

阿加曲班治疗阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑卒中的疗效观察

蔡耀杰, 何宇平*, 陈燕, 黄一伟, 傅键炯, 傅锋

诸暨市人民医院 神经内科, 浙江 绍兴 311800

摘要: **目的** 观察阿替普酶静脉溶栓后再闭塞的脑卒中患者应用阿加曲班治疗的临床疗效。**方法** 回顾性选择2020年5月—2021年5月诸暨市人民医院经CT扫描确诊的因大脑中动脉及分支狭窄或闭塞引发的早期急性脑卒中且经阿替普酶静脉溶栓后发生再闭塞的患者47例为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组($n=24$)和试验组($n=23$), 两组患者均用注射用阿替普酶溶栓治疗(0.9 mg/kg), 1 min内静脉注射总剂量的10%, 剩余药液于1 h内静脉滴注完毕。对照组在阿替普酶溶栓治疗24 h后静脉滴注300 mL 0.9%氯化钠溶液, 每日1次; 第3~7天改为静脉滴注100 mL 0.9%氯化钠溶液, 每日1次。试验组给予阿加曲班注射液10 mg加入至30 mL 0.9%氯化钠溶液中, 12.5 mL/h微泵静推维持48 h, 溶栓治疗后的第3~7天阿加曲班注射液改为每日2次微泵静推(每次用阿加曲班注射液10 mg加入至30 mL 0.9%氯化钠溶液中, 12.5 mL/h微泵静推维持4 h)。两组均在溶栓24 h后头颅CT排除脑出血后常规给予脑卒中二级预防药物。比较两组临床疗效, 分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及日常生活能力量表(ADL)评估治疗前后及治疗后1个月两组患者神经功能缺损及日常生活活动能力。**结果** 试验组总有效率95.7%显著高于对照组的66.7%($P<0.05$); 在治疗后和治疗后1个月, 试验组NIHSS评分、ADL评分与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 试验组治疗后的NIHSS评分明显低于对照组($P<0.05$), ADL评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿加曲班可改善阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑卒中患者的神经功能, 疗效较好, 改善患者日常生活质量, 改善预后。

关键词: 阿加曲班; 阿替普酶; 脑卒中; 静脉溶栓后再闭塞**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)10-2103-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.008

Clinical observation of argatroban in treatment of stroke after intravenous thrombolysis with alteplase

CAI Yaojie, HE Yuping, CHEN Yan, HUANG Yiwei, FU Jianjiong, FU Feng

Department of Neurology, Zhuji People's Hospital, Shaoxing 311800, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of argatroban in patients with stroke after intravenous thrombolysis with alteplase. **Methods** 47 patients with early acute cerebral infarction caused by stenosis or occlusion of middle cerebral artery and branches diagnosed by CT scan in Zhuji people's Hospital from May 2020 to May 2021 and reocclusion after intravenous thrombolysis with alteplase were selected as the research objects. According to the treatment method, the patients were divided into control group ($n=24$) and experimental group ($n=23$). Patients in both groups were treated with thrombolysis with alteplase for injection (0.9 mg/kg), 10% of the total dose was injected intravenously within 1 min, and the remaining solution was injected intravenously within 1 h. Patients in the control group were given 300 mL of 0.9% sodium chloride solution by intravenous drip once a day 24 hours after thrombolytic treatment with alteplase, and 100 mL of 0.9% sodium chloride solution were given by intravenous drip once a day on the 3rd to 7th days. Patients in the experimental group were given 10 mg of Argatroban Injection and added to 30 mL of 0.9% sodium chloride solution. The 12.5 mL/h micropump was pushed for 48 h. On the 3rd to 7th days after thrombolytic treatment with alteplase, Argatroban Injection were changed to micropump twice a day (Add 10 mg of Argatroban Injection to 30 mL of 0.9% sodium chloride solution each time, and push it with a micro pump at 12.5 mL/h for four hours). Patients in both groups were given secondary preventive drugs for cerebral infarction 24 h after thrombolysis. The clinical effects of the two

收稿日期: 2021-06-02

基金项目: 诸暨市医药卫生科技项目(2020YW033)

第一作者: 蔡耀杰(1987—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。E-mail: cyj_721@163.com

*通信作者: 何宇平(1967—), 男, 硕士研究生, 主任医师。E-mail: Heyuping3456@sina.com

groups were compared. The neurological deficit and activities of daily living of the two groups were evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and activity of daily living scale (ADL) before treatment, after treatment and 1 month after treatment. **Results** the total effective rate of 95.7% in the experimental group was significantly higher than 66.7% in the control group ($P < 0.05$). After treatment and one month after treatment, the NIHSS score and ADL score in the experimental group were significantly different from those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score of the experimental group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the ADL score was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban can improve the neurological function, improve the quality of daily life and prognosis of patients with cerebral infarction after intravenous thrombolysis with alteplase.

