脑血康胶囊联合抗血小板治疗 缺血性脑卒中的效果及对脑血流量的影响

陆翠燕¹, 潘伟锋², 邵 妤¹, 曹 雯¹

(1. 上海市普陀区中医医院 药剂科, 上海, 200062;

2. 上海市中医药大学附属岳阳中西医结合医院 药剂科, 上海, 200437)

摘要: **目的** 探讨脑血康胶囊联合抗血小板治疗缺血性脑卒中的效果及对脑血流量的影响。**方法** 选取本院收治的533例缺血性脑卒中患者为研究对象,根据患者治疗方案分为3组,217例应用阿司匹林的患者纳入阿司匹林组,184例应用脑血康胶囊的患者纳入脑血康组,132例应用阿司匹林联合脑血康胶囊的患者纳入联合组。比较3组患者的临床疗效、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分、血小板聚集率、脑血流速度、脑血流量。**结果** 联合组治疗总有效率为91.67%,显著高于阿司匹林组的82.95%以及脑血康组的80.98% ($P < 0.05$)。治疗1、2、3个月时,联合组的NIHSS评分、血小板聚集率均低于阿司匹林组和脑血康组 ($P < 0.05$);联合组的平均脑血流速度、平均脑血流量均高于阿司匹林组和脑血康组 ($P < 0.05$)。阿司匹林组与脑血康组的治疗总有效率、NIHSS评分、血小板聚集率、脑血流速度、脑血流量比较无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** 脑血康胶囊的抗血栓效果与阿司匹林相似,缺血性脑卒中患者联合使用脑血康胶囊和阿司匹林有利于改善神经功能,增加脑血流量,提高治疗效果。

关键词: 缺血性脑卒中; 脑血康胶囊; 阿司匹林; 抗血小板; 脑血流量

中图分类号: R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)03-040-04 DOI: 10.7619/jcmp.202003012

Effect of Naoxuekang Capsule combined with anti-platelet therapy on ischemic stroke and its influence on cerebral blood flow

LU Cuiyan¹, PAN Weifeng², SHAO Yu¹, CAO Wen¹

1. Department of Pharmacy, Putuo District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200062;

2. Pharmacy Department, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437)

ABSTRACT: Objective To explore curative effect of Naoxuekang Capsule combined with anti-platelet therapy on ischemic stroke (IS) and its influence on cerebral blood flow (CBF). **Methods** A total of 533 IS patients who were admitted to the hospital were enrolled as study objects. According to different treatment plans, they were divided into three groups. A total of 217 patients treated with aspirin were included in aspirin group, 184 patients treated with Naoxuekang Capsules were included in Naoxuekang group, and 132 patients treated with aspirin and Naoxuekang Capsules were included in combination group. The clinical curative effect, score of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), platelet aggregation rate, cerebral blood flow velocity and cerebral blood flow volume were compared among the three groups. **Results** The total response rate of treatment in combination group was 91.67%, which was significantly higher than 82.95% in aspirin group and 80.98% in Naoxuekang group ($P < 0.05$). After 1-, 2- and 3- month treatment, NIHSS score and platelet aggregation rate in combination group were lower than those in aspirin group and Naoxuekang group ($P < 0.05$). The cerebral blood flow velocity and cerebral blood flow volume in combination group were higher than those in aspirin group and Naoxuekang group ($P < 0.05$). There were no significant differences in total response rate of treatment, NIHSS score, platelet aggregation rate, cerebral blood flow velocity or

cerebral blood flow volume between aspirin group and Naoxuekang group ($P > 0.05$). **Conclusion** The antithrombotic effect of Naoxuekang Capsule is similar to that of aspirin. The combined application of Naoxuekang Capsule and aspirin in IS patients can improve nerve function, increase cerebral blood flow volume, and improve curative effect.

