

阿加曲班不同给药方式超早期治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性观察

王董董^{1#}, 罗宋宝^{2#}, 李又佳^{2*}

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000

2. 广东医科大学肇庆市第一人民医院 神经内科, 广东 肇庆 526000

摘要: **目的** 探索阿加曲班不同给药方式对超早期急性缺血性脑卒中患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性选取2019年2月—2020年11月在肇庆市第一人民医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者64例为研究对象, 根据给药方式不同将患者分为静脉滴注组(静滴组)和微泵+静脉滴注组(微泵+静滴组), 静滴组患者给予阿加曲班注射液, 10 mg阿加曲班注射液加入0.9%氯化钠注射液250 mL中, 静脉滴注给药, 每天2次, 连续给药(7±1) d; 微泵+静滴组患者给予阿加曲班注射液, 持续微泵(10 mL·h⁻¹) 24 h或者48 h, 其后采用10 mg阿加曲班注射液加入0.9%氯化钠注射液250 mL中, 静脉滴注给药, 每天2次, 连续给药(5±2) d。比较两组患者临床治疗效果及不良反应。**结果** 静滴组总有效率(55.88%)高于微泵+静滴组(53.55%), 但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者出院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均低于本组入院时NIHSS评分($P<0.05$), 两组间出院时NIHSS评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者出院时改良Rankin量表(MRS)≤1分的患者占比比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 静滴组占比更高。两组患者出院时MRS评分≤2分的患者占比比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未发生出血事件及新发心脑血管事件。**结论** 阿加曲班静脉滴注给药治疗急性缺血性脑卒中的疗效显著, 安全性高。

关键词: 阿加曲班; 急性缺血性脑卒中; 给药方式; 微泵; 静脉滴注

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)06-1293-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.017

Observation on efficacy and safety of different administration methods of argatroban in ultra early treatment of acute ischemic stroke

WANG Dongdong¹, LUO Songbao², LI Youjia²

1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

2. Department of Neurology, Zhaoqing First People's Hospital, Guangdong Medical University, Zhaoqing 526000, China

Abstract: Objective To explore efficacy and safety of different administration methods of argatroban in patients with ultra early acute ischemic stroke. **Method** A retrospective study was conducted on 64 patients with acute ischemic stroke who were hospitalized in the Department of Neurology at the First People's Hospital of Zhaoqing City from February 2019 to November 2020. The patients were divided into an intravenous drip group (intravenous drip group) and a micropump + intravenous drip group (micropump+intravenous drip group) based on different administration methods. The intravenous drip group received Argatroban Injection, with 10 mg of Argatroban Injection added to 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, intravenous drip administration, twice a day, continuous for (7 ± 1) days. The patients in the micropump+intravenous drip group were given Argatroban Injection for 24 or 48 hours with a continuous micropump (10 mL·h⁻¹). Afterwards, 10 mg Argatroban Injection was added to 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, and administered intravenously twice a day for a continuous period of (5 ± 2) days. Compare the clinical treatment efficacy and adverse reactions between two groups of patients. **Results** The total effective rate of the intravenous drip group (55.88%) was higher than that of the micropump+intravenous drip group (53.55%), but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at discharge for both groups of patients were lower than the NIHSS scores at admission for this group ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference in NIHSS

收稿日期: 2023-04-02

*共同第一作者: 王董董,男,在读研究生,医师,研究方向为脑血管病的诊治。E-mail: 1012647581@qq.com

罗宋宝,男,本科,副主任医师,研究方向为卒中的危险因素、卒中康复、卒中后情感障碍临床工作。

E-mail: 83453520@qq.com

*通信作者: 李又佳,男,硕士研究生,主任医师,研究方向为脑血管病、运动障碍疾病的诊治。E-mail: lyjhn@163.com

scores at discharge between the two groups ($P > 0.05$). There was a statistically significant difference in the proportion of patients with a Modified Rankin Scale (MRS) score of ≤ 1 between the two groups at discharge ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the proportion of patients with MRS scores ≤ 2 when discharged between the two groups ($P > 0.05$). There were no bleeding events or new cardiovascular or cerebrovascular events in both groups. **Conclusion** Argatroban intravenous infusion has a significant therapeutic effect and high safety in the treatment of acute ischemic stroke.

