

阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性的系统评价[△]

石岩硕*,曹格溪,邱学佳,赵建群,曹丽,庞国勋,董占军[#](河北省人民医院药学部,石家庄 050051)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0990-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.021



摘要 目的:系统评价阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性,为临床用药选择提供循证学支持。方法:计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和维普数据库等(检索时间为建库至2021年10月),收集阿加曲班联合阿替普酶(观察组)对比单纯使用阿替普酶(对照组)治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 18 项 RCT,涉及 1 701 例患者。Meta 分析结果显示,观察组患者的总有效率($RR=1.18,95\%CI=1.13\sim 1.24,P<0.000\ 01$)、痊愈率($RR=1.48,95\%CI=1.23\sim 1.79,P<0.000\ 1$)和显效率($RR=1.23,95\%CI=1.07\sim 1.41,P=0.004$)均显著高于对照组,无效率($RR=0.20,95\%CI=0.06\sim 0.68,P=0.01$)、美国国立卫生研究院脑卒中量表评分($MD=-1.68,95\%CI=-1.99\sim -1.38,P<0.000\ 01$)显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.88,95\%CI=0.64\sim 1.22,P=0.46$)。结论:与单纯使用阿替普酶比较,阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效更好,且安全性相当。

关键词 阿加曲班;阿替普酶;急性脑梗死;Meta 分析

System Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Argatroban Combined with Alteplase in the Treatment of Acute Cerebral Infarction[△]

SHI Yanshuo, CAO Gexi, QIU Xuejia, ZHAO Jianqun, CAO Li, PANG Guoxun, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Heibei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy and safety of argatroban combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction, so as to provide evidence-based support for clinical drug selection. **METHODS:** PubMed, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP databases were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of argatroban combined with alteplase (observation group) versus alteplase alone (control group) in the treatment of acute cerebral infarction (retrieval time from database establishment to Oct. 2021). After data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 statistical software. **RESULTS:** A total of 18 RCT were enrolled, including 1 701 patients. Meta-analysis showed that the total effective rate ($RR=1.18,95\%CI=1.13-1.24,P<0.000\ 01$), recovery rate ($RR=1.48,95\%CI=1.23-1.79,P<0.000\ 1$) and significant effective rate ($RR=1.23,95\%CI=1.07-1.41,P=0.004$) in the observation group were significantly higher than those in the control group, the ineffective rate ($RR=0.20,95\%CI=0.06-0.68,P=0.01$) and the National Institutes of Health Stroke Scale score ($MD=-1.68,95\%CI=-1.99--1.38,P<0.000\ 01$) were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($RR=0.88,95\%CI=0.64-1.22,P=0.46$). **CONCLUSIONS:** Compared with alteplase alone, argatroban combined with alteplase has better clinical efficacy and comparable safety in the treatment of acute cerebral infarction.

KEYWORDS Argatroban; Alteplase; Acute cerebral infarction; Meta-analysis

脑梗死指局部脑组织缺血性坏死或软化所致的脑血液循环障碍,并发生相应的神经系统功能缺失^[1]。其中急性脑梗

死具有起病迅速、病情进展快、致死致残率较高等特点,在我国已成为致居民死亡的重大风险因素。急性脑梗死的临床治疗主要包括静脉溶栓治疗、抗血小板治疗、抗凝治疗和介入治疗等^[2]。阿替普酶是第 2 代溶栓药物,具有溶栓迅速、药效持久等特点,被广泛用于急性脑梗死早期溶栓治疗。阿加曲班是一种新型凝血酶抑制剂,可改善急性脑梗死患者预后,降低

△ 基金项目:2021 年度河北省医学科学研究课题计划 (No. 20211721)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:15931699158@163.com
通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:13313213656@126.com

死亡率,且安全性较高^[3]。目前,阿加曲班与阿替普酶联合治疗急性脑梗死的临床报道逐渐增多,但两药联合应用能否增强临床疗效、是否增加患者出血风险等问题仍存在争议。以往单个报道样本量较小,缺乏系统性的循证医学证据支持。因此,本研究系统评价阿加曲班联合阿替普酶对比单纯使用阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效和安全性,以期从循证学角度出发,帮助临床选择更适宜的联合用药方案。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 诊断标准:参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4],明确急性脑梗死诊断标准。(1)急性起病;(2)局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;(3)影像出现责任病灶/体征持续 24 h;(4)排除非血管病因;(5)经脑 CT 或磁共振成像检查排除脑出血。

