

阿加曲班联合阿司匹林治疗高危非致残性缺血性脑血管病的前瞻性临床研究

张红, 李霞, 金雪红, 姚潇涵, 方丽君, 裴少芳*

南京医科大学附属苏州医院, 苏州市立医院北区 神经内科, 江苏 苏州 215008

摘要: 目的 探讨阿加曲班联合阿司匹林治疗高危非致残性缺血性脑血管病 (HR-NICE) 的有效性及安全性。方法 前瞻性纳入2019年1月—2020年12月苏州市立医院北区收治的248例HR-NICE患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者随机分为联合组 ($n=123$) 及双抗组 ($n=125$)。联合组患者采用阿加曲班注射液静脉滴注 (前48 h每日60 mg连续静脉滴注, 后5 d每日20 mg分2次静脉滴注, 共7 d) 联合口服阿司匹林肠溶片100 mg/d治疗。双抗组采用阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷片 (氯吡格雷首剂300 mg, 后阿司匹林100 mg/d+氯吡格雷75 mg/d, 共7 d)。比较两组7 d卒中复发进展率, 治疗24 h、7 d的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分变化, 90 d的良好预后情况以及出血事件的发生率。结果 治疗后, 联合组和双抗组的卒中进展发生率分别为8.94%和13.60%, 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗7 d后, 两组的NIHSS评分较治疗前均显著降低 ($P<0.05$), 但两组治疗7 d后的总有效率、NIHSS评分及90 d良好预后比例差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组均无出血事件发生。结论 阿加曲班联合阿司匹林治疗HR-NICE安全、有效, 效果与双抗治疗相当。

关键词: 阿加曲班; 阿司匹林; 氯吡格雷; 高危非致残性缺血性脑血管病

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2097-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.007

Prospective clinical study of argatroban combined with aspirin in the treatment of high-risk non disabling ischemic cerebrovascular disease

ZHANG Hong, LI Xia, JIN Xuehong, YAO Xiaohan, FANG Lijun, PEI Shaofang

Department of Neurology, North district of Suzhou Municipal Hospital, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215008, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of argatroban combined with aspirin in the treatment of high-risk non disabling ischemic cerebrovascular disease (HR-NICE). **Methods** Totally 248 patients with HR-NICE treated in the North District of Suzhou Municipal Hospital from January 2019 to December 2020 were prospectively included as the research object. The patients were randomly divided into combined group ($n = 123$) and double antibody group ($n = 125$) by random number table method. Patients in the combined group were treated with intravenous infusion of Argatroban Injection (60 mg daily for the first 48 h, 20 mg daily for two times for the next five days, a total of seven days) combined with oral Aspirin Enteric Coated Tablets 100 mg/d. The double antibody group was treated with aspirin combined with Clopidogrel Bisulfate Tablets (the first dose of clopidogrel was 300 mg, the second dose of aspirin was 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d, a total of seven days). The recurrence and progression rate of stroke at seven days, the changes of NIHSS score at 24 h and seven days, the good prognosis at 90 days and the incidence of bleeding events were compared between the two groups. **Results** After treatment, the incidence of stroke progression in the combined group and the double antibody group were 8.94% and 13.60% respectively. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After seven days of treatment, the NIHSS score of the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the total effective rate, NIHSS score and the proportion of good prognosis at 90 days between the two groups ($P > 0.05$). There were no bleeding events in both groups. **Conclusion** Argatroban

收稿日期: 2021-07-29

基金项目: 江苏省干部保健课题(BJ18011)

第一作者: 张红(1989—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经内科脑血管病的诊治。E-mail: zh19902@sina.com

*通信作者: 裴少芳 E-mail: psf325@163.com

combined with aspirin is safe and effective in the treatment of HR-NICE, but the effect is not better than double antibody treatment.

Key words: agatrobant; aspirin; clopidogrel; high risk non disabling ischemic cerebrovascular disease

