



(扫描二维码查看原文)

## · 脑卒中专题研究 ·

## 阿加曲班注射液治疗卒中预警综合征的短期临床效果研究

陈曦<sup>1</sup>, 牟英峰<sup>2</sup>, 阚姝<sup>2</sup>, 王伟<sup>1</sup>, 孙浩<sup>1</sup>, 耿德勤<sup>2</sup>

**【摘要】** 背景 卒中预警综合征(SWS)是一种特殊类型的缺血性脑卒中综合征,极易进展为脑梗死,故及时、有效治疗SWS具有重要临床意义。目的 探讨阿加曲班注射液治疗SWS的短期临床效果。方法 选取2017年6月—2020年12月在徐州医科大学附属医院神经内科注册研究的第一入院诊断为短暂性脑缺血发作(TIA)及脑梗死患者共10198例,其中符合SWS诊断标准的患者187例,最终纳入101例SWS患者,并根据入院后是否使用阿加曲班注射液分为治疗组(50例)和对照组(51例)。对照组患者采用双联抗血小板聚集治疗和对症治疗,治疗组患者在对照组基础上予以阿加曲班注射液治疗。比较两组患者一般资料、实验室检查指标、首次发作时与治疗7d后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分差值及治疗7d后临床效果,记录患者影像学检查结果及药物相关不良反应发生情况。结果 101例SWS患者中42例存在脑梗死,其中对照组19例,治疗组23例;内囊梗死23例(54.8%)、丘脑梗死5例(11.9%)、纹状体梗死4例(9.5%)、脑桥梗死3例(7.1%)、放射冠梗死3例(7.1%)、胼胝体梗死2例(4.8%)、海马梗死1例(2.4%)、小脑梗死1例(2.4%)。101例SWS患者入院后5d内均未见血管闭塞或夹层形成,其中10例出现脑动脉狭窄。治疗组患者NIHSS评分差值低于对照组,临床效果优于对照组( $P < 0.05$ )。治疗组脑梗死患者临床效果优于对照组脑梗死患者( $P < 0.05$ );两组非脑梗死患者临床效果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗期间两组患者均未观察到症状性颅内出血、消化道出血或其他部位出血等药物相关不良反应。结论 阿加曲班注射液与抗血小板药物联用可更有效地减轻SWS患者神经功能缺损程度,提高患者短期临床效果,尤其是进展为脑梗死的SWS患者获益更好,且未增加出血风险。

**【关键词】** 卒中预警综合征;短暂性脑缺血发作;阿加曲班注射液;治疗结果

**【中图分类号】** R 743.31 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.144

陈曦,牟英峰,阚姝,等.阿加曲班注射液治疗卒中预警综合征的短期临床效果研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(7):35-39.[[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

CHEN X, MOU Y F, KAN S, et al. Short-term clinical effect of argatroban injection in the treatment of patients with stroke warning syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(7): 35-39.

### Short-term Clinical Effect of Argatroban Injection in the Treatment of Patients with Stroke Warning Syndrome

CHEN Xi<sup>1</sup>, MOU Yingfeng<sup>2</sup>, KAN Shu<sup>2</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>, SUN Hao<sup>1</sup>, GENG Deqin<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: GENG Deqin, E-mail: [gengdeqin@126.com](mailto:gengdeqin@126.com)

**【Abstract】** **Background** Stroke warning syndrome (SWS) is a special type of ischemic stroke syndrome, which is very easy to develop into cerebral infarction. Therefore, timely and effective treatment is of great clinical significance for SWS. **Objective** To investigate the short-term clinical effect of argatroban injection in the treatment of SWS. **Methods** A total of 10198 patients with transient ischemic attack (TIA) and cerebral infarction who were first admitted to the Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2017 to December 2020 were selected, among whom 187 patients met the diagnostic criteria of SWS, and 101 patients with SWS were eventually included. The patients were divided into treatment group (50 cases) and control group (51 cases) according to the use of argatroban injection after admission. The control group was treated with dual antiplatelet aggregation therapy and symptomatic therapy, and the treatment group was additively treated with argatroban injection. The general information, laboratory examination indexes, the difference of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at the time of first attack and 7 days after treatment, and the clinical effect after 7 days of treatment were compared between the two groups. Imaging examination results and drug-related adverse reactions were recorded. **Results** Among

