

• 专 论 •

阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的研究进展

张微微, 魏 微, 尹维民

北京军区总医院 神经内科, 北京 100700

摘 要: 随着脑卒中的死亡率跃居我国疾病的首位, 人们对脑卒中也越来越重视。抗凝治疗作为传统的治疗脑卒中的方法之一, 近几年得到了长足的发展。其中以一种新型的小分子直接凝血酶抑制剂阿加曲班作为代表。阿加曲班是一种小分子 *L*-精氨酸衍生物, 能够直接、快速、可逆地与凝血酶的催化活性中心相结合, 阻断凝血酶的各种效应, 从而发挥抗凝作用。其治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性已经被多国临床证明。本文就阿加曲班在急性缺血性脑卒中治疗中的应用做一综述。

关键词: 阿加曲班; 缺血性脑卒中; 直接凝血酶抑制剂

随着人们生活水平的提高和寿命的延长, 脑卒中 (stroke) 已经是成为威胁健康的主要疾病, 其死亡率已经跃居首位。由于该病具有高致死率和死亡率, 从而给社会和家庭带来了沉重的负担。急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 占全部脑卒中的 60%~80%。治疗缺血性脑卒中的方法有溶栓、抗凝、抗血小板、降纤、扩容和脑保护等治疗方法^[1], 其中溶栓治疗是目前最理想的治疗方法。但是由于治疗时间窗比较窄, 使其在临床上的应用受到很大的限制^[2]。现今, 抗栓和抗血小板治疗是治疗心脑血管疾病的基石。至 1916 年间接凝血酶抑制剂肝素被发现以来, 就广泛应用于各种抗凝治疗中^[3]。但是由于肝素的一些缺陷, 如肝素不能抑制与凝血块结合的凝血酶、容易被血小板因子 4 灭活、依赖于血浆的抗凝血酶 III 水平及会诱导严重的肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 等, 使其应用也受到很大限制^[4]。肝素的这些缺陷很大程度上推动了直接凝血酶抑制 (direct thrombin inhibitor, DTI) 的发展。阿加曲班 (argatroban) 就是一种新型的小分子 DTI。本文将就阿加曲班的作用机制及在治疗急性缺血性脑卒中的临床应用做一综述。

1 简介

阿加曲班是由日本三菱化学研究所冈本教授于 1970 年研发的一种 DTI^[5-6]。1990 年阿加曲班首先在日本被批准用于治疗慢性动脉闭塞症。之后, 1996 年阿加曲班在日本被批准用于治疗急性脑血栓形成和抗凝血酶缺乏患者血液透析的抗凝治疗。2000 年

阿加曲班在美国被批准用于 II 型 HIT 患者的血栓形成的预防和治疗。2002 年阿加曲班在美国批准用于具有 HIT 风险的患者进行 PCI 时的抗凝治疗。2005 年阿加曲班在我国被批准上市用于治疗急性脑血栓形成。这种在我国上市的国家二类新药叫作“达贝-阿加曲班注射液”, 由天津药物研究院药业有限责任公司独家生产上市, 被列入“十一五”国家高技术研究发展计划 (863) 项目。

凝血酶在血栓性疾病的发病中发挥着重要的作用。它可以促进血凝块的形成和稳定。凝血酶包含 3 个结合位点: 催化活性结合位点、与纤维蛋白结合位点和与底物结合位点。阿加曲班是一种化学合成的 *L*-精氨酸衍生物, 化学名为 (2*R*,4*R*)-4-甲基-1-[*N*²-(*R*,*S*)-3-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉磺酰基-*L*-精氨酸基]-2-哌啶羧酸一水合物, 相对分子质量为 527, 其结构式包含精氨酸、哌啶和喹啉 3 个结构, 见图 1。该结构成三脚架形状, 可以与凝血酶的催化活性部位呈立体性结合, 从而抑制凝血酶的活性^[7]。阿加曲班对人凝血酶抑制常数为 39 nmol/L, 但是对其他一些凝血酶的影响却比较小。在血液中有大约 54% 与血浆蛋白结合^[8]。在健康受试者中, 阿加曲班在通过静脉用药后 1~3 h 后可达到稳态血药浓度^[9]。它的半衰期 ($t_{1/2}$) 非常短, 为 39~51 min, 停药后短期内凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, aPTT) 或者活化凝血时间 (activated-clotting time, ACT) 即可恢复。阿加曲班是肝脏代谢药物, 且有 4 个代谢产物 (M1、M2、M3 和 M4), 但是其代谢产物活性都较低^[10]。所

