曲克芦丁联合阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的疗效分析

赵　彪，吴　蒙*，张云东
（安徽医科大学附属亳州医院急诊科，安徽亳州 236814）

摘要：目的 探讨曲克芦丁联合阿加曲班对急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）患者的疗效及血清高敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、基质金属蛋白酶 -9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）及可溶性 CD40 配体（soluble CD40 ligand，sCD40L）水平的影响。**方法** 选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月我院收治的 108 例 AIS 患者，随机数字表法分为对照组及观察组，各 54 例。对照组采用阿加曲班抗凝治疗，观察组采用曲克芦丁联合阿加曲班治疗，疗程均为 7 d。比较两组疗效、脑血流量（cerebral blood flow，CBF）、脑血容量（cerebral blood volume，CBV）、神经功能、生活质量、血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平以及并发症、不良反应发生情况。**结果** 两组均顺利完成治疗，观察组治疗总有效率高于对照组（92.59% *vs* 75.93%，$\chi^2=4.468$，$P<0.05$）。治疗后，观察组美国国立卫生院脑卒中量表［（8.24±2.65）分 *vs*（10.21±3.12）分］、改良 Rankin 量表评分［（2.05±0.23）分 *vs*（3.21±0.71）分］低于对照组（$P<0.05$），Barthel 指数［（75.36±15.09）分 *vs*（69.20±13.48）分］、CBF［（72.51±21.35）ml/100 mg *vs*（62.42±19.35）ml/100 mg］及 CBV［（95.36±25.66）ml/100 mg *vs*（83.20±22.48）ml/100 mg］高于对照组（$P<0.05$），血清 hs-CRP［（2.34±0.52）mg/L *vs*（4.02±1.09）mg/L］、MMP-9［（3.02±0.64）μg/L *vs*（5.16±1.39）μg/L］及 sCD40L［（150.29±20.92）pg/ml *vs*（196.35±35.12）pg/ml］水平低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 与单用阿加曲班相比，曲克芦丁联合阿加曲班治疗 AIS 可显著降低血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平，改善脑血流灌注和神经功能，提高生活质量。

关键词：急性缺血性脑卒中；曲克芦丁；阿加曲班；高敏 C 反应蛋白；基质金属蛋白酶 -9；可溶性 CD40 配体
中图分类号：R973 ＋ .2；R743.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）04-0337-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.007

Efficacy analysis of trixrutin combined with argatroban in the treatment of acute ischemic stroke

ZHAO Biao, WU Meng*, ZHANG Yundong
(*Emergency Department, Bozhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Bozhou 236814, Anhui Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of troxerutin combined with argatroban on acute ischemic stroke（AIS）patients and its effects on serum levels of high sensitivity C-reactive protein（hs-CRP）, matrix metalloproteinase-9（MMP-9）and soluble CD40 ligand（sCD40L）. ***Methods*** A total of 108 AIS patients admitted to our hospital from March 2019 to March 2022 were selected and randomly divided into control group and observation group by random number table method, with 54 patients in each group. The control group was treated with argatroban anticoagulant therapy, and the observation group was treated with troxerutin combined with argatroban, and the course of treatment was 7 days. The efficacy, cerebral blood flow（CBF）, cerebral blood volume（CBV）, neurological function, quality of life, serum hS-CRP, MMP-9 and sCD40L levels, the incidence of complications and adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** Both groups successfully completed the treatment. The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group（92.59% *vs* 75.93%, $\chi^2=4.468$, $P<0.05$）. After treatment, the scores of National Institutes of Health stroke scale［（8.24±2.65）*vs*（10.21±3.12）］and modified Rankin scale score［（2.05±0.23）*vs*（3.21±0.71］in the observation

收稿日期：2022-09-02；修回日期：2023-04-24
作者简介：赵彪，主治医师，研究方向：急诊神经疾病诊疗。
通信作者：吴蒙，副主任医师，研究方向：急诊神经疾病诊疗。

group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The Barthel index [(75.36±15.09) *vs* (69.20±13.48)], CBF [(72.51±21.35) mL/100 mg *vs* (62.42±19.35) mL/100 mg] and CBV [(95.36±25.66) mL/100 mg *vs* (83.20±22.48) mL/100 mg] in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of hS-CRP [(2.34±0.52) mg/L *vs* (4.02±1.09) mg/L], MMP-9 [(3.02±0.64) μg/L *vs* (5.16±1.39) μg/L] and sCD40L [(150.29±20.92) pg/mL *vs* (196.35±35.12) pg/mL] in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Compared with argatroban alone, troxerutin combined with argatroban in the treatment of AIS can significantly reduce serum hS-CRP, MMP-9 and sCD40L levels, improve cerebral blood perfusion and neurological function, and improve quality of life.

