

# 阿加曲班联合纤溶酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性评估

胡涛<sup>1</sup>, 曹红<sup>2</sup>

1. 蚌埠医科大学附属蚌埠第三人民医院神经内科, 安徽 蚌埠 233000;

2. 大连医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 大连 116000

**摘要:** **目的** 观察联合应用阿加曲班及纤溶酶对急性脑梗死 (ACI) 患者神经功能缺损程度、血中性粒细胞 (NEUT) 计数的影响及其安全性。**方法** 选取 2018 年 10 月至 2022 年 1 月大连医科大学附属第一医院收治的 221 例 ACI 患者, 将其随机分为常规组 ( $n=71$ )、纤溶酶组 ( $n=42$ )、阿加曲班组 ( $n=40$ ) 及联合组 ( $n=68$ )。四组均给予常规治疗, 常规组不加其他治疗。纤溶酶组加用纤溶酶注射液, 治疗第 1 天用量 100 IU, 第 2 天开始 300 IU, 静脉滴注。阿加曲班组每天加用阿加曲班注射液 10 mg/12 h 静脉泵入。联合组每天加用阿加曲班注射液及纤溶酶注射液 (用法同前)。分析治疗前后神经功能缺损评分和血 NEUT 计数的变化及治疗期间不良反应情况。**结果** 治疗后, 除常规组外其他三组美国国立卫生研究院神经功能缺损评分 (NIHSS) 均较治疗前下降 ( $P<0.01$ ), 联合组 NIHSS 评分显著低于常规组、纤溶酶组和阿加曲班组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 除常规组外其他三组血 NEUT 计数均较治疗前下降 ( $P<0.05$ ), 联合组血 NEUT 计数显著低于常规组、纤溶酶组和阿加曲班组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。4 组均无明显不良反应。**结论** 阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI 可以明显降低患者血 NEUT 计数, 有效改善患者的神经功能缺损, 短期疗效显著, 安全性好。

**关键词:** 急性脑梗死; 阿加曲班; 纤溶酶; 神经功能缺损程度; 中性粒细胞计数

**中图分类号:** R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)08-1254-06

## Efficacy and safety of argatroban combined with plasmin in the treatment of acute cerebral infarction

HU Tao\*, CAO Hong

\* Department of Neurology, The Third the People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui 233000, China

Corresponding author: CAO Hong, E-mail: caohongnn@163.com

**Abstract:** **Objective** To observe the effects of combined application of argatroban and plasmin on the degree of neurological function deficit and neutrophil (NEUT) count in patients with acute cerebral infarction (ACI) and their safety. **Methods** A total of 221 patients with ACI admitted to The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from October 2018 to January 2022 were selected as the research objects, and they were randomly divided into four groups: control group ( $n=71$ ), plasmin group ( $n=42$ ), argatroban group ( $n=40$ ), and combined group ( $n=68$ ). All four groups were given conventional treatment, and no other treatment was added to the control group. The plasmin group was added with plasmin injection by intravenous drip, 100 IU on the first day of treatment, and 300 IU on the second day. The argatroban group was pumped intravenously with 10 mg of argatroban injection every 12 hours. The combined group was given argatroban injection and plasmin injection every day (the usage was the same as before). The changes of neurological function deficit and blood NEUT count before and after treatment and the adverse reactions during treatment were observed and recorded. **Results** After treatment, except for the control group, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores of the other three groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.01$ ). The NIHSS score of the combined group was significantly lower than that of the control group, the plasmin group and the

argatroban group, with the statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, except for the control group, the blood NEUT count of the other three groups decreased compared to before treatment ( $P<0.05$ ). Blood NEUT count in the combined group was significantly lower than that in the control group, plasmin group, and argatroban group, with the statistically significant differences ( $P<0.05$ ). There was no obvious adverse reactions in the four groups. **Conclusion** The combination of argatroban and plasmin in the treatment of ACI can significantly reduce blood NEUT count, effectively improve neurological function deficit, with significant short-term efficacy and good safety.

