

· 临床研究 ·

注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的疗效和安全性评价

翟 玫¹ 陈纪林² 乔树宾² 华 潞¹ 李一石¹

(1 卫生部心血管药物临床研究重点实验室,中国医学科学院阜外医院,北京协和医学院,北京 100037;

2 中国医学科学院阜外医院冠心病诊治中心,北京 100037)

[摘要] 目的:与注射用重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行比较,评价注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂(rhTNK-tPA)对中国人急性心肌梗死溶栓治疗的疗效和安全性。方法:这项研究在中国 13 家医院完成,为盲法、随机、对照试验。预试验中各 4 例患者分别给予 rhTNK-tPA 15 和 20 mg,确定本研究药物剂量为 rhTNK-tPA 20 mg 一次给药。自 2005 年 7 月至 2007 年 5 月,研究共入选 251 例患者。入选患者随机分为 rhTNK-tPA 组和 rt-PA 组。rhTNK-tPA 组患者 5~10 s 内静脉推注 rhTNK-tPA 20 mg;rt-PA 组先匀速静注 8 mg,剩余 42 mg 在 90 min 内持续静脉泵入,主要疗效评价指标为给药 90 min 后冠状动脉造影显示的梗死相关血管(IRA)TIMI 血流分级;临床评估不能行冠脉造影者以冠脉再通间接指标判断血管再通率做为主要疗效评价指标(具有以下①+②,或①+③+④,或②+③+④判定为血管再通):①心电图 ST 段抬高最显著的导联在溶栓开始后 2 h 内回降 $\geq 50\%$ 。②CK-MB 或 CK 酶峰提前到距发病后 14 h 以内。③自溶栓开始后 2 h 内,胸痛完全缓解或减轻 70% 以上。④开始溶栓 2 h 内出现再灌注心律失常。结果:182 例患者行 90 min 冠脉造影(rhTNK-tPA 组 93 例,rt-PA 组 89 例)结果显示 rhTNK-tPA 组冠状动脉通畅率(TIMI 2 级~3 级)显著高于 rt-PA 组(82.80% vs 67.42%),rhTNK-tPA 组达到 TIMI3 级血流者亦显著高于 rt-PA 组(65.59% vs 53.93%)。69 例(rhTNK-tPA 组 31 例,rt-PA 组 38 例)患者以冠脉再通间接指标判断血管通畅率,rhTNK-tPA 组与 rt-PA 组血管通畅率相近(80.65% vs 81.58%)。两组脑出血发生率相同(每组各 1 例)。两组小出血事件发生率相近(16.94% vs 17.32%)。结论:rhTNK-tPA 20 mg 90 min 冠状动脉造影通畅率明显高于 rt-PA 组,rhTNK-tPA 20 mg 溶栓治疗中国的急性心肌梗死患者安全有效。

[关键词] 急性心肌梗死;溶栓治疗;重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂;重组人组织型纤溶酶原激活剂

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2016)01-0082-06

Efficacy and safety of recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction

ZHAI Mei¹, CHEN Ji-lin², QIAO Shu-bin², HUA Lu¹, LI Yi-shi¹

(1 Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs, Ministry of Health, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China;

2 Coronary Heart Disease Center, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) for injection in Chinese patients with acute myocardial infarction by comparison with recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA) for injection. **Methods:** This blinded, randomized,

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项-《心血管创新药物临床研究技术平台建设》(2012ZX09303-008-001);2010 年国家临床重点专科建设项目-卫生部重点实验室项目;国家“十五”重大科技专项“创新药物和中药现代化”(2002AA2Z3333)

[作者简介] 翟玫,女,硕士,主治医师,主要从事心内科临床和药物研究。联系电话:(010)68314466,E-mail:zhaimeifw@163.com。

[通讯作者] 李一石,教授,博士生导师,主要从事心血管药物临床研究。联系电话:(010)88398395,E-mail:lchyl_fuwai@sina.com。



controlled trial was conducted in 13 hospitals in China. After a pilot study in 4 patients receiving rhTNK-tPA 15 mg or 20 mg, the dose of rhTNK-tPA in this study was determined to be 20 mg given at a time. From July 2005 to May 2007, 251 patients were enrolled. All the patients were randomized to either rhTNK-tPA or rt-PA treatment. The rhTNK-tPA was administered by an intravenous bolus of 20 mg over 5 ~ 10 s. The rt-PA was administered by an intravenous bolus of 8 mg followed by infusion of 42 mg over 90 min. The primary endpoint was TIMI flow of the infarct-related artery (IRA) by coronary angiography at 90 min after initiation of treatment. For the patients who couldn't receive coronary angiography, IRA flow was evaluated by indirect indicators including decline of elevating ST segment, peak of CK-MB or CK, remission of chest pain and reperfusion arrhythmia. **Results:** One hundred and eighty-two patients received angiograms for TIMI flow at 90 min after initiation of treatment ($n = 93$ for rhTNK-tPA, $n = 89$ for rt-PA). The rhTNK-tPA group had significantly higher patency rate than the rt-PA group (TIMI 2 and 3: 82.80% vs 67.42%; TIMI 3: 65.59% vs 53.93%). The 69 patients in the two groups ($n = 31$ for rhTNK-tPA, $n = 38$ for rt-PA) who had IRA flow evaluation by indirect indicators had similar patency rates (80.65% vs 81.58%). The cerebral hemorrhage incidence was the same for the two groups (1 patient in each group). Mild bleeding rate was similar for both groups (16.94% vs 17.32%). **Conclusion:** TNK-tPA 20 mg is effective and safe for Chinese patients with acute myocardial infarction. There is statistically significant superiority of rhTNK-tPA over rt-PA in terms of patency rate as determined by coronary angiography at 90 min.

