

使用重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物 r-PA 治疗 ACI 的疗效分析

王万灵,王 灵,王振华,李雪峰

(贵州省凯里市黔东南州人民医院 ICU,贵州凯里 556000)

[摘要] **目的** 探讨重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物瑞替普酶(r-PA)在急诊室治疗急性脑梗死(ACI)的效果与安全性。**方法** 将该院 2011~2014 年收治的 ACI 患者 66 例分成 A、B 两组,A 组给予 r-PA 18 mg 静脉注射,30 min 后重复。B 组给予尿激酶 150 万单位 30 min 内静脉滴注。两组分别于治疗前及治疗后 12 h、24 h、7 d 采用卒中量表(NIHSS)和日常生活能力评分量表(ADL)评分,并观察其颅内出血发生率、28 d 病死率及平均住院日。**结果** 治疗后两组患者 NIHSS 和 ADL 评分均有所改善,A 组治疗后 12 h、24 h、7 d NIHSS 评分分别为(11.22±3.12)、(9.75±3.43)、(5.25±1.42)分,B 组为(14.53±4.24)、(13.78±3.98)、(12.17±2.33)分;A 组治疗后 12 h、24 h、7 d ADL 评分分别为(40.11±7.78)、(42.56±8.28)、(74.46±8.57)分,B 组为(49.67±10.34)、(53.24±9.55)、(60.15±9.38)分,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组颅内出血发生率、平均住院时间及 28 d 病死率分别为 2.94%、6.82 d、2.94%。B 组为 9.38%、22.56 d、12.50%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** r-PA 治疗 ACI 后 NIHSS 和 BI 评分改善优于尿激酶治疗,r-PA 治疗 ACI 疗效确切,安全性高。

[关键词] 重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物;急性脑梗死;溶栓**[中图分类号]** R543.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)05-0645-03

Analysis on effect of reteplase injection in treating acute cerebral infarction

Wang Wanling, Wang Ling, Wang Zhenhua, Li Xuefeng

(ICU, Qiandongnan Prefecture People's Hospital, Kaili, Guizhou 556000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect and safety of the human recombinant tissue type plasminogen kinase derivative reteplase(r-PA) for treating acute cerebral infarction(ACI) in emergency room. **Methods** 66 cases of ACI in our hospital during 2011-2014 were divided into the group A and B. The group A was given r-PA 18mg by intravenous injection and repeated after 30 min, while the group B was intravenously dripped by urokinase 1.5 million units for 30 min. The two groups were evaluated by using the National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS) and the activity of daily living(ADL) scale before treatment and at 12, 24 h and 7 d after treatment. The occurrence rate of intracranial hemorrhage, death rate within 28 d and average hospitalization days were also observed in the two groups. **Results** The NIHSS and ADL scores after treatment in the two groups were improved, the NIHSS scores at 12, 24 h and 7 d after treatment in the group A were(11.22±3.12) points, (9.75±3.43) points and(5.25±1.42) points, while which in the group B were(14.53±4.24) points, (13.78±3.98) points and(12.17±2.33) points respectively, the differences were statistically significant($P<0.05$); the ADL scores at 12, 24 h and 7 d after treatment in the group A were(40.11±7.78) points, (42.56±8.28) points and(74.46±8.57) points respectively, while which in the group B were(49.67±10.34) points, (53.24±9.55) points and(60.15±9.38) points respectively, the differences were statistically significant($P<0.05$). The occurrence rate of intracranial hemorrhage, death rate within 28 d and average hospitalization days were 2.94%, 2.94% and 6.82 d respectively, which in the group B were 9.38%, 12.50% and 22.56 d respectively, the differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The improvement of the NIHSS and ADL scores by using r-PA in the treatment of the patients with ACI is better than that by using urokinase, r-PA has definite effect and high safety in treating ACI.