高危非致残性缺血性脑血管事件(high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events, HR-NICE)主要包括轻型卒中和高危短暂性脑缺血发作^[1],在发病早期不稳定,经常复发或进展为致残性卒中。在首次发病后的90 d内,10%~20%患者再发或进展为致残性卒中^[1-3],且这些事件中约90%发生在前3周,尤其是最初的2 d内^[1],因此对HR-NICE患者进行早期干预(尤其是48 h内)很重要。目前针对性的治疗方法包括溶栓、双抗血小板聚集、抗凝等^[1]。由于狭窄的时间窗限制,仅有少部分患者能够接受溶栓治疗。双抗加强了抗血小板聚集作用,能抑制白色血栓形成,但对红色血栓没有作用。抗凝治疗存在争议,传统抗凝药如低分子肝素、华法林等,其有效性多被出血风险所抵消。阿加曲班是一种选择性凝血酶抑制剂的抗凝药,其安全性已得到多项研究证实^[4-6],可在发病48 h内的缺血性卒中患者中使用。抗凝联合抗血小板,如阿加曲班联合阿司匹林理论上既能控制白色血栓的形成又能抑制红色血栓的发展,但其效果是否优于双抗尚不明确。本研究为前瞻性、随机、对照研究,旨在探讨与双抗治疗相比,阿加曲班联合阿司匹林治疗HR-NICE患者的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年1月—2020年12月苏州市立医院北区收治的248例HR-NICE患者作为研究对象,其中男性167例,女性81例;年龄34~89岁,平均(66.39±11.33)岁;发病到入院时间为2~48 h,平均(18.01±13.16)h。本研究已获得苏州市立医院医学伦理委员会批准(KL901121)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)年龄≥18岁,性别不限。(2)发病时间在48 h内,并且能够在48 h内接受药物治疗。(3)以下3类人群:高危短暂性脑缺血发作(TIA, ABCD2评分≥4分);轻型缺血性卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≤5分];症状迅速缓解,未遗留残疾的缺血性脑血管事件,或已知颅内或颅外血管狭窄≥50%的患者;(4)患者及家属知情同意并愿意接受阿加曲班治疗。

排除标准:(1)NIHSS评分>5分的缺血性卒中患者;(2)有严重心、肝、肾、血液疾病患者及出血倾向患者;(3)合并其他颅内病变,如动脉瘤、血管畸形、脑寄生虫、脑炎、脑积水、脑外伤后遗症;(4)过敏体质;(5)孕妇、哺乳期妇女;(6)有恶性肿瘤或颅内肿瘤者或合并严重感染者。

1.3 研究方法

1.3.1 随机方法 采用随机数字表法进行随机,研究人员和患者均知晓治疗方案,研究流程见图1。

1.3.2 治疗方法 联合组患者采用阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,规格20 mL:10 mg,国药准字H20050918,生产批号1811094、1901012、1904048、1909097、2001003、2004033、2006080)静脉滴注,前48 h每日60 mg连续静脉滴注,后5 d每日20 mg分2次静脉滴注,共7 d。同时联合口服阿司匹林肠溶片(北京拜耳医药保健有限公司,国药准字J20171021,规格100 mg/片,批号BJ48240)100 mg/d,共7 d。双抗组采用阿司匹林肠溶片联合硫酸氢氯吡格雷片(乐普药业股份有限公司,国药准字H20123116,规格75 mg/片,批号B191003A2),氯吡格雷首剂300 mg,后阿司匹林100 mg/d+氯吡格雷75 mg/d,共7 d。7 d后两组患者根据病情个体化选择方案。

1.4 评价指标

1.4.1 卒中复发进展 卒中复发进展定义为新出现局灶性神经功能缺损症状,或已存在的局灶性神经功能缺损症状出现恶化,且以上两种情况不能用非缺血病因所解释(如出血、感染、卒风、肿瘤、严重代谢疾病或神经系统退行性疾病等)。因进展性卒中定义目前国内外尚未统一,本研究采用的标准为NIHSS评分增加2分及以上或者肌力评分增加1分及以上且持续时间超过24 h^[7-8]。若卒中复发进展后,加用了其他的抗栓治疗方法(如使用替罗非班、低分子肝素或双抗组加用阿加曲班等),仍按照入组时的组别采用意向性分析法进行分析。

1.4.2 临床疗效评定 分别于治疗前、治疗后24 h及7 d采用NIHSS量表评价神经功能缺损症状。治愈:NIHSS改善大于90%以上且改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)为0级;显效:NIHSS评分改善46%~90%且mRS评分1~3级,有效:NIHSS评分改善18%~45%,无效:NIHSS评分

