

阿加曲班治疗急性缺血性卒中疗效及安全性的系统评价及 Meta 分析

胡寅钦,程记伟,孙 梦,李国毅,肖 倩

(上海中医药大学附属普陀医院神经内科,上海 200062)

【摘要】目的: 目前阿加曲班在急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 中的疗效和安全性尚存在争议, 临床应用仍存在较大分歧。本文将针对阿加曲班治疗 AIS 的疗效和安全性展开系统性评价及 Meta 分析。**方法:** 计算机检索通过 PubMed、The Cochrane library、Embase、ClinicalTrials.gov、中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBM)、维普网及万方数据知识服务平台收集应用阿加曲班治疗 AIS 的全部文献, 检索的设定时间截至 2022 年 4 月。由 2 名受过培训的研究人员对文献进行筛选、数据提取和偏倚风险评估。采用 RevMan 5.4 软件对数据进行 Meta 分析。**结果:** 共有 25 篇文献纳入本次 Meta 分析, 共包含 AIS 患者 4 696 例 (其中阿加曲班组 2 271 例, 对照组 2 425 例)。Meta 分析结果显示: 阿加曲班能促进 AIS 患者早期神经功能改善 ($OR=2.69$, 95%CI=1.66~4.34, $P<0.001$), 减少早期神经功能恶化 ($OR=0.42$, 95%CI=0.29~0.60, $P<0.001$), 但对于 90 d 改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 0~1 分患者比例 ($P=0.080$)、90 d mRS 评分 0~2 分患者比例 ($P=0.230$) 及卒中复发率 ($P=0.190$) 均无明显影响; 亚组分析结果显示, 阿加曲班联合口服抗血小板药物能改善 90 d mRS 评分 0~2 的患者比例, 差异具有统计学意义 ($OR=1.55$, 95%CI=1.17~2.05, $P=0.003$)。在安全性方面, 阿加曲班及对照组在任何颅内出血 ($P=0.730$)、症状性颅内出血 ($P=0.990$)、系统性出血 ($P=0.150$) 及死亡率 ($P=0.990$) 上均无统计学差异。**结论:** 阿加曲班可改善 AIS 患者早期神经功能预后, 且不增加患者的出血风险及死亡率。

【关键词】 缺血性卒中; 阿加曲班; 抗凝; Meta 分析

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-04-19

The efficacy and safety of argatroban in the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis

Hu Yinjin, Cheng Jiwei, Sun Meng, Li Guoyi, Xiao Qian

(Department of Neurology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】 **Objective:** The efficacy and safety of argatroban in acute ischemic stroke (AIS) remains controversial. Our study aims to conduct a systematic review and Meta-analysis on the efficacy and safety of argatroban in AIS. **Methods:** Relevant literatures were searched from the databases of PubMed, The Cochrane Library, Embase, ClinicalTrials.gov, CNKI, CBM, VIP and Wanfang until April 2022. Two trained researchers screened the literature, extracted data and assessed the bias risk independently. The Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results:** A total of 25 studies were enrolled in the Meta-analysis, including 4 696 AIS patients (2 271 cases in the argatroban group and 2 425 cases in the control group). Overall Meta-analysis showed that argatroban significantly improved early neurological function recovery ($OR=2.69$, 95%CI=1.66~4.34, $P<0.001$), and reduced early neurological deterioration ($OR=0.42$, 95%CI=0.29~0.60, $P<0.001$). However, there was no significant influence on the proportion of patients with modified Rankin Scale (mRS) score of 0~1 ($P=0.080$), the proportion of patients with mRS score of 0~2 ($P=0.230$) and recurrence rate of stroke ($P=0.190$). The subgroup analysis showed argatroban combined with oral antiplatelet drugs was associated with higher incidence of 90-day mRS 0~2 ($OR=1.55$, 95%CI=1.17~2.05, $P=0.003$). There was no significant difference in the incidence of any intracranial hemorrhage ($P=0.730$), symptomatic intracranial hemorrhage ($P=0.990$), systemic bleeding ($P=0.150$) and mortality ($P=0.990$).

作者介绍:胡寅钦,Email:Leo_Inch@163.com,

研究方向:中西医结合诊疗脑血管疾病。

通信作者:肖 倩,Email:emilyand208@126.com。

基金项目:上海市普陀区卫生健康系统临床特色专病建设资助项目

(编号:2019tszb02);上海市普陀区卫生健康系统科技创新资助项目(编号:ptkwws202009)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kems/detail/50.1046.R.20220704.1340.004.html>

(2022-07-05)

Conclusion: Argatroban may improve the early neurological function recovery in AIS patients without increasing the risk of bleeding and mortality.

【Key words】 ischemic stroke; argatroban; anticoagulation; Meta-analysis

脑卒中是目前世界主要的致死致残病因之一。根据 2016 年全球疾病负担研究, 脑卒中占所有死亡原因的 10%, 占所有伤残调整寿命年的 5%。估测全球脑卒中的终生风险为 24.9%, 而中国的卒中终生风险高达 39.3%, 居世界之首^[1]。其中缺血性脑卒中为主要的卒中类型, 占全部卒中的 81.9%^[2]。对于发病 <4.5 h 且无禁忌证的急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者, 国内外指南均推荐静脉溶栓治疗。对于超过溶栓时间窗的患者, 目前临幊上主要以抗血小板聚集治疗为主。常用的抗凝药如普通肝素、低分子肝素、华法林等由于其出血风险较高, 不推荐用于非心源性卒中患者的早期常规治疗。

阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂, 能与凝血酶快速、可逆性结合, 通过灭活凝血酶发挥抗凝作用。其作用时间短, 生物半衰期仅数分钟, 药物清除半衰期为 39~51 min, 停药后活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 为 2~4 h 即可恢复正常, 临幊应用中发现其安全性较高、出血风险较低。近年来, 有较多研究探索了阿加曲班治疗 AIS 的疗效及安全性, 但研究结论并不一致。有研究显示, 阿加曲班可明显改善 AIS 患者的神经功能预后, 且不增加各类出血风险^[3~4]。但也有研究显示, 急性动脉粥样硬化性卒中患者不能从阿加曲班治疗中获益^[5]。尽管目前阿加曲班在我国、日本及韩国被批准用于 AIS 的治疗, 但临幊应用仍存在分歧, 指南对于阿加曲班在 AIS 中的使用没有明确推荐。因此, 本文汇总分析了近年来国内外有关阿加曲班治疗 AIS 的疗效及安全性的临幊研究结果, 以期为阿加曲班在 AIS 中的应用提供更多的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、非随机对照干预性研究以及队列研究。

1.1.2 研究对象 研究对象为经临幊确诊为 AIS 的患者, 年龄、种族及疾病严重程度不限。

1.1.3 干预措施 干预措施为阿加曲班治疗 (单药或在对照组基础上联合); 对照组为安慰剂或脑梗死常规治疗, 包括抗血小板药物 (antiplatelet agent, AP)、静脉溶栓、机械取栓。阿加曲班的剂量、疗程、给药方式不限。

