

阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性研究

吴力娟¹, 李皓², 孟燕¹, 阴均涛¹, 许英冬¹, 李晓强¹, 魏玉清^{1*}

1. 邢台市第三医院 神经内科, 河北 邢台 054000

2. 北京市中关村医院 神经内科, 北京 100080

摘要: **目的** 探讨阿替普酶联合阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的治疗效果以及风险性。**方法** 采用回顾性分析方法, 选取2019年6月—2020年6月邢台市第三医院收治的在溶栓时间窗的急性缺血性脑卒中患者100例作为研究对象, 根据治疗方法将患者分为对照组 ($n=50$) 和观察组 ($n=50$)。两组患者均给予常规基础治疗, 对照组给予注射用阿替普酶静脉溶栓治疗, 按照0.9 mg/kg (最大剂量为90 mg) 给药, 其中10%于1 min内静脉推注完毕, 其余90%药液在1 h内静脉泵入。溶栓24 h后复查头颅CT无出血后, 给予阿司匹林治疗。观察组在对照组基础上加用阿加曲班注射液治疗, 第1~2天予以60 mg/d阿加曲班稀释后持续静脉泵注 (速度2.5 mg/h), 其后阿加曲班注射液10 mg于生理盐水20 mL中持续静脉泵入3 h, 2次/d。两组均持续治疗7 d。记录两组患者治疗前及溶栓后1 h、治疗后7 d、治疗后3个月的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分以及治疗前及治疗后3个月改良Rankin量表 (mRS) 评分, 记录治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组总有效率为90.0%, 显著高于对照组的74.0% ($P<0.05$)。治疗后, 两组NIHSS、mRS评分均改善, 观察组治疗后3个月NIHSS评分和mRS评分均显著低于对照组 ($P<0.05$ 、0.01)。两组治疗期间不良反应总发生率比较差异无统计学意义。**结论** 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中临床效果显著, 能有效减轻患者神经功能受损症状, 提高生活质量且安全性良好, 值得临床应用推广。

关键词: 阿加曲班; 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 阿替普酶

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2109-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.009

Clinical efficacy and safety of argatroban combined with alteplase in treatment of acute ischemic stroke

WU Lijuan¹, LI Hao², MENG Yan¹, YIN Juntao¹, XU Yingdong¹, LI Xiaoqiang¹, WEI Yuqing¹

1. Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Neurology, Beijing Zhongguancun Hospital, Beijing 100080, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and risk of alteplase combined with argatroban in the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** 100 patients with acute ischemic stroke in thrombolysis time window treated in Xingtai Third Hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the research objects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group ($n=50$) and observation group ($n=50$). The patients in both groups were given routine basic treatment. The control group was given intravenous thrombolysis with alteplase for injection at the dose of 0.9 mg/kg (the maximum dose was 90 mg), of which 10% were injected intravenously within 1 min, and the other 90% were pumped intravenously within 1 h. After 24 h of thrombolysis, the patients were given aspirin treatment after reexamination of cranial CT without bleeding. Patients in the observation group were treated with Argatroban Injection on the basis of the control group. On the first to second days, 60 mg/d argatroban was diluted and continuously pumped intravenously (at a rate of 2.5 mg/h), and then 10 mg argatroban was continuously pumped intravenously in 20 mL normal saline for 3 h, twice a day. Patients in both groups were treated for seven days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores and the modified Rankin Scale (mRS) scores before and 3 months after treatment were recorded. The adverse reactions during treatment were recorded. **Results** After treatment, the total effective rate in the

收稿日期: 2021-08-28

基金项目: 邢台市市级科技计划自筹经费项目(2019ZC200)

第一作者: 吴力娟(1985—), 女, 主治医师, 医学硕士, 研究方向脑血管疾病诊治。E-mail: 324749459@qq.com

*通信作者: 魏玉清 E-mail: xtyuqing@126.com

observation group was 90.0%, significantly higher than 74.0% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS and mRS scores of the two groups were improved. The NIHSS and mRS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group three months after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** The clinical effect of alteplase combined with argatroban in the treatment of acute ischemic stroke is significant. It can effectively reduce the symptoms of impaired neurological function, improve the quality of life, and has good safety. It is worthy of clinical application and promotion.

