

阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估



庄志江¹, 张强², 陈子佳³, 张丽红⁴

1. 郑州大学第五附属医院神经内科 (郑州 450052)
2. 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科 (郑州 450000)
3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (北京 100700)
4. 郑州大学附属河南省肿瘤医院中西医结合科 (郑州 450000)

【摘要】目的 应用快速卫生技术评估阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性, 为选择临床治疗决策提供循证参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库及卫生技术评估相关网站, 搜集阿加曲班治疗急性缺血性脑梗死的卫生技术评估报告、系统评价 / Meta 分析以及药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 6 日, 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入文献 21 篇, 其中系统评价 / Meta 分析 15 篇, 药物经济学研究 6 篇。有效性分析结果显示, 与安慰剂、常规治疗或其他药物 (如阿替普酶) 相比, 阿加曲班能够提升临床有效率, 并改善患者神经功能缺损评分, 但少部分研究与当前结果不一致。安全性分析结果显示, 阿加曲班单用或联合其他药物与对照组相比, 并未增加全身性出血、颅内出血、死亡以及其他不良反应风险, 安全性较好。经济性分析结果显示, 阿加曲班联合常规治疗或阿加曲班联合尤瑞克林方案具有经济学优势。**结论** 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中总体有效性和安全性较好, 阿加曲班联合常规治疗或阿加曲班联合尤瑞克林方案具有经济学优势。

【关键词】 阿加曲班; 急性缺血性脑卒中; 快速卫生技术评估

Argatroban in the treatment of acute ischemic stroke: a rapid health technology assessment

ZHUANG Zhijiang¹, ZHANG Qiang², CHEN Zhijia³, ZHANG Lihong⁴

1. Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China

4. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Henan Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: ZHUANG Zhijiang, Email: zzjdyx@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202309069

基金项目: 河南省医学科技厅科技攻关计划项目 (LHGJ20230402); 河南省高校重大科研项目 (23A360011)

通信作者: 庄志江, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: zzjdyx@126.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective Rapid health technology assessment (HTA) was used to evaluate the efficacy, safety and economy of argatroban in the treatment of acute ischemic stroke, so as to provide evidence-based reference for clinical treatment decision making. **Methods** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP, SinoMed databases and HTA website were electronically searched to collect the HTA report, systematic review/Meta-analysis and pharmacoeconomic research of argatroban in the treatment of acute ischemic cerebral infarction from inception to February 6, 2024. Two reviewers independently identified studies, extracted data, assessed the quality of included studies, and descriptively analyzed and summarised the results. **Results** A total of 21 articles were included, including 15 systematic reviews/Meta-analysis and 6 pharmacoeconomic studies. The analysis results of effectiveness showed that argatroban could improve the clinical effective rate, neurological deficit score compared with placebo, routine treatment, or other drugs (such as alteplase), but a few studies were inconsistent with the current results. The analysis results of safety showed that argatroban alone or in combination with other drugs did not increase the risk of systemic hemorrhage, intracranial hemorrhage, mortality and other adverse reactions compared with the control group, and had a favorable safety profile. The analysis results of pharmacoeconomic studies that argatroban combined with routine treatment or argatroban combined with urokinase had economic advantages. **Conclusion** Argatroban is generally effective and safe in the treatment of acute ischemic stroke, and it has economic advantages for patients to choose argatroban combined with routine treatment or urokinase treatment.

【Keywords】 Argatroban; Acute ischemic stroke; Rapid health technology assessment

急性缺血性脑卒中是常见的脑血管疾病，占脑卒中类型的69.6%~70.8%^[1]。约20%的缺血性脑卒中患者在急性发病2周内死亡，死亡率与年龄呈正相关。抗凝治疗可在一定程度上降低卒中复发率或减少深静脉血栓形成率，但也可能增加出血事件风险^[2]，因此，使用抗凝剂治疗和预防缺血性脑卒中仍存在争议。

阿加曲班通过抑制纤维蛋白形成、血小板聚集、凝血因子V、VIII和XII以及C蛋白活性发挥抗凝作用^[3]，其特点是独立于抗凝血酶且不被丝氨酸蛋白酶所降解，可高度选择性地与凝血酶完全可逆性结合并灭活其酶活性，进而抑制由凝血酶催化或诱导的反应，对患者高凝状态的改善有重要意义。2005年，国家药品监督管理局批准阿加曲班用于治疗急性缺血性脑卒中，并作为二类新药列入“十一五”国家高技术研究发展计划。2021年北京神经科学学会血管神经病学专业委员会、阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组共同发布《阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识2021》^[4]，表明该药在临床实践中已被广泛认可，但其治疗效果、安全性尚存在一定争

议，也缺少与不同药物进行经济性比较的系统评价。因此，本研究利用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment, rHTA）方法收集和整合相关临床证据，评价阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性，为临床治疗方案选择及卫生决策提供循证依据^[5]。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

包括卫生技术评估（health technology assessment, HTA）报告、系统评价/Meta分析、药物经济学研究。

1.1.2 研究对象

急性缺血性脑卒中患者，年龄、性别或种族不限。

1.1.3 干预措施

研究组患者给予阿加曲班注射液单药或联合其他药物、常规治疗；对照组患者给予安慰剂或其他药物（包括阿替普酶、依达拉奉）、常规治疗（如奥扎格雷钠注射液、阿司匹林肠溶片等），

