

阿加曲班对轻型大动脉粥样硬化性缺血性卒中患者神经功能及血管反应性的影响

史俊¹ 张虚琴² 缪莲莲¹ 黄红伟¹

(¹ 溧阳市人民医院神经内科; ² 溧阳市人民医院功能科, 溧阳 213300)

摘要 **目的** 探讨阿加曲班对轻型大动脉粥样硬化性缺血性卒中(LAAS)患者神经功能和血管反应性的影响。**方法** 连续纳入 2021 年 6 月至 2023 年 6 月入院的急性轻型 LAAS 患者 160 例,随机分为阿加曲班组($n=80$)和对照组($n=80$)。分别在治疗前、治疗 7d 后对患者进行美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)、改良 Rankin 量表(mRS)、简明精神状态量表(MMSE)的评估和经颅多普勒超声(TCD)屏气试验,比较两组间的结果。**结果** 2 组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7d 后,对照组进展性卒中发生率 33.8%,高于阿加曲班组的 15%,差异有统计学意义($\chi^2=0.629, P=0.006$)。治疗 7d 后,阿加曲班组 NIHSS 评分为[2.0(1.0, 3.0)分],低于对照组[3.0(1.0, 6.0)分]($P=0.017$),组内比较阿加曲班组治疗后低于治疗前的[3.0(2.0, 5.0)分]($P=0.002$)。治疗 7d 后,阿加曲班组中 mRS 评级为 0~2 的患者占比为 83.8%,高于对照组的 70.0%($P=0.040$)。治疗 7d 后,阿加曲班组 MMSE 评分[(24.96±3.37)分]高于对照组[(22.67±4.01)分]($P<0.001$)和治疗前[(22.12±3.35)分]($P<0.001$)。阿加曲班组治疗 7d 后的屏气前平均血流速度[(50.16±10.39)cm/s]高于治疗前[(44.16±10.63)cm/s]($P<0.05$)。阿加曲班组治疗 7d 后的屏气后平均血流速度[(65.41±13.20)cm/s]高于治疗前[(55.41±12.56)cm/s]($P<0.05$),且高于治疗后对照组[(58.54±11.25)cm/s]($P=0.028$)。阿加曲班组治疗 7d 后的屏气指数(BHI)(0.50±0.14)高于治疗前(0.37±0.10)($P<0.001$),高于治疗后对照组(0.40±0.09)($P=0.001$)。**结论** 阿加曲班可以改善急性轻型 LAAS 患者的脑血流调节能力,减少进展性卒中的发生,改善患者的肢体功能和认知功能。

关键词 阿加曲班;轻型卒中;大动脉粥样硬化性卒中;经颅多普勒超声

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2025)08-347-06

Effects of argatroban on neurological function and vascular reactivity in patients with mild atherosclerotic ischemic stroke

SHI Jun¹, ZHANG Xuqin², MIAO Lianlian¹, HUANG Hongwei¹

(¹ Department of Neurology, ² Department of Function, Liyang People's Hospital, Liyang 213300, China)

Abstract: Objective To explore the effect of argatroban on neurological function and vascular reactivity in patients with mild atherosclerotic ischemic stroke (LAAS). **Methods** 160 patients with acute mild LAAS admitted from June 2021 to June 2023 were consecutively included, and they were randomly divided into argatroban group ($n=80$) and control group ($n=80$). Patients were evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Rankin scale (mRS), mini mental state scale (MMSE), and transcranial doppler ultrasound (TCD) breath holding test before treatment and 7 days after treatment. The results were compared and analyzed. **Results** There was no significant difference in baseline data between the two groups of patients ($P>0.05$). After 7 days of treatment, the incidence of progressive stroke in the control group was 33.8%, which was significantly higher than 15% in the argatroban group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=0.629, P=0.006$). After 7 days of treatment, the NIHSS score of the argatro-

