

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.12.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1320.013\(2024-03-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1320.013(2024-03-05))

急性脑梗死动脉溶栓治疗的进展与展望*

王康萌,赵振强,赵博,李威[△]

(海南医学院第一附属医院神经内科,海口 570100)

[摘要] 急性脑梗死(ACI)是目前全球人口致残的首要原因,也是我国居民致死、致残的主要病因,脑血管的成功再通是获得良好预后的关键。目前,溶栓治疗是挽救缺血半暗带,治疗 ACI 的主要措施;尽管目前静脉溶栓(IAT)仍是临床医师的首选治疗方案,然而经过长期的研究与临床实践,人们已经广泛认识到,动脉溶栓(IVT)相比静脉溶栓能明显提高血管内药物浓度,提高血管再通率,扩大溶栓时间窗,且安全可靠;随着医疗设备及溶栓药物的发展进步,动脉溶栓仍有较大的发展空间。该文就动脉溶栓的操作方式、溶栓治疗进展和对前景的展望进行综述。

[关键词] 急性脑梗死;动脉溶栓;介入治疗;阿替普酶;数字减影血管造影;综述

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)11-1883-06

Progress and prospect of intra-arterial thrombolytic therapy for acute cerebral infarction*

WANG Kangmeng, ZHAO Zhenqiang, ZHAO Bo, LI Wei[△]

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Hainan Medical
University, Haikou, Hainan 570100, China)

[Abstract] Acute cerebral infarction (ACI) is now a major cause of disability worldwide, and also the leading pathogenesis of causing death and causing disability among the residents in our country. Successful recanalization of cerebral vessels is the key to achieve good prognosis. At present, the thrombolytic treatment is the main measure for rescuing the ischemic penumbra and treating the patients with ACI. Although intravenous thrombolysis (IAT) is still the preferred treatment for clinicians. However after long-term research and clinical practice, it has been widely recognized that compared with intravenous thrombolysis (IVT), IAT can significantly increase the concentration of intravascular drugs, increase the vascular revascularization rate, expand the thrombolytic time window, moreover which is safe and reliable. With the development and progress of medical equipment and thrombolytic drugs, IAT still has great space for development. This paper reviews the operation mode of IAT, thrombolytic treatment progress and its future prospects

[Key words] acute cerebral infarction; intra-arterial thrombolytic; interventional therapy; alteplase; digital subtraction angiography; review

受城市化、老龄化的影响,中国急性脑梗死的发病率逐年升高,现已成为居民致死、致残的首要病因,其发病率高达 145/10 万人^[1],给我国医疗保健系统及患者家庭带来了沉重的负担^[2]。挽救缺血半暗带,实现再灌注是治疗的关键,在 4.5 h 或 6 h 的溶栓时间窗内予以静脉溶栓(IAT)治疗是目前急性脑梗死(ACI)患者实现血流再通的首选措施。尽管临床上多数患者溶栓治疗预后良好^[3-6],但受制于溶栓时间窗、医患沟通效率等因素的影响,目前中国于 4.5 h 溶栓时间窗内接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者不足

30%,且存在出血、再灌注损伤、血管再闭塞等不良预后^[7-8]。而在数字减影血管造影(DSA)技术的引导下,通过导管将溶栓药物直接注入脑血管局部,在动脉内溶栓,不仅能极大提高血管内药物的浓度,获得良好疗效,还能配合机械取栓等血管内治疗手段使患者更多获益^[9]。本文就动脉溶栓的操作、临床表现、动脉溶栓用药和对前景的展望进行综述。

