

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.027

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 vWF、GMP-140 及 ADAMTS13 的表达水平及临床意义*

陈磊 王翔毅 朱玉德 刘来兴 蒋宁

(内蒙古包头医院神经外科 内蒙古 包头 014010)

摘要 目的:探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者中血管性假血友病因子(vWF)、血小板膜糖蛋白-140(GMP-140)、血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)的表达水平及临床意义。**方法:**选取2014年1月至2016年12月我院神经外科收治的83例aSAH患者,分为脑血管痉挛(CVS)组37例和无CVS组46例;迟发性脑缺血(DCI)组31例和非DCI组52例;根据不同动脉瘤直径分为<5 mm组43例,5-10 mm组29例,>10 mm组11例;预后良好组49例和预后不良组34例,检测aSAH患者血浆vWF、GMP-140、ADAMTS13水平,并分析各指标之间的相关性。**结果:**CVS组患者第4 d、10 d血浆vWF水平高于非CVS组,第1 d、4 d、10 d血浆GMP-140水平高于非CVS组,第1 d、10 d血浆ADAMTS13水平低于非CVS组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。DCI组患者第1 d血浆vWF水平高于非DCI组,ADAMTS13水平低于非DCI组,第4 d血浆vWF、GMP-140水平高于非DCI组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。>10 mm组患者第1 d、4 d血浆vWF、GMP-140水平高于<5 mm组和5-10 mm组,且5-10 mm组第4 d的血浆vWF水平、第1 d的血浆,水平均高于<5 mm组,差异有统计学意义($P<0.05$);>10 mm组患者第1 d的血浆ADAMTS13水平低于<5 mm组和5-10 mm组,且5-10 mm组低于<5 mm组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组患者第4 d、10 d血浆vWF水平低于预后不良组,第1 d、4 d、10 d血浆GMP-140水平低于预后不良组,第1 d、4 d血浆ADAMTS13水平高于预后不良组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,第1 d、4 d血浆vWF与GMP-140呈正相关,与ADAMTS13呈负相关,GMP-140与ADAMTS13呈负相关($r=0.334,-0.426,-0.398,0.278,-0.311,-0.235,P<0.05$),第10 d血浆vWF、GMP-140、ADAMTS13之间无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**vWF、GMP-140、ADAMTS13与CVS、DCI、动脉瘤直径以及预后密切相关,联合检测有助于综合评估aSAH患者病情,改善预后,值得临床推广。

关键词:动脉瘤性蛛网膜下腔出血;vWF;GMP-140;ADAMTS13;表达;临床意义

中图分类号:R743.35 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)19-3720-05

Expression Levels and Clinical Significance of vWF, GMP-140 and ADAMTS13 in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*

CHEN Lei, WANG Xiang-yi, ZHU Yu-de, LIU Lai-xing, JIANG Ning

(Department of Neurosurgery, Baogang Hospital of Inner Mongolia, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression levels and clinical significance of von Willebrand factor (vWF), granule membrane protein-140 (GMP-140), von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods:** 83 patients with aSAH treated in neurosurgery of our hospital from January 2014 to December 2016 were selected. They were divided into 37 cases of cerebral vasospasm (CVS) group and 46 cases of non CVS group, and 31 cases of delayed cerebral ischemia (DCI) group and 52 cases of non DCI group. They were divided into 43 cases of <5 mm group, 29 cases of 5-10 mm group, 11 cases of >10 mm group according to the diameter of different aneurysms, and divided into 49 cases of good prognosis group and 34 cases of poor prognosis group. The levels of plasma vWF, GMP-140 and ADAMTS13 in patients with aSAH were detected, and the correlation between the indexes were analyzed. **Results:** The plasma levels of vWF in CVS group were higher than that in non CVS group on the fourth day, tenth day, the plasma levels of GMP-140 in CVS group were higher than that in non CVS group on the first day, fourth day, tenth day, the plasma levels of ADAMTS13 in CVS group were lower than that in non CVS group on the first day, tenth day, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The plasma levels of vWF in DCI group were higher than that in non DCI group on the first day, the levels of ADAMTS13 were lower than that in non DCI group, the plasma levels of vWF and GMP-140 were higher than that in non DCI group on the fourth day, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The plasma levels of vWF and GMP-140 in >10 mm group were higher than that in <5 mm group and 5-10 mm group on the first day, fourth day, the plasma levels of vWF on the fourth day and GMP-140 levels on the first day were higher than that in <5 mm group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The plasma levels of ADAMTS13 in >10 mm group were lower than that in <5 mm group and 5-10 mm group on the first day, <5 mm group