1.1.2 研究类型:公开发表的阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),不限语种。

1.1.3 研究对象:与急性脑梗死诊断标准相符,并经 CT 或磁共振成像检查等确诊,年龄 18~80 岁,发病至接受阿替普酶静脉溶栓的时间 ≤ 4.5 h。

1.1.4 干预措施:对照组患者单纯使用阿替普酶 0.9 mg/(kg·d) 静脉溶栓治疗;观察组患者在对照组基础上加用阿加曲班治疗 7 d(阿加曲班前 2 d 为 60 mg/d,后 5 d 为 20 mg/d)。疗程均为 7 d。

1.1.5 结局指标:(1)临床疗效指标。根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分^[5]制定疗效评估标准,痊愈,NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$;显效,NIHSS 评分减少 45%~<90%;有效,NIHSS 评分减少 17%~<45%;无效,NIHSS 评分减少<17%;总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(2)安全性指标为不良反应发生率。

1.1.6 排除标准:非 RCT 研究;重复发表的文献;综述、会议论文;样本量<20 例的研究;入院前进行过抗凝及溶栓治疗的患者;全文资料无法搜集的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP),检索时间为建库至 2021 年 10 月。英文检索词包括“argatroba”“alteplase”“cerebral infarction”“ACI”“brain infarction”“random”和“blind”;中文检索词包括“急性脑梗死”“阿替普酶”“阿加曲班”“脑卒中”“随机”和“盲法”。

1.3 资料提取与质量评价

由 2 名研究者独立进行文献筛选并确定是否纳入。提取的资料信息包括题目、作者、对象、方法、措施、结局、盲法和分配隐藏等。由 2 名研究者根据 Cochrane 偏倚风险评估工具^[6]进行质量评价,评价内容包括随机序列方法、分配隐藏、盲法、数据完整性和其他偏倚。方法学由双人单独评价质量情况,意见不同时加入第 3 人共同判断。

1.4 统计学方法

使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,纳入计数资料包含

总样本量、总有效病例数、痊愈病例数、显效病例数、无效病例数和发生不良反应病例数,采用相对危险度(RR)及其 95%CI 表示。若各研究结果间无统计学异质性($I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.01$),采用固定效应模型进行分析;若各研究结果间有统计学异质性($I^2 > 50\%$, $P < 0.01$),则采用随机效应模型进行分析。采用森林图标识各数据的分析结果,采用倒漏斗图评估发表偏倚^[7]。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究的基本信息

经过去重和剔除不合格文献,最终纳入符合要求 RCT 文献共 15 篇^[8-22],筛选流程见图 1。15 篇文献共 15 项临床研究,汇总病例 1 421 例(观察组 707 例,对照组 714 例);观察组样本量为 30~60 例;观察组和对照组均采用阿替普酶静脉溶栓配合基础治疗,观察组在对照组基础上联合阿加曲班治疗,见表 1。

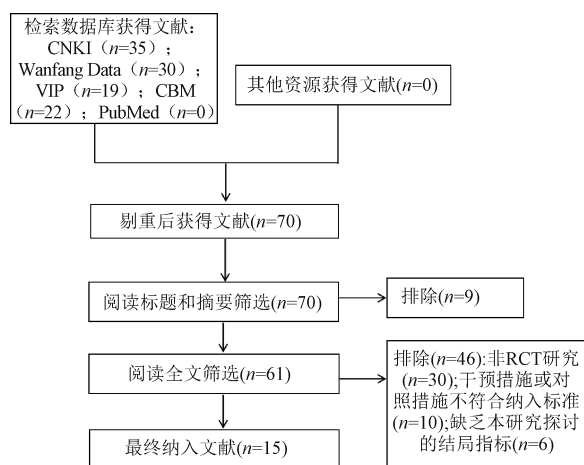


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的偏倚风险评价

15 项 RCT 研究中,11 项研究使用随机分组方法(其中 9 项^[8,10-11,13-16,18,20]使用了随机数字表法分组,2 项^[9,17]使用随机分组),4 项研究^[12,19,21-22]未报告详细分组方式;所有研究均未提及盲法,数据报告完整,无失访和减员。纳入研究的偏倚风险评价见图 2。

2.3 临床疗效

2.3.1 总有效率:12 项研究^[8-15,19-22]报告了总有效率,检验异质性($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$)后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.18$, $95\%CI = 1.13 \sim 1.24$, $P < 0.000 01$),见图 3。

