

·临床研究·

阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响

王以翠, 常焕显, 孔令胜

(连云港市东方医院神经内科, 江苏 连云港 222042)

摘要: 【目的】观察阿加曲班对急性脑梗死(ACI)患者血管内皮功能及炎症因子的影响。【方法】102例ACI患者被随机分为两组:对照组50例用常规治疗方法治疗,治疗组52例在常规治疗的基础上加用阿加曲班。于治疗前和治疗14 d后检测内皮功能及炎症因子指标,于治疗前和治疗14、28 d后评定神经功能缺损评分(NIHSS)和Barthel指数量表(MBI),于治疗28 d后评定临床疗效。【结果】治疗14 d后,治疗组患者的血管内皮功能(NO、ET-1、FMD)及炎症因子(hs-CRP、IL-6、TNF- α)均较对照组明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗14及28 d后,治疗组患者的NIHSS及MBI均较对照组显著改善(均 $P < 0.01$);治疗28 d后,治疗组的总有效率高于对照组($P < 0.05$);治疗过程中未发现阿加曲班的不良反应。【结论】阿加曲班治疗急性脑梗死安全有效,可以改善NIHSS及MBI,除抗凝之外,改善血管内皮功能及抗炎可能也是其作用机制之一。

关键词: 阿加曲班;急性脑梗死;血管内皮功能;炎症因子

中图分类号: R743.32, R973+.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2015)06-0870-07

Effect of Argatroban on Vascular Endothelial Function and Inflammatory Factors in Patients with Acute Cerebral Infarction

WANG Yi-cui, CHANG Huan-xian, KONG Ling-sheng

(Department of Internal Neurology, Dongfang Hospital of Lianyungang City, Jiangsu Province, Lianyungang 222042, China)

Corresponding to: WANG Yi-cui, E-mail: wangyicui163.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the effect of argatroban on vascular endothelial function and inflammatory factors in the patients with acute cerebral infarction (ACI). 【Methods】 A total of 102 patients with ACI patients were divided into two group: the control group (50 cases) received routine treatment, the treatment group (52 cases) increased argatroban on the basis of conventional treatment in the control group. To test the vascular endothelial function and inflammatory factors before treatment and after treatment of 14 days. To test the score of neurological function defect assessment (NIHSS) and Barthel index (MBI) before treatment and after treatment of 14 day and 28 days. To evaluate the clinical efficacy after treatment of 28 days. 【Results】 After treatment of 14 days, the vascular endothelial function (NO, ET-1, FMD) and inflammatory factors (hs-CRP, IL-6, TNF- α) in the patients of the treatment group were significantly better than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment of 14 days, 28 days, NIHSS and MBI in the patients of the treatment group were significantly better than the control group (all $P < 0.01$); After treatment of 28 days, the effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Adverse reaction of argatroban was not found in the course of treatment. 【Conclusion】 Argatroban is safe and effective in the treatment of acute cerebral infarction, can improve the NIHSS and MBI, in addition to anticoagulation, one of the improvement of endothelial function and anti inflammatory vascular may be its mechanism of action.

Key words: argatroban; acute cerebral infarction; vascular endothelial function; inflammatory factors

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(6):870-876]

血管内皮功能受损和炎性反应通过多种机制参与急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的发生发展,参与不稳定斑块的发生、演变及破裂,

最后导致血栓形成^[1-3]。抗凝为治疗ACI的重要措施之一。临床研究已经证实^[4-5],阿加曲班作为新型的直接凝血酶抑制剂,比肝素、低分子肝素抗凝

收稿日期:2015-01-19

基金项目:连云港市青年英才基金(DFQN1107)

作者简介:王以翠,副主任医师,研究方向:神经内科学, E-mail: wangyicui163.com

作用更佳,不良反应更少,常用于肝素诱导的血小板减少症中替代抗凝治疗^[6]。但是对阿加曲班是否具有改善血管内皮功能和抗炎作用的研究较少。为此,我们对应用阿加曲班治疗的ACI患者的血管内皮功能和炎症指标进行了观察,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

