

依达拉奉对急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后出血性转化的影响

李军涛 郭林霞 李国山 张然 杜立铭

【摘要】 目的 探讨依达拉奉对急性脑梗死(ACI)患者重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后出血性转化(HT)的干预效果。**方法** 将入选的 200 例(发病至入院时间 <4.5 h)ACI 的患者按照分层区组随机化原则分为对照组和观察组各 100 例,对照组给予常规治疗和 rt-PA 溶栓治疗,观察组在对照组治疗的基础上加用依达拉奉注射液 30 mg/次,2 次/d,静脉点滴,连用 14 d;于各时间点(治疗前、治疗后第 24 h、3、7、14 d)监测 2 组患者治疗前后的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、细胞纤维连接蛋白(c-Fn)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,并复查颅脑 CT 或者 MRI 观察有无 HT。**结果** 治疗后第 3、7、14 d 重复测量数据比较,观察组患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分均低于对照组(P 均 <0.049)。静脉溶栓后 14 d 内观察组患者出血性转化发生率低于对照组($P=0.041$);随访 3 个月观察组病死率 1.0%(1/100),对照组病死率 3.0%(3/100),2 组患者病死率比较无明显差异(经 Fisher 精确检验, $P=0.621$);依达拉奉未发生严重不良反应。**结论** 依达拉奉能减少 rt-PA 溶栓后 HT 的发生,下调 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平和 NIHSS 评分。

【关键词】 依达拉奉 重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂 静脉溶栓 急性脑梗死 出血性转化 基质金属蛋白酶-9 细胞纤维连接蛋白 胶质纤维酸性蛋白

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0047-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.011

The effects of edaravone on hemorrhagic transformation after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction Li Juntao, Guo Linxia, Li Guoshan, et al. Department 1 (Neurology Department), General Hospital of Zhengzhou Coal Industry (Group) Limited Liability Company, Xinmi 452371

【Abstract】 Objective To study the effects of edaravone on hemorrhagic transformation after recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA) intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 200 patients with early acute cerebral infarction(the length of time between attack and reception <4.5 h)were divided into two group according to randomized complete blocks designs: control group ($n=100$) and observation group ($n=100$). The control group received routine treatment and rt-PA thrombolytic therapy, the observation group was treated with edaravone on the basis of the treatment of the control group, 30 mg once, twice a day, continuous infusion for 14 days. At all time points (before treatment, 24 h, 3 d, 7 d, 14 d after treatment) matrix metalloproteinase-9(MMP-9), cell fibrinogen(c-fn), glial fibrillary acidic protein (GFAP) levels and stroke scale at the national institutes of health (NIHSS) were monitored before and after treatment in both groups, and the brain CT or MRI were rechecked to see if there was HT. **Results** Compared with repeated measurements at various time points(3 d, 7 d, 14 d after treatment) the levels of MMP-9, c-Fn, GFAP and NIHSS in the observation group were lower than those in the control group (all $P<0.049$). The incidence of hemorrhagic transformation in the observation group was lower than that in the control group within 14 days after intravenous thrombolysis($P=0.041$). Follow-up for 3 months the mortality rate of the observation group was 1.0% (1/100), and that of the control group was 3.0% (3/100). The mortality rate of patients in the two groups was compared ($P=0.621$, accurately tested by Fisher), and the difference was not statistically significant. There was no serious adverse reaction in idaravone. **Conclusion** Eदारavone could reduce the occurrence of rt-PA thrombolytic HT, the levels of mmp-9, c-fn, GFAP and NIHSS were lower.

【Key words】 Edaravone Rt-PA Intravenous thrombolysis Acute cerebral infarction Hemorrhagic transformation Matrix metalloproteinase-9 Cellular fibronectin Glial fibrillary acidic protein