KEY WORDS: ischemic stroke; Naoxuekang Capsule; aspirin; anti-platelet; cerebral blood flow

文献^[1]报道,脑卒中是全球第二大死亡原因,其中全球缺血性脑卒中患病人数超过8 000万,每年新增病例超过1 370万,每年死亡人数超过270万。在存活的脑卒中患者中,20%~70%的患者存在不同程度的偏瘫、失语、吞咽障碍等功能障碍,生活自理能力显著下降。动脉血栓形成、动脉粥样硬化、动脉狭窄性闭塞是缺血性脑卒中的主要病理机制,脑组织低灌注引起大脑缺血缺氧性损伤,进而导致脑组织坏死和神经功能缺损^[2-3]。根据其病理生理机制,溶栓、抗血小板、抗凝、营养脑神经等成为治疗缺血性脑卒中的重要方法,对于改善患者脑循环和脑血流量起到良好效果,有效降低了远期脑血管意外的发生率^[4-5]。随着中医学的不断发展和进步,其在治疗缺血性脑卒中发挥独特作用。近年来临床应用的脑血康胶囊,其活性成分为水蛭素,具有极强的抑制凝血功能和抗血栓形成作用,治疗缺血性脑卒中前景广阔^[6]。阿司匹林为常用抗血小板药物,治疗缺血性脑卒中的疗效得到临床广泛认可。本研究探讨脑血康胶囊及其与阿司匹林联合用药对缺血性脑卒中的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为非随机临床同期对照研究。选取2017年1月—2019年9月本院收治的533例缺血性脑卒中患者为研究对象。纳入标准:①符合缺血性脑卒中诊断标准^[7];②患者配合研究,依从性高。排除标准:①脑占位性病损;②近3个月内严重头颅外伤史、颅内手术、颅内出血史,活动性内出血、急性出血倾向及大型外科手术、癫痫发作史;③已口服抗凝剂者凝血酶原时间 >15 s或抗凝国际标准化比率(INR) >1.7 ;④脑血康胶囊、阿司匹林药物禁忌证;⑤合并严重心、肝、肾、血液系统、恶性肿瘤疾病。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。根据患者治疗方案分为3组,217例应用阿司匹林抗血小板治疗的患者纳入阿司匹林组,184例应用脑血康胶囊的患者纳入脑血康组,132例应用阿司匹林联合脑血康胶囊治疗的患者纳入联合组。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

一般资料		阿司匹林组($n=217$)	脑血康组($n=184$)	联合组($n=132$)
性别	男	151(69.59)	110(59.78)	84(63.63)
	女	66(30.41)	74(40.22)	48(36.37)
年龄/岁		65.69 $\pm$ 5.33	65.01 $\pm$ 5.04	66.28 $\pm$ 6.38
既往病史	高血压	66(30.41)	47(25.54)	46(34.85)
	2型糖尿病	43(19.81)	31(16.85)	24(18.18)
	高脂血症	49(22.58)	55(29.89)	39(29.55)
	冠心病	32(14.75)	25(13.59)	21(15.91)
脑梗死分型	腔隙性梗死	69(31.80)	63(34.24)	47(35.61)
	小梗死	108(49.77)	91(49.46)	73(55.30)
	大梗死	40(18.43)	30(16.30)	12(9.09)
发病至就诊时间/h		3.62 $\pm$ 0.74	3.71 $\pm$ 0.59	3.79 $\pm$ 0.67
入院时NIHSS评分/分		11.17 $\pm$ 2.75	10.69 $\pm$ 2.48	10.56 $\pm$ 3.14

NIHSS: 美国国立卫生院卒中量表。

1.2 方法

3组患者均接受缺血性脑卒中常规治疗,包括症状发作3.0~4.5 h内应用阿替普酶静脉溶栓治疗或发病6.0 h内满足相应适应证和禁忌证的患

者应用尿激酶溶栓治疗,阿替普酶(德国勃林格殷格翰大药厂,注册证号S20110052)0.9 mg/kg,其中10%在1 min内静脉推注,剩余90%阿替普酶加入100 mL生理盐水静脉滴注1 h。尿激酶

(青岛康原药业有限公司, 国药准字 H20054010) 150 IU 加入 100 mL 生理盐水静脉滴注 30 min。溶栓 24 h 内抗血小板治疗, 给予甘露醇治疗以降低颅内压减轻脑水肿, 同时给予他汀类药物(阿托伐他汀)、脑神经保护剂(依达拉奉)、抗感染治疗、营养支持、吸氧等。阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司, 国药准字 H19990258) 10 mg/d, 晚餐口服。依达拉奉注射液(吉林省博大制药有限责任公司, 国药准字 H20070051) 30 mg 联合 100 mL 生理盐水静脉滴注 30 min, 2 次/d, 共 14 d。

在此基础上, 阿司匹林组患者口服阿司匹林肠溶片(德国拜耳公司, 国药准字 J201712021, 100 mg/片) 100 mg/次, 1 次/d。脑血康组患者口服脑血康胶囊(山东昊福药业集团制药有限公司, 国药准字 Z10960009, 0.15g/粒), 1 粒/次, 3 次/d。联合组患者口服阿司匹林联合脑血康胶囊, 剂量用法同上。3 组患者均服药治疗 3 个月。