Key words: acute ischemic stroke; troxerutin; argatroban; high sensitivity C-reactive protein; matrix metalloproteinase-9; soluble CD40L

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）是全球范围内致死和致残的主要原因，静脉溶栓和血管介入治疗可快速实现梗塞血管再通，但是上述方法治疗时间窗较短，治疗后部分血管再通患者会出现无复流、再灌注失败等并发症，抗凝治疗是症状发作后 48 h 内改善 AIS 患者神经症状、日常活动的治疗方法，被证实可降低 AIS 复发率，以及肺栓塞和静脉血栓风险 [1—2]。阿加曲班是一种选择性直接凝血酶抑制剂，通过直接作用于血小板膜糖蛋白复合物受体，迅速结合血凝块中的凝血酶，产生抗凝作用，进而改善神经功能缺损症状，与肝素比较，其起效快，作用时间短，出血风险小，无免疫原性 [3]。曲克芦丁是芦丁经羟基化半合成的黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗血小板聚集，降低血液黏滞度及血脂水平等作用 [4]。曲克芦丁和阿加曲班均具有抗血小板聚集及抗凝作用，其联合应用是否更有助于改善 AIS 患者临床症状，减轻神经缺损程度尚不清楚，目前相关报道也十分少见，鉴于此，本研究拟探讨其治疗 AIS 的效果，以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量计算：假设对照组治疗方案有效率为 68%，治疗组治疗方案有效率控制在 94% 才有临床意义，根据随机分组原则，假设两组例数相等，$\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，根据公式 $n=2(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2\mathrm{p}(1-\mathrm{p})/\delta^2$，其中 δ 为治疗组与对照组有效率的差值，p =（治疗组有效率＋对照组有效率）/2，查表得知 $\mu_{0.05}=1.96$（双侧），$\mu_{0.1}=1.28$（单侧），代入公式得出 $n=47$，考虑失访率不超过 15%，两组至少需要 108 例。

选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月我院神经内科收治的 108 例 AIS 住院患者。纳入标准：①具有典型神经缺损症状（偏瘫、意识障碍、失语等），经磁共振血管造影和弥散加权成像确诊为 AIS，具体诊断标准参考文献 [5]。② 5 分≤美国国立卫生院脑卒中量表（national institutes of health stroke scale，NIHSS）评分＜ 18 分。③症状出现后 4.5 ～ 48 h 接受治疗者。④年龄＜ 18 周岁。排除标准：①脑出血、短暂性脑缺血发作及颅脑肿瘤。②活动性出血。③肝功能不全，严重高血压、发病 1 个月内接受大手术治疗者。④合并其他系统恶性肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病。⑤对本研究药物过敏者、妊娠和哺乳期女性。所有患者均知情同意，本研究经我院伦理委员会批准（190652）。

1.2 研究药物

阿加曲班注射液（天津药物研究院药业有限责任公司，10 mg/ 支，001065）；曲克芦丁注射液（神威药业集团有限公司，2 ml ： 60 mg，010309）。

1.3 分组及治疗方法

所有患者根据随机数字表法分为对照组及观察组，每组 54 例。两组患者均根据指南 [5] 予以常规治疗（抗血小板、调脂、降糖、降压及氧自由基清除剂等），对照组给予阿加曲班，具体方案：治疗 D1 ～ D2，将 60 mg 阿加曲班加入至 0.9% 氯化钠注

射液 500 ml 中，持续静脉泵注 24 h；治疗 D3 ～ D7 改为阿加曲班 10 mg 加入至 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注，一日 2 次。观察组在对照组基础上增加曲克芦丁，一日 1 次，每次 240 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注，两组均连续治疗 7 d。