对发病时间窗(<4.5 h)内的急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓是目前临床公认的唯一有效的治疗方法,但溶栓后再灌注损伤会增加出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)的发生率^[1],rt-PA 溶栓发生 HT 概率为非溶栓的 10 倍。一旦发生 HT,可引起患者病情恶化甚至死亡^[2]。如何能避免或尽量降低 HT 的风险成为临床医生面临的难题。已有动物实验证实,自由基清除剂依达拉奉可以抑制缺血性脑卒中大鼠静脉溶栓后炎症因子的表达,降低氧化应激水平,减轻缺血再灌注损伤和血-脑屏障破坏,降低 HT 的风险^[3-6]。然而关于依达拉奉能否安全有效地降低 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 HT 风险的研究较少。鉴于此,本研究旨在探讨依达拉奉降低 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 HT 发生率的可能性和作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2016 年 3 月-2018 年 3 月选择本院神经内科行 rt-PA 静脉溶栓且临床资料完整的 ACI 患者 200 例,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》诊断标准^[7],并符合 rt-PA 静脉溶栓的适应证:(1)年龄 18~80 岁;(2)发病时间<4.5 h;(3)有明确神经系统定位体征,肌力 0~III 级,持续时间超过 60 min,美国国立卫生研究院卒中量表(national Institutes of health stroke scale, NIHSS)评分 4~25 分;(4)颅脑 CT 检查排除颅内出血、肿瘤;(5)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)既往有颅内肿瘤、脑血管畸形、脑动脉瘤病史;(2)近 3 个月内发生内脏出血、脑梗死、脑外伤、心肌梗死及外科大型手术史,但不含陈旧性腔隙性脑梗死而未遗留神经功能缺损体征患者。近 7 d 进行过动脉穿刺,近 14 d 内接受过肝素治疗且出血时间延长(>15 s),或已口服抗凝药且凝血酶原时间国际标准化比值>1.5;(3)伴有出血倾向如血液系统疾病、凝血功能障碍及血小板计数减少(<100×10⁹/L);(4)尚未得到控制的严重高血压病,收缩压≥185 mm Hg 或舒张压≥110 mm Hg;(5)伴有严重的心肺肝肾功能不全、脑淀粉样血管病、近期感

染、恶性肿瘤、免疫系统疾病及正在接受免疫抑制剂治疗;(6)血糖<2.7 mmol/L 或>22.2 mmol/L;(7)腹部透析或血液透析者,妊娠期或哺乳期女性;(8)不能配合检查或治疗,临床数据不完整。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗 观察组和对照组患者均给予 rt-PA(通用名为注射用阿替普酶,商品名为爱通立,注册证号 S20110052,德国 Boehringer Ingelheim 公司生产)按照 0.9 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 计算总剂量,每日总量≤90 mg,先用 10% 的剂量静脉推注 1 min,余下 90% 的剂量用微量泵持续滴注,控制在 60 min 内滴完;在溶栓后的 24 h 内 2 组患者均不抗血小板聚集或抗凝治疗;溶栓 24 h 后复查颅脑 CT 或 MRI,确认患者是否有脑出血转化,如果无脑出血,给予阿司匹林 200 mg/d,连用 14 d;同时予降低颅内压,补充电解质,控制血糖、血压,调节血脂等基础治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用依达拉奉注射液 30 mg/次,2 次/d,静脉点滴。2 组患者均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 血液生化指标 2 组患者于治疗前、治疗后第 24 h、3、7、14 d,清晨空腹采集肘静脉血 6 mL,置入无菌 EDTA 试管中 3000 r/min,离心 20 min,分离血清和血浆,分别保存于-20℃冰箱待测。血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血浆细胞纤维连接蛋白(cellular fibronectin, c-Fn)、血浆胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测, MMP-9 试剂盒购自南京凯基生物科技有限公司, c-Fn 试剂盒购自美国 Usclife 公司, GFAP 试剂盒购自美国 Rapidbio 公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。仪器为瑞典 SUNRISE 酶标仪。

1.3.2 神经功能缺损程度评估 2 组患者分别于治疗前、治疗后第 24 h、3、7、14 d,由同一位神经内科医师采用盲法通过美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评价神经功能缺损程度,总分 0~42 分,分数越低表示神经功能缺损越严重。

1.3.3 出血性转化(hemorrhagic transformation,

HT) 入院时首次头颅 CT 或 MRI 未见急性颅内出血,溶栓后 14 d 内复查头颅 CT 可见局限性、散在 高密度影,但密度低于血肿,排除海绵状血管瘤和基 底节钙化。按照欧洲合作组急性脑卒中研究 II (European Cooperative Acute Stroke Study II, ECASS II)标准^[8],将出 HT 头部 CT 表现分为出血 性梗死(hemorrhagic infarction, HI)和脑实质血肿 (parenchymal hematoma, PH),其中出血性梗死进 一步细分为 HI I 型:沿梗死灶边缘的小点状出血, 无占位效应;HI II 型:梗死灶内多个融合的片状 出血,无占位效应。脑实质血肿进一步细分为 PH I 型:出血灶≤30%的梗死灶并有轻微占位效应; PH II 型:出血灶>30%的梗死灶并有明显占位效应 或远隔梗死灶出血。