ban group [2.0(1.0,3.0)] was lower than that of the control group [3.0(1.0,6.0)] ($P=0.017$) and also lower than that of the before treatment [3.0(2.0,5.0)] ($P=0.002$). After 7 days of treatment, the proportion of patients with mRS rating of 0-2 in the agatroban group was 83.8%, which was higher than 70.0% in the control group ($P=0.040$). After 7 days of treatment, the MMSE score of agatroban 24.96±3.37 was significantly higher than that of the control group 22.67±4.01 ($P<0.001$) and before treatment 22.12±3.35 ($P<0.001$). The average blood flow velocity before breath holding in argatroban group after 7 days of treatment 50.16±10.39cm/s was higher than that before treatment 44.16±10.63cm/s ($P<0.05$). The average blood flow velocity after breath holding in the argatroban group after 7 days of treatment 65.41±13.20cm/s was higher than that before treatment 55.41±12.56cm/s ($P<0.05$), and was also higher than that in the control group after 7 days of treatment 58.54±11.25cm/s ($P=0.028$). The breath holding index (BHI) 0.50±0.14 of argatroban group after 7 days of treatment was higher than that before treatment 0.37±0.10 ($P<0.001$), and was also higher than that of the control group after 7 days of treatment 0.40±0.09 ($P=0.001$). **Conclusion** Agatroban can improve the cerebral blood flow regulation ability of patients with acute mild LAAS, reduce the occurrence of progressive stroke, and improve their limb and cognitive functions.

Keywords: Argatroban; Mild stroke; Large artery atherosclerotic stroke; Transcranial doppler ultrasound

大动脉粥样硬化性缺血性卒中 (large artery atherosclerotic stroke, LAAS) 是缺血性卒中的一种重要亚型, 约占动脉粥样硬化性卒中的 25%, 不仅影响肢体功能还可导致认知功能障碍, 易进展, 易复发, 1 年内的卒中复发率超过 20%^[1-2]。一项纳入 29 446 例急性缺血性卒中的大样本研究中, 发现 LAAS 的进展风险是小动脉闭塞型的 1.61 倍, 严重影响患者预后^[3]。对于轻型 LAAS 患者, 如何在早期进行安全有效的治疗, 以减少神经功能恶化, 避免偏瘫、死亡等不良事件的发生, 值得我们深入研究。对于超静脉溶栓时间窗的急性 LAAS 患者, 目前阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集是最常用的治疗方式, 但即使采用负荷量的双联抗血小板聚集治疗, 仍有部分患者发生神经功能恶化。急诊血管重建可能是治疗方法之一, 但手术相关的并发症和术后的脑高灌注导致获益并不确切^[4-5]。抗血小板聚集治疗合并抗凝治疗是一种可行的治疗方案, 但由于增加出血风险, 并不被常规推荐。在常用抗凝药物中, 华法林在 WASID 研究中已表现出高出血风险^[6], 低分子肝素由于会诱导血小板减少而加重出血风险也较少被使用, 阿加曲班作为一种新型选择性直接凝血酶抑制剂^[7], 半衰期短, 不会诱导血小板减少, 已在临床研究中表现出了较高的安全性, 被批准用于 48h 内的缺血性卒中^[8]。因此, 本研究旨在通过对轻型卒中的 LAAS 患者, 在早期常规双联抗血小板聚集的基础上, 合并使用阿加曲班抗凝, 观察患者治疗前后肢体功能、认知功能以及血管反应性的变化, 探讨阿加曲班在该类患者治疗中的安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续纳入 2021 年 6 月至 2023 年 6 月入院的发病 48h 内、TOAST 分型为大动脉粥样硬化型的轻型缺血性卒中患者共 160 例, 随机分配为阿加曲班组和对照组各 80 例。纳入标准: 1) 发病 48h 内的急性缺血性卒中; 2) 美国国立卫生院卒中量表评分 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤5 分; 3) 颈部血管超声或头颅核磁共振 (MR) 血管成像/计算机断层扫描 (CT) 血管成像评估存在颈内动脉、椎动脉、基底动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉等颅内动脉中一条及以上动脉存在中重度狭窄 (≥70%), 并经 2 名有经验的神经内科医师判定缺血性症状与狭窄动脉相关。排除标准: 1) 低血小板、凝血障碍、出血性卒中史、消化道溃疡出血史等高出血风险患者; 2) 行静脉溶栓及血管内治疗者; 3) 排除房颤、房扑及严重心脏瓣膜病变者; 4) 恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病和急性感染症状者; 5) 伴有帕金森病、多系统萎缩、阿尔茨海默病等可能有认知功能减退疾病者; 6) 严重失语及不能配合检查者。本研究获漯河市人民医院伦理委员会批准 (202005), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组在标准治疗 (控制血压、血糖及服用他汀类药物) 的基础上服用阿司匹林 (100 mg/d) 联合氯吡格雷 (75 mg/d) 抗血小板聚集及使用一些改善脑功能药物。阿加曲班组入