Key words: acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; alteplase; argatroban

急性缺血性脑卒中是一种发病率高且致残率、致死率高的疾病,严重危害人类健康,给社会和家庭带来沉重负担。脑卒中急性期的治疗直接关系到患者的预后。随着人口的增加,急性缺血性脑卒中发病率增加,脑卒中静脉溶栓治疗的重要性引起国内外关注。超早期静脉溶栓治疗是目前国际公认最有效的治疗方法,它能抢救缺血半暗带,最大限度减低神经功能缺损,目前已广泛用于临床。但多中心临床研究显示阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑卒中总有效率仅为 60% 左右^[1]。临床研究表明,早期应用抗血小板聚集药物导致脑卒中后出血转化的风险增加,目前的临床指南不推荐溶栓后 24 h 内使用抗血小板药物。目前临床对于溶栓效果欠佳或溶栓后病情再进展的患者缺乏有效治疗手段。近年来国外有学者研究^[2]表明,在溶栓基础上应用凝血酶抑制剂阿加曲班辅以抗凝治疗,可更有效清除急性脑梗死病灶及周围缺血半暗带区域的微血栓,降低脑缺血缺氧损伤程度,但国内因受各种因素影响,对于在溶栓时间窗内的急性脑卒中患者阿替普酶溶栓联合足疗程阿加曲班抗凝治疗的应用并没有广泛推广,临床经验少。故本研究对应用阿替普酶溶栓后继续足疗程应用阿加曲班抗凝联合治疗急性缺血性脑卒中患者的总体预后和出血风险进行相关分析,为临床更高效治疗急性缺血性脑卒中提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 6 月—2020 年 6 月邢台市第三医院收治的急性缺血性脑卒中患者 100 例进行回顾性研究,其中男性 70 例,女性 30 例,年龄 34~79 岁,平均(58.5±10.03)岁,溶栓前 NIHSS 评分(7.95±0.26);发病距溶栓时间(2.95±0.10)h。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)急性起病,有局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体麻木或无力,言语障碍等),少数为全面神经功能缺损;排除非血管性病因,脑 CT/MRI 排除脑出血;(2)首次发病症状出现 4.5 h 之

内,或再次发病距前次发病时间≥3 个月;(3)年龄≥18 岁;(4)家属同意静脉溶栓治疗及溶栓 24 h 后抗凝治疗,且签署知情同意书;(5)至少有 90 d 的随访时间。

1.2.2 排除标准 (1)颅内出血(包括脑实质出血、动静脉畸形出血、颅内静脉出血、硬膜下/外血肿等);(2)既往有 1 年内存在颅内出血史;(3)近 3 个月内有脑卒中病史以及严重的头颅外伤史;(4)颅内存在肿瘤或巨大颅内动脉瘤,颅内手术或主动脉夹层;(5)近 1 周内有不压迫止血部位动脉穿刺史以及活动性内脏出血;(6)患者收缩压≥180 mm Hg(1 mm Hg=133 Pa),或舒张压≥110 mm Hg;(7)急性出血倾向,包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 或其他情况,24 h 内接受过低分子肝素治疗;(8)凝血功能异常:口服抗凝剂且国际标准化比值(INR)>1.7 或凝血酶原时间(PT)>15;48 h 内使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂,各种敏感的实验室检查异常,如活化部分凝血活酶时间(APTT)、INR、血小板计数、蛇静脉酶凝结时间(ECT)、凝血酶时间(TT)等;(9)血糖异常,血糖<2.8 mmol/L 或血糖>22.22 mmol/L;(10)头 CT 或核磁可见大面积梗死(急性梗死面积>1/3 大脑半球);(11)全身功能障碍的合并严重心、肾、肝功能不全的;(12)对阿替普酶及阿加曲班药物过敏者;(13)研究过程中入组患者中途退出者;(14)随访时间少于 90 d 的患者。

