

急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中冠脉注射尼可地尔的临床评估

河北省衡水市第六人民医院 王晓会*, 衡水 053200

摘要 目的:探讨急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术中冠脉注射尼可地尔对血浆凝溶胶蛋白(pGSN)与三碘甲状腺原氨酸(T_3)表达水平的影响。方法:按照随机数字表法将90例AMI患者分为研究组和对照组,每组45例。研究组通过加压泵及球囊扩张在靶血管向靶病变远端2 mm处注射2 mg尼可地尔溶液,对照组于相同位置注射等容量0.9%氯化钠溶液。观察2组患者PCI术前、后的梗死相关血管心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流分级、TIMI心肌灌注分级(TMPG)及血清N-末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平,比较2组患者的室壁运动积分指数(WMSI)、左心室射血分数(LVEF)、pGSN及血 T_3 水平,并记录不良反应发生情况。结果:PCI术后2组TIMI血流分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组校正后的TIMI血流帧数(cTFC)、无复流现象(NRP)发生率、血浆NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平、WMSI、PCI术中低血压发生率及术后3个月的主要不良心血管事件(MACEs)发生率显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。研究组ST段回落率(STR) $\geq 50\%$ 、术后TMPG 3级比例及LVEF显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。术后2组患者血清 T_3 及pGSN水平较治疗前均明显升高,且研究组高于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:AMI患者PCI术中冠脉注射尼可地尔可显著改善患者心功能和心肌灌注水平,提高血清 T_3 及pGSN表达水平,且安全性高。

关键词 急性心肌梗死; 急诊经皮冠状动脉介入术; 尼可地尔; 三碘甲状腺原氨酸; 血浆凝溶胶蛋白

中图分类号 R542.2+2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200305

Clinical evaluation of coronary injection of nicorandil in patients with acute myocardial infarction during percutaneous coronary intervention WANG Xiao-hui*. The Sixth People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053200, China

Abstract Objective: To investigate the effect of coronary injection of nicorandil on the expression of plasma gelsolin (pGSN) and triiodothyronine (T_3) in patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing emergency percutaneous coronary intervention (PCI). Methods: According to the random number table method, 90 patients with AMI were divided into study group and control group, 45 cases in each group. The study group was given injection of 2 mg of nicorandil solution into the target vessel 2 mm distal to the target lesion by a compression pump and balloon dilation, and the control group was injected with an equal volume of 0.9% sodium chloride solution at the same position. The infarction-related vascular myocardial infarction thrombolysis (TIMI) blood flow grading, TIMI myocardial perfusion fraction (TMPG), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and troponin I (cTnI) levels were observed and compared, and wall motion score index (WMSI) and left ventricular ejection fraction (LVEF), pGSN and serum T_3 levels were measured, and the adverse reactions were recorded. Results: the TIMPI blood flow classification after PCI between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The corrected number of blood flow frames (cTFC), no reflow phenomenon (NRP) incidence, plasma NT-proBNP, cTnI, CK-MB, WMSI, the incidence of intraoperative hypotension and major cardiac adverse events (MACEs) at 3rd month after operation in the study group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). The STR $\geq 50\%$, TMPG 3 grades and LVEF in the study group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). Postoperative serum T_3 and pGSN levels in both groups were significantly higher than before treatment, and those in the study group were significantly higher than in the control group (all $P < 0.05$). Conclusion: Coronary injection of nicorandil in patients with AMI can significantly improve cardiac function and myocardial perfusion level, and increase serum T_3 and pGSN expression levels. It is safe and suitable for clinical application.

Key words Acute myocardial infarction; Emergency percutaneous coronary intervention; Nicorandil; Serum triiodothyronine; Plasma gelsolin

*通信作者: 王晓会, E-mail: hrzae647@aliyun.com

急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)特别是伴有ST段抬高型心肌梗死患者的有效治疗方式。无复流现象(noreflow phenomenon, NRP)是PCI术成功与否的关键之一,也是预测术后心血管并发症如心力衰竭、恶性心律失常、心源性猝死等的重要因素^[1]。尼可地尔是一种三磷酸苷敏感性钾离子通道激动剂,可改善心脏能量代谢以及增加冠状动脉血流量^[2]。三碘甲状腺原氨酸(T_3)是由甲状腺分泌的一种活性物质,与心血管系统关系密切。血浆凝溶胶蛋白(plasma gelsolin, pGSN)是循环中肌动蛋白清除系统中的重要成员之一,具有重要的生物保护功能。本研究通过在AMI患者PCI术中冠脉注射尼可地尔,观察其对心肌再灌注损伤、NRP的治疗作用及对血清pGSN与 T_3 表达水平的影响。

