

下肢动脉硬化闭塞腔内治疗前行抗凝及抗血小板治疗对临床预后的影响

付前广¹, 任为¹, 张彦²

(重庆医科大学 1. 附属第一医院血管外科, 2. 检验医学院, 重庆市 400016)

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症; 阿司匹林; 抗凝治疗; 无复流现象; 血栓前状态

[摘要] **目的** 探讨术前行低分子肝素抗凝及阿司匹林抗血小板对下肢动脉硬化闭塞介入治疗患者无复流现象及疗效的影响。**方法** 选择 126 例 126 条肢体行介入治疗的下肢动脉硬化闭塞患者将其随机分成三组: 阿司匹林组(44 例): 术前 3 天口服阿司匹林 100 mg qd; 低分子肝素组(40 例): 术前 3 天皮下注射低分子肝素 4100 U q12h; 对照组(42 例): 完善相关检查后即行手术。分别于入院时、术前、术后 0 h、术后 24 h 测定血浆凝血酶调节蛋白(PTM)、可溶性纤维蛋白单体复合物(sFMC)、血小板 α -颗粒膜糖蛋白 140(GMP-140)、D-二聚体(DD)及血浆黏度测定, 术前及术后第 3 天测踝臂指数(ABI), 比较两组内不同时间点各项指标的变化及两组间的差异。同时记录三组术后发生患肢无复流、急性动脉血栓形成或栓塞、穿刺部位出血或血肿的例数。**结果** ①对照组 sFMC、GMP-140、DD 和血浆黏度在术后 0 h 显著升高($P < 0.05$ 或 0.01)并达峰值, 术后 24 h 较术后 0 h 有所下降, 但仍明显高于术前($P < 0.05$ 或 0.01)。②与对照组比较, 两治疗组术前 sFMC、GMP-140、DD 和血浆黏度显著降低($P < 0.05$)。③两治疗组 sFMC 和血浆黏度在术后 0 h、术后 24 h 与术前比较无明显升高($P > 0.05$), 而 DD 有显著增高($P < 0.01$), 但与对照组同一时间点比较升高的幅度明显降低($P < 0.01$)。低分子肝素组术后 0 h、术后 24 h GMP-140、DD 较阿司匹林组明显增高($P < 0.05$)。④两治疗组术后 ABI 与对照组同时间点比较升高幅度明显增加($P < 0.05$)。⑤三组患者 PTM 术后同术前均无明显变化($P > 0.05$)。⑥阿司匹林组术后发生患肢无复流及急性动脉血栓形成或栓塞率明显低于低分子肝素组及对照组($P < 0.05$), 三组穿刺部位出血或血肿并发症的发生率无差异。**结论** 动脉硬化闭塞介入治疗前行抗血小板或抗凝治疗明显降低血栓前状态, 有效降低无复流及急性动脉血栓形成率, 同时不增加出血并发症的发生率, 抗血小板优于抗凝。

[中图分类号] R654.4

[文献标识码] A

Effect of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy Before the Intracavitary Therapy of Lower Limb Atherosclerosis Occlusion on Clinical Outcomes

FU Qian-Guang, REN Wei, and ZHANG Yan

(1. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital; 2. Inspection School of Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[KEY WORDS] Lower Limb Atherosclerotic Occlusive Disease; Aspirin; Anticoagulant Therapy; No-Reflow Phenomenon; Prethrombotic State

[ABSTRACT] **Aim** To detect the influence of pretreatment with preoperative low molecular heparin anticoagulation and aspirin antiplatelet on the patients' no-reflow phenomenon and efficacy after interventional therapy of lower limb atherosclerosis occlusion. **Methods** 126 patients (126 limbs) with lower limb atherosclerosis occlusion undergoing interventional therapy were randomly divided into aspirin group (44 patients) with aspirin for 3 ~ 5 days prior to interventional therapy, low molecular heparin group (40 patients) with low molecular heparin for 3 ~ 5 days prior to interventional therapy and control group (42 patients) without aspirin and low molecular heparin before interventional therapy. Plasma thrombomodulin (PTM), soluble fibrin monomer complex (sFMC), platelet α -granule membrane glycoprotein 140 (GMP-140), D-