1.3.4 临床预后 随访患者 3 个月内的死亡例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件。计 量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布方差齐的组间计量资 料采用 t 检验,偏态计量资料采用非参数 Mann-Whitney U 检验;不同时间点重复测量数据比较采用 重复测量设计的方差分析;计数资料以率(%)表 示,组间非等级资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切 概率法,以 $P<0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料比较 2 组患者的性别、年龄、体质

量指数(body mass index, BMI)、发病至溶栓时间、 血压、糖化血红蛋白、血脂、合并症及既往史等比较 无明显差异(P 均>0.050),具有可比性(表 1)。

2.2 出血性转化指标及 NIHSS 评分 治疗前 2 组 患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分比 较无明显差异($P=0.141, 0.522, 0.545, 0.683$);治 疗后第 24 h 2 组患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、 NIHSS 评分比较也无明显差异($P=0.274, 0.959, 0.216, 0.092$);治疗后第 3、7、14 d 重复测量数据比 较观察组患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分均低于对照组(P 均<0.049)(表 2)。

2.3 出血性转化率和病死率 静脉溶栓后 14 d 内 观察组患者出血性转化总发生率低于对照组($P= 0.041$);随访 3 个月观察组病死率 1.0%(1/100),对 照组病死率 3.0%(3/100),2 组患者病死率比较无 明显差异(经 Fisher 精确检验, $P=0.621$)(表 3)。

2.4 药物不良反应 在应用依达拉奉过程中观察 组出现肝功能轻度异常 3 例(3.0%),过敏性皮疹 1 例(1.0%),经对症处理或停药后均恢复正常,未影 响继续用药;未出现与依达拉奉相关的严重不良反 应(急性肾功能衰竭、弥漫性血管内凝血及血小板减 少症等)。

3 讨 论

ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的机制尚

表 1 2 组患者基线资料的比较

项目	对照组(100 例)	观察组(100 例)	χ^2/t	P
性别(男/女,例)	59/41	62/38	0.188	0.664
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.1 \pm 8.7	65.0 \pm 8.1	-1.601	0.111
BMI($\bar{x} \pm s$, kg·m ⁻²)	25.33 \pm 2.72	24.73 \pm 2.80	1.543	0.125
发病至溶栓时间($\bar{x} \pm s$, min)	185.5 \pm 33.8	183.7 \pm 27.8	0.407	0.685
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	141.2 \pm 11.5	140.8 \pm 13.6	0.236	0.814
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	85.4 \pm 9.5	86.1 \pm 9.1	-0.585	0.559
糖化血红蛋白($\bar{x} \pm s$, %)	6.29 \pm 0.93	6.44 \pm 0.74	-1.277	0.203
胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol·L ⁻¹)	5.85 \pm 1.55	5.80 \pm 1.60	0.224	0.823
甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol·L ⁻¹)	1.89 \pm 0.65	1.98 \pm 0.70	-0.874	0.383
同型半胱氨酸($\bar{x} \pm s$, μmol·L ⁻¹)	16.7 \pm 3.3	17.2 \pm 3.2	-1.057	0.292
合并症及既往史[例(%)]				
高血压病	35(35.0)	38(38.0)	0.194	0.659
高脂血症	49(49.0)	53(53.0)	0.320	0.572
糖尿病	25(25.0)	23(23.0)	0.110	0.741
冠心病	42(42.0)	44(44.0)	0.082	0.775
脑梗死	34(34.0)	31(31.0)	0.205	0.651
心房颤动	22(22.0)	25(25.0)	0.250	0.617
吸烟	48(48.0)	46(46.0)	0.080	0.777
酗酒	26(26.0)	23(23.0)	0.243	0.622

注:吸烟定义为几乎每天吸烟,平均每日吸烟 1 支以上,时间>1 年,无论是否戒烟;酗酒定义为几乎每天饮酒,平均每日饮酒折合白酒 50 g 以上,时间>1 年,无论是否戒酒