[Key words] reteplase; acute cerebral infarction; thrombolysis

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见急症,发病急,病情重。发病后可能遗留重度残疾,甚至可能发生死亡,生存者生活质量严重受到影响,需要紧急处理尽快给予闭塞血管的再通治疗。溶栓治疗是脑梗死患者超早期的重要治疗方法^[1-2],发病后使用时间越早,效果越好。ACI 发病后众多患者首先到达急诊室。争取在急诊室就开始溶栓,明显缩短了发病到溶栓治疗的间隔时间。由于尿激酶溶栓治疗风险大及并发症多,致使部分患者拒绝溶栓治疗,目前国际指南不提倡应用尿激酶^[2]。长期以来广大医务工作者一直在探索脑梗死溶栓治疗有效而且安全的治疗方法。本院急诊室应用重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物瑞替普酶(reteplase, r-PA)治疗 ACI,取得较好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011~2014 年本院急诊室收治的 ACI 患者 66 例,均符合 2005 年全国脑血管学术会议制定的诊断标准,有脑梗死溶栓指针^[3]:(1)年龄小于 75 岁;(2)发病在 6 h 以内;(3)脑功能损害的体征持续存在超过 1 h,且比较严重(NIHSS 7~22 分);(4)脑 CT 已排除颅内出血,且无早期脑梗死低密度改变及其他明显早期脑梗死改变;(5)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血;近 3 个月有头颅外伤史;近 3 周内有关节或泌尿系统出血;近 2 周内进行过大的外科手术;近 1 周内有关节压迫部位的动脉穿刺。(2)近 3 个月有脑梗死或心肌梗死史,但陈旧小腔隙未遗留神经功能体征者除外。(3)严重心、肾、肝

功能不全或严重糖尿病患者。(4)体检发现有活动性出血或外伤(如骨折)的证据。(5)已口服抗凝药,且国际标准化比值(INR) >1.5 ;48 h 内接受过肝素治疗,活化部分凝血活酶时间(APTT)超出正常范围。(6)血小板计数小于 $100\ 000/\text{mm}^3$,血糖 $2.7\ \text{mmol/L}$ (50 mg)。(7)血压,收缩压大于 180 mm Hg,或舒张压大于 100 mm Hg。(8)妊娠。(9)不合作。搜集到 69 例病例(其中 1 例家属拒绝溶栓、1 例患急性肝炎合并凝血功能严重异常、1 例要求转上级医院均被排除),选择立即溶栓治疗(急诊室溶栓)患者 66 例(观察组),其中男 37 例(56.06%),女 29 例(43.94%),年龄 37~77 岁,平均(65.25 \pm 9.38)岁。平均病程(3.25 \pm 1.54)h。发病至溶栓时间为 2.42~5.60 h,平均 3.61 h。到达急诊室后溶栓开始时间为 12.00~30.00 min,平均 21.25 min。将 66 例患者按完全随机化方法应用瑞替普酶(A 组, $n=34$)或者尿激酶(B 组, $n=32$)。两组患者在年龄、性别、病程、及治疗前卒中量表(NIHSS)和日常生活力量表(ADL)评分等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。选择同期神经内科病房溶栓患者 59 例作为对照组。本研究经过医院伦理委员会批准(审批号:201101003A),治疗方法、处理措施、并发症及风险均获患者(或者其授权人或自然法定监护人)知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后,排除溶栓禁忌,告知需要静脉溶栓治疗,告知溶栓可能出现风险及并发症等,签署溶栓治疗同意书后立即给予溶栓治疗。A 组给予 r-PA(瑞通立,山东阿华生物药业有限公司)18 mg 静脉注射,间隔 30 min 后重复使用 18 mg;B 组给予尿激酶(天津生物化学药业)150 万单位 30 min 内静脉滴注,其他治疗方法相同(24 h 后复查 CT 无颅内出血予以阿司匹林 300 mg,每天 1 次;低分子肝素钙 5 000 单位,12 h 1 次;辛伐他丁 40 mg,每天 1 次)。

1.2.2 观察指标 两组患者分别于治疗前和治疗后 12 h、24

h、7 d 采用 NIHSS 和 ADL 评分,并观察其 28 d 内脑出血并发病发生率、28 d 病死率及平均住院日。比较两组治疗后 12 h、24 h、7 d NIHSS 和 ADL 评分差异,以及颅内出血并发症发生率差异、28 d 病死率及平均住院日差异。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组患者溶栓时间及结局比较 观察组脑出血 4 例(6.06%)、28 d 死亡 5 例(7.58%),对照组脑出血和 28 d 死亡均为 6 例(10.17%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者到达医院后溶栓开始平均时间低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 观察组与对照组患者溶栓时间及结局比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	平均病程(h)	发病至溶栓时间(h)	到达医院至溶栓时间(min)
观察组	66	3.25 \pm 1.54	3.60 \pm 1.12	21.25 \pm 2.38 ^a
对照组	59	3.21 \pm 1.17	3.99 \pm 0.94	47.56 \pm 4.69