剂量或疗程不限。

1.1.4 结局指标

有效性指标包括有效率、神经功能缺损评分 [包括美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS)、中国卒中量表 (China stroke scale, CSS)、改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)、日常生活活动能力评分 (Barthel index, BI)] 等; 安全性指标包括全身性出血不良反应发生率、颅内出血不良反应发生率、死亡率、其他不良反应发生率等; 经济性指标包括成本、效果、成本-效果比、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、效用、成本-效用比、增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 等。

1.1.5 排除标准

符合以下任一项即可排除: ①非中文或英文文献; ②重复发表的文献; ③无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库, 同时检索国际卫生技术评估机构网络 (INAHTA)、加拿大药品与卫生技术局 (CADTH)、英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 等 HTA 机构官方网站, 搜集阿加曲班治疗急性缺血性脑梗死的 HTA 报告、系统评价 /Meta 分析以及药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2024 年 2 月 6 日。中文检索词包括: 阿加曲班、脑梗塞、脑梗死、缺血性卒中、缺血性中风、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、经济学、成本、经济、费用; 英文检索词包括: argatroban、cerebral infarction、ischemic stroke、systematic review、meta-analysis、cost、economic。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 并交叉核对。如遇分歧, 通过讨论解决。首先, 采用 Endnote X9 软件进行排除重复文献, 然后阅读文献的标题和摘要, 排除明显不相关的文献后, 阅读全文确定是否纳入。资料提取内容包括作者及发表时间、纳入研究数量、干预措施、研究视角、研究方法、研究时限、结局指标及效应值等。

1.4 文献质量评价

2 名研究者独立评价纳入研究的质量并交叉

```
#1 "argatroban" [Supplementary Concept]
#2 argatroban [Title/Abstract]
#3 "cerebral infarction" [Mesh]
#4 cerebral infarction [Title/Abstract] OR
ischemic stroke [Title/Abstract]
#5 systematic review OR meta-analysis OR cost OR economic
#6 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4) AND #5
```

框 1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

核对, 如遇分歧, 通过讨论解决。系统评价 /Meta 分析采用 AMSTAR 2 量表^[6] 进行评价, 该量表共有 16 个条目; 药物经济学研究采用 CHEERS 清单^[7] 进行评价, 该清单含有 6 个部分、24 个条目; HTA 报告采用国际 HTA 组织协会制定的 HTA 清单^[8] 进行评价, 该清单共 17 个条目。

1.5 统计学分析

对纳入的研究通过描述性评价与分析的方式进行分类总结。对于同一指标有多篇研究结果的, 以文献质量评价结果最优的研究结果进行描述; 若同等质量仍有多篇文献, 则综合考虑纳入文献的发表时间和纳入的样本量大小。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 119 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 21 篇文献, 其中系统评价 /Meta 分析 15 篇、药物经济学研究 6 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本特征与质量分析

共纳入 15 篇系统评价 /Meta 分析, 主要评价了阿加曲班对比常规治疗方案, 或者对比在常规治疗基础上加用其他药物治疗急性缺血性脑卒中患者的疗效与安全性, 见表 1。纳入 6 篇药物经济学研究, 从卫生体系或患者角度, 评价了阿加曲班与其他药物治疗方案在急性缺血性脑卒中患者中的经济性, 见表 2。

纳入系统评价 /Meta 分析的质量评价结果显示, 主要缺陷集中于条目 2、7、10、15 和 16, 6 项研究的质量等级为中等, 2 项研究的质量等级为极低, 其余为低质量, 见表 3。纳入药物经济学研究的质量评价结果显示, 主要缺陷集中于条目 4、10、21、25、28, 纳入经济学文献的整体质量不高, 见表 4。

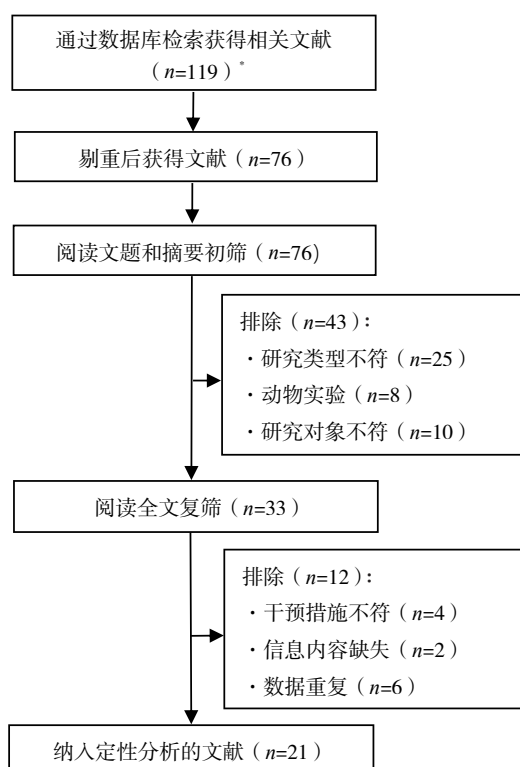


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=19)、Web of Science (n=1)、Embase (n=1)、Cochrane Library (n=0)、CNKI (n=23)、WanFang Data (n=41)、VIP (n=16)、SinoMed (n=18)、INAHTA (n=0)、CADTH (n=0)、NICE (n=0)。

