

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.016

ACI 患者使用 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的影响因素及血清 NSE 水平对 HT 的预测价值

郭 娟¹, 王亚男², 王倩倩^{3△}

1. 上海市嘉定区安亭医院神经内科, 上海 201805; 2. 苏州高新区人民医院神经内科, 江苏苏州 215129; 3. 上海市浦东新区浦南医院神经内科, 上海 200125

摘 要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者使用重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后发生出血转化(HT)的影响因素及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平对 HT 的预测价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2020 年 8 月上海市嘉定区安亭医院和苏州高新区人民医院收治的 146 例 ACI 患者为研究对象, 均行 rt-PA 静脉溶栓治疗, 根据是否发生 HT 分成 HT 组 12 例和非 HT 组 134 例。采集并比较两组患者临床资料, 包括人口学资料及病史、实验室指标、溶栓治疗相关资料等。比较两组血清 NSE 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的独立影响因素, 分析血清 NSE 对 HT 的预测价值。结果 HT 组和非 HT 组高血压和心房颤动患者所占比例、发病至溶栓时间、梗死体积、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、高密度脂蛋白、白细胞计数及同型半胱氨酸水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。HT 组血清 NSE 水平明显高于非 HT 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。梗死体积、心房颤动、入院时 NIHSS 评分及血清 NSE 是 HT 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 NSE 预测 HT 的截断值为 22.83 ng/mL, 灵敏度为 75.00%, 特异度为 70.15%, 曲线下面积为 0.760。结论 梗死体积、心房颤动、NIHSS 评分及血清 NSE 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的独立影响因素, 且血清 NSE 水平可用于预测 HT 的发生, 临床应根据影响因素积极制订干预措施, 以降低 HT 的发生率, 改善患者预后。

关键词:急性脑梗死; 重组人组织型纤溶酶原激活剂; 出血转化; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R743.33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)09-1213-05

Influencing factors of HT after intravenous thrombolysis with rt-PA in ACI patients and the predictive value of serum NSE level on HT

GUO Juan¹, WANG Yanan², WANG Qianqian^{3△}

1. Department of Neurology, Jiading District Anting Hospital, Shanghai 201805, China;

2. Department of Neurology, The People's Hospital of SND, Suzhou, Jiangsu 215129, China;

3. Department of Neurology, Punan Hospital, Pudong New Area, Shanghai 200125, China

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction (ACI) and the predictive value for serum neuron-specific enolase (NSE) level on HT. **Methods** A total of 146 patients with ACI who were admitted to Jiading District Anting Hospital, Shanghai and the People's Hospital of SND from March 2017 to August 2020 were selected as the research subjects, all received rt-PA intravenous thrombolysis, and were divided into 12 cases of HT group and 134 cases of non-HT group according to whether HT occurred. The clinical data of the two groups of patients were collected and compared, including demographic data, medical history, laboratory indicators and thrombolytic therapy-related data. The serum NSE levels of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of HT after rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients, and the predictive value of serum NSE on HT was analyzed. **Results** There were significant differences in the proportion of patients with hypertension and atrial fibrillation, time from onset to thrombolysis, infarct volume, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, high-density lipoprotein, white blood cell count and

作者简介:郭娟,女,主治医师,主要从事神经内科相关疾病的临床研究。△ 通信作者, E-mail: wangq15595@126.com。

本文引用格式:郭娟,王亚男,王倩倩. ACI 患者使用 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的影响因素及血清 NSE 水平对 HT 的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1213-1217.

homocysteine level between the HT and non-HT groups ($P < 0.05$). The serum NSE level in the HT group was significantly higher than that in the non-HT group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Infarct volume, atrial fibrillation, NIHSS score on admission and serum NSE were independent influencing factors of HT ($P < 0.05$). The cut-off value of serum NSE for predicting HT was 22.83 ng/mL, the sensitivity was 75.00%, the specificity was 70.15% and the area under the curve was 0.760. **Conclusion** Infarct volume, atrial fibrillation, NIHSS score and serum NSE level are independent influencing factors of HT after rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients, and serum NSE level could be used to predict the occurrence of HT. Clinical interventions should be actively formulated according to the influencing factors to reduce the incidence of HT and improve the patients' outcomes.

