

● 临床论著 ●

引用:王晓艺,刘叶辉,李文娟,严杰.卒中进展方联合阿加曲班治疗急性进展型脑梗死临床疗效观察[J].湖南中医杂志,2023,39(4):7-11.

卒中进展方联合阿加曲班 治疗急性进展型脑梗死临床疗效观察

王晓艺¹,刘叶辉²,李文娟²,严杰²

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第二附属医院,湖南 长沙,410005)

[摘要] 目的:观察卒中进展方联合阿加曲班治疗穿支动脉病变型急性进展型脑梗死痰瘀阻络证的疗效及安全性。方法:选取穿支动脉病变型急性进展型脑梗死痰瘀阻络证患者36例,按随机对照原则将其分为治疗组和对照组,每组各18例。2组均给予西医常规基础治疗,对照组加用阿加曲班静脉泵入治疗,治疗组在对照组基础上加服卒中进展方治疗,2组均治疗14 d。比较2组治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良运动功能(mRS)评分、中医证候积分、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及同型半胱氨酸(Hcy)水平变化,并观察综合疗效及不良事件发生率。结果:总有效率治疗组为94.44%(17/18),对照组为66.67%(12/18),差异有统计学意义($P<0.05$)。2组治疗7 d、14 d后NIHSS评分,治疗后3个月的mRS评分,治疗后中医证候积分、hs-CRP及Hcy水平均较治疗前下降,且治疗组下降幅度较对照组更大($P<0.05$)。治疗过程中,2组均未出现肝肾功能损害、出血等不良事件。结论:卒中进展方联合阿加曲班注射液治疗穿支动脉病变型急性进展型脑梗死痰瘀阻络证,可有效改善患者神经功能预后、减轻炎症反应,且安全性较好。

[关键词] 急性进展型脑梗死;穿支动脉病变;痰瘀阻络证;卒中进展方;阿加曲班

[中图分类号] R255.2 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.04.002

Efficacy of Cuzhong Jinzhan prescription combined with argatroban in treatment of acute progressive cerebral infarction

WANG Xiaoyi¹, LIU Yehui², LI Wenjuan², YAN Jie²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the efficacy and safety of Cuzhong Jinzhan prescription combined with argatroban in the treatment of acute progressive cerebral infarction with perforating arterial lesions with phlegm-stasis blocking collateral-collateral syndrome. Methods: A total of 36 patients with acute progressive cerebral infarction with perforating arterial lesions with phlegm-stasis blocking collaterals were selected and divided into treatment group and control group using a randomized controlled design, with 18 patients in each group. The patients in the control group were given conventional Western medicine basic treatment and intravenous pumping of argatroban, and those in the treatment group were given oral administration of Cuzhong Jinzhan prescription in addition to the treatment in the control group; the course of treatment was 14 days for both groups. The two groups were compared in terms of the changes in National Institutes of Health

基金项目:湖南省卫生健康委员会科研项目(202203075006)

第一作者:王晓艺,女,2020级硕士研究生,研究方向:中医药防治脑血管疾病

通信作者:刘叶辉,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管疾病, E-mail: lyhjim@163.com

Stroke Scale (NIHSS) score, modified Rankin Scale (mRS) score, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and homocysteine (Hcy) after treatment, and overall response and the incidence rate of adverse events were also observed for both groups. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group [94.44% (17/18) vs 66.67% (12/18), $P < 0.05$]. Both groups had a significant reduction in NIHSS score on days 7 and 14 of treatment, a significant reduction in mRS score at 3 months after treatment, and significant reductions in TCM syndrome score, hs-CRP, and Hcy after treatment, and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$). No adverse events such as liver/renal dysfunction and hemorrhage were observed in either group during treatment. Conclusion: In the treatment of acute progressive cerebral infarction with perforating arterial lesions with phlegm stasis obstruction syndrome, Cuzhong Jinzhan prescription combined with argatroban can effectively improve the prognosis of neurological function and alleviate inflammatory response with relatively good safety.