1 动脉溶栓(IVT)的操作方式

目前动脉溶栓的操作方式以介入手术为主;介入医师首先在 DSA 引导下,向局部麻醉的患者脑血管

内灌注造影剂进行显影,观察血流及血管分布情况,随后置入导管或微导管到血栓附近或直接接触血栓,注入药物进行溶栓^[10]。该操作方式具有血管内药物浓度高、用药剂量低、再通率高、溶栓时间窗长、对人体影响小等优势^[10-12]。这种方式也有一定的缺陷,例如,由于介入治疗的术前准备、医患沟通繁琐,手术耗时较长等原因,易贻误治疗时机影响患者预后;并且开展动脉溶栓需要昂贵的设备和有足够熟练度且技术水平高的介入医师,这些要求无疑加重了患者家庭的经济负担,使得动脉溶栓治疗无法广泛展开。这就需要通过优化从急诊至手术间的管理流程,使患者更快接受治疗;同时对动脉溶栓的成本效益进行研究,设法降低治疗价格,减轻患者家庭和社会的经济负担。

2 动脉溶栓的用药

2.1 第一代溶栓药物

第一代溶栓药物主要以链激酶(streptokinase)和尿激酶(urokinase)为主,它们不具备纤维特异性,相较于第二代、第三代溶栓药物,更易引起全身纤溶状态,且溶栓所需时间更长,血管再通效率低下,现在临床已较少使用^[13]。其中链激酶相比尿激酶更易引起出血等不良反应。

SHANG 等^[14]选择了非大血管闭塞的急性脑梗死患者作为研究对象,试验组采用尿激酶动脉溶栓治疗,而对照组仅行全脑 DSA 检查;试验组预后及神经功能恢复均优于对照组,且两组出血风险没有明显差异。马瑞等^[15]的一项随机对照研究结果表明,使用尿激酶动脉溶栓疗效明显优于静脉溶栓,且不会增加出血风险。于海燕等^[16]的研究同样证明了尿激酶动脉溶栓的治疗效果优于静脉溶栓,且安全性不低于静脉溶栓。由上述研究可见,尿激酶动脉溶栓的疗效明显优于静脉用药,且不会增加出血等风险。

高俊杰等^[17]的研究发现,急性大血管闭塞的患者动脉溶栓、动静脉联合溶栓后机械取栓与静脉溶栓相比,不增加出血和死亡风险,且动静脉联合溶栓后机械取栓更加有效。KAESMACHER 等^[18]的一项研究纳入大血管内行机械取栓后再通失败的急性脑梗死患者,试验组予以尿激酶动脉溶栓作为补救措施,对照组则予以术后常规治疗;该试验发现,动脉注入尿激酶能明显改善造影后的血流再灌注情况,尽管两组患者预后并无明显差异,但尿激酶动脉溶栓不会增加相关风险。使用尿激酶动脉溶栓疗效明显优于静脉溶栓,但仍缺乏患者长期功能结局和生活质量的相关资料。

2.2 第二代溶栓药物

第二代溶栓药物相较于第一代溶栓药,对纤维蛋白具有选择性,从而消除了发生全身纤溶状态的弊

端;在大剂量使用时,仍可引起轻、中度的纤维蛋白及纤溶酶原降低^[13]。临床应用较多的第二代溶栓药物为重组组织型纤溶酶原激活剂,即阿替普酶。自从 1996 年美国首次批准阿替普酶用于治疗急性脑梗死以来,经多年研究及临床实践,其疗效和安全性已经被证实^[19-21],现已成为多国诊疗指南中静脉溶栓的首选方案。阿替普酶虽然有良好的溶栓效果,但由于 3.0~4.5 h 溶栓时间窗的限制,受益患者相对有限,而通过动脉注射,也许能在提升疗效的同时拓宽溶栓时间窗,使患者获得较好的疗效及远期预后。

范丹丹^[22]和贺大权等^[23]的研究可见,急性脑梗死 6 h 内的患者用阿替普酶动脉溶栓与静脉溶栓相比较,患者术后神经功能恢复和血管再通率接近,且均可提高预后。WARDLAW 等^[24]的一项 meta 分析纳入 20 余项研究,比较阿替普酶不同给药途径的疗效,结果提示动脉溶栓与静脉溶栓疗效相当,且出血风险也无明显差异;故无法证明 6 h 内接受阿替普酶动脉溶栓比静脉溶栓疗效更好。