2.3 有效性评价

2.3.1 有效率

① 6篇系统评价/Meta分析^[14-16,20-22]比较了单用阿加曲班与安慰剂/常规治疗或阿加曲班联合常规治疗与常规治疗的有效率, 总体结果显示, 无论是单用阿加曲班还是联合常规治疗的有效率均高于常规治疗, 差异有统计学意义 [RR=1.26, 95%CI (1.18, 1.34), $P < 0.001$]^[16]; 而1篇系统评价/Meta分析^[15]比较了阿加曲班与常规治疗的有效率, 由于样本量小, 纳入研究的结果间存在较大的异质性, 该文献并不支持阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有显著疗效, 需要谨慎解读。② 5篇系统评价/Meta分析^[9,11,17,19,22]比较了阿加曲班+阿替普酶(或联合常规治疗)与阿替普酶(或联合常规治疗)的有效率, 总体结果显示, 阿加曲班联合阿替普酶(或联合常规治疗)治疗的总有效率高于阿替普酶(或联合常规治疗), 差异有统计学意义 [RR=1.22, 95%CI (1.16, 1.27), $P < 0.001$]^[9]。③ 1篇系统评价/Meta分析^[13]结果显示, 阿加曲班+依达拉奉+常规治疗的有效率高于依达拉奉+常规治疗, 差异具有统计学意义 [RR=1.28, 95%CI (1.17, 1.39), $P < 0.001$]。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 1. General characteristics of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究类型	纳入研究数	研究对象	例数	干预措施		结局指标
					研究组	对照组	
蔡培珊2022 ^[9]	RCT	22	急性缺血性脑卒中	1 921	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶+常规治疗	①②③ ④⑥⑦
胡寅钦2022 ^[10]	RCT/非随机对照干预性研究/队列研究	25	急性缺血性脑卒中	4 696	阿加曲班单用或阿加曲班+对照组治疗	安慰剂/常规治疗	⑥⑦⑧
王若兰2022 ^[11]	RCT	13	急性缺血性脑卒中	1 170	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶+常规治疗	①②③ ⑨
孔燕2011 ^[12]	RCT/ Quasi-RCT	11	急性缺血性脑卒中	1 542	阿加曲班单用	安慰剂/常规治疗	③④⑥ ⑦
曹杰2018 ^[13]	RCT	6	急性缺血性脑卒中	508	阿加曲班+对照组治疗	依达拉奉+常规治疗	①②③ ⑤
刘峻峰2014 ^[14]	RCT	11	急性缺血性脑卒中	889	阿加曲班单用或阿加曲班+对照组治疗	安慰剂/常规治疗	①⑥⑦
Lv 2022 ^[15]	RCT	4	急性缺血性脑卒中	354	阿加曲班+对照组治疗	常规治疗	①⑥

续表1

纳入研究	纳入研究类型	纳入研究数	研究对象	例数	干预措施		结局指标
					研究组	对照组	
周佳君2014 ^[16]	RCT	14	急性缺血性脑卒中	1 293	阿加曲班单用或阿加曲班+对照组治疗	安慰剂/常规治疗	①②③⑨
石岩硕2023 ^[17]	RCT	15	急性脑梗死	1 421	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶	①②⑥⑨
张东东2023 ^[18]	RCT	4	急性脑梗死	1 118	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶	④⑦
庄鸣阳2021 ^[19]	RCT	13	急性缺血性脑卒中	1 250	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶+常规治疗	①②③④⑥
慕鸿泽2014 ^[20]	RCT	9	进展性脑梗死	902	阿加曲班+对照组治疗	常规治疗	①
赖锦星2021 ^[21]	RCT	6	进展性脑梗死	684	阿加曲班+对照组治疗	常规治疗	①②③
Mohammed 2024 ^[22]	RCT	8	急性缺血性脑卒中	1 393	阿加曲班单用或阿加曲班+对照组治疗	安慰剂/常规治疗/阿替普酶	①②④
David 2024 ^[23]	RCT/队列研究	4	急性缺血性脑卒中	915	阿加曲班+对照组治疗	阿替普酶	④⑥⑦

注：Quasi-RCT：半随机对照试验；①总有效率；②NIHSS评分；③BI评分；④mRS评分；⑤CSS评分；⑥全身性出血不良反应发生率；⑦颅内出血不良反应发生率；⑧死亡率；⑨其他不良反应发生率。

表2 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 2. General characteristics of pharmacoeconomic researches

纳入研究	国家	研究视角	研究方法	研究模型	时限	研究对象	研究组干预措施	对照组干预措施
吴玉波 2011 ^[24]	中国	医院	最小成本分析	-	-	急性缺血性脑卒中	阿加曲班	巴曲酶
吴玉波 2011 ^[25]	中国	患者	最小成本分析	-	-	急性缺血性脑卒中	阿加曲班	巴曲酶、阿替普酶
吴惠金 2010 ^[26]	中国	患者	成本-效果分析	-	1年	急性缺血性脑卒中	阿加曲班	降纤酶、阿替普酶、动脉介入溶栓
乔媛 2016 ^[27]	中国	-	最小成本分析	-	14 d	急性脑梗死	阿加曲班+依达拉奉	银杏达莫+依达拉奉、奥扎格雷钠+依达拉奉
杨警囡 2022 ^[28]	中国	卫生体系	成本-效果分析	-	1.5年	急性缺血性脑卒中	阿加曲班、阿加曲班+尤瑞克林	尤瑞克林
			成本-效用分析	决策树模型 Markov 模型	30年	急性缺血性脑卒中	阿加曲班、阿加曲班+尤瑞克林	尤瑞克林
井俊凯 2021 ^[29]	中国	卫生体系	最小成本分析	-	-	急性脑梗死	阿加曲班+1基础治疗/2基础治疗	尤瑞克林、丁苯酞+1基础治疗/2基础治疗
			成本-效果分析	-	-	急性脑梗死	阿加曲班+1基础治疗/2基础治疗	尤瑞克林、丁苯酞+1基础治疗/2基础治疗