1.1.4 结局指标 疗效结局指标包括早期神经功能改善 [发病 7 d 或出院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分 0~1 或下降 45% 以上]、早期神经功能恶化 (发病 1 周内 NIHSS 评分增加 ≥2 分或 NIHSS 评分增加 ≥18%)、90 d 改良 Rankin 量表 (modified

Rankin scale, mRS) 评分 0~1 分、90 d mRS 评分 0~2 分。安全结局指标包括症状性颅内出血、任何颅内出血、系统性出血及死亡率。

1.1.5 排除标准 不能获得全文的研究; 无法准确提取数据的研究; 重复发表的研究; 样本量小于 10 例的研究; 非中、英文研究。

1.2 文献检索策略

通过计算机检索 PubMed、The Cochrane library、Embase、ClinicalTrials.gov、中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库 (China Biology Medicine disc, CBM)、维普网及万方数据知识服务平台, 收集应用阿加曲班治疗 AIS 的全部文献, 检索的设定时间截至 2022 年 4 月, 文献限定语言为中、英文。中文数据库限定为北大核心数据库发表的文献。中文检索词包括脑梗死、卒中、中风、脑血管意外、脑血管病、脑栓塞、阿加曲班; 英文检索词包括 argatroban、stroke、brain ischemia、intracranial embolism and thrombosis 等。检索采用主题词与自由词相结合的方式。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名受过培训的研究人员严格按照文献纳入和排除标准对文献进行筛选、信息提取及交叉核对。文献筛选首先进行文献剔重, 再通过阅读标题及摘要进行文献初筛, 排除明显不符合的文献, 再进一步阅读全文进行复筛明确是否符合纳入标准。资料提取内容包括: ①临幊研究的基本信息, 如第一作者、研究所在国家、发表时间及研究设计类型; ②研究对象的基线特征和干预措施, 包括样本量、年龄、性别、基线 NIHSS 评分及相关危险因素; ③偏倚风险评价的关键要素; ④所关注的结局指标及数据。由第三名研究人员对提取数据进行核对审查, 并与录入数据的研究者对可疑数据进行讨论得出解决方案。

1.4 文献质量评价标准

纳入文献的质量等级由 2 名接受过培训的评价人员独立进行评分, 文献的质量评价标准如下: RCT 采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行评估, 非随机对照干预性研究采用非随机对照试验方法学评价指标 (methodological index for non-randomized studies, MINORS) 进行评估, 队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies, NOS) 评分, 如有分歧, 通过讨论或由第 3 名研究者协助解决。

1.5 统计学处理

本文主要采用 RevMan 5.4 软件对数据进行统计分析。纳入研究通过卡方检验进行异质性检验, 检验水准 $\alpha=0.1$ 。若卡方检验 $P<0.1$ 及 $I^2>50\%$ 则代表各研究间存在明显异质性, 采用随机效应模型分析, 并对可能导致异质性的原因进行亚组分析及敏感性分析。若卡方检验 $P\geq 0.1$ 及 $I^2\leq 50\%$, 则表明各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析。分析结果以 $P<0.05$ 作为有明显性差异标准。采用漏斗图进行发表偏倚检验, 若检测结果存在发表偏倚, 则漏斗图表现为不对称性, 不对称性越明显表明偏倚程度越大。

2 结 果

2.1 文献筛选流程及结果

最初检索得到相关文献 809 篇。经逐层筛选后最终纳入文献 25 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

