

- 37(11): 1131-1160. DOI:10.1177/0960327118765330.
- [3] Xing JH, Chu Z, Han DF, et al. Lethal diquat poisoning manifesting as central pontine myelinolysis and acute kidney injury: a case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520943824. DOI:10.1177/0300060520943824.
- [4] Sun H, Mao ZS, Mei Y, et al. Case report of intramuscular injection of diquat[J]. Clin Toxicol (Phila), 2022: 1-3. DOI:10.1080/15563650.2022.2058530.
- [5] Hantson P, Wallemacq P, Mahieu P. A case of fatal diquat poisoning: toxicokinetic data and autopsy findings[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38(2): 149-152. DOI:10.1081/ctt-100100930.
- [6] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2019, 394(10212): 1949-1964. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- [7] Granata A, Distefano G, Pesce F, et al. Performing an ultrasound-guided percutaneous needle kidney biopsy: an up-to-date procedural review[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(12): 2186. DOI:10.3390/diagnostics11122186.
- [8] Guck D, Hernandez R, Moore S, et al. Rapid glomerulotubular nephritis as an initial presentation of a lethal diquat ingestion[J]. Case Rep Nephrol, 2021, 2021: 4723092. DOI:10.1155/2021/4723092.
- [9] 尹一帆, 蒲致静, 蔡娅茜, 等. 农药中毒继发急性肾损伤的危险因素[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39(5): 333-336. DOI:10.3760/cma.j.cn121094-20200909-00522.
- [10] Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, et al. Acute toxic kidney injury[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 576-594. DOI:10.1080/0886022X.2019.1628780.
- [11] Cohen E, Nardi Y, Krause I, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age[J]. J Nephrol, 2014, 27(6): 635-641. DOI:10.1007/s40620-014-0077-9.
- [12] 孟娜, 孙艺青, 董艳玲, 等. 敌草快的人体毒代动力学及血液灌流疗效评估[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(11): 1403-1410.
- [13] Yaxley J, Scott T. Dialysis and extracorporeal therapies for enhanced elimination of toxic ingestions and poisoning[J]. Ther Apher Dial, 2022. DOI:10.1111/1744-9987.13843.
- [14] Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal kidney-replacement therapy for acute kidney injury[J]. N Engl J Med, 2022, 386(10): 964-975. DOI:10.1056/NEJMra2104090.
- [15] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(Suppl): S156-S160. DOI:10.3346/jkms.2009.24.S1.S156.
- (收稿日期: 2022-06-16)  
(本文编辑: 何小军)

## 阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中有效性和安全性 Meta 分析

李蓉<sup>1</sup> 郭富强<sup>2</sup> 张俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>成都市新都区人民医院神经内科, 成都 610000, <sup>2</sup>四川省人民医院神经内科, 成都 610072

通信作者: 张俊, Email: 867997139@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.019

急性轻型缺血性脑卒中 (mild ischemic stroke, MIS) 是临床上常见的脑卒中类型, 约占脑卒中 70%, 临床表现为轻度神经功能缺损<sup>[1]</sup>, 其诊断标准为美国国立卫生研究院量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 的基线评分  $\leq 5$  分。阿替普酶 (rt-PA), 也称为重组组织型纤溶酶原激活物, 是目前临床上治疗发病 3~4.5 h 内急性脑梗死常用的静脉溶栓药物。目前国内外指南将急性 MIS 列为静脉溶栓的相对禁忌证<sup>[2-3]</sup>, 但近年来有研究表明, rt-PA 静脉溶栓可能改善急性 MIS 患者预后<sup>[4-5]</sup>。本研究采用 Meta 分析的方法探讨急性 MIS 患者采用 rt-PA 静脉溶栓治疗的有效性和安全性, 旨在为临床合理安全使用该药物提供参考依据, 为增加急性 MIS 治疗方案提供决策依据。

### 1 资料与方法

本研究根据 PRISMA 指南进行报告。

#### 1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型及语种 公开发表的中英文临床随机对照研究, 无论使用盲法或意向性分析。

1.1.2 研究对象 符合急性 MIS 诊断标准 (NIHSS  $\leq 5$  分), 且发病时间在 4.5 h 内的患者 (年龄  $> 18$  岁), 性别不限。