入选标准:①符合2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南制定的ACI诊断标准^[7],首次发病,或再次发病但首次发病未遗留神经功能缺损者,发病时间12~72 h,均未经溶栓治疗,有明显的神经系统定位体征者;②经CT或MRI证实单个梗死灶,且有与定位体征一致,不合并脑出血、脑占位;③治疗前4周(洗脱期)内未服用他汀类、炎症抑制药物及免疫抑制剂;④无阿加曲班过敏史;⑤Glass-gow coma scale (GCS)昏迷评分均达到15分;⑥签有知情同意书。排除标准:①年龄<18岁或>85岁;②伴有免疫系统疾病、恶性肿瘤、出血性疾病、近2周内感染、消化道溃疡及严重的肝肾功能异常;③孕妇及哺乳期妇女。2014年1月-2014年10月,在我院神经内科病房选择符合上述标准的急性ACI患者102例。随机分成治疗组52例和对照组50例。

1.2 治疗方法

对照组患者入院后给予常规治疗:①抗血小板聚集:肠溶阿司匹林片晚上口服,0.1 g/次,1次/d;②护脑:依达拉奉注射液30 mg+9 g/L氯化钠注射液250 mL静脉滴注,2次/d;③改善微循环:丹参川芎嗪注射液10 mL+50 g/L葡萄糖注射液250 mL(糖尿病患者用9 g/L氯化钠注射液250 mL)静脉滴注,1次/d;④阿托伐他汀钙晚餐后服,10 mg/次,1次/d;⑤根据病情及合并症需要加用脱水剂、降压药、降糖药、防治感染及对症治疗,保持水和电解质平衡。治疗组在对照组治疗的基础上加用阿加曲班注射液(商品名:达贝,天津药物研究院药业有限责任公司生产,国药准字H20050918),第1、2天中,阿加曲班注射液60 mg+9 g/L氯化钠注射液500 mL,用输液泵经24 h持续静脉滴注。第3、4、5天中,阿加曲班注射液10 mg+9 g/L氯化钠注射液100 mL,用输液泵经3 h静脉滴注,2次/d。第6、7、8、9、10天中,阿加曲

班注射液10 mg+9 g/L氯化钠注射液100 mL,用输液泵经3 h静脉滴注,1次/d。阿加曲班共用10 d,两组患者其他治疗措施继续应用至第28天。

1.3 观察指标

1.3.1 血管内皮功能指标 标本采集:采血前3天禁高脂及高酪胺饮食,禁食12 h后采集清晨空腹肘静脉血8 mL,分别注入试管中,每个试管中2 mL置入含乙二胺四乙酸二钠(EDTA- Na_2)30 μL 和抑肽酶40 μL 的抗凝采血试管中,混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 、3 000 r/min($r=20\text{ cm}$)10 min,立即分离血浆后收集上清液至于EP(Eppendorf)管中,-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测,检测前标本于室温下复温。治疗前及治疗14 d后检测:①一氧化氮(nitric oxide,NO)采用硝酸还原酶法,试剂盒由南京建成生物研究所生产;②内皮素-1(endothelin-1,ET-1)采用放射免疫法,试剂盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所生产;③肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated vasodilation,FMD)检测采用美国惠普5500彩色超声诊断仪,检查前患者停用扩血管药12 h以上,平卧休息10 min,测得肱动脉基础内径(d_0)后,行反应性充血试验,将血压计袖带置于靶动脉远端,充气加压至300 mmHg,4 min时放气,60~90 s间测得反应性充血的肱动脉内径(d_1), $\text{FMD}=(d_1-d_0)/d_0\times 100\%$ 。

1.3.2 炎症因子 标本采集同上。于治疗前和治疗14 d后检测:超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α ,TNF- α),均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法测定,hs-CRP试剂盒由加拿大BioCheck公司生产,IL-6试剂盒由法国Diacclone公司生产,TNF- α 试剂盒由Biosource公司生产。检测仪器为日立7170全自动生化分析仪。所有操作严格按照说明书进行。

1.3.3 临床疗效 于治疗前和治疗14、28 d后评定:①神经功能缺损评分采用国际公认的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分标准进行评分;②日常生活能力评分采用Barthel指数量表(modified barther index,MBI)评定。

1.3.4 安全性指标 治疗过程中监测血尿常规、肝肾功能,观察患者全身皮肤有无瘀斑瘀点,有无

血尿、便血及脑出血等出血倾向及其他不良反应。

1.4 疗效评定

根据 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[8]评定。①基本痊愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度为 0 级;②显著进步:神经功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;③进步:神经功能缺损评分减少 18%~45%;④无效:神经功能缺损评分减少 0%~17%或神经功能缺损评分较治疗前增加;⑤死亡。总有效率包括基本痊愈、显著进步及进步。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布者经对数转换成正态分布数据后再进行统计分析,组间均数比较采用 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