Key words: acute cerebral infarction; recombinant tissue plasminogen activator; hemorrhagic transformation; neuron-specific enolase

急性脑梗死(ACI)是脑部供血障碍造成脑组织缺血、缺氧坏死,进而出现神经功能损伤的脑部疾病,其具有高致残率、高复发率等特点,若不及时治疗,将会严重影响患者生活质量,危及患者生命安全,亦会加剧医疗资源的紧缺^[1-2]。流行病学研究显示,我国脑卒中患者已超过 1 000 万,其中约 70% 为脑梗死患者,且脑梗死发病率随着年龄增加而升高,是严重的公共卫生问题^[3]。临床指南指出,静脉溶栓是治疗 ACI 的首选方法,重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)作为常用的溶栓药物,可在减小梗死面积的同时修复患者受损神经功能,以降低致残率,但静脉溶栓治疗后极易出现出血转化(HT),降低治疗效果,影响患者预后^[4-5]。研究表明,HT 的发生、发展与缺血再灌注损伤、神经炎症反应及血脑屏障损伤等有关,但目前关于溶栓后发生 HT 的机制尚未阐明,且临床尚缺乏预测 HT 发生的有效指标^[6-7]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)主要存在于机体神经元和神经内分泌细胞中,当 ACI 发生后,神经元对缺血、缺氧的病理状态尤为敏感,可使血清 NSE 水平异常升高^[8]。本研究探讨了血清 NSE 对 HT 的预测价值,旨在为临床诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2020 年 8 月上海市嘉定区安亭医院和苏州高新区人民医院收治的 146 例 ACI 患者为研究对象,其中男 77 例,女 69 例,均行 rt-PA 静脉溶栓治疗,根据是否发生 HT(HT 的诊断标准^[9]:ACI 发生后头颅影像学检查未见出血,而 rt-PA 溶栓后头颅影像学检查发现颅内出血)将患者分成 HT 组 12 例和非 HT 组 134 例。纳入标准:所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的相关诊断标准^[9];发病至入院时间不超过 4.5 h;年龄 18~80 岁;接受静脉溶栓治疗,治疗药物为 rt-PA;临床病例资料完整。排除标准:动脉瘤或手术等引发的继发性出血;存在静脉溶栓禁忌证或对 rt-PA 过敏;行脑血管介入术治疗;合并肿瘤、自身免疫

性疾病或全身炎症;近 3 个月内有重大手术史;合并重要脏器损伤;合并周围神经病变、肺结核等影响血清 NSE 水平的疾病;不配合基线资料采集。患者及其家属对本研究知情同意,本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在入院后 4.5 h 内行 rt-PA 静脉溶栓治疗,剂量为 0.9 mg/kg,最大溶栓剂量不得超过 90 mg,总量的 10% 需在 60 s 内静脉推注完毕,其余 90% 可在 1 h 内静脉滴注。

1.2.2 血清 NSE 水平检测 于患者治疗前采集肘静脉血约 2 mL,1 h 内离心分离血清。试剂采用罗氏公司生产的试剂盒,采用罗氏 Cobas e601 免疫分析仪,应用双抗体夹心法检测血清 NSE 水平。仪器均经过校正,试剂盒均在有效期内。

1.2.3 临床资料收集 研究人员自行设计调查问卷收集患者临床资料,包括性别、年龄、民族、居住地、学历、体质指数、高血压、高血脂、心房颤动、吸烟史和饮酒史等人口学及病史资料;收集白细胞计数、血小板计数、同型半胱氨酸、脂代谢指标、血肌酐等实验室指标检测结果;收集入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、梗死体积,以及溶栓药物剂量、溶栓前血压、发病至溶栓时间等溶栓治疗相关资料。

1.2.4 质量控制 根据临床特征中约 26 个自变量参与 Logistic 回归分析,一般样本量为协变量个数的 5~10 倍,以确定样本量^[10]。人口学资料由研究人员以一对一询问患者或其家属的方式获得;病史资料由双人复核采集;实验室指标的检测设备均经校正。双人采集数据,信息采集完成后抽查 10% 患者的临床资料进行评估,不合格率不得超过 0.5%,以确保研究结果的可靠性和准确性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行影响因