表 2 2 组患者不同时间点各项出血性转化指标及 NIHSS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别(n)	时间	MMP-9($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	c-Fn($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	GFAP($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	NIHSS(分)
对照组(100)	治疗前	132.9 \pm 28.0	4.23 \pm 0.92	11.01 \pm 2.52	13.34 \pm 3.91
	治疗后第 24 h	166.7 \pm 38.1	5.19 \pm 1.32	12.36 \pm 2.44	13.74 \pm 3.90
	治疗后第 3 d	146.4 \pm 26.4	4.00 \pm 1.04	10.10 \pm 2.02	10.83 \pm 3.03
	治疗后第 7 d	126.7 \pm 22.6	3.29 \pm 0.81	7.88 \pm 1.65	9.00 \pm 2.05
	治疗后第 14 d	91.7 \pm 11.9	1.56 \pm 0.35	2.50 \pm 0.74	5.03 \pm 1.29
观察组(100)	治疗前	138.4 \pm 24.6	4.14 \pm 1.07	11.21 \pm 2.03	13.12 \pm 3.69
	治疗后第 24 h	161.0 \pm 36.1	5.20 \pm 1.41	11.93 \pm 2.47	12.82 \pm 3.78
	治疗后第 3 d	133.1 \pm 25.1*	3.77 \pm 1.03*	9.04 \pm 1.75*	9.34 \pm 2.52*
	治疗后第 7 d	111.9 \pm 17.0*	2.86 \pm 0.65*	6.32 \pm 1.51*	7.78 \pm 1.65*
	治疗后第 14 d	67.7 \pm 10.6*	1.12 \pm 0.41*	1.14 \pm 0.44*	3.17 \pm 1.24*

注:MMP-9 为血清基质金属蛋白酶;c-Fn 为血清细胞纤维连接蛋白;GFAP 为血浆胶质纤维酸性蛋白;NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表;与对照组治疗后同时间点比较,* $P<0.049$

表 3 2 组患者各类型出血性转化发生率比较(例)

组别(n)	HI I 型	HI II 型	PH I 型	PH II 型	合计
对照组(100)	9	7	5	2	23
观察组(100)	6	3	2	1	12

未明确,但脑缺血后引起再灌注损伤、炎症介质释放及氧化应激、大量氧自由基生成,激活了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)系统,导致 MMP-9 表达增加^[9]。(1)MMP-9 作为内源性中性蛋白水解酶,可水解神经细胞间质成分中的胶原纤维(细胞外基质),通过降解基底膜的主要成分(Ⅳ型胶原、层粘蛋白、纤维连接蛋白)破坏血管内皮细胞基底膜的完整性和毛细血管间的紧密连接,导致血脑屏障的通透性增高,引起红细胞及血浆渗出,诱发血管源性脑水肿和 HT^[10]。故 MMP-9 的早期表达和激活与早期血脑屏障被破坏密切相关,可作为预测溶栓后发生 HT 的独立危险因素^[11],同时降低 MMP-9 水平可作为早期预防 HT 的新靶点^[12-13];(2)细胞纤维连接蛋白(cellular fibronectin, c-Fn)是由动脉管壁的血管内皮细胞和成纤维细胞分泌的一种非胶原糖蛋白,参与基底膜的组成,促进细胞与细胞、细胞与基质间的黏附。MMP-9 引起基底膜成分降解及微血管结构破坏,基底膜糖蛋白大量解离,导致释放入血中 c-Fn 水平升高^[14]。已有研究显示, c-Fn 表达水平是 ACI 中发生 HT 的独立预测指标^[15];(3)GFAP 作为星形胶质细胞的特征性蛋白和主要构成成分,以中间微丝蛋白和可溶性蛋白两种形式存在于星形胶质细胞的胞浆中,构成了星形胶质细胞的骨架,在维护血脑屏障完整性和神经细胞内环境稳定方面发挥着主要作用^[16]。生理状态下血中 GFAP 保持在较低水平,当脑部发生缺血再灌注损伤时星形胶质细胞发生应激反应并呈反应

性增生,快速合成并大量释放 GFAP,加上血脑屏障遭到破坏,高表达的 GFAP 从损伤的胶质细胞溢出,进入细胞间隙,通过血脑屏障进入血液中,其血浆表达水平可能与 HT 发生密切相关^[17],可作为早期评估 HT 危险性的又一个可靠指标。