两组患者的性别、平均年龄、体质量指数、发

病时间、心源性卒中、伴发疾病等方面比较差异统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性(表 1)。

2.2 血管内皮功能及炎症因子

治疗 14 d 后,治疗前两组患者的血管内皮功能(NO、ET-1、FMD)及炎症因子(hs-CRP、IL-6、TNF- α)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。治疗 14 d 后,治疗组患者的血管内皮功能及炎症因子均较治疗前显著改善(均 $P < 0.01$);而对照组患者的血管内皮功能较治疗前无显著差异(均 $P > 0.05$),对照组患者的炎症因子较治疗前明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗组患者的血管内皮功能及炎症因子均较对照组明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表 2)。

2.3 NIHSS 及 MBI

治疗前两组患者的 NIHSS 及 MBI 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。治疗 14 d 后及 28 d 后,治疗组患者的 NIHSS 及 MBI 较对照组显著改善(均 $P < 0.01$;表 3)。

2.4 临床疗效

治疗 28 d 后,治疗组的总有效率高于对照组($P < 0.05$;表 4)。

2.5 不良反应

表 1 两组患者的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of two groups of patients

($\bar{x} \pm s$ or cases)

Groups	<i>n</i>	Gender(M/F)	Age/Years	BMI/(kg·m ⁻²)	<i>t</i> _{Onset} /h	Cardiogenic stroke	Concomitant diseases		
							HT	CHD	DM
Treatment	52	30/22	64.5 ± 7.9	25.7 ± 6.0	18.5 ± 5.4	26	20	15	6
Control	50	30/20	63.8 ± 8.2	26.1 ± 5.8	18.7 ± 5.2	23	18	17	5

M/F: male/female; BMI: body mass index; HT: hypertension; CHD: coronary heart disease; DM: diabetes mellitus

表 2 两组患者治疗前后血管内皮功能及炎症因子的比较

Table 2 Comparison of vascular endothelial function and inflammatory factor of two groups of patients before and after treatment

($\bar{x} \pm s$)

Groups	<i>n</i>	Time	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ET-1/(ng·L ⁻¹)	FMD/%	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
Treatment group	52	Before treatment	49.4 ± 14.7	78.6 ± 11.4	8.5 ± 1.2	6.8 ± 1.5	35.8 ± 7.4	4.7 ± 1.3
		After treatment	61.2 ± 12.4 ¹⁾	70.2 ± 10.7 ¹⁾	10.7 ± 1.3 ²⁾	4.2 ± 1.2 ²⁾	12.7 ± 5.3 ²⁾	2.2 ± 0.9 ²⁾
		<i>t</i>	4.4245	3.8742	8.9671	10.079	18.300	11.401
		<i>P</i>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
Control group	50	Before treatment	51.3 ± 15.0	80.2 ± 12.7	8.4 ± 1.1	7.0 ± 1.6	33.9 ± 7.8	4.8 ± 1.4
		After treatment	54.8 ± 12.6	75.8 ± 11.6	8.6 ± 1.0	6.3 ± 1.4	9.39 ± 4.17	3.5 ± 1.2
		<i>t</i>	1.2633	1.8088	0.9513	2.3281	9.2625	4.9852
		<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01

Compared with the control group, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$

两组患者在治疗过程中均未发生药物的过敏反应、出血事件及其他明显的不良反应,用药前后血尿常规、肝肾功能无异常改变。

3 讨 论

ACI的发生、发展与血管内皮功能失调密切相关,内皮细胞损伤是诱发 ACI 的重要环节。①NO 是一种作用强而短效的血管舒张因子,由内皮细胞内的一氧化氮合酶(NOS)催化产生,通过促进环磷酸鸟苷(cGMP)水平升高而引起血管平滑肌松弛、血管扩张;其次能抗氧自由基、稳定溶酶体膜和细胞膜,增加血管致密性,抑制白细胞黏附于内皮及平滑肌细胞增殖,具有抗动脉粥样硬化的作用;此外可以协同前列环素(PGI2)拮抗血小板聚集。血管内皮损伤越重,NO 水平越低^[9]。②ET-1 是由血管内皮细胞分泌作用最强、持续时间最长的缩血管活性多肽,通过刺激血管平滑肌细胞增殖损害内皮细胞,促进动脉粥样硬化的形成和发展。血管内皮损伤越重,ET-1 水平越高^[10]。③动脉粥样硬化是一种全身性动脉血管疾病,肱动脉居人体表浅位置易被超声检测。因此,采用超声检测肱动脉已成为检测脑动脉的可靠替代方法。FMD 是指肱动脉血流认为地暂时阻断后再通,发生反应性充血而诱导血管发生的扩张反应。内皮功能正常的动脉血管,在血流增加时发生扩张反应程度表现正常,而内皮功能损伤的血管,这一反应程