[**Keywords**] acute progressive cerebral infarction; perforating arterial lesion; syndrome of phlegm-stasis blocking collateral; Cuzhong Jinzhan prescription; argatroban

中风是导致残疾的主要原因,其中约85%的中风属于缺血性中风^[1]。根据中国缺血性卒中亚型(CISS)分型原则,缺血性中风可分为大动脉硬化型、心源性、穿支动脉型、其他原因及原因未明型^[2]。此分型首次提出穿支动脉病变型脑梗死的概念,即发生在穿通动脉供血区域的孤立性梗死^[3],其特点是易出现急性期神经功能恶化,最终发展成为进展型卒中。目前,关于急性期发生神经功能恶化的机制尚不明确,有部分学者认为与局部血栓形成、脑细胞水肿、炎症反应等有关^[4]。穿支动脉病变型脑梗死并无统一的治疗方案,临床主要以改善症状、减少后遗症、降低致残率为目的。且早期神经功能恶化风险较高,而常规西医治疗如静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板聚集等并不能有效阻止其恶化。

阿加曲班是临床治疗急性缺血性中风常用的新型抗凝药,具有起效快、半衰期短、安全性高的特点,能有效控制病情进展^[5-6]。但因病情变化迅速,部分患者单一使用阿加曲班治疗难以获得理想效果,因此常与其他药物联合治疗,以达到预期效果。

卒中进展方是根据进展型卒中以痰证、瘀证或痰瘀互结为主的病机创治的经验效方,具有活血化瘀、祛痰通络之功^[7],对于进展型卒中临床疗效确切^[8]。因此,本研究以湖南中医药大学第二附属医院穿支动脉病变型脑梗死痰瘀阻络证且发生早期神经功能恶化的患者为研究对象,分析卒中进展方联合阿加曲班治疗的临床疗效及安全性,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 将2021年1月至2022年6月就

诊于湖南中医药大学第二附属医院的36例穿支动脉病变型急性进展型脑梗死痰瘀阻络证患者,按随机对照原则分为治疗组和对照组,每组各18例。治疗组中,男12例,女6例;年龄42~78岁,平均 (62.78 ± 10.38) 岁;合并高血压病16例、糖尿病11例、高脂血症9例;梗死部位在基底节区12例、脑干4例、丘脑2例。对照组中,男11例,女7例;年龄43~77岁,平均 (64.11 ± 9.91) 岁;合并高血压病15例、糖尿病11例、高脂血症10例;梗死部位在基底节区11例、脑干6例、丘脑1例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合CISS分型中穿支动脉病变型脑卒中的诊断标准^[9]。1)发生在穿支动脉供血区,且与临床症状相符合的急性孤立性梗死;2)载体动脉无粥样硬化斑块或近端大动脉无易损斑块;3)载体动脉无狭窄;并通过临床及影像学评估确诊。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[10]中有关中风痰瘀阻络证的辨证标准。1)主症:半身不遂、言语不利、偏身感觉障碍、口角流涎、口舌歪斜等;2)次症:眩晕、饮水呛咳、恶心呕吐、痰多质黏;3)舌苔脉象:舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,苔薄白或白腻,脉弦滑。具备上述主症及次症中至少各1项并结合舌、脉,即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断和中医辨证标准;2)年龄 ≥ 18 岁、且 < 80 岁;3)首次发病;4)出现早期神经功能恶化;1周内美国国立卫生研究院

卒中量表(NIHSS)评分较入院时运动功能项增加≥1分或总分增加≥2分。

1.4 排除标准 1)接受其他治疗如静脉溶栓、血管内介入治疗等;2)既往有颅内出血病史;3)合并重要脏器功能衰竭;4)血小板计数 $<100\times10^9/L$;5)严重意识障碍,无法配合治疗;6)对本研究药物过敏。

2 治疗方法

2.1 基础治疗 所有患者均给予抗血小板聚集、降脂稳斑西医常规基础治疗。阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字J20130078,规格:100 mg/片)口服,100 mg/次,1次/d;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20051408,规格:20 mg/片)口服,20 mg/次,1次/d。配合控制血压、血糖、营养神经、改善侧支循环等西医常规治疗。

2.2 对照组 在基础治疗上加用阿加曲班注射液。阿加曲班注射液(天津田边制药有限公司,批准文号:国药准字J20170024,规格:2 ml:10 mg/支)第1、2天60 mg/d静脉泵入维持24 h,第3天起,10 mg/次,每次静脉滴注3 h,早晚各1次。

2.3 治疗组 在症状加重的24 h内,在对照组治疗基础上加用卒中进展方。方药组成:人参10 g,白术10 g,法半夏10 g,胆南星10 g,川芎10 g,红花10 g,郁金10 g,竹茹10 g,石菖蒲10 g,茯苓15 g,丹参15 g,天竺黄10 g。以上中药由湖南中医药大学第二附属医院新汇药房统一煎煮,每次服用200 ml,早晚各1次。