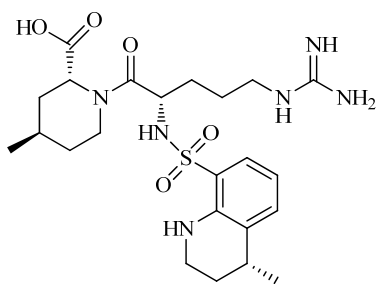
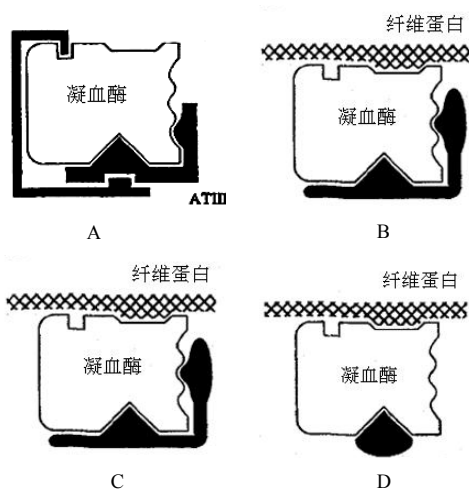


图 1 阿加曲班分子结构式

以, 年龄、性别和肾功能将不会影响阿加曲班的半衰期。使用阿加曲班后, 患者体内部分活化的 aPTT 和 ACT 的延长与阿加曲班成剂量相关性。在低剂量时可以使用 aPTT 监测其活性, 大剂量时则可以使用 ACT 进行监测。监测使用阿加曲班后, aPTT 控制在给药前 1.5~3.0 倍。阿加曲班不会干扰血小板功能, 不引起血小板下降, 不引起出血时间延长, 且具有良好的剂量耐受性。

从图 2 可以发现, 肝素与 DTI 对凝血酶的作用机制是不同的。并且可以看出, 阿加曲班与其他凝血酶相比, 具有以下优点: (1) 阿加曲班与凝血酶的活性中心结合是一个快速可逆的过程。(2) 由于阿加曲班的相对分子质量非常小, 所以它不仅能够抑制游离状态下的凝血酶, 还可以通过血栓栅栏深入血栓内部, 抑制与血凝块相结合的凝血酶^[11]。另外, 在一个体外实验中发现阿加曲班能有效地阻断已经形成 >3 h 的血凝块中的凝血酶^[12]; 在兔子动脉血栓模型中, 阿加曲班可以加强重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator,



A-肝素 B-水蛭素 C-水蛭肽 D-阿加曲班

图 2 直接凝血酶抑制剂和间接凝血酶抑制剂与凝血酶结合机制

rtPA) 溶栓治疗作用, 可延缓动脉阻塞的发生, 疗效优于肝素。该作用的机制可能是因为阿加曲班可以抑制凝血酶介导的血小板聚集; 在兔子冠状动脉血栓模型中, 在使用阿司匹林和溶栓的基础上, 阿加曲班可明显地增强治疗效果。静脉注射阿加曲班 1 h 后, 其作用可以维持 24 h^[13-14]; 此外, 阿加曲班还可以抑制凝血酶介导的内皮系统对内皮素-1 的释放; 抑制凝血酶介导的血管收缩等等^[15-16]。

2 临床应用研究

2.1 日本的临床研究资料

阿加曲班首先是在日本上市, 上市以来, 在日本获批了 3 个适应症, 其中之一就是用于治疗急性脑血栓形成, 并且上市 20 年来在日本进行了多次临床试验, 结果证明阿加曲班治疗急性脑血栓形成是有效和安全的。