Key words: argatroban; alteplase; cerebral infarction; occlusion after intravenous thrombolysis

急性缺血性脑卒中是指脑组织局部动脉血流灌注减少或完全中断,停止供血、供氧,引起脑组织坏死、软化。急性缺血性脑卒中发病率一直以来位于神经科疾病首位,具有发病率高、致死率高、致残率高、复发率高的特点^[1]。根据目前指南,溶栓治疗能快速有效改善患者症状体征,促进病情快速缓解,是缺血性脑卒中首选治疗方案^[2]。阿替普酶是目前脑卒中发生后推荐的静脉溶栓药物,但仅在4.5 h治疗窗内溶栓效果更佳。血管再闭塞是指静脉溶栓过程中起初获得部分或完全再通的血管,磁共振血管造影(MRA)复查头颅或颈部显示在其原闭塞的部位发生再次闭塞或头颅磁共振弥散成像(DWI)显示分水岭区新出现点状脑梗死^[3]。研究表明,15%静脉溶栓患者可发生脑血管再堵塞,其中约70%发生于溶栓后24 h内^[4]。因此,静脉溶栓后安全有效的抗栓治疗十分必要,一般来说溶栓24 h后头颅CT检查排除出血后可常规使用抗血小板聚集药物,但对于血管再闭塞患者显效不佳。急性期抗凝治疗虽已应用50多年,但一直存在争议。对大多数急性脑卒中患者,不推荐无选择地早期进行抗凝治疗,特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗,应在24 h后使用抗凝剂^[5]。目前临床缺乏有效的有循证可循的标准治疗方案,缺乏大型临床研究基础,因此探索一种静脉溶栓后再闭塞脑卒中患者的最佳抗栓治疗方案显得尤为迫切。本研究对阿加曲班用于阿替普酶静脉溶栓后再闭塞的急性缺血性脑卒中治疗的临床疗效进行分析,为临床用药提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,收集2020年5月—2021年5月诸暨市人民医院经CT扫描确诊的因大脑中动脉及分支狭窄或闭塞引发的早期急性缺血性脑卒中患者47例,患者均符合中华医学会《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准^[6]。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS评分)确定

再通或血管再闭塞,溶栓后NIHSS评分减少3分以上为血管再通的标准,溶栓治疗后症状加重且NIHSS评分增高2分以上为血管再闭塞的标准^[7]。选取的47例急性缺血性脑卒中患者中男性24例、女性23例,年龄27~78岁,平均年龄(62.42±10.53)岁,再闭塞时NIHSS评分(15.17±2.40)分,再闭塞时日常生活能力量表(ADL)评分(21.19±2.62)分。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)年龄18~80岁;(2)发病时间<4.5 h;(3)有神经系统缺失体征;(4)经脑CT检查排除颅内出血,且不存在早期大面积脑梗死;(5)溶栓前/后均行头颅MRI、DWI、磁共振成像液体衰减反转恢复序列(FLAIR)检查的患者;(6)患者家属知情同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)既往存在颅内出血,包括可疑性蛛网膜下腔出血,近3个月有头颅外伤性病史,近3周内存在泌尿或消化系统出血,近2周内进行过大手术外科手术治疗,近1周内进行过在不易压迫止血部位的动脉穿刺;(2)近3个月内发生过脑卒中或心肌梗死,遗留神经功能体征的陈旧性小腔隙性脑梗死;(3)严重肝(丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶高于正常值1~1.5倍)、心功能不全;(4)全身检查发现有活动性出血或外伤(骨折);(5)48 h内接受过肝素或抗凝药治疗且国际标准化比值>1.5;(6)血小板<100×10⁹/L,血糖<2.7 mmol/L;(7)舒张压>100 mmHg(1 mmHg=133 Pa)或收缩压>180 mmHg;(8)妊娠;(9)依从性差者。