素分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行预测效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 组和非 HT 组临床资料比较 HT 组和非 HT 组高血压和心房颤动患者所占比例、发病至溶栓时间、梗死体积、入院时 NIHSS 评分、高密度脂蛋白、白细胞计数及同型半胱氨酸水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 临床资料在 HT 组和非 HT 组间比较
[$n(\%)$ 或($\bar{x}\pm s$)]

临床资料	HT 组 ($n=12$)	非 HT 组 ($n=134$)	χ^2/t	P
男性	8(66.67)	69(51.49)	1.017	0.313
年龄(岁)			0.039	0.842
≥ 60	6(50.00)	71(52.99)		
< 60	6(50.00)	63(47.01)		
民族			0.024	0.877
汉族	11(91.67)	121(90.30)		
其他	1(8.33)	13(9.70)		
居住地			0.830	0.362
农村	8(66.67)	71(52.99)		
城镇	4(33.33)	63(47.01)		
学历			0.168	0.919
初中及以下	3(25.00)	41(30.60)		
高中或中专	6(50.00)	63(47.01)		
大专及以上	3(25.00)	30(22.39)		
体质指数(kg/m^2)			0.285	0.867
< 18.5	3(25.00)	41(30.60)		
$18.5\sim 24.0$	5(41.67)	57(42.54)		
> 24.0	4(33.33)	36(26.87)		
高血压	4(33.33)	13(9.70)	5.979	0.015
高血脂	2(16.67)	6(4.48)	3.159	0.076
吸烟史	2(16.67)	15(11.19)	0.321	0.571
饮酒史	1(8.33)	6(4.48)	0.359	0.549
心房颤动	7(58.33)	16(11.94)	17.861	< 0.001
溶栓药物剂量(mg)	56.20 ± 4.23	56.83 ± 3.43	0.598	0.551
溶栓前收缩压(mm Hg)	154.00 ± 26.29	151.75 ± 25.49	0.292	0.771
溶栓前舒张压(mm Hg)	85.79 ± 17.01	85.06 ± 14.39	0.166	0.869
发病至溶栓时间(min)	206.02 ± 10.23	187.19 ± 9.98	6.250	< 0.001
梗死体积(cm^3)	97.40 ± 10.17	62.03 ± 9.92	11.810	< 0.001
入院时 NIHSS 评分(分)			9.644	0.008
0~15	5(41.67)	82(61.19)		
16~20	3(25.00)	43(32.09)		
21~42	4(33.33)	9(6.72)		
总胆固醇(mmol/L)	5.82 ± 1.01	5.87 ± 1.09	0.153	0.879
甘油三酯(mmol/L)	1.98 ± 0.79	2.01 ± 0.76	0.131	0.896
低密度脂蛋白(mmol/L)	1.39 ± 0.32	1.37 ± 0.26	0.250	0.803
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.18 ± 0.20	1.45 ± 0.27	3.377	0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	9.31 ± 0.45	7.54 ± 0.39	14.875	< 0.001
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	183.23 ± 43.02	190.11 ± 38.02	0.594	0.553
肌酐(mmol/L)	77.91 ± 9.00	74.02 ± 8.78	1.468	0.144
同型半胱氨酸(mmol/L)	15.92 ± 3.12	13.11 ± 2.67	3.445	0.001

2.2 HT 组和非 HT 组血清 NSE 水平比较 HT 组血清 NSE 水平为(31.27 ± 2.38) ng/mL ,明显高于非 HT 组的(8.13 ± 2.65) ng/mL ,差异有统计学意义($t=16.579, P<0.001$)。