* 基金项目:内蒙古自然科学基金面上项目(2013MS11104)

作者简介:陈磊(1978-),男,硕士,副主任医师,从事颅脑损伤、脑血管病等方面研究,E-mail: oeingwe@163.com

(收稿日期:2018-03-06 接受日期:2018-03-30)

were lower than 5-10 mm group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The plasma levels of vWF in good prognosis group were lower than that in poor prognosis group on the fourth day, tenth day, the plasma levels of GMP-140 in good prognosis group were lower than that in poor prognosis group on the first day, fourth day, tenth day, the plasma levels of ADAMTS13 in good prognosis group were higher than that in poor prognosis group on the first day, fourth day, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma vWF was positively correlated with GMP-140 and negatively correlated with ADAMTS13, GMP-140 was negatively correlated with ADAMTS13 on the first day, fourth day ($r=0.334, -0.426, -0.398, 0.278, -0.311, -0.235, P<0.05$). There was no correlation between the plasma levels of vWF, GMP-140, ADAMTS13 on the tenth day ($P>0.05$). **Conclusion:** The plasma levels of VWF, GMP-140, ADAMTS13 and CVS, DCI, aneurysm diameter and prognosis are closely related, joint detection helps to comprehensively assess the condition of patients with aSAH, improve prognosis, it is worthy of clinical promotion.

Key words: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; vWF; GMP-140; ADAMTS13; Expression levels; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R743.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)19-3720-05

前言

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是由于动脉瘤发生破裂, 致使颅内血管破裂造成的血液直接进入蛛网膜下腔, 是神经外科继高血压性脑出血后, 中、老年人中发病率和死亡率最高的脑部出血性疾病^[1]。报道显示^[2], aSAH 患者中, 近 50% 的患者在发病后 24 h 即出现死亡, 而经手术治疗后的幸存患者受多种因素影响, 预后较差。早期评估 aSAH 病情, 并采取针对性干预措施, 对改善患者预后具有重要意义。血管性假血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 是人体正常凝血过程中有重要功能的多聚糖蛋白, vWF 过度表达可促进血小板异常聚集, 加速血栓的形成^[3]。报道表明^[4], 血浆 vWF 抗原与脑梗死、心肌梗死等密切相关。血小板膜糖蛋白-140 (granule membrane protein-140, GMP-140) 是具有特异性的血小板活化分子标志物, 参与了血栓形成的病理生理过程^[5]。血管性假血友病因子裂解蛋白酶 (von Willebrand factor cleaving protease, ADAMTS13) 是在肝脏合成的金属蛋白酶, 可使 vWF 多聚体发生降解而减少血栓的形成, 研究显示^[6], ADAMTS13 活性下降与 vWF 抗原升高可增加脑梗塞的发生风险。本研究通过动态监测 aSAH 患者血浆中 vWF、GMP-140、ADAMTS13 的水平, 旨在探讨其与 aSAH 病情进展及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2016 年 12 月我院神经外科收治的 83 例 aSAH 患者为研究对象, 纳入标准: (1) 入院时腰椎穿刺或者经头颅 CT 检查证实为蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 患者; (2) 经 CTA 或者 DSA 检查证实 SAH 由颅内动脉瘤破裂所致; (3) 年龄 18-75 岁; (4) 患者于早期行动脉瘤夹闭手术; (5) 患者家属签署知情同意书。排除标准: (1) 妊娠期及哺乳期的妇女; (2) 心、肝、肾功能障碍者; (3) 感染、外伤等原因导致的 SAH 患者; (4) 入院时, 发病时间已超过 72h 或者即将死亡的患者; (5) 正在服用抗凝、抗血小板等药物者; (6) 合并有感染性疾病患者。其中男 45 例, 女 38 例; 年龄 37-75 岁, 平均 (59.83 ± 4.67) 岁; 动脉瘤直径: <5 mm 者 43 例, 5-10 mm 者 29 例, >10 mm 者 11 例; 动脉瘤部位: 前交通动脉瘤 21 例,