Key words: argatroban; acute ischemic stroke; administration method; micropump; intravenous infusion

脑卒中在我国现已呈现出高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担5大特点^[1],已成为我国国民第1位死亡病因,其中发病率最高的是缺血性脑卒中,占有脑卒中发病率的83%^[2]。急性缺血性脑卒中又称急性脑梗死,是指脑血供突然中断引起脑组织缺血缺氧的损伤和坏死。临床上最有效的治疗方法是在时间窗内再灌注治疗,包括静脉溶栓、血管内治疗,对于超时间窗内的急性缺血性脑卒中根据已往的指南只能予抗血小板聚集、改善循环、他汀调脂、营养神经、传统医药、早期康复、其他疗法等治疗^[3]。既往不主张抗凝治疗应用于缺血性脑卒中患者。直接凝血酶抑制剂阿加曲班的应用为缺血性脑卒中治疗提供了新的选择。本研究将从阿加曲班的不同给药方式来评估疗效及安全性,为阿加曲班应用于临床提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2019年2月—2020年11月在肇庆市第一人民医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中患者64例为研究对象,其中男性37例,女性27例;年龄在42~89岁,平均(67.1±11.0)岁;病程10~24 h,平均(21.6±4.7)h;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分1~10分,平均(4.0±2.3)分;起病前改良Rankin量表(MRS)为0分。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准且有头颅影像学证据,且发病时间在24 h以内;②发病年龄>18岁;③新发缺血性脑卒中患者。

1.2.2 排除标准 ①有出血倾向者;②血小板计数 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $> 450 \times 10^9 \cdot L^{-1}$;③合并严重心、肝、肾疾病或恶性肿瘤及造血系统、免疫系统疾病;④近半年内行较大外科手术史;⑤近期内有使用其他抗凝药物、低分子肝素等药物史;⑥有使用阿加曲班禁忌证者,包括心源性卒中患者;⑦发病时间窗内行静脉溶栓、机械取栓治疗者;⑧既往有

脑出血史,或发病以来合并严重内科疾病,包括严重心功能不全、肝肾功能障碍等;⑨短暂性脑缺血发作迅速好转;⑩NIHSS评分 > 25 分。

1.3 方法

根据给药方式不同将患者分为静脉滴注组(静滴组, $n=34$)和微泵+静脉滴注组(微泵+静滴组, $n=30$),静滴组患者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,生产批号1904052),10 mg阿加曲班注射液加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注给药,每天2次,连续给药(7±1)d。微泵+静滴组患者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,生产批号1904052),持续微泵(10 mL·h⁻¹)24 h或者48 h,其后采用10 mg阿加曲班注射液加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,静脉滴注给药,每天2次,连续给药(5±2)d。在上述治疗基础上,两组患者均予以常规调脂、稳定斑块、改善循环、营养神经等对症治疗。

1.4 疗效判定

根据NIHSS评分判定疗效^[4]。治愈:治疗后NIHSS评分降低幅度 $> 90\%$;有效:治疗后NIHSS评分降低幅度在18%~90%;无效:治疗后NIHSS评分降低幅度 $< 18\%$ 。

总有效率=(治愈+有效)例数/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 患者神经功能缺损情况评估 分别于治疗前后对两组患者进行NIHSS评分。评分0~42分,分数越高,神经缺损程度越严重。

1.5.2 患者神经功能恢复情况评估 采用改良Rankin量表(MRS)评分来衡量脑卒中后患者的神经功能恢复情况,评分0~6分,分别比较两组患者出院时MRS评分。

1.5.3 安全性评价 记录治疗过程中出现病情恶化或不良反应的情况,如皮肤黏膜出血、脑出血、消化道出血等,记录患者出血事件及新发心脑血管事件的发生例数。

1.6 统计方法

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析,所有计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验;计数资料用例数或百分率表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据给药方式不同将患者分为静滴组($n=34$)和微泵+静滴组($n=30$),静滴组,女性11例,男性23例,年龄42~89岁,平均(66.09±11.26)岁;病程10~24 h,平均(22.64±4.02)h;入院时NIHSS评分1~8分,平均(3.50±2.12)分。微泵+静滴组,女性16例,男性14例,年龄46~86岁,平均(68.33±10.78)岁;病程10~24 h,平均(20.47±5.26)h;入院时NIHSS评分1~10分,平均(4.50±2.37)分。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