2.3.2 痊愈率:10 项研究^[9-10,12-15,19-22]报告了痊愈率,检验异质性($P = 0.18$, $I^2 = 29\%$)后采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的痊愈率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.48$, $95\%CI = 1.23 \sim 1.79$, $P < 0.000 1$),见图 4。

2.3.3 显效率:12 项研究^[8-15,19-22]报告了显效率,检验异质性($P = 1.00$, $I^2 = 0\%$)后采用固定效应模型。Meta 分析结果显

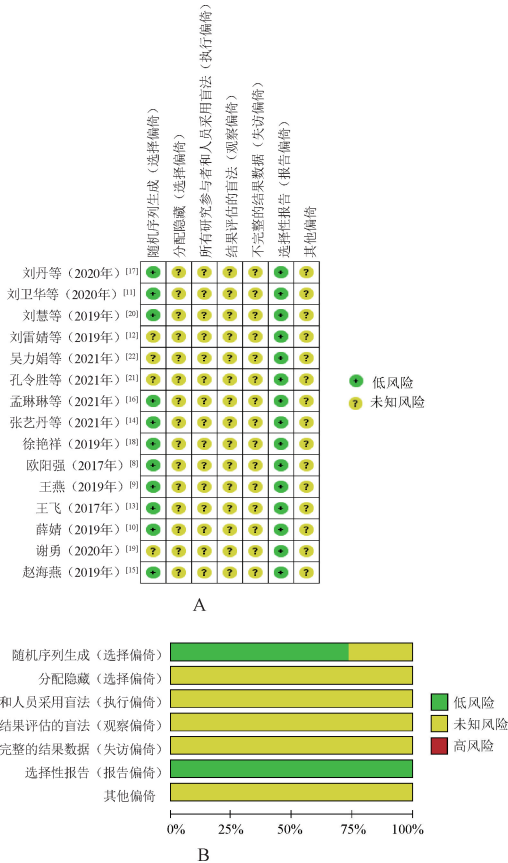
表 1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included literature

文献	分组方法	病例数		干预措施		结局指标	疗程/d
		观察组	对照组	观察组	对照组		
欧阳强(2017年) ^[8]	随机数字表法	50	50	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①③④⑥	7
王燕(2019年) ^[9]	随机	52	52	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④⑥	7
薛婧(2019年) ^[10]	随机数字表法	60	60	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③⑤⑥	7
刘卫华等(2020年) ^[11]	随机数字表法	36	36	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①③⑥	7
刘雷婧等(2019年) ^[12]	—	68	67	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③⑤	7
王飞(2017年) ^[13]	随机数字表法	50	50	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④⑥	7
张艺丹等(2021年) ^[14]	随机数字表法	46	46	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④⑤	7
赵海燕(2019年) ^[15]	随机数字表法	50	50	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④⑥	7
孟琳琳等(2021年) ^[16]	随机数字表法	40	40	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	⑤⑥	7
刘丹等(2020年) ^[17]	随机	50	58	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	⑤⑥	7
徐艳祥(2019年) ^[18]	随机数字表法	45	45	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	⑥	7
谢勇(2020年) ^[19]	—	38	38	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③⑥	7
刘慧等(2019年) ^[20]	随机数字表法	30	30	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④	7
孔令胜等(2021年) ^[21]	—	42	42	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③④⑤⑥	7
吴力娟等(2021年) ^[22]	—	50	50	阿加曲班(第1-2日,60 mg/d;第3-7日,20 mg/d)+阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	阿替普酶[0.9 mg/(kg·d)]	①②③⑤⑥	7

注:①总有效率;②痊愈率;③显效率;④无效率;⑤不良反应发生率;⑥NIHSS评分;“—”表示未提及。

Note:①total effective rate;②recovery rate;③significant rate;④ineffective rate;⑤incidence of adverse drug reactions;⑥NIHSS score;“—” indicates not mentioned.



