

中国人群予以不同剂量阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的Meta-分析

向 晖, 吴文清, 廖 华*

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)药学部, 湖北 黄石 435000

摘要: **目的** 系统评价中国人群分别予以标准剂量(0.9 mg/kg)和低剂量(0.6 mg/kg)阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效和安全性, 为临床提供循证医学证据。**方法** 计算机检索EMbase、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数据库, 收集急性缺血性脑卒中患者分别采用标准剂量和低剂量阿替普酶静脉溶栓的随机对照研究(RCT), 检索时限均为建库—2018年3月, 提取数据后采用RevMan 5.2软件进行Meta-分析。**结果** 共纳入16个RCTs, 1 745例患者。Meta-分析结果显示: 标准剂量组在总有效率($RR=0.95$, $95\%CI=0.92\sim0.99$, $P=0.01$)、降低NIHSS评分($SMD=0.27$, $95\%CI=0.14\sim0.40$, $P<0.001$)、提高预后良好率($RR=0.85$, $95\%CI=0.78\sim0.92$, $P=0.000\ 2$)和降低脑出血率($RR=0.59$, $95\%CI=0.38\sim0.92$, $P=0.02$)方面均优于低剂量组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但是病死率($RR=1.23$, $95\%CI=0.84\sim1.80$, $P=0.28$)差异无统计学意义。**结论** 现有证据表明, 标准剂量阿替普酶静脉溶栓具有更好的临床疗效, 但可能增加溶栓后脑出血的风险, 临床医务人员应予以重点关注。

关键词: 阿替普酶; 急性缺血性脑卒中; 中国人群; 标准剂量; 低剂量; Meta-分析

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2349-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.043

Meta-analysis of different doses of alteplase in treatment of acute ischemic stroke in Chinese population

XIANG Hui, WU Wenqing, LIAO Hua

Department of Pharmacy, Huangshi City Central Hospital of Edong Medical group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of alteplase with standard dose (0.9 mg/kg) and low dose (0.6 mg/kg) in the treatment of acute ischemic stroke in Chinese patients, and provide the evidence-based medical evidence for the clinic. **Methods** Randomized controlled trial (RCT) of standard dose and low dose of alteplase in the treatment of acute ischemic stroke in Chinese patients were searched from PubMed, EMbase, CBM, CNKI, VIP and WanFang Database by computer, data were collected from inception to March 2018. After extracting data, Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** A total of 16 RCTs and 1 745 patients were included. Meta-analysis showed that standard dose group were better than low dose group in improving total efficiency ($RR=0.95$, $95\%CI=0.92-0.99$, $P=0.01$), reducing NIHSS score ($SMD=0.27$, $95\%CI=0.14-0.40$, $P<0.001$), improving the rate of good prognosis ($RR=0.85$, $95\%CI=0.78-0.92$, $P=0.000\ 2$), and reducing the incidence of cerebral hemorrhage ($RR=0.59$, $95\%CI=0.38-0.92$, $P=0.02$), the differences were all statistically significant ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference in mortality rate ($RR=1.23$, $95\%CI=0.84-1.80$, $P=0.28$). **Conclusion** The results of this study shows that, alteplase with standard dose intravenous thrombolysis has better clinical efficacy, but may increase the risk of intracerebral hemorrhage after thrombolysis. Clinical medical personnel should pay attention to it.

Key words: alteplase; acute ischemic stroke; China population; standard dose; low dose; Meta-analysis