1.3 治疗方法

两组患者均用注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,批准文号S20110052,规格:50 mg/支,批号:003635),溶栓治疗(0.9 mg/kg),1 min内静脉注射总剂量的10%,剩余药液于1 h内静脉滴注完毕。对照组在阿替普酶溶栓治疗24 h后静脉滴注300 mL 0.9%氯化钠溶

液,每日1次;第3~7天改为静脉滴注100 mL 0.9%氯化钠溶液,每日1次。试验组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:2010095),10 mg阿加曲班注射液加入至30 mL 0.9%氯化钠溶液中,12.5 mL/h微泵静推维持48 h,溶栓治疗后第3~7天阿加曲班注射液改为每日2次微泵静推(每次用阿加曲班注射液10 mg加入至30 mL 0.9%氯化钠溶液中,12.5 mL/h微泵静推维持4 h)。两组均在溶栓24 h后头颅CT排除脑出血后常规给予脑卒中二级预防药物。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 参照急性缺血性脑血管病的临床疗效判定标准《中国卒中协会脑血管病临床管理指南》:缺血性脑血管病临床管理执行摘要及2019年更新^[8-9]。基本痊愈:NIHSS评分减少91%~100%;显著进步:NIHSS评分减少46%~90%;进步:NIHSS评分减少18%~45%;无变化:NIHSS评分减少或增加幅度<18%;恶化:NIHSS评分增加幅度≥18%;死亡。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)例数/总例数

1.4.2 神经功能缺损程度评分 分别于治疗前、治疗后、治疗后1个月进行NIHSS评分^[10],分值越高提示神经功能缺损程度越严重。

1.4.3 日常生活质量评分:分别于治疗前、治疗后、治疗后1个月采用ADL评估患者日常生活质量^[11],分值越高提示日常生活质量越高。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间的药物相关不良反应,主要为症状及非症状性颅内出血。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组不同时间点NIHSS和ADL比较采用重复测量方差分析,组内比较采用单因素方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料用百分比表示,两组比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为两组。对照组24例,男14例,女10例,年龄27~76岁,平均年龄(61.97±11.04)岁,再闭塞时NIHSS评分(15.29±2.29)分,再闭塞时ADL评分(21.54±2.65);试验组23例,男10例,女13例,年龄31~78岁,平均年龄(62.87±10.01)岁,再闭塞时NIHSS评分(15.04±2.51)分,再闭塞时ADL评分(20.83±2.59)分。两组患者性别、年龄、发病时间等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,对照组总有效率为66.7%,试验组总有效率为95.7%,试验组总有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.3 两组NIHSS评分比较

治疗后,两组NIHSS评分均呈逐渐降低趋势,且试验组治疗后的NIHSS评分明显低于对照组($P<0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	基本痊愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	恶化/例	死亡/例	总有效率/%
对照	24	4	7	5	4	3	1	66.7
试验	23	7	11	4	1	0	0	95.7*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组NIHSS评分比较

Table 2 Comparison of NIHSS score between two groups

组别	n/例	NIHSS评分		
		治疗前	治疗后	治疗后1个月
对照	24	15.29±2.29	14.21±1.67	12.21±1.84 ^{#▲}
试验	23	15.04±2.51	11.70±1.77*	8.91±1.08 ^{#▲}

与本组治疗前比较: [#] $P<0.05$; 与本组治疗后比较: [▲] $P<0.05$; 与对照组同一时间点比较: * $P<0.05$

[#] $P<0.05$ vs pre-treatment of same group; [▲] $P<0.05$ vs post-treatment of same group; * $P<0.05$ vs control group at same time point

2.4 两组ADL评分比较

治疗后,两组ADL评分均呈逐渐升高趋势,且试验组治疗后的ADL评分明显高于对照组($P<0.05$),其组间、时间点、组间及时间点交互作用差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组不良反应比较

试验组不良事件(症状及非症状性颅内出血)发生2例,发生率为8.7%;对照组不良事件(症状及非症状性颅内出血)发生3例,发生率为12.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组ADL评分比较

Table 3 Comparison of ADL score between two groups

组别	n/例	ADL评分		
		治疗前	治疗后	治疗后1个月
对照	24	21.54±2.65	25.42±1.74 [#]	35.96±2.88 [▲]
试验	23	20.83±2.59	28.78±2.32 ^{#*}	46.22±4.19 ^{▲*}

与本组治疗前比较:[#] $P < 0.05$;与本组治疗后比较:[▲] $P < 0.05$;与对照组同一时间点比较:^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs pre-treatment of same group; [▲] $P < 0.05$ vs post-treatment of same group; ^{*} $P < 0.05$ vs control group at same time point