**Keywords:** Acute cerebral infarction; Argatroban; Plasmin; Neurological function deficit; Neutrophil count

关于急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 的治疗,目前仅有溶栓和抗血小板治疗得到认可,抗凝和降纤治疗尚存在争议,特别是抗凝治疗,由于其严重的不良反应,国内文献指出,对于一般的 ACI 患者,不推荐早期进行抗凝治疗,即使一些特殊的患者需要用到抗凝治疗,也要在严格评估相关风险之后再行应用<sup>[1-2]</sup>。但近年来,以阿加曲班为代表的新型抗凝药的出现,使得抗凝治疗在临床使用中更加安全。研究表明,阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,具有单靶点、出血风险较小、无免疫原性、药物半衰期较短等优点<sup>[3]</sup>,所以在临床上越来越多地用于治疗 ACI。一项小样本研究表明,应用阿加曲班治疗急性缺血性卒中,能够很好地改善患者的神经功能,且安全性良好<sup>[4]</sup>。而降纤治疗,部分学者研究发现,它在治疗脑梗死的同时,也会增加脑梗死患者自发性出血的风险<sup>[5]</sup>,故在临床上并未得到广泛的推广。国内指南亦指出降纤治疗更适用于伴有高纤维蛋白血症的 ACI 患者<sup>[1]</sup>。但随着研究的进展,特别是对以纤溶酶为代表的降纤药物的进一步研究,人们发现在脑梗死的急性期,患者的血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平和血液黏滞度是上升的,而纤溶酶能够显著降低血浆 FIB 水平,抑制血栓的形成,促进神经功能的恢复,提高患者的生活质量,且安全性高<sup>[1,6]</sup>。这说明以阿加曲班为代表的抗凝治疗和以纤溶酶为代表的降纤治疗在脑梗死的治疗中均有很好的效果,且安全性较高,故部分学者在此基础之上,开始探讨抗凝联合降纤在脑梗死治疗中的效果。国内一项研究发现,阿加曲班联合巴曲酶治疗 ACI 疗效肯定且安全性良好<sup>[7]</sup>。目前研究表明纤溶酶相对巴曲酶来说疗效相当,但安全性更高<sup>[8]</sup>,故推测采用阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI 效果更佳,但国内外尚未见阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI 的研究报道。本研究对阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI 的疗效及安全性进行评估,以期为 ACI 提供一种新的有效的治疗方法,改善脑梗死患者的预后。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 10 月至 2022 年 1 月大连医科大学附属第一医院住院的 ACI 患者 221 例,其中男性 153 例,女性 68 例,年龄 39~90 (65.95±10.91) 岁。纳入标准:(1) 符合 2018 版中国急性期缺血性脑卒中诊治指南中脑卒中诊断标准,同时结合临床症状及影像学证据确诊,并排除急性缺血性脑卒中试验 (TOAST) 分型中的心源性以及其他原因所致的缺血性脑卒中;(2) 年龄 18 岁以上;(3) 发病 72 h 内;(4) 经询问病史及影像学检查排除由脑梗死以外的原因(如脑出血、脑肿瘤、癫痫等)引起的新发神经系统功能缺失;(5) 一般资料(现病史、既往史、用药治疗史等)、临床及辅助检查资料(生化指标、头 CT、头 MRI 等)齐全。排除标准:(1) 发病 1 h 内症状迅速缓解,无神经系统阳性体征的患者;(2) 收缩压  $\geq 180$  mmHg 或舒张压  $\geq 110$  mmHg;(3) 急慢性感染、恶性肿瘤、严重肝肾功能或者心肺功能障碍、消化道溃疡、消化道憩室炎、自身免疫性疾病、痴呆及/或精神疾病、大面积脑梗死、活动性肺结核空洞、入院时昏迷的病危患者;(4) 既往有脑血管病病史,而且遗留有相关后遗症的患者;(5) 血液病、出血或者有出血倾向、凝血功能障碍、月经期的患者;(6) 近 3 个月内有严重创伤或者大手术史者;(7) 近 3 个月内曾应用特殊药物治疗,如抗凝药物、溶栓药物、降低血 FIB 作用的酶抑制剂、抑制炎症药物及/或影响免疫系统功能的药物;影响白细胞计数及中性粒细胞 (NEUT) 计数的药物等。(8) 血小板计数  $< 80 \times 10^9/L$ 、活化部分凝血活酶时间 (APTT)  $\geq$  正常值上限 3 倍、FIB  $< 1.0$  g/L、血糖  $< 2.7$  mmol/L 或  $> 22.2$  mmol/L 者;(9) 对阿加曲班及/或纤溶酶药物过敏者;(10) 妊娠、哺乳期妇女;(11) 不能配合检查者,中途退出研究,导致临床资料不全者。本研究经大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准(批件号: PJ-KS-KY-2022-98),研究对象对研究内容知情且均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 记录研究对象的既往病史(包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)、性别、年龄等一般资料。