度减弱或消失。血管内皮损伤越重,FMD 值越低。FMD 为一种无创评价血管内皮功能的指标^[11]。总之,血管内皮损伤功能出现障碍时,反应血管内皮功能的指标物 NO 降低,ET-1 升高,FMD 值降低。

炎症反应参与了动脉粥样硬化发生、发展的全过程,且与动脉粥样斑块的不稳定性有关^[12],是 ACI 发展中的一个重要病理过程^[13]。血管内皮功能受损时,血管壁可继发炎症细胞黏附并释放炎症因子,甚至激活凝血机制形成血栓。缺血状态下高浓度的促炎性细胞因子诱发了炎症级联反应,促进了脑缺血性神经损伤^[14]。本文以 hs-CRP、IL-6、TNF-α 为代表进行观察。①hs-CRP 在正常人体内含量极微,当炎症反应和组织细胞损伤时其血清浓度急速升高,可促进单核细胞黏附浸润于血管内皮细胞转变成巨噬细胞,进而吞噬脂质,形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的发生,还可以促进粒细胞、单核细胞活化,直接浸润或产生细胞因子,加重血管内皮损伤及促进局部血栓形成,被认为是 ACI 患者病情严重程度的预测因子^[15];②IL-6 由活化的淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞等分泌一种促炎性细胞因子,可趋化、活化中性粒细胞和单核细胞,促进血管内皮细胞表达黏附分子和其他炎症递质,加重血管内皮的炎症反应;可诱导成纤维细胞生长因子、TNF-α、血小板衍生生长因子、巨噬细胞集落刺激因子等表达,促进平滑肌细胞增生;可刺激基质降解酶的合成,侵蚀斑块内的基质,从而导

表 3 两组患者治疗前后 NIHSS 及 MBI 的比较
Table 3 Comparison of NIHSS and MBI of two groups of patients before and after treatment

Groups	Cases	NIHSS			MBI		
		BT	AT 14 d	AT 28 d	BT	AT 14 d	AT 28 d
Treatment	52	13.8 ± 2.3	6.4 ± 1.1	4.5 ± 0.7	39.5 ± 15.8	64.9 ± 11.4	73.6 ± 8.5
Control	52	14.2 ± 2.1	8.2 ± 1.4	5.8 ± 0.9	40.2 ± 16.2	56.7 ± 12.7	68.4 ± 9.2
<i>t</i>		0.9162	7.2355	8.1610	0.2209	3.4343	2.9665
<i>P</i>		> 0.05	< 0.01	< 0.01	> 0.05	< 0.01	< 0.01

BT: before treatment; AT: after treatment.

表 4 两组临床疗效比较
Table 4 Comparison of clinical curative effect of two groups of patients (cases)

Groups	<i>n</i>	Basic recovery	Significant progress	Progress	No change	Deterioration	Death	Total efficiency(%)
Treatment	52	26	16	9	1	0	0	51(98.1) ¹⁾
Control	50	20	12	10	7	1	0	42(84.0)

1) compared with the control group, $\chi^2=4.6507$, $P<0.05$

致不稳定斑块破裂以及继发血栓的形成;可促进血管内皮细胞释放第Ⅲ凝血因子,启动凝血过程;干扰脂质代谢和介导细胞凋亡^[16]。总之,IL-6从多种途径参与了炎症反应,其水平的高低成为预测ACI的程度的重要指标^[17-18]。③TNF- α 作为一重要斑块内炎症反应的多肽类细胞因子,可以促进血管内皮细胞产生趋化因子和黏附分子,诱发缺血区白细胞聚集和浸润,诱发局部炎症反应^[19];促进血小板活化因子和血栓素A、内皮素等缩血管物质生成,增强凝血状态和血管收缩;促进具有神经毒性的兴奋性氨基酸和NO释放,进一步加重缺血性脑损伤,也是判定ACI患者病情严重程度及预后的重要指标^[20]。

