

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.013
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0069-06

替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的疗效观察*

崔凡凡, 靳奥洁, 李艳玲, 石秋艳, 李弘

(华北理工大学附属医院 神经内科, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 探讨应用替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中(PIS)的临床疗效及可能的作用机制。**方法** 将116例PIS患者随机分为对照组和观察组, 每组58例。对照组患者单纯接受双抗(阿司匹林联合氯吡格雷)治疗; 观察组患者应用替罗非班联合双抗序贯进行治疗。治疗结束后, 比较两组患者神经功能缺损程度、日常生活活动能力及神经功能恢复状况; 监测血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与凝血功能, 评估临床疗效及记录不良反应。**结果** 与治疗前比较, 两组患者治疗后第14、30及90天美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分降低, Barthel指数(BI)评分升高($P < 0.05$)。治疗后第90天改良Rankin量表(mRS)评分降低($P < 0.05$); 且观察组患者治疗后第14、30及90天NIHSS评分低于对照组, 而BI评分高于对照组($P < 0.05$), 治疗后第90天mRS评分低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者治疗后第14天hs-CRP、纤维蛋白原及D-二聚体水平低于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率高于对照组(94.83% VS 77.59%)($P < 0.05$)。两组患者治疗期间未出现严重不良反应。**结论** 替罗非班联合双抗能够减少血小板积聚, 溶解血栓, 在改善患者神经功能缺损症状及提高日常生活质量上均有效果; 同时可缓解血管炎症反应、改善凝血功能, 值得临床推广。

关键词: 卒中; 阿司匹林; 综合疗法

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Observation on therapeutic effect of tirofiban combined with double antithrombotic therapies in the treatment of progressive stroke*

Fan-fan Cui, Ao-jie Jin, Yan-ling Li, Qiu-yan Shi, Hong Li

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect and possible mechanism of tirofiban combined with double antibodies in the treatment of progressive stroke. **Methods** A total of 116 patients with progressive stroke were randomly divided into control group and observation group, 58 patients in each group. The patients in the control group were treated with double antithrombotic therapies (aspirin combined with clopidogrel) alone. Patients in the observation group were treated sequentially with tirofiban combined with double antithrombotic therapies. After the treatment, the degree of neurological impairment, daily living ability and neurological function recovery of the two groups were observed and compared; serum hs-crp level and coagulation function were monitored, and clinical efficacy was evaluated and adverse reactions were recorded. **Results** Compared with patients before treatment, the scores of 14th d, 30th d and 90th d NIHSS in the two groups after treatment were decreased, while the scores of BI were increased, and the mRS scores of 90d after treatment were decreased. At 14d, 30d and 90d after treatment, the NIHSS score of the observation group was lower than that of the control group, the BI score was higher than that of the control group, and the mRS score of 90d after treatment was lower than that of the control group, the differences

收稿日期: 2019-02-27

* 基金项目: 河北省科技厅健康医疗与生物医药计划项目 (No: 182777125D)

[通信作者] 石秋艳, E-mail: qiuyanshi@163.com; Tel: 13223186249

were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of hs-crp, fibrinogen and d-dimer in the observation group were all lower than those in the control group 14 days after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate in the observation group (94.83%) was higher than that in the control group (77.59%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred during the treatment in the two groups. **Conclusions** In the treatment of patients with progressive stroke, tirofiban combined with double antithrombotic therapies can significantly reduce platelet accumulation and thrombolysis, and have significant effects in improving the symptoms of neurological defects and improving the quality of daily life, as well as alleviating vascular inflammatory reaction and improving blood coagulation function, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: stroke; aspirin; combined modality therapy

进展性脑卒中 (progressive ischemic stroke, PIS) 是指发病 6 h ~ 1 周逐渐进展的神经功能缺损症状, 经积极治疗仍呈进行性或阶梯式加重的缺血性卒中, 其具有致残率、病死率、复发率高及预后差等特点^[1-3]。缺血性脑卒中较为推荐的治疗方案中, 因 PIS 受时间窗限制, 抗血小板成为重要治疗手段^[4]。《2018 年美国急性缺血性卒中早期管理指南》修改抗血小板药物替罗非班推荐级别为 IIb 级^[5], 其疗效在急性冠状动脉综合症的临床疗效中被证实^[6-9], 但在 PIS 尚缺乏大量研究证据支持。本研究对比双抗与替罗非班联合双抗治疗 PIS 的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月—2018 年 3 月华北理工大学附

