

阿加曲班联合低分子肝素对次大面积肺栓塞患者影像学指标及血清 *D*-二聚体和内皮素-1 水平的影响

李 坤, 武辉林

河南省人民医院 血管外科, 河南大学人民医院 血管外科, 河南 郑州 450003

摘要:目的 探讨阿加曲班联合低分子肝素对次大面积肺动脉栓塞患者影像学指标及血清 *D*-二聚体和内皮素-1 (ET-1) 水平的影响。方法 本研究为回顾性研究, 选取2019年1月—2020年12月河南省人民医院收治的68例次大面积肺动脉栓塞患者为研究对象, 根据治疗方法分为对照组 ($n=34$) 和观察组 ($n=34$)。在常规治疗的基础上, 对照组患者 *sc* 低分子肝素钠 5 000 IU/次, 12 h 给药 1 次。观察组在给予低分子肝素钠的基础上给予阿加曲班注射液, 起始 60 mg 阿加曲班加入生理盐水注射液稀释至 50 mL, 持续 48 h 静脉泵入, 后予 10 mg 阿加曲班加入生理盐水注射液稀释至 30 mL, 持续 3 h 静脉泵入, 2 次/d, 两组均连续治疗 2 周。比较两组治疗前后的影像学指标变化, 测定治疗前后两组患者血清 *D*-二聚体和 ET-1 水平, 观察两组患者治疗期间出血不良事件的发生情况。结果 与治疗前比较, 治疗 2 周后两组患者影像学结果测定的阻塞指数 (OI) 和灌注指数均 (PI) 较明显下降 ($P<0.05$), 观察组患者 OI 和 PI 较对照组下降的更为明显 ($P<0.05$); 治疗 7 d 后, 两组患者血清 *D*-二聚体和 ET-1 水平较治疗前明显下降 ($P<0.05$), 且观察组较对照组在治疗后降低的更为明显 ($P<0.05$)。两组治疗期间出血不良事件的发生率比较无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 阿加曲班联合低分子肝素治疗次大面积肺动脉栓塞能加强抗凝疗效, 促进血栓溶解, 保护肺动脉血管内皮功能, 改善预后。

关键词: 阿加曲班; 低分子肝素; 肺动脉栓塞; *D*-二聚体; 内皮素-1

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2114-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.010

Effects of argatroban combined with low molecular weight heparin on imaging indexes and serum *D*-dimer and endothelin-1 levels in patients with sub large area pulmonary embolism

LI Kun, WU Huilin

Department of Vascular Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Henan University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the effects of argatroban combined with low molecular weight heparin on imaging indexes and serum *D*-dimer and endothelin-1 (ET-1) levels in patients with sub large area pulmonary embolism. **Methods** Totally 68 patients with massive pulmonary embolism treated in Henan Provincial People's Hospital from January 2019 to December 2020 were retrospectively selected as the research object. They were divided into control group ($n=34$) and observation group ($n=34$) according to the treatment method. On the basis of routine treatment, patients in the control group were subcutaneously injected with 5 000 IU of low molecular weight heparin sodium once every 12 h. Patients in the observation group were given Argatroban Injection on the basis of low molecular weight heparin sodium. Initially, 60 mg argatroban was diluted to 50 mL with normal saline injection for 48 h, and then 10 mg argatroban was diluted to 30 mL with normal saline injection for three hours, twice a day. Patients in both groups were treated for two weeks. The changes of imaging indexes before and after treatment were compared between the two groups, the levels of serum *D*-dimer and ET-1 were measured before and after treatment, and the incidence of adverse bleeding events during treatment was observed. **Results** Compared with before treatment, the obstruction index (OI) and perfusion index (PI) in the two groups decreased significantly after 2 weeks of treatment ($P<0.05$), and the OI and PI in the observation group decreased more significantly than that in the control group ($P<0.05$). After seven days of treatment, the levels of serum *D*-dimer and ET-1 in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels in the observation group were

收稿日期: 2021-07-05

第一作者: 李 坤(1980—),男,博士,副主任医师,研究方向为血管外科疾病的治疗和相关药物研究。E-mail: xinmei1331@163.com

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of bleeding adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with low molecular weight heparin can enhance the anticoagulant effect, promote thrombolysis, protect pulmonary artery endothelium and improve the prognosis.