急性缺血性脑卒中也称急性脑梗死, 具有发病率、致残率和病死率均高的特点, 早期静脉溶栓是目前治疗结局最有效的药物治疗手段。《中国急性

缺血性脑卒中诊治指南2014》中推荐对缺血性脑卒中发病3 h和3~4.5 h的患者, 应根据适应症和禁忌症, 尽快选择阿替普酶用于静脉溶栓, 但未明确用

收稿日期: 2018-06-10

第一作者: 向 晖, 副主任药师, 研究方向为临床药学、循证药学。Tel: 13197024563 E-mail: 35174426@qq.com

*通信作者: 廖 华, 副主任药师, 研究方向为临床药学、循证药学。Tel: 13597674085 E-mail: 178536802@qq.com

药剂量^[1]。美国及欧洲缺血性脑卒中的治疗指南均推荐阿替普酶静脉溶栓标准治疗剂量为0.9 mg/kg, 最大剂量不超过90 mg^[2]。日本缺血性脑卒中治疗指南推荐阿替普酶静脉溶栓治疗剂量为0.6 mg/kg, 最大剂量不超过60 mg^[3]。中国人群体质与日本人相似, 且大剂量使用阿替普酶存在脑出血的风险, 因此阿替普酶两种治疗剂量(0.9、0.6 mg/kg)在国内医疗机构中同时存在。目前国内尚无循证医学证据表明适用于中国人群的阿替普酶用药剂量, 因此适合中国人群的阿替普酶治疗剂量一直存在争议。王自然等^[4]报道, 低剂量(0.6 mg/kg)溶栓疗效与标准剂量(0.9 mg/kg)比较差异无统计学意义, 且具有降低脑出血风险和经济学优势。而廖晓凌等^[5]报道, 标准剂量(0.9 mg/kg)较低剂量(0.6 mg/kg)静脉溶栓具有更好的临床疗效, 且不增加脑出血风险。本研究采用Meta-分析法, 对急性缺血性脑卒中的中国患者采用阿替普酶两种治疗剂量静脉溶栓的临床疗效和安全性进行系统评价, 为阿替普酶临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照研究, 语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 确诊为急性缺血性脑卒中的中国患者^[1]。

1.1.3 干预措施 阿替普酶静脉溶栓时间均 ≤ 4.5 h, 标准剂量组予以0.9 mg/kg阿替普酶静脉溶栓治疗, 最大剂量为90 mg, 溶栓时间在60 min内; 低剂量组予以0.6 mg/kg阿替普酶静脉溶栓治疗, 最大剂量为60 mg, 溶栓时间在60 min内。溶栓治疗24~36 h后复查头颅CT, 排除颅内出血后予以阿司匹林肠溶片(100 mg/d, 1次/d, 口服), 持续时间90 d。两组患者在溶栓前的年龄、性别、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS, 判断卒中的严重程度)、基础血糖和血压水平、肾功能、心血管疾病等均无显著性差异, 具有可比性。

1.1.4 结局指标 近期疗效(总有效率、NIHSS评分), 远期疗效(预后良好率、病死率), 安全性(脑出血率)。根据NIHSS评分减少程度, 总有效率分为基本治愈、显效、有效和无效, 总有效率=(基本治愈+显效+有效)/总例数。预后良好率采用改良Rankin评分量表(mRS), 以溶栓后90 d的mRS评分反映较长期的临床结局, 预后良好定义为mRS 0~2分^[6]。病死率指在随访的90 d内, 因急性脑出血等

导致病情恶化死亡的患者占采用该剂量阿替普酶静脉溶栓所有患者的比例。

1.2 文献排除标准

研究对象为动物实验或临床理论研究, 临床诊断不明确, 无有效数据提取, 两组基础干预措施不一致, 重复发表或综述等。

1.3 文献检索方法

计算机检索EMbase、PubMed、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CMB)、维普数据库(VIP)和万方数据库。中文检索词为阿替普酶、急性缺血性脑卒中、急性脑梗死、不同剂量、中国人群、随机对照研究(RCT)等。英文检索词为alteplase, acute ischemic stroke, acute cerebral infarction, different doses, Chinese patients, randomized controlled trail等。检索时间从建库—2018年3月。

1.4 质量评价

由2名研究者对检索的文献按照预先设计好的纳入与排除标准独立筛选, 在剔除重复文献和不符合纳入标准的文献后, 对剩下的文献进一步阅读全文, 如遇分歧, 通过讨论或交由第三位研究者裁决。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0针对RCT的偏倚风险评估工具^[7], 按照“随机方法、分配隐藏、盲法、失访或退出、数据完整性和选择性报告”对纳入随机对照研究的偏倚风险进行评价。文献质量评估分为3个等级。A级: 所有质量评价内容均满足, 发生偏移的可能性较小; B级: 部分满足上述评价内容, 发生偏移的可能性为中等; C级: 完全不满足上述评价标准, 发生偏移的可能性很高。

