

阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床研究

孙凯¹, 王棚², 王漫², 栗虹焱², 武红², 解衍龙², 张萍^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120

摘要: **目的** 观察阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月天津市中医药研究院附属医院针灸病房收治的 120 例穿支动脉病变型进展性脑梗死患者, 根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 60 例, 剔除脱落病例 ($n=9$) 后剩余对照组 56 例, 治疗组 55 例。对照组口服阿司匹林肠溶片, 100 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注阿加曲班注射液, 60 mg/d 适当输液稀释, 持续静脉滴注 48 h; 后减量至 20 mg/d, 2 次/d, 静脉滴注 12 d。两组均治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数、血浆脂蛋白磷脂酶 A₂ (LP-PLA₂)、D-二聚体 (D-dimer) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT)。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 81.82%, 显著高于对照组的 62.50% ($P<0.05$)。治疗后, 两组 NIHSS 评分显著下降, Barthel 指数较显著升高 ($P<0.05$), 其中治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, Barthel 指数显著高于对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组 LP-PLA₂、D-dimer 显著降低, APTT 显著延长 ($P<0.05$), 其中治疗组治疗后 LP-PLA₂、D-dimer 显著低于对照组, APTT 显著长于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死具有良好的疗效, 可改善患者的神经功能和血液高凝状态, 提高患者的生活能力, 且安全性高。

关键词: 阿加曲班注射液; 阿司匹林肠溶片; 进展性脑梗死; 穿支动脉病变; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 血浆脂蛋白磷脂酶 A₂; D-二聚体

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)03-0576-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.024

Clinical study of argatroban combined with aspirin in treatment of progressive cerebral infarction with perforator artery lesions

SUN Kai¹, WANG Xu², WANG Man², SU Hong-yi², WU Hong², XIE Yan-long², ZHANG Ping²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Tianjin 300120, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of argatroban combined with aspirin in treatment of progressive cerebral infarction caused by perforator artery lesions. **Methods** A total of 120 patients with progressive cerebral infarction with perforating artery lesions treated in the acupuncture ward of Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital from January 2018 to December 2020 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into control group and treatment group, with 60 cases in each group. After removing the detached cases ($n=9$), there were 56 cases in the control group and 55 cases in the treatment group. Patients in the control group were *po* administered with Aspirin Enteric-coated Tablets, 100 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 60 mg/d was diluted with appropriate infusion and continued intravenous infusion for 48 h. Then the dosage was reduced to 20 mg/d, twice daily, and intravenous infusion was given for 12 d. Both groups were treated for 14 d. The clinical efficacy of the two groups were observed, and the scores of national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index, plasma lipoprotein phospholipase A₂ (LP-PLA₂), D-dimer and activated partial thrombin time (APTT) were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 81.82%, significantly higher than that of control group 62.50% ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-12-17

作者简介: 孙凯, 彝族, 研究方向为脑血管病及糖尿病并发症的治疗。E-mail: 2710768624@qq.com

*通信作者: 张萍, 主任医师, 研究方向为脑血管病及糖尿病并发症的治疗。E-mail: T1303432000@163.com

After treatment, NIHSS score was significantly decreased, but Barthel index was significantly increased in both groups ($P < 0.05$). NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group, but Barthel index was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, LP-PLA₂ and D-Dimer in the two groups were significantly decreased, while APTT was significantly increased ($P < 0.05$). LP-PLA₂ and D-Dimer in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but APTT was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Agaltreban combined with aspirin has good efficacy in treatment of progressive cerebral infarction with perforator artery lesions, and can improve patients' neurological function and blood hypercoagulability, and improve their living ability with high safety.