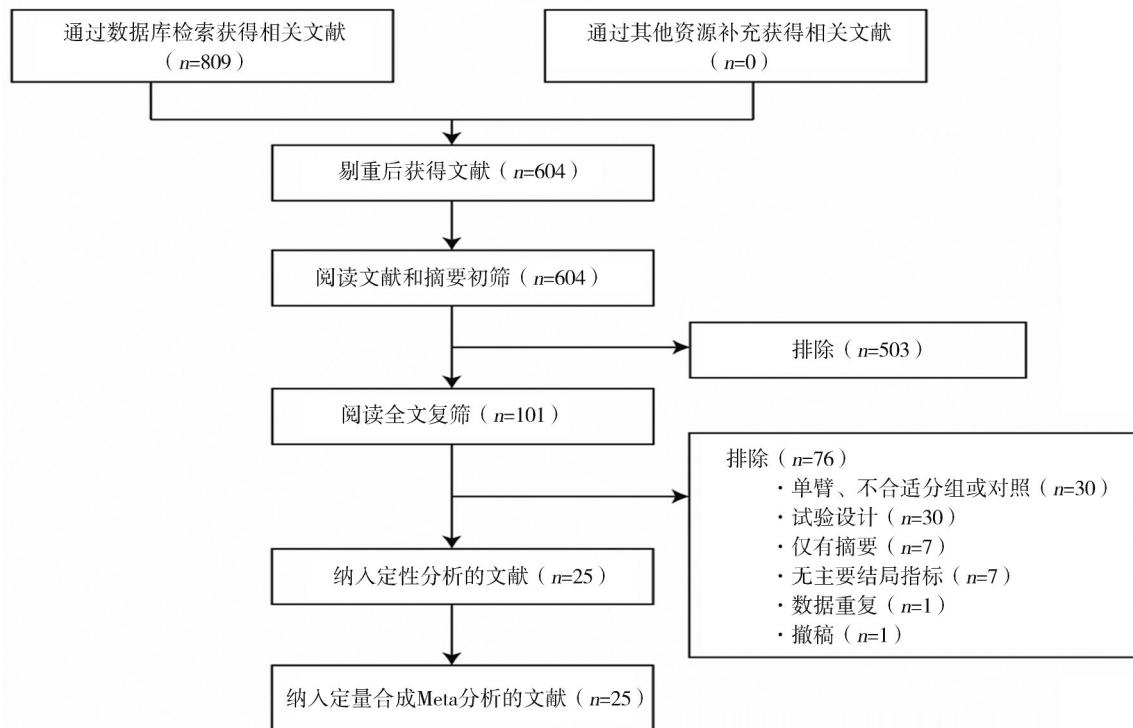


图 1 文献检索流程及结果图

表 1 纳入文献的基本信息

纳入研究	国家	例数 (T/C)	年龄/岁		入组时 NIHSS 评发		干预措施		结局指标
			T	C	T	C	T	C	
Kobayashi S 等(1997) ^[6]	Japan	60/59	67.00 ± 10.00	69.00 ± 10.60	/	/	阿加曲班	安慰剂	②⑦
LaMonte MP 等(2004) ^[3]	USA	117/54	70.00 ± 12.00	65.00 ± 13.00	/	9(5,20)	阿加曲班	安慰剂	④⑥⑦⑧⑨
Zhou LL 等(2014) ^[7]	China	58/56	65.00 ± 9.00	63.00 ± 9.00	/	/	阿加曲班+阿司匹林+氯吡格雷	阿司匹林+氯吡格雷	⑥
Wada T 等(2016) ^[5]	Japan	2 289/2 289	/	/	/	/	阿加曲班+AP	AP	⑤⑥⑦⑨
Barreto AD 等(2017) ^[4]	USA	61/29	70.00 ± 14.00	69.00 ± 15.00	/	15(11,20)	阿加曲班+溶栓	溶栓	②③④⑥⑧
Ogura H 等(2018) ^[8]	Japan	353/160	76(66,83)	74(65,82)	4(2,6)	3(2,6)	阿加曲班	奥扎格雷	③④⑥⑦⑧⑨
Kim J 等(2019) ^[9]	Korea	120/182	72.70 ± 16.40	69.80 ± 13.40	10.9(2,18)	9.8(2,18)	阿加曲班+机械取栓	机械取栓	④⑥⑧⑨
Liu SF 等(2020) ^[10]	China	30/30	57.70 ± 8.80	57.10 ± 10.70	8(5,13)	8(5,12)	阿加曲班+AP	AP	③⑤⑥⑦⑨
Chen SM 等(2020) ^[11]	China	519/806	63.50 ± 10.10	63.90 ± 11.70	6(3,9)	6(3,9)	阿加曲班+AP	AP	①④⑥⑦⑧⑨

2.2 纳入研究的基本特征

本次分析所纳入文献共包含 4 696 例患者,其中阿加曲班组 2 271 例,对照组 2 425 例。25 篇纳入文献中,有 12 篇为英文文献^[3-14],有 13 篇为中文文献^[15-27];有 12 篇研究为 RCT 研究^[3-4,7,10,15,17-21,25-26],有 5 篇为非随机对照干预性研究^[6,16,22-24],有 8 篇为回顾性队列分析^[5,8-9,11-14,27]。纳入文献的基本信息见表 1。

续表1

纳入研究	国家	例数 (T/C)	年龄/岁		入组时 NIHSS 评发		干预措施		结局指标
			T	C	T	C	T	C	
Zhou LS 等 (2020) ^[12]	China	35/68	61.70 ± 9.80	61.70 ± 10.90	3.60 ± 2.40	3.60 ± 2.40	阿加曲班+ 阿司匹林+ 氯吡格雷	阿司匹林+ 氯吡格雷	①④⑦⑧⑨
Wang PF 等 (2021) ^[13]	China	136/168	63.00 ± 6.40	62.00 ± 7.80	4(3,6)	4(3,7)	阿加曲班+ 阿司匹林+ 氯吡格雷	阿司匹林+ 氯吡格雷	①③④⑥⑦⑧⑨
Xu JH 等 (2022) ^[14]	China	25/55	/	/	/	/	阿加曲班+ 阿司匹林+ 氯吡格雷	阿司匹林+ 氯吡格雷	①③④⑥⑨
朱晓冬等 (2006) ^[15]	China	24/24	58.03 ± 10.79	62.32 ± 10.16	/	/	阿加曲班	奥扎格雷	①②⑥⑦⑧⑨
任丽等 (2013) ^[16]	China	150/150	63.95 ± 8.36	65.87 ± 7.97	15.19 ± 2.70	14.70 ± 2.02	阿加曲班	氯吡格雷	⑥⑦⑧⑨
孙茜等 (2014) ^[17]	China	38/35	/	/	7.31 ± 5.23	7.35 ± 4.76	阿加曲班	奥扎格雷	⑥⑦⑧⑨
陈胜会等 (2015) ^[18]	China	60/60	53.20 ± 16.70	50.60 ± 16.70	15.12 ± 3.05	14.73 ± 3.26	阿加曲班+ 阿司匹林	阿司匹林	②
樊云峰 (2015) ^[19]	China	68/68	62.57 ± 4.71	60.43 ± 4.58	10.62 ± 3.17	10.13 ± 3.55	阿加曲班	阿司匹林	②⑤⑦⑨
王以翠等 (2015) ^[20]	China	52/50	64.50 ± 7.90	63.80 ± 8.20	13.80 ± 2.30	14.20 ± 2.10	阿加曲班+ 阿司匹林	阿司匹林	①②⑥⑦⑧⑨
刘梦婵等 (2015) ^[21]	China	31/36	59.19 ± 10.83	59.13 ± 12.01	6.12 ± 3.36	5.61 ± 2.95	阿加曲班	阿司匹林+ 氯吡格雷	①②③④⑥⑦⑧⑨
曹謾涵等 (2019) ^[22]	China	28/38	63.30 ± 10.20	69.70 ± 12.60	7.60 ± 4.90	6.40 ± 4.00	阿加曲班+ 阿司匹林	阿司匹林	②③④⑥⑦⑧⑨
屈征等 (2019) ^[23]	China	124/120	63.45 ± 5.98	61.39 ± 6.32	13.59 ± 2.25	12.83 ± 2.48	阿加曲班	阿司匹林	①②⑥⑦⑨
邱峰和曹辉 (2020) ^[24]	China	46/48	56.67 ± 17.75	57.10 ± 19.05	15.25 ± 4.27	15.94 ± 5.02	阿加曲班+ 阿司匹林	阿司匹林+ 氯吡格雷	①②⑥⑦⑧⑨
黄文立等 (2020) ^[25]	China	50/50	64.36 ± 5.56	63.24 ± 4.26	7.34 ± 2.80	8.58 ± 3.59	阿加曲班+ 溶栓	溶栓	②⑥⑦⑧⑨
杨斌等 (2021) ^[26]	China	30/30	65.40 ± 9.59	61.40 ± 10.36	8.10 ± 3.78	8.00 ± 6.20	阿加曲班	替罗非班	①②③④⑥⑦⑧⑨
郭承承和汪 志云 (2021) ^[27]	China	56/52	71.16 ± 11.13	73.16 ± 13.22	11.49 ± 3.97	11.63 ± 4.13	阿加曲班+ 溶栓	溶栓	⑤⑥⑦⑧⑨

注:T, 试验组; C, 对照组; AP, 抗血小板药物; 结局指标: ①早期神经功能恶化; ②早期神经功能改善; ③90 d mRS 评分 0~1 分; ④90 d mRS 评分 0~2 分; ⑤卒中复发率; ⑥90 d 死亡率; ⑦任何颅内出血; ⑧症状性颅内出血; ⑨系统性出血

2.3 纳入研究的质量评价

纳入研究的偏倚风险评估见表2。

表2 纳入研究的偏倚风险评估

随机对照 试验	随机分配方法	分配隐藏	盲法(实施者与 参与者)	盲法(结局评价者)	结局数据 完整性	选择性发表	其他偏倚
LaMonte MP 等 (2004) ^[3]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
Zhou LL 等 (2014) ^[7]	低风险	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险
Barreto AD 等 (2017) ^[4]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Liu SF 等 (2020) ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
朱晓冬等 (2006) ^[15]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
孙茜等 (2014) ^[17]	低风险	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险

