

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.030

## 低分子肝素钙联合阿加曲班应用于急性脑梗死抗凝治疗对患者疗效和预后的影响 \*

乔建新 王静辉 李媛莉 曹 兵 刘 明 刘熙鹏

(河北北方学院附属第一医院神经外科 河北 张家口 075000)

**摘要 目的:**探讨低分子肝素钙联合阿加曲班应用于急性脑梗死(ACI)抗凝治疗对患者临床疗效和预后的影响。**方法:**选取我院于2016年1月至2018年12月期间收治的120例ACI患者,采用随机数字表法分为研究组与对照组各60例,对照组采用低分子肝素钙进行抗凝治疗,研究组在对照组基础上联合阿加曲班治疗,对比两组治疗前后的神经功能缺损评分(NIHSS)、巴氏指数(BI)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)、血浆黏度值、血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、血浆内皮祖细胞(EPCs)及患者的预后。**结果:**治疗14d后,两组NIHSS评分、血浆黏度值降低,且研究组低于对照组( $P<0.05$ ),BI评分、NO、NOS、EPCs升高,且研究组高于对照组( $P<0.05$ )。治疗14d后,两组FIB、PLT均较治疗前降低( $P<0.05$ ),但两组比较无统计学差异( $P>0.05$ )。研究组的预后良好率为60.00%,显著高于对照组的41.67%( $P<0.05$ )。**结论:**低分子肝素钙联合阿加曲班应用于ACI抗凝治疗的临床效果较好,可改善患者血管内皮活性和预后,促进患者神经功能的恢复,降低血液黏度。

**关键词:**低分子肝素钙;阿加曲班;急性脑梗死;抗凝;预后

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)14-2736-04

## The Effect of Low Molecular Weight Heparin Calcium Combined with Agatraban on the Curative Effect and Prognosis of Patients with Acute Cerebral Infarction\*

QIAO Jian-xin, WANG Jing-hui, LI Yuan-li, CAO Bing, LIU Ming, LIU Xi-peng

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect of low molecular weight heparin calcium combined with agatraban on the clinical efficacy and prognosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 120 patients with ACI who were admitted to our hospital from January 2016 to December 2018 were selected, they were randomly divided into study group and control group, with 60 cases in each group. The control group was treated with low molecular weight heparin calcium for anticoagulation. The study group was treated with agatraban on the basis of the control group, and the neurological deficit score (NIHSS), Babbitt index (BI) and fiber were compared before and after treatment FIB, PLT, plasma viscosity, no, NOS, EPCs and prognosis. **Results:** after 14 days of treatment, the NIHSS score and plasma viscosity of the two groups were lower than those of the control group ( $P<0.05$ ), and the Bi score, no, NOS and EPCs of the study group were higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). After 14 days of treatment, FIB and PLT in both groups were lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), but there was no difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The good prognosis rate of the study group was 60.00%, which was significantly higher than 41.67% of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Low molecular weight heparin calcium combined with agatraban has a good clinical effect in ACI anticoagulation, which can improve the endothelial activity and prognosis, promote the recovery of nerve function and reduce blood viscosity.

**Key words:** Low molecular weight heparin calcium; Agatraban; Acute cerebral infarction; Anticoagulation; Prognosis

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

**Article ID:** 1673-6273(2020)14-2736-04

### 前言

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的致死率、致残率较高,溶栓治疗及时可使血管迅速开通,恢复缺血区域脑组织血流灌注和正常的代谢过程,因此目前临床对于ACI的治

疗以抗血小板聚集、抗凝、改善脑循环、营养神经为主<sup>[1]</sup>。有效的抗凝治疗有助于挽救缺血半暗带细胞、防止远端小血管微血栓形成,促进侧支循环建立,有利于改善患者的脑血流<sup>[2,3]</sup>。低分子肝素是目前比较常用的抗凝药物,但其可影响凝血功能,还会增加出血性不良反应风险,且停药后易发生血栓复发<sup>[4]</sup>。阿加曲

\* 基金项目:河北省医学科学研究重点计划项目(20180814);张家口市科学技术研究与发展计划项目(132112D)

作者简介:乔建新(1981-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑梗死外科治疗,E-mail: 463229391@qq.com

(收稿日期:2019-12-07 接受日期:2019-12-30)