基金项目: 中国脑卒中高危人群干预适宜技术研究及推广项目(GN20180009)

1.221004 江苏省徐州市, 徐州医科大学第一临床医学院 2.221002 江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院神经内科

通信作者: 耿德勤, E-mail: [gengdeqin@126.com](mailto:gengdeqin@126.com)

101 SWS patients, 42 had cerebral infarction (19 in the control group and 23 in the treatment group). There were 23 cases located in the capsular (54.8%), 5 cases in thalamus (11.9%), 4 cases in corpus striatum (9.5%), 3 cases in pons (7.1%), 3 cases in corona radiata (7.1%), 2 cases in callosum (4.8%), 1 case in hippocampus (2.4%), and 1 case in cerebellum (2.4%). No vascular occlusion or dissection was observed in 101 SWS patients within 5 days after admission, and 10 of them had cerebral artery stenosis. The difference of NIHSS score in the treatment group was lower than that in the control group, and the clinical effect was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The clinical effect of cerebral infarction in the treatment group was better than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the clinical effect of non-cerebral infarction patients between the two groups ( $P > 0.05$ ). No drug-related adverse reactions, such as symptomatic intracranial hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage or bleeding in other parts, were observed in both groups during treatment. **Conclusion** Argatroban injection combined with antiplatelet agents can more effectively reduce the neurological impairment in SWS patients, improve the short-term clinical effect, especially in SWS patients with cerebral infarction, and do not increase the risk of bleeding.

**【 Key words 】** Stroke warning syndrome; Transient ischemic attack; Argatroban injection; Treatment outcome

目前,急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)已成为全球范围内致残、致死的主要疾病。卒中预警综合征(stroke warning syndrome, SWS)是一种特殊类型的缺血性脑卒中综合征<sup>[1-2]</sup>,极易进展为脑梗死。SWS发病率低,但若不及时干预,部分患者临床症状会逐渐加重,故早期诊治对SWS患者的预后改善极为重要。SWS的治疗方案尚未完全统一,抗血小板聚集、改善血流灌注、溶栓及抗凝等治疗均具有一定治疗作用。阿加曲班注射液是一种较新的治疗AIS的抗凝药物,其起效迅速且效果明显<sup>[3]</sup>。但目前国内外有关阿加曲班注射液治疗SWS患者临床效果的研究鲜有报道。基于此,本研究旨在探讨阿加曲班注射液治疗SWS患者的短期临床效果,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月—2020年12月在徐州医科大学附属医院神经内科注册研究的第一入院诊断为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)及脑梗死患者共10198例,其中符合SWS诊断标准的患者187例,后期由于数据缺失、未及时完成磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查、失访等原因,最终纳入101例,其中男性67例(66.3%),女性34例(33.7%);年龄31~86岁,平均(59.6±11.6)岁。根据入院后是否使用阿加曲班注射液将所有患者分为治疗组(50例)和对照组(51例),两组患者年龄、男性占比、既往史及个人史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)病例资料完整;(2)入院后24 h内完成血液样本采集及颅脑MRI检查。排除标准:

(1)入组前使用溶栓、抗凝、降纤及其他抗血小板药物治疗者;(2)伴有脑梗死后遗症者;(3)合并急/慢性炎症、严重全身性疾病及心、肝、肾功能障碍者;(4)伴有脑实质或蛛网膜下腔出血、颅内感染者;(5)有阿加曲班使用禁忌证者;(6)妊娠期、哺乳期或备孕期患者。

1.3 SWS诊断标准 72 h内发生≥3次的重复、刻板的局灶性感觉或运动神经功能障碍,且没有任何皮质症状;累及面部、上肢或下肢中的两个或以上部位;发作间期症状完全恢复<sup>[2]</sup>。

1.4 治疗方法 所有患者给予常规抗血小板聚集(阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷)、阿托伐他汀治疗,此外根据患者血压、血糖及其他症状给予对症治疗,并积极预防并发症。治疗组患者在上述治疗基础上联合阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限公司生产,国药准字H20050918,规格:20 ml:10 mg)治疗,具体用法如下:阿加曲班注射液60 mg静脉泵注,持续泵注24 h,之后给予阿加曲班注射液20 mg静脉泵注,连续治疗5 d。出院后患者服用阿司匹林100 mg、1次/d,硫酸氢氯吡格雷片75 mg、1次/d。