颈内动脉瘤 13 例, 颈内-后交通动脉瘤 17 例, 大脑前动脉瘤 19 例, 大脑中动脉瘤 8 例, 大脑后动脉瘤 5 例; Hunt-Hess 分级^[7]: I 级 30 例, II 级 23 例, III 级 12 例, IV 级 10 例, V 级 8 例。本研究获得医院伦理委员会的批准。

1.2 判定标准与分组

根据脑血管痉挛诊断标准将患者分为脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 组 37 例和无 CVS 组 46 例; 根据迟发性脑缺血诊断标准将患者分为迟发性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 组 31 例和非 DCI 组 52 例; 根据不同动脉瘤直径将患者分为 <5 mm 组 43 例, 5-10 mm 组 29 例和 >10 mm 组 11 例; 根据患者预后情况分为预后良好组 49 例和预后不良组 34 例。脑血管痉挛诊断标准^[8]: 患者入院后 3 d-14 d 内, 床旁超声多普勒结果显示大脑中动脉平均血流速度 >120 cm/s, 同侧大脑中动脉/颈内动脉颅外段平均血流速度指数 (Lindgaard) >3 。迟发性脑缺血诊断标准^[9]: (1) 新出现的局部神经功能障碍; (2) 脑梗死; (3) 格拉斯哥昏迷指数 (glasgow coma scale, GCS) 下降 >2 分; (4) 排除梗阻性脑积水以及颅内再出血所致。预后分组标准^[10]: 采用格拉斯哥预后评分 (glasgow outcome scale, GOS) 对患者出院时预后情况进行评价, 死亡计为 1 分, 植物生存计为 2 分, 重度残疾计为 3 分, 轻度残疾计为 4 分, 恢复良好计为 5 分, 其中 4-5 分判定为预后良好, 1-3 分判定为预后不良。

1.3 方法

患者分别于入院后第 1 d、第 4 d、第 10 d 清晨空腹采集肘静脉血 5 mL, 加入到枸橼酸抗凝管中, 以 3000 r/min 的速度离心 10 min 后收集血浆, 并将其置于 -80°C 环境下保存, 采用酶联免疫吸附法测定各组血浆中的 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平, vWF、GMP-140、ADAMTS13 试剂盒均购自于四川迈科生物科技股份有限公司, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 观察指标

动态监测患者入院后第 1 d、第 4 d、第 10 d 的血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 进行统计分析, 计量资料的描述采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CVS 组和无 CVS 组血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化
CVS 组患者第 4 d、10 d 血浆 vWF 水平高于非 CVS 组,第 1 d、4 d、10 d 血浆 GMP-140 水平高于非 CVS 组,第 1 d、10 d 血浆 ADAMTS13 水平低于非 CVS 组,差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

表 1 CVS 组和无 CVS 组血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化

Table 1 Dynamic changes of plasma vWF, GMP-140 and ADAMTS13 levels in CVS group and non CVS group

Groups	n	vWF(U/mL)			GMP-140(ng/mL)			ADAMTS13(%)		
		On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day
CVS group	37	2.89± 1.02	3.64± 1.15*	3.79± 0.98*	51.22± 17.60*	46.29± 18.65*	39.37± 16.99*	51.24± 20.67*	59.06± 21.24	53.45± 20.89*
Non CVS group	46	2.11± 1.17	2.53± 1.09	1.76± 1.00	34.48± 18.57	35.97± 17.61	21.52± 18.78	62.34± 19.85	63.35± 20.09	66.98± 21.04

Note: Compared with non CVS group, *P<0.05.