属医院收治的 116 例 PIS 患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 58 例。纳入标准: 经头颅 MRI 或 CT 检查确诊; 发病时间 6 ~ 72 h; 符合《2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[10]; 病程 < 1 周进行性加重。排除标准: 行血管内外科治疗、脑出血及存在严重全身合并症; 颅内出血性疾病及不愿参加本调查。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者知情同意。两组患者性别、年龄、发病时间、梗死部位、合并疾病及治疗前血清学指标等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1、2。

1.2 方法

两组患者接受常规治疗, 包括神经保护、改善侧支循环、清除自由基及他汀类调脂等。在此基础上对照组患者单纯给予阿司匹林 (德国拜耳医药保健有限公司生产, 国药准字: H20050059), 口服, 100 mg/次,

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 58$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	发病时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	梗死部位例(%)		合并疾病例(%)			
				前循环	后循环	高血压	高血脂	糖尿病	冠心病
对照组	32/26	60.91 ± 4.32	23.53 ± 3.82	28 (48.28)	30 (51.72)	27 (46.55)	38 (65.52)	5 (8.62)	9 (15.52)
观察组	33/25	61.40 ± 4.15	24.18 ± 4.03	31 (53.45)	27 (46.55)	29 (50.00)	40 (68.97)	6 (10.34)	6 (10.34)
χ^2/t 值	0.034	0.423	0.873		0.046	0.096	0.163	0.327	0.548
P 值	0.821	0.713	0.382		0.801	0.674	0.547	0.654	0.356

表 2 两组治疗前血清学指标比较 ($n = 58, \bar{x} \pm s$)

组别	白细胞计数/ ($\times 10^9$ 个/L)	中性粒细胞/淋 巴细胞比值	血小板计数/ ($\times 10^9$ 个/L)	总胆固醇/ (mmol/L)	甘油三酯/ (mmol/L)	低密度脂蛋白胆 固醇/(mmol/L)	血肌酐/ (μ mol/L)	血尿素氮/ (mmol/L)
对照组	7.81 ± 2.03	4.80 ± 3.25	197.58 ± 56.86	4.87 ± 1.05	1.65 ± 0.73	3.02 ± 0.79	84.21 ± 32.45	6.34 ± 2.35
观察组	8.05 ± 2.37	5.24 ± 4.45	205.09 ± 60.21	5.01 ± 0.98	1.78 ± 0.98	3.34 ± 1.01	98.38 ± 36.25	6.58 ± 1.98
t 值	0.742	0.653	1.459	0.439	1.823	0.265	1.013	1.215
P 值	0.066	0.052	0.912	0.213	0.102	0.067	0.074	0.863

1 次/晚, 联合氯吡格雷 (杭州赛诺菲制药有限公司生产, 国药准字: 20140214), 口服, 75 mg/次, 1 次/d。观察组患者在常规治疗基础上首先给予替罗非班 (山东新时代药业有限公司生产, 国药准字: H20090227) 0.4 μ g/(kg·min) 静滴 30 min, 继而以 0.1 μ g/(kg·min) 持续静滴 2 或 3 d, 然后与阿司匹林及氯吡格雷 (重叠 4 h, 治疗方案同对照组) 联合序贯治疗。治疗期间观察血糖、肝肾功能及血脂等变化情况, 同时监测凝血功能, 若有异常积极给予对症处理。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标及疗效判定 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和 Barthel 指数 (barthel index, BI) 评分评估两组患者治疗后第 14、30 及 90 d 的神经功能缺损程度与日常生活活动能力。采用改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS) 评估患者治疗后 90 d 神经功能恢复情况: 将 mRS 评分 ≤ 2.0 定义为预后良好; mRS > 2.0 分定义为预后不良。两组患者临床疗效判定参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》, ①基本治愈: NIHSS 评分减少 91% ~ 100%, 病残程度 0 级; ②显著进步: NIHSS 评分减少 46% ~ 90%, 病残程度 1 ~ 3 级; ③进步: NIHSS 评分减少 18% ~ 45%; ④无变化: NIHSS 评分减少或增加 $< 17\%$; ⑤恶化: NIHSS 评分增加 $> 18\%$, 包括死亡。显效 = 基本治愈 + 显著进步, 有效 = 进步, 总有效 = 基本治愈 + 显著进步 + 有效, 无效 = 无变化 + 恶化^[11]。