本研究结果显示,2 组患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP、NIHSS 均于治疗后(溶栓后)第 24 h 达高峰,随后逐渐下降。其原因可能是 rt-PA 溶栓引起了缺血-再灌注损伤,产生大量氧自由基,激活 MMP-9 表达而致其水平增高,MMP-9 降解基底膜,导致血浆 c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分 24 h 达高峰。观察组治疗后第 3、7、14 d 患者的 MMP-9、c-Fn、GFAP、NIHSS 水平低于对照组,HT 总发生率低于对照组,依达拉奉也未发现严重的不良反应。表明依达拉奉能显著降低溶栓后 MMP-9 的表达水平,降低溶栓后 HT 发生率,且安全有效。分析其作用机理,依达拉奉是一种较强的自由基清除剂和抗氧化剂,通过多个途经减少自由基的产生,有效地捕捉和清除体内活性氧分子及具有细胞毒性的羟自由基,抑制脂质过氧化,从而抑制脑细胞、血管内皮细胞的过氧化损伤,抑制神经细胞凋亡,是有效的脑神经细胞保护剂^[18]。依达拉奉在减轻脑缺血和再灌注损伤的同时,减少过度形成的自由基对 MMPs 系统的诱导激活,降低 MMP-9 的表达,并因此减轻血脑屏障破坏,从而减少溶栓后 HT 的发生率^[19];其次依达拉奉的脂溶性高,容易通过血脑屏障,可在脑内达到稳定有效的血药浓度;同时临床研究还表明依达拉奉不影响血流动力学及凝血系统,不会增加出血风险^[20]。

综上所述,依达拉奉能够安全有效地防治 rt-PA (下转第 59 页)

impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(9):734-739.

- [13] Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management[J]. Stroke, 2001, 32(5):1176-1180.
- [14] Deshmukh VR, Fiorella DJ, Albuquerque FC, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: preliminary experi-

ence with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors as adjunctive therapy[J]. Neurosurgery, 2005, 56(1):46-54; discussion 54-5.

- [15] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial[J]. Stroke, 2011, 42(9):2388-2392.

(2018-07-25 收稿)

(上接第 50 页)

溶栓后脑组织缺血-再灌注损伤对血脑屏障的破坏,降低 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分,保护基底膜,减少 rt-PA 溶栓后 HT 的发生率。

参 考 文 献

- [1] Simão F, Ustunkaya T, Clermont AC, et al. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke[J]. Blood, 2017, 129(16):2280-2290.
- [2] Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(9):3087-3090.
- [3] Okamura K, Tsubokawa T, Johshita H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates cerebral infarction and hemorrhagic infarction in rats with hyperglycemia[J]. Neurol Res, 2014, 36(1):65-69.
- [4] 张鹏. 依达拉奉预处理提高急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓疗效及安全性的临床与基础研究[D]. 南京:南京医科大学, 2015:1-84.
- [5] 邓婷. 依达拉奉对大鼠脑出血后神经细胞凋亡及 Caspase-3、PARP-1 表达影响的实验研究[D]. 出版地:成都. 四川医科大学, 2015:1-69.
- [6] 张岩. 立体定向注射依达拉奉对脑出血大鼠免疫炎症反应和凋亡的调节作用[D]. 重庆:第三军医大学, 2016:1-127.
- [7] 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.
- [8] 薛静, 王昊, 高培毅, 等. 脑微出血与急性缺血性卒中溶栓后出血转化的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6):477-483.
- [9] 孙瑞, 朱武生. 缺血性卒中溶栓后出血转化发生机制的研究进

展[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(1):52-56.

- [10] Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Blood-Brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke[J]. AAPS J, 2017, 19(4):957-972.
- [11] Wang L, Wei C, Deng L, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(6):1653-1665.
- [12] Dang B, Duan X, Wang Z, et al. A therapeutic target of cerebral hemorrhagic stroke: matrix metalloproteinase-9[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(12):1358-1366.
- [13] Kuroki T, Tanaka R, Shimada Y, et al. Exendin-4 inhibits matrix metalloproteinase-9 activation and reduces infarct growth after focal cerebral ischemia in hyperglycemic mice[J]. Stroke, 2016, 47(5):1328-1335.
- [14] 何金邦, 赵晓萍, 赵秀欣, 等. 老年脑出血患者血清 cFN 水平变化及其临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(2):67-70.
- [15] 陈瑶枝. 脑出血早期血肿扩大的影像学 and 生物学预测指标研究[D]. 北京:首都医科大学, 2016:1-55.
- [16] Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker[J]. Trends Neurosci, 2015, 38(6):364-374.
- [17] 刘娜, 徐树军, 王淑荣, 等. MMP-9、GFAP 和 FN 浓度与脑梗死后出血转化的预测作用[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(16):41-45.
- [18] 杨雪, 王丽华. 依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗治疗脑梗死的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(2):145-146.
- [19] 张莉峰, 肖悠美, 王爱丽. 依达拉奉对急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后 MMP-9 表达及出血性转化的影响[J]. 中国急救医学, 2016, 36(10):913-917.
- [20] 杜敢琴, 杨晓莉, 邓旻南. 依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性卒中中的汇总分析[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24(9):794-800.

(2018-06-08 收稿)