2组均连续治疗14 d,每7 d随诊1次。治疗期间禁用其他活血化瘀类药物。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)神经功能指标。于治疗前、加重时、治疗1、7、14 d后,采用NIHSS评分判断神经功能缺损严重程度,评分越高,提示神经功能缺损程度越重^[11]。2)远期疗效指标。于治疗前、加重时及治疗后3个月,进行改良运动功能(mRS)评分,以评定患者远期疗效。0~1分,基本治愈;2~3分,进步;4~5分,无效^[12]。3)中医证候积分。参照《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[10]对患者治疗前后中医证候进行评分,计算疗效指数。疗效指数=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times100\%$ 。4)实验室指标。于治

疗前后采集患者晨起空腹状态下的静脉血,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)(试剂来源:北京四正柏生物科技有限公司)测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)水平变化。5)不良事件发生率。记录神经功能持续恶化、颅内出血、皮疹、便血或尿血、肝肾功能损伤等不良反应发生情况。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[13]中的有关标准拟定。治愈:NIHSS评分下降 $\geq90\%$,且无病残,疗效指数 $\geq90\%$;显效:NIHSS评分下降 $\geq45\%$,但 $<90\%$,病残程度为1或2级,70% $\leq$ 疗效指数 $<90\%$;有效:NIHSS评分下降 $\geq18\%$,但 $<45\%$,病残程度为3级,30% $\leq$ 疗效指数 $<70\%$;无效:NIHSS评分下降 $<18\%$,病残程度 >3 级,疗效指数 $<30\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 26.0进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为94.44%,对照组为66.67%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 2组综合疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	18	5(27.78)	8(44.44)	4(22.22)	1(5.56)	17(94.44) ^a
对照组	18	3(16.67)	6(33.33)	3(16.67)	6(33.33)	12(66.67)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.2 2组不同时间节点NIHSS评分比较 治疗前2组NIHSS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗7 d以及治疗14 d后,2组NIHSS评分均较治疗前降低,且治疗组下降幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 2组不同时间节点NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	加重时	治疗1 d后	治疗7 d后	治疗14 d后
治疗组	18	6.39 $\pm$ 1.42	8.50 $\pm$ 1.21	7.80 $\pm$ 3.22	4.11 $\pm$ 0.87 ^{ab}	2.44 $\pm$ 0.76 ^{ab}
对照组	18	6.33 $\pm$ 1.33	8.56 $\pm$ 1.17	7.83 $\pm$ 3.36	5.00 $\pm$ 1.11 ^a	3.39 $\pm$ 0.95 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.3 2组不同时间节点mRS评分比较 治疗前及加重时2组mRS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后3个月,2组mRS评分均明显下降,见治疗组的下降幅度更大,差异均有统计学意

义($P<0.05$)。(见表 3)

表 3 2 组不同时间节点 mRS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	加重时	治疗后 3 个月
治疗组	18	3.00±0.47	3.89±0.31	0.98±0.34 ^{ab}
对照组	18	2.49±0.52	3.94±0.23	1.77±0.48 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.4 2 组治疗前后中医证候积分比较 治疗前 2 组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组中医证候积分均较治疗前下降,且治疗组下降幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	18	10.78±2.33	2.13±2.26 ^{ab}
对照组	18	10.14±2.18	3.53±2.24 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.5 2 组治疗前后 hs-CRP 及 Hcy 水平比较 治疗前 2 组 hs-CRP 及 Hcy 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组 hs-CRP 及 Hcy 水平均较治疗前下降,且治疗组下降幅度大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 5)

表 5 2 组治疗前后 hs-CRP 及 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间节点	hs-CRP/mg·L ⁻¹	Hcy/μmol·L ⁻¹
治疗组	18	治疗前	8.77±1.50	17.15±1.66
		治疗后	2.13±2.26 ^{ab}	10.26±1.43 ^{ab}
对照组	18	治疗前	8.87±1.51	17.31±1.74
		治疗后	3.53±2.24 ^a	11.86±1.91 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

3.4.6 不良事件发生率 2 组治疗期间及治疗后,均未出现肝肾功能损害、神经功能持续恶化及出血等不良反应。

4 讨 论

急性脑卒中是临床最常见的卒中类型,具有高致残率、高病死率的特点^[14-15]。穿支动脉病变型脑梗死是指各种原因导致的穿通动脉供血区域出现的孤立性梗死^[3],约占缺血性卒中的 33%^[16]。穿支动脉是颅内大动脉分出的细小分支,常见的穿支动脉包括豆纹动脉、Heubner's 动脉、脑桥旁正中动脉、脉络膜前动脉、丘脑膝状体动脉和丘脑穿通动脉等,病变常累及内囊、基底节、脑桥等部位,导致