注：1基础治疗：抗血小板+调脂；2基础治疗：抗血小板+调脂+阿替普酶；-：未报道。

2.3.2 NIHSS评分

① 3篇系统评价/ Meta分析^[16,21-22]比较了单用阿加曲班与常规治疗或阿加曲班联合常规治疗

与常规治疗的NIHSS评分，2篇文献^[16,21]结果均显示无论是单用阿加曲班还是联合常规治疗的NIHSS评分优于常规治疗[MD=-2.86, 95%CI

表3 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

Table 3. Quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
蔡培珊2022 ^[9]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	中
胡寅钦2022 ^[10]	Y	PY	PY	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
王若兰2022 ^[11]	Y	PY	Y	PY	Y	Y	PY	Y	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
孔燕2011 ^[12]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
曹杰2018 ^[13]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	中
刘峻峰2014 ^[14]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	中
Lv 2022 ^[15]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低
周佳君2014 ^[16]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
石岩硕2023 ^[17]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	低
张东东2023 ^[18]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	低
庄鸣阳2021 ^[19]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	中
慕鸿泽2014 ^[20]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	低
赖锦星2021 ^[21]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	低
Mohammed 2024 ^[22]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	中
David 2024 ^[23]	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	中

注：1.研究问题和纳入标准是否包括PICO；2.在实施前是否声明确定系统评价的研究方法，是否说明与研究方案不一致之处；3.是否明确纳入研究类型；4.是否采用了全面的检索策略；5.是否采用了双人重复式文献选择；6.是否采用双人重复式数据提取；7.是否提供了排除文献的清单并说明原因；8.是否详细描述了纳入的研究；9.是否采用合适工具评估纳入每项研究的偏倚风险；10.是否报告纳入各研究的资助来源；11.是否采用合适的设计方法合并研究结果；12.是否评估每项纳入研究的偏倚风险对Meta分析结果或其他证据综合结果潜在的影响；13.解释或讨论每项研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险；14.是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论；15.如果进行定量分析，是否对发表偏倚进行调查，并讨论其对结果的影响；16.是否报告了所有潜在的利益冲突来源，包括所接受的任何用于制作系统评价的资助；*该条目为关键条目；Y：是；PY：部分是；N：否。

表4 纳入药物经济学研究的质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of included pharmacoeconomics research

纳入研究	评价条目																							
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
吴玉波2011 ^[24]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否	否
吴玉波2011 ^[25]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	否	是	否	否
吴惠金2010 ^[26]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	否
乔媛2016 ^[27]	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
杨警囡2022 ^[28]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
井俊凯2021 ^[29]	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	否

注：1.题目；2.摘要；3.背景和目的；4.目标人群和亚组；5.背景和地点；6.研究角度；7.比较对象；8.时间范围；9.贴现率；10.健康结果的选择；11.效果的测量；12.基于偏好的结果测量和评价；13.资源和成本的估计；14.货币、价格日期和转换；15.模型选择；16.假设；17.分析方法；18.研究参数；19.增量成本和结果；20.不确定性分析；21.异质性分析；22.研究发现、局限性、适用性及现有情况描述；23.资金来源；24.利益冲突；*该条目为关键条目。

(-3.17, -2.55), $P < 0.001$ ^[21], 而1篇文献^[22]结果显示,阿加曲班联合常规治疗在改善NIHSS评分结局方面与常规治疗相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),由于该研究样本量相对较少,

且研究类型不完全一致,其结果可能存在一定偏倚。②5篇系统评价/Meta分析^[9,11,17,19,22]对比了阿加曲班+阿替普酶+常规治疗与阿替普酶+常规治疗的NIHSS评分,4篇^[9,11,17,19]结果均显示与

阿替普酶 + 常规治疗相比, 联合阿加曲班显著改善急性缺血性卒中患者的 NIHSS 评分, 差异有统计学意义 [MD=-1.72, 95%CI (-1.92, -1.53), $P < 0.001$]^[19]; 而 1 篇系统评价 /Meta 分析^[22] 结果显示阿加曲班在改善 NIHSS 评分 7 d 结局方面没有显著改善, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其原因同上。③ 1 篇系统评价 /Meta 分析^[13], 结果显示, 在依达拉奉 + 其他治疗基础上联合阿加曲班治疗后, NIHSS 评分优于依达拉奉 + 其他治疗, 差异有统计学意义 [MD=-3.82, 95%CI (-5.21, -2.43), $P < 0.05$]

2.3.3 CSS评分

1 篇系统评价 /Meta 分析^[13] 结果显示, 在依达拉奉 + 常规治疗的基础上联合阿加曲班治疗后 CSS 评分优于依达拉奉 + 常规治疗, 差异有统计学意义 [MD=-4.39, 95%CI (-6.97, -1.81), $P < 0.05$]

2.3.4 BI评分

① 3 篇系统评价 /Meta 分析^[12,16,21] 对比了单用阿加曲班与常规治疗或阿加曲班 + 常规治疗与常规治疗的 BI 评分, 总体结果显示, 无论是单用还是在常规治疗基础上联用阿加曲班治疗后的 BI 评分改善优于常规治疗, 差异有统计学意义 [SMD=1.09, 95%CI (0.35, 1.83), $P < 0.001$]^[16]。② 3 篇系统评价 /Meta 分析^[9,11,19] 对比了阿加曲班 + 阿替普酶 + 常规治疗与阿替普酶 + 常规治疗的 BI 评分, 总体结果显示, 与阿替普酶 + 常规治疗相比, 联合阿加曲班显著改善急性缺血性卒中患者的 BI 评分, 差异有统计学意义 [MD=8.97, 95%CI (6.64, 11.30), $P < 0.001$]^[9]。③ 1 篇系统评价 /Meta 分析^[13] 结果显示, 阿加曲班联合依达拉奉 + 常规治疗后 BI 评分优于依达拉奉 + 常规治疗, 差异具有统计学意义 [MD=7.35, 95%CI (4.56, 10.15), $P < 0.05$]