1.3.2 化验指标 所有患者于入院后次日清晨空腹抽取肘静脉血 9 ml, 4℃ 保存备测相关指标。超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 测定: 采用免疫速率散射比浊法, 检验试剂盒购自上海科新生物科技有限公司, 检测仪器为美国贝克曼

公司 Fia8100 免疫定量分析仪, 采用法国 STAGO 公司 COMPACT 凝血分析仪分析 (凝固酶法) 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 等凝血指标, 严格按试剂盒说明书操作。

1.3.3 不良反应 包括梗死灶或其他部位脑出血、消化道出血、皮肤或牙龈出血、恶心呕吐及肝肾功能损伤。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用两独立样本 t 检验及重复测量设计的方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NIHSS、BI 及 mRS 评分比较

两组患者治疗前和治疗后第 14、30 及 90 天 NIHSS、BI 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①治疗前后不同时间点的 NIHSS、BI 评分有差别 ($F = 73.514, 136.541$, 均 $P = 0.000$); ②两组 NIHSS、BI 评分有差别 ($F = 19.276, 26.108$, 均 $P = 0.000$), 观察组较对照组 NIHSS 评分低, 而 BI 评分较高, 相对神经功能缺损改善程度与提高日常生活活动能力效果较好; ③两组 NIHSS、BI 评分变化趋势有差别 ($F = 4.237, 3.516, P = 0.000, 0.001$) (见表 3、4)。两组患者治疗前 mRS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者治疗后第 90 天 mRS 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗后 90 d 的 mRS 评分与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($t = 11.781$ 和 9.657 , 均 $P = 0.000$), 两组治疗后 mRS 评分降低, 且观察组下降优于对照组。见表 5。

表 3 两组患者治疗前, 治疗后第 14、30 及 90 天 NIHSS 评分比较 ($n = 58, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 14 天	治疗后第 30 天	治疗后第 90 天
对照组	14.48 \pm 4.47	10.81 \pm 4.54	8.71 \pm 4.42	7.58 \pm 4.35
观察组	14.05 \pm 5.05	8.05 \pm 4.84	6.24 \pm 4.45	5.01 \pm 4.21

表 4 两组患者治疗前, 治疗后第 14、30 及 90 天 BI 评分比较 ($n = 58, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 14 天	治疗后第 30 天	治疗后第 90 天
对照组	30.12 \pm 10.35	47.12 \pm 12.35	52.84 \pm 11.36	64.37 \pm 10.33
观察组	31.23 \pm 9.36	52.17 \pm 11.59	68.34 \pm 10.81	85.74 \pm 10.12

表 5 两组患者治疗前、第 90 天 mRS 评分比较 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 90 天
对照组	3.45 ± 1.01	2.34 ± 1.32
观察组	3.38 ± 0.93	1.26 ± 0.95
<i>t</i> 值	0.064	0.000
<i>P</i> 值	1.013	7.896

2.2 两组患者治疗前后 hs-CRP 水平及凝血指标比较

两组患者治疗前, 以及治疗后第 7 和 14 天 hs-CRP 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①治疗前后不同时间点的 hs-CRP 水平有差别 ($F=54.273$, $P=0.003$); ②两组 hs-CRP 水平有差别 ($F=13.412$, $P=0.001$), 观察组 hs-CRP 水平较对照组低, 相对抗炎效果较好; ③两组 hs-CRP 水平变化趋势

有差别 ($F=2.518$, $P=0.010$)。两组患者治疗前 APTT、PT、D-D 及 FIB 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者治疗后第 14 天 APTT 及 PT 与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组患者治疗后 APTT、PT 水平较对照组升高 ($P>0.05$)。两组患者 DD、FIB 水平较治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组患者 D-D、FIB 水平较对照组下降 ($P<0.05$)。见表 6。

2.3 临床疗效

观察组与对照组患者总有效率分别为 94.83%、77.59%。两组患者总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.249$, $P=0.012$); 观察组患者总有效率高于对照组。见表 7。

2.4 不良反应

两组患者不良反应比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.256$, $P=0.341$)。两组患者未出现肝肾功能损伤等不良反应。见表 8。