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

2.2 A、B 两组患者溶栓治疗前、后 NIHSS 和 ADL 评分比较 A、B 两组患者治疗前 NIHSS 和 ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者 NIHSS 和 ADL 评分均有所改善,两组患者溶栓治疗后 NIHSS 和 ADL 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2;A 组患者平均住院时间为 6.82 d,B 组为 22.56 d,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者颅内出血并发症发生率及 28 d 病死率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 A、B 两组患者治疗后 NIHSS 和 ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	NIHSS			ADL		
		12 h	24 h	7 d	12 h	24 h	7 d
A 组	34	11.22 \pm 3.12 ^a	9.75 \pm 3.43 ^a	5.25 \pm 1.42 ^a	40.11 \pm 7.78 ^a	42.56 \pm 8.28 ^a	74.46 \pm 8.57 ^a
B 组	32	14.53 \pm 4.24	13.78 \pm 3.98	12.17 \pm 2.23	49.67 \pm 10.34	53.24 \pm 9.55	60.15 \pm 9.38

^a: $P<0.05$,与 B 组比较。

表 3 两组患者发生颅内出血及 28 d 病死率比较[n (%)]

组别	n	颅内出血	28 d 死亡
A 组	34	1(2.94) ^a	1(2.94) ^a
B 组	32	3(9.38)	4(12.50)

^a: $P<0.05$,与 B 组比较。

3 讨论

脑血管疾病发病率目前呈增加趋势,ACI 占全部脑卒中的 60%~80%,其发病率及致死率高,发病后直接威胁到患者生命,治疗好转患者中留下重度残疾仍然高达 40%。脑梗死发生需要采取一系列的积极措施予以治疗,以减少病死率及致残率,并且最大限度提高生成质量。脑梗死的血管再通治疗是脑梗死治疗成功的关键,尤其是在脑梗死超早期(3~6 h)得到溶栓治疗将可能得到最大的收益。尽快溶栓脑细胞损伤最少,脑

功能恢复最理想,后遗症最轻,急诊室常常是 ACI 患者到达医院的第一站,争取在急诊室就开始溶栓,明显缩短了发病到溶栓治疗的间隔时间。快速、有效而积极的治疗措施可能完全改善患者的预后。

静脉溶栓治疗脑梗死与其他方法比较仍然有较多优点。脑梗死支架植入治疗要求技术水平高,费用高,血管再通可能性目前也仍然受到挑战,所以无法广泛开展^[4]。动脉溶栓是近年来的研究热点,经微导管接近栓子注射溶栓药,它可反复对血管造影,清晰显示闭塞部位及程度,与静脉溶栓相比有用药剂量小、局部药物浓度高的优点,但是由于该技术要求高,需要介入治疗快速反应团队,广泛应用受到限制,而且目前尚无足够证据表明动脉溶栓优于静脉溶栓^[5],亦无足够资料证明动脉溶栓的安全性及有效性。超早期静脉溶栓是目前惟一经过循证医学证实有效的药物治疗方法,能提高梗死区域的血流灌注。尿激酶目前是国内常规溶栓药物,但是由于出血的风险,