王慧杰等^[25]的一项临床研究,对不同时间窗的急性脑梗死患者应用阿替普酶动脉溶栓的疗效及 1 个月内的预后进行分析,结果表明,6 h 内行动脉溶栓的患者与 6~9 h 内行动脉溶栓的患者疗效及预后并无明显差异;因此,对于部分无明显出血倾向的脑梗死发生 9 h 内的患者,通过动脉导管或微导管注射阿替普酶,可能同样是安全有效的治疗方案。

总之,动脉注射阿替普酶溶栓与静脉溶栓相比,同样能获得良好的疗效及预后,且不会增加出血等相关风险。相较于静脉溶栓 4.5 h 的时间窗,动脉溶栓 6 h 时间窗更宽裕,能使更多患者获益;今后能否继续扩大溶栓时间窗,值得进行更多大样本量的随机对照试验验证其可能性。

2.3 第三代溶栓药物

鉴于第一、第二代溶栓药物存在一定不足,利用基因工程技术研制出了第三代溶栓药物,以瑞替普酶为代表,随后研制了替奈普酶、去氨普酶等药物,目前已在临床上得到了不同程度的应用,并相继开展了有关的研究,第三代溶栓药物具有更快的溶栓效率、更高的再通率、较少的副作用,以及更长的半衰期^[26]。

2.3.1 瑞替普酶

瑞替普酶是阿替普酶经过结构修饰后产生的突变体,因其无阿替普酶的末端结构域,和纤维蛋白的结合减少,有更强的穿透性,能明显提高体内的纤溶活性^[27];较长的半衰期(15~18 min)也使得临床医师根据患者情况增加剂量更为方便,且动脉溶栓对于患者血管内直接注入药物,能更好地发挥其功效。

QURESHI 等^[28]经导管向患者脑血管内注射瑞替普酶溶栓,获得了较高的再通率;但该研究仅对处

理后的短期疗效进行分析,对于患者后续的神经功能恢复程度并未进行随访。SHEN 等^[29]的一项回顾性研究对比了急性脑梗死患者使用瑞替普酶与阿替普酶动脉溶栓的疗效及不良反应,结果表明两者治疗效果并无明显差异,且无出血相关并发症,该研究证明了瑞替普酶动脉溶栓安全且有效。

由此说明,瑞替普酶用于动脉溶栓治疗是可行的,能获得良好的疗效,且较少发生出血转化;但是目前尚缺乏证据较为明确的临床试验,证明它比第一代、第二代溶栓药物具有更好的动脉溶栓效果,且瑞替普酶较高的价格也限制了其在临床的普及。

2.3.2 替奈普酶

替奈普酶是通过重组 DNA 技术从中国仓鼠卵巢细胞中产生的野生型组织型纤溶酶原激活剂(t-PA),其替换了 t-PA 上 3 个位点的氨基酸,具有比阿替普酶更高的纤维蛋白特异性,更强的纤溶效能^[30],和其他第三代溶栓药物相同,其半衰期也比第二代溶栓药物长,单次注射即可实现溶栓。

GEORGIADIS 等^[31]的研究纳入了三家医疗中心的急性脑梗死患者,对比了替奈普酶和阿替普酶或瑞替普酶动脉溶栓的疗效及预后,结果显示,患者均能获得良好的疗效及 30 d 预后,但两组的再通率、30 d 的神经功能恢复及相关风险指标并无明显差异。与之相对应,静脉溶栓使用瑞替普酶是否优于阿替普酶,不同研究结果也存在差异^[32-33];故替奈普酶的疗效仍需进一步的研究来论证,中国脑卒中诊疗指南也仅考虑非大血管闭塞的患者使用^[3]。

王艳艳^[34]对替奈普酶动脉和静脉溶栓疗效及预后进行比较分析,发现两组神经功能均能改善,再通率和预后也无明显差异。刘杰等^[35]的一项研究结果显示,替奈普酶动脉和静脉溶栓 30 d 获得良好预后的比例无明显差异,且均不会增加出血、死亡等风险。

