

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.009

高压氧联合低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中的疗效及对患者神经认知功能、凝血指标的影响 *

吴晓伟 何泉金 康涛生 张 荣 李津强

(中国人民解放军陆军第七十三集团军医院神经内科 福建 厦门 361000)

摘要 目的:评价高压氧(HBO)联合低剂量阿替普酶(rtPA)静脉溶栓治疗老年急性缺血性脑卒中(AIS)的疗效及对患者神经认知功能、凝血指标的影响。**方法:**选入我院2020年1月~2022年12月收治的老年AIS患者60例,随机分为对照组和观察组,各30例。对照组予以HBO+标准剂量(0.9 mg/kg)rtPA静脉溶栓治疗,观察组采用HBO+低剂量(0.6 mg/kg)rtPA治疗。评价两组的疗效、神经认知功能及凝血指标等,并进行统计比较。**结果:**两组治疗总有效率无明显差异($P>0.05$);与溶栓前比较,两组溶栓后24 h、7 d时的NIHSS显著下降、MMSE明显升高($P<0.05$),但两组之间无明显差异($P>0.05$);相较于溶栓前,两组溶栓后7 d时PT、APTT、TT、D-D不同程度增加,Fib明显下降($P<0.05$),而观察组增加/下降幅度较小,与对照组差异显著($P<0.05$);观察组出血率明显低于对照组(6.67% vs 26.67%, $P<0.05$);两组死亡率无明显差异($P>0.05$)。**结论:**HBO联合低剂量与标准剂量rtPA静脉溶栓在改善AIS患者神经认知功能、临床疗效及死亡率方面效果相当,但低剂量对凝血功能影响小,同时出血发生风险低。

关键词:急性缺血性脑卒中;高压氧;阿替普酶静脉溶栓;低剂量;疗效;神经认知功能;凝血指标

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)19-3646-05

Effect of Hyperbaric Oxygen Combined with Low-dose Alteplase Intravenous Thrombolysis on Neurocognitive Function and Coagulation Parameters in Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke*

WU Xiao-wei, HE Quan-jin, KANG Tao-sheng, ZHANG Rong, LI Jin-qiang

(Department of Neurology, 73rd Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xiamen, Fujian, 361000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen (HBO) combined with low dose alteplase (rtPA) intravenous thrombolysis in the treatment of elderly patients with acute ischemic stroke (AIS) and its impact on neurocognitive function and coagulation indicators. **Methods:** Sixty elderly patients with AIS admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were randomly divided into a control group and an observation group, with 30 patients in each group. The control group was treated with HBO+standard dose (0.9 mg/kg) rtPA intravenous thrombolysis, while the observation group was treated with HBO+low dose (0.6 mg/kg) rtPA. The therapeutic effects, neurocognitive function, and coagulation indicators of the two groups were evaluated and statistically compared. **Results:** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups ($P>0.05$). Compared with pre thrombolysis, NIHSS significantly decreased and MMSE significantly increased in the two groups at 24 h and 7 d after thrombolysis ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Compared to before thrombolysis, PT, APTT, TT, and D-D in the two groups increased to varying degrees at 7 days after thrombolysis, while FIB decreased significantly ($P<0.05$), while the increase/decrease amplitude in the observation group was smaller, with a significant difference compared to the control group ($P<0.05$). The bleeding rate in the observation group was significantly lower than that in the control group (6.67% vs 26.67%, $P<0.05$). There was no significant difference in mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** HBO combined with low dose and standard dose rtPA intravenous thrombolysis has a similar effect on improving neurocognitive function, clinical efficacy, and mortality in AIS patients, but low dose has a small impact on blood coagulation function and a low risk of bleeding.