尿激酶的安全性正面临挑战。目前重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物是国际指南推荐溶栓药物^[6-7],重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物是利用基因重组技术对天然的重组人组织型纤溶酶原激酶分子结构进行改进而形成的新一代的重组非糖基化纤溶酶原激酶,能够快速溶栓,开通堵塞的血管和恢复血液循环,不需要因为体质量而调整剂量^[7],主要代表药物为 r-PA,与阿替普酶比较它与纤维蛋白亲和力更强,也显著强化了药物对机体纤维蛋白的特异性^[8],其半衰期明显延长,为 12~16 min,使得药物的治疗能力在一定程度上得以大幅度提升,可显著提高机体动脉血栓的溶解效率^[9-10],出血风险更低,有较好的安全性和有效性。Qureshi 等^[11]研究 r-PA 在发病 9 h 动脉溶栓的安全性,选择临床症状重(NIHSS 评分 10~26 分)、发病时间大于 3 h 或者近期有大手术患者、静脉溶栓可能预后不佳的 16 例患者给予动脉内注入 r-PA,最大剂量为 8 U,观察安全性和再通率,结果有 87.50%(14/16 例)患者血管完全再通,表明 r-PA 在 9 h 内动脉溶栓中,有较高的完全再通率。田洪成等^[12]研究 r-PA 在脑梗死的疗效,结果 r-PA 早期溶栓治疗大鼠急性脑梗死可显著减少梗死面积,改善神经功能缺失症状,降低病死率,且应用方便,之后的很多动物实验也取得同样的效果。目前 r-PA 在中国心肌梗死溶栓治疗已经取得更多共识,安全而且有效,优于阿替普酶及尿激酶^[13-14]。

有研究表明,溶栓治疗是脑梗死的根本治疗方法^[15],6 h 内溶栓治疗有效,但是与 3 h 内溶栓相比脑出血比率略有增高^[2],目前心肌梗死溶栓治疗指南建议 r-PA 应该 18 mg+18 mg 分两次静脉注射,每次缓慢推注 2 min 以上,两次间隔为 30 min。注射时应该使用单独的静脉通路,不能与其他药物混合后给药,也不能与其他药物使用共同的静脉通路。r-PA 常见的不良反应是出血,与溶栓治疗有关的出血可有包括颅内、腹膜后或消化道、泌尿道、呼吸道出血。穿刺或破损部位(如静脉切开插管部位、动脉穿刺部位、新近外科手术部位)出血。中国北京大学人民医院胡大一教授带领的由 12 家医院参加的临床研究,纳入 224 例患者,心肌梗死溶栓后发生脑出血比率为 0.91%,牙龈出血为 2.73%,安全性较为满意。目前较多研究表明,r-PA 显示良好的安全性及有效性^[16-18]。

本研究显示,到达医院后急诊室开始溶栓时间较神经病房早,急诊室溶栓时间上具有优势。r-PA 及尿激酶治疗后两组患者 NIHSS 和 ADL 评分均有所改善,r-PA 及尿激酶均有效,r-PA 治疗后 12 h、24 h、7 d NIHSS 评分分别为(11.22±3.12)、(9.75±3.43)、(5.25±1.42)分,尿激酶治疗后 12 h、24 h、7 d NIHSS 评分分别为(14.53±4.24)、(13.78±3.98)、(12.17±2.33)分,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),r-PA 显示出溶栓血管再通、病情的改善优于尿激酶。A 组 r-PA 治疗后 12 h、48 h、7 d ADL 评分分别为(40.11±7.78)、(42.56±8.28)、(74.46±8.57)分,明显优于尿激酶治疗的 B 组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),显示出 r-PA 溶栓更能改善患者生存质量。A 组治疗后颅内出血并发症发生率、平均住院时间及 28 d 病死率分别为 2.94%、6.82 d、2.94%,明显低于 B 组的 9.38%、22.56 d、12.50%。显示 r-PA 溶栓安全性更高,出血发生率更低,住院时间明显缩短,28 d 病死率明显降低,说明 r-PA 溶栓效果更好。r-PA 对血栓的溶解能力优于尿激酶,选择 r-PA 溶栓结果更理想。陈新云^[19]应用尿激酶溶栓 100 例,有 62 例血栓复发,5 例发生脑出血。李道佩等^[20]报道,102 例急性脑梗死使用 r-PA 溶栓治疗,35 d 随访未见死

亡。Bourekas 等^[21]报道 r-PA 治疗早期 ACI 的疗效与既往静脉溶栓的疗效相比有所提高。Qureshi 等^[22]所做的一项非随机、开放标签的瑞替普酶治疗早期 ACI 的临床 I 期试验也证实应用 r-PA 安全性较高。本研究使用 r-PA 溶栓后 28 d 内未见再发生脑梗死,脑出血发生比率 2.94%,28 d 病死率 2.94%,显示 r-PA 在 ACI 应用的安全性、有效性及优越性。