班具有三角架结构,可与凝血酶立体结合而发挥抗凝作用,可有效抑制凝血酶活性<sup>[9]</sup>。由于其分子量小,可进入血栓内部发挥溶栓作用,同时阿加曲班还可保护内皮功能,抑制炎症细胞因子合成,进而保护缺血的脑组织和神经元<sup>[6,7]</sup>。本研究探讨了低分子肝素钙与阿加曲班在临床用于 ACI 患者抗凝治疗的效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取我院于 2016 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治的 120 例 ACI 患者,本研究已获我院伦理委员会批准,家属签署知情同意协议。纳入标准:(1)诊断标准参考《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南》<sup>[8]</sup>;(2)入院后经头颅 MRI、CT 检查确诊脑梗死及部位;(3)年龄 $\leq 79$ 岁;(4)在我院治疗,未转院;(5)排除标准:(1)短暂性脑缺血发作;(2)肝肾功能疾病;(3)脑出血者;(4)精神疾病、认知功能疾病;(5)颅内占位性病变或既往具有开颅手术史;(6)颅内动脉瘤破裂患者;(7)伴有活动性出血疾病。采用随机数字表法分为研究组与对照组各 60 例。其中研究组年龄 52~79 岁,平均(64.33 $\pm$  7.84)岁,男 35 例,女 25 例,治疗前患者的神经功能缺损评分(NIHSS)评分(19.85 $\pm$  5.23)分,起病至入院时间(16.97 $\pm$  6.25)h,伴有的基础疾病:血脂异常 22 例、高血压 34 例、糖尿病 18 例、冠心病 7 例;吸烟 22 例,饮酒 17 例。对照组年龄 50~77 岁,平均(65.67 $\pm$  8.09)岁,男 32 例,女 28 例,治疗前患者的 NIHSS 评分(20.17 $\pm$  4.64)分,起病至入院时间(16.35 $\pm$  5.87)h,伴有的基础疾病:高血压 38 例、冠心病 5 例、血脂异常 19 例、糖尿病 21 例;饮酒 19 例,吸烟 20 例。上述各项指标组间对比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经我院伦理学委员会批准进行。

### 1.2 治疗方法

两组患者均接受扩张血管、抗血小板、控制血压、血脂、改善脑循环、营养神经等基础治疗。对照组采用低分子肝素钙(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190,规格:1.0 mL:5000 AXa 单位)进行抗凝治疗,皮下注射低分子肝素钙

5000IU,每 12 h 一次,连续治疗 14 d。研究组在对照组的基础上联合阿加曲班(山东新时代药业有限公司,国药准字 H20193263,规格:20 mL:10 mg)进行抗凝治疗,将阿加曲班 120mg 采用微泵注射 48h,输注速率为 2.5 mg/h。之后改为 10mg 静脉注射,2 次/d,连续治疗 14 d。

### 1.3 观察指标

(1)于治疗前、治疗 14 d 后采用 NIHSS 评分<sup>[9]</sup>、巴氏指数(BI)<sup>[10]</sup>评价患者神经功能及生活自理能力,其中 NIHSS 评分范围 0~42 分,得分越高说明神经受损越严重;BI 评分范围 0~100 分,得分越高说明生活自理能力越好。(2)分别于治疗前、治疗 72 h 后抽取患者 5 mL 空腹静脉血,经 2900 r/min 离心 12 min,离心半径 14 cm,分离血清,置于冰箱(-30℃)中待测。采用迈瑞五分类血细胞分析仪检测纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT)。采用美国贝克曼-库尔特 UniCel DxH800 血流变仪检测血浆黏度值。采用酶联免疫吸附试验检测血清一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、血浆内皮祖细胞(EPCs)水平,严格遵守试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书进行操作。(3)治疗 3 个月后,采用格拉斯哥预后(GOS)<sup>[11]</sup>评分对患者的预后恢复情况进行评价,恢复良好(5 分),患者能够正常生活,可伴有轻度缺陷,轻度残疾(4 分),日常生活需照料,重度残疾(3 分),仅有最小的反应,植物生存(2 分),死亡(1 分);5 分、4 分评估为预后良好。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS16.0,应用  $\bar{x} \pm s$  对计量资料进行描述,比较应用 t 检验;计数资料以率表示,应用  $\chi^2$  检验;检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 NIHSS 评分、BI 评分比较

治疗前,NIHSS 评分、BI 评分在两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 14 d 后,两组 NIHSS 评分降低,且研究组低于对照组( $P<0.05$ ),BI 评分升高,且研究组高于对照组( $P<0.05$ );详见表 1。