Key words: Acute ischemic stroke; Hyperbaric oxygen; Alteplase intravenous thrombolysis; Low dose; Efficacy; Neurocognitive function; Coagulation indicators

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)19-3646-05

前言

脑卒中是一种急性脑血管疾病,是由于脑部血管突然破裂或阻塞导致的神经功能缺损综合征,通常分为缺血性和出血性

* 基金项目:国家自然科学基金项目(8190021366)

作者简介:吴晓伟(1985-),男,本科,主治医师,研究方向:缺血性脑血管病方向,E-mail:WXW275029@163.com

(收稿日期:2023-03-10 接受日期:2023-03-31)

两大类,其中60%-70%为急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS),具有发病率高、复发率高、致残率高、死亡率高及经济负担高的“五高”特点^[1-3]。目前,超早期静脉溶栓是AIS最理想的治疗方法,可快速开放闭塞血管,恢复脑组织血液供应,减少神经坏死,降低死亡及致残率^[4]。重组组织纤溶酶原激活剂(rtPA)-阿替普酶是人体内源性t-PA的同分异构体,是目前唯一获得循证医学支持并被美国FDA认证的有效溶栓药^[56],但其使用剂量一直是临床争议的焦点^[78]。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)是一门新兴的临床分支学科,可通过呼吸纯氧达到提高脑代谢、恢复脑功能的目的,现已成为缺氧、缺血以及由此引起的一系列疾病的主要辅助治疗手段^[9-11]。鉴于此,本研究探讨了HBO联合低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗老年AIS的疗效及对患者神经认知功能、凝血指标的影响,旨在为该病的临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选入我院2020年1月~2022年12月收治的老年AIS患者60例,随机分为对照组和观察组,各30例。对照组中,男18例,女12例;年龄71~83岁,平均年龄(77.92±6.34)岁;发病至就诊时间1~4 h,平均(2.62±1.01)h;病变部位:基底节区12例,大脑皮质7例,小脑6例,其他5例。观察组中,男17例,女13例;年龄70~84岁,平均年龄(78.11±6.59)岁;发病至就诊时间1~4 h,平均(2.58±0.97)h;病变部位:基底节区13例,大脑皮质8例,小脑4例,其他5例。两组一般资料无明显差异($P>0.05$)。

纳入标准:(1)经临床表现、既往病史、生化检测、头颅CT和MRI检查等诊断为首发AIS,有可测的神经功能缺损;(2)年龄 ≥ 70 岁,且发病在4.5 h以内;(3)行rtPA静脉溶栓,且未桥接动脉溶栓、机械取栓、球囊扩张等血管内介入治疗;(4)发病时NIHSS评分1~21分;(5)患者及家属对本研究知情同意。

排除标准:(1)急性出血倾向;(2)头部CT提示大面积脑梗死;(3)既往有颅内出血史、颅内肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤,或近期颅内或椎管内手术;(4)入组前已接受溶栓、抗氧化、抗炎等相关治疗;(5)存在rtPA、HBO治疗禁忌症;(6)发病时间无法确定(醒后卒中);(7)严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者。

1.2 治疗方法

两组患者均予以常规治疗、rtPA静脉溶栓及HBO治疗。

常规治疗包括控制基础疾病(如降压、降糖等)、抗血小板聚集(阿司匹林或氯吡格雷)、降脂稳定斑块(他汀类)、改善循环(丁苯酞或尤瑞克林)、营养神经(胞磷胆碱钠或奥拉西坦)等。rtPA静脉溶栓:对照组总剂量的10%最初1 min内静脉推注,剩余的90%静脉滴注,60 min滴完,观察组总剂量的15%最初1 min内静脉推注,剩余的85%静脉滴注,60 min滴完;溶栓后24 h内禁止使用抗凝或抗血小板药物,24~36 h指导患者复查头颅CT。HBO治疗:应用医用空气加压舱,压力设定为0.1 MPa,升压时间为20 min,之后采用面罩吸氧方式吸纯氧2次,每次30 min,中间休息10 min,减压时间25 min,每日进行HBO治疗1次,6 d为1疗程,连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 神经认知功能 分别于溶栓前、溶栓后24 h和7 d采用NIHSS量表^[12]评价患者的神经功能,量表内容为意识水平、凝视、视野、肢体运动、共济失调、感觉、语言等,共11项内容,总分42分,得分越高表示神经功能缺损越严重;同时采用MMSE量表^[13]评价患者的认知功能,该量表包含定向力、记忆力、语言能力、注意力及计算力等,30项,总分0~30分,得分越高表示认知功能越好。