院后 24 h 内在对照组基础上使用阿加曲班 (60 mg/d), 经 24 h 持续静脉泵注, 维持 2 d 后改为 10 mg/次, 2 次/d, 静脉泵注 5 d。两组均不能使用其他抗凝药物。

1.2.2 收集测量方法 1) 采集患者一般资料, 包括年龄、性别、BMI、吸烟情况、饮酒情况、高血压病史、糖尿病史。采集患者入院 24h 内的晨间空腹血, 检验包括糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、同型半胱氨酸 (homocystine, Hcy) 等。其中糖化血红蛋白采用 TOSOH HLC-723G8 全自动血红蛋白分析仪检验, Hcy 采用美国雅培 Alinity i 全自动化学发光免疫分析仪检验, 其余采用日立 LABOSPECT 008 α 全自动生化分析仪检验。

2) 由 1 名不知情的神经内科医师在治疗前后, 分别对每例患者进行 NIHSS 量表、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS) 和简明精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 的评估, 并记录两组出血性事件和进展性卒中。NIHSS 量表评分范围为 0~42 分, 通过对患者神经功能的缺损程度进行评分, 内容包括: 意识水平(7 分)、凝视(2 分)、视野(3 分)、面瘫(3 分)、双侧肢体运动(16 分)、共济运动(2 分)、感觉(2 分)、语言(3 分)、构音障碍(2 分)、忽视(2 分), 一般得分 ≤ 5 分代表轻型卒中, 得分越高代表卒中越严重^[9]。mRS 量表通过患者完成日常活动所需得到帮助的程度来评估日常生活能力, mRS 评级范围为 0~7 级, 评级越高代表自理能力越差, 其中 0~2 级代表具有独立良好的日常生活能力, 3 级及以上代表日常生活需不同程度的他人帮助^[9]。MMSE 常用来反映患者的认知功能, 评分范围为 0~30 分, 通过对患者的时间定向力(5 分)、空间定向力(5 分)、记忆力(3 分)、注意和计算力(5 分)、回忆能力(3 分)、语言能力(9 分)等方面计分, 一般得分 27~30 分代表认知功能正常, 得分 < 27 分代表存在认知功能障碍, 得分越低认知功能障碍越严重^[10]。在住院 7d 内, 患者 NIHSS 评分较前增加 ≥ 2 分, 判定为进展性卒中。出血性事件包括: 脑出血转化(经头颅 CT 或 MR 明确的新发团片状出血病灶)、消化道出血(经粪便隐血试验明确的呕血及便血)、泌尿道出血(经尿隐血试验明确的肉眼可见的血

尿)、牙龈出血(需经口腔内持续压迫止血)等。

1.2.3 经颅多普勒超声 (transcranial doppler, TCD) 检查 使用德力凯多功能血管超声仪(型号 MVU-6203) 评估每例患者治疗前、治疗 7d 后血管反应性。由 1 名经验丰富的功能科医师选用 2 MHz 频率, 在脉冲波模式下分别进行双侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA) 探测, 探测深度约为 56mm, 记录平均血流速度, 让患者深呼吸后屏气 30s, 再次记录平均血流速度, 计算屏气指数 (breath-holding index, BHI), $BHI = (\text{屏气后平均血流速度} - \text{屏气前平均血流速度}) / 30$ 。当一侧大脑中动脉有缺失时, 仅记录可探测的单侧大脑中动脉。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计分析, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料

两组患者在年龄、性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压病史、糖尿病史、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、LDL-C、Hcy 等脑卒中高危因素方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者进展性卒中和出血性事件

治疗 7d 后, 对照组 27 例 (33.8%) 进展性卒中, 高于阿加曲班组的 12 例 (15%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 0.629, P = 0.006$)。同时阿加曲班组出现包括脑出血转化、消化道出血、泌尿道出血、牙龈出血等出血性事件共 8 例, 对照组出血性事件为 6 例, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.313, P = 0.576$), 均无致死性事件发生。

