。对照组给予 rt-PA 治疗,即采用阿替普酶 0.9 mg/kg 静脉溶栓,总量的 10% 于 1 min 内静脉推注,剩余 90% 药物加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 后静脉滴注 (静滴),持续静滴时间需 ≥ 1 h。溶栓 24 h 内禁用抗凝药物或抗血小板聚集药物,溶栓后 24 h 进行 CT 检查,复查确认无脑内出血后给予阿司匹林片每日 300 mg 口服 (北京曙光药业有限责任公司,国药准字 H11021028,每片 50 mg),对阿司匹林不能耐受者给予硫酸氢氯吡格雷片每日 75 mg 口服 (河南新帅克制药股份有限公司,国药准字 H20123115,每片 25 mg),连续服用 3 d 后改为阿司匹林每日 100 mg 或碳酸氢氯吡格雷片每日 25 mg,继续服用 11 d,此外酌情予以他汀类调脂药、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂或硝酸酯类药物,共治疗 14 d。观察组在对照组基础上加用丁苯酞氯化钠注射液 (国药准字 H20100041,石药集团恩必普药业有限公司),每次 25 mg、每日 2 次静滴,每次治疗时间 > 50 min,2 次用药间隔 ≥ 6 h,连续治疗 14 d。

1.3 观察指标: ① 溶栓治疗 14 d 时,采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 比较两组临床效果,该表含 11 个条目,总分 42 分,得分越高表示神经功能受损越严重。痊愈为 NIHSS 评分降低 > 90%,显效为 NIHSS 评分降低 46% ~ 90%,有效为 NIHSS 评分降低 18% ~ 45%,无效为 NIHSS 评分减少 < 18% 或升高。② 采用改良 Rankin 量表 (mRS) 评估两组溶栓前 (入院时) 及溶栓后 1、7、14 d 神经功能,该表满分 0 ~ 5 分,得分越高表示脑卒中患者神经功能越差^[6]。③ 采集溶栓前 (入院时) 及溶栓后 7 d 和 14 d

患者空腹静脉血,以 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 19 cm),静置后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达水平,仪器为瑞典 Sunrise 酶标仪,试剂盒均购自上海森雄科技实业有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。④采用 Barthel 指数评分评估两组溶栓前及溶栓后 1 个月和 3 个月的生活质量,该表满分 0~100 分,得分越高表示生活质量越好。⑤记录两组患者的住院时间、出血性转化率及治疗后 5 个月的病死率和不良反应。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,组内不同时间点 mRS 评分、Barthel 指数比较采用重复测量数据的方差分析及 LSD-*t* 检验;计数资料以%(例)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1):两组的性别、年龄、发病至溶栓时间和合并症等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至 溶栓时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	合并症(例)			
		男性	女性			糖尿 病	高血 压	高脂 血症	心脏 病
观察组	71	38	33	50.15 ± 5.27	8.54 ± 0.89	22	18	22	7
对照组	71	35	36	50.21 ± 5.13	8.47 ± 0.86	21	20	23	6

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂

2.2 临床疗效(表 2):观察组治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者临床疗效比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]				总有效率 [% (例)]
		痊愈	显效	有效	无效	
观察组	71	17(23.94)	24(33.80)	20(28.17)	10(14.09)	85.92(61)
对照组	71	11(15.49)	18(25.35)	22(30.99)	20(28.17)	71.83(51) ^a

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂;与观察组比较,^a $P < 0.05$

2.3 mRS 评分(表 3):随溶栓后时间延长,两组 mRS 评分均逐渐下降,以观察组溶栓后 14 d 降低最明显($P < 0.05$)。

2.4 血清 MCP-1、MMP-9 水平(表 4):随溶栓后时间延长,两组血清 MCP-1、MMP-9 水平均逐渐下降,以观察组溶栓后 14 d 降低最明显(均 $P < 0.05$)。

表 3 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者溶栓各时间点 mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	mRS 评分(分)			
		溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 7 d	溶栓后 14 d
观察组	71	4.28 ± 0.45	3.15 ± 0.38 ^a	2.30 ± 0.29 ^{ab}	1.99 ± 0.21 ^{abc}
对照组	71	4.30 ± 0.41	3.67 ± 0.42 ^{ad}	3.17 ± 0.35 ^{abd}	2.75 ± 0.34 ^{abcd}

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,mRS 为改良 Rankin 量表,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂;与溶栓前比较,^a $P < 0.05$;与溶栓后 1 d 比较,^b $P < 0.05$;与溶栓后 7 d 比较,^c $P < 0.05$;与观察组比较,^d $P < 0.05$