1.2.2 分组方法及治疗方案 采用随机数字表的方式将研究对象分为4组,即常规组、纤溶酶组、阿加曲班组、联合组。(1)常规组:给予ACI基础治疗。主要用药,抗血小板治疗[①当美国国立卫生研究院神经功能缺损评分(NIHSS)≤3分,对于不符合溶栓适应证或者拒绝溶栓治疗的患者,给予阿司匹林100 mg+硫酸氢氯吡格雷片首日负荷剂量300 mg,以后75 mg/d,每晚1次,口服,持续用药21 d;②当NIHSS>3分时,若患者可以耐受阿司匹林,则给予阿司匹林300 mg/d,口服;若患者不能耐受阿司匹林则给予硫酸氢氯吡格雷片];奥拉西坦4 g,每日1次,静脉注射;丹红注射液40 mL,每日1次,静脉注射;丁苯酞氯化钠注射液25 mg,每日2次,静脉注射;依达拉奉注射液30 mg,每日2次,静脉注射。(2)纤溶酶组:在常规组基础之上加用纤溶酶,纤溶酶第1天用量100 IU,将其混入0.9%的氯化钠溶液250 mL,每日1次,静脉注射;第2天用量改为300 IU,将其混入0.9%的氯化钠溶液500 mL,每日1次,静脉注射。(3)阿加曲班组:在常规组的基础上,加用阿加曲班10 mL+0.9%的氯化钠溶液40 mL,每12小时1次,微泵静注(每次泵入持续3 h)。(4)联合组:在常规组治疗的基础上,每天联合应用阿加曲班注射液及纤溶酶注射液(用法同前)。治疗过程中监测血APTT、FIB水平变化,若APTT值≥正常值上限3倍以上,停用阿加曲班1次,若FIB水平<1 g/L,停用纤溶酶1次。若前述药物停用2次,退出研究。如果患者有内出血及/或出血倾向,终止给药,退出研究。疗程均为7 d。

1.2.3 标本采集 所有研究对象分别于治疗前及治疗7 d后采集肘部静脉血,送往大连医科大学附属第一医院检验科测定。

1.2.4 观察指标及方法 (1)神经功能缺损程度评分:由接受过培训、熟练掌握NIHSS评定方法且不参与本实验研究工作的专人完成评定,分别于治疗前(入院24 h内)、治疗后7 d对研究对象神经系统功能缺损程度进行评测,记录治疗前、治疗后的NIHSS评分及差值(治疗前-治疗后)。对NIHSS评分结果进行Kappa一致性检验,Kappa≥0.75,说明不同测评者的NIHSS评分结果一致性较好。(2)外周血NEUT计数测定:采用迈瑞公司生产的血液细胞分析

仪(型号BC-6800Plus)及配套试剂检测,由大连医科大学附属第一医院检验科负责测定。(3)药物不良反应:所有研究对象治疗前后均查头颅CT及/或头颅MR,病情加重者随时复查头颅CT,明确有无颅内出血情况,此外,还重点观察有无颅外出血表现。复查相关实验室指标,在研究过程中,记录研究对象出现的所有不良反应,并详细记录出现的时间、地点、对病情影响以及与药物关系等。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0软件处理数据。计数资料用例(%)表示,组间比较选用 $\chi^2$ 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较选用配对样本的 $t$ 检验,多组间比较选用单因素方差分析,两两比较选用Bonferroni法检验。检验水准设置为 $\alpha=0.05$ ,双侧检验。