1.3 治疗方法

根据两组患者的病情均给予降压、降糖、降脂固斑,吸氧,静脉补液维持机体水电解质平衡、中成药活血化痰等基础治疗。对照组给予注射用阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司,批准文号 S20110051,规格:50 mg/支或 20 mg/支,批号 902744、907004)静脉溶栓治疗,按照 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg)给药,其中 10% 于 1 min 内静脉推注完毕,其余 90% 药液在 1 h 内静脉泵入。溶栓 24 h 后复查头颅 CT 无出血后,给予阿司匹林治疗。观察组在对照组基础上加用阿加曲班注射液(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 1904050、2003011)治疗,第1~2天予以 60 mg/d 阿加曲班稀释后持续静脉泵注(速度 2.5 mg/h),其后阿加曲班注射液 10 mg 于生理盐水 20 mL 中持续静脉泵入 3 h,2 次/d。两组均持续治疗 7 d。

1.4 观察指标

分别于治疗前及溶栓后 1 h、治疗后 7 d、治疗后 3 个月对两组患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[3],分别于治疗前及治疗后 3 个月进行改良 Rankin 量表(mRS)评分,以评估患者神经功能恢复状况。

1.5 疗效评价

临床疗效依据《脑卒中患者神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[4]进行判定,基本痊愈:治疗后 NIHSS 评分降幅 $\geq 91\%$;显效:治疗后 NIHSS 评分降幅 46%~90%;有效:治疗后 NIHSS 评分降幅 18%~45%;无效:治疗后 NIHSS 评分降幅 $< 18\%$ 或 NIHSS 评分升高。

总有效率=(基本痊愈+显效+有效)例数/总例数

1.6 统计学方法

采取 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

根据治疗方法将患者分为对照组和观察组,对照组 50 例,男 38 例、女 12 例;年龄 34~79 岁,平均(58.40 \pm 10.19)岁;溶栓前 NIHSS 评分(7.98 \pm 0.357);发病距溶栓时间(2.950 \pm 0.138)h。观察组 50 例,男 32 例、女 18 例;年龄 38~78 岁,平均(58.6 \pm 9.4)岁;溶栓前 NIHSS 评分(7.920 \pm 0.356);发病距溶栓时间(3.002 \pm 0.139)h。两组各项基线资料对比无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为 90.0%,对照组的总有效率为 74.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组 NIHSS 和 mRS 评分比较

治疗前,两组患者 NIHSS、mRS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 NIHSS 评分均较治疗前降低,观察组溶栓后 1 h、治疗后 7 d NIHSS 评分较同一时间点对照组有下降趋势,但差异无统计学意义,观察组治疗后 3 个月 NIHSS 评分

较对照组显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 3 个月观察组 mRS 评分较对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2 和 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	9	22	6	13	74.0
观察	50	14	30	1	5	90.0*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS scores between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分			
		治疗前	溶栓后 1h	治疗后 7d	治疗后 3 个月
对照	50	7.98 \pm 0.36	5.48 \pm 0.32	4.66 \pm 0.46*	3.72 \pm 0.47*
观察	50	7.92 \pm 0.36	5.28 \pm 0.31	3.70 \pm 0.32*	2.20 \pm 0.34**

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 mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of mRS scores between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	mRS 评分	
		治疗前	治疗后 3 个月
对照	50	3.74 \pm 0.085	2.02 \pm 0.202*
观察	50	3.62 \pm 0.106	1.22 \pm 0.170***

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后同期比较:** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.01$ vs control group after treatment at same time point

2.4 两组不良反应发生情况比较

两组治疗期间不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。两组不良反应均较轻,未予特殊处理或仅予对症治疗,症状均缓解或消失。

3 讨论

急性脑卒中是由多种原因引起血管的痉挛或是闭塞,从而导致脑细胞的缺血缺氧性坏死^[5]。脑卒中发生后,缺血半暗带区域的脑细胞是可以发生可逆性改变的,因为受损脑细胞的结构保留,所以可以可逆恢复功能。这就是早期静脉溶栓治疗积