Key words: Argatroban Injection; Aspirin Enteric-coated Tablets; progressive cerebral infarction; perforator artery lesions; NIHSS score; LP-PLA₂; D-Dimer

进展性脑梗死是 Gautier^[1]在 1985 年提出的概念,目前一般指急性脑梗死发病后一段时间窗内出现的以进行性运动功能缺失为主的早期神经功能恶化^[2]。1989 年 Caplan^[3]提出了分支动脉粥样硬化病的概念,之后 Gao 等^[4]在其基础上完善了分支动脉粥样硬化病的理论体系,在 2011 年中国缺血性卒中亚型中提出了穿支动脉病变这一亚型。目前进展性脑梗死的治疗方法主要参照急性脑梗死,包括溶栓、抗血小板、抗凝、神经保护等,尚未有明确的诊疗指南^[5-7]。阿加曲班是一种新型的凝血酶抑制剂,具有起效较快、作用时间短、出血倾向小等特点,近年来逐步应用于进展性脑梗死的治疗^[5, 8]。阿司匹林是目前循证医学证据最充分、效果最明确的抗血小板药物,国内最新指南推荐可尽早应用于急性脑梗死的治疗,因此阿司匹林也被广泛应用于进展性脑梗死的治疗^[5, 9]。本研究观察阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床疗效、对神经功能和凝血状态的影响以及用药的安全性,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月天津市中医药研究院附属医院针灸病房收治的穿支动脉病变型进展性脑梗死患者为对象进行研究。本研究共纳入 120 例患者,其中男性 71 例,女性 49 例;年龄 40~74 岁,平均年龄为 (60.46 ± 7.13) 岁;发病至入院时间 2.33~6.08 d,平均发病至入院时间为 (3.91 ± 0.70) d。合并症为糖尿病 87 例,高血压病 69 例,高脂血症 81 例;梗死部位为基底节区 45 例、内囊 16 例、丘脑 27 例、脑桥 23 例;责任血管为前循环穿支动脉 61 例、后循环穿支动脉 50 例。

纳入标准:(1)符合急性脑梗死诊断^[5];(2)磁共振弥散加权成像和磁共振血管成像和(或)计

算机断层扫描血管造影支持穿支动脉病变型脑梗死诊断^[10];(3)符合中国缺血性卒中亚型中穿支动脉病变的诊断^[4];(4)临床症状、体征与影像学显示新发病灶一致;(5)年龄 40~75 岁,病程 48 h~7 d;(6)病程内患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加 2 分及以上,其中运动功能评分增加 ≥ 1 分^[11];(7)签订知情同意书。

排除标准:(1)既往脑出血病史;(2)影像检查示存在多发脑梗死、分水岭梗死或皮层梗死;(3)其他明确病因引起的脑梗死,如心源性脑栓塞、免疫或感染性血管炎等;(4)脑梗死病因不明;(5)伴有严重脏器功能异常;(6)既往精神疾病史;(7)对本研究所使用药物过敏。

剔除标准:(1)数据资料不全、各种原因研究中退出或不合作;(2)治疗过程中出现药物过敏或严重不良反应而终止用药。

1.2 药物

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产;规格 20 mL:10 mg,产品批号 1804031、1811097、2001004;阿司匹林肠溶片由拜耳医药保健有限公司生产,规格 100 mg;产品批号 BJ41273、BJ45137、BJ51884。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将纳入患者分为对照组和治疗组,每组各 60 例。研究期间 9 例患者因中途出院而脱落,其中对照组 4 例,治疗组 5 例。剔除脱落病例后,对照组 56 例,男 32 例、女 24 例;年龄为 (60.02 ± 7.12) 岁;发病至入院的平均时间为 (3.91 ± 0.69) d;首诊时 NIHSS 评分为 (9.63 ± 2.04) ;合并症为糖尿病 47 例,高血压病 36 例,高脂血症 38 例;梗死部位为基底节区 23 例、内囊 7 例、丘脑 15 例、脑桥 11 例;责任血管为前循环穿支动脉 30 例、后循环穿支动脉 26 例。治疗组 55 例,

男 33 例、女 22 例；年龄为 (62.00 ± 6.75) 岁；发病至入院的平均时间为 (3.89 ± 0.73) d；首诊时 NIHSS 评分为 (9.75 ± 2.11) ；合并症为糖尿病 40 例，高血压病 33 例，高脂血症 43 例；梗死部位为基底节区 22 例、内囊 9 例、丘脑 12 例、脑桥 12 例；责任血管为前循环穿支动脉 31 例、后循环穿支动脉 24 例。两组年龄、性别、首诊时 NIHSS 评分、合并症、梗死部位、责任血管等资料比较差异均无统计学意义，具有可比性。

