

本文引用: 高振忠, 王 艳, 李争争, 等. 血浆可溶性血栓调节蛋白水平与缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 589-593. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.006.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-07-0589-05

· 临床研究 ·

## 血浆可溶性血栓调节蛋白水平与缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的关系

高振忠, 王 艳, 李争争, 羊良旺, 陈泰学

(海南医学院第一附属医院神经外科, 海南省海口市 570100)

[关键词] 缺血性卒中; 重组组织型纤溶酶原激活物; 静脉溶栓; 可溶性血栓调节蛋白; 早期神经功能恶化

[摘要] [目的] 探讨血浆可溶性血栓调节蛋白(sTM)水平对缺血性卒中患者重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值。[方法] 收集符合纳入标准的缺血性卒中患者 183 例作为研究对象, 根据 rt-PA 静脉溶栓后 24 h 神经功能缺损程度将患者分为神经功能恶化组 31 例和非神经功能恶化组 152 例。收集患者年龄、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等一般临床资料, 血浆 sTM 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测; rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 与一般资料的相关性采用 Pearson 法及 Spearman 法分析; 血浆 sTM 对缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析; 采用多因素 Logistic 回归分析影响缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的因素。[结果] 神经功能恶化组血浆 sTM 水平[(50.64±12.17) μg/L 比 (33.76±8.67) μg/L] 及年龄[(67.34±10.87) 岁比 (60.22±11.05) 岁]、hs-CRP[(12.59±3.23) mg/L 比 (4.92±1.13) mg/L] 和空腹血糖[(7.31±1.96) mmol/L 比 (5.86±1.92) mmol/L] 水平、糖尿病比例(32.26% 比 16.45%) 显著高于非神经功能恶化组( $P<0.05$ )。rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 与年龄、hs-CRP、空腹血糖、糖尿病均呈正相关( $P<0.05$ )。血浆 sTM 预测缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.852, 特异度为 81.6%, 灵敏度为 80.6%。sTM、空腹血糖是缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的独立影响因素( $P<0.05$ )。[结论] 血浆 sTM 水平对缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化有重要预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The relationship between plasma soluble thrombomodulin level and early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke

GAO Zhenzhong, WANG Yan, LI Zhengzheng, YANG Liangwang, CHEN Taixue

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China)

[KEY WORDS] ischemic stroke; recombinant tissue-type plasminogen activator; intravenous thrombolysis; soluble thrombomodulin; early neurological deterioration

[ABSTRACT] **Aim** To explore the predictive value of plasma soluble thrombomodulin (sTM) level for early neurological deterioration after recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 183 patients with ischemic stroke who met the inclusion criteria were collected as the research objects. According to the degree of neurological deficit 24 hours after rt-PA intravenous thrombolysis, the patients were divided into neurological deterioration group with 31 cases and non-neurological deterioration group with 152 cases. The general clinical data were collected, such as patient age and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), the plasma sTM level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the correlation between plasma sTM

[收稿日期] 2021-10-29

[修回日期] 2022-01-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060456); 海南省科学技术厅资助项目(ZDYF2019129)

[作者简介] 高振忠, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑脊髓血管病神经介入诊疗, E-mail: gzz19882@163.com。通信作者陈泰学, 主治医师, 研究方向为脑脊髓血管病神经介入诊疗, E-mail: vr251q@163.com。

and general data of ischemic stroke patients with early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis was analyzed by Pearson's method and Spearman's method; the predictive value of plasma sTM for early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve); the factors affecting early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The plasma sTM ((50.64±12.17) μg/L vs. (33.76±8.67) μg/L), age ((67.34±10.87) years vs. (60.22±11.05) years), hs-CRP ((12.59±3.23) mg/L vs. (4.92±1.13) mg/L), fasting blood glucose ((7.31±1.96) mmol/L vs. (5.86±1.92) mmol/L), and proportion of diabetes (32.26% vs. 16.45%) were higher in the neurological deterioration group than those of the non-neurological deterioration group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Plasma sTM of ischemic stroke patients with early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis was positively correlated with age, hs-CRP, fasting blood glucose, and diabetes ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of plasma sTM predicting early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke was 0.852, the specificity was 81.6%, and the sensitivity was 80.6%. sTM and fasting blood glucose were independent factors influencing early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Plasma sTM has important predictive value for early neurological deterioration after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke.