1.3 观察指标

治疗前及治疗 1、2、3 个月分别采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评价神经功能缺损程度。治疗 3 个月判定临床疗效。显效: 卒中症状基本消失或 NIHSS 评分降低 $\geq 90\%$; 有效: NIHSS 评分降低 $30\% \sim < 90\%$; 无效: 卒中症状无减轻或 NIHSS 评分降低 $< 30\%$ 。使用 Chrono-log700 全自动血小板聚集分析仪(德国兰波公司)测定血小板聚集的曲线变化, 并计算血小板聚集率。使用经颅多普勒超声检测患者血流动力学参数(脑血流速度、脑血流量)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, 进行方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以百分比描述, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较

阿司匹林组显效 81 例, 有效 99 例, 无效 37 例; 脑血康组显效 53 例, 有效 96 例, 无效 35 例; 联合组显效 69 例, 有效 52 例, 无效 11 例。联合组患者治疗总有效率为 91.67%, 高于阿司匹林组的 82.95% 以及脑血康组的 80.98%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。阿司匹林组与脑血康组的总有效率无显著差异($P > 0.05$)。

2.2 3 组患者 NIHSS 评分、血小板聚集率比较

治疗前, 3 组患者 NIHSS 评分比较无显著差异($P > 0.05$)。联合组治疗 1、2、3 个月 NIHSS 评分显著低于阿司匹林组和脑血康组($P < 0.05$)。阿司匹林组与脑血康组的 NIHSS 评分比较无显著差异($P > 0.05$)。

治疗前, 3 组患者血小板聚集率比较无显著性差异($P > 0.05$)。治疗 1、2、3 个月时, 3 组患者的血小板聚集率均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且联合组患者的血小板聚集率均显著低于阿司匹林组和脑血康组($P < 0.05$)。阿司匹林组与脑血康组血小板聚集率比较无显著性差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者 NIHSS 评分、血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月
NIHSS 评分/分	阿司匹林组	217	11.17 $\pm$ 2.75	5.21 $\pm$ 1.14 ^{**}	4.36 $\pm$ 0.87 ^{**}	4.22 $\pm$ 0.75 ^{**}
	脑血康组	184	10.69 $\pm$ 2.48	5.38 $\pm$ 1.06 ^{**}	4.35 $\pm$ 0.86 ^{**}	4.13 $\pm$ 0.82 ^{**}
	联合组	132	10.56 $\pm$ 3.14	4.54 $\pm$ 0.93 [*]	3.72 $\pm$ 0.74 [*]	3.68 $\pm$ 0.76 [*]
血小板聚集率/%	阿司匹林组	217	42.35 $\pm$ 7.33	27.03 $\pm$ 4.58 ^{**}	26.56 $\pm$ 4.90 ^{**}	25.38 $\pm$ 4.53 ^{**}
	脑血康组	184	41.56 $\pm$ 7.24	26.21 $\pm$ 4.36 ^{**}	26.75 $\pm$ 4.08 ^{**}	26.21 $\pm$ 4.96 ^{**}
	联合组	132	42.67 $\pm$ 7.41	23.55 $\pm$ 5.03 [*]	23.92 $\pm$ 4.33 [*]	22.48 $\pm$ 4.04 [*]

NIHSS: 美国国立卫生院卒中量表。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与联合组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者脑血流动力学比较

治疗前, 3 组患者平均脑血流速度、平均脑血流量比较无显著差异($P > 0.05$)。治疗后, 3 组患者的平均脑血流速度、平均脑血流量均高于治疗前($P < 0.05$), 且联合组患者的平均脑血流速度、平均脑血流量均显著高于阿司匹林组和脑血

康组($P < 0.05$)。阿司匹林组与脑血康组比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应

治疗期间, 3 组患者定期进行凝血四项、肝功能、肾功能检查, 均无出血倾向、肝肾功能损害。阿司匹林组、联合组分别有 13、7 例患者出现恶心

等胃肠道反应,症状轻微不影响治疗。

表3 3组患者脑血流动力学比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均脑血流速度/(cm/s)		平均脑血流量/(mL/s)	
		治疗前	治疗3个月	治疗前	治疗3个月
阿司匹林组	217	79.85 ± 12.37	90.36 ± 15.44 *#	640.42 ± 42.53	687.86 ± 48.39 *#
脑血康组	184	82.06 ± 12.59	88.71 ± 14.52 *#	648.34 ± 45.36	684.12 ± 46.55 *#
联合组	132	80.51 ± 13.67	95.22 ± 16.25 *	643.15 ± 35.29	736.87 ± 40.22 *