3 讨论

随着世界范围内老龄人口的增加,脑卒中已成为世界第2大死亡原因,在我国,每年有多达4 500万急性脑梗死患者,其高致残率和高致死率给患者健康带来严重影响,给其家庭和社会带来了沉重的经济负担。急性脑梗死阿替普酶静脉溶栓后再闭塞,是急性缺血性卒中的一种亚型,占10%~40%,由于神经功能缺损症状渐进性加重,具有更高的致残率与致死率,给家庭、社会和国家带来沉重的精神与经济负担。如何有效治疗阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑梗死患者,并探索一种行之有效的针对脑梗死静脉溶栓后本身进展的临床治疗方法,一直是广大神经内科临床工作者的难点。

脑梗死患者静脉溶栓后,经头颅DWI、MRA复查,显示在原本完全或部分疏通的血管处出现再闭塞,或在分水岭区出现新的点状梗死,并伴有相应的临床表现,则为溶栓后血管再闭塞。阿替普酶溶栓时,由于栓子溶解局部呈现高凝状态,崩解的栓子易于分水岭区动脉处形成微栓子,致使远端血管堵塞,患者再次出现定位症状。

阿替普酶是一种重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA),其通过直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶来发挥其溶栓作用。在缺血性卒中急性血管闭塞的重新开放策略中^[12],阿替普酶通常用于治疗急性缺血性脑卒中,阿替普酶也是机械性血栓切除术的一种安全辅助药物。研究表明,在接受r-tPA治疗的患者中,辅助使用阿加曲班与症状性脑出血的风险增加无关,并提供了进行最终疗效试验的证据^[13]。

阿加曲班是一种新型凝血酶抑制剂^[14-15],与肝素不同的是阿加曲班不需要抗凝血酶作为辅助因子来达到其抗凝目的,不依赖体内抗凝血酶水平,而是直接与凝血酶(因子IIa)结合和灭活,对凝血酶所致的纤维蛋白形成和血小板聚集有较强的抑制作用,但并不抑制其他丝氨酸蛋白酶如胰蛋白酶、

Xa因子、血纤维蛋白溶解酶和激肽释放酶等,可以有效改善患者的高凝状态。系统性研究显示,大动脉缺血性卒中后早期,阿加曲班是唯一具有显著阳性结果的抗凝剂,研究结论提示开始抗凝的理想时间尚不确定,需要进一步研究^[16]。回顾性研究显示双重抗血小板治疗(DAGT)与阿加曲班可以安全地用于急性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者^[17]。胡午辉等^[18-19]应用阿加曲班治疗进展性脑卒中,结果显示其可控制病情进展,明显改善预后,降低致残率,在大动脉狭窄及后循环梗死中,效果尤为显著,无明显严重不良反应。阿加曲班与传统抗凝剂相比不仅具备抗凝效果好、起效迅速的优势,同时其安全性高。1项纳入14个小样本研究的Meta分析显示,阿加曲班可有效改善进展性脑卒中的神经功能缺损,提高日常生活能力^[20]。研究发现小剂量阿加曲班不仅可以提高溶栓治疗的血管再通性,而且其安全性也较好^[21]。对脑缺血的紧急再灌注是治疗的目标,阿加曲班半衰期短,可增大再灌注率和改善血液循环功能。国际上ARAIIS试验中评估了阿加曲班联用r-tPA在改善大样本人群中急性缺血性卒中患者功能结局方面优于单独的r-tPA^[22]。

本研究结果显示,试验组临床疗效优于对照组,总有效率明显高于对照组;治疗后两组NIHSS评分均呈逐渐降低趋势,试验组NIHSS评分低于对照组,表明两组神经损伤均逐渐好转,且试验组恢复程度优于对照组;两组ADL评分均呈逐渐升高趋势,试验组ADL评分高于对照组,说明两组治疗后神经功能缺损改善、日常生活质量逐渐提高,试验组生活质量明显高于对照组,说明通过阿加曲班抗凝治疗,明显改善了患者神经功能缺损程度。在早期急性脑卒中患者溶栓治疗后,继续采用阿加曲班进行抗凝治疗,可显著提高疗效。分析其原因,主要是由于阿加曲班可以与凝血酶活性位点结合,并有效抑制其活性,阻断其产生的一系列凝血过程,同时结合阿替普酶溶栓激活机体纤溶系统,溶解患者脑部血管中的血栓,改善脑部供氧供血。