缺血性卒中是指因血栓引起脑动脉狭窄甚至闭塞,可能造成脑组织死亡及局灶性神经功能损伤的一种疾病<sup>[1]</sup>。重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)是现今缺血性卒中静脉溶栓治疗的有效药物,可用于缺血性卒中发病4.5 h以内的患者<sup>[2]</sup>。但目前研究显示,后期出血转化风险高、治疗窗窄等因素均影响缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓成功率<sup>[3-4]</sup>。因此,提高 rt-PA 静脉溶栓治疗效果是目前临床卒中领域的研究重点。可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)是存在于细胞膜表面的单链糖蛋白,广泛表达于血管内皮上,与血栓形成有关<sup>[5]</sup>。本研究通过检测183例缺血性卒中患者血浆sTM水平,旨在探讨血浆sTM水平对缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

将2019年2月—2021年7月于本院住院治疗的缺血性卒中患者183例作为研究对象,年龄26~80岁。收集患者性别、年龄、收缩压、舒张压、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、发病至静脉溶栓时间、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-

CRP)等一般资料。

纳入标准:①缺血性卒中患者入院后经磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或头部计算机体层摄影(computed tomography, CT)扫描,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》标准<sup>[6]</sup>;②患者年龄>18岁,均为首次发病,接受 rt-PA 静脉溶栓治疗。排除标准:①伴有肝肾等重要脏器功能不全者;②伴有感染性疾病、恶性肿瘤等影响结果评估的疾病者;③近1年内有椎管内或颅内手术者,或有重大头颅外伤史者;④短暂性脑缺血发作者。研究经本院伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂与仪器

sTM 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号:ab214029)购自英国 Abcam 公司。酶标仪(型号:MK3)购自美国 Thermo Fisher 公司。

### 1.3 血浆 sTM 水平测定

采集缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓前24 h肘静脉血样置于枸橼酸钠抗凝真空管中,采用离心机离心(3 000 r/min 离心15 min)后收集血浆, -80℃ 冰箱保存。采用 ELISA 检测血浆 sTM 水平,按照说明书步骤进行操作。

### 1.4 神经功能缺损程度评价

采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分评估缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓前后24 h神经功能缺损程度<sup>[7]</sup>,评分内容包括语言、意识、视野、凝视、上肢运动、下肢运动、感觉、面瘫、构音障碍、忽视症、

共济失调 11 个条目(总分 42 分)。将 rt-PA 静脉溶栓后 24 h NIHSS 评分增加 $\geq 4$  分的患者判定为神经功能恶化,将 NIHSS 评分增加 $<4$  分或改善的患者判定为非神经功能恶化。本研究 rt-PA 静脉溶栓前后 24 h NIHSS 评分结果显示,神经功能恶化患者 31 例(神经功能恶化组),非神经功能恶化患者 152 例(非神经功能恶化组)。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析。计量资料经正态性检验符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 水平与一般资料的相关性采用 Pearson 法及 Spearman 法分析;血浆 sTM 水平对缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析;采用多因素 Logistic 回归分析影响缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 神经功能恶化组与非神经功能恶化组一般资料比较

神经功能恶化组与非神经功能恶化组性别比例、收缩压、舒张压、吸烟史比例、高血压比例、冠心病比例、发病至静脉溶栓时间、HDLc、TG、TC、LDLc 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。神经功能恶化组年龄、hs-CRP、空腹血糖、糖尿病比例高于非神经功能恶化组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 神经功能恶化组与非神经功能恶化组一般资料比较  
Table 1. Comparison of general data between neurological deterioration group and non-neurological deterioration group