1990 年在日本进行了一个多中心、随机、双盲、安慰剂对照的急性脑卒中临床试验。该项试验共有 52 个中心参与, 入组 119 名患者。入选标准为: 发病 5 d 内的血栓形成性卒中患者, 包括大动脉粥样硬化性脑卒中, 并且已被临床和实验室检查 (颅脑内 CT 扫描) 所证实; 排除包括出血性脑卒中、腔隙性梗死和怀疑是心源性栓塞的患者。将患者随机分为两组: 一组为阿加曲班治疗组。该组患者在前 48 h 内持续输注阿加曲班 60 mg/24 h, 随后 5 d 给予输注 2 次/d, 每次 10 mg。另一组为对照组。该组输注相同剂量的山梨醇。作为急性期的基础治疗, 两组患者在发病 7 d 内给予甘油 500 mL/d。试验在治疗 28 d 后对两组患者的总的恢复情况进行评价, 并且分别在治疗的第 1、3、7、14、28 天分别进行 JCS (Japan Coma Scale)、斯堪的纳维亚脑卒中量表 (scandinavian stroke scale, SSS)、日常生活能力量表 (ADL) 评分, 同时对患者的运动、感觉、视野、构音障碍、吞咽困难、失语、失认和意识水平进行评价。总体功能改善是指意识、运动和感觉、精神症状和一些日常生活能力。结果治疗 28 d 后, 阿加曲班组的总的功能改善要明显好于安慰剂对照组, 其改善率为 54.2%, 而对照组为 23.7%。发病 48 h 之内和之后, 阿加曲班组的功能改善率分别比对照组高出 44.1% ($P < 0.01$) 和 16% ($P = NS$)。虽然意识分级和主观精神状况的改善两组间没有显著性差异 ($P = NS$), 但是阿加曲班组的 ADL 评分和瘫痪肢体评分上要明显优于对照组 ($P < 0.01$, 图 3)。该次试验不良事件发生率低, 60 例接受阿加曲班治

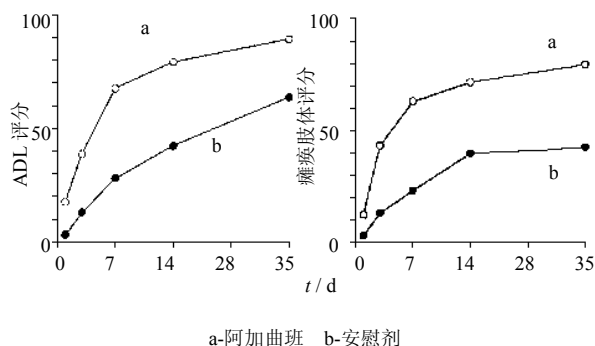


图3 阿加曲班治疗 AIS 患者的 ADL 和瘫痪肢体评分的改善情况

疗的患者只有 1 例发生脑出血, 59 例对照组中有 2 例发生脑出血, 这 3 例都是轻症状或无症状性出血。总之, 这个试验得出的结论是, 对于发病 48 h 内的血栓形成性脑卒中患者使用阿加曲班进行治疗是有效和安全的^[17]。

在阿加曲班日本上市的 5 年后, 日本专家对上市后的阿加曲班的安全性做了一个回顾性研究。该研究中包括使用了阿加曲班治疗了的急性脑血栓和慢性动脉闭塞症的患者各 3 800 例。对这些患者进行观察发现: 阿加曲班的主要副作用为出血并发症, 但是发生率极低。在卒中患者中只有 44 例发生了出血性脑梗死 (占 1.2%), 而在慢性动脉闭塞的患者没有这种情况。因此, 认为阿加曲班的安全性是可以接受的^[18]。在日本上市 20 年的安全有效的应用经验和临床证据充分地证明了阿加曲班具有出色安全性和有效性, 从而使阿加曲班成为日本脑卒中指南唯一推荐的急性期抗凝药物。

2.2 美国的临床研究资料

在美国和加拿大进行了一项有关阿加曲班治疗 AIS 的安全性研究 (ARGIS-1)。ARGIS-1 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验, 其主要评价两种不同剂量的阿加曲班治疗 AIS 患者的安全性。北美 42 个中心共募集了 171 名 AIS 患者 (发病在 12 h 以内), 美国国立卫生研究卒中量表 (NIHSS) 评分在 5~22 分。患者分为 3 组, 分别为安慰剂组 ($n=54$)、大剂量组 [$n=58$, 以 $3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 持续静点阿加曲班] 和小剂量组 [$n=58$, 以 $1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 持续静点阿加曲班]。分别调整 aPTT 至基础值的 2.25、1.75 倍。研究为期 5 d, 主要的并发症为 30 d 内的症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhages, SIH)。结果将病人的基本情况包括神经功能缺失