2.3 Logistic 回归分析结果 以单因素分析中差异有统计学意义的指标(高血压、心房颤动、发病至溶栓时间、梗死体积、入院时 NIHSS 评分、高密度脂蛋白、白细胞计数、同型半胱氨酸、血清 NSE)作为自变量,以溶栓后是否发生 HT 为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,梗死体积($OR=1.225, 95\%CI: 1.011\sim 1.485$)、心房颤动($OR=1.525, 95\%CI: 1.198\sim 1.941$)、入院时 NIHSS 评分($OR=2.143, 95\%CI: 1.140\sim 4.027$)及血清 NSE($OR=2.659, 95\%CI: 1.793\sim 3.943$)是 HT 发生的独立影响因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
梗死体积	0.203	0.098	4.291	0.038	1.225	1.011~1.485
心房颤动	0.422	0.123	11.771	0.001	1.525	1.198~1.941
入院时 NIHSS 评分	0.762	0.322	5.600	0.018	2.143	1.140~4.027
NSE	0.978	0.201	23.675	< 0.001	2.659	1.793~3.943
常数项	-0.609	0.199	9.365	0.002	—	—

注:—表示无数据。

2.4 血清 NSE 对 HT 的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 NSE 预测 HT 的截断值为 22.83 ng/mL ,灵敏度为 75.00%,特异度为 70.15%,曲线下面积(AUC)为 0.760($95\%CI: 0.707\sim 0.812$),见图 1。

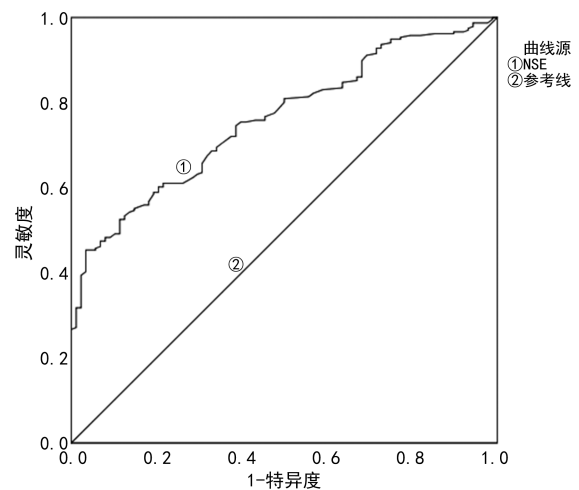


图 1 血清 NSE 预测 HT 的 ROC 曲线

3 讨论

病理研究显示,脑梗死发生后,梗死中心区域和健康组织之间的区域存在可逆性损伤,即缺血半暗带,而缺血半暗带仅存在于脑梗死 1~3 h 这一时间段,若脑组织长时间缺血或缺血严重,坏死病灶不断

扩大,缺血半暗带处的脑细胞亦会发生不可逆性损伤,影响患者神经功能,因而及早疏通堵塞血管、恢复血液灌注,对挽救缺血半暗带、改善患者生活质量具有重要作用^[11-12]。循证医学研究显示,应用 rt-PA 静脉溶栓具有便捷、创伤小及快速等特点,可激活纤溶酶原活性,溶解纤维蛋白和 D-二聚体,可在发挥局部溶栓功能的同时保护血管内皮细胞,但其也可能引起并发症,如 HT、血管再闭塞及再灌注脑损伤等,其中以 HT 最为常见且致死率较高^[13-14]。研究表明,HT 患者更易出现脑组织水肿、脑疝等并发症,加剧疾病对患者脑组织的损伤,因此及早预测 ACI 患者静脉溶栓后 HT 的发生,及时采取干预措施,对降低病死率、致残率,改善患者预后等具有重要意义^[15]。