## 2 结果

2.1 4组一般资料对比 常规组、纤溶酶组、阿加曲班组及联合组在性别、年龄、糖尿病、高脂血症、冠心病、高血压病差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

2.2 4组NIHSS评分的比较 治疗前4组NIHSS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,除常规组外,其他3组NIHSS评分均较治疗前下降( $P<0.05$ ),4组间NIHSS评分差异有统计学意义( $P<0.01$ );NIHSS评分联合组低于其他3组( $P<0.05$ ),纤溶酶组低于常规组( $P<0.05$ ),余两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。4组NIHSS评分差值差异有统计学意义( $P<0.01$ ),NIHSS差值联合组大于其他3组( $P<0.01$ ),阿加曲班组大于常规组( $P<0.01$ ),余两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

2.3 4组NEUT计数对比 治疗前4组血NEUT计数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,4组血NEUT计数均低于治疗前( $P<0.05$ ),4组间血NEUT计数差异有统计学意义( $P<0.01$ ),联合组低于其他3组( $P<0.05$ ),纤溶酶组低于常规组( $P<0.01$ ),余两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。4组间血NEUT差值差异有统计学意义( $P<0.01$ ),联合组NEUT差值高于常规组、阿加曲班组( $P<0.05$ ),余两两比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

2.4 4组不良反应比较 在治疗过程中,联合组及常规组各有1例患者在疗程结束时复查头颅MR发现有少量颅内出血,但本人无不适表现,临床症状亦未见加重,其余2组未发生颅内出血。联合组有1例出现1次刷牙时轻微牙龈出血表现(无出血不止,未予特殊处理,自行好转),其余3组未发生颅外出血。

4组均无症状性颅内出血及其他不良反应发生。研究中未出现因不良反应过重终止试验者。

表1 4组一般资料对比 [例(%)]  
Tab. 1 Comparison of general information among four groups [case(%)]

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	男性	冠心病	糖尿病	高血压病	高脂血症
常规组	71	67.92±11.08	51(71.83)	11(15.49)	31(43.66)	54(76.06)	12(16.90)
纤溶酶组	42	63.40±10.65	25(59.52)	3(7.14)	18(42.86)	28(66.67)	7(16.67)
阿加曲班组	40	64.55±11.50	27(67.50)	6(15.00)	16(40.00)	25(62.50)	10(25.00)
联合组	68	66.28±10.34	50(73.53)	11(16.18)	24(35.29)	55(80.89)	16(23.53)
$F/A^2$ 值		1.788	2.729	2.069	1.158	5.602	1.829
$P$ 值		0.150	0.435	0.558	0.763	0.133	0.609

表2 4组NIHSS评分比较 [分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Tab. 2 Comparison of NIHSS scores among four groups [point,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	治疗前 NIHSS	治疗后 NIHSS	NIHSS 差值
常规组	71	3.00(2.00, 6.00)	3.00(2.00, 6.00)	0.00(0.00, 1.00)
纤溶酶组	42	3.00(2.00, 4.00)	2.00(1.00, 3.25) <sup>ad</sup>	0.00(0.00, 1.00)
阿加曲班组	40	4.00(2.25, 6.00)	3.00(2.00, 4.00) <sup>d</sup>	1.00(0.00, 1.00) <sup>a</sup>
联合组	68	4.00(2.00, 5.00)	1.00(1.00, 2.00) <sup>abcd</sup>	2.00(1.00, 3.00) <sup>abc</sup>
$F$ 值		6.492	41.367	84.628
$P$ 值		0.090	<0.001	<0.001

注:与常规组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与纤溶酶组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与阿加曲班组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