表4 两组不良反应发生情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	消化道出血/例	皮肤瘀斑/例	泌尿系出血/例	无症状性颅内出血/例	总发生率/%
对照	50	1	0	1	2	8.0
观察	50	1	2	1	3	14.0

极恢复血管再通的理论基础。静脉溶栓治疗,恢复血流,保护缺血半暗带区域脑细胞,进而最大限度降低颅脑损伤。因此,尽早溶栓干预非常关键,阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑卒中的时间窗为4.5 h,阿替普酶溶栓后血管再通率为30%~52%,部分再通率为50%~92%,后续再闭塞率高达14%~34%^[6]。阿替普酶发挥溶栓的作用主要体现在几方面:阿替普酶可以选择性催化纤溶酶,进而使得被催化的纤溶酶的赖氨酸残基与纤维蛋白结合,这样使得机体的纤溶系统激活;阿替普酶本身可以使得颅脑梗死责任血管内的纤维蛋白血栓降解,降低了血液黏度,使闭塞的血管血流恢复,促进血管再通,进而可以改善病灶区域脑细胞缺血缺氧病理情况,挽救脑组织^[7]。但相关回顾性研究证实,急性进展性脑卒中患者因病情^[8]危重或血小板抑制作用欠佳,导致阿替普酶应用后仍难以彻底溶解血栓,严重者甚至出现血栓再放。其主要原因归结于以下几点:阿替普酶的半衰期短、抗栓持续时间短;溶栓治疗后凝血系统被激活,纤溶酶可以诱导因子VII和因子XIII的活化,通过内源性和外源性途径形成血栓。此外,纤溶酶可以直接激活血小板。溶栓后血管栓子崩解成微栓塞,阻塞远端血管,导致远端血管再次闭塞。原始闭塞多存在于血管狭窄处。以上多种原因综合发挥作用,使患者疗效出现反复、不明显、甚至恶化。因此,静脉溶栓后可能出现血管再闭塞和新鲜血栓形成,尤其是大血管闭塞的患者,溶栓后血管再闭塞的风险非常高,研究表明可能与溶栓治疗本身引起的局部血栓形成、内皮损伤和血小板聚集增加有关^[9]。

目前临床对于溶栓效果欠佳或溶栓后病情再进展的患者缺乏有效治疗手段。阿加曲班为静脉抗凝血制剂,该药的抗凝机制主要有以下几方面:阿加曲班与凝血酶催化活性位点进行可逆性结合,进而导致凝血酶失活,不能发挥凝血的催化反应,进而可以抑制血小板聚集作用,降低血液黏稠度,发挥了抗凝的作用;阿加曲班本身化学结构相对分子质量小,可以直接进入血栓内部直接灭活与纤维蛋白结合的凝血酶,发挥抗凝血的功能^[10-12]。阿加

曲班在阿替普酶静脉溶栓后辅助应用可以选择性与凝血酶可逆性结合,结合后使凝血酶活性丧失,阻断凝血酶参与凝血过程,同时这一过程能抑制蛋氨酸、同型半胱氨酸的合成率,进而颅内血液黏稠度减小,并能够间接抑制脑钠肽(BNP)释放,缓解局部炎性刺激^[13]。阿加曲班应用还能够缓解局部的血管炎症反应,使受损血管内皮细胞功能加快恢复;故笔者推测阿替普酶联合足疗程阿加曲班方案治疗急性缺血性脑卒中患者理论上疗效更优^[14]。为研究在溶栓时间窗的急性脑卒中患者应用阿替普酶静脉溶栓后联合抗凝药物阿加曲班足疗程的总体临床疗效和出血不良反应相关分析,本研究针对本院收治的100例急性缺血性脑卒中患者进行临床数据、指标分析,研究结果将为临床急性缺血性脑卒中的治疗提供指导与参考。