2.3.5 mRS评分

① 5 篇系统评价 /Meta 分析^[9,18-19,22-23] 对比了阿加曲班 + 阿替普酶 (或联合常规治疗) 与阿替普酶 (或联合常规治疗) 的 mRS 评分, 但研究间的结论存在分歧, 2 篇系统评价 /Meta 分析^[9,19] 结果显示阿加曲班联合阿替普酶 (或联合常规治疗) 改善急性缺血性卒中患者的 mRS 评分优于阿替普酶 (或联合常规治疗) [MD=-0.58, 95%CI (-1.05, -0.10), $P=0.02$]^[9]。相反地,

3 篇系统评价 /Meta 分析^[18,22-23] 结果显示单用阿加曲班或联合阿加曲班对患者的神经功能恢复 mRS 评分均无积极作用, 治疗 90 d 时 2 组患者 mRS 评分增加 0~1 分的比例差异无统计学意义 [RR=1.34, 95%CI (0.68, 2.76), $P > 0.05$]^[23]。由于前 2 篇研究无论样本量、统计学异质性、年限时效性等方面均不及后 3 篇研究, 故综合分析以最新研究结果为主; ② 1 篇系统评价 /Meta 分析^[12] 结果显示, 阿加曲班对急性缺血性卒中患者在 90 d 时改善 mRS 评分方面效果优于常规治疗, 差异有统计学意义 [MD=-0.36, 95%CI (-0.69, -0.04), $P=0.03$]

2.4 安全性评价

2.4.1 全身性出血不良反应发生率

8 篇系统评价 /Meta 分析^[9-10,12,14-15,17,19,23] 报道了全身性出血不良反应发生率情况, 总体结果显示, 与常规治疗或者阿替普酶 (或联合常规治疗) 相比, 无论是单用阿加曲班还是在对照组基础上联用阿加曲班对全身性出血不良反应发生率的影响无统计学意义 [OR=1.55, 95%CI (0.60, 4.01), $P=0.37$]^[14]。

2.4.2 颅内出血不良反应发生率

6 篇系统评价 /Meta 分析^[9-10,12,14,18,23] 报道了患者颅内出血发生情况, 总体结果显示, 与阿替普酶或安慰剂或常规治疗相比, 在此基础上联用阿加曲班治疗后颅内出血不良反应发生率差异无统计学意义 [OR=0.96, 95%CI (0.17, 5.39), $P=0.97$]^[14]。

2.4.3 死亡率

1 篇系统评价 /Meta 分析^[10] 报道了患者死亡率, 结果显示, 阿加曲班组与对照组死亡率差异无统计学意义 [OR=1.00, 95%CI (0.65, 1.54), $P=0.99$]。同样, 在另外 2 篇系统评价 /Meta 分析^[12-13] 中发现阿加曲班较常规治疗或安慰剂治疗后病死率或恶化率无明显差别 [OR=0.67, 95%CI (0.25, 1.80), $P=0.42$]^[12]。

2.4.4 其他不良反应发生率

3 篇系统评价 /Meta 分析^[11,16-17] 报道了两组患者其他不良反应发生率, 结果显示, 与阿加曲班单用与常规治疗相比, 阿加曲班联合阿替普酶 (或联合常规治疗) 与阿替普酶 (或联合常规治疗) 相比其他不良反应发生率差异无统计学意义 [RR=0.88, 95%CI (0.64, 1.22), $P=0.46$]^[17]。

2.5 经济性评价

2.5.1 最小成本分析

① 1项研究^[27]在依达拉奉基础上对比了阿加曲班、银杏达莫、奥扎格雷钠3组治疗方案的经济性,结果显示,阿加曲班组临床总有效率最高(89.47%),奥扎格雷钠组为最经济治疗方案(8 264.67元),敏感性分析结果显示阿加曲班并不是最经济治疗方案。② 1项研究^[24]对比了阿加曲班与巴曲酶治疗急性缺血性脑卒中的经济性,在仅考虑直接成本的情况下,阿加曲班成本(15 477.96元)、有效率(85.00%)与巴曲酶的成本(13 098.27元)、有效率(88.89%)均无明显差异,经济性相当。③ 1项研究^[25]比较了巴曲酶、阿加曲班、阿替普酶之间的经济性,结果表明巴曲酶经济性最好。④ 1项研究^[29]对比了阿加曲班、尤瑞克林和丁苯酞对急性缺血性脑卒中的经济性,结果表明,在抗血小板+调脂治疗基础上,加用阿加曲班(3 195.24元)优于尤瑞克林(3 501.33元)、尤瑞克林优于丁苯酞(9 047.78元),在抗血小板+调脂+阿替普酶治疗基础上,加用阿加曲班经济性(12 251.73元)优于丁苯酞(18 145.50元)。