1.1.3 干预措施 静脉溶栓组采用 (0.9 mg/kg)rt-PA 静脉溶栓治疗, 非溶栓组采用抗血小板治疗。

1.1.4 结局指标评估 疗效评价指标: (1) 神经功能缺损程度: 应用 NIHSS 评分评估患者神经功能缺损程度的改善

情况, 分别采用① 24 h NIHSS 评分② 7 d NIHSS 评分③ 14 d NIHSS 评分; (2) 日常生活自理能力: 采用④ 90 d 改良 Rankin 量表 (mRS ≤ 2 分) 评分良好率、⑤ 90 d Barthel 评分 (BI)、⑥ 90 d 卒中复发率。

安全性评价指标: ⑦ 90 d 颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 发生率、⑧ 90 d 病死率。

### 1.2 排除标准

(1) 动物研究 (2) 急性 MIS 诊断标准不明确; (3) 基本信息不全面; (4) 结局指标不包含上述评估指标; (5) 非随机对照研究 (6) 无法获取文献全文或研究数据不完整; (7) 重复发表的文献研究等。

### 1.3 文献检索策略

由 2 位研究员进行计算机检索 Pubmed, Cochrane Central, Embase, 中国生物医学文献数据库 (CBM), 万方数据库、维普数据库 (VIP)、中国期刊全文数据库 (CNKI), 检索期限为从数据库建库日期到 2021 年 12 月。采用关键词与自由词结合的方式进行检索, 中文检索词主要包括阿替普酶, 重组组织型纤溶酶原激活物, 急性轻型缺血性脑卒中, 静脉溶栓等, 英文检索词主要包括 rt-PA, acute mild ischemic stroke, thrombolysis 及相关自由词。

### 1.4 文献筛选、资料提取

由 2 位研究者独立进行计算机检索、筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 需通过讨论或由第 3 位研究者共同确定。

### 1.5 文献质量评价

由 2 位研究者按照 Cochrane 系统评价手册方法进行质量评价, 评价内容包括随机序列的产生、分配隐藏、盲法实施、数据结果的完整性、选择性报告结果及其他偏倚。

## 1.6 统计学方法

采用 Endnote 进行文献管理, RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 计量资料采用均数差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 及其 95% CI 表示, 计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% CI 表示。各项研究异质性检验采用卡方检验进行分析 (检验水准为  $\alpha = 0.1$ )。采用  $I^2$  来评估异质性, 若  $I^2 \leq 50\%$ , 采用固定效应模型; 若  $I^2 > 50\%$ , 采用随机效应模型, 进一步分析异质性来源。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及检索结果

通过数据库检索, 初筛出相关文献 126 篇, 根据纳入及排除标准进一步筛选, 最终纳入 16 篇文献进行分析, 其中英文文献 4 篇, 文献筛选流程图见附图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征

纳入 16 项文献均为 RCT, 共计 4 080 例患者, 其中静脉溶栓组 1 248 例, 非溶栓组 2 832 例, 纳入文献的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

对 16 篇纳入文献进行质量评价, 见附 2。

### 2.4 Meta 分析结果

#### 2.4.1 有效性指标的 Meta 分析结果

2.4.1.1 NIHSS 评分 ① 24 h NIHSS 评分 ② 7 d NIHSS 评分 ③ 14 d NIHSS 评分分别纳入 7 项、4 项、4 项研究。meta 分析显示, 静脉溶栓组 24 h NIHSS 评分 [MD = -0.75, 95% CI (-0.82, -0.67),  $P < 0.001$ ]、7 d NIHSS 评分 [MD = -0.37, 95% CI (-0.52, -0.22),  $P < 0.001$ ]、14 d NIHSS 评分 [MD = -0.50, 95% CI (-0.60, -0.40),  $P < 0.001$ ] 低于非溶栓组, 差异有统计学意义,