Key words: agatroban; low molecular weight heparin; pulmonary embolism; D-dimer; ET-1

急性肺动脉栓塞(APE)是一种急性和潜在致命性疾病,在欧美国家,肺动脉栓塞成为心血管疾病第3大最常见死亡原因,每年有症状的肺动脉栓塞患者大约有50万^[1]。最近指南根据患者临床表现和严重程度将肺动脉栓塞分为大面积肺动脉栓塞(MPE)和次大面积肺动脉栓塞(sMPE),MPE患者死亡率高达60%。虽然sMPE没有血流动力学不稳定,如缺乏有效的治疗,sMPE患者的30 d死亡率仍在15%~20%。抗凝治疗是肺动脉栓塞的主要治疗手段,尤其对于sMPE,有效的抗凝治疗能够有效地改善症状,而目前传统的抗凝剂有其自身的缺点,逐渐被新型抗凝剂所替代^[2-3]。肝素类传统抗凝剂可引起凝血-止血系统紊乱,而且其抗凝时需要抗凝血酶III作为辅助因子,能诱发血小板减少症。由于其相对分子质量大,仅对血液中的凝血酶有拮抗作用,而对血栓内的活性凝血酶束手无策,很难发挥局部抗凝作用^[4]。目前临床最常用的抗凝剂低分子肝素与肝素相比,有更强的抗血栓作用,较弱的抗凝作用,减少了出血风险^[5]。阿加曲班作为一种新型凝血酶抑制剂,能够同时灭活血液循环和血栓内的凝血酶,不仅具有明显的直接的抗凝作用,还有辅助溶栓的作用,并且无免疫原性,能够有效地解决传统抗凝剂的应用缺陷,在血栓栓塞性血管疾病中具有广泛的应用^[4,6]。阿加曲班联合低分子肝素能明显提高抗凝效果,且不增加出血并发症的发生^[7]。本研究应用阿加曲班联合低分子肝素治疗sMPE,观察患者高凝状态和临床症状的改变,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,选取2019年1月—2020年12月河南省人民医院收治并行肺动脉血管CT检查(CTPA)确诊为急性肺动脉栓塞的所有患者87例,男性45例,女性42例,年龄为48~76岁,平均年龄(64.1 ± 12.7)岁,发病至入院时间为8~60 h,平均(29.6 ± 15.8)h,按照美国APE诊疗指南进行严重程度分级^[2]:MPE患者主要表现为血流动力学不稳定和全身低血压;sMPE患者并没有低血压等表现,主要表现为呼吸困难、心动过速等,实验室检查或

心电图等检查显示右心室过负荷,明显的血气分析异常等。87例患者中,符合MPE诊断的患者为19例,最终未列入本研究对象范畴,符合sMPE分级的68例APE患者纳入本研究。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)CTPA符合肺栓塞的影像学表现,临床表现符合sMPE分级标准^[2];(2)临床资料完整,患者同意本研究并签署知情同意书;(3)入组前无抗凝药物使用史,无使用影响凝血、纤溶的药物。

1.2.2 排除标准 (1)合并冠心病、房颤和心肌梗死等心功能疾病者;(2)存在慢性阻塞性肺病、肝功能不全、糖尿病等慢性疾病者;(3)存在抗凝禁忌者;(4)合并严重血液疾病、凝血功能障碍者;(5)合并恶性肿瘤疾病者。

1.3 治疗方法

所有sMPE患者入院后持续心电监护和中心静脉压(CVP)监测,面罩吸氧。所有患者入院后均给予排痰,改善呼吸功能药物治疗。对照组患者sc低分子肝素钠(齐鲁制药有限公司,国药准字H20030429,规格0.4 mL:5 000 IU,批号20190103),5 000 IU/次,12 h给药1次。观察组在给予低分子肝素钠的基础上给予阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字H20050918,规格20 mL:10 mg,批号1901010)进行治疗,起始60 mg阿加曲班加入生理盐水注射液稀释至50 mL,持续48 h静脉泵入,后予10 mg阿加曲班加入生理盐水注射液稀释至30 mL,持续3 h静脉泵入,2次/d,两组均连续治疗2周。

1.4 观察指标

1.4.1 影像学指标 患者经过2周的治疗后复查CTPA。专业的影像学技师根据Miller文献描述的方法^[8]分析患者治疗前后的CTPA资料,测定肺动脉的堵塞指数(obstruction index, OI)及灌注指数(perfusion index, PI)的变化。

1.4.2 D-二聚体水平变化 所有患者入院后及治疗第3、7天均采集外周静脉血,离心分离血清。采用免疫比浊法测定血清D-二聚体水平。按照D-二聚体测定试剂盒(美国Instrumentation Laboratory公司)说明书进行实验操作。

1.4.3 血管内皮功能检测 血清内皮素-1(ET-1)水平反映血管内皮功能,采用酶联免疫吸附法测定血清ET-1水平,实验严格按照试剂盒(美国 GBI 生物技术有限公司)说明书进行操作。