(NIHSS 平均评分为 9 分) 在内进行组间比较。大剂量组和小剂量组的 aPTT 值明显延长 ($P<0.0001$), 且在静点过程中使 aPTT 值达到目标范围内。SIH 的发生率组间比较差异无显著性 (大剂量组 5.1%, 小剂量组 3.4%, 安慰剂组 0%; $P\geq 0.61$), 其中 3 例发生在阿加曲班静点过程中, 2 例发生在停止治疗后 7 d 以上。无症状性颅内出血 (7 例), 组间差异也无显著性 ($P>0.18$)。严重的系统性出血 (无) 及 90 d 后的存活率 (13.4%) 的比较也无明显的组间差异 ($P>0.05$)。以上研究结果表明, 阿加曲班是安全的^[19]。

2.3 国内 II 临床试验

在天津医科大学总医院的牵头下, 展开了阿加曲班的 II 期临床试验。该试验是个多中心、随机、双盲、双模拟、阳性药对照研究, 主要研究了阿加曲班治疗 AIS 的有效性和安全性。试验观察了 48 例 AIS 患者, 随机分为阿加曲班组和奥扎格雷钠组。所有患者 NIHSS 评分为 7~22 分, 排除腔隙性梗死患者。阿加曲班组开始 2d, 6 支 (60 mg), 适当稀释后, 24 h 持续静脉滴注。之后 5 d, 每日 2 次, 每次 1 支 (10 mg), 适当稀释后, 以 3 h 静脉滴注, 共用药 7 d。奥扎格雷钠组 160 mg/d, 每天两次, 每次 80 mg, 以 500 mL 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液溶解, 静脉滴注, 连续 14 d。主要评估 28 d 后改良爱丁堡-斯堪的那维亚卒中量表 (MESSS), 次要目标为 ADL 评分。结果阿加曲班组患者治疗后第 14 天和第 28 天的 MESSS 评分明显低于治疗前 ($P<0.05$, 0.01)。阿加曲班组的次要疗效指标 ADL 评分明显低于治疗前 ($P<0.01$), 而奥扎格雷钠组的 ADL 指标与治疗前相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结果显示, 治疗急性缺血性脑卒中患者两组的疗效均较好, 阿加曲班组疗效优于奥扎格雷钠组。患者治疗后, 未出现严重出血反应, 无 1 例不良事件而停药。因此国产阿加曲班注射液对治疗急性缺血性脑卒中疗效肯定, 无明显不良反应, 是治疗急性缺血性脑卒中安全、有效地药物^[20]。

2.4 国内 IV 期临床试验

2006 年 5 月—2007 年 12 月, 由北京军区总医院为组长单位, 联合 19 家医院展开了阿加曲班治疗 AIS 安全性和有效性的多中心、随机、开放性临床研究。选取 132 例发病时间小于 48 h 的急性缺血性卒中患者, 开始两天 24 h 静脉持续滴注阿加曲班 60 mg, 之后 5 d, 每天 2 次, 早晚各 1 次, 每次 10 mg

滴注。观察 7 d 后, 进行 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表 (mRS) 评分, 同时做实验室检查并观察不良事件的发生率。结果与治疗之前比较, 治疗后患者 NIHSS 评分明显降低 (7.52 ± 3.893 vs 5.11 ± 6.204), 提示临床功能明显改善; mRS 评分 ≤ 2 的比率明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中相应的血常规、尿常规、血生化、血压、心率、体温等指标未发生改变。未发现出血性脑卒中和脑出血等严重药物不良反应, 仅出现一过性血尿、血红蛋白降低、恶心等不良反应, 治疗过程中, 均自行缓解。提示阿加曲班可以改善 AIS 患者的预后及生活质量, 并具有较高的安全性^[21]。

2.5 其他临床试验研究

沈庆煜等^[22]通过初步试验发现阿加曲班治疗椎基底动脉供血不足患者疗效显著, 具体试验为: 选取 44 例椎基底动脉供血不足患者, 分为阿加曲班组 (23 例) 和低分子右旋糖苷加复方丹参注射液对照组 (21 例), 观察临床疗效及治疗前后彩色多普勒超声检测椎动脉血流参数的改变。结果治疗组痊愈 14 例 (61%), 对照组痊愈 4 例 (19%), 两组间差异有显著性 ($P < 0.05$), 治疗组总有效率 (100%) 显著高于对照组 (76%); 治疗组中治疗后椎动脉各血流参数较治疗前明显改善 ($P < 0.05$), 且两组治疗后相比, 治疗组各参数均明显较对照组改善 ($P < 0.05$)。结果显示, 应用阿加曲班治疗椎基底动脉供血不足患者疗效显著。