表 1 纳入研究基本特征分析

纳入研究	病程	rt-PA		no rt-PA (分)		NIHSS	结局指标
		例数	干预措施	例数	干预措施		
Greisebeger 2014 <sup>[4]</sup>	≤ 4.5 h	445	0.9 mg/kg rt-PA	445	抗血小板治疗	≤ 5	⑦
Logallo 2014 <sup>[5]</sup>	≤ 4.5 h	158	0.9 mg/kg rt-PA	1633	抗血小板治疗	≤ 5	⑦
Huisa 2012 <sup>[6]</sup>	≤ 4.5 h	74	0.9 mg/kg rt-PA	59	抗血小板治疗	≤ 5	⑧
Urta 2013 <sup>[7]</sup>	≤ 4.5 h	119	0.9 mg/kg rt-PA	69	抗血小板治疗	≤ 5	⑦⑧
丁遥 2020 <sup>[8]</sup>	≤ 4.5 h	37	0.9 mg/kg rt-PA	36	抗血小板治疗	≤ 5	⑦⑧
周丽兰 2021 <sup>[9]</sup>	≤ 4.5 h	34	0.9 mg/kg rt-PA	34	抗血小板治疗	≤ 5	③⑤⑥⑦
宋兆慧 2019 <sup>[10]</sup>	≤ 4.5 h	84	0.9 mg/kg rt-PA	168	抗血小板治疗	≤ 5	④
宋程光 2019 <sup>[11]</sup>	≤ 4.5 h	36	0.9 mg/kg rt-PA	39	抗血小板治疗	≤ 5	①③④
朱海勇 2020 <sup>[12]</sup>	≤ 4.5 h	30	0.9 mg/kg rt-PA	30	抗血小板治疗	≤ 5	③④⑥⑦⑧
梁霞 2020 <sup>[13]</sup>	≤ 4.5 h	50	0.9 mg/kg rt-PA	50	抗血小板治疗	≤ 5	⑤⑦⑧
王博 2021 <sup>[14]</sup>	≤ 4.5 h	45	0.9 mg/kg rt-PA	50	抗血小板治疗	≤ 5	④⑦⑧
王玉才 2019 <sup>[15]</sup>	≤ 4.5 h	42	0.9 mg/kg rt-PA	68	抗血小板治疗	≤ 5	①⑦
解燕春 2015 <sup>[16]</sup>	≤ 4.5 h	24	0.9 mg/kg rt-PA	29	抗血小板治疗	≤ 5	⑦⑧
赵冬凤 2021 <sup>[17]</sup>	≤ 4.5 h	25	0.9 mg/kg rt-PA	30	抗血小板治疗	≤ 5	①②④
钟锐 2020 <sup>[18]</sup>	≤ 4.5 h	30	0.9 mg/kg rt-PA	30	抗血小板治疗	≤ 5	②⑤⑦
陆少欢 2018 <sup>[19]</sup>	≤ 4.5 h	30	0.9 mg/kg rt-PA	32	抗血小板治疗	≤ 5	①②⑤

① 24 h NIHSS 评分② 7 d NIHSS 评分③ 14 d NIHSS 评分④ 90 d mRs (≤ 2) 评分良好率⑤ 90 d BI ⑥ 90 d 卒中中复发率。⑦ 90 d ICH 发生率⑧ 90 d 病死率。

提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可改善急性 MIS 患者的神经功能缺损情况, 见图 3、4、5。

2.4.1.2 90 d mRS ( $\leq 2$  分) 评分良好率 共纳入 6 项研究, 包括 610 例患者。Meta 分析显示, 静脉溶栓组 90 d 改良 mRS 评分 [ $OR=3.33, 95\% CI(2.11, 5.25), P<0.01$ ] 良好率高于非溶栓组, 差异有统计学意义, 提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可改善急性 MIS 患者的日常生活自理能力, 见图 6。

2.4.1.3 90 d BI 共纳入 3 项研究, 包括 208 例患者。Meta 分析显示, 静脉溶栓组 90 d BI [ $MD=5.55, 95\% CI(3.92, 7.18), P<0.001$ ] 高于非溶栓组, 差异有统计学意义, 提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可改善急性 MIS 患者日常生活自理能力, 见图 7。

2.4.1.4 90 d 脑卒中复发率 共纳入 4 项研究, 包括 263 例患者。meta 分析显示, 静脉溶栓组 90 d 脑卒中复发率 [ $OR=0.17, 95\% CI(0.06, 0.46), P=0.001$ ] 低于非溶栓组, 差异有统计学意义, 提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可降低急性 MIS 患者复发率, 见图 8。