表 4 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者溶栓各时间点血清 MCP-1、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	MCP-1 (ng/L)		
		溶栓前	溶栓后 7 d	溶栓后 14 d
观察组	71	415.29 ± 42.78	314.15 ± 32.79 ^a	157.45 ± 18.55 ^{ab}
对照组	71	417.53 ± 42.05	348.76 ± 35.49 ^{ac}	206.34 ± 24.76 ^{abc}

组别	例数 (例)	MMP-9 (μg/L)		
		溶栓前	溶栓后 7 d	溶栓后 14 d
观察组	71	190.44 ± 20.47	143.15 ± 15.29 ^a	110.42 ± 12.57 ^{ab}
对照组	71	192.56 ± 20.78	167.84 ± 17.98 ^{ac}	134.16 ± 14.29 ^{abc}

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1,MMP-9 为基质金属蛋白酶 9,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂;与溶栓前比较,^a $P < 0.05$;与溶栓后 7 d 比较,^b $P < 0.05$;与观察组比较,^c $P < 0.05$

2.5 Barthel 指数评分(表 5):随溶栓后时间延长,两组 Barthel 指数评分均逐渐升高,以观察组溶栓后 3 个月升高最明显($P < 0.05$)。

表 5 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者溶栓各时间点 Barthel 指数评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	Barthel 指数评分(分)		
		溶栓前	溶栓后 1 个月	溶栓后 3 个月
观察组	71	40.73 ± 4.98	58.75 ± 6.03 ^a	74.19 ± 7.54 ^{ab}
对照组	71	41.22 ± 5.02	45.67 ± 4.83 ^{ac}	65.87 ± 6.73 ^{abc}

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂;与溶栓前比较,^a $P < 0.05$;与溶栓后 1 个月比较,^b $P < 0.05$;与观察组比较,^c $P < 0.05$

2.6 住院时间、出血性转化率和治疗后 5 个月病死率(表 6):观察组住院时间较对照组明显缩短,且观察组出血性转化率明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。两组患者治疗后 5 个月病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗期间均未见明显不良反应。

表 6 不同治疗方式两组超时间窗 ACI 患者住院时间、出血性转化率和治疗后 5 个月病死率比较

组别	例数 (例)	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	出血性转化率 [% (例)]	治疗后 5 个月 病死率[% (例)]
观察组	71	14.02 ± 1.53	2.82(2)	1.41(1)
对照组	71	16.79 ± 1.75 ^a	12.68(9) ^a	5.63(4)

注:对照组采用 rt-PA 静脉溶栓治疗,观察组采用 rt-PA 静脉溶栓 + 丁苯酞氯化钠注射液治疗;ACI 为急性脑梗死,rt-PA 为重组组织型纤溶酶原激活剂;与观察组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

ACI 是各种病因引起脑血供突然中断,导致脑组织因缺血、缺氧而坏死的神经系统常见疾病,致残率和病死率均较高,严重威胁患者生命安全。时间窗内 rt-PA 静脉溶栓是目前公认的改善 ACI 结局最有效的方法,能促进患者血管再通及神经功能重建,但 ACI 的最佳 rt-PA 治疗时间仅为 6 h 左右,多数患者因各种原因错过了该时间段,发展为超时间窗 ACI^[7],而较多超时间窗患者行 rt-PA 溶栓疗效较差,出血性转化风险高^[8],因此如何提高超时间窗 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓效果是临床研究的重点。

丁苯酞氯化钠注射液作为抗脑缺血药物,已被证实治疗 ACI 安全有效^[4],可提高脑细胞缺血耐受程度,促进机体建立侧支循环,同时增加脑血流量,挽救缺血半暗带。本研究采用丁苯酞氯化钠注射液联合 rt-PA 对 71 例超时间窗 ACI 患者连续治疗 14 d,结果显示,观察组治疗总有效率较对照组明显提高(85.92% 比 71.83%),说明应用丁苯酞氯化钠注射液有助于尽快建立侧支循环,最大限度改善脑缺血区,挽救濒死脑组织,提高 rt-PA 静脉溶栓对超时间窗 ACI 患者的治疗效果,增加血管再通率,降低出血性转化及再灌注风险,这也是本研究中观察组出血性转化发生率低于对照组的原因。