## 1.5 观察指标

1.5.1 一般资料 记录SWS患者的一般资料,包括人口学信息(年龄、性别)、既往史(高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死)及个人史(吸烟、饮酒)。其中高血压诊断标准为入院后在未使用降压药的情况下,非同日测量3次血压,平均收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压≥90 mm Hg;或既往诊断为高血压(口服或未口服降压药)。糖尿病诊断标准为清晨空腹血糖>7.0 mmol/L,餐后2 h血糖>11.1 mmol/L和/或随机血糖>11.1 mmol/L;或既往诊断为

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男性 [ $n$ (%)]	既往史 [ $n$ (%) ]				个人史 [ $n$ (%) ]	
				高血压	糖尿病	冠心病	脑梗死	吸烟	饮酒
对照组	51	59.9 ± 12.9	34 (66.7)	32 (62.7)	13 (25.5)	2 (3.9)	6 (11.8)	9 (17.6)	13 (25.5)
治疗组	50	59.7 ± 10.5	33 (66.0)	23 (46.0)	11 (22.0)	3 (6.0)	9 (18.0)	16 (32.0)	9 (18.0)
$\chi^2$ ( $t$ ) 值		-0.750 <sup>a</sup>	0.005	2.854	0.170	0.001	0.776	2.792	0.831
$P$ 值		0.941	0.943	0.091	0.680	0.982	0.378	0.095	0.362

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值

糖尿病(无论是否进行降糖治疗)。吸烟定义为平均每天吸烟≥1支,并持续≥1年。饮酒定义为平均每天饮酒量≥50g,并持续≥1年。

1.5.2 实验室检查指标 SWS患者入院后24h内完善实验室检查,采用五分类全自动血球仪检测白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数;采用Cobas 8000全自动生化免疫分析仪〔罗氏诊断产品(上海)有限公司生产〕检测总胆固醇、三酰甘油、空腹血糖及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。

1.5.3 影像学检查结果 SWS患者均于入院24h内完成颅脑MRI检查,记录脑梗死情况;入院5d内完成头颈部CT血管造影(CT angiography, CTA)检查,记录脑血管情况。其中MRI检查采用的是GE Signa HDX 3.0T磁共振成像系统,包括T1加权像(T1 weighted image, T1WI)、T2加权像(T2 weighted image, T2WI)、磁共振成像液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列、扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC);头颈部CTA检查采用的是飞利浦Brilliance iCT 256层螺旋CT机。

1.5.4 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分及临床效果 记录SWS患者首次发作时及治疗7d后NIHSS评分,并计算其差值。治疗7d后评价两组患者临床效果,以临床症状明显改善,NIHSS评分较治疗前减少91%~100%,病残程度为0级,记为显效;临床症状减轻,NIHSS评分较治疗前减少46%~90%,病残程度为1~3级,记为有效;达不到显效和有效标准,记为无效<sup>[4]</sup>。

1.5.5 药物相关不良反应 记录两组患者治疗期间药物相关不良反应发生情况,如症状性颅内出血、消化道出血等。

1.6 统计学方法 应用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计量资料采用K-S检验法进行正态分布检验,符合正态分布时以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用成组t检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;等级资料分析采用秩和检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 实验室检查指标 两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、总胆固醇、三酰甘油、空腹血糖及Hcy比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),

见表2。

2.2 影像学检查结果 101例SWS患者中42例存在脑梗死,其中对照组19例,治疗组23例;内囊梗死23例(54.8%)、丘脑梗死5例(11.9%)、纹状体梗死4例(9.5%)、脑桥梗死3例(7.1%)、放射冠梗死3例(7.1%)、胼胝体梗死2例(4.8%)、海马梗死1例(2.4%)、小脑梗死1例(2.4%)。101例SWS患者入院后5d内均未见血管闭塞或夹层形成,其中10例出现脑动脉狭窄,包括7例大脑中动脉狭窄和3例大脑后动脉狭窄;7例大脑中动脉狭窄患者最终5例进展为脑梗死,见图1,狭窄血管与DWI上责任病灶一致;3例大脑后动脉狭窄患者均未进展为脑梗死。