续表2

随机对照试验	随机分配方法	分配隐藏	盲法(实施者与参与者)	盲法(结局评价者)	结局数据完整性	选择性发表	其他偏倚					
樊云峰等(2015) ^[19]	低风险	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险					
王以翠等(2015) ^[20]	不清楚	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险					
陈胜会等(2015) ^[18]	低风险	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险					
刘梦婵等(2015) ^[21]	低风险	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险					
黄文立等(2020) ^[25]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险					
杨斌等(2021) ^[26]	不清楚	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	低风险					
非随机对照干预研究	明确了研究目的	纳入患者的选择性	预期数据的收集	终点指标能恰当反映研究目的的客观性	终点指标评价的客观性	随访时间是否充足	失访率低于5%	是否估算了样本量	对照组的选择是否恰当	对照组是否同步	组间基线是否可比	统计分析是否恰当
Kobayashi等(1997) ^[6]	2	0	2	2	2	2	2	0	1	2	2	2
曹謨涵等(2019) ^[22]	2	0	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2
任丽等(2013) ^[16]	2	0	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2
屈征等(2019) ^[23]	2	0	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2
邱峰和曹辉(2020) ^[24]	2	0	2	2	2	2	0	0	2	2	2	2
队列研究	暴露队列的代表性	非暴露队列的选择	暴露的确定	研究开始前没有研究对象发生结局事件	基于设计或分析所得队列的可比性	对结局事件的评估	为观察到结局事件随访是否充分	随访的完整性				
Wada T等(2016) ^[5]	1	1	1	0	2	1	1					1
Ogura H等(2018) ^[8]	1	1	1	0	1	1	1					1
Kim J等(2019) ^[9]	1	1	1	0	2	1	1					1
Chen SM等(2020) ^[11]	1	1	1	0	1	1	1					1
Zhou LS等(2020) ^[12]	1	1	1	0	2	1	1					1
Wang PF等(2021) ^[13]	1	1	1	0	1	1	1					1
Xu JH等(2022) ^[14]	1	1	1	0	1	1	1					1
郭承承和汪志云(2021) ^[27]	1	1	1	0	2	1	1					1

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 阿加曲班治疗 AIS 的疗效分析

2.4.1.1 早期神经功能改善 本文纳入的 25 项研究中, 共有 11 项研究对阿加曲班静脉泵注后患者的早期神经功能预后情况进行了统计^[4,6,15,18-22,24-26]。结果显示 $P=61\%$, 整体存在中度异质性, 因此选用随机效应模型。统计结果显示 2 组间患者早期神经功能改善情况差异存在统计学意义 ($OR=2.69$, $95\%CI=1.66\sim4.34$, $Z=4.04$, $P<0.001$)。

亚组分析显示, 与 AP 组相比, 阿加曲班可改善患者早期神经功能预后 ($OR=2.08$, $95\%CI=1.27\sim3.43$, $Z=2.89$, $P=0.004$); 与静脉溶栓组相比, 静脉溶栓联合阿加曲班可明显改善患者早期神经功能预后 ($OR=2.31$, $95\%CI=1.08\sim4.94$, $Z=2.16$, $P=0.030$); 与安慰剂相比, 阿加曲班可明显改善患者早期神经功能 ($OR=7.08$, $95\%CI=3.13\sim16.02$, $Z=4.70$, $P<0.001$); 阿加曲班联用 AP 组与 AP 组相比, 患者早期神经功能改善情况差异无统计学意义 ($OR=2.82$, $95\%CI=0.94\sim8.44$, $Z=1.85$, $P=$

0.060), 见图 2。

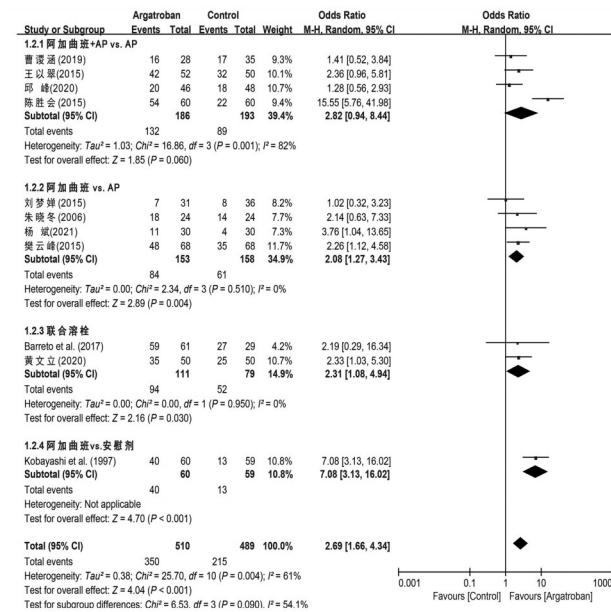


图 2 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者早期神经功能预后比较的森林图

2.4.1.2 早期神经功能恶化 有 10 项研究针对阿加曲班治疗后患者早期神经功能恶化进行了统计^[11~15, 20~21, 23~24, 26], 结果显示 $I^2=47.6\%$, 各研究间存在轻度异质性, 故采用固定效应模型。统计结果表明 2 组间患者早期神经功能恶化的情况差异有统计学差异, 阿加曲班可减轻 AIS 患者早期神经功能恶化 ($OR=0.42$, 95%CI=0.29~0.60, $Z=4.64$, $P<0.001$)。

亚组分析显示, 与 AP 组相比, 阿加曲班联合 AP 可明显改善患者早期神经功能恶化 ($OR=0.37$, 95%CI=0.24~0.56, $Z=4.63$, $P<0.001$); 而阿加曲班单药治疗相比 AP 组未能明显改善早期神经功能恶化, 2 组之间早期神经功能恶化情况无统计学差异 ($OR=0.68$, 95%CI=0.32~1.47, $Z=0.98$, $P=0.330$), 见图 3。

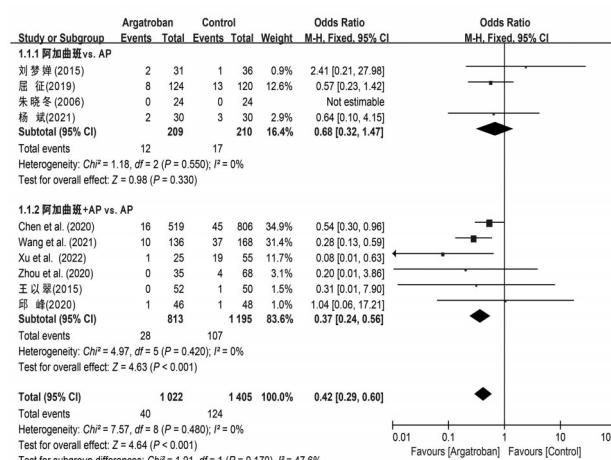


图 3 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者早期神经功能恶化比较的 Meta 分析森林图

2.4.1.3 90 d mRS 评分 0~1 分 有 8 项研究针对 90 d mRS 评分 0~1 的情况进行了统计^[4, 8, 10, 13~14, 21~22, 26], 结果显示 $I^2=79\%$, 各研究间存在中度异质性, 故采用随机效应模型。统计结果表明 2 组间患者 90 d mRS 评分 0~1 的情况差异无统计学意义 ($OR=1.75$, 95%CI=0.93~3.31, $Z=1.73$, $P=0.080$), 见图 4。