[收稿日期] 2013-08-07

[作者简介] 付前广, 硕士研究生, 主要从事动脉硬化疾病治疗的研究, E-mail 为 519383113@qq.com。通讯作者任为, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 从事血管外科研究, E-mail 为 626789849@qq.com。张彦, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事肿瘤发生、转移及逆转的分子生物学机制的研究, E-mail 为 zy2753@hotmail.com。

dimer(DD) and plasma viscosity levels of plasma were measured at four different time points: on admission, before percutaneous transluminal angioplasty(PTA), immediately after the last PTA and at 24 hours after PTA, while the ankle brachial index (ABI) were detected at two different time points: on admission and at 3 days after PTA. The changes in groups at different time points and the differences between groups at the same time points were compared. The number of postoperative cases of no-reflow occurred limbs, puncture site bleeding or hematoma, acute arterial thrombosis or embolism were recorded at the same time.

Results ①In control group, sFMC, GMP-140, DD and plasma viscosity levels was increased ($P < 0.05$ or 0.01) immediately after the last PTA and rose to peak values, and slightly decreased at 24 hours after PTA, which were still higher than the values before PTA ($P < 0.05$ or 0.01). ②Compared with control group, sFMC, GMP-140, DD and plasma viscosity of the two treatments group decreased significantly before PTA ($P < 0.05$).

③In the two treatment groups, there were no remarkable elevation in the levels of sFMC and plasma viscosity at different time points, compared with the values before PTA ($P > 0.05$). However, DD still elevated ($P < 0.01$) compared with the values before PTA, which were much lower than the values at the same time points in control group ($P < 0.01$).

Compared with aspirin group, GMP-140 and DD of the low molecular heparin group increased greatly immediately after the last PTA and at 24 hours after PTA. ④In the two treatment groups, postoperative ankle-brachial index(ABI) increased significantly, compared with the values at the same time points in control group ($P < 0.05$).

⑤The levels of plasma PTM had no significant change in different time points of all groups compared with that before PTA ($P > 0.05$). ⑥In the aspirin group, postoperative limb no-reflow rate and acute arterial thrombosis or embolism rate were significantly lower than that in low molecular heparin group and the control group ($P < 0.05$).

There were no remarkable difference in the incidence of complications of puncture site bleeding or hematoma. **Conclusion** Anticoagulant therapy or antiplatelet therapy before the intracavitary therapy of lower limb atherosclerosis occlusion reduced prothrombotic state, the rate of no-reflow and acute arterial thrombosis effectively, and didn't increase the incidence of bleeding complications. The antiplatelet was better than anticoagulant.

下肢动脉硬化闭塞性疾病是临床常见病、多发病,是导致下肢截肢的重要原因,占有截肢患者的 40% ~ 60%^[1]。经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)经过几十年的临床应用和技术发展,对于下肢的短段动脉狭窄性病变,其技术成功率已达到 79% ~ 95%^[2,3]。对于高龄和手术高危患者,介入治疗已作为首先考虑的方法之一^[4]。然而,临床上不少肢体血管再通后,并不能完全有效地恢复血液灌注,这是由于肢体骨骼肌发生了无复流现象^[5]。目前大量研究证实微血管的狭窄或阻塞、微循环的高凝状态及微循环血流动力学改变均是引起无复流现象的重要机制^[6-8]。本研究通过术前行抗血小板及抗凝与术前未行抗血小板及抗凝治疗对比,探讨是否可有效降低血栓前状态及改善血液流变学,从而促进术后微循环灌注及降低无复流率。

1 对象和方法

1.1 时间地点

2011 年 9 月至 2012 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院血管外科及重庆医科大学临床检验诊断学实验室完成。