以上述研究可见,静脉应用替奈普酶仍是当前最佳选择,动脉溶栓或许可作为超溶栓时间窗治疗使部分患者获益。故临床上应用替奈普酶动脉溶栓还需慎重考虑,但作为诊疗指南唯一推荐的第三代溶栓药物^[3],其具有较大潜力,值得开展更多高质量临床研究,以验证安全性和有效性。

2.3.3 去氨普酶

去氨普酶是从吸血蝙蝠唾液中提取的纤溶酶原激活剂,吸血蝙蝠是哺乳类动物,以吸血为生,其唾液中的纤溶酶原激活剂是自然选择的结果,作用于人体能更好地溶解血栓,并且无神经毒性^[36]。

ETSURO 等^[37]的一项随机对照试验证实,去氨普酶作用于脑梗死 3~9 h 内的患者,同样具有良好的安全性和耐受性。尽管目前仍缺乏去氨普酶动脉溶栓的相关研究,但其较为宽泛的溶栓时间窗,或许能

使更多卒中患者受益。

目前第三代溶栓药物应用于动脉溶栓,其疗效及预后与第二代溶栓药物阿替普酶并无明显差异。并且动脉溶栓血管内低剂量用药,无法发挥其半衰期长,能增大药物剂量的优势;其次因为价格不菲,患者不易接受;相比阿替普酶静脉溶栓的 4.5 h 溶栓时间窗限制,第三代溶栓药物应用于静脉溶栓更能体现溶栓时间窗长和高剂量用药的优势;对于其动脉溶栓的应用,还需更多多中心、随机对照试验进行验证。

3 动静脉联合溶栓

为了弥补动脉溶栓术前准备时间长的缺陷,手术前先行静脉溶栓治疗,随后再行动脉溶栓增强疗效,即动静脉联合溶栓治疗被学者提出。

MINEMATSU 等^[38]的一项多中心、双盲、随机对照试验,比较动静脉联合溶栓和动脉溶栓的疗效及预后,结果提示动静脉联合溶栓能明显提高血管再通率,且安全性与动脉溶栓相似,首次发现了该治疗方案是可行的。曹红元等^[39]的一项研究结果表明,阿替普酶动静脉联合溶栓与静脉溶栓相比,能明显改善患者预后,且不会增加出血转化风险。

作为一项具有互补性质的治疗方案,尽管疗效较静脉溶栓显著且安全可靠,但也受溶栓时间窗限制,且疗效似乎弱于机械取栓^[40],其受众仍需更多研究来形成较为统一的观点。

4 动脉溶栓联合其他血管内治疗

目前针对脑梗死,联合多种血管内治疗方案能使患者获得更好的疗效,动脉溶栓联合机械取栓、球囊扩张、支架植入等方式治疗急性脑梗死患者,已有多项研究证明了有效性和安全性。

4.1 动脉溶栓联合机械取栓

目前,对于超 4.5 h 静脉溶栓时间窗或存在溶栓禁忌证的患者,于 6~24 h 内机械取栓,能明显改善预后,是近年来推荐的一线诊疗方案之一^[40-41];而预先通过动脉溶栓降解纤维蛋白能提高取栓再通率,且能对取栓器械无法进入的病变小血管进行溶栓治疗,是一项优秀的辅助治疗方案。

郭东等^[42]的一项回顾性研究,以尿激酶动脉溶栓联合机械取栓作为试验组对比单纯应用尿激酶动脉溶栓的对照组,结果表明,试验组的患者再通率明显高于对照组,且 NIHSS 评分相比对照组明显降低。杨占辉等^[43]的研究则对比了阿替普酶动脉溶栓联合机械取栓和仅使用阿替普酶动脉溶栓的疗效,结果表明,阿替普酶联合机械取栓同样能明显提高血管再通率和远期神经功能恢复。