1.5 数据提取

由2名研究者对纳入研究文献的数据进行独立提取, 确保收集资料的完整性和一致性, 如遇分歧, 通过讨论或交由第三位研究者裁决。采用自制Excel提取表提取资料, 包括: (1) 纳入研究的一般资料, 包括第一作者、发表时间、样本量等; (2) 纳入患者的基本情况包括年龄、性别、发病时间等; (3) 阿替普酶用法用量及抗血小板药物的选择和给药剂量; (4) 偏倚风险评价的关键要素; (5) 结局指标和结果测量数据。

1.6 统计学方法

采用RevMan 5.2软件进行Meta-分析。计数资料用比值比(RR)为合并统计量, 计量资料采用标准化均数差(SMD)为合并统计量, 各效应量均给出其点估计值和95%可信区间(95%CI)。采用 χ^2 检验分

析各研究结果间的异质性,当 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行Meta-分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta-分析;若数据无法合并则行描述性分析。对纳入研究数 >10 个的结局指标采用漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究基本特征

检索出相关文献138篇,剔除重复发表的、阅读

摘要及全文,共筛选出16篇RCTs,纳入1745例患者,其中低剂量组900例,标准剂量组845例。文献质量评价8篇为B级^[3,8,13,15,17,18,20,22],其余均为C级,纳入文献特征见表1。

2.2 近期临床疗效

2.2.1 总有效率 纳入研究中有11篇^[8-10,12,14-18,20-21]

报道了临床总有效率,其中低剂量组487例患者,有效436例,总有效率为89.53%;标准剂量组467例患

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic information of included literature population

纳入研究	低剂量组			标准剂量组			观察时间/d	结局指标
	n/例	平均年龄/岁	性别(男/女)	n/例	平均年龄/岁	性别(男/女)		
王自然 ^[3]	90	61.2±10.7	55/35	40	63.5±12.4	26/14	7	②③④⑤
侯胜利 ^[8]	50	66.7±4.1	36/34	50	66.7±3.9	37/13	3	①②
吕莹 ^[9]	13	65.2±10.4	8/5	12	65.5±10.3	7/5	3	①②
吴辉丽 ^[10]	50	48±4	27/23	50	50±5	26/24	3	①③④
周生奎 ^[11]	140	65.2±12.3	89/51	143	65.7±11.2	90/53	3	③④⑤
应健智 ^[12]	60	60.4±9.2	43/17	60	59.3±8.9	35/25	3	①②③④⑤
张生 ^[13]	60	62.8±12.8	39/21	57	60.1±11.1	33/22	7	③④⑤
张锦丽 ^[14]	23	48.3±5.6	12/11	23	50.1±6.8	10/13	3	①②
曲颖 ^[15]	50	48.7±9.3	32/18	50	48.2±9.3	31/19	3	①②③
曹铭华 ^[16]	50	—	—	30	—	—	14	①②③④⑤
李广仁 ^[17]	60	63.8±14.9	32/28	60	62.9±15.6	36/24	3	①②③④⑤
牛向平 ^[18]	50	31~75	26/24	50	29~71	30/20	3	①②③④
王英 ^[19]	91	64.3±5.6	63/28	93	61.2±7.7	57/36	3	③④⑤
苏航 ^[20]	41	61.0±10.1	22/19	41	60.5±9.5	20/21	14	①②
蓝志龙 ^[21]	40	63.6±4.6	23/17	41	63.5±4.7	23/18	7	①②③④⑤
邓可 ^[22]	32	65.1±10.1	16/16	45	65.6±9.0	32/13	1	④⑤

①-总有效率,②-NIHSS评分,③-预后良好率,④-病死率,⑤-脑出血率,—未提及

①-total efficiency,②-NIHSS score,③-good prognosis rate,④-mortality rate,⑤-cerebral hemorrhage,—not noted

者,有效439例,总有效率为94.00%。各研究间无异质性($P=0.93$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图1)。结果显示两组总有效率比较差异有统计学意义($RR=0.95$, $95\%CI=0.92\sim0.99$, $P=0.01$)。

2.2.2 NIHSS评分 纳入研究中有11篇^[3,8-9,12,14-18,20-21]

报道了溶栓前后NIHSS评分变化情况,各研究间无异质性($P=0.29$, $I^2=16\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图2)。结果显示标准剂量组溶栓后NIHSS评分减少值大于低剂量组,差异有统计学意义($SMD=0.27$, $95\%CI=0.14\sim0.40$, $P<0.001$)。