1.4.4 出血不良事件 记录两组患者住院期间的出血不良事件发生率,出血不良事件包括皮下血肿、鼻出血、牙龈出血、上消化道出血、尿路出血等异常出血情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布资料,采用配对样本 t 检验分析数据;计数资料采用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

在 68 例符合 sMPE 诊断的患者中,根据治疗方法将患者分为对照组与观察组。对照组 34 例,其中男 16 例,女 18 例,年龄 48~73 岁,平均(63.8±11.6)岁,发病至入院时间为 12~54 h,平均(29.2±14.3)h;观察组 34 例,其中男 18 例,女 16 例,年龄 51~72 岁,平均(62.4±9.8)岁,发病至入院时间为 10~48 h,平均(26.8±12.5)h。两组患者合并症,临床表现等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 影像学结果评价

根据 CTPA 结果分析显示对照组和观察组术前 OI 和 PI 差异无统计学意义($P>0.05$)。经过积极的 2 周抗凝治疗,两组患者的 OI 和 PI 值均较术前明显下降($P<0.05$)。观察组患者的 OI 和 PI 值较对照组下降更明显,两组治疗后的 OI 和 PI 值差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后堵塞指数和灌注指数的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of obstruction index and perfusion index in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	OI		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	34	12.12±6.24	8.72±4.83*	10.92±6.65	7.38±4.62*
观察	34	11.85±4.62	5.51±3.17**	11.54±5.78	4.72±3.67**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组血清 D-二聚体和 ET-1 水平的变化

两组患者治疗前的血清 D-二聚体和 ET-1 水平无明显差异($P>0.05$)。药物治疗后分别在第 3 天和第 7 天检测血清 D-二聚体和 ET-1 水平。对照组在治疗第 7 天后血清 D-二聚体和 ET-1 水平较治疗前有明显的下降($P<0.05$),而治疗后第 3 天与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组在治疗第 3 天就开始出现 D-二聚体和 ET-1 水平的明显下降($P<0.05$),经过积极的 1 周抗凝治疗,观察组患者的血清 D-二聚体和 ET-1 水平较对照组下降更为明显,两组治疗后的 D-二聚体和 ET-1 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 出血不良事件比较

两组患者在治疗期间出血不良事件发生率见表 3。观察组出血不良事件的例数多于对照组,但两组出血不良事件总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

肺动脉栓塞是由内源性或外源性栓子阻塞肺动脉系统引起肺循环障碍的临床病理生理综合征,

表 2 两组患者治疗前后血清 D-二聚体和 ET-1 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of serum D-dimer and ET-1 levels in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)			ET-1/(ng·L ⁻¹)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照	34	5.53±2.33	3.42±1.05	1.68±1.37*	6.38±1.93	4.22±1.16	2.06±0.94*
观察	34	5.78±1.88	1.77±1.21**	0.85±0.15**	5.88±2.13	3.29±1.04*	0.62±0.15**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; # $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者出血不良事件发生情况

Table 3 Incidence of adverse bleeding events in two groups

组别	n/例	皮下血肿/例	鼻出血/例	牙龈出血/例	上消化道出血/例	尿路出血/例	总发生率/%
对照	34	2	1	1	0	1	14.7
观察	34	4	0	1	2	1	23.5

造成血流动力学紊乱和右心功能不全。肺动脉栓塞的生理病理过程涉及到血管活性剂在机体内的释放,如来自血小板的5-羟色胺、凝血酶、组胺等,这些物质促使肺动脉缺氧性的血管收缩,血管阻力增加、肺泡通气过度,引起反射性的支气管痉挛,肺水肿等病理变化的发生,继而出现右心室扩张和右心功能不全,导致患者较高的死亡率^[9]。抗凝治疗和系统溶栓治疗是肺动脉栓塞的主要治疗手段。目前指南推荐对于所有怀疑肺动脉栓塞的患者应立即给予抗凝治疗。尽管静脉内溶栓仍然是治疗严重肺动脉栓塞的金标准,但是对于sMPE患者进行全身溶栓治疗仍有很多的争议,并不能降低肺动脉栓塞患者的死亡率。最近的欧洲指南对于中、低危组患者,不建议常规行溶栓治疗^[3]。对血流动力学稳定的sMPE患者进行肝素类药物抗凝治疗,主要是为了防止继发的血栓形成,并促使内生的纤维蛋白溶解和纤维蛋白原分解促使血栓逐渐的溶解^[2-3]。