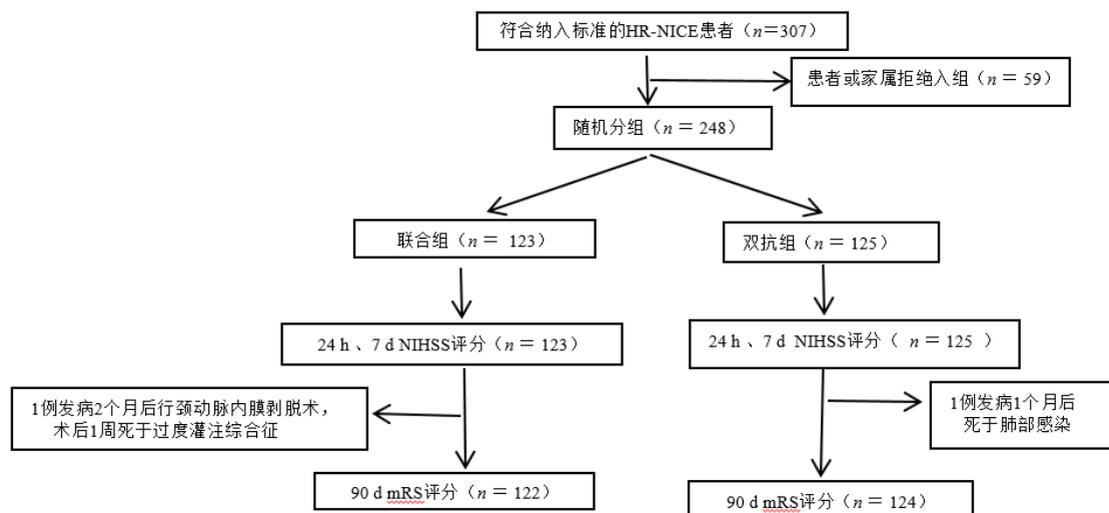


图1 研究流程图

Fig. 1 Research flow chart

改善小于18%或加重^[5, 9]。

总有效率=(治愈+显著+有效)例数/总例数

1.4.3 mRS量表评分 采用mRS量表(通过门诊或电话随访)评估治疗后90 d的神经功能恢复情况, mRS评分0~2分为预后良好, 3~5分为预后不良。

1.4.4 安全性评价 采用出血性事件发生率(包括症状性或非症状性颅内出血、消化道出血及皮肤黏膜出血等)来评估安全性。

1.5 统计学方法

采用IBM SPSS 23.0统计软件进行数据统计分析。以Kolmogorov-Smirnov方法检验计量资料是否符合正态分布, 正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用成组 t 检验。非正态分布的资料以中位数及四分位间距 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验, 治疗前后比较采用两个相关样本Wilcoxon秩和检验。计数资料以百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

前瞻性纳入248例患者, 采用随机数字表法分为联合组及双抗组, 其中联合组123例, 双抗组125例。两组患者年龄、性别及高血压、糖尿病等卒中危险因素、入院血压水平、入院时NIHSS评分、发病到入院时间、梗死部位分布等一般资料相比无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。见表1。

2.2 7 d内卒中复发进展情况比较

在入院后的7 d内, 两组无卒中复发, 联合组共

表1 两组患者基线临床资料比较

Table 1 Comparison of baseline clinical data between two groups

基线资料	联合组 (n=123)	双抗组 (n=125)
年龄/岁	67.75±10.49	65.06±11.99
男/例(%)	80(65.04)	87(69.6)
高血压病/例(%)	102(82.93)	96(76.8)
糖尿病/例(%)	57(43.09)	40(32)
吸烟/例(%)	57(46.34)	55(44)
收缩压/mmHg(1 mmHg=133Pa)	152.79±31.72	157.37±23.62
舒张压/mmHg	86.43±14.29	88.19±15.21
入院时NIHSS评分	3(2, 4)	2(1, 3)
发病到入院时间/h	18(6, 35)	16(8, 22)
TIA/例	4	6
卒中分布/例		
前循环	83	86
后循环	36	37
前后循环	4	2

有11例卒中进展, 发生率8.94%; 双抗组共有17例患者卒中进展, 发生率13.60%; 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表2。

2.3 两组疗效比较

治疗7 d后, 联合组总有效率为82.1%, 双抗组总有效率为78.4%; 两组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表3。

表2 两组7 d内卒中复发进展情况比较

Table 2 Comparison of stroke recurrence and progress between two groups within seven days

组别	n/例	总进展/例	前循环进展/例	后循环进展/例	卒中进展发生率/%
双抗	125	17	14	3	13.60
联合	123	11	8	3	8.94

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison of treatment efficiency between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
双抗	125	28	37	33	27	78.4
联合	123	29	41	31	22	82.1

2.4 两组用药前后NIHSS评分比较

联合组有11例进展加重,其中有4例加用氯吡格雷,2例换用替罗非班抗血小板聚集。双抗组7 d内有17例患者进展,其中5例联合使用阿加曲班,另3例临时加用拜阿司匹林0.2 g口服。上述病例采用意向性分析。两组患者治疗7 d后NIHSS评分均较入院时下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但治疗7 d后NIHSS评分差值组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组NIHSS评分比较