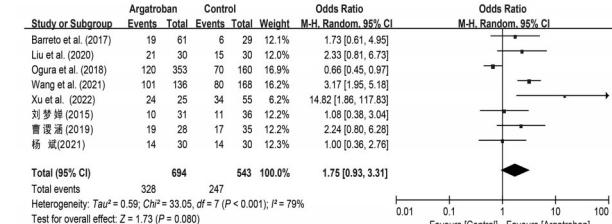


图 4 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者 90 d mRS 评分 0~1 比较的 Meta 分析森林图

2.4.1.4 90 d mRS 评分 0~2 分 有 8 项研究针对 AIS 患者应用阿加曲班后 90 d mRS 评分 0~2 的情况进行了统计^[8, 11~14, 21~22, 26], 结果显示 $I^2=62\%$, 各研究间存在中度异质性, 故采用随机效应模型。统计结果表明两组间患者 90 d mRS 评分 0~2 的情况差异无统计学意义 ($OR=1.28$, 95%CI=0.85~1.92, $Z=0.19$, $P=0.230$)。

亚组分析显示, 与 AP 相比, 阿加曲班联合 AP 能改善 90 d mRS 评分 0~2 的患者比例, 差异具有统计学意义 ($OR=1.55$, 95%CI=1.17~2.05, $Z=3.02$, $P=0.003$); 而阿加曲班单药治疗与 AP 相比, 90 d mRS 评分 0~2 的情况无统计学差异 ($OR=0.72$, 95%CI=0.51~1.03, $Z=1.81$, $P=0.070$), 见图 5。

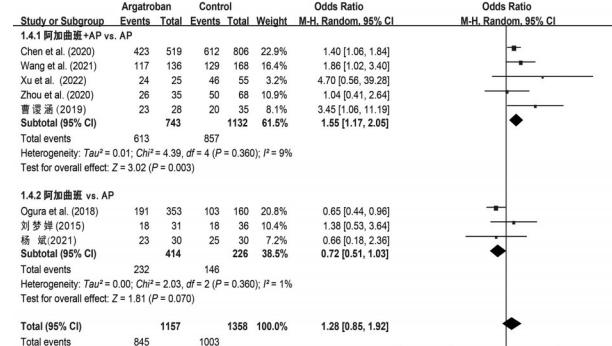


图 5 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者 90 d mRS 评分 0~2 比较的 Meta 分析森林图

根据纳入患者的急性卒中 Org10172 治疗试验 (trial of Org10172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型进行亚组分析, 结果显示, $I^2=50\%$, 各研究间存在轻度异质性, 故采用固定效应模型。与对照组相比, 阿加曲班可明显改善小动脉闭塞型卒中 (small-artery occlusion, SAO) 患者远期神经功能预后 ($OR=1.38$, 95%CI=1.03~1.85, $Z=2.17$, $P=0.030$)。而对于大动脉粥样硬化型卒中 (large-artery atherosclerosis, LAA) 患者, 阿加曲班组与对照组相比, 90 d mRS 评分 0~2 的患者比例无统计学差异 ($OR=1.29$, 95%CI=0.99~1.68, $Z=1.86$, $P=0.060$), 见图 6。

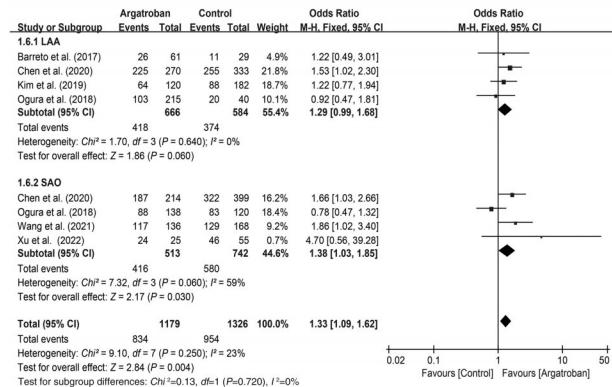


图 6 LAA 与 SAO 患者 90 d mRS 评分 0~2 比较的 Meta 分析森林图

2.4.1.5 卒中复发率 有 5 项研究针对患者卒中复发率进行了统计^[5,7,10,19,27],结果显示 $I^2=15\%$,各研究间不存在明显异质性,故采用固定效应模型。统计结果表明两组间患者卒中复发率无统计学差异($OR=0.78, 95\%CI=0.54\sim1.13, Z=1.31, P=0.190$),见图 7。

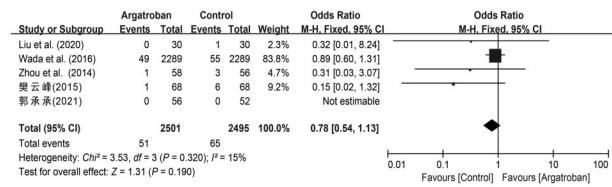


图 7 阿加曲班与对照组治疗 AIS 患者卒中复发率比较的 Meta 分析森林图

2.4.2 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的安全性分析

2.4.2.1 症状性颅内出血风险 有 17 项研究针对患者症状性颅内出血事件进行了统计^[3-4,8-9,11-13,15-17,20-22,24-27],结果显示 $I^2=0\%$,各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。统计结果表明 2 组间患者症状性颅内出血事件的差异无统计学意义($OR=1.00, 95\%CI=0.55\sim1.82, Z=0.02, P=0.990$),见图 8。

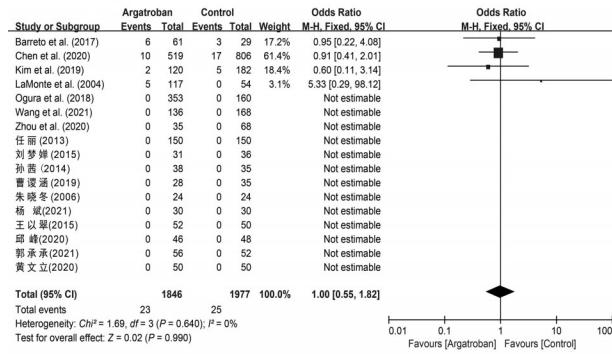


图 8 阿加曲班与对照组治疗 AIS 患者症状性颅内出血比较的 Meta 分析森林图

2.4.2.2 任何颅内出血风险 有 20 项研究针对患者任何颅内出血事件进行了统计^[3-5,6,8-10,13-15,17-19,27],结果显示 $I^2=0\%$,各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。统计结果表明 2 组间患者任何颅内出血事件的差异无统计学意义($OR=1.08, 95\%CI=0.68\sim1.72, Z=0.34, P=0.730$),见图 9。