| 基线资料 | 静滴组 ($n=34$) | 微泵+静滴组 ($n=30$) |
|--------------|-------------------|----------------------|
| 年龄/岁 | 66.09±11.26 | 68.33±10.78 |
| 男性/例(占比/%) | 23(67.6) | 14(46.7) |
| 病程/h | 22.64±4.02 | 20.47±5.26 |
| 收缩压/mm Hg | 149.15±21.49 | 148.97±19.54 |
| 舒张压/mm Hg | 86.29±13.10 | 85.87±13.04 |
| 入院时NIHSS评分 | 3.50±2.12 | 4.50±2.37 |
| 起病前MRS评分 | 0 | 0 |
| 心房颤动/例(占比/%) | 1(2.9) | 1(3.3) |
| 既往病史/例(占比/%) | | |
| 高血压 | 14(41.2) | 14(46.7) |
| 糖尿病 | 5(14.7) | 4(13.3) |
| 冠心病 | 0(0) | 2(6.7) |
| 吸烟/例(占比/%) | 12(35.3) | 7(23.3) |
| 饮酒/例(占比/%) | 1(2.9) | 0(0) |

1 mm Hg=133 Pa

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较

两组患者治疗前NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后NIHSS评分均同组治疗前显著降低($P < 0.05$),治疗后两组NIHSS评分组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n/例 | NIHSS评分 | |
|-------|-----|-----------|------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 |
| 静滴 | 34 | 3.50±2.12 | 2.50±1.91* |
| 微泵+静滴 | 30 | 4.50±2.37 | 3.37±2.21* |

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.3 两组临床疗效比较

治疗后静滴组总有效率为55.88%,微泵+静滴组总有效率为53.33%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical efficacy between two groups

| 组别 | n/例 | 治愈/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|-------|-----|------|------|------|--------|
| 静滴 | 34 | 6 | 13 | 15 | 55.88 |
| 微泵+静滴 | 30 | 3 | 13 | 14 | 53.33 |

2.4 两组治疗后MRS评分比较

治疗后,静滴组MRS评分0~1分患者占比为44.12%,微泵+静滴组MRS评分0~1分患者占比为20.00%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,静滴组MRS评分0~2分患者占比为76.47%,微泵+静滴组MRS评分0~2分患者占比为70%,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组治疗后MRS评分比较

Table 4 Comparison on MRS score between two groups after treatment

| 组别 | n/例 | MRS评分/例(占比/%) | | | |
|-------|-----|---------------|-----------|-----------|----------|
| | | 0~1分 | >1分 | 0~2分 | >2分 |
| 静滴 | 34 | 15(44.12) | 19(55.88) | 26(76.47) | 8(23.53) |
| 微泵+静滴 | 30 | 6(20.00)* | 24(80.00) | 21(70.00) | 9(30.00) |

与静滴组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs intravenous drip group

2.5 两组治疗过程中病情恶化或不良反应情况比较

治疗过程中两组均未出现病情恶化及不良反应,安全性高。

3 讨论

在临床工作中发现,虽然按照指南合理用药,

但仍有部分脑卒中患者会发生早期神经功能恶化(END),其具有更高的致残率和致死率。为了能够有效地减少脑卒中的进展及复发事件的发生,针对END,既往研究者提出以下几种可能治疗策略:(1)增加现有抗血小板药物的剂量;(2)在现有治疗基础上联合应用其他的抗血小板药物;(3)换用其他的抗血小板药物;(4)开发新型抗血小板药物,在现有治疗基础上联合其他途径介导的新型抗血小板药物强化抗血小板的治疗策略;(5)抗凝治疗或者加用抗凝药物。对于以上前3种治疗策略,有部分人使用后效果不佳及存在出血风险,对于第4种治疗策略,需要大量的时间及费用。对于第5种策略,之前研究不推荐抗凝治疗用于急性缺血性脑卒中患者。最近几年的研究发现抗凝治疗或者加用抗凝药物对于急性缺血性脑卒中各个分型患者均有显著的疗效^[5-9],我国有共识^[10]指出,对于动脉粥样硬化性急性缺血性脑卒中患者,强烈推荐在发病48 h内使用阿加曲班治疗。