2.5.2 成本-效果分析

① 1项研究^[26]对比了阿加曲班、降纤酶、阿替普酶、手术动脉溶栓4组方案的经济性,成本-效果分析结果显示,阿加曲班在治疗中成本-效果比最高(13 346.63±1 378.14),但因病情与其他3组不一致,故不具有可比性,而手术动脉溶栓组的成本-效果比略优于阿替普酶的成本-效果比,差异无统计学意义。因此,综合考虑使用阿加曲班治疗的经济性并不明显。② 1项研究^[28]对比了不同方案治疗急性缺血性脑卒中的短期经济性,结果显示阿加曲班与尤瑞克林联合方案治疗急性缺血性脑卒中的短期经济性优于两药单用方案,为优势方案(ICER=241.23)。若患者意愿支付值高于464.59元,则阿加曲班经济性(ICER=464.59)优于尤瑞克林,反之,则尤瑞克林优于阿加曲班。③ 1项研究^[29]对比了均联用抗血小板+调脂治疗时阿加曲班、尤瑞克林和丁苯酞三者的经济性,结果表明,阿加曲班组的成本最低(3 195.24元)、效果最高(93.19%),具有绝对的经济性优势;联用抗血小板+调脂+阿替普酶时,阿加曲班成本低于丁

苯酞,效果值相对较高,阿加曲班组具有经济性优势(ICER=159 722.76)。

2.5.3 成本-效用分析

1项研究^[28]对比了3种方案治疗急性缺血性脑卒中后的长期经济性,成本-效用分析结果显示,阿加曲班联合尤瑞克林(ICUR=26 777.08)治疗急性缺血性脑卒中的长期经济性优于阿加曲班单用方案(ICUR=77 119.42),为优势方案。

3 讨论

急性缺血性脑卒中以其高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点,受到全球公共卫生保健者的关注^[30],抗凝治疗一直是全球研究的热点问题及棘手挑战。阿加曲班作为一种新型的小分子直接凝血酶抑制剂,通过与凝血酶的催化位点可逆地相互作用抑制凝血,且能有效穿透并抑制凝血酶,可用于急性缺血性脑卒中治疗^[31]。然而,目前关于评估阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中疗效的研究结果存在争议。鉴于此,有必要对阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的有效性、安全性及经济性全面评估,为临床治疗决策提供依据。

研究^[32]表明,阿加曲班通过抑制凝血酶介导的endothelin-1的释放,从而改善微循环、局部缺血症状,还可促进血管内皮恢复,扩张血管,抑制凝血酶介导的血管收缩,进行血管重塑,重建血流通路,减少缺血半暗带,促进神经功能恢复;同时作为抗凝剂,发挥抗凝作用,与其他药物合用增加抗栓效果。本文纳入研究的干预措施也显示,阿加曲班多与常规治疗联用治疗急性缺血性脑卒中。本研究中有有效性分析结果显示,在有效率方面,阿加曲班联合常规治疗或加其他药物(阿替普酶、依达拉奉)均能提高有效率;在NIHSS评分方面,阿加曲班联合其他药物(阿替普酶、依达拉奉)+常规治疗可显著改善患者的NIHSS评分;在CSS评分方面,阿加曲班联合常规治疗+依达拉奉可显著改善患者的CSS评分;在BI评分方面,单用阿加曲班,联合常规治疗以及加其他药物(阿替普酶、依达拉奉)均能改善患者BI评分;在mRS评分方面,阿加曲班加阿替普酶联合常规治疗后效果存在一定分歧,单用阿加曲班可改善患者的mRS评分。整体来看,使用阿加曲班对于急性缺血性脑卒中患者的有效

率、神经功能损害改善的趋势有所提升, 尽管有少部分研究结果与之相悖, 但可能与纳入研究的质量偏低、样本量小和临床异质性大相关, 故得出的结论需谨慎判断。

出血风险是抗凝剂未被推荐用于急性缺血性脑卒中早期治疗的重要原因。阿加曲班可对凝血酶产生催化及诱导, 与凝血酶活性位点可逆性结合, 产生抗凝效用, 并不会增加出血风险^[33]。本研究结果显示, 研究组与对照组相比并没有增加全身性出血、颅内出血风险, 说明阿加曲班能提供较为安全的抗凝作用。研究^[34]表明, 对于超过静脉溶栓时间窗 48 h 内患者应用阿加曲班具有较高的安全性, 可改善患者神经功能及活动能力。有研究^[35-36]建议使用阿加曲班前应先评估患者的出血风险, 用药期间需监测患者的凝血指标, 对于凝血指标波动较大或者出血风险较高的患者, 应重点监测活化部分凝血活酶时间, 预防出血事件的发生。综合来看, 使用阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中并未发现增加出血风险, 安全性较好。

本研究的经济性评估中, 最小成本分析结果显示, 阿加曲班联合依达拉奉临床的效果最好, 但不是最经济的治疗方案。与巴曲酶相比, 未发现阿加曲班治疗具有经济学优势。在成本-效果分析中, 与降纤酶、静脉溶栓及手术相比, 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中并没有明显的经济性优势。而阿加曲班联合尤瑞克林方案治疗急性缺血性脑卒中具有短期的经济性, 若阿加曲班与尤瑞克林单独用药相比, 若患者意愿支付阈值高于 464.59 元, 阿加曲班经济性优于尤瑞克林, 反之则没有经济优势。成本-效用分析结果显示, 单用阿加曲班为绝对劣势方案, 阿加曲班联合尤瑞克林方案治疗急性缺血性脑卒中具有长期的经济性。综合分析, 大部分研究显示阿加曲班与其他方案相比经济性不明显, 但阿加曲班与尤瑞克林联用, 无论长期还是短期治疗均具有一定的经济学优势。

本研究也存在一些局限性: ①对现有已发表的文献进行回顾性定性描述分析, 且纳入文献质量不高, 得出结论具有一定局限性; ②无法排除因国家政策、企业营销、医疗技术进步等因素对成本数据的影响, 从而改变研究结果; ③无法排除检索日期后新发表的研究对本研究结论的影响。建议未来开展多中心、前瞻性、大样本、高