2.3 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及 mRS 评级比较

两组患者治疗前 NIHSS 评分和 mRS 评级为 0~2 的患者例数均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, 阿加曲班组 NIHSS 评分低于对照组 ($P = 0.017$), 阿加曲班组 mRS 评级为 0~2 的患者例数高于对照组 ($P = 0.040$)。治疗后, 阿加曲

表 1 两组患者一般临床资料比较

相关因素	阿加曲班组 (n=80)	对照组 (n=80)	χ^2 / Z 值	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	65.16±11.28	69.51±9.91	0.197	0.106
性别(例,男/女)	44/36	35/45	2.205	0.155
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.87±2.78	23.86±2.79	0.775	0.985
吸烟[例(%)]	22(27.5)	26(32.5)	0.476	0.490
饮酒[例(%)]	17(21.3)	21(26.3)	0.552	0.457
高血压史[例(%)]	68(85.0)	71(88.8)	0.493	0.482
糖尿病史[例(%)]	28(35.0)	25(31.3)	0.254	0.614
糖化血红蛋白[% $M(P_{25}, P_{75})$]	5.90(5.60, 8.60)	6.02(5.60, 9.25)	-0.363	0.716
三酰甘油(mmol·L ⁻¹)	1.30(1.13, 2.14)	1.66(1.12, 2.34)	-0.584	0.559
总胆固醇(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	4.43±0.98	4.80±1.50	3.287	0.253
LDL-C(mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	2.50±0.87	2.62±0.87	0.118	0.594
Hcy(μ mol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	10.22±4.92	11.73±5.96	3.002	0.274

注: BMI 为体质质量指数; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; Hcy 为同型半胱氨酸。

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分及 mRS 评级比较

组别	例数	NIHSS 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]		Z	P	mRS(0-2)[例(%)]		Z	P
		治疗前	治疗 7d 后			治疗前	治疗 7d 后		
阿加曲班组	80	3.0(2.0, 5.0)	2.0(1.0, 3.0)	-3.173	0.002	41(51.3)	67(83.8)	-4.375	<0.001
对照组	80	3.0(1.0, 4.0)	3.0(1.0, 6.0)	-0.717	0.474	47(58.8)	56(70.0)	-1.481	0.139
Z		-1.360	-2.385			-0.950	-2.056		
P		0.174	0.017			0.342	0.040		

注: NIHSS 为美国国立卫生院卒中量表评; mRS 为改良 Rankin 量表。

组内比较,阿加曲班组治疗 7d 后的屏气前及屏气后平均血流速度较治疗前升高($P<0.05$);阿加曲班组治疗后的 BHI 较治疗前升高($P<0.05$)。而对照组在治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

班组 NIHSS 评分低于治疗前($P=0.002$), mRS 评级为 0~2 的患者例数也明显增多($P<0.001$)。见表 2。

2.4 两组患者治疗前后 MMSE 评分

治疗前,两组间 MMSE 评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 7d 后,阿加曲班组 MMSE 评分高于对照组($P<0.001$)。阿加曲班组治疗后 MMSE 评分明显提高($P<0.001$),对照组 MMSE 评分治疗前后无统计学差异($P=0.400$)。见表 3。

2.5 两组患者治疗前后血管反应性情况

治疗后阿加曲班组屏气后平均血流速度及 BHI 高于对照组($P=0.028, P=0.001$)。

表 3 两组患者治疗前后 MMSE 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 7d 后	t	P
阿加曲班组	80	22.12±3.35	24.96±3.37	-11.183	<0.001
对照组	80	22.88±3.01	22.67±4.01	0.845	0.400
t		0.180	3.902		
P		0.133	<0.001		

表 4 两组患者治疗前后血管反应性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	屏气前平均流速(cm/s)		屏气后平均流速(cm/s)		BHI	
		治疗前	治疗 7d 后	治疗前	治疗 7d 后	治疗前	治疗 7d 后
阿加曲班组	80	44.16±10.63	50.16±10.39 ^a	55.41±12.56	65.41±13.20 ^a	0.37±0.10	0.50±0.14 ^a
对照组	80	44.39±9.49	46.42±9.51	55.06±10.86	58.54±11.25	0.35±0.10	0.40±0.09
t		-0.092	1.502	0.122	2.245	0.798	3.453
P		0.972	0.138	0.903	0.028	0.428	0.001