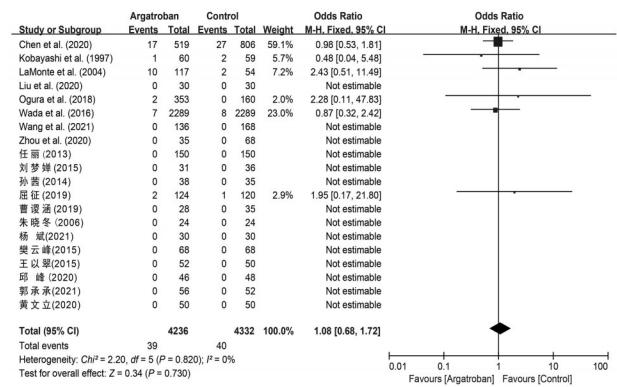


图 9 阿加曲班与对照组治疗 AIS 患者任何颅内出血比较的 Meta 分析森林图

2.4.2.3 系统性出血风险 有 21 项研究针对患者系统性出血事件进行了统计^[3,5,8-17,19-27],结果显示 $I^2=0\%$,各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。统计结果表明 2 组间患者系统性出血事件的差异无统计学意义($OR=1.24, 95\%CI=0.92\sim1.67, Z=1.44, P=0.150$)。且亚组分析显示,阿加曲班联用 AP ($OR=1.12, 95\%CI=0.77\sim1.62, Z=0.59, P=0.560$)、阿加曲班单用 ($OR=1.23, 95\%CI=0.65\sim2.33, Z=0.63, P=0.530$)、阿加曲班联合静脉溶栓/机械取栓 ($OR=1.06, 95\%CI=0.25\sim4.46, Z=0.09, P=0.930$),相比对照组系统性出血的发生率均无统计学差异。阿加曲班单用 ($OR=2.40, 95\%CI=0.93\sim6.21, Z=1.80, P=0.070$),相比安慰剂系统性出血的发生率无统计学差异,见图 10。

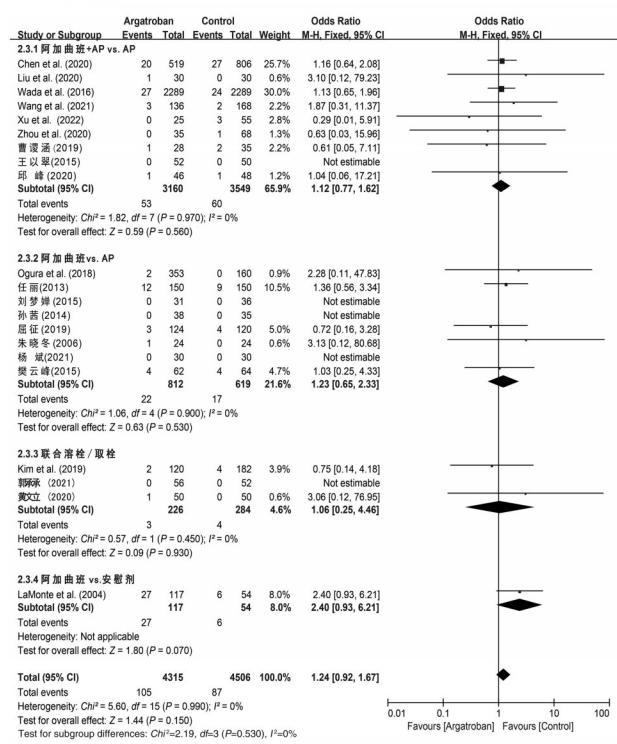


图 10 阿加曲班与对照组治疗 AIS 患者系统性出血比较的 Meta 分析森林图

2.4.2.4 死亡率情况 有 21 项研究针对患者死亡率进行了统计^[3-5,7-11,13-17,20-27],结果显示 $I^2=0\%$,各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型。统计结果表明 2 组间患者死亡率的差异无统计学意义 ($OR=1.00$, 95%CI=0.65~1.54, $Z=0.01$, $P=0.990$),见图 11。

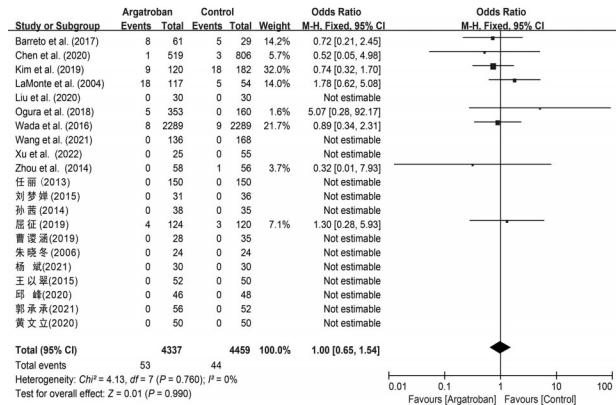


图 11 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者死亡率比较的 Meta 分析森林图

2.5 文献发表偏倚检测

本研究采用漏斗图形式,对纳入研究的各项统计结果中的文献进行发表偏倚检测。若漏斗图呈标准的对称分布,则认为所纳入的文献无发表偏倚。若漏斗图呈不标准或非对称,则认为所纳入的文献存在发表偏移。从图 12 中可以看出,各指标均显示出基本标准对称的倒漏斗分布,无明显发表偏倚。

2.6 敏感性分析

本研究采取逐一剔除相关文献的方式对数据进行敏感性分析。分析结果显示,逐一剔除文献后,2 组间患者各项指标的统计学差异仍存在,表明其结论是稳定可靠的。

3 讨 论

抗凝治疗在 AIS 的早期治疗中存在着争议。1 项 Cochrane 系统评价纳入了 28 个 RCT 研究,包括普通肝素、低分子肝素、口服抗凝剂及凝血酶抑制剂,结果显示,早期的抗凝治疗可减少卒中复发及肺栓塞的发病率,但会导致更高的出血风险,从而抵消

其获益^[28]。因此,目前指南并不推荐非心源性卒中患者早期常规启动抗凝治疗。但在抗凝药中,凝血酶抑制剂阿加曲班相比其他抗凝药出血倾向小,显示出更好的安全性,AIS 患者能否从阿加曲班的治疗中更多获益,需要进一步分析研究。本研究结果显示,阿加曲班能减少 AIS 早期神经功能恶化,改善早期神经功能恢复情况,并且其出血风险并未增高,提示 AIS 患者能从阿加曲班的早期治疗中获益。