项目	非神经功能 恶化组( $n=152$ )	神经功能 恶化组( $n=31$ )	$t/\chi^2$	$P$
男性/[例(%)]	88(57.89)	18(58.06)	0.000	0.986
年龄/岁	60.22 $\pm$ 11.05	67.34 $\pm$ 10.87	3.278	0.001
收缩压/mmHg	132.56 $\pm$ 16.41	133.72 $\pm$ 18.91	0.349	0.727
舒张压/mmHg	86.92 $\pm$ 13.07	88.53 $\pm$ 12.46	0.630	0.530
吸烟史/[例(%)]	45(29.61)	9(29.03)	0.004	0.949
糖尿病/[例(%)]	25(16.45)	10(32.26)	4.161	0.041
高血压/[例(%)]	98(64.47)	20(64.52)	0.000	0.996
冠心病/[例(%)]	30(19.74)	7(22.58)	0.129	0.719

续表

项目	非神经功能 恶化组( $n=152$ )	神经功能 恶化组( $n=31$ )	$t/\chi^2$	$P$
发病至静脉溶栓时间/min	118.26 $\pm$ 55.47	122.31 $\pm$ 62.94	0.362	0.718
空腹血糖/(mmol/L)	5.86 $\pm$ 1.92	7.31 $\pm$ 1.96	3.819	0.000
HDLc/(mmol/L)	1.10 $\pm$ 0.32	1.08 $\pm$ 0.30	0.320	0.749
TG/(mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.23	1.20 $\pm$ 0.26	0.216	0.829
TC/(mmol/L)	4.28 $\pm$ 0.94	4.32 $\pm$ 1.03	0.212	0.832
LDLc/(mmol/L)	2.49 $\pm$ 0.42	2.53 $\pm$ 0.48	0.471	0.638
hs-CRP/(mg/L)	4.92 $\pm$ 1.13	12.59 $\pm$ 3.23	23.282	0.000

### 2.2 神经功能恶化组与非神经功能恶化组血浆 sTM 水平比较

神经功能恶化组血浆 sTM 水平高于非神经功能恶化组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 2. 神经功能恶化组与非神经功能恶化组血浆 sTM 水平比较  
Table 2. Comparison of plasma sTM levels between neurological deterioration group and non-neurological deterioration group  
单位:  $\mu\text{g/L}$

分组	$n$	sTM
非神经功能恶化组	152	33.76 $\pm$ 8.67
神经功能恶化组	31	50.64 $\pm$ 12.17
$t$		9.170
$P$		0.000

### 2.3 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 水平与年龄、血浆 hs-CRP 水平、空腹血糖以及糖尿病的相关性

Pearson 及 Spearman 相关分析结果显示,rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 水平与年龄、血浆 hs-CRP 水平、空腹血糖及糖尿病均呈正相关关系( $P < 0.05$ ;表 3)。

表 3. rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 水平与一般资料的相关性

指标	sTM	
	$r$	$P$
年龄	0.536	0.004
hs-CRP	0.484	0.010
空腹血糖	0.512	0.007
糖尿病	0.529	0.004

## 2.4 血浆 sTM 水平预测缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的价值

以血浆 sTM 水平为检验变量,缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后有无早期神经功能恶化为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血浆 sTM 水平预测缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.852 (95% CI: 0.775 ~ 0.929), 截断值为 40.331  $\mu\text{g/L}$ , 特异度为 81.6%, 灵敏度为 80.6% (图 1)。

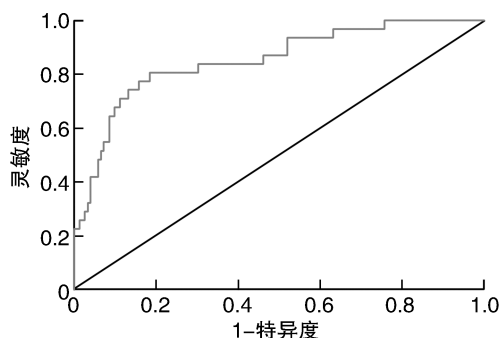


图 1. 血浆 sTM 水平预测缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of plasma sTM predicting early neurological deterioration after intravenous thrombolysis with rt-PA in patients with ischemic stroke