A. 风险偏倚汇总;B. 风险偏倚评估。

A. risk of bias summary;B. risk of bias graph.

图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig 2 Bias risk assessment of included literature

示,观察组患者的显效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.23,95\%CI=1.07\sim 1.41,P=0.004$),见图 5。

2.3.4 无效率:6 项研究^[8,13-15,20-21]报告了无效率,检验异质性($P=0.99,I^2=0\%$)后采用固定效应模型。Meta 分析结果显

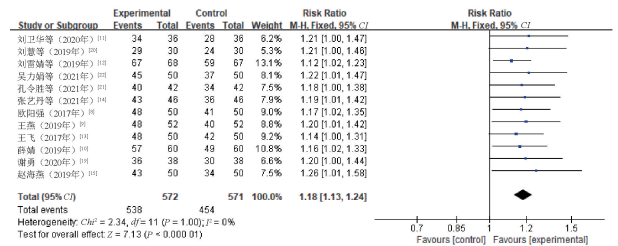


图 3 两组患者总有效率比较的 Meta 分析

Fig 3 Meta-analysis of comparison of total effective rate between two groups

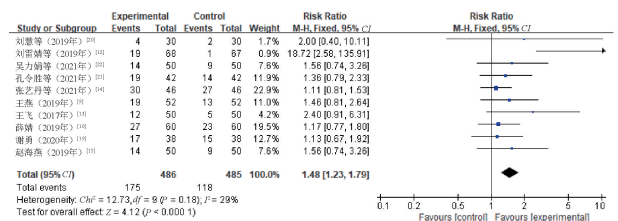


图 4 两组患者痊愈率比较的 Meta 分析

Fig 4 Meta-analysis of comparison of recovery rate between two groups

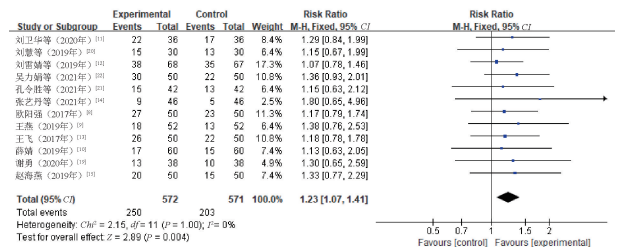


图 5 两组患者显效率比较的 Meta 分析

Fig 5 Meta-analysis of comparison of significant rate between two groups

示,观察组患者的无效率显著低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.20,95\%CI=0.06\sim 0.68,P=0.01$),见图 6。

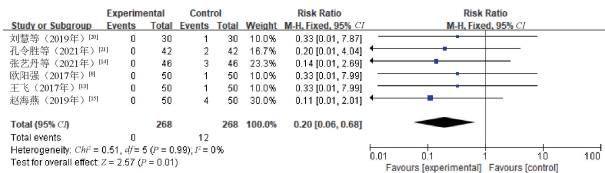


图6 两组患者无效率比较的 Meta 分析

Fig 6 Meta-analysis of comparison of ineffective rate between two groups

2.3.5 NIHSS 评分:12 项研究^[8-11,13,15-19,21-22]报告了 NIHSS 评分,检验异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 88%$) 后采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,观察组患者的 NIHSS 评分显著低于对照组,差异有统计学意义 ($MD = -1.68$, $95\% CI = -1.99 \sim -1.38$, $P < 0.000 01$),见图 7。

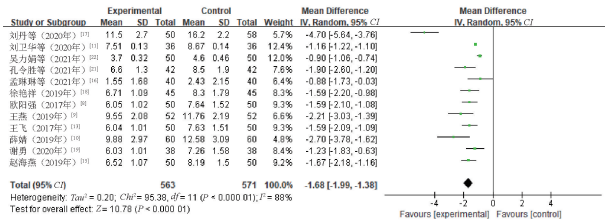


图7 两组患者 NIHSS 评分比较的 Meta 分析

Fig 7 Meta-analysis of comparison of NIHSS score between two groups

2.4 不良反应

阿加曲班与阿替普酶联合应用的出血性不良反应一直是

表2 不良反应分类信息(例)

Tab 2 Adverse reaction classification information (cases)

文献	消化道出血		皮肤出血		脑出血		牙龈出血		鼻出血	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
薛婧 (2019年) [10]	—	—	2	4	—	—	—	—	—	—
刘雷婧等 (2019年) [12]	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—
张艺丹等 (2021年) [14]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
孟琳琳等 (2021年) [16]	0	2	—	—	5	5	4	0	—	—
刘丹等 (2020年) [17]	—	—	—	—	1	1	12	14	6	9
孔令胜等 (2021年) [21]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
吴力娟等 (2021年) [22]	1	1	2	0	3	2	—	—	—	—
合计	1	3	4	4	10	9	16	14	6	9

注:“—”表示无相关病例。

Note:“—” indicates no related cases.