阿加曲班在 AIS 患者中的疗效和安全性可能与其独特的药理学机制相关。阿加曲班作为合成的左旋精氨酸衍生物与短效凝血酶抑制剂,不依赖抗凝血酶,可直接与凝血酶快速、可逆地结合并发挥抗凝作用^[29]。研究表明,阿加曲班的达峰时间为 1~3 h,可快速起效,同时阿加曲班能同时灭活液相凝血酶以及与血栓结合蛋白结合的凝血酶,而凝血酶可诱导血小板的聚集,因此阿加曲班在抗凝的同时,具有一定的抗血小板聚集作用^[29~31]。此外,氯吡格雷、阿司匹林的抗栓作用存在一定的个体差异。有研究显示,在大多数亚洲人群中存在 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 突变型等位基因,导致其所编码的酶活性降低,氯吡格雷活性代谢产物减少,疗效下降^[32~33]。Maree AO 等^[34]也报道了 COX-1 的 G 等位基因突变是阿司匹林抵抗的主要原因之一。单药抗血小板治疗由于各自的缺陷,导致抗栓疗效并不明显,联用阿加曲班可在一定程度上弥补疗效缺陷,加强抗栓作用。此外有研究显示,阿加曲班与溶栓药物联用可促进血栓溶解,明显减少溶栓后再闭塞事件的发生率,并减少低灌注及缺血灶的范围^[35~36]。阿加曲班还能抑制血管内皮收缩、下调炎症因子,从而发挥神经保护的作用^[37]。

较高的出血风险是抗凝治疗未被推荐用于 AIS 患者早期治疗的重要原因。本研究结果显示,与对照组相比,阿加曲班不增加 AIS 患者颅内出血及系统性出血风险。研究表明,阿加曲班在体内作用时间短,药物清除半衰期为 39~51 min,而生物利用半衰期仅为数分钟,且停药后 2~4 h APTT 即可恢复正常。

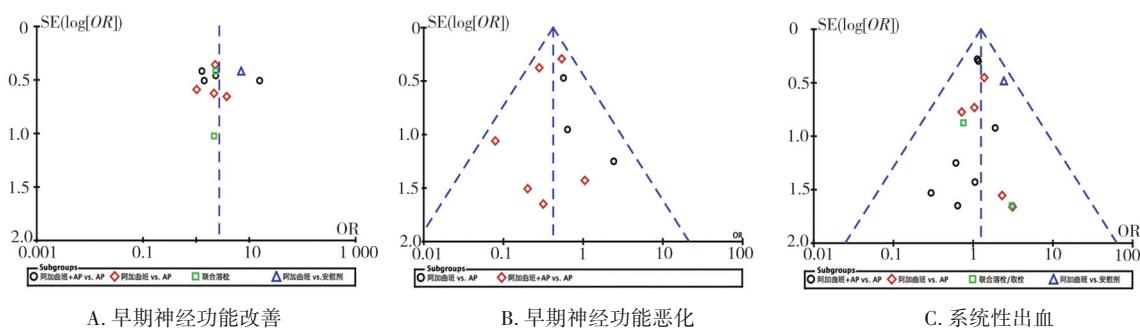


图 12 阿加曲班组与对照组治疗 AIS 患者比较的倒漏斗图

常水平^[29]。同时在用药时,阿加曲班存在明显的“浓度安全窗”,阿加曲班的抗凝效应虽然存在浓度依赖性,但该效应的上升幅度十分缓慢,导致在较大浓度时,APTT 的延长仍不明显^[31]。值得注意的是,与肝素的抗凝效应不同,阿加曲班诱导的 APTT 延长不伴出血时间延长,且不会导致药源性血小板减少^[31,38]。这些特点在很大程度上降低了阿加曲班的出血风险。

本研究系统地总结了阿加曲班治疗 AIS 的中英文文献数据,并首次对阿加曲班治疗不同 TOAST 分型 AIS 的疗效进行了亚组分析。Meta 分析结果显示:①阿加曲班能减少 AIS 早期神经功能恶化,改善早期神经功能恢复情况,并且其出血风险并未增高。该结果提示,不同于其他抗凝药如华法林、低分子肝素以及其他新型口服抗凝药物,阿加曲班在 AIS 中的应用是安全的,不会增加 AIS 患者颅内出血的风险;②相比 AP,阿加曲班联合 AP 能降低 AIS 患者早期神经功能恶化的比例,而阿加曲班单用并未降低早期神经功能恶化比例。由于 AIS 早期病情不稳定,容易出现进展加重,该结果提示,相比阿加曲班单药治疗,阿加曲班与 AP 的早期强化联合治疗对于减少早期神经功能恶化可能更有效;③尽管在总的结果分析中,阿加曲班组相比对照组 90 d mRS 评分 0~2 的比例无明显差异,但亚组分析显示,相比 AP 组,阿加曲班联合 AP 能明显改善患者 90 d 良好预后(mRS 评分 0~2)的比例。并且在出血风险的亚组分析中,阿加曲班联合 AP 系统性出血风险也并未增加,提示阿加曲班联合 AP 对于改善 AIS 患者远期神经功能预后可能更为有效;④亚组分析显示,阿加曲班可明显改善 SAO 型 AIS 患者 90 d 良好预后(mRS 评分 0~2)的比例,提示 SAO 型 AIS 患者可从阿加曲班早期治疗中获益。

本研究也存在一定的局限性:①由于阿加曲班治疗 AIS 的 RCT 研究数量有限,本研究除纳入 RCT 外,也纳入了非 RCT 干预性研究及观察性研究,而非 RCT 干预性研究及观察性研究可能引入偏倚,对研究结果造成影响;②部分 RCT 研究未使用盲法和分配隐藏,或未详细描述分配隐藏方法,从而影响研究质量;③纳入研究所采用的治疗方案以及基线特征的不一致可能对研究结论造成影响。例如在早期神经功能改善的亚组分析中,相比 AP 组,阿加曲班单药治疗增加了早期神经功能改善的患者比例,但阿加曲班与 AP 联合治疗虽有一定改善趋势,但结果无统计学意义,这与其他疗效指标的结果存在不一致,分析可能与阿加曲班单药治疗的原始研究相比联合治疗的原始研究基线 NIHSS 评分更低

有关,从而对结果造成一定影响;④研究数量有限导致部分基线特征的亚组分析资料不足。阿加曲班对于前后循环 AIS 患者是否存在疗效差异一直以来也存在争议,但由于前后循环 AIS 的研究数量有限,无法对前后循环 AIS 中阿加曲班的疗效指标进行亚组分析。

综上所述,阿加曲班早期治疗能有效改善 AIS 患者的神经功能缺损,减少早期神经功能恶化,并且不增加出血风险,具有较好的疗效及安全性。鉴于本研究存在的局限性,后续仍需要开展更多大样本、高质量的 RCT 研究来进一步明确阿加曲班对于 AIS 神经功能预后的影响。另外,阿加曲班对于不同类型卒中包括不同 TOAST 分型、前循环和后循环以及不同严重程度卒中的疗效是否存在疗效差异,阿加曲班在静脉溶栓患者及机械取栓患者中的疗效及安全性也需要更多 RCT 研究的证据支持。