注: BHI 为屏气指数;与同组内治疗前比较, ^a $P<0.05$ 。

3 讨论

动脉粥样硬化导致的缺血性卒中主要机制为:动脉狭窄导致远端低灌注,动脉-动脉栓塞,动脉斑块在穿支动脉口的扩展。其中动脉狭窄导致远端

低灌注是大动脉粥样硬化性缺血性卒中发生进展的重要原因^[11]。相较介入手术,目前仍建议先予药物保守治疗^[12]。由于动脉硬化严重及存在血小板抵抗等因素,常规阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集在部分患者中难以达到满意效果^[13-14]。新

型抗凝药物阿加曲班是一种拟肽药物,除了可以可逆性的抑制丝氨酸蛋白酶发挥抗凝作用外,还可以抑制纤维蛋白形成,抑制血小板聚集和血管收缩^[7]。动物实验及临床试验均已证实阿加曲班可以阻断微血栓的形成,改善局部脑血流,减少缺血性病变,改善神经功能缺损症状^[15-16]。在抗血小板聚集的基础上同时联合阿加曲班抗凝治疗是一种较积极的治疗方案,已在部分研究中被证实是比较安全的^[17-18],但是同时使用抗血小板聚集药物和抗凝药物确实增加患者的出血风险,因此对特定患者的精确治疗更有助于提高治疗的有效性和安全性。轻型 LAAS 是轻型卒中进展性风险较大的类型,有较高的致残率,严重影响患者预后^[19]。目前对双联抗血小板聚集联合阿加曲班在急性轻型缺血性卒中的早期治疗较为关注^[20]。本研究共纳入 160 例轻型 LAAS 患者,在进展性卒中方面,相比于对照组 27 例进展性卒中(33.8%),阿加曲班组进展性卒中仅 12 例(15%),明显减少了进展性卒中的发生。在神经功能评分方面,在治疗 7d 后,阿加曲班组的 NIHSS 评分明显低于对照组,同时低于治疗前。在日常生活能力方面,在治疗 7d 后,阿加曲班组 mRS(0-2)患者例数多于对照组。在出血性事件方面,两组并无显著差异。表明 LAAS 患者的进展性卒中风险较大,单纯的双联抗血小板聚集治疗可能较难达到满意的效果,而联合使用阿加曲班可能有助于减少该类患者进展性卒中的风险,有助于患者神经功能的恢复和日常生活能力的改善,且未明显增加该类患者的出血风险。

不同于临床表现明显的肢体功能障碍,脑低灌注所致的认知功能减退较为隐匿^[21],在急性期治疗时易被忽视。既往曾有阿加曲班应用在皮层下脑动脉硬化认知功能减退中的研究^[22],对于阿加曲班能否改善 LAAS 患者的认知功能减退的研究较少。本研究对照组和阿加曲班组的 MMSE 评分分别为(22.12±3.35)分和(22.88±3.01)分,提示伴有轻度的认知功能障碍。在治疗 7d 后,阿加曲班组的 MMSE 评分为(24.96±3.37)分,高于治疗前和对照组,提示阿加曲班可能有助于改善该类患者的认知功能障碍,与部分文献报道的结果相符^[23]。

脑血流状态的监测是评估脑动脉远端灌注情况的重要方式。不同于有创且复杂的 MR/CT 脑灌注成像检查,TCD 主要监测脑血流速度,具有无

创、简单、方便的优点。BHI 属于脑血管反应性的检查,体现了脑血管的舒缩功能,更能反映脑血流储备,是脑血流调节的相对客观指标^[24]。本研究中阿加曲班组在治疗 7d 后,患者的屏气前、后平均血流速度较治疗前均明显升高,BHI 也较治疗前明显升高。治疗后,阿加曲班组屏气后平均血流速度及 BHI 高于对照组。提示阿加曲班在药物维持期间可以增加脑血流速度,改善脑缺血急性期的脑血流调节能力,增加脑血流储备,改善脑灌注。同时,也有文献报道阿加曲班可以增加卒中患者脑基底静脉的引流速度^[25]。这都表明阿加曲班对脑血流状态的改善作用。