质量的真实世界研究, 验证阿加曲班对急性缺血性脑卒中神经功能预后影响及安全性、经济性, 为临床决策提供高质量的循证医学证据。

综上所述, 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有效性和安全性较好, 患者选择阿加曲班联合常规治疗或联合尤瑞克林具有经济学优势。

参考文献

- 1 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- 2 张福先. 抗凝与出血管理中的争议与共识[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(12): 1328-1331. [Zhang FX. Anticoagulation therapy with management of complication for hemorrhage: controversy and consensus[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 37(12): 1328-1331.] DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.12.04.
- 3 王杰. 阿加曲班对脑梗塞急性期患者血液流变指标及 APTT、PT 的影响[J]. 医学信息, 2022, 35(22): 130-132. [Wang J. The effect of agatroban on hemorheological parameters, APTT, and PT in patients with acute cerebral infarction[J]. Medical Information, 2022, 35(22): 130-132.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.22.030.
- 4 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会, 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(9): 946-953. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.09.012.
- 5 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4. [Tang HL, Men P, Zhai SD. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Journal of Clinical Drug Therapy, 2016, 14(2): 1-4.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001.
- 6 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2 a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- 7 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated

- reporting guidance for health economic evaluations[J]. *BMC Med.* 2022, 20(1): 23. DOI: [10.1186/s12916-021-02204-0](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02204-0).
- 8 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1-7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- 9 蔡培珊, 王俊伟, 陈薇, 等. 阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的系统评价及 GRADE 证据级别评价[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(11): 2318-2328. [Cai PS, Wang JW, Chen W, et al. A systematic review and GRADE evidence level evaluation of the combination of agatroban and alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Drug Evaluation Research*, 2022, 45(11): 2318-2328.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.021](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.021).
- 10 胡寅钦, 程记伟, 孙梦, 等. 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[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(7): 811-820. [Hu YQ, Cheng JW, Sun M, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of agatroban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2022, 47(7): 811-820.] DOI: [10.13406/j.cnki.cyx.003060](https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.003060).
- 11 王若兰, 韩祖成, 袁捷, 等. 阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(20): 70-74. [Wang RL, Han ZC, Yuan J, et al. Meta analysis of the efficacy and safety of intravenous thrombolysis with agatroban combined with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 19(20): 70-74.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7210.2022.20.yycyzx202220017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7210.2022.20.yycyzx202220017).
- 12 孔燕, 赵伟佳, 廖杨平, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的系统评价[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(9): 800-805. [Kong Y, Zhao WJ, Liao YP, et al. Systematic review of agatroban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Journal of Stroke and Neurology*, 2011, 28(9): 800-805.] DOI: [10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2011.09.008](https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2011.09.008).
- 13 曹杰, 张培, 刘晨辰. 阿加曲班联合依达拉奉治疗急性脑梗死疗效的 Meta 分析[J]. *微循环学杂志*, 2018, 28(3): 51-57. [Cao J, Zhang P, Liu CC. Meta analysis of the efficacy of agatroban combined with edaravone in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Journal of Microcirculation*, 2018, 28(3): 51-57.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-1740.2018.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-1740.2018.03.011).
- 14 刘峻峰, 林森, 周红清, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7): 859-866. [Liu JF, Lin S, Zhou HQ, et al. Systematic review of the efficacy and safety of Agatroban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine*, 2014, 14(7): 859-866.] DOI: [10.7507/1672-2531.20140142](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20140142).
- 15 Lv B, Guo FF, Lin JC, et al. Efficacy and safety of argatroban in treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(2): 585-593. DOI: [10.12998/wjcc.v10.i2.585](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i2.585).
- 16 周佳君, 邵森. 阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的 Meta 分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(10): 932-934. [Zhou JJ, Shao S. Meta analysis of agatroban in the treatment of acute progressive cerebral infarction[J]. *Journal of Stroke and Neurological Diseases*, 2014, 31(10): 932-934.] DOI: [CNKI:SUN:ZFSJ.0.2014-10-020](https://doi.org/CNKI:SUN:ZFSJ.0.2014-10-020).
- 17 石岩硕, 曹格溪, 邱学佳, 等. 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[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(8): 990-994. [Shi YS, Cao GX, Qiu XJ, et al. A systematic review of the clinical efficacy and safety of agatroban combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Drug Evaluation and Analysis in Chinese Hospitals*, 2023, 23(8): 990-994.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.021](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.021).
- 18 张东东, 杨进超, 郑俊. 单独静脉输注阿替普酶与联合阿加曲班对急性缺血性脑卒中治疗效果的 Meta 分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2023, 44(12): 1538-1544. [Zhang DD, Yang JC, Zheng J. Meta analysis of the therapeutic effect of intravenous infusion of alteplase alone and combination with agatroban on acute ischemic stroke[J]. *Journal of Wuhan University (Medical Edition)*, 2023, 44(12): 1538-1544.] DOI: [10.14188/j.1671-8852.2023.0357](https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2023.0357).
- 19 庄鸣阳, 李全福, 丁阳阳, 等. 阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *浙江临床医学*, 2021, 23(11): 1654-1657. [Zhuang MY, Li QF, Ding YY, et al. Meta analysis of the efficacy and safety of agatroban combined with alteplase in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Zhejiang Clinical*