2.3 远期临床疗效

2.3.1 预后良好率 纳入研究中有11篇^[3,10-13,15-19,21]

报道了随访90d后预后良好率的情况。低剂量组

纳入741例患者,407例预后良好,预后良好率为54.92%;标准剂量组纳入673例患者,437例预后良好,预后良好率为64.93%。各研究间无异质性($P=0.09$, $I^2=39\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图3)。结果显示两组预后良好率比较差异有统计学意义($RR=0.85$, $95\%CI=0.78\sim0.92$, $P=0.0002$)。

2.3.2 病死率 纳入研究中有10篇^[3,11-13,16-19,21-22]

报道了病死率的情况。低剂量组纳入673例患者,病死56例,病死率为8.32%;标准剂量组纳入618例患者,病死45例,病死率为7.28%。各研究间无异质性($P=0.94$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图4)。结果显示两组病死率比较差异无统计学意义($RR=1.23$, $95\%CI=0.84\sim1.80$, $P=0.28$)。

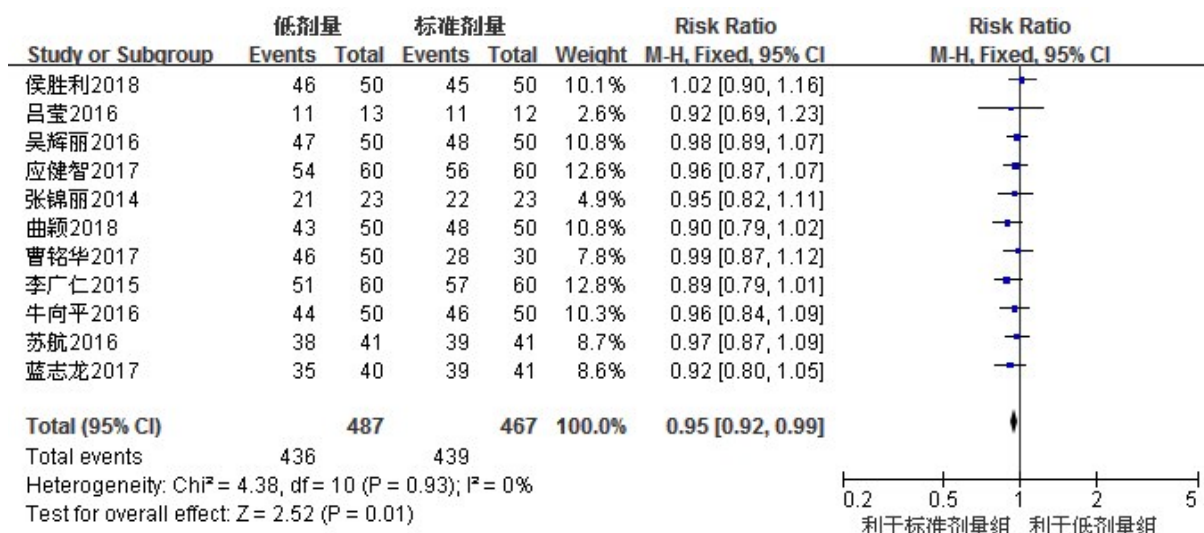


图1 总有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of total efficiency