综上所述,在急诊室就开始溶栓明显缩短了发病到溶栓治疗的间隔时间,r-PA 治疗后 NIHSS 和 ADL 评分改善优于尿激酶,r-PA 溶栓治疗脑出血并发症、平均住院时间、28 d 病死率明显低于尿激酶治疗,r-PA 治疗 ACI 疗效确切,安全性高,但由于本研究病例相对较少,其疗效及安全性需要进一步大规模的临床研究证实。

参考文献

- [1] 徐依成,徐雪东,胡文立. 溶栓药物在急性脑梗死中的应用进展[J]. 中国新药与临床杂志,2008,27(5):365-368.
- [2] 杨秀明,陈红,邱小鹰,等. 急性脑梗死治疗进展[J]. 医学综述,2008,14(1):103-105.
- [3] Linfante I, Akkawi NM. Advances in treatment of acute ischemic stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2006, 6(1):28-32.
- [4] 贾键平,石丹. 脑梗死的急性期治疗[J]. 中国实用内科杂志,2009,29(11):977-979.
- [5] Adams H, Adams R, Del Zoppo 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.
- [6] Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, et al. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke. Useful or harmful[J]. Stroke, 2002, 33(5):1437-1441.
- [7] 张斌,孙晓红. 溶栓药物的基础与临床研究新进展[J]. 中国临床神经科学,2008,16(1):108-111.
- [8] 吕云,高彦. 瑞替普酶与阿替普酶在急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗中的临床对比分析[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(11):1197-1199.
- [9] 袁耀峰,李志荣. 经皮冠状动脉置入国产西罗莫司药物涂层支架与瑞替普酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的对比研究[J]. 中国心血管杂志,2011,16(2):128-130.
- [10] 张明亮,靖树新. 国产瑞替普酶与尿激酶在 ST 段抬高型急性心肌梗死治疗中的比较研究[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(22):50-51.
- [11] Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, et al. Intra-arterial third-generation recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. Neurosurgery, 2001, 49(1):41-48.
- [12] 田洪成,金永成,高峰,等. 瑞替普酶溶栓治疗脑梗死的疗效研究[J]. 中国现代医药杂志,2007,9(1):37-39.
- [13] 郝志敏,黄贤胜,候瑞田,等. 急性心肌梗死应用瑞替普酶和阿替普酶溶栓治疗对比研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(2):144-145.
- [14] 杨成明. PCI 年代溶栓治疗的作用及地位[J]. 重庆医学, 2010,39(2):130-132.

毒指数、血清 BuChE、全血 AChE 活力 3 项指标改善明显,3 项指标行相关性分析显示中毒指数和全血 AChE 呈负相关($r=-0.95, -0.89, P<0.01$);中毒指数和血清 BuChE 呈负相关($r=-0.92, -0.90, P<0.01$);血清 BuChE 和全血 AChE 呈正相关($r=0.87, 0.91, P<0.01$)。重度有机磷中毒患者入院 8 h 以内的中毒症状非常明显;入院后第 8 天,3 项指标改善明显,相关性分析显示中毒指数和全血 AChE 呈负相关($r=-0.91, P<0.01$),与血清 BuChE 呈负相关($r=-0.91, P<0.01$);血清 BuChE 和全血 AChE 呈正相关($r=0.88, P<0.01$)。本研究结果显示,血清 BuChE 水平与中毒症状及全血 AChE 具有显著相关性,对于早期急性有机磷农药中毒患者,可通过检测其血清 BuChE 活性判断其中毒程度。目前随着医学检测仪器设备的不断发展,血清 BuChE 的测定已经比较容易。