参 考 文 献

- [1] GBD Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25):2429–2437.
- [2] Chen YP, Wright N, Guo Y, et al. Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(4): e580–e590.
- [3] LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study[J]. *Stroke*, 2004, 35(7):1677–1682.
- [4] 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.
- [5] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: observational nationwide study in Japan[J]. *Stroke*, 2016, 47(2):471–476.
- [6] Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 531–534.
- [7] Zhou LL, Liu DZ, Li Y, et al. Argatroban for preventing occlusion and restenosis after extracranial artery stenting[J]. *Eur Neurol*, 2014, 71(5/6):319–325.
- [8] Oguro H, Mitaki S, Takayoshi H, et al. Retrospective analysis of argatroban in 353 patients with acute noncardioembolic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(8):2175–2181.
- [9] 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.
- [10] Liu SF, Liu PP, 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.
- [11] Chen SM, Cai DC, Huang PC, et al. Early and long-term outcomes of argatroban use in patients with acute noncardioembolic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198:106233.
- [12] Zhou LS, Li XQ, Zhou ZH, et al. Effect of argatroban combined with dual antiplatelet therapy on early neurological deterioration in

- acute minor posterior circulation ischemic stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620904131.
- [13] Wang PF, Sun ZR, Yu JC, et al. Early argatroban and antiplatelet combination therapy in acute non-lacunar single subcortical infarct associated with mild intracranial atherosclerosis[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 440.
- [14] Xu JH, Xu XJ, Wang H, et al. Dual antiplatelet therapy plus argatroban prevents early neurological deterioration in branch atherosclerosis disease[J]. *Stroke*, 2022, 53(1): e19–e20.
- [15] 朱晓冬, 王景华, 程焱. 阿加曲班治疗急性脑梗死的有效性和安全性研究[J]. 天津医药, 2006, 34(6): 376–378.
- Zhu XD, Wang JH, Cheng Y. Clinical study on the efficacy and safety of argatroban on acute cerebral infarction[J]. *Tianjin Med J*, 2006, 34(6): 376–378.
- [16] 任丽, 吴伟, 赵伟, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死的有效性与安全性[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(8): 551–554.
- Ren L, Wu W, Zhao W, et al. Clinical study on the efficacy and safety of argatroban in the treatment of progressive cerebral infarction[J]. *Chin J Neurol*, 2013, 46(8): 551–554.
- [17] 孙茜, 常淑美, 魏冬梅. 阿加曲班与奥扎格雷对急性缺血性脑卒中的临床疗效比较[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(14): 1200–1202.
- Sun Q, Chang SM, Wei DM. Comparison of the therapeutic effects between argatroban and ozagrel on acute ischemic stroke[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2014, 34(14): 1200–1202.
- [18] 陈胜会, 李春鹏, 俞娟, 等. 阿加曲班注射液对急性脑梗死患者血清 copeptin、NT-proBNP 水平及临床疗效的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 150–152.
- Chen SH, Li CP, Yu J, et al. Study the effect of argatroban injection on serum copeptin, NT-proBNP levels and clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction[J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2015, 35(3): 150–152.
- [19] 樊云峰. 小剂量阿加曲班对比阿司匹林治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2933–2935.
- Fan YF. Clinical observation of small-dose argatroban vs. aspirin in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *China Pharm*, 2015, 26(21): 2933–2935.
- [20] 王以翠, 常焕显, 孔令胜. 阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 870–876.
- Wang YC, Chang HX, Kong LS. Effect of argatroban on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2015, 36(6): 870–876.
- [21] 刘梦婵, 李凤鹏, 韩雅玲, 等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机、开放研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 433–439.
- Liu MC, Li FP, Han YL, et al. Argatroban versus aspirin plus clopidogrel in the treatment of acute ischemic stroke: a pilot, randomised, open-label study[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2015, 40(6): 433–439.
- [22] 曹漫涵, 郭岩, 于若梅, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死疗效观察[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(9): 542–546.
- Cao SH, Guo Y, Yu RM, et al. Efficacy observation of argatroban combined with aspirin in treatment of acute posterior circulation brain infarction[J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies*, 2019, 38(9): 542–546.
- [23] 屈征, 王瑞, 李艳玲, 等. 小剂量阿加曲班联合阿司匹林治疗急性进展性卒中的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(6): 552–554.
- Qu Z, Wang R, Li YL, et al. Clinical study of low-dose argatroban combined with aspirin in the treatment of acute progressive stroke[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2019, 36(6): 552–554.
- [24] 邱峰, 曹辉. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(8): 1214–1217.
- Qiu F, Cao H. Clinical efficacy of argatroban combined with aspirin in the treatment of acute ischemic cerebral infarction[J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2020, 40(8): 1214–1217.
- [25] 黄文立, 宫淑杰, 洪全龙. 阿加曲班注射液治疗静脉溶栓后 24h 内进展性卒中患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 2965–2967, 2975.
- Huang WL, Gong SJ, Hong QL. Clinical trial of argatroban injection in the treatment of patients with progressive stroke within 24 h after intravenous thrombolysis[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(19): 2965–2967, 2975.
- [26] 杨斌, 石秋艳, 屈征, 等. 阿加曲班和替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性对比[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2261–2263.
- Yang B, Shi QY, Qu Z, et al. Comparison of efficacy and safety between argatroban and tirofiban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(11): 2261–2263.
- [27] 郭承承, 汪志云. 急性缺血性脑卒中老年患者溶栓后联合阿加曲班治疗的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(8): 854–856.
- Guo CC, Wang ZY. Efficiency and safety of thrombolysis combined with argatroban in acute ischemic stroke patients after thrombolytic therapy [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(8): 854–856.
- [28] Wang X, Ouyang ML, Yang J, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD000024.
- [29] Hursting MJ, Alford KL, Becker JC, et al. Novastan(brand of argatroban): a small-molecule, direct thrombin inhibitor[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1997, 23(6): 503–516.
- [30] Swan SK, St Peter JV, Lambrecht LJ, et al. Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(7): 756–770.
- [31] Fareed J, Jeske WP, Hoppensteadt DA, et al. Update on the clinical applications of argatroban[J]. *Future Cardiol*, 2006, 2(4): 403–414.
- [32] Wang YL, Zhao XQ, Lin JX, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1): 70–78.
- [33] Pan YS, Chen WQ, Xu Y, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Circulation*, 2017, 135(1): 21–33.
- [34] Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(10): 2340–2345.
- [35] Valji K, Arun K, Bookstein JJ. Use of a direct thrombin inhibitor (argatroban) during pulse-spray thrombolysis in experimental thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6(1): 91–95.
- [36] Fareed J, Jeske WP. Small-molecule direct antithrombins: argatroban[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(1): 127–138.
- [37] Chen B, Friedman B, Whitney MA, et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(22): 7622–7631.
- [38] Verstraete M. Direct thrombin inhibitors: appraisal of the anti-thrombotic/hemorrhagic balance[J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78(1): 357–363.

(责任编辑:冉明会)