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与联合组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

缺血性脑卒中是一种不可逆的脑血管疾病,具有高复发率和高致残率等特点。血小板聚集是血栓形成的重要条件之一,血小板聚集率越高,患者血栓形成的风险越高,越易发生血栓栓塞,导致缺血性脑卒中发生。规律服用抗血小板、抗血栓药物是预防脑卒中复发的关键。阿司匹林作为常见抗血小板药物,其药理机制为选择性抑制环氧酶同工酶,能够减少前列腺素类物质的合成,有效抑制血小板活化,减少血小板在血管内的聚集和黏附,进而起到抑制血栓形成的作用^[8-9]。刘玉府^[10]、赵华等^[11]研究表明,阿司匹林治疗有利于改善凝血功能和神经功能缺损。本研究缺血性脑卒中患者采用阿司匹林治疗,临床有效率可达82.95%,血小板聚集率显著下降,患者脑血流量显著上升,证实其临床有效性。

中医^[12]认为,脑组织气血不足是缺血性脑卒中的主要病因之一,基本治疗原则主要为活血化瘀法,这与现代医学提出的脑血流低灌注导致脑组织缺血缺氧性损害的机制相似。脑血康胶囊是治疗缺血性脑卒中的常用中成药,具有活血化瘀、破血散结的作用,主要成分为水蛭素。现代药理学研究^[13-14]表明,水蛭素是一种抗凝血蛋白多肽物质,是目前临床效果最强的二价凝血酶抑制剂,具有高效的抗凝、抗血栓、改善微循环作用。Nowak等^[15]研究表明,水蛭提取物中发现凝血酶抑制剂,可以抑制凝血Ⅱa和Xa因子,发挥抗血栓的药理作用。

本研究对本院缺血性脑卒中患者应用脑血康胶囊和阿司匹林治疗,以阿司匹林单一用药为对照,探讨脑血康胶囊及其与阿司匹林联合用药对缺血性脑卒中的临床疗效,结果发现,阿司匹林组与脑血康组的治疗总有效率、NIHSS评分、血小板聚集率、脑血流速度、脑血流量比较无显著差异,提示脑血康胶囊在抗血栓效果上与阿司匹林的作

用相似。分析其药理机制,脑血康胶囊中的活性成分水蛭素对凝血酶的抑制作用特异型较强,抑制作用相对独立,特异性抑制血栓形成,直接阻断凝血功能,无需其他凝血因子或血浆成分参与^[16-18]。一项动物实验^[19]表明,水蛭素的保护机制可能与抑制蛋白酪氨酸激酶2/信号转导和转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路有关。本研究结果显示,联合组治疗总有效率显著高于阿司匹林组以及脑血康组。治疗1、2、3个月时,联合组的NIHSS评分低于阿司匹林组和脑血康组;联合组的平均脑血流速度、平均脑血流量均高于阿司匹林组和脑血康组。这提示脑血康胶囊与阿司匹林联合用药相比阿司匹林或脑血康胶囊单一用药治疗缺血性脑卒中的效果更好,能有效减轻脑血流低灌注,提高脑血流量和脑血流速度,有利于脑组织的神经功能恢复。既往研究^[20]表明,脑血康胶囊中的水蛭素成分用于抗血栓治疗,无出血等不良反应,安全有效。且本研究在患者服用脑血康胶囊期间,也未发现出血倾向、肝、肾功能损害,证实其较为安全。

综上所述,缺血性脑卒中患者联合使用脑血康胶囊和阿司匹林有利于改善神经功能,增加脑血流量,提高治疗效果,为临床缺血性脑卒中的治疗用药提供参考。

参考文献

- [1] Randolph S A. Ischemic stroke[J]. Workplace Health Saf, 2016, 64(9): 444-448.
- [2] Radu R A, Terecoasă E O, Băjenaru O A, et al. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 8(159): 93-106.
- [3] Radak D, Katsiki N, Resanovic I, et al. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(2): 115-122.
- [4] Feng R, Badgeley M, Mocco J, et al. Deep learning guided stroke management: a review of clinical applications[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10(4): 358-362.
- [5] Rabinstein A A. Treatment of Acute Ischemic Stroke[J]. Continuum, 2017, 23(1): 62-81. (下转第47面)