表 1 NIHSS 评分、BI 评分在两组间比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Table 1 Comparison of NIHSS score and Bi score between the two groups( $\bar{x} \pm s$ , score)

| Groups        | n  | NIHSS(score)     |                              | BI(score)        |                               |
|---------------|----|------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|
|               |    | Before treatment | 14 d after treatment         | Before treatment | 14 d after treatment          |
| Study group   | 60 | 20.17 $\pm$ 4.64 | 7.24 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup> | 40.76 $\pm$ 7.44 | 68.94 $\pm$ 8.42 <sup>a</sup> |
| Control group | 60 | 19.85 $\pm$ 5.23 | 9.07 $\pm$ 2.76 <sup>a</sup> | 42.49 $\pm$ 6.97 | 64.25 $\pm$ 8.66 <sup>a</sup> |
| t             |    | -0.335           | -4.076                       | -1.684           | 3.028                         |
| P             |    | 0.738            | 0.000                        | 0.095            | 0.003                         |

Note: compared with before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

### 2.2 两组患者治疗前后的 FIB、PLT、血浆黏度值比较

治疗前,两组患者的 FIB、PLT、血浆黏度值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 14 d 后,两组 FIB、PLT 均较治疗前降低( $P<0.05$ ),但两组组间比较无差异( $P>0.05$ );两组血浆黏度值均较治疗前降低,且研究组的血浆黏度值低于对照组( $P<0.$

05);详见表 2。

### 2.3 两组患者治疗前后的 NO、NOS、EPCs 水平比较

治疗前 NO、NOS、EPCs 水平组间对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 14 d 后,两组 NO、NOS、EPCs 均升高,且研究组高于对照组( $P<0.05$ );见表 3。

表 2 两组患者治疗前后的 FIB、PLT、血浆黏度值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of FIB, PLT and plasma viscosity between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | FIB( g/L )       |                              | PLT( $\times 10^9/L$ ) |                                 | Plasma viscosity value( mPa/s ) |                              |
|---------------|----|------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|               |    | Before treatment | 14 d after treatment         | Before treatment       | 14 d after treatment            | Before treatment                | 14 d after treatment         |
| Study group   | 60 | 5.29 $\pm$ 0.84  | 2.56 $\pm$ 0.67 <sup>a</sup> | 206.85 $\pm$ 28.56     | 172.72 $\pm$ 24.05 <sup>a</sup> | 1.88 $\pm$ 0.21                 | 1.15 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup> |
| Control group | 60 | 5.15 $\pm$ 0.90  | 2.63 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup> | 211.46 $\pm$ 25.94     | 176.02 $\pm$ 26.13 <sup>a</sup> | 1.93 $\pm$ 0.24                 | 1.65 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup> |
| t             |    | 0.881            | -0.594                       | -0.925                 | -0.721                          | -1.214                          | -7.517                       |
| P             |    | 0.380            | 0.554                        | 0.357                  | 0.472                           | 0.227                           | 0.001                        |

Note: compared with before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

表 3 两组患者治疗前后的 NO、NOS、EPCs 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of no, NOS and EPCs levels between the two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | NO( $\mu\text{mol/L}$ ) |                               | NOS( U/L )       |                               | EPCs( HP $\times$ 200 ) |                               |
|---------------|----|-------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|               |    | Before treatment        | 14 d after treatment          | Before treatment | 14 d after treatment          | Before treatment        | 14 d after treatment          |
| Study group   | 60 | 54.23 $\pm$ 4.71        | 64.95 $\pm$ 5.28 <sup>a</sup> | 53.77 $\pm$ 4.15 | 66.23 $\pm$ 4.98 <sup>a</sup> | 28.31 $\pm$ 3.21        | 37.60 $\pm$ 4.18 <sup>a</sup> |
| Control group | 60 | 53.58 $\pm$ 4.54        | 60.53 $\pm$ 5.54 <sup>a</sup> | 55.12 $\pm$ 5.31 | 62.47 $\pm$ 5.65 <sup>a</sup> | 29.20 $\pm$ 3.56        | 34.55 $\pm$ 4.77 <sup>a</sup> |
| t             |    | 0.833                   | 4.503                         | -1.618           | 3.643                         | -1.438                  | 3.725                         |
| P             |    | 0.406                   | 0.000                         | 0.108            | 0.000                         | 0.153                   | 0.000                         |

Note: compared with before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

## 2.4 两组患者预后情况比较

60.00%, 显著高于对照组的 41.67% ( $P < 0.05$ ); 详见表 4。

治疗后 3 个月进行预后评价, 研究组的预后良好率为

表 4 两组患者预后情况比较 n( % )