资料与方法

一般资料 选取河北省衡水市第六人民医院2015年1月~2017年2月收治的90例AMI患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组45例。其中男54例,女36例,年龄52~73岁,平均(64.25 ± 6.55)岁。2组患者性别、年龄、吸烟率、住院时间、病变血管、合并高血压、高血脂以及2型糖尿病等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性(均 $P > 0.05$),见表1。

纳入与排除标准 纳入标准:①所有患者均符合AMI诊断标准^[3];②对治疗药物无过敏史。排除标准:①心、肝、肺、肾功能不全者;②重度高血压($BP \geq 180/110$ mmHg)且未得到良好控制者;③行冠状动脉旁路移植术或不能耐受PCI术者;④严重精神疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署知情同意书。

方法 2组患者均于症状发作后12 h内通过绿色通道直接行急诊PCI术,且术前均口服阿托伐他

汀钙40 mg、阿司匹林300 mg及氯吡格雷600 mg,并经动脉鞘管注射肝素80 U/kg,且术中每隔1 h追加1 000 U,随后均以常规方法行冠状动脉造影和PCI术。PCI首选桡动脉入路,若桡动脉穿刺失败可选择股动脉入路,均先经球囊扩张(压力以球囊能完全张开,且扩张时间 < 10 s为宜)后内置支架(支架长度为病变血管长度的1.3倍,支架直径为血管直径的1.1倍左右,释放支架压力为15~18 kPa)。球囊扩张完成后洗净球囊,使用手术刀片将球囊纵向切开,研究组患者给予尼可地尔2 mg(北京四环科宝制药有限公司,12 mg/支,国药准字H20120070),抽入压力泵,连接球囊后进行施压排气;沿导丝将球囊送至病变远端2 mm左右处开始通过压力泵进行加压给药,待患者生命体征稳定且保持2 min以上后开始置入支架。对照组给予与研究组等容量的0.9% NaCl溶液。术中若患者 $BP \leq 90/60$ mmHg或较术前血压下降 ≥ 30 mmHg,立即静脉泵注多巴胺。术后6 h开始至术后7 d,每12 h皮下注射5 000 U肝素钠;术后服用阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d至12个月,并加用他汀类调脂药物。并发高血压、高血糖、高血脂患者均常规应用降压、降糖、降脂药物治疗,并定期进行复诊。

观察指标及评价标准

1. 比较2组患者术前、后的梗死相关血管心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级、TIMI血流帧数(TIMI frame count, TFC)及TIMI心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG)。分别于术前和PCI术完成时,由2名主任医师按照Campo等^[4]描述的方法评估诊断性冠状动脉造影结果中的TIMI血流分级和TMPG。TFC测量:测量造影剂从病变相关血管起始处完全显影流至其末梢显影所需的显影帧数。选取末梢血管:取左前降支(left anterior descending, LAD)部分的远端分支;取左回旋支(left circumflex, LCX)较长的分支部分;取右冠状动脉(right coronary artery, RCA)

表1 2组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	吸烟 [例(%)]	高血压 [例(%)]	高血脂 [例(%)]
		男	女				
研究组	45	28	17	64.58 ± 5.41	15(33.33)	20(44.44)	21(46.67)
对照组	45	26	19	64.25 ± 5.26	13(28.89)	19(42.22)	22(48.89)

组别	例	2 型糖尿病 [例(%)]	住院时间 (d)	病变相关血管[例(%)]		
				LAD	RCA	LCX
研究组	45	11(24.44)	12.25 ± 2.36	15(33.33)	14(31.11)	4(8.89)
对照组	45	9(20.00)	12.32 ± 2.41	14(31.11)	13(28.89)	5(11.11)

第一后降支发出后左心室后侧支的第一分支。因LAD较RCA、LCX更长,且冠状动脉长度会影响TFC,故根据文献报道方法将LAD的TFC除以1.7作为校正后的TFC(corrected TIMI frame count,cTFC)^[5]。

2. 测量并比较2组患者的ST段回落率(ST-segment resolution,STR)。分别于术后90 min对患者进行全导联心电图检查,并计算STR,STR≥50%则认定为有效^[6]。