2.3 NIHSS评分差值和临床效果 治疗组患者NIHSS评分差值低于对照组,临床效果优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。治疗组脑梗死患者临床效果优于对照组脑梗死患者,差异有统计学意义( $Z=-2.647, P=0.008$ );两组非脑梗死患者临床效果比较,差异无统计学意义( $Z=-0.783, P=0.404$ ),见表4~5。

2.4 药物相关不良反应 治疗期间两组患者均未观察到症状性颅内出血、消化道出血或其他部位出血等药物相关不良反应。

表3 两组患者NIHSS评分差值和临床效果比较

Table 3 Comparison of NIHSS score difference and clinical efficacy between the two groups

组别	例数	NIHSS 评分差值 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 分]	临床效果 [n (%)]		
			显效	有效	无效
对照组	51	4 (3, 5)	24 (47.1)	19 (37.3)	8 (15.7)
治疗组	50	3 (2, 3)	37 (74.0)	9 (18.0)	4 (8.0)
Z 值		-2.134		-2.666	
P 值		0.033		0.008	

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表

表4 两组脑梗死患者临床效果 [n (%)]

Table 4 Clinical efficacy of the two groups of patients with cerebral infarction

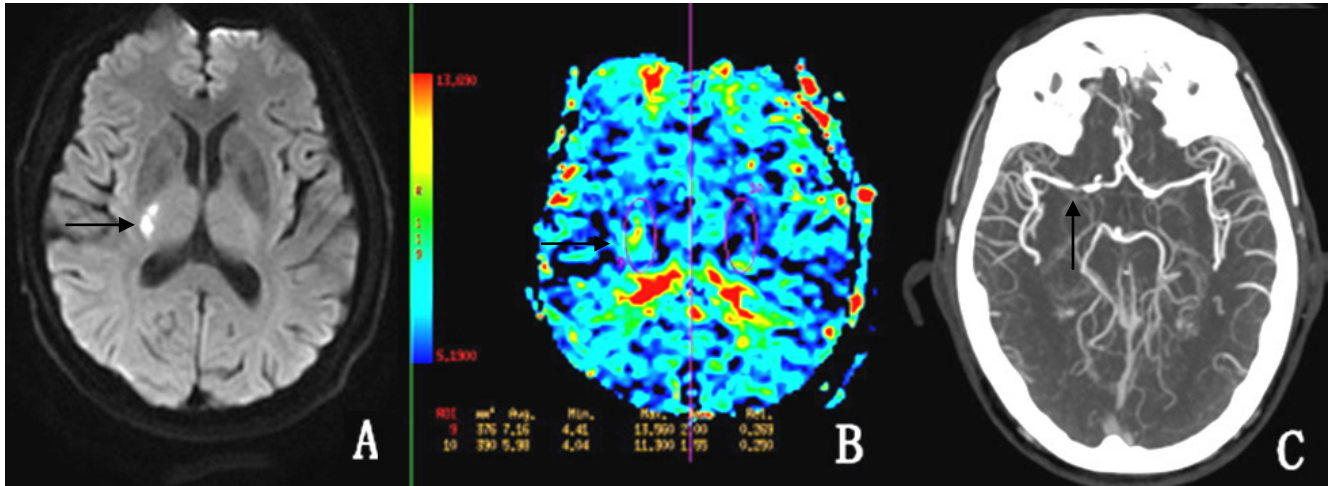
组别	例数	显效	有效	无效
对照组	19	5/19	10/19	4/19
治疗组	23	17 (73.9)	3 (13.0)	3 (13.0)

表2 两组患者实验室检查指标比较

Table 2 Comparison of laboratory examination indexes between the two groups

组别	例数	白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	中性粒细胞计数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	淋巴细胞计数 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\times 10^9/L$ ]	单核细胞计数 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )	总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	三酰甘油 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	空腹血糖 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), mmol/L]	Hcy [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\mu\text{mol/L}$ ]
对照组	51	6.90±1.91	3.82 (3.10, 5.20)	1.70 (1.20, 2.20)	0.37±0.14	4.68±1.03	1.42 (0.93, 2.04)	5.12 (4.86, 5.74)	13.61 (11.09, 16.99)
治疗组	50	6.59±2.07	4.39 (3.35, 5.14)	1.80 (1.40, 2.35)	0.40±0.12	4.99±1.13	1.62 (1.25, 2.44)	5.68 (4.89, 6.61)	14.2 (11.70, 19.77)
Z (t) 值		0.746 <sup>a</sup>	-1.076	-0.846	1.307 <sup>a</sup>	1.329 <sup>a</sup>	-2.010	-1.795	-0.457
P 值		0.457	0.282	0.398	0.194	0.187	0.057	0.073	0.648