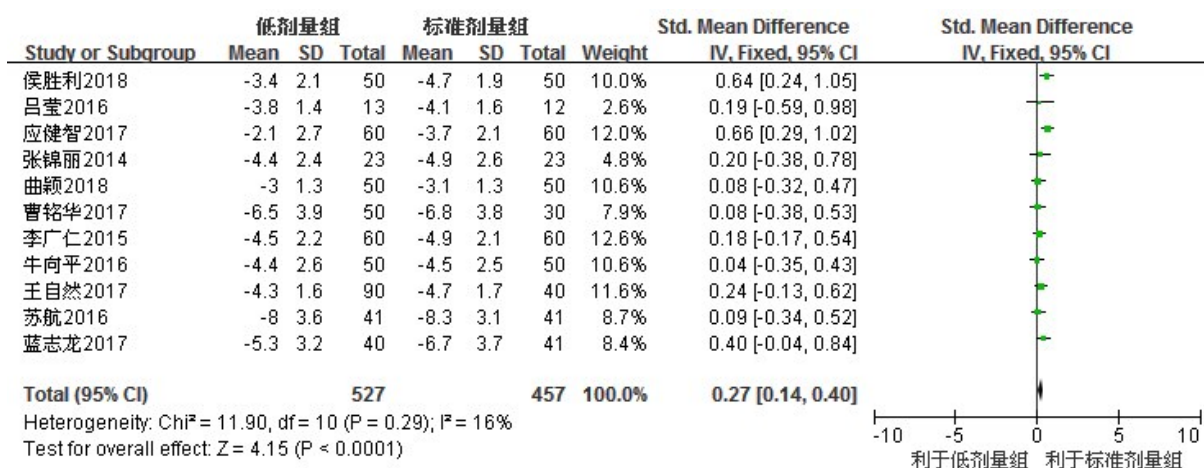


图2 NIHSS评分的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS scores

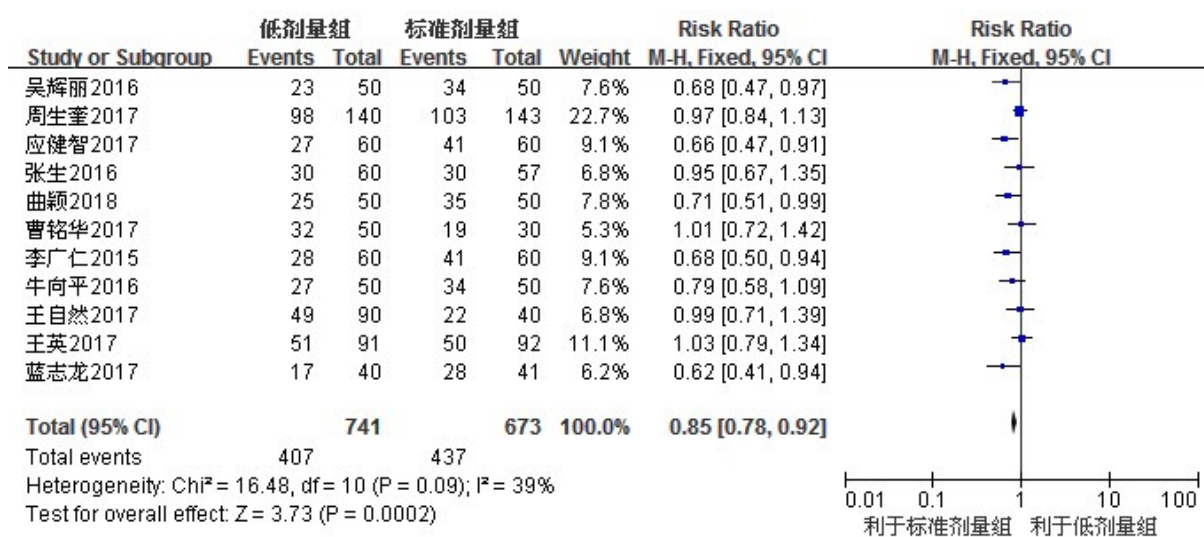


图3 预后良好率的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of good prognosis

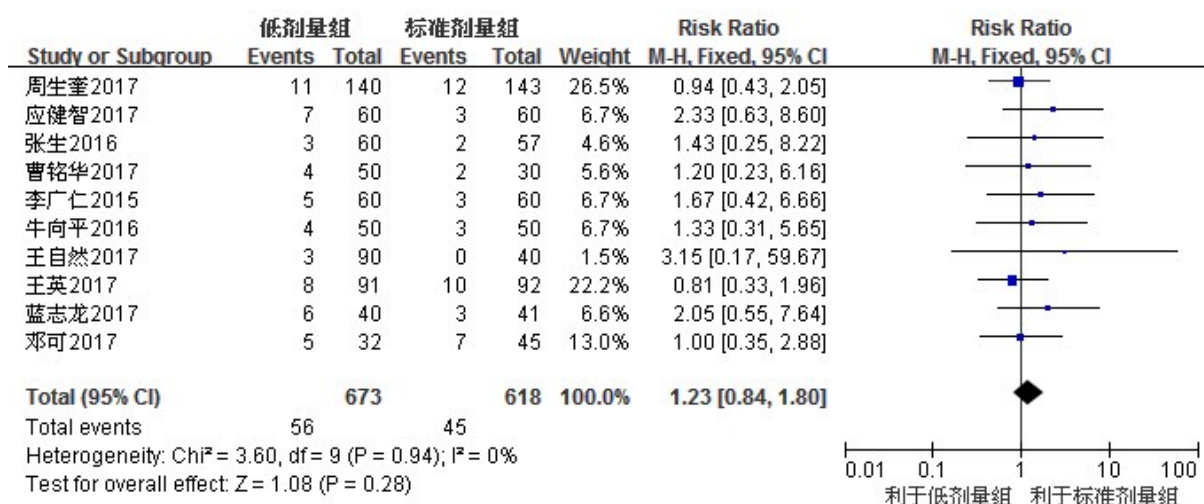


图4 病死率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of mortality rate

2.4 脑出血率

纳入的16个研究中有9篇^[3,11-13,16-17,19,21-22]报道了溶栓后脑出血率情况。其中阿替普酶低剂量组纳入623例患者,出血31例,脑出血率为4.98%;标准剂量组纳入568例患者,出血45例,脑出血率

为7.92%。各研究间无异质性($P=0.71$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta-分析(图5)。结果显示两组脑出血率比较,差异有统计学意义($RR=0.59$, $95\%CI=0.38\sim0.92$, $P=0.02$)。