3. 分别于术前及术后1周时采用彩色多普勒超声诊断仪(PHILIPS,型号:HD15)测定2组患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)和室壁运动积分指数(wall-motion score index,WMSI),并进行比较。

4. 比较2组患者PCI术中NRP发生率。诊断标准为:PCI术后梗死相关血管在无机械性梗阻如内膜下撕裂、夹层、痉挛及无血栓栓塞等情况下,TIMI血流分级≤2级^[7]。

5. 测定2组患者的血清N末端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平。取静脉血3 mL于肝素抗凝管中,使用荧光免疫分析仪(Triage,型号:MeterPro)采用荧光免疫法,分别于PCI术前及术后1周时检测血清NT-proBNP水平,于PCI术前及术后每4 h检测1次血清CK-MB及cTnI水平,并记录峰值。

6. 比较2组患者治疗前、后血清T₃和pGSN表达水平。分别于入组治疗前和术后1周空腹采血8 mL于肝素抗凝管中,使用高速离心机(美国贝克曼库尔特公司)以15 000 r/min离心15 min分离血清后,使用化学发光仪(美国BECKMAN公司,型号:DXI-800)采用化学发光法测定T₃水平。使用FX-6MG酶联免疫光谱分析仪和酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测所有患者pGSN表达水平,取适量pGSN冻干粉,溶解

后配制得到系列不同浓度的标准品,并在酶标仪上检测各光密度(OD)值,绘制标准曲线,上述所有操作过程均参照说明书进行。

7. 比较2组患者PCI术中低血压发生率及预后情况:若患者术中BP≤90/60 mmHg或较术前基础血压下降≥30 mmHg定义为发生低血压。记录并比较2组患者术后3个月主要不良心血管事件(major adverse cardiac events,MACEs),包括:恶性心律失常、顽固性心肌缺血、充血性心力衰竭及再发心肌梗死甚至死亡。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立t检验,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

TIMI血流分级、cTFC、NRP发生率、TMPG 3级及STR≥50%比例 术前2组患者的TIMI血流分级及TMPG 3级比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),术后研究组TIMI血流分级与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组cTFC、NRP发生率显著低于对照组,STR≥50%及术后TMPG 3级比例显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

血清NT-proBNP、CK-MB、cTnI水平及LVEF、WMSI比较 术前2组患者的血清NT-proBNP、CK-MB、cTnI水平、LVEF和WMSI比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。术后研究组血清NT-proBNP、cTnI、CK-MB水平及WMSI显著低于对照组,LVEF显著高于对照组(均 $P < 0.05$),见表3。

血清T₃和pGSN水平 术前2组患者的血清T₃和pGSN表达水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),术后1周2组患者血清T₃和pGSN水平较治疗前明显升高,且研究组高于对照组(均 $P < 0.05$),见表4。

表2 2组TIMI血流分级、cTFC、NRP发生率、TMPG 3级及STR≥50%比例比较

组别	例	TIMI 血流分级[例(%)]					
		术 前			术 后		
		0 ~ 1 级	2 级	3 级	0 ~ 1 级	2 级	3 级
研究组	45	33(73.33)	8(17.78)	4(8.89)	12(26.67) *	13(28.89) *	20(44.44) *
对照组	45	31(68.89)	11(24.44)	3(6.67)	3(6.67)	10(22.22)	32(71.11)

组别	例	cTFC ($\bar{x} \pm s$, 帧)	TMPG 3 级[例(%)]		STR ≥ 50% [例(%)]	NRP 发生率 [例(%)]
			术 前	术 后		
研究组	45	23.25 ± 3.21 *	3(6.67)	35(77.78) *	38(84.44) *	9(20.00) *
对照组	45	30.25 ± 3.58	2(4.44)	12(26.67)	22(48.89)	23(51.11)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组血清 NT-proBNP、CK-MB、cTnI 水平及 LVEF、WMSI 比较

(x ± s)

组别	例	NT-proBNP (ng/L)		CK-MB (U/L)	
		术前	术后 1 周	术前	术后 1 周峰值
研究组	45	1341.25 ± 256.41	610.62 ± 138.52 *	138.60 ± 24.32	335.36 ± 30.65 *
对照组	45	1345.26 ± 254.54	752.25 ± 131.62	135.65 ± 21.12	421.62 ± 32.03