- Medicine, 2021, 23(11): 1654–1657.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-7664.2021.11.zjlcyx202111042](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7664.2021.11.zjlcyx202111042).
- 20 慕鸿泽. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效的 Meta 分析 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2014.
- 21 赖锦星, 卢知娟, 谢树华, 等. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效的 Meta 分析 [J]. 医药卫生, 2021(10): 7–9. [Lai JX, Lu ZJ, Xie SH, et al. Meta-analysis of the efficacy of agatroban in the treatment of progressive cerebral infarction[J]. Journal of Medicine and Health, 2021(10): 7–9.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=1000003267231>.
- 22 Al-Salihi MM, Saha R, Ayyad A, et al. Efficacy and safety of argatroban in the management of acute ischemic stroke: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 236: 108097. DOI: [10.1016/j.clineuro.2023.108097](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.108097).
- 23 Chlorogiannis DD, Mavridis T, Adamou A, et al. Argatroban as an add-on to rtPA in acute ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Clin Med, 2024, 13(2): 563. DOI: [10.3390/jcm13020563](https://doi.org/10.3390/jcm13020563).
- 24 吴玉波, 王伟巍, 李岩, 等. 巴曲酶和阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的最小成本分析 [J]. 中国药师, 2011, 14(7): 1025–1026. [Wu YB, Wang WW, Li Y, et al. Minimum cost analysis of batroxobin and agatroban in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Chinese Pharmacologist, 2011, 14(7): 1025–1026.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2011.07.046](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2011.07.046).
- 25 吴玉波, 王伟巍, 李岩, 等. 3 种治疗急性缺血性脑卒中药的最小成本分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(10): 865–866. [Wu YB, Wang WW, Li Y, et al. Minimum cost analysis of three traditional Chinese medicines for the treatment of acute ischemic stroke[J]. Chinese Pharmacy, 2011, 22(10): 865–866.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYA.0.2011-10-003](https://doi.org/CNKI:SUN:ZGYA.0.2011-10-003).
- 26 吴惠金, 杜智敏, 张卓伯, 等. 急性缺血性脑卒中治疗的成本效果评价 [J]. 牡丹江医学院学报, 2010, 31(6): 29–32. [Wu HJ, Du ZM, Zhang ZB, et al. Cost effectiveness evaluation of acute ischemic stroke treatment[J]. Journal of Mudanjiang Medical College, 2010, 31(6): 29–32.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-7550.2010.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-7550.2010.06.010).
- 27 乔媛, 储秋萍. 3 种依达拉奉联合用药方案治疗急性脑梗死的最小成本分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 581–583. [Qiao Y, Chu QP. Minimum cost analysis of three combination therapy regimens of edaravone for the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chinese Pharmacy, 2016, 27(5): 581–583.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.02](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.02).
- 28 杨警因. 不同方案治疗急性缺血性脑卒中的药物经济学评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- 29 井俊凯, 胡晓婷, 时嘉彤, 等. 3 种改善血液循环药物联合基础治疗用于急性脑梗死的网状 Meta 分析及药物经济学评价 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 617–627. [Jing JK, Hu XT, Shi JT, et al. A network meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of three drugs for improving blood circulation combined with basic therapy for acute cerebral infarction[J]. Drug Evaluation Research, 2021, 44(3): 617–627.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.025](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.025).
- 30 王哲义, 孙怿泽, 张媛凤, 等. 丹参类中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中有有效性和安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(2): 217–231. [Wang ZY, Sun YZ, Zhang YF, et al. Efficacy and safety of salvia miltiorrhiza injection classes in treatment of acute ischemic stroke: a network meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2022, 22(2): 217–231.] DOI: [10.7507/1672-2531.202107133](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202107133).
- 31 Peng Z. Efficacy and safety of agatroban in improving the prognosis of ischemic stroke patients[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(9): 5699–5706. DOI: [ISSN:1943-8141/AJTR0149105](https://doi.org/ISSN:1943-8141/AJTR0149105).
- 32 Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(6): 835–844. DOI: [10.1515/cclm-2013-0936](https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0936).
- 33 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2088–2096. [Han CX, Wang N. Research progress on pharmacological effects and clinical applications of agatroban[J]. Drug Evaluation Research, 2021, 44(10): 2088–2096.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.006](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.006).
- 34 郭道骝. 阿加曲班对于超过静脉溶栓时间窗 48 h 内 ACI 患者的效果及安全性 [J]. 航空航天医学杂志, 2023, 34(5): 582–584. [Guo DL. The efficacy and safety of agatroban in ACI patients within 48 hours of intravenous thrombolysis[J]. Journal of Aerospace

- Medicine, 2023, 34(5): 582–584.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1434.2023.05.026](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1434.2023.05.026).
- 35 戴亨纷, 郑彩云, 刘云春, 等. 阿加曲班药物利用评价标准的建立与应用[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2): 121–127. [Dai HF, Zheng CY, Liu YC, et al. Establishment and application of evaluation criteria for drug utilization of agatroban[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(2): 121–127.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312013](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312013).
- 36 王斌霞, 唐莲, 李兰. 1例抗磷脂综合征合并HELLP综合征患者肾脏替代治疗期间的抗凝治疗分析和药
学监护[J]. 中国药师, 2022, 25(6): 1040–1044. [Wang BX, Tang L, Li L. Analysis of anticoagulant therapy and pharmaceutical monitoring during renal replacement therapy in a patient with antiphospholipid syndrome combined with HELLP syndrome[J]. Chinese Pharmacist, 2022, 25(6): 1040–1044.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.019](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.019).

收稿日期: 2023年09月20日 修回日期: 2024年04月07日

本文编辑: 杨燕 周璐敏