1.2 一般资料

纳入病例:①单侧下肢明显间歇性跛行、静息痛、溃疡及坏疽症状或踝臂指数(ankle-brachial index, ABI) < 0.9 者。②经影像学(彩色超声多普勒、CT 血管造影)确认下肢动脉硬化闭塞者。③有下肢慢性缺血病史,行经皮球囊扩张和/或支架植入者。排除病例:①急性血栓形成并需急诊手术取栓患者,有出血性疾病;近期外科手术和外伤史。②肝肾功能不全、器质性心脏病、糖尿病。③长期应用抗凝或抗血小板药史。④Fontaine 临床 IV 期中足以上坏疽患者。

126 例患者,男 105 例,女 21 例,平均年龄 59 ± 7 岁,缺血加重时间为缺血症状突然加重至接受治疗之间时间,以 3 天为界分为两个时间段;其中 ≤ 3 天共 32 例, > 3 天共 94 例。缺血程度按照 Fontaine 分级,其中 II 级 21 例, III 级 61 例, IV 级 44 例。高血压 79 例(62.7%),心脑血管疾病(cardiovascular and cerebrovascular diseases, CCVD) 32 例(25.4%),有吸烟史 88 例(69.8%)。

病变肢体中血管狭窄程度 45% ~ 60%、61% ~ 75%、76% ~ 90% 分别为 24 例、86 例和 16 例,闭塞长度 2 ~ 12 cm、13 ~ 23 cm、24 ~ 34 cm 分别为 49 例、46 例和 31 例,ABI 值 0.05 ~ 0.3、0.31 ~ 0.5、0.51 ~ 0.75 分别为 31 例、67 例和 28 例。单纯膝下

动脉狭窄、闭塞 10 条 (12.0%), 单纯膝上动脉狭窄、闭塞 80 条 (56.7%), 膝上、膝下混合性病变 36 条 (37.3%)。

采用随机数余数分组法随机分为阿司匹林 (aspirin, Asp) 组 (44 例)、低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 组 (40 例) 和对照组 (42 例)。三组一般情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

试验过程、标本采集及治疗方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审批, 患者对试验均知情同意^[9]。

1.3 治疗方法

阿司匹林组术前给予阿司匹林肠溶片 100 mg qd 抗血小板治疗 3 天, 低分子肝素组术前皮下注射低分子肝素钙 (速碧林) 0.4 mL (相当于 4100 AXaIU) q12h 抗凝治疗 3 天, 对照组不行抗血小板和抗凝治疗, 完善检查即行手术。分别给予血管腔内介入治疗 (PTA) 18 例、PTA + 支架植入 108 例。三组各治疗方式差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后给予维持生命体征平稳、抗凝祛聚、抗生素预防抗感染、补液等治疗。

1.4 标本采集及方法

每例患者分别于入院时、术前、术后 0 h、术后 24 h 四个时间点静脉采血各 4 mL 分别置于 1/10 体积的 2% EDTA_Na₂ 抗凝试管用于检测血浆血小板 α -颗粒膜糖蛋白 (platelet α -granule membrane glycoprotein 140, GMP-140) 和 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝试管用于检测可溶性纤维蛋白单体复合物 (soluble fibrin monomer complex, sFMC)、血浆凝血酶调节蛋白 (plasma thrombomodulin, PTM)、D-二聚体 (D-dimer, DD), 均采集 4 mL, 采集后在 30 min 内以 3000 r/min 离心约 10 min, 取上层血浆置于 -70°C 保存待查。采用酶联免疫法定量测定血浆中的 GMP-140、DD、sFMC 及 PTM。术前、术后抽取肘静脉血, 术中抽取股静脉血。GMP-140、DD、sFMC 试剂盒购自上海太阳生物技术公司, PTM 试剂盒购自法国 Diagnostica stago 公司。测定方法严格遵守操作说明步骤进行。于上述四个时间点抽静脉血 5 mL 注入含烘干肝素 (75 mg/L) 的抗凝管内, 采用重庆医科大学 BME-1 生物医学处理仪于 25°C 恒温下测定血浆比黏度。