2.4.2 安全性指标的 Meta 分析结果

2.4.2.1 90 d (ICH) 发生率 共纳入 11 项研究, 包括

3503 例患者。meta 分析显示, 静脉溶栓组 90 d ICH 发生率 [ $OR=6.87, 95\% CI(3.30, 14.31), P<0.001$ ] 是非溶栓组的 6.87 倍, 差异有统计学意义, 提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可增加急性 MIS 患者 ICH 发生率, 见图 9。

2.4.2.2 90 d 病死率 共纳入 7 项研究, 包括 717 例患者。meta 分析显示, 静脉溶栓组与非溶栓组 90 d 病死率 [ $OR=0.84, 95\% CI(0.28, 2.54), P>0.05$ ], 差异无统计学意义, 见图 10。

3 讨论

急性 MIS 临床表现大多不重, 容易引起医患忽视<sup>[20-22]</sup>, 且静脉溶栓治疗有过敏、颅内出血甚至死亡风险<sup>[23]</sup>, 故急性 MIS 是否进行静脉溶栓治疗目前仍有争议<sup>[24]</sup>。本文旨在探讨 rt-PA 静脉溶栓治疗急性 MIS 有效性及安全性。疗效评估采用结局指标为① 24 h NIHSS 评分② 7 d NIHSS 评分③ 14 d NIHSS 评分④ 90 d mRS ( $\leq 2$  分) 评分良好率⑤ 90 d BI ⑥ 90 d 脑卒中复发率。本文 meta 分析结果显示: rt-PA 静脉溶栓治疗可改善急性 MIS 患者神经功能缺损、日