言语、肢体功能等受损^[17],其特点为易出现早期神经功能缺损症状的加重^[18]。因此,穿支动脉病变型脑梗死患者的早期识别和治疗尤为重要,而有效阻止其早期神经功能恶化成为亟待解决的问题。目前穿支动脉病变型脑梗死的治疗手段与其他类型的缺血性卒中一致,包括时间窗内的静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板聚集、抗凝、降脂稳斑、改善侧支循环等,但其确切疗效仍存在较大争议。有研究表明,进展型卒中的发生与血管痉挛和血小板聚集及炎症反应所致动脉粥样硬化不稳定斑块破裂导致的血栓形成有关^[19],hs-CRP 等介导的炎症反应可导致不稳定斑块破裂,形成血栓,并侵袭血管内皮细胞,最终导致缺血部位脑组织损伤加重^[20];而 Hcy 作为腺苷蛋氨酸酶水解后的产物,可损伤血管内皮,引发血管功能障碍,成为进展型穿支动脉病变型脑梗死患者的独立危险因素^[21]。因此,出现神经功能恶化的穿支动脉病变型脑梗死患者,其治疗关键在于有效抑制血小板聚集、延缓血栓进展,促进血管新生和内皮修复,有效挽救缺血半暗带,从而阻止神经功能缺损的加剧。

阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,能够抑制凝血酶诱导的血管收缩,调节内皮细胞,有效抑制血小板聚集,进而溶解血栓,减少血栓的形成,同时增加病变处的血流量,从而减轻对神经功能的损伤,促进神经功能的恢复^[22-23]。多项研究表明,阿加曲班注射液可阻止早期神经功能恶化、改善预后,对进展型卒中安全且有效^[16]。车景华^[24]研究表明阿加曲班注射液通过抑制凝血酶活性阻断凝血系统反应,从而改善血液循环,达到改善进展型缺血性脑卒中神经功能、促进患者生活能力恢复的目的。程敏^[25]研究提示阿加曲班注射液更易深入栓子内部,具有抗血小板聚集、高效抗凝、溶栓、抑制炎症反应等作用,能改善患者临床症状、发挥抗炎效果、提高临床疗效。王卫胜等^[5]研究证实阿加曲班能有效减轻炎症反应,降低进展型卒中患者血清 hs-CRP 及 Hcy 水平,阻止病情进一步恶化。

穿支动脉病变型脑梗死属于中医学“中风”的范畴。中医学认为,中风的发病机制主要是脏腑阴阳失调,气血逆乱,肝肾阴虚为致病之本,风、火、痰、虚、瘀为发病之标,风挟痰瘀痹阻络脉为发病之关键^[26]。朱丹溪首次提出从痰论治中风病^[27]。卒中进展方作为痰瘀阻络的代表方,具有益气活血、

化痰通络之功。方中君药人参擅补脾肺之气,气行则血行,血行风自灭;胆南星、川芎、石菖蒲、法半夏、郁金共为臣药,具有益气扶正、涤痰开窍之功;白术、茯苓健脾益气,丹参、红花活血化瘀,竹茹、天竺黄化痰祛湿,共为佐药。诸药合用,共奏疏经活络、活血祛瘀、醒脑开窍、化痰祛湿之效,标本兼治,瘀血散、痰浊化、脉络通而症除。现代药理学研究证实:川芎具有抗动脉粥样硬化、扩张脑血管、抑制血小板凝集、降压等作用,郁金能够降低全血黏度,丹参能够调节血脂、对抗血栓形成,红花除具有抑制血小板聚集、增强纤维蛋白溶解、降低全血黏度,对中枢神经系统也有镇痛、镇静和抗惊厥等作用,天竺黄能够扩张微血管、抗凝血,石菖蒲具有改善血液流变性、抗脑损伤的作用^[26]。诸药合用,起到抗血小板聚集、扩张脑血管、防止血栓形成等作用。