表3 4组血NEUT计数比较 [ $\times 10^9/L$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]  
Tab. 3 Comparison of blood NEUT counts among four groups [ $\times 10^9/L$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	治疗前 NEUT	治疗后 NEUT	NEUT 差值
常规组	71	5.12(3.97, 6.95)	4.08(3.27, 5.51) <sup>d</sup>	0.67(0.08, 1.74)
纤溶酶组	42	4.78(3.80, 5.93)	3.19(2.61, 4.29) <sup>ad</sup>	1.21(0.09, 2.20)
阿加曲班组	40	4.40(3.05, 5.44)	3.68(2.68, 5.03) <sup>d</sup>	0.31(-0.29, 1.38)
联合组	68	4.72±1.90	2.87±0.89 <sup>abcd</sup>	1.37(0.70, 2.82) <sup>ac</sup>
$F$ 值		7.649	46.918	15.721
$P$ 值		0.054	<0.001	0.001

注:与常规组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与纤溶酶组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与阿加曲班组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与本组治疗前比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

ACI作为中老年人常见疾病,临床认可度较高的药物治疗方式是溶栓及抗血小板治疗。此外抗凝及降纤治疗同样是ACI较好的治疗方式,但因存在缺陷导致其应用存在争议,一直未受到广泛的认可。但随着近年来药理学研究的不断突破,抗凝及降纤治疗不断进步,尤其是阿加曲班为代表的新型抗凝药物的出现使抗凝治疗获得突破性进展。国内的一项研究表明阿加曲班治疗脑梗死的疗效显著,可显著促进患者神经功能的恢复,且安全性较好<sup>[9]</sup>。这也说明在ACI的治疗上使用阿加曲班抗凝治疗是安全有效的。同时另一项研究表明纤溶酶在ACI的治疗中,能够显

著促进患者神经功能的恢复,改善患者APTT、凝血酶原时间及血液流变学指标<sup>[10]</sup>。综上所述,二者单独在ACI的治疗中都有积极作用,那么二者联合使用能否取得更好的疗效,目前尚无相关报道。本研究对此进行探讨,在4组患者基线资料均衡的基础上,评价阿加曲班联合纤溶酶在ACI治疗中的疗效及其安全性。由于NEUT升高是急性缺血性卒中的独立危险因素<sup>[11]</sup>,NEUT计数可以预测急性缺血性卒中的严重程度<sup>[12]</sup>,故在本研究中,选择NEUT计数作为判断疗效的实验室指标。

3.1 纤溶酶在ACI治疗中的作用 国内相关研究指出,纤溶酶是ACI降纤治疗的代表药物之一,其本质上就是一种蛋白水解物,可以将纤维蛋白、纤维蛋白原降解,达到降低血浆黏度的效果,发挥其抗血栓功效,对改善脑组织血液循环有着显著的作用<sup>[10]</sup>。此外纤溶酶还能够延长APTT以及促进神经功能缺损的恢复<sup>[10]</sup>。另一项小样本研究发现,在常规抗血小板治疗的基础上加用纤溶酶与单纯抗血小板治疗相比,不仅疗效显著,且安全性好,出血风险低<sup>[13]</sup>。本研究同样证实了上述观点:治疗后纤溶酶组NIHSS评分低于常规组,在不良反应上无统计学差异。可见,在急性缺血性卒中的治疗中使用纤溶酶治疗,能够显著减轻神经功能缺损程度,且安全性良好,这与国内相关研究的观点是相同的。此外,本研究还发现,治疗后,纤溶酶组NEUT计数低于常规组,说明纤溶酶还能够显著降低脑梗死患者NEUT计数水平。推测原因可能是:(1)纤溶酶能够降低FIB水平,而FIB本身作为凝血因子的同时,也可以作为炎症因子参与炎症反应<sup>[14]</sup>,从而影响NEUT计数。(2)纤溶酶是金属蛋白酶前体的激活剂之一,使得细胞外基质蛋白水解作用不断降解,影响炎症反应过程<sup>[15]</sup>,从而影响NEUT计数。(3)可能与改善脑部血液循环、减轻包括炎症反应在内的缺血级联反应有关。