表 6 两组患者 hs-CRP 水平及凝血指标比较 ($n=58$, $\bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP/ (mg/L)			APTT/s	
	治疗前	治疗后第 7 天	治疗后第 14 天	治疗前	治疗后第 14 天
对照组	7.89 ± 3.98	12.98 ± 4.45	6.06 ± 5.21	30.81 ± 10.01	29.94 ± 9.56
观察组	8.04 ± 4.11	11.28 ± 6.36	4.31 ± 3.19	30.52 ± 10.15	31.87 ± 9.06
<i>t</i> 值	1.086	1.713	4.792	0.546	0.611
<i>P</i> 值	0.901	0.486	0.001	0.381	0.297

组别	PT/s		D-D/ (mg/L)		Fib (g/L)	
	治疗前	治疗后第 14 天	治疗前	治疗后第 14 天	治疗前	治疗后第 14 天
对照组	12.47 ± 2.03	11.67 ± 2.35	1.97 ± 0.64	0.78 ± 0.12 [†]	4.09 ± 1.92	3.58 ± 1.62 [†]
观察组	12.51 ± 2.17	13.11 ± 2.28	1.88 ± 0.73	0.39 ± 0.05 [†]	4.20 ± 1.76	3.03 ± 1.24 [†]
<i>t</i> 值	0.418	0.708	0.447	3.115	0.344	2.184
<i>P</i> 值	0.758	0.485	0.273	0.002	0.721	0.011

注: † 与治疗前比较, $P<0.05$

表 7 两组临床疗效比较 [$n=58$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15 (25.86)	30 (51.72)	13 (22.41)	45 (77.59)
观察组	31 (53.45)	24 (41.38)	3 (5.17)	55 (94.83)

表 8 两组患者不良反应比较 ($n=58$)

组别	梗死灶 / 其他部位脑出血 / 例	消化道出血 / 例	皮肤 / 牙龈部位出血 / 例	恶心呕吐 / 例	肝肾功能损伤 / 例	发生率 / %
对照组	0	0	0	1	0	1.724
观察组	0	0	2	0	0	3.448

3 讨论

PIS 为一种特殊类型的缺血性脑卒中, 发生率为 20% ~ 40%。由于血栓在原位前移或后移、栓子脱落及在新的位置停留, 因错过溶栓时机, 引起同一血管供血区重复受损或原有神经功能缺损逐渐加重等症状^[12-13]。如果能在发病早期给予更加精准、有效的抗血小板干预, 可降低卒中负担, 有望使 PIS 患者在最大程度获益。阿司匹林是一种环氧酶抑制剂, 通过抑制血栓素 A₂ 生成有效扩张血管^[14]; 氯吡格雷通过 CYP450 酶代谢, 抑制二磷酸腺苷与其血小板 P2Y₁₂ 受体的结合及其介导的糖蛋白 GP II b/ III a 复合物的活化抑制血小板聚集。两者联合从不同途径发挥作用^[15], 已成为目前急性缺血性脑卒中的标准治疗方案, 但治疗 SIP 疗效欠佳^[16], 且长期使用会出现药物抵抗与胃肠道等反应。替罗非班与传统抗血小板药物相比, 可通过选择性与血小板膜上 II b/ III a 受体结合, 阻断后者与 FIB 的结合, 从而抑制血小板集聚及血栓形成、延长出血时间、改善血管灌注及保护血管内皮功能^[17]。

PIS 重要诱因因为动脉粥样硬化, 而慢性炎症反应又可促进该过程的进展, hs-CRP 作为易损斑块炎症反应标志物, 反映心脑血管炎症反应活跃度及其组织损伤程度, 推动动脉粥样硬化形成^[18-19]。本研究显示, 两组治疗后第 7 天 hs-CRP 增加, 提示此时组织炎症反应活跃。两组患者治疗后第 14 天 hs-CRP 较前下降, 观察组均低于对照组, 表明替罗非班联合双抗治疗可进一步加强抗炎、抗栓作用。PIS 主要病理生理过程为体内凝血与纤溶两大系统失衡。APTT、PT 为机体内、外源性凝血系统重要标志, FIB 与 D-D 可反应血浆高凝状态。本研究显示, PIS 患者血浆处于高凝状态, 从而使 FIB 增加, 导致血栓形成, 进而激活纤溶系统使血浆 D-D 增加^[20]。相关研究指出, PIS 患者 FIB、D-D 水平分别于第 3、7 天达到高峰, 第 14 天降至正常, 提示早期给予精准、有效的抗血小板治疗可极大程度改善患者血液高凝状态, 缓解脑组织缺血及再灌注损伤^[21]。替罗非班半衰期短、起效快, 数分钟内即可快速抑制血小板聚集, 故 PIS 患者早期给予替罗非班持续静脉泵入 2、3 d 待病情稳定后给予双抗序贯治疗可重建血运, 开通闭塞血管、较大程度缓解患者病情。