2009 年张淑峰等^[23]发现使用阿加曲班联合血栓通和奥扎格雷钠治疗进展性脑梗死患者取得了良好的疗效。具体试验为选取 150 例符合第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准的进展性脑梗死患者, 均颅内 CT 扫描, 随机分为治疗组 (80 例) 和对照组 (70 例)。两组均用血栓通+奥扎格雷钠静脉滴注, 每天 1 次, 15 d, 辅以对症治疗。治疗组用阿加曲班 60 mg, 适当稀释后, 持续 24 h, 滴注 2 d。之后 5 d 改用每天 2 次, 早晚各一次, 每次 10 mg。7 d 一个疗程。观察治疗前和治疗后的 7、14、21 d 神经功能缺损程度评分 (NDS) 1 次。结果治疗组痊愈 18 例, 显效 37 例, 进步 20 例, 无变化 4 例, 恶化 1 例; 对照组分别为 10、18、28、9、5 例。治疗组总有效率为 93.75%, 对照组为 80%, 两组间差异有显著性 ($P < 0.05$); 治疗组显效绿 68.77%, 对照组 40%, 两组间差异有显著性 ($P < 0.01$)。治疗组的不良反应仅出现皮下注射部位紫癜

3 例、心悸 2 例、皮疹 1 例, 停用后消失, 未见其他不良反应。通过以上两个试验可以看出, 阿加曲班对 AIS 中的一些治疗比较困难的进展性卒中及后循环梗死患者的疗效显著。

2012 年赵智江等^[24]研究认为, 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有临床疗效, 发病 24 h 内不同时间应用对临床疗效无影响。在该研究中, 选取了发病在 24 h 之内的急性缺血性脑卒中患者 80 例。诊断标准按照全国第四届脑血管病学术会议通过的诊断标准。根据患者应用阿加曲班时间的不同, 分为两组, A 组 28 例, 发病 6~12 h 应用阿加曲班, B 组 52 例, 发病 13~24 h 应用阿加曲班, 2 组年龄、性别及各危险因素具有可比性。两组给药方法一致, 发病 48 h 内, 初始给药, 每 4 h 给药 10 mg, 持续泵入, 以 0.9% NaCl 100 mL 稀释。第 3 天改为 1 次/12 h, 每次 10 mg, 3 h 静脉输入, 2 次/d, 连续 5 d, 总治疗时间为 7 d。所有患者治疗后 NIHSS 评分 (5.39 ± 4.68) 分, 比治疗前 (7.28 ± 5.19) 分明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组治疗前 NIHSS 评分 (8.96 ± 6.03) 分, 治疗后为 (6.79 ± 5.45) 分; B 组治疗前 NIHSS 评分 (6.37 ± 4.47) 分, 治疗后为 (4.63 ± 4.06) 分, 2 组治疗后比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者应用阿加曲班治疗后 6、24 h 动态监测 aPTT, aPTT 均明显延长, 但均小于 80 s。80 例患者无 1 例发生出血。本研究患者在 24 h 内的不同时间段应用阿加曲班, 2 组治疗后 NIHSS 评分无明显差异, 说明 2 组临床疗效无明显差异, 这表明阿加曲班的应用时间窗是宽广的。

3 展望

目前关于抗凝治疗的 Meta 分析显示, 抗凝治疗能降低缺血性脑卒中的复发率、降低肺栓塞和深静脉血栓形成发生率, 然而被症状性颅内出血增加所抵消, 但多数结论是以肝素类为基础所得出来。现今阿加曲班作为一种新型的抗凝药物, 具有其独特的作用机制。并于 2010 年写入《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》, 在“指南”中写到: “凝血酶抑制剂, 如阿加曲班, 与肝素相比具有直接抑制血块中的凝血酶、起效较快、作用时间短、出血倾向小、无免疫源性等潜在优点。一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示症状性颅内出血无显著性增高, 提示安全”。另外在经过了多年的临床试验后, 国内众多专家达成了一个共识就是: 阿加曲班适用于发病 48 h 内的缺血性脑卒中急性期患者, 尤其是