2.2 DCI 组和非 DCI 组血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化
DCI 组患者第 1 d 血浆 vWF 水平高于非 DCI 组, ADAMTS13 水平低于非 DCI 组,第 4 d 血浆 vWF、GMP-140 水平高于非 DCI 组,差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 DCI 组和非 DCI 组血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化

Table 2 Dynamic changes of plasma vWF, GMP-140 and ADAMTS13 levels in DCI group and non DCI group

Groups	n	vWF(U/mL)			GMP-140(ng/mL)			ADAMTS13(%)		
		On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day
DCI group	31	3.37± 1.68*	5.29± 1.53*	3.41± 1.62	60.56± 15.58	36.78± 16.63*	28.85± 15.56	32.05± 14.56*	56.32± 15.59	46.93± 16.11
Non DCI group	52	2.19± 1.50	2.24± 1.66	3.35± 1.59	49.97± 16.65	29.90± 16.03	26.60± 15.92	64.38± 15.52	57.86± 14.55	51.58± 15.61

Note: Compared with non DCI group, *P<0.05.

2.3 不同动脉瘤直径患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化
>10 mm 组患者第 1 d、4 d 血浆 vWF、GMP-140 水平高于 <5 mm 组和 5-10 mm 组,且 5-10 mm 组第 4 d 的血浆 vWF 水平、第 1 d 的血浆 GMP-140 水平均高于 <5 mm 组,差异有统计学意义 (P<0.05);>10 mm 组患者第 1 d 的血浆 ADAMTS13 水平低于 <5 mm 组和 5-10 mm 组,且 5-10 mm 组低于 <5 mm 组,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 不同动脉瘤直径患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化

Table 3 Dynamic changes of plasma vWF, GMP-140 and ADAMTS13 levels in patients with different aneurysm diameter

Groups	n	vWF(U/mL)			GMP-140(ng/mL)			ADAMTS13(%)		
		On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day
<5 mm group	43	1.58± 0.79	1.66± 0.82	2.96± 0.88	37.11± 15.59	32.26± 15.08	29.95± 16.73	56.44± 15.78	62.23± 16.21	60.18± 16.29
5-10 mm group	29	1.72± 0.83	2.79± 0.81*	3.12± 0.79	50.02± 16.38*	34.41± 16.02	30.13± 15.98	38.59± 16.02*	60.02± 16.46	58.83± 16.19
>10 mm group	11	4.12± 0.86*#	6.01± 0.77*#	3.05± 0.83	62.75± 16.16*#	45.09± 16.65*#	31.22± 16.57	29.97± 15.18*#	57.60± 16.29	56.18± 15.97

Note: Compared with <5 mm group, *P<0.05; Compared with 5-10 mm group, #P<0.05.

2.4 预后良好组和预后不良组患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化
意义 (P<0.05)。见表 4。

预后良好组患者第 4 d、10 d 血浆 vWF 水平低于预后不良组,第 1 d、4 d、10 d 血浆 GMP-140 水平低于预后不良组,第 1 d、4 d 血浆 ADAMTS13 水平高于预后不良组,差异均有统计学

2.5 患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 相关性分析

采用 Pearson 相关分析 aSAH 患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 之间的关系,结果显示,第 1 d,血浆 vWF 与 GMP-140 呈正相关 (r=0.334, P<0.05),与 ADAMTS13 呈负相

关($r=-0.426, P<0.05$), GMP-140 与 ADAMTS13 呈负相关($r=-0.398, P<0.05$); 第 4 d, 血浆 vWF 与 GMP-140 呈正相关($r=0.278, P<0.05$), 与 ADAMTS13 呈负相关($r=-0.311, P<0.05$), GMP-140 与 ADAMTS13 呈负相关($r=-0.235, P<0.05$); 第 10 d, vWF、GMP-140、ADAMTS13 之间无明显相关性($P>0.05$)。