1.4 主要观察指标

于治疗前及治疗 7 d 后评定患者 NIHSS 评分，根据 NIHSS 减少率评价疗效[6]。基本痊愈：90% ≤ NIHSS 评分减少率≤ 100%，病残程度 0 级；显著进步：46% ≤ NIHSS 评分减少率＜ 90%，病残程度 1 ～ 3 级；进步：18% ≤ NIHSS 评分减少率＜ 46%；无变化，NIHSS 评分减少率＜ 18%；恶化：NIHSS 评分增多≥ 18% 以上，死亡。总有效率＝（基本痊愈例数＋显著进步例数＋进步例数）/ 总例数 × 100%。NIHSS 评分减少率＝（治疗前 NIHSS 评分－治疗后 NIHSS 评分）/ 治疗前 NIHSS 评分 ×100%。

1.5 次要观察指标

1.5.1 神经功能

治疗前及治疗 7 d 后采用 NIHSS、改良 Rankin 量表（modified rankin scale，mRS）评估患者神经缺损程度和遗留残疾程度。其中 NIHSS 得分范围为 0 ～ 42 分[7]，mRS 得分范围为 0 ～ 5 分[8]，得分越高表明神经功能受损越严重，遗留残疾程度越重。

1.5.2 生活质量

治疗前及治疗 7 d 后采用 Barthel 指数（Barthel index，BI）评估执行日常活动的能力[9]，BI 包含进食、洗澡、修饰及穿衣等 10 项评分，满分 100 分，得分越高表明生活能力越强。

1.5.3 脑血流灌注

治疗前及治疗 7 d 后行颅脑磁共振检查，测量全脑缺血区灌注参数，包括脑血流量（cerebral blood flow，CBF）及脑血容量（cerebral blood volume，CBV）。

1.5.4 血清指标

治疗前及治疗 7 d 后采集患者肘静脉血 3 ml，采用酶联免疫吸附试验测定血清高敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、基质金属蛋白酶 -9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）及可溶性 CD40 配体（soluble CD40 ligand，sCD40L）水平。

1.6 并发症和不良反应

记录两组死亡、继发性脑梗塞、症状性出血转化和脑水肿等并发症，以及发热、感染、消化系统（消化道出血、腹泻、腹痛及恶心呕吐等）不良反应生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS25 软件进行统计学处理。本研究中连续性变量经 Kolmogorov-Smirnov 检验均符合正态分布，采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，以配对或成组 t 检验；计数资料以 $n(\%)$ 表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有患者均顺利完成治疗，未出现死亡病例。两组性别、年龄、既往史、基础疾病、发病至入组时间及梗死体积等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组疗效比较

观察组总有效率为 92.59%，高于对照组的 75.93%，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.2 两组神经功能比较

治疗前，两组 NIHSS、mRS 评分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 NIHSS、mRS 评分均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.3 两组生活质量比较

治疗前，两组 BI 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 BI 均较治疗前升高，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

2.4 两组脑血流灌注比较

治疗前，两组 CBF 及 CBV 比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 CBF、CBV 均较

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups

指标		对照组（n=54）	观察组（n=54）	t/χ^2值	P值
年龄/岁		67.25±5.59	67.03±4.74	0.221	0.826
性别（男/女）/n（%）		31（57.41）/23（42.59）	33（61.11）/21（38.89）	0.153	0.695
既往史/n（%）	脑卒中	12（22.22）	15（27.78）	0.444	0.505
	心源性栓塞	19（35.19）	23（42.59）	0.623	0.430
基础疾病/n（%）	高血压	32（59.26）	37（68.52）	1.003	0.317
	2 型糖尿病	35（64.81）	39（72.22）	0.687	0.407
	高脂血症	39（72.22）	41（75.93）	0.193	0.661
发病至入组时间/h		18.05±3.16	18.52±3.49	0.734	0.465
梗死体积/cm^3		19.45±3.42	19.77±3.51	0.480	0.632