## 2.5 影响缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的多因素 Logistic 回归分析

以缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后是否发生早期神经功能恶化作为因变量,排除性别、收缩压、舒张压等混杂因素后,以血浆 sTM、hs-CRP 和空腹血糖水平以及年龄、糖尿病为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示血浆 sTM 和空腹血糖水平是缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的独立影响因素 ( $P < 0.05$ ; 表 4)。

表 4. 影响缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of early neurological deterioration after intravenous thrombolysis with rt-PA in patients with ischemic stroke

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
sTM	0.853	0.214	15.893	0.000	2.347	1.543 ~ 3.570
年龄	0.093	0.136	0.473	0.492	1.098	0.841 ~ 1.433
hs-CRP	0.111	0.235	0.222	0.638	1.117	0.705 ~ 1.770
空腹血糖	0.796	0.280	8.076	0.004	2.216	1.280 ~ 3.836
糖尿病	0.186	0.273	0.462	0.496	1.204	0.705 ~ 2.056

## 3 讨论

流行病学调查结果显示,缺血性卒中发病率、致残率、致死率均较高<sup>[8]</sup>。rt-PA 静脉溶栓可通过溶解阻塞血管的血栓,恢复血流灌注,进而拯救缺血坏死的脑组织,促进神经功能恢复<sup>[9]</sup>。早期神经功能恶化是接受 rt-PA 静脉溶栓后缺血性卒中患者常见并发症,其发生会使缺血性卒中症状进一步加重,严重影响治疗效果<sup>[10]</sup>。本研究中 183 例缺血性卒中患者接受 rt-PA 静脉溶栓后,31 例发生早期神经功能恶化,其发生率为 16.94%,与既往研究结果相似<sup>[11]</sup>。目前研究认为,炎症反应、高龄、基础疾病、高血糖、闭塞血管未再通、栓子迁移等因素均可能造成早期神经功能恶化<sup>[12]</sup>。而本研究结果显示,rt-PA 静脉溶栓后,发生和未发生早期神经功能恶化的缺血性卒中患者年龄、血糖、hs-CRP 等均存在显著差异,且空腹血糖是缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的独立影响因素,与既往研究结果相似。

sTM 结构类似于 LDL 受体,正常生理状态下其血液检测浓度较低<sup>[13]</sup>。sTM 在正常血管内皮细胞中可与凝血酶结合形成复合物,使凝血酶活化蛋白 C 能力提高,而活化蛋白 C 可在体液抗凝系统中发挥作用。而当血管内皮细胞受损时,大量 sTM 从内皮细胞表面释放进入血液<sup>[14-15]</sup>。结合本研究结果中 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的缺血性卒中患者血浆 sTM 水平较高,且是早期神经功能恶化的独立影响因素,推测部分缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后血管内皮细胞进一步损伤,sTM 从内皮细胞中释放,使得血浆 sTM 水平升高,而凝血酶与 sTM 结合形成复合物作用减弱,无法激活蛋白 C,最终导致体液抗凝作用减弱,造成了促凝血作用,凝血功能异常可能进一步引发血管再闭塞,缺血性卒中患者出现早期神经功能恶化。由本研究相关性结果进一步推测,高龄、高血糖、炎症反应等因素可能会加重缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后血管内皮损伤,进而造成血浆 sTM 检测水平升高,影响患者神经功能。进一步采用 ROC 曲线分析血浆 sTM 在缺血性卒中患者早期神经功能恶化中的预测价值,结果显示 sTM 的预测价值较高,其预测 AUC 为 0.852,特异度及灵敏度均大于 80.0%。提示检测血浆 sTM 水平可预测缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的发生,当血浆 sTM 检测水平高于其截断值 40.331  $\mu\text{g/L}$ ,神经功能恶化的风险较高,对临床医生转归评估及选取治疗方案有重