阿加曲班是小分子拟精氨酸药物,是第1个被批准用于临床的直接抗凝血酶药物,是一种小分子、可逆的直接凝血酶抑制剂,可选择性地抑制凝血酶分子的催化部位^[11]。具有高度特异性,从而起到抗凝的作用。静脉输注1~3 h可达到稳定的血药浓度^[12],阿加曲班的半衰期约39~51 min,停药后活化部分凝血活酶时间(APTT)在2~4 h内恢复正常^[13]。阿加曲班主要在肝脏代谢,约65%被代谢为4个代谢产物,主要代谢产物的抗凝活性较原药明显减弱。而且不受年龄、性别和肾功能的影响^[14]。大部分阿加曲班通过粪便排泄,少部分可能通过胆汁排泄^[11]。

早在20世纪90年代就有学者对阿加曲班治疗急性脑卒中的疗效及安全性进行了研究,阿加曲班可直接与凝血酶的活性部位结合,从而显示其抗凝血作用,结果证实阿加曲班应用于急性脑卒中患者是安全有效的药物^[15]。阿加曲班可以改善急性室旁缺血性发作患者的基底静脉引流,可减轻急性脑卒中后脑水肿,从而改善患者预后^[16]。同时根据既往研究,阿加曲班可用于各种分型的缺血性脑卒中患者中,并且均取得不错的疗效。对于阿加曲班联合其他药物治疗急性缺血性脑卒中患者也有不错的疗效,例如联合抗血小板药物、重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)、依达拉奉、丁苯酞注射液、尤瑞克林、注射用血栓通等^[17-25]。同时安全性较高。

阿加曲班通常用于发病48 h之内的缺血性脑

卒中急性期患者神经症状的改善,临床上最常用的使用方法是在治疗前2 d内每天60 mg以适当量的0.9%氯化钠注射液稀释,经24 h持续静脉滴注,其后的5 d阿加曲班以适当量的0.9%氯化钠注射液稀释,每日早晚1次,每次10 mg,静脉滴注3 h。实际应用中,因持续滴注不能精准地控制剂量及滴速,同时增加护理人员的工作量,所有临床上常用微泵滴注代替持续静脉滴注,故临床常用的给药方式是微泵+静滴。

本研究发现,使用静滴或者微泵+静滴给予阿加曲班治疗,患者出院时NIHSS评分均下降,两组治疗后总有效率、治疗后NIHSS及MRS评分统计学均无差异,并且治疗过程中均未出现病情恶化及不良反应,说明静滴组及微泵+静滴组治疗后疗效均显著,且两组无明显差异。但对于出院时MRS评分比较,静滴组MRS评分 ≤ 1 分较微泵+静滴组患者比例增多,推测原因如下:微泵+静滴组患者使用微泵治疗48 h内需要一直卧床,不能下床活动,不利于早期功能锻炼,而静滴组不存在这个问题。本研究收集的病例NIHSS评分偏低,说明纳入研究的患者症状较轻,微泵+静滴组早期强化治疗可能对轻症获益有限。故推测对于临床轻症患者,采用静滴的方式给予阿加曲班获益更明显。

本研究结果表明,阿加曲班无论是使用静滴给药或者微泵+静滴给药,治疗急性缺血性脑卒中均疗效显著,且均未出现出血并发症,安全性高。阿加曲班应用于急性缺血性脑卒中急性期患者可促进患者神经功能恢复,降低致残率和病死率,大大提高其日常生活能力,对急性缺血性脑卒中患者治疗具有重要意义。本研究结果也提示临床实际用药时,如果急性缺血性脑卒中轻症患者的治疗依从性差,采用静滴的方式给予阿加曲班,患者也能够明显获益。但该研究收集的样本量小,此结果还需要更多样本量参与的试验所证实;同时收集的病例NIHSS评分偏低,患者病情较轻,对于其他病情患者具体获益情况还需要进一步研究证实。今后将开展大样本、多中心RCT试验进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
Wang L D, Peng B, Zhang H Q. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. Chin J