MCP-1 为调节炎性细胞渗透和迁移的关键因子,可促进单核巨噬细胞在血管内皮聚集与渗透,诱导巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)并形成泡沫细胞,导致脂质沉积;此外 MCP-1 也能破坏血脑屏障,诱发出血性转化^[9]。MMP 为一类分解细胞外基质的 Zn²⁺ 依赖性蛋白酶家族,MMP-9 是该家族中一种亚型,主要作用于明胶、IV 型和 V 型胶原、弹性蛋白等,当脑血管闭塞导致脑损伤时,受损区细胞释放黏附分子和细胞因子,导致循环中白细胞趋化聚集至脑损伤区,破坏血脑屏障,因此 MMP-9 与缺血性脑血管疾病患者血脑屏障破坏、水肿形成、红细胞外渗及合并出血密切相关^[10]。本研究两组患者溶栓后 7 d 和 14 d 血清 MCP-1、MMP-9 水平均降低,且观察组明显低于对照组,这与陈研茹^[11]报道的丁苯酞可有效降低 ACI 患者 MCP-1 水平的结果相近。说明应用丁苯酞氯化钠可明显改善超时间窗 ACI 患者的血清 MCP-1、MMP-9 水平,丁苯酞氯化钠主要通过建立侧支循环,扩张软脑膜动脉,有效增加脑缺血区血流量及局部脑组织供氧量,而减少炎症反应,改善血管内皮功能,避免血脑屏障被破坏。

本研究观察组溶栓后 mRS 评分及 Barthel 指数

评分改善情况优于对照组,说明丁苯酞氯化钠注射液有助于改善超时间窗 ACI 患者的神经功能,提高其生活质量,与既往研究一致^[12]。丁苯酞氯化钠注射液可重建缺血区微循环,能较好减轻局部脑水肿,保护线粒体,改善患者脑组织能量代谢障碍,缩短血栓长度,缩小血栓附着面积和脑梗死面积,保护低氧状态下脑神经细胞,促进神经功能尽快恢复^[13-14];同时丁苯酞氯化钠注射液与阿替普酶联用也可有效改善患者病情,缩短住院时间,改善预后。

综上所述,丁苯酞氯化钠注射液联合 rt-PA 超时间窗静脉溶栓治疗 ACI 患者的效果可靠,能较好地调节其 MCP-1、MMP-9 水平,降低出血性转化风险,从而改善患者预后,值得在临床推广实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 习艳兵. 急性脑梗塞患者血清 MCP-1、VE-cadherin 的水平与神经功能、颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23 (9): 1272-1275. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20170421.002.
- [2] Daou B, Deprince M, D'Ambrosio R, et al. Pennsylvania comprehensive stroke center collaborative: statement on the recently updated IV rt-PA prescriber information for acute ischemic stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139: 264-268. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.10.010.
- [3] Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix metalloprotease 3 exacerbates hemorrhagic transformation and worsens functional outcomes in hyperglycemic stroke [J]. Stroke, 2016, 47 (3): 843-851. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011258.
- [4] 李茜, 李永秋, 张冬森, 等. 丁苯酞注射液预处理对超早期急性脑梗死患者静脉溶栓预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (5): 519-522. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.017.
- [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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [6] 张卫国, 王素洁, 刘海燕. 生脉注射液对轻中度脑梗死超时间窗 rt-PA 溶栓患者预后的影响[J]. 中国药房, 2016, 27 (21): 2918-2920. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.13.
- [7] 薛雁飞. rhG-CSF 对大鼠脑缺血超时间窗溶栓后 MMP-9 表达及出血转化的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [8] 陈春燕, 孙晓江, 陆学胜. 依达拉奉对于急性脑梗死溶栓患者 MMP-9 水平及出血性转化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (13): 3788-3791. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.144.
- [9] Inose Y, Kato Y, Kitagawa K, et al. Activated microglia in ischemic stroke penumbra upregulate MCP-1 and CCR2 expression in response to lysophosphatidylcholine derived from adjacent neurons and astrocytes [J]. Neuropathology, 2015, 35 (3): 209-223. DOI: 10.1111/neup.12182.
- [10] 李锦师, 陆练军, 沈健, 等. MMP-9 在扩大时间窗急性脑梗死静脉溶栓出血转化中的意义[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22 (1): 18-20. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.01.005.
- [11] 陈研茹. 丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效及对血清单核细胞趋化因子 1 和血管性假血友病因子的影响[J]. 中国基层医药, 2015, 22 (14): 2087-2089. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.14.003.
- [12] 马荣, 李瑞卿. 丁苯酞在超早期脑梗死患者溶栓治疗中的作用[J]. 山东医药, 2018, 58 (21): 80-82. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.21.026.
- [13] 陈娜, 李虹, 陆连生, 等. 阿替普酶静脉溶栓同时联合丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 河北医药, 2017, 39 (1): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.01.020.
- [14] 金强, 史宗杰, 张凝远. 醒脑静联合丁苯酞治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (2): 211-214. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.018.

(收稿日期: 2020-05-26)