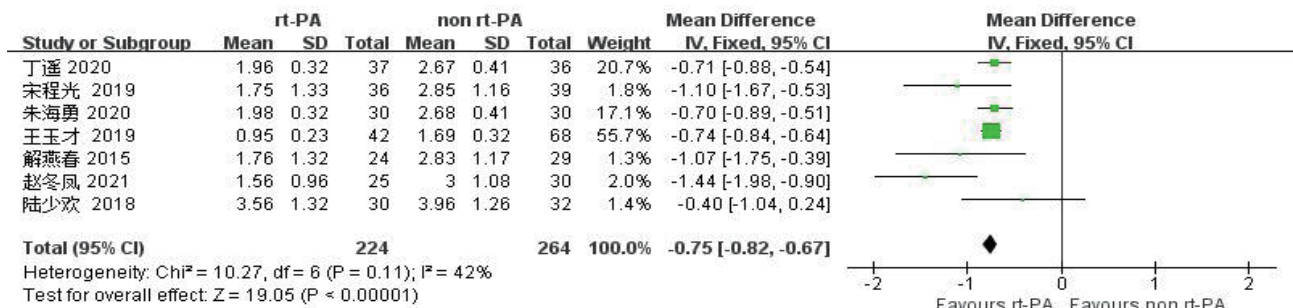


图 3 两组 24 h NIHSS 评分 Meta 分析森林图

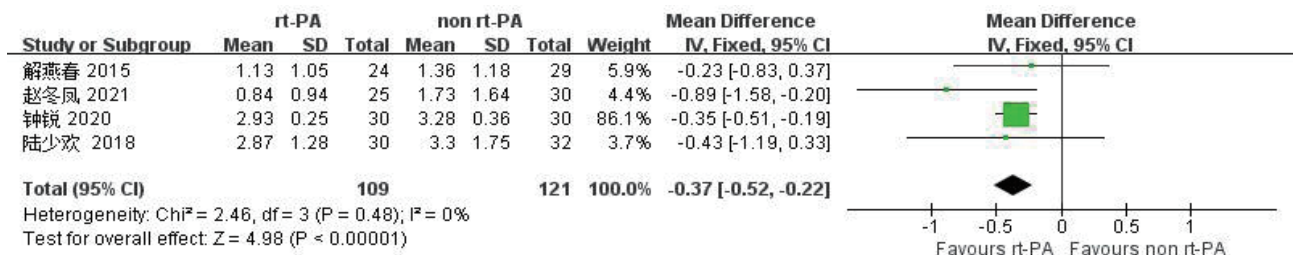


图 4 两组 7 d NIHSS 评分 Meta 分析森林图

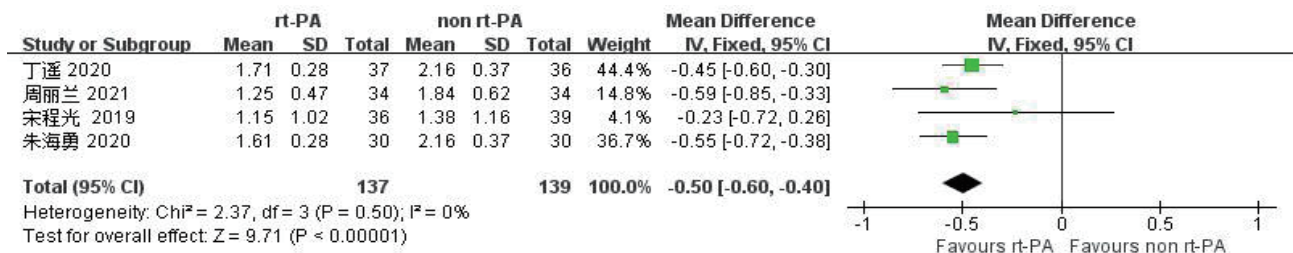


图 5 两组 14 d NIHSS 评分 Meta 分析森林图

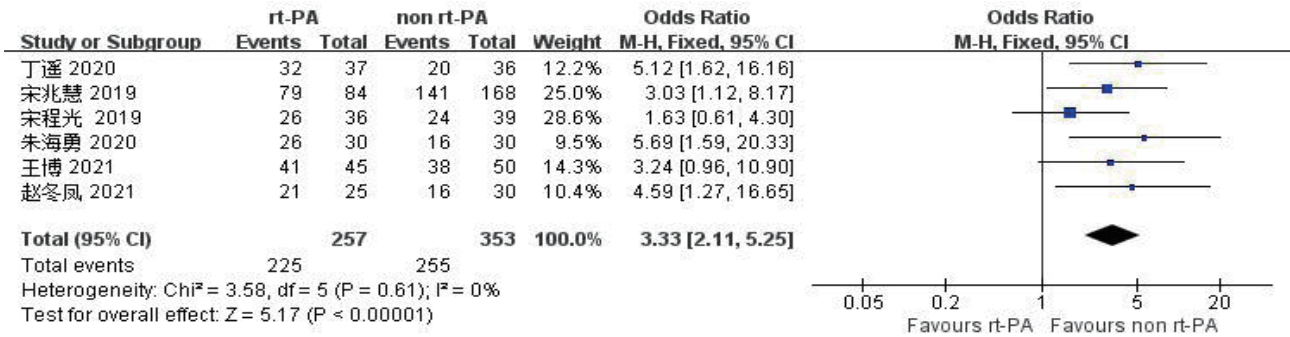


图 6 两组 90 d mRS (≤ 2 分) 评分良好率 Meta 分析森林图