本研究显示,应用阿加曲班后提高了ACI的临床疗效,改善了NIHSS及MBI,并未增加出血性并发症。这不但是抗凝作用的结果,而且发现阿加曲班还能使NO水平及FMD值升高,ET-1降低,hs-CRP、IL-6、TNF- α 均著降低,说明阿加曲班除具有抗凝作用以外,还可以通过改善血管内皮功能和拮抗炎症反应来加速脑梗死后神经功能的恢复。阿加曲班于1970年由日本三菱化学研究所冈本等人首先合成的左旋精氨酸衍生物,最初用于临床治疗周围动脉闭塞性疾病及动脉血栓形成,随后用于急性脑梗死,国外已有许多临床研究证实其疗效较好^[21-24]。阿加曲班是一种的单价低分子直接凝血酶抑制剂,通过化学合成由左旋精氨酸衍生而来,相对分子质量527,由精氨酸结构、哌啶结构、喹啉结构组成了独特的“三角架”构造^[25],可与凝血酶的活性部位呈立体性结合,从而达到强力且有选择性地阻断的催化位点(包括丝氨酸-组氨酸-精氨酸结构),快速灭活凝血酶,同时并不抑制其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、Xa因子、血纤维蛋白溶解酶和激肽释放酶等,并可以浸入血栓中直接灭活已与纤维蛋白结合的凝血酶,具有以下优点^[26]:①直接灭活凝血酶(因子IIa)的活性,抗凝作用不依赖于体内的抗凝血酶,不直接作用于凝血酶的产生。②阻断凝血瀑布的正反馈,间接抑制凝血酶的产生。③安全耐受性好,治疗剂量下不影响血小板功能,不引起血小板下降,不引起出血时间延长^[27]。与阿司匹林之间不存在相互作用和干扰,合并用药不需要调整剂量。④无免疫原性,与肝素诱导的抗体间没有相互作用,也不产生相关抗体,效价恒定。⑤由于阿加曲班不与血浆蛋

白结合,剂量与抗栓水平呈线性关系,有良好的量效关系,低剂量用部分凝血活酶时间(APTT)监测,大剂量用活化凝血时间(ACT)监测,抗凝效果和安全性可以预测。⑥半衰期短,起效快,停药后APTT或者ACT迅速恢复^[28],但抗凝作用持续时间长。⑦主要通过肝脏代谢,肾功能不全的患者无需减量。⑧阿加曲班还调节内皮细胞功能,抑制血管收缩,下调各种导致炎症和血栓的细胞因子^[29]。

阿加曲班的抗炎和改善血管内皮的作用可能源于凝血酶在体内具有多种生理活性:①凝血酶诱导白细胞的趋化,促进炎症黏附分子P-选择素(P-selectin)、E-选择素(E-selectin)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,参与炎症反应。②凝血酶通过释放碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、血小板源生长因子(PDGF)和原癌基因c-fos等的表达,促进血管平滑肌细胞的增殖,参与动脉粥样硬化过程。③凝血酶通过与血小板表面的凝血酶受体作用,促使血小板活化。以上反应均是由凝血酶受体介导的,因此,阿加曲班抑制凝血酶活性的同时也抑制了凝血酶受体介导的以上反应,间接地抑制了炎症反应和血管内皮损伤。已有动物实验证实^[30-31],阿加曲班作用于血管内皮细胞,可抑制内皮细胞增殖,并能抑制脑出血中多种毒性因子的表达,通过减少炎症因子和脑水肿,导致神经功能的改善^[32]。

综上所述,阿加曲班的抗炎和改善血管内皮功能作为除抗凝外的作用机制,为临床应用阿加曲班治疗心脑血管疾病找到了又一循证医学依据,开辟了新思路。但因本文研究局限于临床指标的观察,样本量小,观察时间短,阿加曲班如何从分子水平调节内皮细胞功能,抑制炎症因子,其更科学更翔实的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 许著一,徐德恩,姚晴宇,等.急性脑梗死患者血管内皮功能损害的临床研究[J].神经疾病与精神卫生,2010,10(6):610-612.
Xu ZY, Xu DN, Yao QY, et al. Clinical study of endothelial dysfunction with acute cerebral infarction in patients[J]. Nerv Dis Psychol Health, 2010, 10(6): 610-612.
- [2] 黄华锰,邓伟华,潘小平.进展性脑梗死患者的炎症因子变化[J].中国实用医刊,2014,41(3):34-36.
Huang HM, Deng WH, Pan XP. Changes of the levels