本研究结果显示,高血压和心房颤动患者所占比例、发病至溶栓时间、梗死体积、入院时 NIHSS 评分、高密度脂蛋白、白细胞计数及同型半胱氨酸水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示,梗死体积、心房颤动、入院时 NIHSS 评分是 HT 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。大面积梗死病灶会挤压正常的毛细血管,在静脉溶栓治疗过程中侧支循环逐渐开放、脑水肿消退,但受损的毛细血管易出现破裂,诱发 HT,临床实践证实,若大脑中动脉供血区域约 30% 出现梗死,需要充分评估静脉溶栓的治疗指征,定期复查头颅影像学,以降低 HT 发生率^[16]。与无心房颤动的 ACI 患者相比,合并心房颤动的 ACI 患者更易出现 HT,心房颤动可促进附壁血栓的形成,而在特定情况下可能出现血栓脱落堵塞血管,增加 HT 的发生率。王恒阳等^[17]的研究表明,无心房颤动的脑卒中患者 HT 发生率为 5.05%,明显低于合并心房颤动的脑卒中患者(23.75%),与本研究结果类似。NIHSS 评分是评估患者神经功能的有效指标,评分越高,患者神经功能受损越严重,其与溶栓后颅内出血密切相关,且预测 HT 的价值较高。国外的 1 项荟萃分析显示,NIHSS 评分 < 4 分者 HT 发生率为 0.9%,而 NIHSS 评分 > 22 分者 HT 发生率提高至 6.8%,提示 NIHSS 评分升高是 HT 发生的危险因素^[18]。

血清 NSE 存在于神经细胞或内分泌细胞中,分布于脑组织、脊髓神经元的树突和轴突中,当出现 ACI、癫痫等情况时,细胞膜结构和血脑屏障均被破坏,NSE 即可从坏死神经细胞中释放,通过血脑屏障,从而使血清 NSE 水平升高,血清 NSE 的动态变化可间接反映血脑屏障通透性和脑组织损伤情况^[19]。研究发现,ACI 患者的血清 NSE 水平与神经功能评分和梗死体积呈正相关^[20],ACI 缺血核心区的神经元急剧释放 NSE,若脑组织缺血、缺氧无法得到有效控制,缺血半暗带区的神经元亦会坏死,并介导梗死灶周围

区的炎症反应,扩大梗死区域,进一步使 NSE 释放增加,形成恶性循环;而 HT 的发病机制与栓子迁移、闭塞血管再通及侧支循环建立有关,上述病理生理过程的发生又可加剧患者神经功能的损伤,提高血清 NSE 水平,因此血清 NSE 可作为预测 ACI 静脉溶栓后 HT 发生的有效指标,本研究结果也显示,血清 NSE 预测 HT 的 AUC 为 0.760,具有较高的临床价值。

针对本研究发现的影响 HT 发生的相关因素,临床需制订适宜的方案,首先需提高患者血糖和血压管理意识,控制血糖、血压波动对神经元的二次损伤;针对神经功能损伤严重者,临床需对症治疗,改善患者意识不清等情况;针对梗死体积超过正常脑组织的 1/3 者,应充分评估静脉溶栓的治疗指征,增加定期复查头颅影像学的频率,若出现二次梗死可及时进行相应治疗;临床需密切关注 ACI 患者血清 NSE 水平变化,适当降低其表达,以改善 ACI 患者短期预后。

综上所述,梗死体积、心房颤动、入院时 NIHSS 评分及血清 NSE 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的独立影响因素,且血清 NSE 水平可用于预测 HT 的发生情况,临床应根据影响因素积极制订干预措施,以降低 HT 的发生率,改善患者预后。

参考文献

- [1] JIN X, ZOU Y, ZHAI J, et al. Refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13): 103.
- [2] XU M, HE X Y, HUANG P. The Relationship between the mean platelet volume and carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6685740.
- [3] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.
- [4] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction [J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10): 1324-1327.
- [5] WU T, LI P, SUN D. Assessing the clinical efficacy of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(12): 7781-7786.
- [6] HUTCHINSON M L, BESLOW L A. Hemorrhagic transformation of arterial ischemic and venous stroke in children [J]. Pediatr Neurol, 2019, 95: 26-33.
- [7] ZHANG R, WU X, HU W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a meta-analysis [J]. Brain Behav, 2019, 9(9): e01382.
- [8] LIU X, JIN X, CHEN B, et al. Effects of kudiezi injection on serum inflammatory biomarkers in patients with acute