Table 4 Comparison of NIHSS scores between two groups

组别	n/例	NIHSS评分[$M(Q_{25}, Q_{75})$]		
		入院时	治疗24 h	治疗7 d
双抗	125	2(1,3)	2(1,3)	2(1,2.5)*
联合	123	3(2,4)	3(2,4)	2(1,3)*

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.5 两组治疗后90 d mRS评分比较

联合组有1例合并颈动脉重度狭窄患者于发病2个月后行颈动脉内膜剥脱术,术后1周死于过度灌注综合征;双抗组有1例进展性卒中患者发病1个月后死于肺部感染。两组90 d mRS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

2.6 两组出血事件比较

两组患者在住院期间均无出血事件发生,包括颅内及消化道等重要脏器。

3 讨论

本研究选择临床常见的不稳定脑血管事件HR-

表5 两组90 d mRS评分比较

Table 5 Comparison of mRS scores between two groups after 90 days

组别	n/例	总的良好预后/例	前循环良好预后/例	后循环良好预后/例
双抗	124	117	84	33
联合	122	118	82	36

NICE患者作为研究对象,采用阿加曲班联合阿司匹林的抗栓治疗方法,并与临床常用的HR-NICE处理指南推荐的双抗血小板治疗方案做对照,观察早期阿加曲班联合阿司匹林治疗HR-NICE患者的安全性及有效性。结果表明,两种治疗方法均有部分患者在7 d内进展,但组间比较差异无统计学意义,且前后循环进展病例数组间比较差异也无统计学意义。此外两种治疗方法均可以有效改善患者的神经功能缺损症状,改善7 d的NIHSS评分,但组间比较差异也无统计学意义。对于HR-NICE患者,两种治疗方法均有较高的安全性,治疗期间无颅内及消化道等部位的出血事件发生。

阿加曲班是一种小分子直接凝血酶抑制剂,能有选择地、可逆地与凝血酶催化位点结合,直接灭活凝血酶,不依赖于体内抗凝血酶水平^[10-11]。其在脑卒中患者中应用的安全性和有效性已得到证实。关于阿加曲班对脑卒中的研究,最早始于1995年的日本,研究表明,和安慰剂组相比,阿加曲班是安全有效的^[12]。随后北美的1项研究也表明,阿加曲班在急性脑卒中患者中的应用是安全的,和对照组相比,不增加症状性及非症状性颅内出血的风险^[13]。Barreto等^[4,14]研究是以合并大动脉狭窄的脑卒中患者为研究人群,在阿替普酶溶栓的基础上联用不同剂量的阿加曲班,结果表明,不论是常规剂量还是高剂量的阿加曲班,均不增加出血风险。近期日本的1项大样本回顾性研究也表明阿加曲班在动脉粥样硬化性脑卒中患者中应用是安全的,有效性没有达到统计学差异,可能阿加曲班组的患者病情相对较重,使结果偏向中性^[6]。高志强等^[15]研究表明阿加曲班联合阿司匹林抗栓效果优于单用抗血小板药,能阻止脑卒中急性期的病情进展,安全性同单纯抗血小板聚集治疗。Liu等^[16]研究表明,在脑卒中标准治疗基础上联合阿加曲班,可以改善7 d NIHSS评分及90 d的神经功能症状且不增加出血风险。阿加曲班联合阿司匹林治疗轻中度卒中有效,不增加出血风险,对于轻型卒中,疗效弱于大剂

量阿司匹林^[17]。1项回顾性研究显示,使用阿加曲班与脑卒中良好的长期预后相关^[18]。阿加曲班联合双抗治疗急性后循环卒中的安全性及有效性研究显示,阿加曲班联合双抗不优于双抗,但也不增加出血风险^[19]。上述的研究多数为回顾性,可能存在选择偏倚,比如临床医生多习惯选择病情相对较重的患者使用阿加曲班;且存在样本量小或研究方法质量欠佳等问题,使研究结果各异,故能提供的阿加曲班治疗脑卒中的证据相对有限。但上述研究表明,阿加曲班不论是和阿司匹林联用,还是和双抗联用,或是和阿替普酶联用,均显示出良好的安全性。

本研究为前瞻性、随机、对照研究,对照组为双抗治疗方法,研究对象为HR-NICE患者。考虑到HR-NICE复发、进展的机制主要为动脉粥样硬化斑块破损缺口处的栓子再形成或栓子蔓延^[20],抗凝联合抗血小板聚集既能抑制血小板聚集,又能对凝血系统起作用,可以同时抑制白色血栓形成及红色血栓蔓延,理论上可以更好地降低HR-NICE的复发进展率。虽然组间比较差异不显著,但阿加曲班联合阿司匹林治疗效果不劣于标准双抗治疗,且不增加出血风险。