表 4 预后良好组和预后不良组患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平动态变化

Table 4 Dynamic changes of plasma vWF, GMP-140 and ADAMTS13 levels in good prognosis group and poor prognosis group

Groups	n	vWF(U/mL)			GMP-140(ng/mL)			ADAMTS13(%)		
		On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day	On the first day	On the fourth day	On the tenth day
Good prognosis group	49	3.37± 1.20	2.03± 0.97*	2.58± 1.19*	33.08± 15.89*	27.96± 14.25*	20.23± 16.28*	67.30± 13.38*	59.92± 14.41*	52.25± 15.57
Poor prognosis group	34	3.69± 1.08	3.95± 1.15	3.87± 1.23	66.24± 16.72	44.02± 15.00	52.15± 14.61	42.69± 15.11	47.06± 14.97	46.19± 13.98

Note: Compared with poor prognosis group, * $P<0.05$.

3 讨论

aSAH 好发于 Willis 动脉环周边的动脉分叉处, 病理改变主要包括再出血、以及出血后所致的脑梗死、梗阻性脑积水、脑血管痉挛等脑损害^[11]。aSAH 临床表现有恶心烦躁、头痛、癫痫、偏瘫以及腰背腿疼等, 严重影响患者的健康和生命质量^[12]。手术是目前临床常见的治疗手段, 但是术后患者病死率仍高达 45%, 且术后常出现不同程度的并发症如 DCI、CVS 等, 早期评估 aSAH 病情严重程度, 并采取及时有效的干预措施, 对改善患者的预后以及提高存活患者的生命质量有重要意义^[13,14]。vWF 是主要来源于血小板 α 颗粒以及血管内皮细胞 W-P 小体的多聚糖蛋白, 调控 vWF 的多聚化程度通过介导血小板与血管内皮下的胶原黏附而在凝血过程中发挥作用, 研究发现^[15], vWF 的分子量越大, 与血小板和胶原结合的能力就越强, 更易导致患者血小板的异常聚集, 引起内皮细胞的损伤。有报道表明^[16], 在 aSAH 发病后的 72 h 内, vWF 水平呈进行性升高。GMP-140 是在血小板活化后释放的血小板细胞黏附受体, 正常情况下, 机体内含量相对较低, 当血小板活化时, GMP-140 在断裂状态下进入血浆并加速血小板的活化与破裂。研究表明^[17], aSAH 患者的脑部微血管受到损伤后使内皮下的胶原暴露, 进而激活血小板而引起 GMP-140 的释放, 进入血液后使缩血管反应加剧。ADAMTS13 是主要在肝脏合成的金属蛋白酶, 主要作用于 vWF 的第 842 位酪氨酸和 843 位蛋氨酸之间的肽键, 使 vWF 降解而使血栓形成减少^[18,19]。

研究发现^[20], aSAH 患者发生后, 有 70% 的患者发生 CVS, 而 CVS 是导致患者脑梗死以及预后不良的重要因素, 本研究结果显示, CVS 组患者第 4 d、10 d 血浆 vWF 水平高于非 CVS 组, 第 1 d、4 d、10 d 血浆 GMP-140 水平高于非 CVS 组, 第 1 d、10 d 血浆 ADAMTS13 水平低于非 CVS 组($P<0.05$), 可能是因为 CVS 发生过程中内皮细胞受损, 并激活了血小板所致, 提示 vWF、GMP-140、ADAMTS13 可作为预测 CVS 的重要指标。aSAH 发病后的第 4-10 d 一旦发生 DCI, 可加速患者转归恶性, 本研究中, DCI 组患者第 1 d 血浆 vWF 水平高于非 DCI 组, ADAMTS13 水平低于非 DCI 组, 第 4 d 血浆 vWF、