3.2 阿加曲班在ACI治疗中的作用 研究表明凝血系统会在缺血性脑卒中的急性期启动使血液处于高凝状态,出现凝血功能的异常,而抗凝治疗则可以很好地缓解这一状况,但由于传统抗凝药物带来的高出血副作用,使得抗凝治疗一直受到广泛的争议。而作为新型抗凝药物代表的阿加曲班具有高选择性,可以直接抑制凝血酶,并进一步加强多种凝血因子的活化抑制<sup>[16]</sup>。既往研究提示在ACI治疗中,抗血小板联用阿加曲班,疗效显著,且安全性良好<sup>[17-18]</sup>。本研究亦发现,阿加曲班组NIHSS差值高于常规组,但两者不良反应无统计学差异,提示阿加曲班在ACI的治疗上优

于单纯抗血小板治疗,且安全性良好,支持既往研究结论。此外,本研究还对比了阿加曲班与纤溶酶对 ACI 的疗效,发现二者治疗后在 NIHSS 评分、NEUT 计数及不良反应方面均无统计学差异,说明阿加曲班联合抗血小板治疗与纤溶酶联合抗血小板治疗对 ACI 的疗效并无明显差异。目前尚未见阿加曲班与纤溶酶疗效比较的研究报道。但国内丁琪<sup>[19]</sup>等将 150 例 ACI 患者随机分为常规组、阿加曲班组以及巴曲酶组,结果发现,三组在安全性方面无明显差异,但阿加曲班抗凝治疗的疗效优于巴曲酶降纤治疗。本研究结果与其不一致,结论不同的原因考虑可能如下:(1)阿加曲班用药方法及用量不同,本研究阿加曲班用量较小。(2)本研究降纤治疗采用的药物为纤溶酶,而非巴曲酶,虽然同为降纤药物,但成分不同,可能导致试验结果不相同。(3)联合用药不同,产生的药物间的相互作用可能不同。(4)研究对象的纳入及排除标准不同以及疗效判定标准等不同也可能是重要原因。

**3.3 阿加曲班联合纤溶酶在 ACI 治疗中的作用** 对抗凝及降纤联合治疗 ACI,国内张靖欣<sup>[20]</sup>指出,巴曲酶与阿加曲班联合用药治疗 ACI,效果显著,能够促进神经功能的恢复,安全性良好。但巴曲酶作为一种强效的降纤药物,其不良反应风险较高,导致其适用人群较少,限制了其在临床上的使用,故本研究将巴曲酶换为不良反应风险较小的纤溶酶。相关文献指出,纤溶酶在 ACI 的治疗中,疗效与巴曲酶无显著差异,但纤溶酶的不良反更应少,安全性更高<sup>[21]</sup>。另外,与张靖欣<sup>[20]</sup>研究相比,除了降纤药物的不同,本研究还增加了抗凝药及降纤药二者联用与单一应用的对比,结果发现,阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI 能够更加明显促进患者神经功能的恢复,降低外周血 NEUT 计数,优于两药的单一应用,且安全性好。

综上所述,阿加曲班联合纤溶酶治疗 ACI,可以有效改善患者的神经功能缺损,短期疗效显著,安全性好,可为 ACI 的治疗提供新的思路。但本研究由于受人力及时间等因素所限,未能进行前瞻性随访,只观察了短期疗效,存在观察期短、样本量小等不足,后续仍需进一步深入探讨。

**利益冲突** 无

#### 参考文献

[1] 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.Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.

[2] Powers WJ, Rabinstein AA, 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-e110.

[3] Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al. Pharmacology of argatroban[J]. Expert Rev Hematol, 2010, 3(5): 527-539.

[4] 陈佳,陈向宇,骆嵩.阿加曲班联合丁苯酞软胶囊对穿支动脉脑梗死患者 NIHSS 评分与生活质量的影响[J].中华全科医学, 2022,20(7):1135-1138.