已经明确的动脉夹层和早期进展性急性缺血性脑卒中,后循环缺血不适宜溶栓治疗的,动脉源性脑卒中,短暂性脑缺血发作,心房颤动和心房黏液瘤患者^[25]。阿加曲班从一开始的用于治疗慢性动脉闭塞症到后来用于治疗急性缺血性脑卒中、血液净化中的抗凝治疗和 HIT/HITTS 患者的预防和治疗,其治疗的有效性和安全性得到了诸多国内外试验和实践的证实。基于阿加曲班的药理作用机制及其优点,可以联想到在不久的将来阿加曲班将会得到更加广泛应用,如用于心肌缺血性相关疾病、深静脉血栓的预防和治疗、外科和介入的抗凝等等。但是,阿加曲班的相关研究还有许多不足的地方,需要以后进行更多的试验来阐明,但是相信阿加曲班一定会有一个美好的前景。

参考文献

- [1] 裴玉友. 缺血性脑卒中的药物治疗 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(4): 305-306.
- [2] 徐会爱, 孟秀梅. 急性缺血性脑卒中的治疗进展 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(21): 2151-2153.
- [3] McLean J. The thromboplastic action of cephalin [J]. *Am J Physiol*, 1916, 41: 250-257.
- [4] Hirsh J, Raschke R, Warkentin T E, *et al.* Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety [J]. *Chest*, 1995, 108: 258S-275S.
- [5] Okamoto S, Hijikata A. Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereostructure of its hydrophobic carboxamide portion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, 101: 440-446.
- [6] Okamoto S, Hijikata-Okun O A. Synthetic selective inhibitors of thrombin [J]. *Methods Enzymol*, 1993, 222: 328-340.
- [7] Bush L R. Argatroban, a selective, potent thrombin inhibitor [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 1991, 9: 247-263.
- [8] Tatsuno J, Komatsu T, Iida S. Pharmacokinetic studies of argatroban (MD-805): Protein binding and blood cell binding [J]. *Jpn Pharmacol Ther*, 1986, 14(Suppl 5): 243-249.
- [9] Swan S K, Hursting M J. Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20: 757-770.
- [10] Ahmad S, Ahsan A. Simultaneous monitoring of argatroban and its major metabolite using an HPLC method: Potential clinical applications [J]. *Clin Appl Thromb/Hemost*, 1999, 5: 252-258.
- [11] Jeanine M. Walenga. An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32(Suppl 3): 9-14.
- [12] Hantgan R R, Jerome E G, Hursting M J. No effect of clot age or thrombolysis on argatroban's inhibition of thrombin [J]. *Blood*, 1998, 92: 2064-2074.
- [13] Hursting M J, Joffrion J L, Brooks R L, *et al.* Effect of renal function on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban (a direct thrombin inhibitor) [J]. *Blood*, 1996, 88(Suppl 1): 167a.
- [14] Hursting M J, Becker J C, Joffrion J L, *et al.* Effect of hepatic function on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban [J]. *Thromb Haemost*, 1997(suppl): 493-494.
- [15] Maruyama S. Synthetic anticoagulant [J]. *Jpn J Clin Hematol*, 1990, 31: 776-781.
- [16] Nakamura K, Hatano Y, Mori K. Thrombin-induced vasoconstriction in isolated cerebral arteries and the influence of a synthetic thrombin inhibitor [J]. *Thromb Res*, 1985, 40: 715-720.
- [17] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. *Semin Thromb Haemost*, 1997, 23: 531-534.
- [18] Hidenobu I. Development of argatroban as an anticoagulant and antithrombin agent in Japan [J]. *Pathophysiol Thromb Haemost*, 2002, 32(Suppl 3): 23-28.
- [19] LaMonte M P, Nash M L, Wang D Z, *et al.* Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study [J]. *Stroke*, 2004, 35: 1677-1682.
- [20] 朱晓东, 王景华, 程 焱. 阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究 [J]. 天津医药, 2006, 34: 376-378.
- [21] 赵秀欣, 张微微, 魏亚洲. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 820-822.
- [22] 沈庆煜, 肖颂华, 叶剑虹, 等. 阿加曲班治疗椎基底动脉供血不足的疗效观察 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2007, 12(1): 29-30.
- [23] 张淑峰, 李海霞, 许 莹. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2009, 6(3): 77.
- [24] 赵智江, 张微微, 赵秀欣, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效及应用时机的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(2): 181-182.
- [25] 张微微. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的应用建议 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 785-788.