注: Hcy=同型半胱氨酸; <sup>a</sup>为t值



注：A 为扩散加权成像呈高信号（箭头所指处）；B 为灌注加权成像显示右侧基底核区低灌注表现（箭头所指处）；C 为 CT 血管造影显示颅内动脉粥样硬化性改变，右侧大脑中动脉 M1 段管腔狭窄（箭头所指处）

图 1 1 例 71 岁男性 SWS 患者影像学检查结果  
Figure 1 Imaging findings of a 71 years old man with SWS

表 5 两组非脑梗死患者临床效果 [n (%)]

Table 5 Clinical efficacy of the two groups of patients with non cerebral infarction

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	32	21 (65.6)	8 (25.0)	3 (9.4)
治疗组	27	20 (74.1)	6 (22.2)	1 (3.7)

### 3 讨论

SWS 是多种危险因素共同作用所致的一组临床综合征，本组 SWS 患者占 TIA 及脑梗死患者的 1.8% (187/10 198)；平均年龄 (59.6 ± 11.6) 岁，男女比例相近，与既往研究报道基本一致 [1-2]。本组 101 例 SWS 患者中 42 例存在脑梗死，其中内囊梗死占比最高，与既往研究结果一致 [1, 5-7]，提示 SWS 患者仍以内囊预警综合征 (capsular warning syndrome, CWS) 为主。

SWS 患者发作性局灶性神经功能缺损可能与颅内小血管病变导致相应供血区域局灶性灌注不足有关，动脉粥样硬化累及前循环供血区侧支循环不良的小穿支动脉尤其是豆纹动脉时可引起 SWS，且该类患者梗死风险较高。近期研究表明，传统脑血管造影检查未显示颅内动脉异常的 CWS 患者，经高分辨率磁共振检查后发现动脉分支点存在粥样硬化斑块 [8-11]。研究表明，从大脑中动脉发起的单一豆纹动脉具有更高的 SWS 风险，这也部分解释了 SWS 患者以 CWS 为主的原因 [12-14]。

阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷是临床常用的双联抗血小板治疗方案，二者均可以通过环氧酶 2 及二磷酸腺苷两条途径协同减少血小板聚集及血栓形成，并改善微循环 [15]。但在临床实践中发现，相当一部分 SWS 患者采用双联抗血小板治疗后神经功能并未得到明显改善。阿加曲班是一种小分子抗凝剂，可减少纤维蛋白原合成及次级微血栓形成，进而发挥溶栓、抗凝作用。既往研究表明，阿加曲班与抗血小板药物联用可增强抗栓效果，缓解脑缺血、缺氧，可在很大程度上减轻 SWS 患者的临床症状，降低血栓事件发生率，从而提

高治疗效果 [16-18]。本研究结果显示，治疗组患者 NIHSS 评分差值低于对照组，临床效果优于对照组，提示阿加曲班注射液与抗血小板药物联用可更有效地减轻 SWS 患者神经功能缺损程度，提高患者短期临床效果，与既往研究结果一致 [19-21]；本研究结果还显示，治疗组脑梗死患者临床效果优于对照组脑梗死患者，但两组非脑梗死患者临床效果间无统计学意义，且两组患者治疗期间均未观察到症状性颅内出血、消化道出血等药物相关不良反应，提示进展为脑梗死的 SWS 患者采用阿加曲班注射液治疗获益更好，且未增加出血风险。

综上所述，阿加曲班注射液与抗血小板药物联用可更有效地减轻 SWS 患者神经功能缺损程度，提高患者短期临床效果，尤其是进展为脑梗死的 SWS 患者获益更好，且未增加出血风险。但本研究样本量较小，观察时间较短，未来仍有待大样本量、观察时间更长的研究进一步证实本研究结论。

作者贡献：陈曦进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，撰写论文；陈曦、王伟、孙浩进行数据收集、整理、分析；陈曦、牟英峰、耿德勤进行结果分析与解释；牟英峰、阚姝进行论文的修订；耿德勤负责文章的质量控制及审核，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] DONNAN G A, O' MALLEY H M, QUANG L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features [J]. *Neurology*, 1993, 43 (5): 957-962. DOI: 10.1212/wnl.43.5.957.
- [2] CAMPS-RENOM P, DELGADO-MEDEROS R, MARTÍNEZ-DOMEÑO A, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10 (4): 571-575.
- [3] 陈丹丹. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34 (12): 3573-3576.

- DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.015.
- CHEN D D. Clinical study on argatroban combined with clopidogrel in treatment of transient ischemic attack [J]. *Drugs & Clinic*, 2019, 34(12): 3573-3576. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.015.
- [4] 脑卒中患者临床神经功能缺损程序评分标准(1995) [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381-383.
- [5] PAUL N L, SIMONI M, CHANDRATHEVA A, et al. Population-based study of capsular warning syndrome and prognosis after early recurrent TIA [J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 1356-1362. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31826c1af8.
- [6] TASSI R, CERASE A, ACAMPA M, et al. Stroke warning syndrome: 18 new cases [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 331(1/2): 168-171. DOI: 10.1016/j.jns.2013.05.027.
- [7] NANDHAGOPAL R, AL-ASMI A, JOHNSTON W J, et al. Callosal warning syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 314(1/2): 178-180. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.007.
- [8] JIAO J, GUO H L, HE Y D, et al. Capsular warning syndrome caused by anterior choroidal artery stenosis: report of a case [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(1): 1439-1442.
- [9] ZHOU L, NI J, XU W, et al. High-resolution MRI findings in patients with capsular warning syndrome [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 16. DOI: 10.1186/1471-2377-14-16.
- [10] XU X, WEI Y, ZHANG X, et al. Value of higher-resolution MRI in assessing middle cerebral atherosclerosis and predicting capsular warning syndrome [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(5): 1277-1283. DOI: 10.1002/jmri.25265.
- [11] XU W H, LI M L, GAO S, et al. In vivo high-resolution MR imaging of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 507-511. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.035.
- [12] MAKITA N, YAMAMOTO Y, NAGAKANE Y, et al. Very prolonged capsular warning syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 352(1/2): 115-116. DOI: 10.1016/j.jns.2015.03.023.
- [13] LALIVE P H, MAYOR I, SZTAJZEL R. The role of blood pressure in lacunar strokes preceded by TIAs [J]. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*, 2003, 16(1): 88-90. DOI: 10.1159/000070121.
- [14] SPRINGER M V, LABOVITZ D L. The capsular warning syndrome reconsidered [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(2): 152-154. DOI: 10.1159/000352045.
- [15] 韩朝, 高宏. 院前抗血小板治疗对 ST 段抬高型心肌梗死患者血小板聚集、心功能及心血管事件的影响 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(6): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.017.
- HAN Z, GAO H. Impact of prehospital antiplatelet therapy on platelet aggregation, cardiac function and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27(6): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.017.
- [16] 全柯桦, 马琳, 潘岳松, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的临床应用 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(9): 869-873. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.09.024.
- QUAN K H, MA L, PAN Y S, et al. Clinical application of argatroban in treatment of acute ischemic stroke [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2017, 12(9): 869-873. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.09.024.
- [17] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016720.
- [18] FUSEYA Y, KAWAMURA M, MATSUDA E, et al. Rt-PA with antithrombotic therapies in a case with capsular warning syndrome [J]. *Intern Med*, 2017, 56(4): 441-444. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7522.
- [19] 张艳秋, 邵义泽. 阿加曲班治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(12): 34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.12.016.
- ZHANG Y Q, SHAO Y Z. Clinical efficacy of argatroban in the treatment of transient ischemic attack [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Diseases*, 2013, 21(12): 34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2013.12.016.
- [20] 郑东梅, 张建斌, 胡欣慧. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死的疗效 [J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(3): 204-206. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2020.03.004.
- ZHENG D M, ZHANG J B, HU X H. Effect of argatroban combined with aspirin on acute cerebral infarction [J]. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*, 2020, 37(3): 204-206. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2020.03.004.
- [21] 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. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.05.200.
- WU N B. Efficacy observation and safety evaluation of argatroban combined with double anti in the treatment of cerebral infarction within 72 hours [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2020, 23(5): 406-410. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.05.200.

(收稿日期: 2021-04-15; 修回日期: 2021-06-01)

(本文编辑: 谢武英)