本研究存在以下不足,首先本研究为单中心小样本研究,可能存在选择偏倚;其次,本研究没有监测活化部分凝血酶原时间(如阿加曲班剂量滴定使活化部分凝血酶原时间达到初始值的2.25倍),可能在一定程度上影响了阿加曲班的疗效;此外,没有对结果评估者设盲,可能存在测量偏倚。结果的稳健性尚需大样本、多中心、随机对照、盲法评价结局的研究验证。

本研究结果表明,阿加曲班治疗HR-NICE是安全有效的。既往证据已显示阿加曲班和双抗联用是安全的,后续可进一步探讨对于HR-NICE患者,阿加曲班联合双抗是否优于双抗。目前国内正在开展阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的有效性和安全性研究^[21],旨在探讨阿加曲班联合阿替普酶是否优于单独使用阿替普酶,期待研究结果以及后续其他大样本高质量研究为阿加曲班在脑卒中中的应用提供更多的证据,为临床高危非致残性缺血性脑血管病的治疗提供更高效、安全的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王伊龙,赵性泉,刘新峰,等. 高危非致残性缺血性脑血管事件诊疗指南 [J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6):

481-491.

Wang Y L, Zhao X Q, Liu X F, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of high-risk non-disabling ischemic cerebrovascular events [J]. Chin J Stroke, 2016, 11(6): 481-491.

- [2] Sung S M, Kang Y J, Cho H J, et al. Prediction of early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke by machine learning algorithms [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 195: 105892.
- [3] Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: Twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project [J]. Stroke, 2008, 39(6): 1668-1674.
- [4] 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.
- [5] Huang P, He X Y, Xu M. Effect of argatroban injection on clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction: preliminary findings [J]. Eur Neurol, 2021, 84(1): 38-42.
- [6] 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.
- [7] Seners P, Baron J C. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. J Neurol, 2018, 265(1): 216-225.
- [8] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories [J]. J Neurol Sci, 2010, 288(1/2): 170-174.
- [9] 翟明明, 邹俊杰, 李昭盈. 复方脑肽节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及其对血清S100 β 、NSE、8-iso-PGF_{2 α} 和MDA水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1060-1065.
- Zhai M M, Zou J J, Li Z Y. Effect of compound porcine cerebroside and ganglioside combined with edaravone in treatment of acute cerebral infarction and its effect on serum S100 β , NSE, 8-iso-PGF_{2 α} and MDA levels [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 1060-1065.
- [10] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins: argatroban [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17(1): 127-138.
- [11] 徐耀铭, 齐晓飞, 张国锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗前循环急性脑梗死早期进展的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1968-1971.
- Xu Y M, Qi X F, Zhang G F, et al. Clinical observation of

- argatroban combined with aspirin in treatment of early progression of anterior circulatory acute cerebral infarction [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(7): 1968-1971.
- [12] Kario K, Kodama K, Koide M, et al. Thrombin inhibition in the acute phase of ischaemic stroke using argatroban [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1995, 6(5): 423-427.
- [13] 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(7): 1677-1682.
- [14] Barreto A D, Alexandrov A V, Lyden P, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 770-775.
- [15] 高志强, 张鹏, 戴瑛, 等. 联合抗栓治疗急性缺血性脑卒中的近期疗效和安全性 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2015, 35(8): 1152-1154.
- Gao Z Q, Zhang P, Dai Y, et al. Short-term efficacy and safety of combined antithrombotic therapy for acute ischemic stroke [J]. *Acta Univ Med NJ: Nat Sci*, 2015, 35(8): 1152-1154.
- [16] Liu S F, Liu P P, Wang P, et al. Argatroban increased the basal vein drainage and improved outcomes in acute paraventricular ischemic stroke patients [J]. *Med Sci Monit*, 2020, doi: 10.12659/msm.924593.
- [17] Chen L, Cao S, Yang J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10): 862-867.
- [18] Chen S M, Cai D C, Huang P C, et al. Early and long-term outcomes of argatroban use in patients with acute noncardioembolic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198: 106233.
- [19] Zhou L S, Li X Q, Zhou Z H, et al. Effect of argatroban combined with dual antiplatelet therapy on early neurological deterioration in acute minor posterior circulation ischemic stroke [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, doi: 1076029620904131.
- [20] Kernan W N, Ovbiagele B, Black H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [21] Yang Y, Zhou Z, Pan Y, et al. Randomized trial of argatroban plus recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke (ARAIIS): Rationale and design [J]. *Am Heart J*, 2020, 225: 38-43.

[责任编辑 刘东博]