1.3.2 凝血功能 分别于溶栓前、溶栓后7 d抽取患者空腹外周静脉血,检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(Fib)含量。

1.3.3 预后 统计溶栓后出血及死亡情况,出血包括症状性颅内出血(SICH)、消化道出血等。

1.4 疗效判定

(1)临床治愈:治疗后NIHSS评分较治疗前减少91%~100%,生活自理;(2)显效:NIHSS评分减少46%~90%;(3)有效:NIHSS评分减少18%~45%;(4)无效:NIHSS评分减少或增加 $< 18\%$;(5)恶化:NIHSS评分增加 $> 18\%$ 或死亡。以(临床治愈+显效+有效)计算治疗总有效率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0分析,计量资料表示为“平均数±标准差”,采用t检验,计数资料表示为例数(百分比),组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

两组治疗总有效率无明显差异($P>0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

Groups	n	Clinical cure	Significant effect	Effective	Invalid	Total effective rate(%)
Control group	30	7(23.33)	18(60.00)	4(13.33)	1(3.33)	96.67
Observation group	30	8(26.67)	17(56.67)	3(10.00)	2(6.67)	93.33
χ^2						0.351
P						> 0.05

2.2 神经认知功能比较

与溶栓前比较,两组溶栓后24 h、7 d时的NIHSS显著下

降、MMSE明显升高($P<0.05$),但两组之间无明显差异($P>0.05$),具体见2。

表 2 两组 NIHSS、MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS and MMSE scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NIHSS			MMSE		
		Before thrombolysis	24 h after thrombolysis	7 d after thrombolysis	Before thrombolysis	24 h after thrombolysis	7 d after thrombolysis
Control group	30	12.76 $\pm$ 5.10	9.82 $\pm$ 3.71 ^a	8.14 $\pm$ 2.51 ^a	22.97 $\pm$ 2.22	25.20 $\pm$ 2.73 ^a	26.24 $\pm$ 3.06 ^a
Observation group	30	12.81 $\pm$ 4.97	9.71 $\pm$ 3.64 ^a	7.69 $\pm$ 2.03 ^a	23.05 $\pm$ 2.18	24.84 $\pm$ 2.61 ^a	27.80 $\pm$ 2.35 ^a
t		0.038	0.116	0.763	0.141	0.522	1.960
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Note: Compared with the group before thrombolysis, ^a $P < 0.05$.

2.3 凝血功能比较

相较于溶栓前, 两组溶栓后 7 d 时 PT、APTT、TT、D-D 不

同程度增加, Fib 明显下降 ($P < 0.05$), 而观察组增加 / 下降幅度较小, 与对照组差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of coagulation function indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Detection time	Control group (n=30)	Observation group (n=30)	t- value	P- value
PT(s)	Before thrombolysis	11.87 $\pm$ 1.04	11.82 $\pm$ 1.10	0.181	>0.05
	7 d after thrombolysis	13.49 $\pm$ 0.95 ^a	12.85 $\pm$ 0.93 ^a	2.637	<0.05
APTT(s)	Before thrombolysis	28.97 $\pm$ 4.08	29.06 $\pm$ 3.94	0.087	>0.05
	7 d after thrombolysis	32.96 $\pm$ 3.39 ^a	29.94 $\pm$ 3.53	3.380	<0.05
TT(s)	Before thrombolysis	15.78 $\pm$ 1.37	15.71 $\pm$ 1.42	0.194	>0.05
	7 d after thrombolysis	16.57 $\pm$ 1.16 ^a	15.87 $\pm$ 1.23	2.268	<0.05
D-D (mg/L)	Before thrombolysis	0.55 $\pm$ 0.10	0.54 $\pm$ 0.11	0.368	>0.05
	7 d after thrombolysis	0.84 $\pm$ 0.13 ^a	0.70 $\pm$ 0.09 ^a	4.850	<0.05
Fib (g/L)	Before thrombolysis	2.96 $\pm$ 0.41	2.98 $\pm$ 0.37	0.198	>0.05
	7 d after thrombolysis	2.51 $\pm$ 0.27 ^a	2.66 $\pm$ 0.25 ^a	2.233	<0.05

Note: Compared with the group before thrombolysis, ^a $P < 0.05$.