本研究结果显示:观察组经过治疗后总有效率达90.0%,显著高于对照组的74%,患者远期NIHSS评分下降与治疗前比较有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后3个月NIHSS评分和mRS评分均显著低于对照组,表明急性缺血性脑卒中患者应用阿替普酶静脉溶栓后再足疗程加用阿加曲班抗凝方案临床疗效显著。

阿加曲班主要通过肝脏代谢,对肾功能无影响,严重肝功能障碍患者禁用。该药物还具有快速起效、血药浓度达峰快而且半衰期短、抗凝效果显著、安全性好、副作用小、患者易于耐受等特点。在联合应用阿替普酶静脉溶栓治疗时,阿加曲班并没有使脑出血、消化道出血、牙龈出血等风险增加,在本研究中观察组与对照组患者均有不良反应发生,不良反应发生率差异无统计学意义,所发生不良反应症状均较轻微,无需处理或对症处理后症状缓解或消失,表明对急性缺血性脑卒中患者使用阿替普酶联合阿加曲班抗凝治疗,可改善患者神经缺损程度,无明显不良反应发生。

目前最新研究提示,阿加曲班对于急性脑卒中患者的神经功能恢复也存在一定的疗效。同时研究证实在进展性脑卒中的治疗中阿加曲班联合抗血小板治疗较单纯抗血小板聚集治疗更获益^[15]。

对于急性缺血性脑卒中患者应用阿替普酶静脉溶栓后联合足疗程阿加曲班抗凝治疗,对于神经缺损程度恢复有显著的改善,同时预后提高患者生活质量,对临床治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马继军. 丹参多酚酸盐注射液联合丁苯酞注射液治疗老年急性脑梗死的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(9): 181-182.
Ma J J. Clinical analysis of salvianolic acid polyphenols combined with Butylphthalide Injection in treatment of acute cerebral infarction in elderly patients [J]. Guide China Med, 2019, 17(9): 181-182.
- [2] Chen L, Cao S, Yang J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2018, 40(10): 862-867.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
Writing Group Of Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke, Cerebrovascular Disease Group, Branchneurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [4] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者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.
The fourth national symposium on cerebrovascular disease. Clinical neurological function defect degree and scoring standard in patients with cerebral apoplexy (1995) [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [5] Wang W Z, Jiang B, Sun H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [6] 李静, 秦莉, 刘鸣. 系统评价的基本方法 [J]. 中国循证医学, 2001, 1(1): 34-38.
Liu J, Qin L, Liu M. Basic method of system evaluation [J]. Chin J Evidence-Based Med, 2001, 1(1): 34-38.
- [7] Heiferman D M, Li D D, Pecoraro N C, et al. Intra-arterial alteplase thrombolysis during mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 3004-3008.
- [8] 秦光云, 梁平. 后循环脑梗死患者静脉溶栓后不同治疗方法的效果对比分析 [J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(1): 68-69.
Qin G Y, Liang P. Comparative analysis of the effects of different treatment methods after intravenous thrombolysis in patients with posterior circulation cerebral infarction [J]. J Math Med, 2019, 32(1): 68-69.
- [9] Wu C, Sun C, Wang L, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis [J]. Stroke, 2019, 50(12): 3481-3487.
- [10] Liu J Y, Hu X X, Wang Y, et al. The safety and effectiveness of early anti-platelet therapy after alteplase for acute ischemic stroke: A Meta-analysis [J]. J Clin Neurosci, 2021, 91: 176-182.
- [11] 丁楠, 王玉凯, 袁大华. 尤瑞克林治疗急性脑梗死62例疗效观察 [J]. 现代临床医学, 2018, 44(3): 177-179.
Ding N, Wang Y K, Yuan D H, et al. Curative effect of urinary kallidinogenase on acute cerebral infarction: a report of 62 cases [J]. J Modern Clin Med, 2018, 44(3): 177-179.
- [12] 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 Dis, 2018, 27(12): 3647-3651.
- [13] 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.
- [14] Asadi H, Yan B, Dowling R, et al. Advances in medical revascularisation treatments in acute ischemic stroke [J]. Thrombosis, 2014, 2014: 714218.
- [15] 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.

[责任编辑 刘东博]