两组均给予控制血压、稳定血糖、调脂等基础治疗。对照组口服阿司匹林肠溶片，100 mg/次，1 次/d。治疗组在对照组的治療基础上静脉滴注阿加曲班注射液，60 mg/d 适当输液稀释，持续静脉滴注 48 h；后减量至 20 mg/d，2 次/d，静脉滴注 12 d。两组均治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[12]

基本痊愈：NIHSS 评分降低 $>90\%$ ，病残程度为 0 级；显著进步：NIHSS 评分降低 $>45\%$ 且 $\leq 90\%$ ，病残程度为 1~3 级；进步：NIHSS 评分降低 $>18\%$ 且 $\leq 45\%$ ，病残程度在 3 级以上；无效：NIHSS 评分降低 $\leq 18\%$ 。

总有效率 = (基本痊愈例数 + 显著进步例数 + 进步例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 NIHSS 评分 本量表涵盖意识水平、凝视、语言等 11 个项目的评分，总分为 42 分，评分越高表示神经功能缺损越重。

1.5.2 Barthel 指数 本量表涵盖进食、洗澡、修饰

等 10 个项目的评分，总分为 100 分，评分越高表示日常生活能力越佳。

1.5.3 理化指标 治疗前后清晨嘱患者空腹接受静脉取血，采用全自动上转发光免疫分析仪[型号：UPT6800，热景（廊坊）生物技术有限公司]分析血样，检测血浆脂蛋白磷脂酶 A₂ (LP-PLA₂)；采用全自动凝血分析仪（型号：CS-5100，日本希森美康株式会社）分析血样，检测 D-二聚体 (D-dimer) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT)。

1.6 不良反应观察

治疗期间严密观察患者有无出血事件和过敏反应等不良反应，并监测便常规、尿常规、肝肾功能。

1.7 统计学方法

运用 SPSS 20.0 统计软件进行分析，用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，采用配对样本 t 检验进行组内前后比较；采用独立样本 t 检验进行组间比较，若不符合正态分布，则采用秩和检验进行组间比较；采用 χ^2 检验比较组间计数资料。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后，治疗组患者总有效率是 81.82%，显著高于对照组的 62.50%，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分和 Barthel 指数比较

治疗后，两组 NIHSS 评分显著下降，Barthel 指数较显著提高 ($P < 0.05$)，其中治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组，Barthel 指数显著高于对照组，两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	56	0	16	19	21	62.50
治疗	55	2	26	17	10	81.82*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组脑梗死 NIHSS 评分、Barthel 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores and Barthel indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	56	16.11 $\pm$ 5.40	11.07 $\pm$ 4.62*	38.32 $\pm$ 9.85	51.34 $\pm$ 12.07*
治疗	55	16.07 $\pm$ 5.75	7.58 $\pm$ 2.07*▲	36.95 $\pm$ 9.42	57.96 $\pm$ 6.57*▲

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 两组脑梗死观察指标比较

治疗后, 两组 LP-PLA₂、D-dimer 显著降低, APTT 显著延长 ($P < 0.05$), 其中治疗组治疗后

LP-PLA₂、D-dimer 显著低于对照组, APTT 显著长于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组脑梗死观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LP-PLA ₂ /(ng·mL ⁻¹)	D-dimer/(mg·L ⁻¹)	APTT/s
对照	56	治疗前	218.52 ± 17.14	2.63 ± 0.25	24.96 ± 3.40
		治疗后	173.32 ± 14.03*	1.06 ± 0.27*	30.84 ± 2.99*
治疗	55	治疗前	223.76 ± 24.20	2.74 ± 0.44	24.55 ± 3.24
		治疗后	163.55 ± 11.50*▲	0.83 ± 0.28*▲	33.07 ± 3.36*▲