2.4 预后情况比较

观察组出血率明显低于对照组 ($P < 0.05$); 两组死亡率无

明显差异 ($P > 0.05$), 见表 4 所示。

表 4 两组溶栓后出血及死亡情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of bleeding and death rate after thrombolysis between the two groups [n (%)]

Groups	n	Haemorrhage				Death rate
		SICH	Gastrointestinal bleeding	Bleeding gums	Total	
Control group	30	5 (16.67)	1 (3.33)	2 (6.67)	8 (26.67)	2 (6.67)
Observation group	30	1 (3.33)	0 (0.00)	1 (3.33)	2 (6.67)	1 (3.33)
χ^2 - value		2.963	1.017	0.351	4.320	0.351
P- value		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

AIS 是脑血管疾病中发病人数最高的类型, 也是神经内科的常见病和多发病, 具有较高的致残率、死亡率^[14,15]。AIS 发生后会在中心坏死区和正常脑组织之间形成缺血半暗带 (is-

chemic penumbra, IP), 而此区脑细胞具备短暂的生存能力, 及时的血流再灌注可挽救 IP, 减少脑梗死面积, 防止脑组织不可逆的急性缺血损伤以及继发损伤^[16-18]。发病早期或超早期静脉溶栓治疗是迅速恢复脑血流最重要的措施之一, 链激酶 (streptokinase, SK)、尿激酶 (urokinase, UK) 和 rt-PA 是当前临床常用

的溶栓药物,其中 SK 和 UK 可同时作用于全身循环中的纤溶酶原,引起全身性溶栓,出血发生率较高,在临床实际应用中存在一定局限性。rt-PA 可选择性与血栓表面的纤维蛋白结合形成复合物,而复合物可作用于纤维酶原最终达到局部溶栓的效果^[19,20];且发现 rt-PA 对血液循环系统中的纤溶酶原亲和力较弱,全身溶栓作用不明显,是目前被证实的治疗超早期 AIS 最有效的药物。

缺血缺氧是 AIS 后的主要病理表现,也是引起继发性损伤的主要致病机制。HBO 疗法是一种新型治疗模式,是机体在 1 个大气压以上的绝对压力下呼吸纯氧或高浓度氧治疗疾病的方法^[21],其在 AIS 治疗中的机制为:(1)在 HBO 作用下,局部组织氧分压和氧含量可被大幅度提高^[22],进而可使血氧有效弥散率及组织储氧率增加,改善脑循环,有效阻断脑细胞的凋亡过程,促进 IP 区脑神经细胞恢复^[23,24];同时,脑组织氧供增加后,脑组织中有氧氧化恢复,能量产生增加,膜上离子泵功能恢复,有利于神经细胞修复;(2)HBO 可通过促进局部侧支循环形成,抑制纤维蛋白原及红细胞聚集,改善微循环,促进神经细胞功能恢复,减少后遗症^[25];(3)HBO 可抑制自由基的产生,降低相关炎症因子和炎症介质的分泌量,在缺血再灌注损伤中具有保护作用。李攀攀等^[26]的研究证实,HBO 联合 rt-PA 可显著提高 AIS 患者临床治疗效果。然而,关于 rt-PA 静脉溶栓治疗剂量的争议一直存在,国内目前一般推荐 0.9 mg/kg(最大 90 mg)作为标准剂量,但日本脑卒中指南推荐 0.6 mg/kg(最大 60 mg)低剂量溶栓治疗。鉴于此,本研究对比了 HBO 联合低剂量与标准剂量 rtPA 静脉溶栓治疗 AIS 的临床疗效,结果显示:两组治疗总有效率、死亡率无明显差异($P>0.05$),同时与溶栓前比较,两组溶栓后 24 h、7 d 时的 NIHSS 显著下降、MMSE 明显升高($P<0.05$),但两组之间无明显差异($P>0.05$)。提示,HBO 联合低剂量与标准剂量 rtPA 静脉溶栓均能有效改善 AIS 患者的神经认知功能,且二者临床疗效及死亡率相当,与贾喆^[27]的研究结果一致。