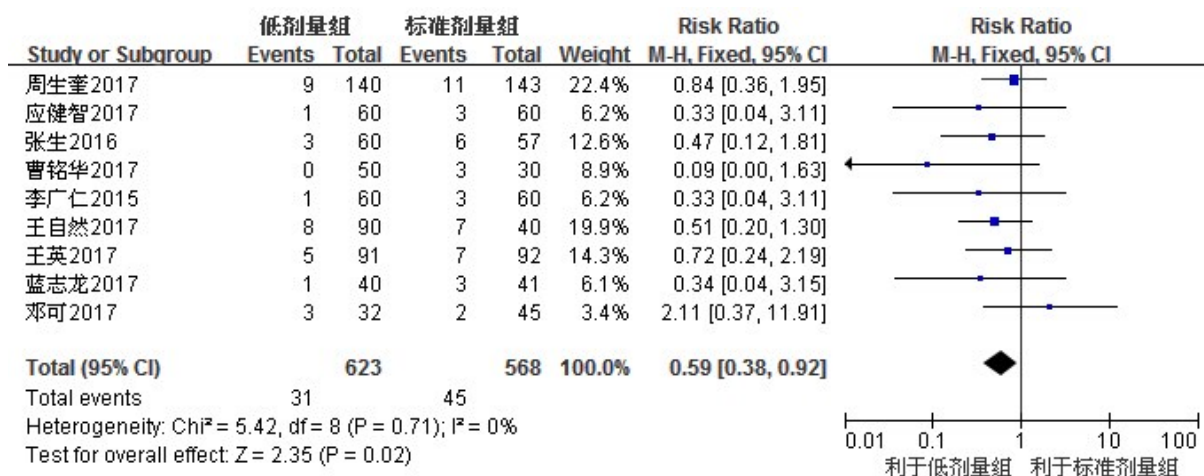


图5 脑出血率的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of cerebral hemorrhage

2.5 发表偏移性分析

对总有效率、NIHSS评分和预后良好率3个评价指标绘制倒漏斗图,见图6、图7和图8。结果显示所有漏斗图基本对称,大部分数据点均匀分布于倒漏斗图的上部,提示发表偏移的可能性很低。

3 讨论

3.1 两种治疗剂量阿替普酶静脉溶栓的临床疗效

丘红燕等^[23]报道,中国人群使用非标准剂量(0.521~0.833 mg/kg)阿替普酶静脉溶栓疗效与标准剂量(0.9 mg/kg)具有相同的疗效和安全性,最

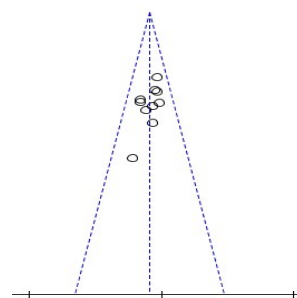


图6 总有效率的倒漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of total efficiency

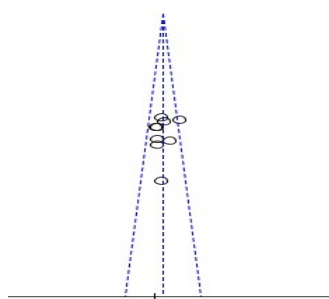


图7 NIHSS评分的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel of NIHSS score