表 2 两组疗效比较［n（%）］

Table 2 Comparison of efficacy between the two groups［n（%）］

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效率
对照组（n=54）	10（18.52）	15（27.78）	16（29.63）	10（18.52）	3（5.56）	41（75.93）
观察组（n=54）	19（35.19）	20（37.04）	11（20.37）	4（7.41）	0（0.00）	50（92.59）
χ^2值						4.468
P值						0.035

表 3 两组神经功能评分比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 3 Comparison of neurological function scores between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	NIHSS		t值	P值	mRS		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组（n=54）	15.12±4.69	10.21±3.12	6.405	0.000	4.25±0.42	3.21±0.71	9.264	0.000
观察组（n=54）	15.02±4.42	8.24±2.65	9.668	0.000	4.19±0.35	2.05±0.23	37.549	0.000
t值	0.114	3.536	–	–	0.806	11.422	–	–
P值	0.909	0.001	–	–	0.422	0.000	–	–

表 4 两组 BI 比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of BI between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组（n=54）	51.62±8.17	69.20±13.48	8.196	0.000
观察组（n=54）	51.25±8.36	75.36±15.09	10.270	0.000
t值	0.233	2.237	–	–
P值	0.817	0.027	–	–

治疗前增加，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 5。

2.5 两组血清指标比较

治疗前，两组血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 6。

2.6 两组并发症和不良反应比较

观察组未出现症状性出血转化、脑水肿及继发性脑梗塞等并发症，对照组 1 例症状性出血转化，两组并发症比较，差异无统计学意义（$\chi^2=1.009$，$P>0.05$）。对照组出现 1 例消化道出血、2 例发热、1 例腹痛，观察组 2 例恶心呕吐，两组不良反应比较，差异无统计学意义（$\chi^2=0.177$，$P>0.05$）。

表 5 两组脑血流灌注参数比较（$\bar{x}\pm s$，单位：ml/100 mg）

Table 5 Difference of cerebral blood flow perfusion parameters between the two groups ($\bar{x}\pm s$, unit: ml/100 mg)

组别	CBF		*t*值	*P*值	CBV		*t*值	*P*值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组（*n*=54）	30.36±9.57	62.42±19.35	10.913	0.000	70.32±20.17	83.20±22.48	3.134	0.002
观察组（*n*=54）	30.25±9.36	72.51±21.35	13.322	0.000	70.25±20.36	95.36±25.66	5.633	0.000
*t*值	0.060	2.573	–	–	0.018	2.619	–	–
*P*值	0.952	0.012	–	–	0.986	0.010	–	–

表 6 两组血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 6 Comparison of serum levels of hs-CRP, MMP-9 and sCD40L between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标		对照组（*n*=54）	观察组（*n*=54）	*t*值	*P*值
hs-CRP/mg·L^{-1}	治疗前	8.12±2.03	8.19±2.11	0.165	0.869
	治疗后	4.02±1.09	2.34±0.52	−8.000	0.000
	*t*值	13.076	19.782	–	–
	*P*值	0.000	0.000	–	–
MMP-9/μg·L^{-1}	治疗前	9.05±2.11	9.16±2.21	0.191	0.849
	治疗后	5.16±1.39	3.02±0.64	−9.308	0.000
	*t*值	11.313	19.610	–	–
	*P*值	0.000	0.000	–	–
sCD40L/pg·ml^{-1}	治疗前	362.91±62.58	361.41±60.58	0.039	0.106
	治疗后	196.35±35.12	150.29±20.92	−8.507	0.000
	*t*值	17.056	24.207	–	–
	*P*值	0.000	0.000	–	–

3 讨论

脑卒中是我国居民死亡的首位病因，因脑卒中死亡的人数占我国所有死亡人数的 22.45%[5]。年龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、缺血性心脏病及心房颤动等是 AIS 的高危因素[10]。血栓形成或血栓栓塞是 AIS 的发病基础，血小板活化和聚集、凝血级联反应以及血液高凝状态是血栓形成的关键，凝血酶是血小板的主要生理激活剂，将纤维蛋白原转化为由丝状网络构成的不溶性纤维蛋白凝胶，纤维蛋白凝胶通过整合素受体 α Ⅱ bβ3 黏附在活化的血小板上形成血小板 - 纤维蛋白网，最终形成血凝块或阻塞性血栓的结构基础[11]。抗凝治疗在 AIS 应用中已有 50 多年的历史，应用药物包括肝素、类肝素、口服抗凝剂和凝血酶抑制剂，其中抗凝剂在降低 AIS 复发率及减少血栓栓塞事件方面有一定价值，但不能降低病死率和残疾率，且症状性出血发生风险较高[5]，凝血酶抑制剂治疗 AIS 具有较好的抗凝作用及安全性。