临床关注的重点,本研究针对两药联合应用的不良反应情况进行了详细分析,结果如下。

2.4.1 不良反应发生率:7 项研究^[10,12,14,16-17,21-22]报告了不良反应,Meta 分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($RR = 0.88$, $95\% CI = 0.64 \sim 1.22$, $P = 0.46$),见图 8。

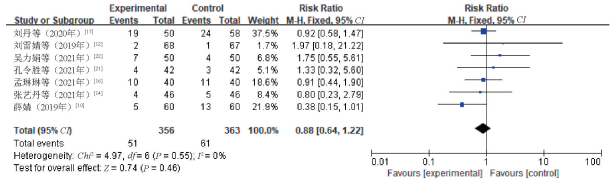


图8 两组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析

Fig 8 Meta-analysis of comparison of adverse reactions between two groups

2.4.2 不良反应分类:阿加曲班与阿替普酶联合治疗急性脑梗死的不良反应主要为出血,更细化地分为消化道出血、脑出血、皮肤出血、牙龈出血和鼻出血。结果显示,两药联合应用的出血反应总病例数较少,病例数最多的为牙龈出血和脑出血,见表 2。各类别不良反应的样本量较少,且数量无较大差异,进行 Meta 分析意义性不大。由此可见,观察组与对照组患者各类不良反应的发生情况相似。

2.5 发表偏倚评估

总有效率的漏斗图显示,纳入的 15 项研究均匀分布于漏斗图中心线两侧,表明本研究结果无明显发表偏倚,见图 9。

3 讨论

阿替普酶是一种强效纤维蛋白溶栓药物,通过将血纤蛋白与纤溶酶原结合溶解血栓,同时可以促进血纤蛋白分解酶的合成^[23]。阿加曲班能够选择性地与凝血酶催化活性位点结合,有效抑制血小板黏附、聚集和释放,并下调各种导致炎症和血栓的细胞因子的表达,减少梗死区进展扩大^[24-25]。现有临床报道急性脑梗死患者使用阿替普酶溶栓后加用阿加曲班抗凝治疗,该治疗方案能否改善急性脑梗死患者的预后,同时是否会增加出血风险,上述问题一直在临床存在较大争议,需要循证学证据支持。

本研究系统评价了阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死对比单纯使用阿替普酶的疗效和安全性,结果显示,观察组

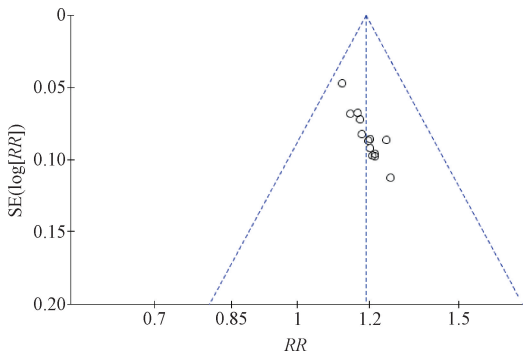


图9 总有效率的漏斗图

Fig 9 Funnel plot of total efficiency

患者的总有效率、痊愈率和显效率均高于对照组,NIHSS评分和无效率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

本次系统评价的方法学局限性包括:样本间年龄水平存在差异;纳入文献质量较低;未使用分配隐藏;样本量偏小等。

综上所述,阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效显著优于单纯使用阿替普酶,且安全性相当。本研究为治疗急性脑梗死的新联合用药方案提供了循证学证据。

参考文献

[1] 高长玉,吴成翰,赵建国,等.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.

[2] 于慧,于丽君.急性脑梗死的临床治疗进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(22):2863-2865.

[3] 孔伟,韩晨阳.阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(1):50-53.

[4] 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.

[5] 张步环,王宏,贾文霄,等.DTI及DTT技术与NIHSS评分系统在急性脑梗死患者预后评价中的对比研究[J].临床放射学杂志,2014,33(6):812-817.

[6] 汪洋.Cochrane 偏倚风险评估工具简介[J].中国全科医学,2019,22(11):1322.

[7] 石岩硕,王祁民,邱学佳,等.雷公藤多苷片联合地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效和安全性的Meta分析[J].中国中药杂志,2019,44(16):3551-3557.

[8] 欧阳强.阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响[J].广西医学,2017,39(5):645-648.

[9] 王燕.阿加曲班联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死的神经功能和血流动力学的影响[J].白求恩医学杂志,2019,17(4):354-356.