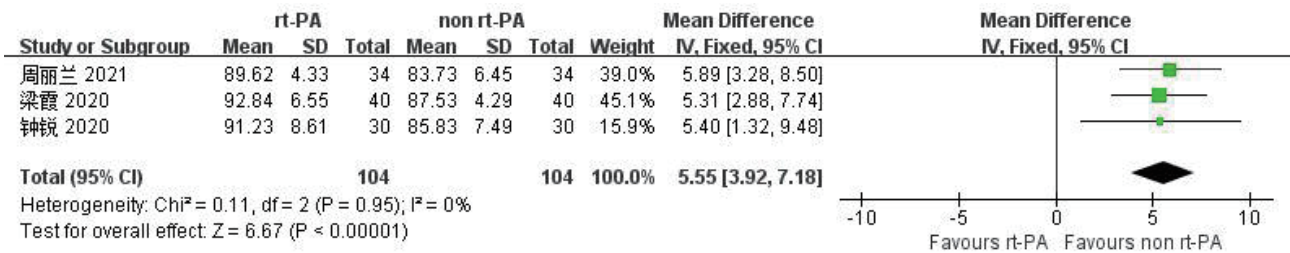


图 7 两组 90 d BI Meta 分析森林图

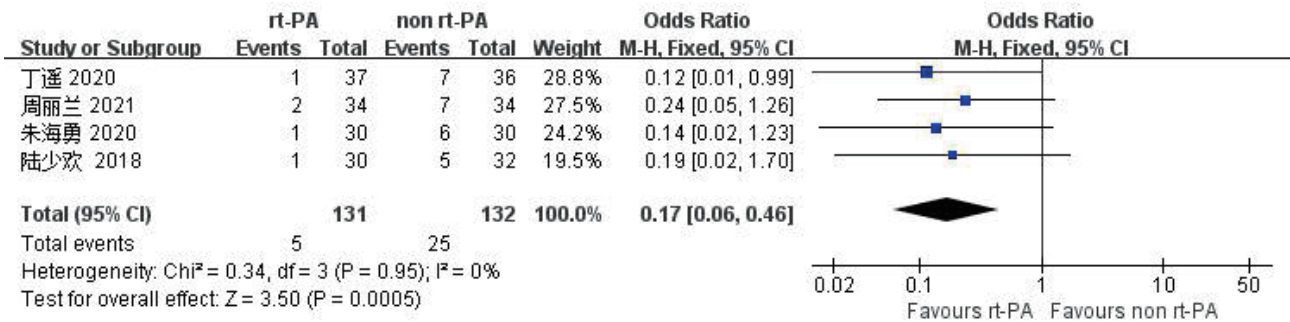


图 8 两组 90 d 脑卒中复发率 Meta 分析森林图

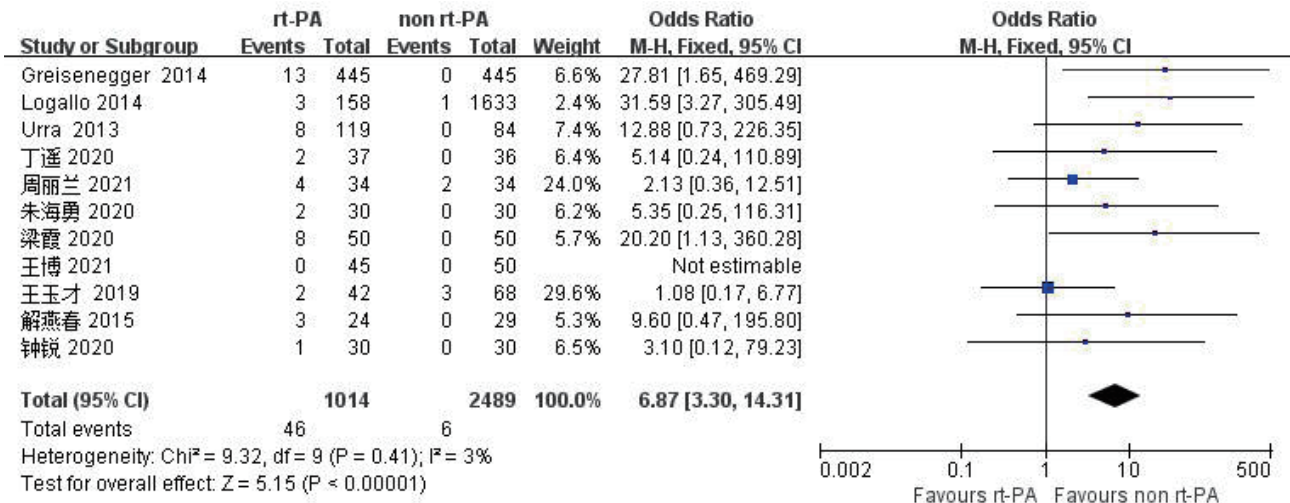


图 9 两组 90 d ICH 发生率 Meta 分析森林图

常生活自理能力,降低该病患者脑卒中复发率。PRISMS<sup>[25]</sup>和 Frank 等<sup>[26]</sup>研究结果显示针对急性 MIS 患者主要终点