本研究结果表明早期急性脑卒中患者在溶栓治疗后出现血管再闭塞,除了给予常规脑卒中标准预防治疗外,继续给予阿加曲班进行短期抗凝治疗,可有效降低神经功能缺损程度,改善日常生活质量和脑血管再通情况,提高了临床治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. *Medicine*, 2017, 96(30): e7257.
- [2] Powers W J, Rabinstein A A, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e99.
- [3] Heo J H, Lee K Y, Kim S H, et al. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: A pilot study [J]. *Neurol*, 2003, 60(10): 1684-1687.
- [4] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870 - 947.
- [5] 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2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China, 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 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.
Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China, 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] Grotta J C, Welch K M, Fagan S C, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA stroke trial [J]. *Stroke*, 2001, 32(3): 661-668.
- [8] Lyden P, Raman R, Liu L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2507-2511.
- [9] Chinese Stroke Association Stroke Council Guideline Writing Committee. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(2): 159-176.
- [10] Josephson S A, Hills N K, Johnston S C. NIH stroke scale reliability in ratings from a large sample of clinicians [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(5/6): 389-395.
- [11] 谷聚贤, 李易明, 安泽鑫, 等. 阿加曲班对早期急性脑梗死患者溶栓后的疗效分析 [J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(8): 24-27.
Gu J X, Li Y M, An Z X, et al. Analysis of the therapeutic effect of agatran on patients with early acute cerebral infarction after thrombolysis [J]. *J Hebei Med Univ*, 2019, 40(8): 24-27.
- [12] Demuth H U, Dijkhuizen R M, Farr T D, et al. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(1): 87-103.
- [13] Barreto A D, Ford G A, Shen L, et al. ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke)[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [14] 曹谏涵, 郭岩, 于若梅, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死疗效观察 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(9): 542-546.
Cao S H, Guo Y, Yu R M, et al. Observation on the efficacy of argatroban combined with aspirin in the treatment of acute posterior circulation cerebral infarction [J]. *Chin J New Drugs Clin Med*, 2019, 38(9): 542-546.
- [15] 张国锋, 徐耀铭, 周文静, 等. 阿加曲班和尤瑞克林治疗进展性脑梗死的比较研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(2): 229-233.
Zhang G F, Xu Y M, Zhou W J, et al. Comparative study on agatran and urinary kallidinogenase in treatment of progressive cerebral infarction [J]. *Drugs Clin*, 2020, 35(2): 229-233.
- [16] Froio N L, Montgomery R M, David-Neto E, et al. Anticoagulation in acute ischemic stroke: A systematic search [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63(1): 50-56.
- [17] Nagakane Y, Tanaka E, Ashida S, et al. Safety of dual antiplatelet therapy with argatroban in patients with acute ischemic stroke [J]. *Brain Nerve*, 2018, 70(5): 557-562.
- [18] 胡午辉, 丁玲. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 18(3): 184-186.

- Hu W H, Ding L. Therapeutic effect of argatroban on progressive cerebral infarction [J]. Stroke Neurol Dis, 2011, 18(3): 184-186.
- [19] 任 丽, 吴 伟, 赵 伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性 [J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(8): 551-554.
- Ren L, Wu W, Zhao Z, et al. The efficacy and safety of agatraban in the treatment of progressive cerebral infarction [J]. Chin J Neurol, 2013, 46(8): 551-554.
- [20] 吴 刚. 阿加曲班注射液治疗进展性脑梗死的效果观察 [J]. 中国综合临床, 2014, 33(6): 600-602.
- Wu G. Observation on the effect of argatroban injection in the treatment of progressive cerebral infarction [J]. China General Clin, 2014, 33(6): 600-602.
- [21] 屈 征, 王 瑞, 李艳玲, 等. 小剂量阿加曲班联合阿司匹林治疗急性进展性卒中的临床研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 552-554.
- Qu Z, Wang R, Li Y L, et al. Clinical study of low dose argatroban combined with aspirin in the treatment of acute progressive stroke [J]. J Stroke Neurol Dis, 2019, 36(6): 552-554.
- [22] ARAIS Protocol Steering Group. Randomized trial of argatroban plus recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke (ARAIS): Rationale and design [J]. Am Heart J, 2020, 225: 38-43.

[责任编辑 刘东博]