[10] 薛婧.阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死临床效果及预后分析[J].世界复合医学,2019,5(6):99-101.

[11] 刘卫华,张向臣,董育卿,等.阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效[J].山西医药杂志,2020,49(17):2318-2320.

(上接第989页)

[25] BARNES P J. COPD 2020: new directions needed[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 319(5): L884-L886.

[26] SHIH Y M, CHANG Y J, COOKE M S, et al. Alkylating and oxidative stresses in smoking and non-smoking patients with COPD: Implications for lung carcinogenesis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 164: 99-106.

[27] ZHOU L T, LIU H B, ZHANG R X, et al. MUC5B regulates the airway inflammation induced by atmospheric PM_{2.5} in rats and A549 cells[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 221: 112448.

[28] GENSCHMER K R, RUSSELL D W, LAL C, et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 113-126. e15.

[29] 李冬云,姚慧捷.血清白介素-6、干扰素- γ 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及临床意义[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(4):440-442.

[30] TSOUMAKIDOU M, TZANAKIS N, CHRYSOFAKIS G, et al.

[12] 刘雷婧,陈国芳,平蕾,等.急性脑梗死血流动力学临床分析[J].内蒙古医科大学学报,2019,41(4):374-376.

[13] 王飞.阿替普酶+阿加曲班共同治疗急性脑梗死的疗效分析[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(91):95-96.

[14] 张艺丹,马琪林,徐初川,等.阿替普酶联合阿加曲班对急性脑梗死患者神经功能损伤因子及血流动力学指标的影响[J].药品评价,2021,18(11):664-666.

[15] 赵海燕.直接凝血酶抑制剂辅助应用对行静脉溶栓急性进展性脑梗死患者临床疗效的影响[J].四川医学,2019,40(2):151-155.

[16] 孟琳琳,孙瑞兴.阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死的效果[J].中国城乡企业卫生,2021,36(5):15-18.

[17] 刘丹,高立功,谭文刚.阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死患者的临床疗效观察[J].中国合理用药探索,2020,17(2):71-74.

[18] 徐艳祥.阿替普酶与阿加曲班联合治疗急性脑梗死疗效及对细胞因子水平的影响分析[J].中国社区医师,2019,35(22):60,63.

[19] 谢勇.替罗非班或阿加曲班联合阿替普酶治疗老年急性脑梗死效果[J].实用中西医结合临床,2020,20(9):47-48.

[20] 刘慧,马春娟.应用阿替普酶溶栓和阿加曲班联合治疗急性脑梗死疗效及对血流动力学的影响[J].航空航天医学杂志,2019,30(10):1237-1239.

[21] 孔令胜,刘丽艳,常焕星,等.阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑卒中的疗效及其对氧化应激和炎症因子的影响[J].药物评价研究,2021,44(10):2119-2124.

[22] 吴力娟,李皓,孟燕,等.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[J].药物评价研究,2021,44(10):2109-2113.

[23] XU H Y. Efficacy of different doses of alteplase thrombolysis on acute ischemic stroke in patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5(Special)):2465-2469.

[24] 李丹丹,李鑫华,赵红念.阿加曲班联合阿司匹林治疗后循环进展性脑梗死急性期疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(6):1338-1341.

[25] 沈明强,吴冠会,董晓峰,等.阿加曲班抗凝治疗急性脑梗死的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2017,30(2):141-143.

(收稿日期:2022-08-10 修回日期:2023-03-07)

Changes in sputum T-lymphocyte subpopulations at the onset of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Med, 2004, 99(5): 572-579.

[31] 姜国伟,刘建红,吴冠仪.慢性阻塞性肺疾病患者血清IFN- γ 、IL-4水平变化及临床意义[J].中国农村卫生事业管理,2014,34(7):903-904.

[32] NACHMIAS N, LANGIER S, BRZEZINSKI R Y, et al. NLRP3 inflammasome activity is upregulated in an in-vitro model of COPD exacerbation[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0214622.

[33] JIAO H Y, ZHANG Z J, XU F G, et al. The pharmacokinetics of orally administered fudosteine in healthy Chinese volunteers[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2006, 31(2): 65-71.

[34] HE G M, CHEN K L, WANG H, et al. Fudosteine attenuates acute lung injury in septic mice by inhibiting pyroptosis via the TXNIP/NLRP3/GSDMD pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 926: 175047.

(收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-04-12)