Chen J, Chen XY, Luo S. Effects of argatroban combined with butylphthalide soft capsule on NIHSS score and quality of life in patients with perforating cerebral infarction[J]. Chin J Gen Pract, 2022, 20(7): 1135-1138.

[5] 谢涛波,钟纯正,周华军.降纤疗法后缺血性卒中患者出血转化的影响因素研究[J].检验医学与临床,2017,14(10):1366-1367,1371.

Xie TB, Zhong CZ, Zhou HJ. The study of influence factors on hemorrhagic transformation after defibrase therapy of the patients with ischemic stroke[J]. Lab Med Clin, 2017, 14(10): 1366-1367, 1371.

[6] 廖利龙.纤溶酶治疗超过溶栓时间窗急性脑梗死患者的疗效观察[D].恩施:湖北民族大学,2019.

Liao LL. Observation of curative effect on plasmin treatment in patients suffered from acute cerebral infarction with an exceeding time window of thrombolysis[D].Enshi: Hubei Minzu University, 2019.

[7] 潘辉.巴曲酶联合阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2014,22(3):7-8.

Pan H. Effect of batroxobin combined with argatroban on acute progressive cerebral infarction[J]. Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis, 2014, 22(3): 7-8.

[8] 张隆庆.纤溶酶治疗急性脑血栓患者 36 例临床疗效分析[J].中国民族民间医药,2013,22(23):118.

Zhang LQ. Clinical analysis of fibrinolytic enzyme in the treatment of 36 patients with acute cerebral thrombosis[J]. Chin J Ethnomed Ethnopharmacology, 2013, 22(23): 118.

[9] 孙章皓.阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性及其安全性分析[J].中国现代药物应用,2021,15(10):130-132.

Sun ZH. Analysis of effectiveness and safety of argatroban in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2021, 15(10): 130-132.

[10] 张云,林忠荣,徐碧瑜,等.纤溶酶对脑梗死急性期患者 APTT、PT 及血液流变学的影响与神经功能恢复的评价研究[J].中国医药指南,2021,19(34):59-61.

Zhang Y, Lin ZR, Xu BY, et al. Effect of plasmin on APTT, PT and hemorheology in patients with acute cerebral infarction and evaluation of neurological recovery[J]. Guide China Med, 2021, 19(34): 59-61.

(下转第 1263 页)

- postoperative delirium in elderly patients with hip fracture[J]. J Clin Anesthesiol, 2020, 36(10): 953-957.
- [14] 孙倩倩, 余健, 程震. 连续髂筋膜间隙阻滞对老年患者髋部手术后认知功能及应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(6): 603-606.
- Sun QQ, Yu J, Cheng Z. Effects of continuous fascial iliac compartment block on postoperative cognitive function and stress in elderly patients undergoing hip surgery[J]. J Clin Anesthesiol, 2021, 37(6): 603-606.
- [15] Ma YH, Wu J, Xue JX, et al. Ultrasound-guided continuous *Fascia iliaca* compartment block for pre-operative pain control in very elderly patients with hip fracture: a randomized controlled trial[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3): 1944-1952.
- [16] Schulte SS, Fernandez I, van Tienderen R, et al. Impact of the *Fascia iliaca* block on pain, opioid consumption, and ambulation for patients with hip fractures: a prospective, randomized study[J]. J Orthop Trauma, 2020, 34(10): 533-538.
- [17] 单子宝, 黄辉, 厉建, 等. 不同镇痛方式对髋部骨折患者蛛网膜下腔阻滞体位摆放时镇痛效果的比较[J]. 上海医学, 2020, 43(12): 720-723.
- Shan ZB, Huang H, Li J, et al. Effects of different analgesia regimens in patients with hip fracture during posture changing[J]. Shanghai Med J, 2020, 43(12): 720-723.
- [18] 孙红莉, 唐璟, 张双银, 等. 不同浓度罗哌卡因髂筋膜间隙阻滞镇痛的对比研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(6): 437-442.
- Sun HL, Tang J, Zhang SY, et al. A comparative study of *Fascia iliaca* compartment block with different concentration of ropivacaine[J]. Chin J Pain Med, 2019, 25(6): 437-442.
- [19] Thompson J, Long M, Rogers E, et al. *Fascia iliaca* block decreases hip fracture postoperative opioid consumption: a prospective randomized controlled trial[J]. J Orthop Trauma, 2020, 34(1): 49-54.
- [20] Shamim R, Prasad G, Bais PS, et al. Ultrasound-guided suprainguinal *Fascia iliaca* compartment block for postoperative analgesia in patients undergoing hip and femur surgeries: a retrospective analysis[J]. Anesth Essays Res, 2020, 14(3): 525-530.
- [21] Gola W, Bialka S, Owczarek AJ, et al. Effectiveness of *Fascia iliaca* compartment block after elective total hip replacement: a prospective, randomized, controlled study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4891.
- [22] Jones MR, Novitch MB, Hall OM, et al. *Fascia iliaca* block, history, technique, and efficacy in clinical practice[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2019, 33(4): 407-413.
- [23] Wennberg P, Hillberg Hörmfeldt T, Stål S, et al. *Fascia iliaca* compartment block (FICB) as pain treatment in older persons with suspected hip fractures in prehospital emergency care-A comparative pilot study[J]. Int Emerg Nurs, 2021, 57: 101012.
- 收稿日期: 2024-03-08 修回日期: 2024-05-08 编辑: 王国品