本研究通过比较两组患者治疗后 NIHSS、BI 及 mRS 评分与总有效率, 提示替罗非班联合双抗在改善 PIS 患者神经功能缺损症状及提高生活质量发挥

积极作用, 临床疗效确切, 值得临床推广应用。此外, 两组患者治疗期间未发生严重不良事件, 提示观察组联合用药安全性较高。但本研究为单中心研究, 且样本量较小、观察时间较短, 其结论尚需大样本随机对照进一步研究支持。

参 考 文 献:

- [1] 李冬华, 王海鹏, 刘洁, 等. 进展性缺血性卒中预测指标的临床研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(12): 894-903.
- [2] 吴玉芙, 刘晓红, 郭伟成, 等. 中西医结合治疗对缺血性进展性卒中病人血清 CRP、血浆纤维蛋白原的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 2045-2047.
- [3] 解红, 刘学政, 刘新桥. 进展性缺血性脑卒中的发病机制和危险因素研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 612-614.
- [4] LEE J H, KNOW K Y, YOON S Y, et al. Characteristics of platelet indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate compared with C reactive protein in patients with cerebral infarction: a retrospective analysis of comparing haematological parameters and C reactive protein [J]. BMJ Open, 2014, 4(11): e006275.
- [5] WILLIAM J, POWERS M D, FAH A, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2018, 49: e46-e99.
- [6] 潘鹏克. 替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用及研究进展 [J]. 中国处方药, 2018, 16(5): 17-18.
- [7] KING S, SHORT M, HARMON C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the resurgence of tirofiban [J]. Vascul Pharmacol, 2016(78): 10-16.
- [8] 王燕庆, 朱国斌, 周学敏, 等. 替罗非班在冠心病中的应用 [J]. 中华临床医师杂志, 2016, 10(9): 1333-1337.
- [9] 范顺太, 杨霄鹏. 替罗非班联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死的效果观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(6): 119-120.
- [10] 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. 中国急性缺血性卒中诊疗指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] 张载潜, 黄定良, 张会香, 等. 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中时静脉溶栓和动脉溶栓的有效性和安全性的比较 [J]. 北方药学, 2015, 12(7): 108-109.
- [12] 何明峰, 王婷婷, 高飞, 等. 替罗非班治疗进展性缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(20): 2249-2253.
- [13] KIM C Y, LEE J S, KIM H D, et al. The effect of progressive task-oriented training on a supplementary tilt table on lower extremity muscle strength and gait recovery in patients with hemiplegic stroke [J]. Gait Posture, 2015, 41(2): 425-430.
- [14] 马怡. 阿司匹林和氯吡格雷联合应用于进展性脑卒中临床分析 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(1): 33-34.
- [15] 李钰, 周波, 付菱. 氯吡格雷与奥扎格雷对进展性脑血栓形成

- 患者血小板活化功能的影响 [J]. 西部医学, 2015, 27(6): 885-887.
- [16] 熊英, 邱峥, 林力. 阿司匹林, 氯吡格雷联合替罗非班治疗老年进展性缺血性脑卒中的疗效分析 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(8): 37-39.
- [17] 程一升, 吴凌康. 中西医结合对急性缺血性脑卒中患者作用的随机, 双盲, 对照研究 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(11): 1901-1905.
- [18] 罗亚玮, 陈方, 潘昱, 等. 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗药替罗非班的抗血小板以外作用 [J]. 中国药房, 2015, 26(2): 278-282.
- [19] SUWANWELAN C, CHUTINET A, MAYOTARN S, et al. A randomized controlled study of intravenous fluid in acute ischemic stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 161: 98-103.
- [20] 邓顺顺, 张嘉萱, 朱涛, 等. 进展性脑卒中患者纤维蛋白原及 D-二聚体浓度变的临床意义 [J]. 实验与检验医学, 2017, 6(35): 380-381.
- [21] 朴玉顺, 刘照寒, 靳春风, 等. D-二聚体及纤维蛋白原与进展性缺血性脑卒中的相关性 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(6): 538-540.

(唐勇 编辑)