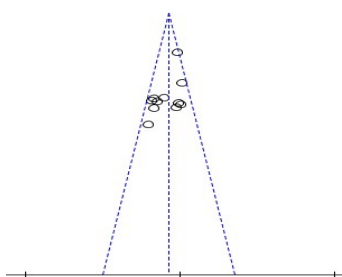


图8 预后良好率的倒漏斗图

Fig. 8 Inverted funnel of good prognosis

佳剂量范围为0.6~0.9 mg/kg。本研究结果显示,中国人群使用标准剂量阿替普酶静脉溶栓的总有效率和远期预后良好率均大于低剂量组(0.6 mg/kg),说明标准剂量的临床疗效优于低剂量。

NIHSS评分是目前国际应用广泛的一种评估脑卒中严重程度的方法,也是评估静脉溶栓疗效和脑出血风险的重要指标^[24],Rankin评分量表(mRS)是国内外脑卒中预后评价主要标准,具有较好的可靠性和真实性。本研究中,标准剂量组和低剂量组患者在溶栓前的NIHSS评分和mRS评分差异均无统计学意义,但是溶栓后标准剂量组的NIHSS评分和随访90 d后mRS评分减少值均显著大于低剂量组,提示相对于低剂量,标准剂量在促进患者神经功能受损早期恢复、改善预后,提高患者生活质量方面更具有优势。

病死率或致残率是急性缺血性脑卒中主要后遗症,近年研究显示我国急性脑梗死住院患者发病后1个月病死率为3.3%~5.2%,3个月病死率为9%~9.6%,死亡或残疾率为34.5%~37.1%,1年病死率11.4%~15.4%,死亡/残疾率为33.4%~44.6%^[1]。本研究显示,标准剂量组患者3个月时的病死率为6.63%,低剂量组为7.96%,尽管标准剂量组的病死率小于低剂量组,但差异无统计学意义($P>0.05$),这是因为病死率除与阿替普酶用药剂量相关,还与溶栓前较高的NIHSS评分、早期升高的体

温和较低的血氧饱和度、溶栓前血糖和血压水平、早期溶栓时间等因素相关^[25-26]。

3.2 两种治疗剂量阿替普酶静脉溶栓的安全性

静脉溶栓后出血是阿替普酶治疗的急性缺血性脑卒中常见并发症之一,其中以脑出血最为严重。有文献报道,没有接受抗栓或溶栓治疗的脑梗死患者,其自然出血的转化率可达15%~43%,但采用阿替普酶溶栓治疗后,患者出血的风险增加1.5~3倍^[27]。静脉溶栓后脑出血是脑卒中患者预后差的主要影响因素,也是病死或致残的主要原因,其病死率波动在50%~80%,严重残疾或死亡的发生率高达90%^[28]。本研究结果显示,标准剂量组患者脑出血发生率高于低剂量组,差异有统计学意义($P<0.01$),提示标准剂量可能增加溶栓后脑出血的风险。武国君等^[29]报道标准剂量阿替普酶静脉溶栓后皮下瘀斑、牙龈出血、消化道出血、颅内出血的发生率和出血时间均高于低剂量。

3.3 本研究的局限性

本研究总体样本量较小,纳入的随机对照研究均为国内已发表的文献,缺乏国外的原始文献,可能会使结果出现一定程度的偏倚;纳入的大部分研究未阐明具体的随机分组方法,也未提到是否采用盲法,会导致选择性偏倚和实施偏倚;所有文献中均描述用药后脑出血的发生例数,未对其他部位出血及其他不良反应进行定量报道,因此本研究未对其他用药不良反应进行系统评价。因此,还需要大样本、随机、对照的临床研究进一步验证。

综上,相对于低剂量(0.6 mg/kg),标准剂量(0.9 mg/kg)阿替普酶静脉溶栓具有更好的临床疗效,但可能增加溶栓后脑出血的风险。静脉溶栓后出血是由多种原因造成的,目前有证据的危险因素除阿替普酶用药剂量外,还包括患者高龄、卒中严重程度(NIHSS评分)、基线血糖较高、高血压、充血性心衰、肾功能不全、缺血性心脏疾病、房颤、抗血小板药物的使用等^[30],因此在临床实践中,遇到合并多种静脉溶栓后出血风险的高危患者,建议选择低剂量(0.6 mg/kg)阿替普酶,对于溶栓效果不佳的患者,可逐渐的增加给药剂量,但最大剂量不宜超过0.9 mg/kg,同时还应做好临床监护工作和提前准备急救措施,以提高用药安全。

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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-253.