- of inflammatory factors in progressive cerebral infarction [J]. Chin J Pract Med, 2014, 41(3): 34-36.
- [3] 马大威. 凝血指标、炎症因子和 CRP 检测对进展性脑梗死患者的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(8): 1059-1060.
- Ma DW. Clinical significance of coagulation index, inflammatory cytokines and CRP detection in patients with progressive cerebral infarction[J]. Int J Lab Med, 2014, 35(8): 1059-1060.
- [4] 刘君, 张冠群, 崔晓. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床观察[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(1): 45-47.
- Liu J, Zhang GQ, Cui X. Clinical observation of argatroban in treatment of acute progressive cerebral infarction[J]. Stroke Nerv Dis, 2014, 21(1): 45-47.
- [5] 赵水丽, 李淑萍. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(19): 57-58.
- Zhao SL, Li SP. Analysis of argatroban in treatment of progressive cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2014, 17(19): 57-58.
- [6] Vo QA, Lin JK, Tong LM. Efficacy and safety of argatroban and bivalirudine in patients with suspected heparin -induced thrombocytopenia [J]. Ann Pharmacother, 2015, 49(2): 178-184.
- [7] 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.
- Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke writing group of cerebral vascular disease study group of neurology branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in 2010[J]. Chin J Neurol, 2010, 43(2): 146-153.
- [8] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- The Department of Neurosurgery of the Chinese Society for Neuroscience. Diagnosis of various kinds of cerebral vascular diseases [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 379-380.
- [9] 李毅. 血管内皮功能的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(13): 1391-1392.
- Li Y. Research progress of vascular endothelial function [J]. Lab Med Clin, 2010, 7(13): 1391-1392.
- [10] 张景伟. 血浆大内皮素 1 与 D-二聚体联合检测对急性缺血性脑卒中再出血的预测价值[J]. 中国全科医学, 2014, 17(33): 3926-3929.
- Zhang JW. Predictive value of plasma endothelin 1 large and two D - dimer of combined detection of recurrent hemorrhage of acute ischemic stroke [J]. Chin Gen Pract, 2014, 17(33): 3926-3929.
- [11] 黄燕苹, 陈加俊, 贾杰, 等. 脑梗死患者血管内皮功能的超声研究[J]. 吉林医学, 2010, 31(25): 4277-4278.
- Huang YP, CHEN JJ, Jia J, et al. Study on the vascular endothelial function in patients with cerebral infarction by ultrasound[J]. Jilin Med J, 2010, 31(25): 4277-4278.
- [12] 张其梅, 夏杰, 彭玉. 细胞因子与缺血性脑卒中[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(19): 73-75.
- Zhang QM, Xia J, Peng Y. Cytokines and ischemic stroke[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2010, 13(19): 73-75.
- [13] 张梅, 田英, 刘翠萍. 脑梗死与炎症反应关系研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(15): 1946-1948.
- Zhang M, Tian Y, Liu CP. Research progress of the relationship between cerebral infarction and inflammatory reaction [J]. J Modern Integr Tradit Chin West Med, 2011, 20(15): 1946-1948.
- [14] 文爱珍, 李龙平. 血清炎症因子与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(10): 16-18.
- Wen AZ, Li LP. Association between serum inflammatory cytokines and acute cerebral infarction[J]. Chin Clin Pract Med, 2009, 3(10): 16-18.
- [15] 陈娟. 急性脑梗死患者血清 C 反应蛋白及肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 水平的变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(1): 42-43.
- Chen J. Levels of serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with acute cerebral infarction [J]. J Xinxiang Med Univ, 2013, 30(1): 42-43.
- [16] 梁建涛, 王振宇. 脑动脉狭窄患者血清中炎症因子干扰素- α 白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的水平分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2011, 43(6): 837-840.
- Liang JT, Wang ZY. Serum levels of interferon- γ , interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with cerebral arterial stenosis[J]. J Peking Univ (Health Sci), 2011, 43(6): 837-840.
- [17] Park SY, Kim J, Kim JK, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid

- binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R45.
- [18] 赵春, 王萍. 白细胞介素-6 在脑梗死疾病中的作用及其机制的研究进展[J]. *解剖学杂志*, 2012, 35(1): 116-117.
- Zhao C, Wang P. Research Progress on effect and mechanism of interleukin-6 in cerebral infarction [J]. *Chin J Anat*, 2012, 35(1): 116-117.
- [19] 史福平, 邸卫英, 王惠凌, 等. 血清 VEGF 和 TNF- α 在急性脑梗死患者中的动态变化研究[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(z1): 4-6.
- Shi FP, Di WY, Wang HL, et al. Study on the dynamic changes of serum VEGF and TNF- α in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J Critical Care Med*, 2013, 33(z1): 4-6.
- [20] 桂千, 程庆璋. 急性脑梗死患者血液炎症因子水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21(4): 222-224.
- Gui Q, Cheng QZ. Relationship between levels of blood inflammatory factors and carotid atherosclerosis plaque in patients with acute cerebral infarction [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2014, 21(4): 222-224.
- [21] Ishibashi H, Koide M, Obara S, et al. High-dose argatroban therapy for stroke: Novel treatment for delayed treatment and the recanalization mechanism[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(5): 656.
- [22] Donovan JL, Tran MT, Kanaan AO. An Overview of Heparin-Induced Thrombocytopenia[J]. *J Pharm Pract*, 2010, 23(3): 226-234.
- [23] Maegdefessel L, Linde T, Michel T. Argatroban and bivalirudin compared to unfractionated heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. Results of an in-vitro study [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(6): 1163-1169.
- [24] Bates D, Griffin S, Angel B. Clinical experience with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia in a large teaching hospital[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2009, 62(4): 290-297.
- [25] Ferraboschi P, Colombo D, Legnani L, et al. Crystallographic, spectroscopic, and theoretical investigation of the efficiently separated 21R and 21S-diastereoisomers of argatroban[J]. *Chirality*, 2013, 25(12): 871-882.
- [26] 庄志浩, 高毅. 阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢深静脉血栓的临床研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(29): 3064-3065.
- Zhuang ZH, GAO Y. Clinical study of argatroban combined with urokinase for treatment of acute lower limb deep venous thrombosis [J]. *Chongqing Med J*, 2012, 41(29): 3064-3065.
- [27] 张蓉. 急性脑梗死患者阿加曲班治疗对血小板功能的影响[J]. *河北联合大学学报: 医学版*, 2014, 16(1): 7-9.
- Zhang R. Effect of argatroban on platelet function in acute cerebral infarction patients [J]. *J Hebei United Med Univ (Health Sci)*, 2014, 16(1): 7-9.
- [28] 任丽, 吴伟, 赵伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(8): 551-554.
- Ren L, Wu W, Zhao W, et al. Clinical study on the efficacy and safety of argatroban in patients with progressive cerebral infarction[J]. *Chin J Neurol*, 2013, 46(8): 551-554.
- [29] 许俊堂. 阿加曲班临床应用的进展[J]. *血栓与止血学*, 2007, 13(4): 180-182.
- Xu JT. Advances in clinical application of argatroban [J]. *Chin J Thrombosis Hemostasis*, 2007, 13(4): 180-182.
- [30] 王星智, 崔桂云, 孟文文, 等. 脑出血模型大鼠 c-Jun 氨基末端激酶变化及阿加曲班对其表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(8): 778-782.
- Wang XZ, Cui GY, Meng WW, et al. Changes of c-Jun N-terminal kinase in rat models of intracerebral hemorrhage and effect of argathoban on it [J]. *Chin J Neuro Med*, 2014, 13(8): 778-782.
- [31] 周中和, 曲方. 阿加曲班抑制脑出血大鼠血肿周围组织蛋白激酶受体-1 的表达 [J]. *中国临床神经科学*, 2010, 18(4): 362-366.
- Zhou ZH, Qu F. Administration of argatroban inhibited PAR-1 expression in prehematoma in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Chin J Clin Neuro Sci*, 2010, 18(4): 362-366.
- [32] Li G, Fan RM, Chen JL, et al. Neuroprotective effects of argatroban and C5a receptor antagonist (PMX53) following intracerebral haemorrhage [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 175(2): 285-295.

(编辑 刘清海)