GMP-140 水平高于非 DCI 组($P<0.05$), 可能是因为 aSAH 患者早期血浆 ADAMTS13 下降, 导致机体无法使 vWF 降解成为小分子片段, vWF 多聚体聚集在血管中形成微血栓, 孕期 vWF 抗原水平升高, 同时 DCI 过程中内皮细胞激活也增加了 vWF 所致。说明 vWF、GMP-140、ADAMTS13 对预测 DCI 有临床意义。动脉瘤直径越大, aSAH 患者病情越严重, 预后越差, 本研究发现随着肿瘤直径的增大, 血浆 vWF、GMP-140 水平越高, ADAMTS13 水平越低 ($P<0.05$), 说明血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 与肿瘤直径密切相关, 肿瘤直径越大, 血管内皮损伤程度越严重, 因此 vWF、GMP-140、ADAMTS13 可作为反映血管内皮损伤程度的指标, 进而评估 aSAH 患者的预后。此外, 预后良好组患者第 4 d、10 d 血浆 vWF 水平低于预后不良组, 第 1 d、4 d、10 d 血浆 GMP-140 水平低于预后不良组, 第 1 d、4 d 血浆 ADAMTS13 水平高于预后不良组($P<0.05$), 提示 vWF、GMP-140、ADAMTS13 可预测 aSAH 患者的预后, 临床有重要的参考价值。Pearson 相关分析结果显示, aSAH 患者第 1 d、4 d, 血浆 vWF 与 GMP-140 呈正相关, 与 ADAMTS13 呈负相关, GMP-140 与 ADAMTS13 呈负相关, 提示联合检测 aSAH 患者血浆 vWF、GMP-140、ADAMTS13 水平可评估患者的病情严重程度, 并采取有效治疗方案改善患者预后。

综上所述, vWF、GMP-140、ADAMTS13 与 aSAH 患者 CVS、DCI、动脉瘤直径以及预后密切相关, 可作为评估 aSAH 病情严重程度的重要指标, 从而为临床制定有效的治疗方案, 改善预后提供指导。

参考文献(References)

- [1] Jaschinski U. Intensive care treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Anaesthesist, 2016, 65(12): 951-970
- [2] 王琳奎, 廉庆北, 徐善才, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗进展与探讨[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2540-2542, 2502
Wang Lin-xi, Lian Qing-bei, Xu Shan-cai, et al. Progress and Discussion of High-grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treatment [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(13): 2540-2542, 2502
- [3] Kleiman NS, Reardon MJ. Von Willebrand factor, paravalvular leak, and a new vista for TAVR[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): E1337-E1339
- [4] Qu L, Jiang M, Qiu W, et al. Assessment of the Diagnostic Value of