李向荣等^[7]研究发现,卒中进展方能够阻止进展型卒中患者神经功能缺损症状和体征的加重。本研究结果显示,总有效率治疗组为 94.44%,高于对照组的 66.67%,且治疗组治疗 7、14 d 后的 NIHSS 评分,治疗后 3 个月的 mRS 评分,以及治疗后中医证候积分、hs-CRP 及 Hcy 水平均低于对照组,且 2 组均未出现肝肾功能损害、神经功能持续恶化及出血等不良事件,表明卒中进展方联合阿加曲班能够减轻穿支动脉病变型进展型脑梗死痰瘀阻络证患者炎症反应、改善神经功能预后,且安全性较好。本研究纳入样本量较少,且治疗及随访时间短,缺乏多中心、大样本前瞻性研究验证以上结论。

参考文献

[1] XU SY, BIAN HJ, SHU S, et al. AIM2 deletion enhances blood-brain barrier integrity in experimental ischemic stroke[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2021, 27(10): 1224-1237.

[2] 蒋王乐,徐俊,徐耀,等. 穿支动脉疾病患者病情进展相关因素的分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(9): 961-964.

[3] 刘润妮. 丁苯酞治疗急性进展性穿支动脉病变型脑梗死患者的临床效果及对日常生活能力量表评分的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(24): 39-41, 45.

[4] DEL BENE A, PALUMBO V, LAMASSA M, et al. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments[J]. *Int J stroke*, 2012, 7(4): 321-329.

[5] 王卫胜,王伟,郭富山. 阿加曲班联合阿司匹林治疗进展性脑梗死的疗效[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(4): 145-148.

[6] 程芳,李艳林. 注射用血栓通联合阿加曲班治疗急性脑梗死的效果[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(3): 369-371.

[7] 李向荣,付中应,易宣超,等. 补气化痰活血方治疗进展性缺血

性卒中临床观察[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(4): 19-22.

[8] 伍彩云,李向荣,李梦瑶. 卒中进展方联合醒脑开窍针刺治疗急性脑梗死患者的回顾性分析[J]. *中国医学创新*, 2020, 17(14): 80-84.

[9] GAO S, WANG YJ, XU AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 15(2): 6.

[10] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. *北京中医药大学学报*, 1996, 19(1): 55-56.

[11] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表信度与效度研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(5): 372-374.

[12] WOLFE CD, TAUB NA, WOODROW EJ, et al. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients[J]. *Stroke*, 1991, 22(10): 1242-1244.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 99-104.

[14] 高振红,周畅,高振文,等. 阿替普酶联合替罗非班治疗穿支动脉闭塞性脑梗死的疗效及安全性[J]. *临床医学进展*, 2021, 11(6): 2836-2843.

[15] 林玲,袁捷,刘冬玲,等. 小续命汤治疗急性缺血性中风疗效的 Meta 分析[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(5): 136-140.

[16] 高生伟,李伟荣. 阿加曲班联合双抗治疗穿支动脉病变型脑梗死的疗效及安全性评价[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(6): 482-486.

[17] 王鑫丽,庞萌,贾帅,等. 替罗非班联合依达拉奉治疗穿支动脉病变型进展性缺血性脑卒中临床观察[J]. *山东医药*, 2021, 61(20): 49-51.

[18] 张文婷,吴倩,王建,等. 胱抑素 C 与穿支动脉疾病型脑梗死患者脑小血管病总负荷的相关性[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(5): 315-322.

[19] 刘梦兰. 丁苯酞在老年进展性脑梗死治疗中的临床效果[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2022, 6(13): 42-44.

[20] 赵博轩,苏志强. 穿支动脉性脑梗死早期神经功能恶化的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(9): 592-594.

[21] 李春光. 穿支动脉型脑梗死的临床特征及预后分析[J]. *广东微量元素科学*, 2017, 24(7): 37-42.

[22] 吴金彦. 丁苯酞软胶囊联合阿加曲班注射液治疗进展型脑梗死的临床疗效及对远期复发风险的影响[J]. *首都食品与医药*, 2022, 29(14): 64-66.

[23] 雷晓丹. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(1): 112-114.

[24] 车景华. 阿加曲班对进展性缺血性脑卒中患者神经功能及日常生活活动能力的影响[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(6): 9-12.

[25] 程敏. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效及对炎症因子的影响探讨[J]. *基层医学论坛*, 2022, 26(4): 127-129, 135.

[26] 王永炎,鲁兆麟. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 296-298.

[27] 刘海亮,朱凯,王中琳. 金元医家对中风病因病机与证治概述[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(20): 3370-3373.

(收稿日期:2022-10-13)