脑出血及其他部位出血是 rtPA 静脉溶栓的常见并发症,尤其是溶栓相关的 SICH 是溶栓预后不良的独立危险因素,也是导致患者溶栓后死亡的主要原因^[28]。相关研究表明,rtPA 所致的凝血功能减退是引起梗死区域出血的重要因素^[29]。根据本研究结果,相较于溶栓前,两组溶栓后 7 d 时 PT、APTT、TT、D-D 不同程度增加,Fib 明显下降($P<0.05$),而观察组增加/下降幅度较小,与对照组差异显著($P<0.05$)。可见,小剂量 rtPA 静脉溶栓可减轻对患者凝血功能的影响。随之,观察组出血率明显低于对照组(6.67% vs 26.67%, $P<0.05$),SICH 发生率虽在数值上低于对照组,但并无统计学意义($P>0.05$)。由此说明,低剂量 rtPA 通过降低对患者凝血功能的影响,减少各类型出血的发生风险,而谢孟桥等^[30]的研究结果表明低剂量组与标准剂量组各类型出血发生率差异无统计学意义($P>0.05$),与本研究结果不一致,考虑可能与本研究样本量较小及其研究对象为轻型缺血性脑卒中有关。

综上所述,HBO 联合低剂量与标准剂量 rtPA 静脉溶栓在改善老年 AIS 患者神经认知功能、临床疗效及死亡率方面效果相当,但低剂量对凝血功能影响小,同时出血发生风险低。但本研究仍存在不足之处,如本研究为单中心研究,循证证据级别

不高,且纳入样本量较少,研究结果难免存在偏倚。因此,确切结论仍需多中心、大样本的随机对照试验研究进行验证。

参考文献(References)

- [1] 蔡丽,王秀,毛新发,等. 认知康复训练联合醒脑通督针刺疗法对脑卒中后认知功能障碍患者认知功能、脑血流动力学和血清神经损伤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 172-176
- [2] Renú A, Millán M, San Román L, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2022, 327(9): 826-835
- [3] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088-1098
- [4] Jolugbo P, Ariens RAS. Thrombus Composition and Efficacy of Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke [J]. Stroke, 2021, 52(3): 1131-1142
- [5] Liu C, Xie J, Sun S, et al. Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment in Acute Ischemic Stroke [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(3): 621-646
- [6] Zhao S, Cheng Y, Tong X, et al. Cost-effectiveness of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischaemic stroke with unknown time of onset: a Markov modelling analysis from the Chinese and US perspectives[J]. BMJ Open, 2022, 12(11): e065133
- [7] Montalván Ayala V, Rojas Cheje Z, Aldave Salazar R. Controversies in cerebrovascular disease: high or low doses of recombinant tissue plasminogen activator to treat acute stroke? A literature review [J]. Neurologia (Engl Ed), 2022, 37(2): 130-135
- [8] Essig F, Kollikowski AM, Müllges W, et al. Local Cerebral Recombinant Tissue Plasminogen Activator Concentrations During Acute Stroke[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(5): 615-617
- [9] Gottfried I, Schottlender N, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment-From Mechanisms to Cognitive Improvement [J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1520
- [10] Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9): 864
- [11] Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis[J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(1): 93-107
- [12] Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, et al. National Institutes of Health Stroke Scale: An Alternative Primary Outcome Measure for Trials of Acute Treatment for Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2020, 51(1): 282-290
- [13] Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485
- [14] Krishnan R, Mays W, Eljovich L. Complications of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke[J]. Neurology, 2021, 97(20 Suppl 2): S115-S125