BAIK 等^[44]选取难治性大血管闭塞的脑梗死患者作为研究对象,对比尿激酶动脉溶栓辅助机械取栓和单纯机械取栓的效果,结果发现使用了尿激酶动脉

溶栓的患者比仅行机械取栓的患者拥有较好的再通效果,且不增加出血性并发症发生的风险。但该研究仅纳入了难治性大血管闭塞的患者,他们机械取栓的再通率低于大部分急性脑梗死患者,因而机械取栓+动脉溶栓联合治疗能否使大部分患者受益,目前尚缺乏高质量的证据。

动脉溶栓与机械溶栓互补,联合使用通常能获得更好的疗效,且安全可靠,未来可进行更多大样本量、多中心、随机对照研究,为该治疗方式提供更多高质量临床证据,令更多卒中患者受益。

4.2 动脉溶栓联合血管成形术

颅内血管球囊扩张或支架置入通常用于大血管闭塞的患者,作为取栓失败的补救性治疗,也适用于治疗颈动脉重度狭窄或夹层^[41]。而动脉溶栓后同样存在部分残余严重狭窄,影响血流恢复,无法完全再通,通过球囊扩张或支架植入使脑血管完全或大部分再通,同样能弥补动脉溶栓的这一不足之处。

王斌等^[45]的一项回顾性研究发现动脉溶栓联合球囊扩张或支架植入术治疗能有效提高急性脑梗死患者血管早期再通率,改善患者预后。张瑞^[46]的研究对比了发病 6 h 内行阿替普酶动脉溶栓联合支架置入术与仅行动脉溶栓的疗效,接受联合治疗的患者血管完全再通率显著高于动脉溶栓组,且 3 个月的预后也具有明显优势。

球囊扩张和支架置入术作为目前解除血管狭窄的有效治疗方案,对于动脉溶栓,尤其是合并血管重度狭窄的患者,或许是重要的辅助,值得开展更多相关研究,提高血管再通率,获得更好的预后。

5 总结与展望

作为挽救急性脑梗死患者缺血半暗带的重要措施,动脉溶栓经过多年的研究和临床实践,已发展得较为成熟,安全性及有效性已得到广泛认可。与静脉溶栓相比,动脉溶栓具有低剂量、药物浓度高、时间窗长、对纤溶系统影响小等优势。但是,动脉溶栓为侵入性治疗,仍存在出血转化、再灌注损伤等相关风险,如何减少患者不良结局,仍是动脉溶栓亟待解决的重要问题。目前仅通过术后的血压监测,以及凝血指标、颅脑 CT 等检查,实现及时发现术后相关并发症,再对症治疗;后续随着相关设备的升级及手术医师操作方式的改进,应该能做到从根本上规避风险。

因第三代溶栓药物的相关研究尚缺乏充分证据表明其用于动脉溶栓存在明显优越性,阿替普酶和尿激酶仍是动脉溶栓的首选药物。现今,随着脑血管介入技术的发展,动脉溶栓不再限于应用溶栓药物,如血小板糖蛋白(glycoprotein,GP) II b/III a 受体拮抗剂替罗非班,现已有部分研究证明了其在血管内治疗中的有效性及安全性^[47-48];这表明今后将有更多的药

物应用于动脉溶栓治疗,针对患者个体情况,提供恰当的治疗方案。

目前随着血管内介入技术及设备的进步,多种血管内治疗的联合应用逐渐成为主流;动脉溶栓联合机械取栓、球囊成形、支架置入等相关血管内治疗,能取长补短,发挥各自优势,有较大的发展潜力。同时,随着医疗设备技术的进步,将来或许会有更多设备能为动脉溶栓提供帮助,例如目前已广泛应用于临床的经颅多普勒超声,已有多项研究证明其能提高动脉溶栓疗效^[49-50]。