1.5 其他观察指标

另观察三组患者血浆黏度值及术后发生患肢无复流、穿刺部位出血或血肿、急性动脉血栓形成或栓塞的例数。出血或血肿表现为穿刺部位肿胀、皮下淤血, 可有压痛; 动脉血栓形成或栓塞表现为肢体疼痛、皮色苍白、皮温降低、远端动脉搏动减弱

或消失, 通过彩超或数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 明确。三组术前及术后第三天 ABI 的测量采用 Huntleigh Assist Vas 血管检测诊断系统, 所有测量均由同一人完成, 双下肢 ABI 低于 0.9 者以较低侧计算。

1.6 无复流现象观察

观察时间: 术后 24 h。诊断标准^[10,11]: 局部灌注指数 < 0.5 ; 临床表现未改善 (伴有皮肤色泽、温度没有改善甚至加重; 肢体严重肿胀压迫血管); 至少经 CT 血管造影、彩色超声多普勒、数字减影血管造影中的 1 项确认血管远端血流灌注不足或无灌注; 三者共同确定。

1.7 统计学方法

采用 SAS 16.0 统计软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内各时间点间的比较采用单因素方差分析; 计数资料采用频数和率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 受试者数量分析

126 例患者均进入结果分析, 无脱失。

2.2 无复流现象及并发症发生情况

阿司匹林组发生无复流现象 2 例, 与低分子肝素组和对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后急性动脉血栓形成 1 例, 与低分子肝素组和对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 穿刺部位出血或血肿 4 例, 与低分子肝素组和对照组比较差异无统计学意义 (表 1)。

表 1. 三组术后无复流现象及并发症情况

Table 1. Comparison of complications and no-reflow phenomenon in 3 groups after surgery

分组	n	无复流现象 (例)	出血和血肿 (例)	急性动脉血栓形成 (例)
对照组	42	10	2	8
阿司匹林组	44	2	4	1
低分子肝素组	40	9	3	7

2.3 踝臂指数

两治疗组术后第 3 天 ABI 与对照组同时间点比较升高幅度明显增加 ($P < 0.05$), 但两治疗组间差异无统计学意义 (表 2)。

表 2. 三组踝臂指数的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2. Comparison of ABI in three groups($\bar{x} \pm s$)

分组	n	术前	术后第 3 天
对照组	42	0.43 ± 0.14	0.76 ± 0.22
阿司匹林组	44	0.41 ± 0.16	0.88 ± 0.20 ^a
低分子肝素组	40	0.42 ± 0.17	0.86 ± 0.22 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组同时时间点比较。

2.4 血浆凝血酶调节蛋白

三组内各时间点血浆 PTM 值及三组之间相同时间点 PTM 值比较差异无显著性($P > 0.05$; 表 3)。

表 3. 三组血浆凝血酶调节蛋白值的比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)Table 3. Comparison of PTM in three groups($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

分组	n	入院时	术前	术后 0 h	术后 24 h
对照组	42	29.19 ± 5.29	28.00 ± 5.75	30.05 ± 5.66	29.52 ± 5.90
阿司匹林组	44	27.71 ± 6.55	26.97 ± 6.06	29.01 ± 6.34	28.24 ± 6.12
低分子肝素组	40	28.34 ± 5.89	27.61 ± 6.13	29.42 ± 6.24	28.55 ± 5.81

表 4. 三组可溶性纤维蛋白单体复合物、血小板 α -颗粒膜糖蛋白 140 和血浆黏度的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4. Comparison of sFMC, GMP-140 and plasma viscosity in three groups($\bar{x} \pm s$)