- [15] Thommessen B, Naess H, Logallo N, et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(3): 295-299
- [16] Ermine CM, Bivard A, Parsons MW, et al. The ischemic penumbra: From concept to reality[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(5): 497-509
- [17] 张茹, 朱政铸, 朱丽, 等. 基于 ADC 图的影像组学模型在判断急性缺血性脑卒中缺血半暗带的价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4): 383-389
- [18] Yang SH, Liu R. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(6): 937-945
- [19] Liu H, Hu W, Zhang F, et al. Efficacy and safety of rt-PA intravenous thrombolysis in patients with wake-up stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022, 101(7): e28914
- [20] Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(1): 47-53
- [21] Martín-Hernández P, Gutiérrez-Leonard H, Quintana AR, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021, 27(7): 14-19
- [22] Gonzales-Portillo B, Lippert T, Nguyen H, et al. Hyperbaric oxygen therapy: A new look on treating stroke and traumatic brain injury[J]. *Brain Circ*, 2019, 5(3): 101-105
- [23] Liang XX, Hao YG, Duan XM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 195(7): 105910
- [24] 陈芸, 樊凌云, 崔俊芳, 等. 阿替普酶动脉溶栓联合高压氧治疗老年缺血性脑卒中的疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(3): 237-238
- [25] Zhu Y, Zhu X, Chen Z, et al. The Efficacy of Needle-Warming Moxibustion Combined with Hyperbaric Oxygen Therapy for Ischemic Stroke and Its Effect on Neurological Function [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 19(2): 2204981
- [26] 李攀攀, 彭莹娟, 祁萌, 等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清 PARK7, Sestrin2 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5168-5171
- [27] 贾喆. 小剂量阿替普酶在静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的神经保护作用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(7): 920-926
- [28] Teekaput C, Thiankhaw K, Tanprawate S, et al. Outcomes of asymptomatic recombinant tissue plasminogen activator associated intracranial hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0272257
- [29] Wang Y, Zhang J, Cao Z, et al. Association Between the Change of Coagulation Parameters and Clinical Prognosis in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis With rt-PA [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27(6): 10760296211039285
- [30] 谢孟桥, 黄惠英, 佐小丽, 等. 低剂量阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中的疗效及安全性分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(6): 7-12

(上接第 3728 页)

- [22] Singh MV, Cicha MZ, Nunez S, et al. Angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy are differentially mediated by TLR3- and TLR4-dependent pathways [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(5): H1027-H1038
- [23] Liao W, Wu J. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021, 61(15): 2572-2586
- [24] Abdel-Fattah M M, Elgendy A, Mohamed W R. Xanthenone, ACE2 activator, counteracted gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: Impact on oxidative stress, and ACE2/Ang- (1-7) signaling [J]. *Life Sciences*, 2021, 275(3): 119387
- [25] Dang R, Yang M, Cui C, et al. Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/mas receptor axis triggers autophagy and suppresses microglia proinflammatory polarization via forkhead box class O1 signaling[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(10): e13480
- [26] Khandouzi N, Zahedmehr A, Nasrollahzadeh J. Effects of canola or olive oil on plasma lipids, lipoprotein-associated phospholipase A2 and inflammatory cytokines in patients referred for coronary angiography[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 183
- [27] Liu X, Zhou W, Fan W, et al. The benefit of exercise rehabilitation guided by 6-minute walk test on lipoprotein-associated phospholipase A2 in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective randomized controlled study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 177
- [28] Siddiqui MK, Smith G, St Jean P, et al. Diabetes status modifies the long-term effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 on major coronary events [J]. *Diabetologia*, 2022, 65(1): 101-112
- [29] 徐瑞明, 滑晨. 血清 Lp-PLA2 水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术中无复流发生的预测价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(3): 263-266
- [30] 尹倩然, 郝敬波, 卢海龙, 等. Lp-PLA2 及 NT-proBNP 水平与老年 STEMI 患者 PCI 术后 30d 和 1 年内 MACE 发生率的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(10): 2023-2026