Table 4 Comparison of prognosis between the two groups n( % )

| Groups                | 1         | 2          | 3           | 4           | 5          | Good rate   |
|-----------------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| Study group( n=60 )   | 2( 3.33 ) | 4( 6.67 )  | 18( 30.00 ) | 29( 48.33 ) | 7( 11.67 ) | 36( 60.00 ) |
| Control group( n=60 ) | 4( 6.67 ) | 7( 11.67 ) | 24( 40.00 ) | 22( 36.67 ) | 3( 5.00 )  | 25( 41.67 ) |
| $\chi^2$              |           |            |             |             |            | 4.034       |
| P                     |           |            |             |             |            | 0.045       |

## 3 讨论

ACI 是临床常见的脑血管疾病, 是由脑血管病变引起脑动脉或分支动脉狭窄、闭塞, 致使脑组织局部血流减少或中断, 脑组织发生缺血、缺氧、神经细胞变性坏死<sup>[12,13]</sup>。临床表现为突发性头晕、头痛、恶心、呕吐、失语、口眼歪斜、肢体活动无力等<sup>[14,15]</sup>。及时开通梗死的血管、挽救缺血半暗带细胞、防止继发性脑损伤是恢复神经功能、减轻病残程度的关键<sup>[16]</sup>。低分子肝素可选择性抑制凝血因子 Xa 活性, 对凝血因子 IIa 及其他凝血因子的作用较弱, 具有较强的抗血栓作用和较弱的抗凝作用<sup>[17,18]</sup>。尽管低分子肝素对抗凝血酶的作用较小, 与普通肝素相比, 出血性不良反应有所下降, 但仍可导致治疗期间血小板减少, 因此在治疗期间应注意监测血小板计数<sup>[19,20]</sup>。阿加曲班是一种新型的凝血酶抑制剂, 属于低分子左旋精氨酸衍生物, 其精氨酸、哌啶、喹啉结构形成独特的三角架结构, 与凝血酶活性部位立体结合, 可快速灭活凝血酶, 起到溶栓作用<sup>[21,22]</sup>。阿加曲班可保护

内皮功能, 抑制血管收缩, 下调炎症细胞因子水平。阿加曲班疗效恒定、半衰期短, 不影响血小板功能和数量, 患者的凝血功能在停药后数小时内即可恢复正常<sup>[23,24]</sup>。

本研究中研究组治疗后的 NIHSS 评分较对照组降低, BI 评分高于对照组; 治疗 3 个月后的 GOS 评分结果也证实, 研究组预后良好率显著高于对照组。这一结果提示, 采用阿加曲班联合低分子肝素治疗 ACI 的效果更好, 可更有效地减轻神经功能缺损, 提高日常生活活动能力, 对患者的预后有益。在进行抗凝治疗期间应注意监测 FIB、PLT 等凝血指标, 以防发生出血性并发症。研究组治疗后的血浆黏度值低于对照组。这一结果提示, 阿加曲班可更好的降低血液黏度, 因此更有利于预防血栓形成。血管内皮损伤、动脉粥样硬化是 ACI 发病的重要病理基础之一, 血管内皮功能受损后可造成微血管持续收缩、痉挛, 引起动脉粥样硬化斑块破裂、脱落而诱发血栓形成<sup>[25-27]</sup>。因此保护血管内皮功能对改善患者的预后有益。EPCs 是血管内皮细胞的前体细胞, 起源于骨髓原始细胞, 可通过分化成熟的血管

内皮细胞以补充损伤的内皮细胞,进而维持血管结构和功能的完整性<sup>[28]</sup>。EPCs 可分泌 NO 等内源性血管舒张因子,可舒张血管、抑制血管平滑肌细胞发生迁移、增殖,进而预防血管重构,保护血管内皮功能<sup>[29]</sup>。NOS 是催化 NO 合成的酶,包括神经元型 NOS、诱导型 NOS、eNOS 等三种亚型,其中 eNOS 在调节血管功能中起决定作用<sup>[30]</sup>。本研究中研究组治疗后的 NO、NOS、EPCs 水平高于对照组。这一结果提示,阿加曲班可更好的保护 ACI 患者的血管内皮功能,可能是研究组治疗效果更好的机制之一。