组别	例	cTnI (μg/L)		LVEF (%)		WMSI	
		术前	术后 1 周峰值	术前	术后 1 周	术前	术后 1 周
研究组	45	0.91 ± 0.15	3.12 ± 0.35 *	60.36 ± 5.23	58.25 ± 5.68 *	1.35 ± 0.12	1.20 ± 0.11 *
对照组	45	1.02 ± 0.12	4.22 ± 0.34	58.65 ± 5.34	52.47 ± 5.31	1.38 ± 0.13	1.38 ± 0.12

注:与对照组术后 1 周比较, *P < 0.05

表 4 2 组血清 T₃ 及 pGSN 水平比较

(x ± s)

组别	例	T ₃ (mmol/L)		pGSN (ng/mL)	
		术前	术后 1 周	术前	术后 1 周
研究组	45	0.41 ± 0.05	1.30 ± 0.12 *#	105.58 ± 14.32	130.55 ± 12.03 *#
对照组	45	0.42 ± 0.04	0.84 ± 0.09 *	106.65 ± 12.12	112.25 ± 11.65 *

注:与本组术前比较, *P < 0.05;与对照组术后 1 周比较, #P < 0.05

PCI 术中低血压发生情况及预后 对照组 6 例术中发生低血压,予以多巴胺进行处理;术后 3 个月研究组 MACEs 发生率显著低于对照组 (P < 0.05),见表 5。

表 5 2 组低血压及 MACEs 发生率比较 [例(%)]

组别	例	低血压	MACEs
研究组	45	0(0.00) *	2(4.44) *
对照组	45	6(13.33)	9(20.00)

注:与对照组比较, *P < 0.05

讨论

本文中研究组 cTnI、WMSI 水平显著低于对照组,STR ≥ 50% 及 TMPG 3 级比例、LVEF 水平显著高于对照组(均 P < 0.05)。说明冠脉注射尼可地尔可显著改善 AMI 患者心肌灌注水平和心脏功能。血清 cTnI、CK-MB 水平是判断心肌损伤程度的重要指标,血清 NT-proBNP 水平是判断患者心力衰竭和反映 AMI 预后的重要指标。本文结果显示,术后研究组血清 NT-proBNP、cTnI、CK-MB 水平显著低于对照组(均 P < 0.05),说明 PCI 术中冠脉注射尼可地尔可显著改善患者心肌损伤程度。同时治疗后研究组低血压和 NRP 发生率显著低于对照组(P < 0.05);术后 3 个月研究组 MACEs 发生率显著低于对照组(4.44% vs 20.00%, P < 0.05),说明冠脉注射尼可地尔可有效预防急诊 PCI 术中 NRP 的发生,改善患者心肌灌注分级和心功能,且不影响患者血压。PCI 术中由于存在支架植入及斑块脱落等机械刺激,会释放缩血管活性物质入血,从而引起冠状动脉远端微血管发生痉挛和微循环受阻,增加 NRP 的发

生率,尼可地尔注入冠脉后,可快速扩张冠状动脉微血管,增加血流量,减少因微循环障碍导致的 NRP 发生^[8]。其作用机制可能为:尼可地尔可通过开放 ATP 敏感性 K⁺ 通道抑制肌膜上 Ca²⁺ 释放,细胞内 Ca²⁺ 浓度的减少可以扩张冠状动脉微血管,减小微血管阻力,改善心肌微循环。同时,其代谢产物一氧化氮还可激活血管平滑肌细胞的鸟苷酸环化酶,舒张血管和增加冠状动脉血流量^[9,10]。

T₃ 是由甲状腺分泌的一种活性物质,低 T₃ 综合征与 AMI 患者心功能和心肌灌注水平存在紧密联系,AMI 患者在急诊 PCI 术后发生严重低 T₃ 水平者,其术后冠状动脉血流较差^[11]。Magdalena 等^[12] 研究显示 PCI 术后冠状动脉血流越差和心肌灌注不足患者,T₃ 水平越低,提示 T₃ 水平与 PCI 术后冠脉血流、心肌灌注水平存在显著相关性。且 AMI 患者血清 T₃ 水平降低程度与 PCI 术后 NRP 发生严重程度存在显著相关性。AMI 的病理基础是细胞骨架蛋白结构被破坏导致功能丧失,心肌细胞坏死会使肌动蛋白释放到组织间隙,从而导致 pGSN 大量被消耗^[13,14]。陈云宪等^[15] 研究发现 pGSN 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的表达水平远低于心绞痛组和健康组,表明 pGSN 表达水平与心肌损伤有关。本研究,PCI 术后 2 组患者血清 T₃ 和 pGSN 水平较术前明显升高,且研究组显著高于对照组(均 P < 0.05)。有研究表明 AMI 患者出现机体生理性代偿反应,使得下丘脑-垂体-甲状腺轴发生改变,导致 T₃ 水平下降;同时甲状腺激素的生理功能依赖于其与细胞核中的特异受体的结合,而心肌梗死患者该受体密度高,与 T₃ 亲和力也高,导致 T₃ 水平下降。冠