- Cerebrovasc Dis, 2022, 19(2): 136-144.
- [2] Gu H Q, Yang X, Wang C J, et al. Clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with stroke or transient ischemic attack in China [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(8): e2120745.
- [3] 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.
- Peng B, Wu B. 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通过. 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.
- Approved by the Fourth National Academic Conference on Cerebrovascular Diseases. Scoring standard of clinical neurological deficit in stroke patients (1995) [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [5] 高生伟, 李伟荣. 阿加曲班联合双抗治疗穿支动脉病变型脑梗死的疗效及安全性评价 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(6): 482-486.
- Gao S W, Li W R. Clinical efficacy and safety evaluation of agalreban combined with dual antiplatelet therapy for branch atheros cerebral infarction [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2021, 24(6): 482-486.
- [6] 吴年宝. 阿加曲班联合双抗治疗72h内脑梗死的疗效观察及安全性评估 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(5): 406-410.
- Wu N B. Efficacy observation and safety evaluation of argatroban combined with double anti in the treatment of cerebral infarction within 72 hours [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2020, 23(5): 406-410.
- [7] 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.
- [8] 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, 26: 107602962090413.
- [9] 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.
- [10] 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.
- Experts Group of Chinese Consensus on Argatroban for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Chinese consensus on argatroban for treatment of acute ischemic stroke 2021 [J]. Chin J Stroke, 2021, 16(9): 946-953.
- [11] Hursting M, Alford K, Becker J, et al. Novastan®(brand of argatroban): A small-molecule, direct thrombin inhibitor [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23(6): 503-516.
- [12] Yeh R W, Jang I K. Argatroban: Update [J]. Am Heart J, 2006, 151(6): 1131-1138.
- [13] Ikoma H. Development of argatroban as an anticoagulant and antithrombin agent in Japan [J]. Pathophysiol Haemos Thromb, 2002, 32(Suppl. 3): 23-28.
- [14] 赵冰, 于敏, 莫炜. 小分子直接凝血酶抑制剂研究进展 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(1): 64-68.
- Zhao B, Yu M, Mo W. Research progress in small molecule direct thrombin inhibitors [J]. Pharm Biotechnol, 2015, 22(1): 64-68.
- [15] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 1997, 23(6): 531-534.
- [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, 26: e924593.
- [17] Barreto A D, Grotta J C. Response by barreto and grotta to letter regarding article, "randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke)" [J]. Stroke, 2017, 48(9): 1608-1616.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 庞伟, 李洪涛, 程弘宇, 等. 阿加曲班联合依达拉奉治疗急性脑梗死的效果观察 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4): 70-74.
- Pang W, Li H T, Cheng H Y, et al. Effect of argatroban combined with edaravone in treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. Med Pharm J Chin PLA, 2017, 29(4): 70-74.
- [21] 吴冠瑾, 李学, 刘琛, 等. 丁苯酞联合阿加曲班治疗急性脑梗死的效果及对神经功能、VILIP-1、SDF-1水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(10): 32-34.
- Wu G J, Li X, Liu C, et al. Effect of butylphthalide combined with argatroban in the treatment of acute

- cerebral infarction and its influences on neurological function, VILIP-1 and SDF-1 levels [J]. Clin Res Pract, 2022, 7(10): 32-34.
- [22] 胡英, 苏静. 阿加曲班联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床效果 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(4): 103-106.
Hu Y, Su J. Clinical effect of Argatroban combined with Urinary Kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. China Mod Med, 2019, 26(4): 103-106.
- [23] 李妙嫦, 梁玉婵, 黄根林. 阿加曲班联合尤瑞克林治疗进展性脑梗死的疗效与安全性探讨 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(11): 107-109.
Li M C, Liang Y C, Huang G L. Discussion on the efficacy and safety of argatroban combined with urinary Kallidinogenase in the treatment of progressive cerebral infarction [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2020, 14(11): 107-109.
- [24] 程芳, 李艳林. 注射用血栓通联合阿加曲班治疗急性脑梗死的效果 [J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(3): 369-371.
Cheng F, Li Y L. Effect of Xueshuantong injection combined with argatroban on acute cerebral infarction [J]. Mod Diagn Treat, 2022, 33(3): 369-371.
- [25] 李世芳. 阿加曲班联合血栓通治疗急性脑梗死的效果及其对患者神经功能及血清炎性因子水平的影响 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47(7): 108-111.
Li S F. Effects of argatroban combined with Xueshuantong injection in the treatment of acute cerebral infarction and on neurological function and levels of serum inflammatory factors [J]. Chin J Pract Med, 2020, 47(7): 108-111.

[责任编辑 刘东博]