血栓形成的过程打破了体内凝血系统的平衡,多数凝血因子被酶解激活最终产生凝血酶。凝血酶促使纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体,并在凝血因子的作用下最终形成交联的纤维蛋白^[10]。纤维蛋白形成的网状结构网罗血细胞形成血栓后激活纤溶系统,纤维蛋白经纤溶酶水解产生大量的降解产物D片段,两个D片段交联就形成了D-二聚体。因此D-二聚体水平的变化是体内高凝状态和纤溶亢进的反应,是血栓形成的敏感指标。多项研究表明D-二聚体水平与肺动脉栓塞的严重程度呈正相关。高水平的D-二聚体表明肺动脉栓塞患者出现血流动力学紊乱和右心功能不全的可能性更高,预测其具有更高的严重程度^[10]。随着肺动脉中血栓负荷的下降和积极的药物治疗,D-二聚体水平也会明显的下降。ET-1是血管活性物质中最强的内源性血管收缩因子,尤其对肺血管具有较强的收缩能力。前期研究发现肺栓塞后伴有ET-1的明显升高^[11]。肺栓塞后,肺动脉血管内皮细胞出现损伤发生内皮细胞功能障碍,释放大血管收缩性物质ET-1,调节肺循环的阻力。ET-1同时能够激活血小板,促进肺动脉血管微血栓的形成,加重肺动脉高压和右心室负荷^[11]。

目前临床中最为常见的抗凝剂为低分子肝素。低分子肝素通过结合抗凝血酶Ⅲ形成复合物,能够抑制凝血因子Xa和Ⅱa从而发挥抗凝作用。低分子肝素与普通肝素相比具有更强的抗血栓效果,较弱

的抗凝血效果,大大降低了出血的风险,具有作用持久、生物利用度高、皮下注射吸收好和出血风险小等优点。但是低分子肝素作为传统的肝素类抗凝剂仍需要辅助因子抗凝血酶Ⅲ才能发挥作用,并能够诱发血小板减少症,甚至可能造成严重的出血事件^[12]。皮下注射低分子肝素时还会导致一部分患者在注射部位出现明显瘀斑和疼痛。

阿加曲班作为一种近些年合成的新型凝血酶抑制剂,具有起效快、作用时间短、无免疫原性、出血风险小等优点。阿加曲班是一种合成的小分子左旋精氨酸衍生物,属于直接凝血酶抑制剂,具有高选择性,在体内通过与凝血酶催化位点进行选择性可逆性结合,直接灭活凝血酶活性,抑制纤维蛋白的生成和血小板的聚集,比起传统肝素类的抗凝药物,阿加曲班具有更直接的抗凝作用^[12]。阿加曲班是低相对分子质量合成物,除了能够直接在血栓环境下快速灭活凝血酶外,也能够有效的灭活与纤维蛋白结合的凝血酶,明显改善机体高凝状态。大相对分子质量的肝素类抗凝剂仅仅能够拮抗血液循环中的凝血酶,而对于与纤维蛋白结合的凝血酶没有拮抗作用。阿加曲班能够进入血栓内部,灭活网罗在纤维蛋白血栓中的凝血酶,具有抗栓作用^[6,12]。阿加曲班能够使血栓更易于接受纤溶酶的作用,并可抑制凝血酶介导的血管收缩,从而增强溶栓药物作用,促进血栓溶解,起着辅助溶栓的作用^[6]。阿加曲班的抗血栓作用并不依赖于抗凝血酶Ⅲ辅助因子,在抑制凝血酶的同时无免疫原性,不会出现抗体形成,也不会与低分子肝素诱导的抗体发生作用。阿加曲班在正常的使用剂量下,不会影响血小板的生成和功能,同时能抑制凝血酶诱导的血小板聚集反应,对于活化的血小板释放纤溶系统抑制产物也有明显阻断作用。同时阿加曲班通过肝脏代谢,并经过胆汁和粪便排泄,不受年龄和肾功能影响,具有较好的稳定性和较小的个体差异性^[13-14]。

阿加曲班联合低分子肝素能够有效的提高抗凝效果,并不会增加出血并发症的发生率,临床应用时具有较高的安全性^[7]。阿加曲班能够有效抗凝,控制血栓,减轻症状,能够弥补低分子肝素的不足和缺陷,联合使用能够提高和增强抗凝疗效^[7,14]。前期研究还发现阿加曲班能够减轻血栓引起的炎症反应,保护血管内皮功能^[15]。本研究发现通过阿加曲班联合低分子肝素积极的抗凝治疗,能够有效的控制血栓。治疗前后肺动脉OI和PI明显改善,表