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

2.4 两组不良反应比较

治疗期间治疗组出现 1 例皮下瘀斑, 对照组出现 2 例牙龈出血, 其余患者均未出现过敏、脑出血、泌尿道或消化道出血、肝肾功能异常等严重不良反应。治疗组不良反应发生率为 1.82%, 对照组为 3.57%, 两组间比较差异无统计学意义。

3 讨论

在国内, 进展性脑梗死在急性脑梗死患者中占 26%~43%, 急性脑梗死的病因中分支动脉粥样硬化病约占 15%, 由此可推测穿支动脉病变型进展性脑梗死在急性脑梗死中的占比不高, 但其病情进行性加重, 相关研究较少, 诊治尚未形成共识, 在临床诊疗中仍不可忽视^[13-14]。穿支动脉病变型进展性脑梗死的主要病理改变一般认为是动脉粥样硬化和脂质透明样变性造成穿支动脉口狭窄或闭塞^[4]。脑穿支动脉分为浅穿支动脉和深穿支动脉, 分布于前循环和后循环, 主要供应基底节、内囊、丘脑、脑桥等^[15]。由于穿支动脉呈直角从其主干动脉发出, 且管径明显变细, 而主干动脉管径粗、血流量大、血流速度快、压力高, 这种解剖特征造成的血流动力学变化更易损伤穿支动脉的血管内皮, 促进动脉粥样硬化的形成, 从而增加发生缺血事件的概率^[10]。进展性脑梗死的发病机制目前尚未完全阐明, 有研究认为颅内压升高造成侧支血管的灌注压力下降, 侧支血流量减少, 引起脑血流量的进一步减少, 导致卒中的进展^[16]; 也有研究认为持续的血栓栓塞或再栓塞扩大缺血区可加重闭塞事件^[17]。还有研究认为急性脑梗死发生后凝血功能继发性改变, 产生氧化应激, 损伤血管, 造成局部渗血或血肿, 加重症状^[18]; 此外还有其他观点认为脑水肿、

炎症反应等可能与进展性脑梗死的发生相关^[19]。

血栓形成和血小板活化是脑梗死发病机制的核心, 因此抗血小板和抗凝治疗在进展性脑梗死的治疗中有着重要作用^[20]。有研究发现, 传统的抗凝药低分子肝素可诱导血小板减少, 在脑梗死早期使用可增加 14 d 内的出血风险^[21-22]。阿加曲班可以选择性地与凝血酶结合, 从而灭活凝血酶的活性, 进而抑制由凝血酶催化、诱导的血小板聚集反应, 改善脑部微循环, 并且这种结合是完全可逆的, 因此阿加曲班的出血倾向较小^[8, 23-24]。国外一项随机多中心试验通过对脑梗死患者运用阿加曲班联合重组组织纤溶酶原激活剂治疗, 发现低剂量或高剂量的阿加曲班都未增加症状性脑出血的风险, 其安全性较好^[25]。阿司匹林可直接抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成, 抑制血小板黏附聚集活性, 减轻血液高凝状态, 从而达到抗血栓形成的作用^[26]。中国急性卒中试验 (Chinese Acute Stroke Trial, CAST) 通过随机双盲对照试验发现应用阿司匹林后急性脑梗死患者早期病死率和复发率均有下降, 目前国内已有大量研究表明阿司匹林可以改善脑梗死患者的认知神经功能, 因此阿司匹林在进展性脑梗死的治疗中仍很关键^[27-28]。

LP-PLA₂ 是一种磷脂酶, 其催化形成的炎症反应参与了动脉粥样硬化斑块活动的各个阶段, 与脑卒中的进展密切相关^[29-30]; D-Dimer 是纤维蛋白降解的产物, 沉积于血管壁, 可损伤血管内膜, 促进动脉粥样硬化、血小板黏附和聚集, 造成血液的高凝状态^[31]。APTT 反映内源凝血途径, APTT 缩短表示机体凝血功能增强^[32]。本研究中治疗组 LP-PLA₂、D-dimer 与 APTT 较对照组均有较明显的