时间	sFMC(mg/L)			GMP-140($\mu\text{g/L}$)			血浆黏度(mPas)		
	对照组	阿司匹林组	低分子肝素组	对照组	阿司匹林组	低分子肝素组	对照组	阿司匹林组	低分子肝素组
入院时	79.50 ± 10.45	82.40 ± 11.00	80.35 ± 11.23	16.23 ± 1.81	16.55 ± 1.89	16.05 ± 1.97	2.51 ± 0.26	2.55 ± 0.31	2.49 ± 0.28
术前	77.57 ± 11.69	78.19 ± 9.66 ^a	74.55 ± 10.23 ^a	15.87 ± 1.61	15.63 ± 1.94 ^a	15.11 ± 1.99 ^a	2.48 ± 0.30	2.41 ± 0.28 ^a	2.36 ± 0.30 ^a
术后 0 h	88.78 ± 11.05 ^c	81.77 ± 11.26 ^c	78.87 ± 10.89 ^c	21.18 ± 2.26 ^c	16.38 ± 2.03 ^c	19.87 ± 2.21 ^{df}	2.64 ± 0.32 ^b	2.51 ± 0.27 ^d	2.45 ± 0.32 ^e
术后 24 h	84.81 ± 10.31 ^c	80.79 ± 10.32	77.65 ± 9.79 ^e	19.32 ± 2.07 ^c	16.07 ± 2.16 ^e	18.23 ± 2.10 ^{df}	2.58 ± 0.31 ^b	2.46 ± 0.29 ^d	2.43 ± 0.29 ^d

a 为 $P < 0.05$, 与入院时比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与术前比较; d 为 $P < 0.05$, e 为 $P < 0.01$, 与对照组同时时间点比较; f 为 $P < 0.01$, 与阿司匹林组同时时间点比较。

2.6 D-二聚体

三组术后 0 h 和术后 24 h 的 DD 值与术前比较均有显著升高($P < 0.05$), 但两治疗组 DD 升高的

2.5 可溶性纤维蛋白单体复合物、血小板 α -颗粒膜糖蛋白 140 和血浆黏度

对照组 sFMC、GMP-140 和血浆黏度在术后 0 h 显著升高($P < 0.05$)并达峰值, 术后 24 h 较术后 0 h 有所下降, 但仍明显高于术前($P < 0.05$); 与对照组比较, 两治疗组入院时 sFMC、GMP-140 和血浆黏度差异无显著性; 两治疗组术前 sFMC、GMP-140 和血浆黏度较入院时显著降低($P < 0.05$); 两治疗组 sFMC 和血浆黏度在术后 0 h、术后 24 h 与入院时及术前比较无明显升高($P > 0.05$); 两治疗组间比较, 低分子肝素组 GMP-140 在术后 0 h、术后 24 h 明显增高($P < 0.05$; 表 4)。

幅度明显较对照组减轻($P < 0.05$); 两治疗组间比较, 低分子肝素组 DD 值在术后 0 h、术后 24 h 明显增高($P < 0.05$; 表 5)。

表 5. 三组 D-二聚体的比较($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)Table 5. Comparison of DD in three groups ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

分组	n	入院时	术前	术后 0 h	术后 24 h
对照组	42	0.47 ± 0.11	0.48 ± 0.12	1.65 ± 0.31 ^b	1.47 ± 0.29 ^b
阿司匹林组	44	0.48 ± 0.13	0.43 ± 0.10 ^a	1.13 ± 0.24 ^c	1.07 ± 0.23 ^c
低分子肝素组	40	0.46 ± 0.12	0.40 ± 0.11 ^a	1.42 ± 0.26 ^{cd}	1.25 ± 0.22 ^d

a 为 $P < 0.05$, 与入院时比较; b 为 $P < 0.01$, 与术前比较; c 为 $P < 0.01$, 与对照组同时时间点比较; d 为 $P < 0.01$, 与阿司匹林组同时时间点比较。

3 讨论

微循环是无复流现象最易发生的部位^[12]。微循环血管狭窄或阻塞以及微循环血流动力学紊乱及高凝状态是引起无复流现象的主要原因^[13,14]。高凝状

态引起微循环血流阻滞和缺血后低灌注。随着对缺氧的耐受能力降低^[15], 亦可引起永久性阻塞。

本研究发现对照组术后 sFMC、GMP-140 和血浆黏度显著升高, 而两治疗组术前较入院时已有显著下降, 术后同术前比较 sFMC 和血浆黏度差异无显著

性,低分子肝素组 GMP-140 较术前显著升高。当血液中有凝血酶生成时,凝血酶将纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)分解,生成的纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)和纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)或寒冷不溶性球蛋白形成复合物,此即 sFMC。正常人血流中仅有微量或不存在 sFMC, sFMC 阳性见于血栓性疾病。GMP-140 是反映血小板活化的特异性分子标志物。血浆黏度是影响全血黏度的重要因素之一,血浆黏度升高全血黏度必然增高,主要取决于血浆蛋白,尤其是纤维蛋白原^[16]。