要价值。

综上所述,血浆 sTM 水平是缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素,临床可通过检测血浆 sTM 等指标预测早期神经功能恶化,并采取针对性治疗措施,改善临床症状,提高生存率。但本文仍存在一定的不足:本研究为单中心研究,纳入病例均来自同一家医院,尚不具有充分的代表性,随访时间较短,需后续大样本量和长期随访研究验证结果。

#### [参考文献]

- [1] 喻长莉, 李建军. 急性缺血性脑卒中患者血清 TIGAR mRNA 水平及其与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 589-593.  
YU C L, LI J J. Serum TIGAR mRNA level in patients with acute ischemic stroke and its relationship with prognosis [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(7): 589-593.
- [2] DUŠANOVIĆ P M, BESLAC B L, VOJVODIC L, et al. Analysis of the association between polymorphisms within PAI-1 and ACE genes and ischemic stroke outcome after rt-PA therapy [J]. J Pharm Pharm Sci, 2019, 22(1): 142-149.
- [3] 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.
- [4] 陆积新. 急性缺血性卒中时间窗内溶栓治疗的现状[J]. 中国社区医师, 2019, 35(6): 37, 39.  
LU J X. Current situation of thrombolytic therapy in time window of acute ischemic stroke [J]. Chin Comm Doc, 2019, 35(6): 37, 39.
- [5] XIE W M, ZHANG L, LUO W, et al. AKT2 regulates endothelial-mediated coagulation homeostasis and promotes intrathrombotic recanalization and thrombus resolution in a mouse model of venous thrombosis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(1): 98-111.
- [6] 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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.  
SUBSPECIALTY GROUP OF CEREBROVASCULAR DISEASES, CHINESE SOCIETY OF NEUROLOGY, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] ESKIOGLOU E, HUCHMANDZADEH M M, AMIGUET M, et al. National institutes of health stroke scale Zero strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057-3059.
- [8] 严雪雯. 综合护理干预模式在高血压缺血性脑卒中患者的应用效果及患者血压改善情况[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(4): 663-665.  
YAN X W. Effect of comprehensive nursing intervention model on hypertension and ischemic stroke patients and improvement of blood pressure [J]. Chin Remedies Clinics, 2020, 20(4): 663-665.
- [9] NAGARAJA N, KUBILIS P S, HOH B L, et al. Trends of acute ischemic stroke reperfusion therapies from 2012 to 2016 in the United States [J]. World Neurosurg, 2021, 150: e621-e630.
- [10] TANAKA K, MATSUMOTO S, FURUTA K, et al. Differences between predictive factors for early neurological deterioration due to hemorrhagic and ischemic insults following intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 49(4): 545-550.
- [11] 尹克金, 孙 鸿, 王学军, 等. 血栓弹力图参数对缺血性卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的预测价值[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28(8): 600-604.  
YIN K J, SUN H, WANG X J, et al. Predictive value of thromboelastographic parameters for early neurological deterioration after intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke [J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2020, 28(8): 600-604.
- [12] SENERS P, HURFORD R, TISSERAND M, et al. Is unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis associated with thrombus extension? [J]. Stroke, 2017, 48(2): 348-352.
- [13] WATANABE-KUSUNOKI K, NAKAZAWA D, ISHIZU A, et al. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury[J]. Front Immunol, 2020, 11: 575890.
- [14] WENZEL J, SPYROPOULOS D, ASSMANN J C, et al. Endogenous THBD (thrombomodulin) mediates angiogenesis in the ischemic Brain-Brief report [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(12): 2837-2844.
- [15] 顾佳鑫, 高玉娟, 刘述川, 等. 获得性活化蛋白 C 抵抗发生机制[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5): 397-399.  
GU J X, GAO Y J, LIU S C, et al. Mechanism of acquired activated protein C resistance [J]. J Clin Hematol, 2019, 32(5): 397-399.

(此文编辑 许雪梅)