- Plasma Levels, Activities, and Their Ratios of von Willebrand Factor and ADAMTS13 in Patients with Cerebral Infarction [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(3): 252-259
- [5] Gu H, Fei ZH, Wang YQ, et al. [J]. Int Neurourol J, 2016, 20 (4): 288-295
- [6] Emmer BT, Ginsburg D, Desch KC. Von Willebrand Factor and ADAMTS13: Too Much or Too Little of a Good Thing? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(12): 2281-2282
- [7] Ghosh S, Dey S, Maltenfort M, et al. Impact of Hunt-Hess grade on the glycemic status of aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients [J]. Neurol India, 2012, 60(3): 283-287
- [8] Schuss P, Hadjiathanasiou A, Brandecker S, et al. [J]. World Neurosurg, 2016, S1878-8750(16): 31348-31351
- [9] Triglia T, Mezzapasa A, Martin JC, et al. Early matrix metalloproteinase-9 concentration in the first 48 h after aneurysmal subarachnoid haemorrhage predicts delayed cerebral ischaemia: An observational study [J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(9): 662-669
- [10] Krause-Titz UR, Warneke N, Freitag-Wolf S, et al. Factors influencing the outcome (GOS) in reconstructive cranioplasty [J]. Neurosurg Rev, 2016, 39(1): 133-139
- [11] Mijiti M, Mijiti P, Axier A, et al. Incidence and Predictors of Angiographic Vasospasm, Symptomatic Vasospasm and Cerebral Infarction in Chinese Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168657
- [12] 李伟,王陆,康全利,等.孕酮对外伤性蛛网膜下腔出血患者早期 MMP-9 水平及微循环的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3129-3132
- Li Wei, Wang Lu, Kang Quan-li, et al. Effects of Progesterone on MMP-9 Level and Microcirculation in Patients with Early Stage of Traumatic Subarachnoid Hemorrhage [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(16): 3129-3132
- [13] Qian Z, Peng T, Liu A, et al. Early timing of endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage achieves improved outcomes [J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(1): 16-22
- [14] Van der Kleij LA, De Vis JB, Olivot JM, et al. Magnetic Resonance Imaging and Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Stroke, 2017, 48(1): 239-245
- [15] Kolar M, Nohejlova K, Mares J, et al. [J]. Physiol Res, 2016, 65(Supplementum 5): S591-S599
- [16] Tang QF, Lu SQ, Zhao YM, et al. The changes of von willebrand factor/a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 balance in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1342-1348
- [17] 王升武, 李雪梅.vWF 与 GMP-140 在 aSAH 患者中的动态变化及意义[J].广西医科大学学报, 2016, 33(4): 637-640
- Wang Sheng-wu, Li Xue-mei. The dynamic changes and significance of vWF and GMP-140 in patients with aSAH [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2016, 33(4): 637-640
- [18] Xu H, Changyaleket B, Valyi-Nagy T, et al. [J]. J Vasc Res, 2016, 53 (5-6): 349-357
- [19] Vanhoorelbeke K. Glycans of plasma ADAMTS13 [J]. Blood, 2016, 128(21): 2485-2486
- [20] Duan H, Zhang J, Li L, et al. Effect of Simvastatin on Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells During Delayed Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage [J]. Turk Neurosurg, 2016, 26 (4): 538-544

(上接第 3684 页)

- [22] Hillgaard T K, Andersen A, Andersen S, et al. Levosimendan prevents pressure-overload-induced right ventricular failure [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2016, 67(4): 275
- [23] Atalay H, Temizturk Z, Azboy D, et al. Levosimendan use increases cardiac performance after coronary artery bypass grafting in end-stage renal disease patients [J]. Heart Surgery Forum, 2016, 19(5): E230
- [24] Ertuna E, Turkseven S, Amanvermez D, et al. Effects of levosimendan on isolated human internal mammary artery and saphenous vein: concurrent use with conventional vasodilators [J]. Fundamental & Clinical Pharmacology, 2016, 30(3): 226-234
- [25] Ferreri C, Testa M, Leto L, et al. The worsening renal failure in a chronic cardio-renal syndrome type II: efficacy of a single levosimendan infusion [J]. Minerva Cardioangiologica, 2016, 64(6): 703
- [26] Li W, Xia Z, Meng Q, et al. Effects of levosimendan on the cardiac index of cardio surgery perioperative periods: A meta-analysis [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2017, 38(5): 856-860
- [27] Robertson I M, Pinedasanabria S E, Yan Z, et al. Reversible covalent binding to cardiac troponin C by the Ca²⁺-sensitizer levosimendan [J]. Biochemistry, 2016, 55(43)
- [28] Chen Q H, Zheng R Q, Lin H, et al. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Critical Care, 2017, 21(1): 253
- [29] Bruells C S, Kopp R. Kommentar zu: levosimendan zur prävention von akuter organdysfunktion in der sepsis [J]. Der Anaesthesist, 2017, 66(2): 1-2
- [30] Klein B, Sykes B D. Characterization of a fluorescent levosimendan analog binding to cardiac troponin [J]. Biophysical Journal, 2018, 114 (3): 316a
- [31] Nan F, Cai X, Ye Y, et al. Levosimendan combined with epinephrine improves rescue outcomes in a rat model of lipid-based resuscitation from bupivacaine-induced cardiac arrest [J]. Bmc Anesthesiology, 2017, 17(1): 128