事件比较,rt-PA 治疗组和抗血小板治疗组之间差异无统计学意义,提示 rt-PA 静脉溶栓治疗可能对于急性 MIS 患者

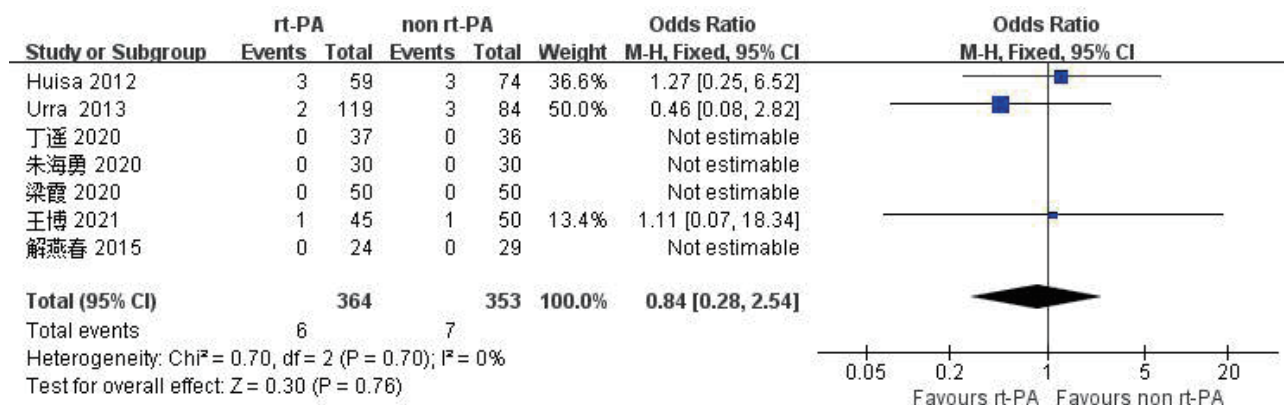


图 10 两组 90 d 病死率 Meta 分析森林图

并不能带来显著获益。Logallo 等<sup>[5]</sup>研究结果显示急性 MIS 患者采用 rt-PA 静脉溶栓治疗后, 患者 24 h NIHSS 评分低于非溶栓组, 差异有统计学意义, 说明 rt-PA 静脉溶栓治疗能改善急性 MIS 患者短期神经功能<sup>[27]</sup>。Ahmed 等<sup>[28]</sup>发现急性 MIS 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗后 90 d 神经功能预后良好的比例增高, 说明静脉溶栓治疗可能改善急性 MIS 患者远期预后。这些研究结论不同, 考虑可能与急性 MIS 患者的纳入标准、基础疾病、基线神经功能评分、发病时间、年龄、性别甚至种族差异等多种因素有关, 未来可进行相关亚组系统评价。

安全性评估采用结局指标为⑦ 90 d 颅内出血 (ICH) 发生率和⑧ 90 d 病死率。本文 Meta 分析结果显示: rt-PA 静脉溶栓治疗可增加急性 MIS 患者 ICH 发生率, 不增加该病患者病死率。GUZAUSKAS 等<sup>[25]</sup>发起的一项研究表明 rt-PA 组与抗血小板治疗组相比 ICH 发生率更高, 但 Khatri 等<sup>[29]</sup>研究发现 rt-PA 静脉溶栓治疗未增加症状性颅内出血发生, 表明 rt-PA 静脉溶栓合并出血相关不良反应临床症状相对较轻。有研究表示 rt-PA 静脉溶栓治疗急性 MIS 患者导致的 ICH 转化率可能与患者入院基线 NIHSS 评分呈正相关<sup>[5]</sup>, 提示患者基线 NIHSS 评分或许可作为静脉溶栓安全性参考指标之一。当然 NIHSS 评分无法避免主观因素影响, 临床实践中应尝试结合影像数据、血液生化指标等客观依据, 进行多维度的评价和分析, 进而为临床决策提供精准的治疗依据。此外日本一项脑卒中相关研究报道<sup>[30]</sup>, 标准剂量 (0.9 mg/kg) rt-PA 与低剂量 (0.6 mg/kg) rt-PA 比较, 两组静脉溶栓疗效差异无统计学意义, 但后者出血风险更低, 因此对于一些出血风险较高的急性 MIS 患者, 考虑予以低剂量 rt-PA 静脉溶栓, 可在一定程度避免 rt-PA 静脉溶栓导致的出血转化发生。

本研究分析结果表明, 与非溶栓患者相比, rt-PA 静脉溶栓治疗可改善急性 MIS 患者 90 d 预后, 然而, rt-PA 静脉

溶栓与患者脑出血的风险增加相关, 但不增加患者病死率。本研究评价存在一定的局限性: 部分纳入研究的方法学质量较低, 非溶栓组在给药剂量及维持时间等方面未能完全统一, 可能影响评价结果的可靠性, 相关系统评价结果尚需多中心、大样本的高质量 RCT 研究提供更有力的证据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**: 李蓉: 数据收集及整理、统计学分析、论文撰写; 郭富强: 论文修改、统计学分析; 张俊: 研究设计、论文修改。