综上所述,低分子肝素钙联合阿加曲班应用于 ACI 抗凝治疗的临床效果较好,可改善患者血管内皮活性和预后,促进患者神经功能的恢复,降低血液黏度。

#### 参考文献(References)

- [1] 宋爱霞,纪蓉,刘俊峰,等.脑梗死患者血清生物标志物水平与颈动脉斑块的相关性研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(3):195-197,201
- [2] 张成刚,孙中武.阿托伐他汀钙联合氯吡格雷预防老年短暂性脑缺血发作患者脑梗死的效果及对血脂、血小板的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(19):4759-4760
- [3] 刘璟璐,宋湘,李阳,等.低分子肝素与普通肝素对经皮冠脉介入手术的疗效和安全性的比较[J].现代生物医学进展,2017,17(27):5251-5254,5261
- [4] Wong SS, Lau WY, Chan PK, et al. Correlation between activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in patients who received low-molecular weight heparin as anticoagulation for haemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(11): 921-924
- [5] Chen L. Cancer-Associated Thrombosis: Improving Patient Adherence to Low-Molecular-Weight Heparin Therapy [J]. Clin J Oncol Nurs, 2017, 21(4): 502-505
- [6] 沈明强,吴冠会,董晓峰,等.阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2017,30(2):141-143
- [7] 欧阳强.阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响[J].广西医学,2017,39(5):645-648
- [8] 张祁,李春梅,张丽伟,等.阿加曲班对比阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的效果[J].血栓与止血学,2016,22(3):258-259,263
- [9] 王勇.糖化血红蛋白、同型半胱氨酸与急性脑梗死神经功能缺损评分的关系[J].中国实验诊断学,2018,22(8):1372-1374
- [10] Proding B, O'Connor RJ, Stucki G, et al. Establishing score equivalence of the Functional Independence Measure motor scale and the Barthel Index, utilising the International Classification of Functioning, Disability and Health and Rasch measurement theory [J]. J Rehabil Med, 2017, 49(5): 416-422
- [11] Tan GH, Novo CA, Dayal S, et al. The modified Glasgow prognosis score predicts for overall and disease-free survival following cytoreductive surgery and HIPEC in patients with pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(2): 388-394
- [12] Ke Z, Zhao Y, Wang C, et al. The alliance with expanding blood volume and correcting anemia is an effective therapeutic measure for the adult anemia patients of acute cerebral infarction [J]. Int J Neurosci, 2018, 128(5): 429-434
- [13] Zhao XJ, Li QX, Liu TJ, et al. Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction: A comparative analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39): e12419
- [14] 虞莉娜,刘进香,席刚明,等.氯吡格雷联合前列地尔治疗大脑中动脉狭窄致脑梗死的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(12):1063-1065
- [15] Xu R, Yin X, Xu W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study[J]. Neurol Sci, 2016, 37(7): 1107-1112
- [16] Dong XL, Xu SJ, Zhang L, et al. Serum Resistin Levels May Contribute to an Increased Risk of Acute Cerebral Infarction[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(3): 1919-1926
- [17] Chen L. Cancer-Associated Thrombosis: Improving Patient Adherence to Low-Molecular-Weight Heparin Therapy [J]. Clin J Oncol Nurs, 2017, 21(4): 502-505
- [18] Chen L. Cancer-Associated Thrombosis: Improving Patient Adherence to Low-Molecular-Weight Heparin Therapy [J]. Clin J Oncol Nurs, 2017, 21(4): 502-505
- [19] Gleichgerricht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Due to Low-molecular-weight Heparin-induced Thrombocytopenia[J]. Neurologist, 2017, 22(6): 241-244
- [20] Li H, Chen Y, Deng Y, et al. Effects of surface charge of low molecular weight heparin-modified cationic liposomes on drug efficacy and toxicity[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2017, 43(7): 1163-1172
- [21] Laliberte B, Reed BN. Use of an argatroban-based purge solution in a percutaneous ventricular assist device [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(9): e163-e169
- [22] Asanuma K, Yoshikawa T, Yoshida K, et al. Argatroban more effectively inhibits the thrombin activity in synovial fluid than naturally occurring thrombin inhibitors [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(6): 27-32
- [23] Sun Z, Lan X, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Hematol, 2017, 106(4): 476-483
- [24] Barreto AD, Ford GA, 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
- [25] He X, Li DR, 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
- [26] Yan Z, Fu B, He D, et al. The relationship between oxidized low-density lipoprotein and related ratio and acute cerebral infarction [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39): e12642
- [27] Malerba M, Nardin M, Radaeli A, et al. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients [J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(9): 821-832
- [28] 程燕,钟平.急性脑梗死患者外周血内皮祖细胞的水平变化及其动员机制分析[J].中华神经医学杂志,2017,16(11):1121-1124
- [29] Torres C, Matos R, Morais S, et al. Soluble endothelial cell molecules and circulating endothelial cells in patients with venous thromboembolism[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(8): 589-595
- [30] Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 829-37, 837a-837d