- 量的调查研究[J]. 护理研究, 2014, 28(10): 3722 - 3724.
- [6] 董琳琳, 姜丽杰, 刘莹, 等. 两种评分方法预测 ICU 急性脑卒中患者死亡率准确性分析[J]. 中国急救医学, 2016, 36(6): 533 - 538.
- [7] 严秀荣, 吴蓓蓓, 王永萍, 等. 呼吸重症监护病房患者医源性失血与贫血的关系[J]. 东南大学学报: 医学版, 2016, 35(1): 101 - 105.
- [8] Vinagre G R, Comejo B C, Murillo P A, et al. Diagnostic blood losses in severe trauma patients[J]. *Enferm Intensiva*, 2010, 21(3): 120 - 125.
- [9] 章建丽, 金爱云. 造血干细胞移植患者诊断性失血调查与分析[J]. 护士进修杂志, 2014, 29(24): 2291 - 2293.
- [10] 胡巧苗, 王丹进, 孙月华. 血液保护专项措施对减少 ICU 患者诊断性失血的效果[J]. 解放军护理杂志, 2013, 30(10): 68 - 69.
- [11] 周秀芳, 杨奎芳, 肖寒, 等. ICU 患者诊断性失血及与其相关的医源性贫血的研究进展[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(8): 466 - 467.
- [12] Mukhopashyay A, Yip H S, Prabhswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R7 - R13.
- [13] Thomas J, Jensen L, Nahiriak S, et al. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review[J]. *Heart Lung*, 2010, 39(3): 217 - 225.
- [14] 张俊杰, 刘心瑶, 张成梁, 等. 控制性低中心静脉压对脊柱手术患者血管外肺水和失血量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(5): 427 - 431.
- [15] 王志华, 张乐乐, 顾东明, 等. 急诊超声在严重创伤失血性休克患者病情评估及救治中的应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(4): 313 - 317.
- [16] 梁建荣. 控制性降压在颅脑肿瘤手术患者中的应用效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2015, 15(42): 72 - 73.
- [17] 刘洪亮. 肝脏双悬吊技术及肝下下腔静脉阻断在肝切除术中的应用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [18] 宁雪, 郑映菲, 吴文峰. 控制性低中心静脉压对肝叶切除术中失血量的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(22): 2909 - 2910.

(上接第 43 面)

- [6] 毛全高. 水蛭素剂型研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(12): 2250 - 2254.
- [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] 李霞, 王炜, 赵仕琪, 等. 脑梗死患者 COX-1 及 COX-2 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 488 - 492.
- [9] Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 18(363): 5108 - 5115.
- [10] 刘玉府, 王利红. 人尿激肽原酶联合血小板抑制剂对高血压脑梗死大鼠凝血功能及神经功能的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(6): 1597 - 1600.
- [11] 赵华, 龚道恺. 阿司匹林片联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21): 1934 - 1936.
- [12] 林子霖. 基于近 15 年文献分析探讨急性脑梗死的中医诊治[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [13] 韦维, 李国辉, 陈绚, 等. 注射用血栓通联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 140 - 142.
- [14] Müller C, Haase M, Lemke S. 9884 Hemorrhagic Stroke Associated with High aPTTs Following Thrombolytic Therapy and Heparin or Hirudin[J]. *Parasitol Res*, 2017, 116(1): 313 - 325.
- [15] Nowak G, Schrör K. Hirudin-the long and stony way from an anticoagulant peptide in the saliva of medicinal leech to a recombinant drug and beyond[J]. *A historical piece*, 2017, 98(1): 116 - 119.
- [16] Zhang J, Lan N. Hirudin variants production by genetic engineered microbial factory[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2018, 34(2): 261 - 280.
- [17] Liu Y, Yang J, Wang J, et al. Test of hirudin activity by tracking the binding of hirudin to thrombin in the presence of BS3 cross-linking[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(7): 823 - 826.
- [18] Sheffield W P, Eltringham L J, Bhakta V. A factor XIa-activatable hirudin-albumin fusion protein reduces thrombosis in mice without promoting blood loss[J]. *BMC Biotechnol*, 2018, 18(1): 21 - 26.
- [19] 李红, 吴黎黎, 高青, 等. 水蛭素对脑出血大鼠蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 信号通路的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(12): 638 - 643.
- [20] 张锐, 宋郁喜, 黄荣等. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15 - 18.