综上所述,动脉溶栓目前仍存在需要解决的问题,例如患者的远期预后、相关经济效益的研究,以及适用人群等,值得开展更多高质量的研究以证明其优势;同时,设备及技术的升级,溶栓药物的开发,手术医师的培养,医疗中心的建设,是解决相关问题的关键,主要目的是令患者取得良好的疗效及远期预后,减少并发症风险。总之,动脉溶栓治疗在急性脑梗死治疗中有着重要的地位,未来仍有较大的发展空间,同时操作技术及溶栓药物的进步也是推动动脉溶栓治疗发展的重要因素。

参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2022,19(2): 136-144.
- [2] WANG Y J,LI Z X,GU H Q,et al. China stroke statistics 2019;a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, china national clinical research center for neurological diseases, the chinese stroke association,national center for chronic and non-communicable disease control and prevention,chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. Stroke Vasc Neurol,2020,5(3):211-239.
- [3] 彭斌,吴波. 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.
- [4] POWERS W J,RABINSTEIN A A,ACKERSON T,et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke;a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke,2019,50(12): e344-

- 418.
- [5] MIYAMOTO S, OGASAWARA K, KURODA S, et al. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the treatment of stroke[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9):1039-1049.
- [6] 马松华, 张玲玲, 陆健美, 等. 大脑中动脉高密度征长度对急性脑梗死静脉溶栓再通率及疗效的预测价值[J]. *重庆医学*, 2022, 51(9):1478-1481.
- [7] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2):105-119.
- [8] 周锐, 李国忠, 钟镝, 等. 脑梗死溶栓治疗预后影响因素的分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(5):314-316.
- [9] ANDREW R X, AMIR M S, JAWAD F K, et al. Clinical potential of intra-arterial thrombolytic therapy in patients with acute ischaemic stroke[J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(4):213-224.
- [10] 黄彩球. 动脉溶栓治疗急性脑梗死的进展[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2015, 2(24):5174.
- [11] 梁辉, 于群涛. 急性脑梗死动脉血管内再通研究的现状和展望[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(7):673-675.
- [12] REJANE L, BORKO J, MARK A. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(12):2866-2871.
- [13] 沈友进, 蔡毅, 苏庆杰, 等. 溶栓药的研究进展[J]. *临床医学工程*, 2010, 17(6):150-153.
- [14] SHANG S, ZHAO W, LI C, et al. Intra-arterial thrombolysis improves the prognosis of acute ischemic stroke patients without large vessel occlusion[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80(5/6):277-282.
- [15] 马瑞, 张晓惠, 徐亚辉. 超选择性动脉溶栓与静脉溶栓治疗急性脑梗死临床疗效分析[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(5):919-920.
- [16] 于海燕, 闵连秋, 王东玉, 等. 超选择性动脉溶栓与静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(27):137-138.
- [17] 高俊杰, 蔡林江, 申春云, 等. 动脉溶栓和动静脉联合溶栓及机械取栓治疗急性脑梗死的对比分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(21):14-16.
- [18] KAESMACHER J, BELLWALD S, DOBROCKY T, et al. Safety and efficacy of intra-arterial urokinase after failed, unsuccessful, or incomplete mechanical thrombectomy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(3):318-326.
- [19] LIAO X, ZHAO X, WANG D Z, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1658-1664.
- [20] 谢江文, 吕国菊, 郑珍婕, 等. 不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(6):486-488.
- [21] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1317-1329.
- [22] 范丹丹. 阿替普酶动、静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者的效果对比[J]. *中国医药指南*, 2021, 19(7):73-74, 77.
- [23] 贺大权, 秦雪颖, 赵丹华, 等. 阿替普酶动、静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的比较性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17):21-24.
- [24] WARDLAW J M, KOUPELLIS P, LIU M, et al. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5):1465-1858.
- [25] 王慧杰, 高筱雅, 赵秀华. 在不同时间窗应用动脉溶栓治疗急性脑梗死临床观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(13):250-251.
- [26] VERSTRAETE M. Third-generation thrombolytic drugs[J]. *Am J Med*, 2000, 109(1):52-58.
- [27] MARTIN U, KAUFMANN B, NEUGEBAUER G. Current clinical use of reteplase for thrombolysis. A pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective[J]. *Clinpharmacokineti*, 1999, 36(4):265-276.
- [28] QURESHI A I, ALI Z, SURI M F, et al. Intra-arterial third-generation recombinant tissue plasminogen activator (reteplase) for acute ischemic stroke[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(1):41-50.
- [29] SHEN B, LIU Q, GU Y, et al. Efficacy and safety evaluation on arterial thrombolysis in treating acute cerebral infarction[J]. *Cell bio-*