脉注射尼可地尔可改善 AMI 患者的血流灌注和心肌功能,缓解心肌梗死症状,有效提升 T_3 水平^[16]。同时,通过改善心肌缺血再灌注损伤,从而保护和改善患者心肌结构,提高血清 pGSN 表达水平。

参考文献

- Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With Stable Coronary Disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 173(14): 108-117.
- 黄正新, 王先宝, 刘映峰. 尼可地尔对急性心肌梗死患者冠状动脉介入术后心功能及临床预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 544-547.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- Campo G, Morciano G, Pavasini R, et al. Fo ATP synthase C subunit serum levels in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Preliminary findings. [J]. Int J Cardiol, 2016, 221(8): 993-997.
- Wu W, Zhang S, Guo Y, et al. Correlation of increased corrected TIMI frame counts and the topographical extent of isolated coronary artery ectasia. [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 102-106.
- Amanakis G, Kleinbongard P, Heusch G, et al. Attenuation of ST-segment elevation after ischemic conditioning maneuvers reflects cardioprotection online[J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(3): 22-26.
- 杨跃进. 冠状动脉无复流现象[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 401-403.
- Ginsberg M. Predictors of No-Reflow Phenomenon in Young Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. Angiology, 2016, 67(7): 683-689.
- Curry LA, Brault M, Linnander EL, et al. Influencing organisational culture to improve hospital performance in care of patients with acute myocardial infarction: a mixed-methods intervention study[J]. BMJ Qual Saf, 2018, 27(3): 207-217.
- Kobayashi Y, Okura H, Neishi Y, et al. Additive value of nicorandil on ATP for further inducing hyperemia in patients with an intermediate coronary artery stenosis[J]. Coron Artery Dis, 2017, 28(2): 104-109.
- Lehnen TE, Santos MV, Lima A, et al. N-Acetylcysteine Prevents Low T_3 Syndrome and Attenuates Cardiac Dysfunction in a Male Rat Model of Myocardial Infarction[J]. Endocrinology, 2017, 158(5): 1502-1510.
- Magdalena M, Gackowski A, Przybylik-Mazurek E, et al. The relation between the low T_3 syndrome in the clinical course of myocardial infarction and heart failure[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2016, 40(240): 380-383.
- Flores GC, Rosales LM, Ouellet G, et al. Plasma Gelsolin and Its Association with Mortality and Hospitalization in Chronic Hemodialysis Patients[J]. Blood Purif, 2017, 43(1-3): 210-214.
- Dhar I, Lysne V, Seifert R, et al. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors[J]. Atherosclerosis, 2018, 272(10): 175-183.
- 陈云宪, 唐良秋, 陈兆基, 等. 血浆凝溶胶蛋白在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的水平及意义[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 375-379.
- Na HM, Cho GY, Lee JM, et al. Echocardiographic Predictors for Left Ventricular Remodeling after Acute ST Elevation Myocardial Infarction with Low Risk Group: Speckle Tracking Analysis[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2016, 24(2): 526-238.

(2019-05-28 收稿 2019-11-15 修回)

(上接第 190 页)

- 旭明, 邱玉发, 唐冬梅, 等. 脑室出血行脑室外引流并发颅内感染相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42): 3468-3469.
- 韩伟一, 陶英群. 侧脑室出血外科治疗的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(12): 1282-1284.
- Morgan T, Awad I, Keyl P, et al. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105(105): 217-220.
- 陈尚军, 王海燕, 左毅. 大剂量尿激酶注入脑室治疗重度原发性脑室出血的效果[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(4): 310-311, 315.
- Pang D, Scialabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 2. In vivo safety study of intraventricular urokinase[J]. Neurosurgery, 1986, 19(4): 547-552.
- Gaberel T, Magheru C, Parienti JJ, et al. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2776-2781.

(2020-04-20 收稿 2020-05-12 修回)