总之,血清 BuChE 水平与中毒症状及全血 AChE 有良好相关性,急性有机磷农药中毒早期,患者血清 BuChE 活性能够作为有机磷农药中毒诊断的敏感指标,治疗后患者血清 BuChE 活力的恢复和临床症状密切相关,且血清 BuChE 水平方便检测,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Eddleston M, Buckley NA. A strategy for changing plasma pralidoxime kinetics and, perhaps, effect in organophosphorus insecticide poisoning[J]. Crit Care Med, 2011, 39(4): 908-909.
- [2] 詹海鸥,徐彩霞. 急性有机磷农药中毒的急救与康复[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(9): 2130-2132.
- [3] 石磊. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗重度有机磷农药中毒的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5568-5569.
- [4] Worek F, Thiermann H. The value of novel oximes for treatment of poisoning by organophosphorus compounds[J]. Pharmacol Ther, 2013, 139(2): 249-259.
- [5] Jokanovic M. Structure-activity relationship and efficacy of pyridinium oximes in the treatment of poisoning with organophosphorus compounds; a review of recent data[J]. Curr Top Med Chem, 2012, 12(16): 1775-1789.
- [6] Murray DB, Eddleston M, Thomas S, et al. Rapid and

complete bioavailability of antidotes for organophosphorus nerve agent and cyanide poisoning in minipigs after intraosseous administration[J]. Ann Emerg Med, 2012, 60(4): 424-430.

- [7] Eddleston M, Adhikari S, Egdage S, et al. Effects of a provincial ban of two toxic organophosphorus insecticides on pesticide poisoning hospital admissions[J]. Clin Toxicol (Phila), 2012, 50(3): 202-209.
- [8] 李志刚,巨天赋,寇宗艳. 高压氧在有机磷农药中毒迟发性神经病变治疗中的临床应用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2014-2015.
- [9] 段灵芝. 大黄芒硝导泻及逐次彻底洗胃对有机磷农药中毒老年患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(7): 1526-1527.
- [10] 栗英. 急性有机磷农药中毒患者血液流变学和 C-反应蛋白水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20): 4560-4561.
- [11] Rajapakse BN, Thiermann H, Eyer P, et al. Evaluation of the Test-mate ChE (cholinesterase) field kit in acute organophosphorus poisoning[J]. Ann Emerg Med, 2011, 58(6): 559-564.
- [12] Ryniak S, Harbut P, Gozdzik W, et al. Whole blood transfusion in the treatment of an acute organophosphorus poisoning—a case report[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(9): 109-111.
- [13] 甄国栋,李振富,陈明玉,等. 56 例超敏型有机磷农药中毒患者的临床特征分析及治疗体会[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, (6): 469-470.
- [14] 朱保月,苏晓阳,李敬,等. 还原型谷胱甘肽对有机磷农药中毒患者血清 IL-18 水平的影响[J]. 河北医药, 2014, (5): 713-714.
- [15] 张海明,刘宇智,王海斌,等. 动态观察有机磷农药中毒患者心率变异性改变的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(13): 1398-1399.
- [16] 魏伟. 急性有机磷中毒血胆碱酯酶活力和心肌酶与病情相关分析[J]. 安徽医学, 2013, 34(7): 976-977.

(收稿日期:2015-07-19 修回日期:2015-10-24)

(上接第 647 页)

- [15] Grotla JC, Welch KM, Fagan SC, et al. Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA stroke Trial[J]. Stroke, 2001, 32(3): 661-668.
- [16] 冯永进,武向阳,李玲,等. 重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物治疗急性脑梗死的疗效和安全性[J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 255-257.
- [17] 李耀宗,纪坤. 重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物治疗急性脑梗死临床分析[J]. 临床合理用药, 2013, 6(10): 45-46.
- [18] 毕喜兵,苑敏,王远东. 瑞替普酶溶栓治疗急性大面积肺栓塞的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(8): 12-15.
- [19] 陈新云. 100 例急性脑梗死尿激酶溶栓治疗后复发血栓 62 例分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(5):

50-51.

- [20] 李道佩,黎宝妹,陈运辉. 瑞替普酶联合低分子肝素治疗超早期急性脑梗死[J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2237-2239.
- [21] Bourekas EC, Slivka AP, Shah R, et al. Intraarterial thrombolytic therapy within 3 hours of the onset of stroke[J]. Neurosurgery, 2004, 54(1): 39-46.
- [22] Qureshi AL, Harris-Lane P, Kirmani JF, et al. Intra-arterial reteplase and intravenous abciximab in patients with acute ischemic stroke: an open-label, dose-ranging, phase I study[J]. Neurosurgery, 2006, 59(4): 789-796.

(收稿日期:2015-06-22 修回日期:2015-10-21)