(上接第 1258 页)

- [11] 栗静, 田婷, 石正洪, 等. 外周血白细胞与急性缺血性卒中的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(6): 1-5.
- Li J, Tian T, Shi ZH, et al. Correlation of leukocyte counts in the peripheral blood with acute ischemic stroke[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2017, 20(6): 1-5.
- [12] Hayat G, Cilliler AE, Sarikaya SA, et al. The etiologic and prognostic importance of high Leukocyte and neutrophil counts in acute ischemic stroke[J]. Journal of Neurological Sciences, 2010, 27(3): 311-318.
- [13] 余聪, 李永坤. 急性脑梗死患者应用纤溶酶注射液联合氨吡格雷治疗的临床疗效分析[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2018, 6(2): 69-72.
- Yu C, Li YK. Clinical efficacy analysis of patients with acute cerebral infarction treated with plasmin injection combined with clopidogrel[J]. J Trauma Emerg Electron Version, 2018, 6(2): 69-72.
- [14] Çakar M, Akhan M, Doğan T, et al. Investigation of the arterial stiffness and associated factors in patients with familial Mediterranean fever[J]. Anatol J Cardiol, 2017, 17(2): 132-138.
- [15] 段枫. 纤溶系统与炎症[J]. 海军总医院学报, 2009, 22(1): 35-37.
- Duan F. Fibrinolytic system and inflammation[J]. J Nav Gen Hosp, 2009, 22(1): 35-37.
- [16] 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.
- [17] Chen L, Cao SS, Yang JX. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2018, 40(10): 862-867.
- [18] 吴年宝. 阿加曲班联合双抗治疗 72 h 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 NB. 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.
- [19] 丁琪, 陆耀军, 尤年兴. 阿加曲班与巴曲酶治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(24): 176-177.
- Ding Q, Lu YJ, You NX. Effect observation of the treatment of progressive cerebral infarction with argatroban and batroxobin[J]. China Continuing Med Educ, 2015, 7(24): 176-177.
- [20] 张靖欣. 巴曲酶与阿加曲班联合用药方案治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及安全性评价[J]. 中国当代医药, 2020, 27(7): 69-71.
- Zhang JX. Clinical efficacy and safety evaluation of Batroxobin combined with Agatroban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. China Mod Med, 2020, 27(7): 69-71.
- [21] 兰克宁. 急性脑血栓患者经纤溶酶治疗的效果观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(5): 92-93.
- Lan KN. Effect of fibrinolytic enzyme in treatment patients with acute cerebral thrombosis[J]. China Health Stand Manag, 2016, 7(5): 92-93.
- 收稿日期: 2023-08-11 修回日期: 2023-11-10 编辑: 王娜娜