明肺动脉血栓获得有效的清除。进一步研究发现观察组的D-二聚体水平在治疗后第3天开始出现明显下降,而对照组在一周后才出现D-二聚体水平的降低,这表明阿加曲班联合低分子肝素比起单纯的低分子肝素抗凝能够在短时间内降低D-二聚体水平,增强了抗凝作用和机体血栓清除能力,改善了临床疗效。本研究再次证实阿加曲班联合低分子肝素在提高抗凝和抗栓的同时,起到明显保护肺动脉血管内皮功能的作用,对于防止后期可能出现的肺动脉高压和右心功能不全具有重要的意义。

本研究结果表明,阿加曲班联合低分子肝素用于治疗sMPE具有良好的疗效,能够有效全身抗凝,迅速促使肺动脉血栓的清除,保护肺动脉内皮功能,从而提高远期预后。但本研究样本量较小,阿加曲班联合低分子肝素治疗肺动脉栓塞的疗效以及内在机制需要更大样本和更多基础研究来证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Latacz P, Simka M, Brzegowy P, et al. Treatment of high- and intermediate-risk pulmonary embolism using the AngioJet percutaneous mechanical thrombectomy system in patients with contraindications for thrombolytic treatment-a pilot study [J]. Videosurg Miniinv, 2018, 13(2): 233-242.
- [2] Jaff M R, McMurtry M S, Archer S L, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2011, 123(16): 1788-1830.
- [3] Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Respir J, 2019, 54(3): 1901647.
- [4] Al-Sadawi M, Haddadin M, Capric V, et al. Argatroban-refractory, heparin-induced thrombocytopenia after coronary intervention with radial artery occlusion [J]. Am J Med Case Rep, 2019, 7(9): 184-190.
- [5] 刘晋仙, 李玮涛, 张在忠, 等. 低分子肝素药理学机制及适应证研究进展 [J]. 药学研究, 2015, 34(7): 420-421, 424.
Liu J X, Li W T, Zhang Z Z, et al. Research progress on pharmacological mechanism of LMWH and its clinical indications [J]. J Pharm Res, 2015, 34(7): 420-421, 424.
- [6] 冯湧. 新一代抗凝血药阿加曲班的临床应用进展 [J]. 医药信息, 2018, 31(2): 43-45.
Feng Y. Progress in clinical application of the new generation anticoagulant argatroban [J]. Med Inform, 2018, 31(2): 43-45.
- [7] 许玉良. 阿加曲班联合低分子肝素在血液净化治疗中的应用效果研究 [J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(11): 23-25.
Xu Y L. The Effect of argatroban combined with low molecular heparin in the treatment of blood purification [J]. Chin J Ration Drug Use, 2017, 14(11): 23-25.
- [8] Chechi T, Vecchio S, Spaziani G, et al. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism [J]. Catheter Cardio InteA, 2009, 73: 506-513.
- [9] Dimitris S, Dimitris K, Konstantinos K, et al. AngioJet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: A retrospective data analysis [J]. J Endovasc Ther, 2005, 12: 206-214.
- [10] Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, et al. D-Dimer predicts disease severity but not long-term prognosis in acute pulmonary embolism [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 1076029619863495.
- [11] 缪冉, 张萌, 陶新曹, 等. 急性肺血栓栓塞症的生物学标志物 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(36): 2815-2817.
Miu R, Zhang M, Tao X C, et al. Biological markers of acute pulmonary thromboembolism [J]. Nation Med J China, 2017, 97(36): 2815-2817.
- [12] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: Observational nationwide study in Japan [J]. Stroke, 2016, 47(2): 471-476.
- [13] Park J S, Park S S, Koh E J, et al. Treatment for patients with acute ischemic stroke presenting beyond six hours of ischemic symptom onset: Effectiveness of intravenous direct thrombin inhibitor, argatroban [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2010, 47(4): 258-264.
- [14] Nishi R, Mano T, Kobayashi Y, et al. Argatroban, aspirin, and clopidogrel combination therapy for acute penetrating artery infarction: A pilot study [J]. Brain Nerve, 2016, 68(2): 181-189.
- [15] 包蕾. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效及对患者血管内皮功能的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(5): 603-605.
Bao L. Efficacy of argatroban combined with aspirin in treatment of acute cerebral infarction [J]. Shanxi Med J, 2021, 50(5): 603-605.

[责任编辑 刘东博]