- 量的调查研究[J]. 护理研究, 2014, 28(10): 3722 - 3724.
- [6] 董琳琳, 姜丽杰, 刘莹, 等. 两种评分方法预测 ICU 急性脑卒中患者死亡率准确性分析[J]. 中国急救医学, 2016, 36(6): 533 - 538.
- [7] 严秀荣, 吴蓓蓓, 王永萍, 等. 呼吸重症监护病房患者医源性失血与贫血的关系[J]. 东南大学学报: 医学版, 2016, 35(1): 101 - 105.
- [8] Vinagre G R, Comejo B C, Murillo P A, et al. Diagnostic blood losses in severe trauma patients[J]. *Enferm Intensiva*, 2010, 21(3): 120 - 125.
- [9] 章建丽, 金爱云. 造血干细胞移植患者诊断性失血调查与分析[J]. 护士进修杂志, 2014, 29(24): 2291 - 2293.
- [10] 胡巧苗, 王丹进, 孙月华. 血液保护专项措施对减少 ICU 患者诊断性失血的效果[J]. 解放军护理杂志, 2013, 30(10): 68 - 69.
- [11] 周秀芳, 杨奎芳, 肖寒, 等. ICU 患者诊断性失血及与其相关的医源性贫血的研究进展[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(8): 466 - 467.
- [12] Mukhopashyay A, Yip H S, Prabhswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R7 - R13.
- [13] Thomas J, Jensen L, Nahiriak S, et al. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: A prospective cohort review[J]. *Heart Lung*, 2010, 39(3): 217 - 225.
- [14] 张俊杰, 刘心瑶, 张成梁, 等. 控制性低中心静脉压对脊柱手术患者血管外肺水和失血量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(5): 427 - 431.
- [15] 王志华, 张乐乐, 顾东明, 等. 急诊超声在严重创伤失血性休克患者病情评估及救治中的应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(4): 313 - 317.
- [16] 梁建荣. 控制性降压在颅脑肿瘤手术患者中的应用效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2015, 15(42): 72 - 73.
- [17] 刘洪亮. 肝脏双悬吊技术及肝下下腔静脉阻断在肝切除术中的应用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [18] 白雪, 郑映菲, 吴文峰. 控制性低中心静脉压对肝叶切除术中失血量的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(22): 2909 - 2910.

(上接第 43 面)

- [6] 毛全高. 水蛭素剂型研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(12): 2250 - 2254.
- [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] 李霞, 王炜, 赵仕琪, 等. 脑梗死患者 COX-1 及 COX-2 基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 488 - 492.
- [9] Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 18(363): 5108 - 5115.
- [10] 刘玉府, 王利红. 人尿激肽原酶联合血小板抑制剂对高血压脑梗死大鼠凝血功能及神经功能的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(6): 1597 - 1600.
- [11] 赵华, 龚道恺. 阿司匹林片联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(21): 1934 - 1936.
- [12] 林子霖. 基于近 15 年文献分析探讨急性脑梗死的中医诊治[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [13] 韦维, 李国辉, 陈绚, 等. 注射用血栓通联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 140 - 142.
- [14] Müller C, Haase M, Lemke S. 9884 Hemorrhagic Stroke Associated with High aPTTs Following Thrombolytic Therapy and Heparin or Hirudin[J]. *Parasitol Res*, 2017, 116(1): 313 - 325.
- [15] Nowak G, Schrör K. Hirudin-the long and stony way from an anticoagulant peptide in the saliva of medicinal leech to a recombinant drug and beyond[J]. *A historical piece*, 2017, 98(1): 116 - 119.
- [16] Zhang J, Lan N. Hirudin variants production by genetic engineered microbial factory[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2018, 34(2): 261 - 280.
- [17] Liu Y, Yang J, Wang J, et al. Test of hirudin activity by tracking the binding of hirudin to thrombin in the presence of BS3 cross-linking[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(7): 823 - 826.
- [18] Sheffield W P, Eltringham L J, Bhakta V. A factor XIa-activatable hirudin-albumin fusion protein reduces thrombosis in mice without promoting blood loss[J]. *BMC Biotechnol*, 2018, 18(1): 21 - 26.
- [19] 李红, 吴黎黎, 高青, 等. 水蛭素对脑出血大鼠蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 信号通路的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(12): 638 - 643.
- [20] 张锐, 宋郁喜, 黄荣等. 灯盏花素联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对患者神经功能缺损和生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(3): 15 - 18.