## 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, 彭斌, 等. 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.
- [2] 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): 246-257. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [3] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947. DOI:10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [4] Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, et al. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry[J]. Stroke, 2014, 45(3): 765-769. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.003827.
- [5] Logallo N, Kvistad CE, Naess H, et al. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2014(198): 37-40. DOI:10.1111/ane.12235.
- [6] Huisa BN, Raman R, Neil W, et al. Intravenous tissue plasminogen

- activator for patients with minor ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 732-736. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.03.009.
- [7] Urra X, Ariño H, Llull L, et al. The outcome of patients with mild stroke improves after treatment with systemic thrombolysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59420. DOI:10.1371/journal.pone.0059420.
- [8] 丁遥. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的临床分析[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(9): 1087-1088. DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2020.09.030.
- [9] 周丽兰, 付莉, 瞿既. 轻型急性缺血性脑卒中患者行早期静脉溶栓联合双重抗血小板治疗的效果研究[J]. *当代医学*, 2021, 27(8): 171-173. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2021.08.072.
- [10] 宋兆慧, 童燕娜, 段洪连, 等. 轻型缺血性卒中患者静脉溶栓治疗分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(12): 975-980. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.012.
- [11] 宋程光, 刘长喜, 曹群, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的疗效分析[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(2): 184-187. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2019.02.020.
- [12] 朱海勇, 陈丹阳, 李丹. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的效果评价[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(2): 212-214. DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2020.02.033.
- [13] 梁霞, 庞家容, 黄瑜. 轻型急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性研究[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(3): 39-41. DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2020.03.017.
- [14] 王博, 付群颖, 王志成, 等. 轻型脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓治疗的有效性和安全性[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(2): 43-46.
- [15] 王玉才, 王会, 张梅. 阿替普酶静脉溶栓治疗轻型缺血性卒中的临床研究[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(9): 39-42.
- [16] 解燕春, 曾艳平, 张少峰, 等. 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗急性轻型脑梗死的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(6): 494-496. DOI:10.3870/sjsscj.2015.06.008.
- [17] 赵冬凤, 刘强, 刘京, 等. 静脉溶栓治疗急性轻型脑梗死的临床疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(2): 86-87. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2021.02.042.
- [18] 钟锐. 轻型缺血性脑卒中发病 4.5 h 内患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(7): 55-57. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2020.07.017.
- [19] 陆少欢. 轻型缺血性卒中溶栓治疗与早期复发相关因素分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(10): 121-123. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.10.057.
- [20] Powers WJ, Rabinstein AA. Response by Powers and Rabinstein to letter regarding article, "2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association" [J]. *Stroke*, 2019, 50(9): e277-e278. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.026917.
- [21] Stecksén A, Asplund K, Appelros P, et al. Thrombolytic therapy rates and stroke severity: an analysis of data from the Swedish stroke register (Riks-Stroke) 2007-2010[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 536-538. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.630590.
- [22] Rababah JA, Al-Hammouri MM, AlNsour E. Effectiveness of an educational program on improving healthcare providers' knowledge of acute stroke: a randomized block design study[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(2): 93-98. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.02.002.
- [23] Wang Y, Sun H, Wang GN, et al. Orolingual angioedema during thrombolysis in acute ischemic stroke: a case report[J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13(1): 71-73. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.008.
- [24] 巩利英, 张桂茹. 阿替普酶联合尤瑞克林治疗急性脑梗死中的疗效评估[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(6): 784-786. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.06.026.
- [25] Guzauskas GF, Chen E, Lalla D, et al. What is the value of conducting a trial of r-tPA for the treatment of mild stroke patients? [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(2): 137-144. DOI:10.1177/1747493016669887.
- [26] Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 727-733. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.674622.
- [27] 张洁, 黄云苑, 杨正飞, 等. 溶栓治疗和 TOAST、OCSP 分型对急性缺血性脑卒中患者短期预后的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(2): 204-207. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.02.012.
- [28] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 866-874. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70165-4.
- [29] Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 156-166. DOI:10.1001/jama.2018.8496.
- [30] Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)[J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1810-1815. DOI:10.1161/01.STR.0000227191.01792.e3.

( 收稿日期 : 2022-03-15)

( 本文编辑 : 何小军)