- chemistry and biophysics, 2015, 73 (2): 297-304.
- [30] TANSWELL P, MODI N, COMBS D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41:1229-1245.
- [31] GEORGIADIS A L, MEMON M Z, SHAH Q A, et al. Intra-arterial tenecteplase for treatment of acute ischemic stroke: feasibility and comparative outcomes[J]. J Neuroimaging, 2012, 22(3):249-254.
- [32] NICOLA L, VOJTECH N, JORG A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(10):781-788.
- [33] 马莉花, 孙梦娇, 原铂尧, 等. 替奈普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的 Meta 分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(10):534-542.
- [34] 王艳艳. 替奈普酶动静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的对比观察[J]. 糖尿病天地, 2021, 18(6):67.
- [35] 刘杰, 赵施竹. 替奈普酶动静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的对比观察[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(13):101-103.
- [36] 郭永起, 严守升, 杨清敏, 等. 去氨普酶研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(1):78-80.
- [37] ETSURO M, KAZUO M, JYOJI N, et al. Safety and tolerability of desmoteplase within 3 to 9 hours after symptoms onset in Japanese patients with ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46(9):2549-2554.
- [38] MINEMATSU K, TOYODA K, HIRANO T, et al. Guidelines for the intravenous application of recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase), the second edition, october 2012; a guideline from the Japan stroke society [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(5):571-600.
- [39] 曹红元, 石倩千, 陈东万, 等. 动静脉联合溶栓与静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的对比研究[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(3):43-47.
- [40] 王家清, 刘华亭, 苗鹏. 动静脉联合溶栓与机械取栓治疗早期急性脑梗死的效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(20):86-88.
- [41] 刘新峰, 孙文, 朱武生, 等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):683-691.
- [42] 郭东, 田弘极, 于泽洋, 等. 支架机械取栓+尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对神经功能、神经损伤标志物的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(11):1205-1208.
- [43] 杨占辉, 尹学敬. 组织型纤溶酶原激活剂动脉溶栓联合机械取栓治疗急性缺血性脑梗死效果观察[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(8):45-49.
- [44] BAIK S H, JUNG C, KIM J Y, et al. Local intra-arterial thrombolysis during mechanical thrombectomy for refractory large-vessel occlusion: adjunctive chemical enhancer of thrombectomy[J]. AJNR, 2021, 42(11):1986-1992.
- [45] 王斌, 王亚冰, 李慎茂, 等. 动脉溶栓联合血管成形术治疗急性缺血性卒中的单中心研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(2):65-69.
- [46] 张瑞. 阿替普酶动脉溶栓联合血管内支架成形术治疗发病时间 6 h 内急性脑梗死的效果[J]. 临床医学, 2022, 42(6):21-23.
- [47] 王乐园, 贺爱荣, 邵泽涛, 等. 经动脉导管局部给予替罗非班对超出溶栓时间窗急性缺血性脑卒中的疗效分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3):313-315.
- [48] 史鹏新. 替罗非班经动脉导管局部给药对溶栓时间窗超出的急性缺血性脑梗死患者局部血流及神经功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(7):104-106.
- [49] 罗韶辉, 王玉凯, 杜朴, 等. 经颅多普勒超声持续监测辅助阿替普酶动脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(12):1068-1071.
- [50] 张京玲. 经颅多普勒超声辅助动脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果分析[J]. 世界复合医学, 2022, 8(4):62-65.

(收稿日期:2023-10-18 修回日期:2024-01-22)

(编辑:石芸)