改善,说明阿加曲班与阿司匹林联合用药可以有效减轻患者的高凝状态,改善血液内环境。

本研究采用阿加曲班联合阿司匹林对比阿司匹林对穿支动脉病变型进展性脑梗死患者进行治疗,结果显示阿加曲班联合阿司匹林能够有效改善患者的神经缺损症状和血液高凝状态,提高患者的日常生活能力。同时相对于对照组,治疗组出血等不良事件的发生率并未增加。阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死具有良好的疗效,且未增加出血风险,安全性佳。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gautier J C. Stroke-in-progression [J]. *Stroke*, 1985, 16(4): 729-733.
- [2] 杨磊, 胡文立. 应该规范进展性卒中的定义 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(4): 292-293.
- [3] Caplan L R. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept [J]. *Neurology*, 1989, 39(9): 1246-1250.
- [4] Gao S, Wang Y J, Xu A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.
- [5] 彭斌, 吴波. 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.
- [6] 房文菊, 龚亮, 谢春明. 进展性卒中的临床诊疗进展 [J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(1): 72-74.
- [7] 黄莺, 李莉. 进展性缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018, 40(2): 201-205.
- [8] 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会, 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(9): 946-953.
- [9] Kim J T, Park M S, Choi K H, et al. Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 128-34.
- [10] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(5): 508-514.
- [11] Li H, Dai Y, Wu H, et al. Predictors of early neurologic deterioration in acute pontine infarction [J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 637-640.
- [12] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [13] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DL-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: A randomized controlled STROBE study [J]. *Med (Baltimore)*, 2017, 96(30): e725.
- [14] Men X J, Wu A M, Zhang B J, et al. Leukoaraiosis and NIHSS score help to differentiate subtypes of intracranial branch atheromatous disease in Southern Han Chinese patients with stroke [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(10): 1727-1733.
- [15] 杜万良. 穿支动脉闭塞性脑梗死亟待解决的问题 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(9): 873-875.
- [16] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: A systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1): 87-94.
- [17] Weimar C, Mieck T, Buchthal J, et al. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62: 393-397.
- [18] Kim J M, Bae J H, Park K Y, et al. Incidence and mechanism of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy [J]. *Neurology*, 2019, 266(3): 609-615.
- [19] 景黎君, 杨静尘, 杨伟民. 进展性缺血性脑卒中研究现状 [J]. *华西医学*, 2020, 35(6): 646-651.
- [20] Harshfield E L, Sims M C, Traylor M, et al. The role of haematological traits in risk of ischaemic stroke and its subtypes [J]. *Brain*, 2020, 143(1): 210-221.
- [21] 雷迁, 陈雷. 肝素/血小板因子 4 抗体与肝素诱导的血小板减少症 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2008(2): 457-460.
- [22] Ye Y, Zhou W, Cheng W, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of treatment of acute ischemic stroke with low-molecular-weight heparin: Meta-Analysis of 19 randomized controlled trials [J]. *World Neurosurg*, 2020, 141: e26-e41.
- [23] Berekashvili K, Soomro J, Shen L, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (artss-IA study) [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2018, 27(12): 3647-3651.
- [24] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [25] Barreto A D, Ford G A, Shen L, et al. Randomized, multicenter trial of artss-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [26] 抗血小板治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013(3): 183-194.

- [27] CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) collaborative group [J] Lancet, 1997, 349(9066): 1641-1649.
- [28] 朱新华, 王恰如. 阿司匹林治疗脑出血后急性脑梗死的利弊与展望 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8(12): 1213-1216.
- [29] 王磊, 储照虎. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血性卒中 [J]. 国际脑血管病杂志, 2009, 17: 463.
- [30] 祝孔辉, 李浩, 常建军. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和微栓子信号对脑卒中患者近期预后不良的预测价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(19): 1695-1702.
- [31] 李丽. 血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平与进展性卒中关系的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(2): 167-170.
- [32] 宋欣, 蒋丽萍, 李林萌, 等. 血浆 APTT、FIB、D-二聚体和 hs-CRP 检测在脑梗死患者中的临床意义 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(3): 65-67.

[责任编辑 金玉洁]