阿加曲班是一种人工合成的直接凝血酶抑制剂，通过与凝血酶分子的催化位点结合快速抑制可溶性和凝块结合的凝血酶活性，进而抑制血小板活化以及凝血级联反应的发生，发挥抗凝和抗血栓作用，且其半衰期短，在停用后可快速恢复正常凝血功能，症状性出血发生风险低[12]。阿加曲班不产生抗体，不易被蛋白酶降解，具有可预测的抗凝作用，临床应用安全性高，其主要经肝脏代谢，肾功能不全者亦可使用；阿加曲班还可调节血管内皮细胞功能，抑制血管炎症和血栓细胞因子释放，在血管神经损伤中具有神经保护作用[13]。阿加曲班已被批准用于预防或治疗肝素诱导的血小板减少症引起的血栓性疾病以及症状发作后 48 h 内的 AIS，在早期进展性 AIS 及后循环缺血 AIS 等不适用静脉溶栓患者

中具有明确的临床效果，且不增加出血风险，有望替代肝素用于各种静脉抗凝治疗，成为错过溶栓时机的 AIS 患者一线抗凝治疗用药[14]。本研究中，对照组采用阿加曲班治疗后脑血流灌注较治疗前明显增加，NIHSS、mRNS 评分明显降低，BI 增加，表明阿加曲班抗凝治疗可增加脑组织局部血流量，缩小缺血性病灶，并通过抑制血块结合和循环凝血酶、血小板聚集及血管收缩来改善神经功能缺损，提高患者生活质量，与张卓等[15]的报道一致。

曲克芦丁是天然生物类黄酮芦丁的衍生物，广泛存在于茶、咖啡、谷物和各种蔬菜、水果中，具有高水溶性，可被胃肠系统吸收，不会产生细胞毒性作用，具有抗氧化、抗炎、抗胰岛素抵抗、抗肿瘤、促进微循环和保护内皮细胞等多种生物活性[16]。本研究中，观察组治疗有效率高于对照组，且治疗后脑血流灌注、神经功能改善及生活质量评价指标均优于对照组，提示阿加曲班联合曲克芦丁可进一步促使脑血流灌注恢复，改善患者神经功能，提高生活质量。分析原因，首先，曲克芦丁抗氧化应激和抗炎作用可能通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 缺氧诱导因子 -1α 信号通路介导，曲克芦丁预处理可降低活性氧、丙二醛、白介素 (interleukin，IL)-1β、IL-6 和肿瘤坏死因子 -α 水平，增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性，进而抑制细胞凋亡[17]。动物试验显示，曲克芦丁可减少脑缺血再灌注大鼠神经炎症和氧化应激，减轻脑水肿，缩小梗死体积，降低神经损伤程度[18]。其次，曲克芦丁还可抑制血栓素合成酶表达，从而抑制环氧合酶产物前列腺素 H2 代谢为血栓素 A2，进而抑制血管收缩和血小板聚集，改善血栓状态[4]。笔者认为曲克芦丁可能通过抗血栓、抗氧化应激和抗炎作用提升阿加曲班治疗 AIS 的临床疗效。