上述血管腔内治疗可明显激活血小板及凝血系统,加上动脉硬化慢性缺血患者微循环血管床基础差,极易引起微循环血流阻滞和再通后低灌注或不灌注。通过术前的低分子肝素抗凝或阿司匹林抗血小板干预,有效抑制了血小板活化和凝血酶活性,而致 GMP-140 的表达和 sFMC 的生成减少。降低了血栓前状态,改善血液流变学,减少微循环血栓形成。同时本研究发现两治疗组术后 ABI 与对照组同时间点比较升高幅度明显增加,表明术后组织灌注增加。

本研究发现阿司匹林组术后急性动脉血栓形成并发症的发生率较低分子肝素组和对照组明显降低。介入手术打通动脉闭塞段后血流恢复,动脉系统血流速度非常快,高速流动的凝血因子无法直接黏附在内皮破损处。但血小板具有在高速血流中黏附于内皮破损处的能力,没有血小板黏附和聚集所形成的反应平台,动脉血栓很难形成。阿司匹林组术后 GMP-140 无明显升高,表明有效抑制了血小板的激活,而低分子肝素组和对照组术后 GMP-140 明显升高,血小板被明显激活,增加术后动脉血栓形成的可能。

本研究发现三组 PTM 术后均无显著变化,PTM 是血管内皮的抗凝指标之一,反映血管内皮受损,目前介入治疗对动脉硬化内皮功能的影响研究较少且结果不一致。

综上所述,下肢动脉硬化闭塞症介入治疗前有效的抗血小板或抗凝治疗,降低术中术后血栓前状态,促进术后微循环灌注,改善预后,同时抗血小板治疗可明显降低介入术后无复流现象和急性动脉血栓形成的发生率。

[参考文献]

[1] Claesson K, Kolbel T, Acosta S. Role of endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcer and concomitant peripheral arterial disease[J]. *Int Angiol*, 2011, 30(4): 349-358.

[2] Siracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for inter-

mittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55: 1 001-007.

- [3] Wildgruber MG, Berger HJ. Cryoplasty for the prevention of arterial restenosis [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31(6): 1 050-058.
- [4] DeRubert BG, Pierce M, Chaer RA, et al. Lesion severity and treatment complexity are associated with outcome after percutaneous infra-inguinal intervention [J]. *J Vasc Surg*, 2007, 46(4): 709-716.
- [5] 郝玉军, 任为. 血浆血栓素 A2/前列腺素 I2 值与骨骼肌无复流现象[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(28): 5 273-276.
- [6] Buettner MF, Wolkenhauer D. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2007, 25(1): 177-188.
- [7] Gando S. Tissue factor in trauma and organ dysfunction [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 32(1): 48-53.
- [8] Wang MX, Liu YY, Hu BH, et al. Total salvianolic acid improves ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(42): 5 306-316.
- [9] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution. 1994-09-01.
- [10] Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2000, 101(20): 2 368-374.
- [11] Gibson CM, Canon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs [J]. *Circulation*, 2000, 101(2): 125-130.
- [12] Wang WZ, Fang XH, Stephenson LL, et al. Ischemia-reperfusion-induced apoptotic endothelial cells isolated from rat skeletal muscle [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(2): 131S-138S.
- [13] Wang MX, Liu YY, Hu BH, et al. Total salvianolic acid improves ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(42): 5 306-316.
- [14] Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R, et al. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(16): 1 649-660.
- [15] 孙蓉, 陈学林. 药物配合高压氧治疗动脉硬化闭塞症的疗效观察[J]. *医学综述*, 2013, 19(8): 1 516-517.
- [16] Kwaan HC. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 44(3): 167-176.

(此文编辑 许雪梅)