- cerebral infarction[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 7936736.
- [9] 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.
- [10] BOLARINWA O A. Sample size estimation for health and social science researchers: the principles and considerations for different study designs[J]. Niger Postgrad Med J, 2020, 27(2): 67-75.
- [11] LORENZANO S, ROST N S, KHAN M, et al. Early molecular oxidative stress biomarkers of ischemic penumbra in acute stroke [J]. Neurology, 2019, 93 (13): e1288-e1298.
- [12] THIRUGNANACHANDRAN T, MA H, SINGHAL S, et al. Refining the ischemic penumbra with topography [J]. Int J Stroke, 2018, 13(3): 277-284.
- [13] ALAKBARZADE V, O'KANE D, PEREIRA A C. Hypersensitivity reactions to recombinant tissue plasminogen activator[J]. Pract Neurol, 2020, 20(1): 75-79.
- [14] LEKOUBOU A, AWOUMOU J J, KENGNE A P. Incidence of seizure in stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2017, 12(9): 923-931.
- [15] SHI K, ZOU M, JIA D M, et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke[J]. Circ Res, 2021, 128(1): 62-75.
- [16] FEARON W F, DASH R. Index of microcirculatory resistance and infarct size[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(5): 849-851.
- [17] 王恒阳, 周鹏, 李剑, 等. 房颤与非房颤卒中影像学特征的分析[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2019, 25(6): 514-519.
- [18] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384 (9958): 1929-1935.
- [19] ZOU W, DENG Y, CHEN G, et al. Influence of butyphthalide combined with urinary kallikrein in ACI treatment on neuro-cytokines and vascular endothelial function and its clinical effect[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(1): 25-30.
- [20] KIM B J, KIM Y J, AHN S H, et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(9): 2437-2443.

(收稿日期: 2021-10-16 修回日期: 2022-02-15)

(上接第 1212 页)

- 撤机后的应用疗效和安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(12): 2881-2883.
- [10] 蒋欢欢, 金晨慈, 颜孙舜, 等. 老年人慢性阻塞性肺疾病稳定期维生素 D 结合蛋白基因多态性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(12): 1348-1352.
- [11] 范蓓蓉, 周慧君, 陈培服, 等. ICU 机械通气患者发生呼吸机相关性肺炎的影响因素与预后分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 519-522.
- [12] 江意春, 刘振密, 钟樟桂, 等. 机械通气患者早期呼气末膈肌厚度与预后的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(5): 534-537.
- [13] 薛洋, 徐培峰, 单玲, 等. 有创机械通气患儿呼吸评估与治疗进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 94-99.
- [14] 陈思行, 王亚冰, 王鸥, 等. 大剂量普通维生素 D 和活性维生素 D 治疗甲状旁腺功能减退症有效性和安全性的比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(10): 859-863.
- [15] 诸葛斯亮, 骆雪萍. 驱动压导向机械通气用于治疗急性呼吸窘迫综合征的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(21): 3360-3364.
- [16] 宋英, 黄利华, 吴娟, 等. 咳痰机对撤机拔管后咳嗽无力患者排痰效果的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(31): 2439-2444.
- [17] 杨晨, 刘瑜, 万文辉. 维生素 D 在脓毒症中的作用及机制[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(9): 1170-1173.
- [18] 赵浩天, 王华伟, 龙玲, 等. 重症患者撤机失败原因与处理[J]. 中国急救医学, 2019, 39(4): 393-397.
- [19] 莫必华, 刘艳秀, 黄政, 等. APACHE II 评分在重症肺炎病人撤机中的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(3): 317-319.
- [20] 赵永华, 靳立振, 于巧青, 等. 膈肌浅快呼吸指数在腹部脓毒症患者机械通气撤机中的预测价值研究[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(15): 1148-1153.
- [21] 李晓婕, 付明, 唐志新, 等. N 末端脑钠肽前体对非心源性危重患者预后判断的应用[J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(5): 371-373.
- [22] 冯辉, 陈兵, 田晶, 等. 膈肌相关浅快呼吸指数指导 ICU 患者撤离呼吸机的临床研究[J]. 中国急救医学, 2019, 39(1): 34-37.
- [23] 李承, 方芳. 维生素 D 与缺血性卒中的预防和治疗[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(3): 206-211.

(收稿日期: 2021-10-10 修回日期: 2022-02-11)