- [2] Adams H, Adams R, Del Z G, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association / American stroke Association [J]. Stroke, 2005, 36(4): 916-923.
- [3] Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6mg / kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial [J]. Stroke, 2006, 37(7): 1810-1815.
- [4] 王自然, 郑梅, 赵广建, 等. 阿替普酶注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(5): 391-394.
- [5] 廖晓凌, 王伊龙, 潘岳松, 等. 急性缺血性卒中不同剂量阿替普酶静脉溶栓疗效比较 [J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(7): 551-556.
- [6] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.
- [7] The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-20)[2018-03-04]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [8] 侯胜利. 不同剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效比较 [J]. 临床医学, 2018, 38(2): 99-101.
- [9] 吕莹. 阿替普酶规范剂量静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的效果 [J]. 北方药学, 2016, 13(2): 96-97.
- [10] 吴辉丽. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中 100 例临床观察 [J]. 实用医技杂志, 2016, 23(12): 1338-1339.
- [11] 周生奎, 刘雷婧, 刘薇薇, 等. 急性脑梗死不同剂量阿替普酶静脉溶栓安全性分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2017, 11(17): 2163-2166.
- [12] 应健智, 牟雄能, 肖雨. 不同剂量阿替普酶静脉溶栓治疗对急性缺血性卒中患者神经功能的改善作用 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(17): 2655-2659.
- [13] 张生, 张秋莲, 甄志刚, 等. 基层医院阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中 117 例疗效分析 [J]. 中华老年心血管病杂志, 2016, 18(11): 1186-1190.
- [14] 张锦丽, 闫敏, 王璐琰. 不同剂量阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死效果评价 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11): 79-83.
- [15] 曲颖, 慈淑华. 不同剂量阿替普酶在急性缺血性卒中静脉溶栓中的疗效比较 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(7): 110-111.
- [16] 曹铭华, 江顺福, 吴明超, 等. 低剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(1): 16-18.
- [17] 李广仁, 韩靖, 臧汉青, 等. 不同剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效比较 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(11): 24-26.
- [18] 牛向平, 张素红, 吴桂红. 不同剂量阿替普酶在急性缺血性卒中静脉溶栓中的疗效对比 [J]. 血栓与止血学, 2016, 22(5): 559-560.
- [19] 王英. 不同剂量阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性 [J]. 精神疾病与精神卫生, 2017, 17(4): 269-272.
- [20] 苏航, 康晓刚, 何剑波. 不同剂量阿替普酶联合瑞舒伐他汀治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性比较 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(5): 810-813.
- [21] 蓝志龙. 不同剂量阿替普酶在急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗中的应用效果 [J]. 临床合理用药, 2017, 10(1): 12-14.
- [22] 邓可, 吴晓球, 张咏. 不同剂量瑞替普酶治疗急性脑梗死的研究 [J]. 临床荟萃, 2017, 32(10): 841-843.
- [23] 丘红燕, 彭伟彬, 胡俊, 等. 非标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(8): 725-729.
- [24] 黄小钦, 贾建平, 马青峰, 等. NIHSS 评分结合 CT 血管成像对超早期急性缺血性脑卒中临床预后的预测价值 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(2): 109-112.
- [25] 林念童. 急性缺血性脑卒中阿替普酶溶栓预后影响因素临床研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [26] 郭强, 李会琪. 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性脑卒中预后影响因素分析 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(7): 749-751.
- [27] 常红, 许亚红, 陈琳. 缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓出血并发症的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(4): 459-462.
- [28] Tanne D, Kasner S E, Demchuk A M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the multicenter It-PA stroke survey [J]. Circulation, 2002, 105(14): 1679-1685.
- [29] 武国君, 王晋朝, 孔令军, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(26): 3711-3713.
- [30] Yanghi S, Willey J Z, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [J]. Stroke, 2017, 48: e343-e361.