轻型 LAAS 的精确化治疗值得更多的探讨。本研究通过观察阿加曲班在急性轻型 LAAS 患者中的使用,发现阿加曲班可以增加该类患者的脑血流调节能力,减少进展性卒中的发生,改善肢体功能和日常活动能力,改善认知功能障碍。但本研究样本量较少,同时未能采用 MR/CT 灌注成像等多模式检查进一步明确脑灌注情况,希望后期能进一步完善。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Ge JJ, Xing YQ, Chen HX, et al. Analysis of young ischemic stroke patients in northeast China[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (1):3. DOI:10.21037/atm.2019.12.72.
- [2] Chen LH, Spagnolo-Allende A, Yang D, et al. Epidemiology, pathophysiology, and imaging of atherosclerotic intracranial disease [J]. *Stroke*, 2024, 55 (2): 311-323. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.043630.
- [3] Park TH, Lee JK, Park MS, et al. Neurologic deterioration in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *Neurology*, 2020, 95 (16): e2178-e2191. DOI: 10.1212/WNL.000000000010603.
- [4] Zhang Y, Wang W, Fang Q. Clinical study of stent forming for symptomatic internal carotid artery stenosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (25): e20637. DOI: 10.1097/MD.000000000020637.
- [5] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325 (11): 1088-1098. DOI: 10.1001/jama.2020.26867.
- [6] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (13): 1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa043033.
- [7] Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al. Pharmacology of ar-

- gatroban[J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5): 527-539. DOI: 10.1586/ehm.10.53.
- [8] LaMonte MP. Argatroban in thrombotic stroke[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32 Suppl 3: 39-45. DOI: 10.1159/000069108.
- [9] 段洪连,刘美云,张拥波,等.缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(35): 4018-4021. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2011.35.005.
- [10] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 694-696, 706. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.06.019.
- [11] Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, et al. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 355-368. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00376-8.
- [12] 中国卒中学会神经介入分会. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识 2022[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(8): 863-888. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2022.08.013.
- [13] Du N, Wang LX, Liu YL, et al. Effect of tirofiban in treating patients with progressive ischemic stroke[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(6): 2098-2105. DOI: 10.26355/eurev_202203_28357.
- [14] 任静,王永乐,刘亭亭,等.双抗治疗轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作--从临床指南到真实世界研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(21): 2696-2700, 2706. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.545.
- [15] Huang P, He XY, 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. DOI: 10.1159/000523670.
- [16] Kim J, Yi HJ, Lee DH, et al. Safety and feasibility of using argatroban immediately after mechanical thrombectomy for large artery occlusion[J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: e341-e349. DOI:10.1016/j.wneu.2019.08.151.
- [17] Barreto AD, Ford GA, 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. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.016720.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.036.
- [19] 韦慧,秦新月.轻型卒中的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(1): 67-71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.01.015.
- [20] Li XQ, Hou XW, Cui Y, et al. Safety and preliminary efficacy of argatroban plus dual antiplatelet therapy for acute mild to moderate ischemic stroke with large artery atherosclerosis[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(7): e2664. DOI: 10.1002/brb3.2664.
- [21] Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment[J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1639-1658. DOI: 10.7150/thno.68304.
- [22] Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R, et al. Effects of an antithrombin drug in patients with subacute exacerbations of Binswanger disease[J]. *Intern Med*, 2000, 39(11): 966-969. DOI: 10.2169/internalmedicine.39.966.
- [23] 杨金水,薛茜,仲婷婷.阿加曲班联合阿司匹林对前循环脑梗死早期进展患者临床预后及认知功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(3): 256-259. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.03.009.
- [24] Zeiler FA, Donnelly J, Cardim D, et al. ICP versus laser doppler cerebrovascular reactivity indices to assess brain autoregulatory capacity[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28(2): 194-202. DOI: 10.1007/s12028-017-0472-x.
- [25] Liu S, Liu 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. DOI: 10.12659/MSM.924593.

(收稿日期 2024-09-28)

(本文编辑:甘慧敏)