本研究中，两组治疗后血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，这与阿加曲班强效抗凝以及曲克芦丁抗血栓、抗炎功能有关，提示曲克芦丁联合阿加曲班可能发挥协同抗凝、抗血小板聚集和抗炎效果，增强疗效。hs-CRP 是一种敏感的炎症标志物，可反映动脉粥样硬化斑块的不稳定性。研究显示，hs-CRP 水平与 AIS 梗死严重程度以及不良预后均有关[19]。MMP-9 是一组蛋白水解锌依赖性酶，与全身炎症、动脉粥样硬化和中枢神经系统疾病等各种病理生理过程有关，MMP-9 活性增强会降低动脉粥样硬化斑块纤维帽稳定性，促使血脑屏障蛋白水解，增强血脑屏障通透性，与 AIS 梗死体积和残疾风险有关[20]。sCD40L 是肿瘤坏死因子家族成员，在 B 细胞、内皮细胞和血小板等多种细胞类型中表达，sCD40L 通过其受体 CD40 进入循环单核细胞，并在血管内皮黏附，诱导炎症介质释放，并通过上调组织因子和下调血栓调节蛋白表达启动凝血途径，增强血小板活化聚集并诱导血栓形成，具有促炎和促血栓双重作用[21]。

本研究中，两组均未出现症状性出血转化、脑水肿及继发性脑梗塞等并发症，仅出现轻微消化道症状和发热，表明曲克芦丁、阿加曲班治疗均具有一定的安全性，适合用于 AIS 的治疗。

4 结论

曲克芦丁联合阿加曲班治疗 AIS 可显著降低血清 hs-CRP、MMP-9 及 sCD40L 水平，改善患者脑血流灌注和神经功能，提高生活质量，且安全性高，在临床具有较高应用价值。

参考文献：

[1] 张汉卿. 新型口服抗凝药在急性缺血性脑卒中的应用[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(5): 78-80.

[2] Long B, Gottlieb M. Early anticoagulation in acute ischemic stroke[J]. Acad Emerg Med, 2022, 29(5): 668-670.

[3] Sunaga T, Higashino M, Kimura A, *et al*. Examination of the relationship between worse symptom and differences route during administration of argatroban in acute ischemic stroke patients[J]. Yakugaku Zasshi, 2020, 140(11): 1373-1380.

[4] Malinska H, Hüttl M, Oliyarnyk O, *et al*. Beneficial effects of troxerutin on metabolic disorders in non-obese model of metabolic syndrome[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0220377.

[5] 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.

[6] 全国第四届脑血管病学术会议. 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.

[7] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.

[8] Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al*. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.

[9] Collin C, Wade DT, Davies S, *et al*. The Barthel ADL index: a reliability study[J]. Int Disabil Stud, 1988, 10(2): 61-63.

[10] Tsai CF, Sudlow CLM, Anderson N, *et al*. Variations of risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese patients in Taiwan[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9700.

[11] 李娟. 硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林在急性缺血性脑卒中患者抗凝治疗中的观察[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(4): 537-539.

[12] Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, *et al*. Superior outcomes with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis[J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43(4): 825-838.

[13] Aliter KF, Al-Horani RA. Thrombin inhibition by argatroban: potential therapeutic benefits in COVID-19[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(2): 195-203.

[14] 岳弘伟, 王丽华. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(7): 458-460.

[15] 张卓, 陶伟, 孟庆玲, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 420-421.

[16] Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Roomiani S, *et al*. Biological and therapeutic effects of troxerutin: molecular signaling pathways come into view[J]. J Pharmacopuncture, 2021, 24(1): 1-13.

[17] Yu ZP, Yu HQ, Li J, *et al*. Troxerutin attenuates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced oxidative stress and inflammation by enhancing the PI3K/AKT/HIF-1α signaling pathway in H9C2 cardiomyocytes[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 1351-1361.

[18] Gao C, Song Y, Dou T, *et al*. Troxerutin abrogates ischemic/reperfusion-induced brain injury through ameliorating oxidative stress and neuronal inflammation by inhibiting the expression of NLRP3 in sprague dawley rats[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2021, 40(4): 11-19.

[19] Wang G, Jing J, Li J, *et al*. Association of elevated hs-CRP and multiple infarctions with outcomes of minor stroke or TIA: subgroup analysis of CHANCE randomised clinical trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(1): 80-86.

[20] Krishnamoorthy S, Singh G, Jose KJ, *et al*. Biomarkers in the prediction of hemorrhagic transformation in acute stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2022, 51(2): 235-247.

[21] Liang Y, Zhu C, Sun Y, *et al*. Persistently higher serum sCD40L levels are associated with outcome in septic patients[J]. Bio Med Central Anesthesiol, 2021, 21(1): 26.

(编辑：王　佳)