[Key words] myocardial infarction; thrombolytic therapy; recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator; recombinant human tissue-type plasminogen activator

注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂 [rhTNK-tPA, 该药物的临床药物研究批件(批件号 2003L00717) 批示名称为“重组人组织型纤溶酶原激活剂 TNK 突变体”。2014 年 5 月 14 日国家药典委员会批示该药物通用名称为“注射用重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂”] 是一种新型溶栓药物, 由广州铭康生物工程有限公司研制和开发。该药半衰期较长, 可单次弹丸式注射给药。本研究为随机、盲法、平行、阳性对照、多中心试验, 为 rhTNK-tPA 上市前的 II 期临床试验, 旨在比较 rhTNK-tPA 与重组人组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 溶栓治疗 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的疗效和安全性。

资料和方法

1 剂量选择

rhTNK-tPA I 期临床试验证实: 在中国人群中, 每次静脉注射 rhTNK-tPA 15 ~ 20 mg 溶栓治疗安全有效^[1]。为进一步确定试验药物剂量, 本研究预试验给予符合入选标准的患者 rhTNK-tPA 每次 15 mg ($n = 4$) 或 20 mg ($n = 4$)。15 mg 组 90 min 冠状动脉造影显示, 梗死相关动脉 (infarction related artery, IRA) 总通畅率 50% (2/4 例), 无出血事件; 20 mg 组 IRA 总通畅率 100% (4/4 例), 1 例发生严重消化道

出血, 治愈。根据预试验结果, 本研究 rhTNK-tPA 用量确定为每次 20 mg。

2 病例选择及给药方法

入选标准: 年龄 18 ~ 70 岁患者, 持续胸痛 > 30 min, 发作在 12 h 之内; 2 个或 2 个以上肢体导联 ST 段抬高 0.1 mV, 或 2 个或 2 个以上相邻的胸前导联 ST 段抬高 0.2 mV。排除标准: 有高出血压倾向及对试验药品过敏者; 既往曾使用 rhTNK-tPA 或 rt-PA 溶栓治疗者。

给药方法: 试验药物 rhTNK-tPA (批号: 20040923, 规格: 每支 20 mg, 广州铭康生物工程有限公司) 20 mg, 5 ~ 10 s 内静脉推注; 对照药物 rt-PA (批号: 408531, 规格: 每支 50 mg, 勃林格殷格翰公司) 50 mg, 先匀速静注 8 mg, 剩余 42 mg 在 90 min 内持续静脉泵入。

3 疗效评价指标

主要疗效指标: 对于溶栓开始后 90 min 进行冠状动脉造影评价者, 以 IRA 达 TIMI 2 ~ 3 级和 TIMI 3 级的比率, 评价 rhTNK-tPA 或 rt-PA 治疗的疗效; 对于溶栓开始后 90 min 未进行冠脉造影的患者, 以冠脉再通间接指标^[2] (我国统一标准) 判断血管再通率 (具有以下① + ②, 或① + ③ + ④, 或② + ③ + ④判为血管再通): ① 心电图 ST 段抬高最显著的导联在溶栓开始后 2 h 内回降 $\geq 50\%$ 。② CK-MB 或 CK 酶峰提前至距发病后 14 h 以内。③ 胸痛自溶栓

开始后 2 h 内,完全缓解或减轻 70% 以上。④ 开始溶栓 2 h 内出现再灌注心律失常。

次要疗效指标为终点事件发生率:包括 30 d 死亡率、再梗死、心肌缺血复发、靶血管重建术、其他并发症(休克、心脏破裂、脑卒中、心力衰竭等)。

4 安全性评价

溶栓前后进行安全性评价,包括病史、出血现象、体检、实验室化验分析、不良事件等的评估。

5 统计学处理

数据使用 SAS[®] 9.3 统计软件包进行统计分析。所有统计分析均在双侧 0.05 显著性水平下进行。定量指标组间比较采用成组 *t* 检验;定性指标组间比较采用似然比 χ^2 检验或 Fisher 精确概率。

结 果

1 患者基本情况

本研究共入选 251 例患者,rt-TNK+PA 组 124 例,rt-PA 组 127 例。所有受试者均签署知情同意书。因不符合方案剔除 10 例;因严重不良事件脱落 11 例;完成研究 230 例,rt-TNK+PA 组 112 例,rt-PA 组 118 例。患者基本情况及伴随用药情况见表 1。除糖尿病史外,两组的各项基线指标完全匹配,两组间比较均无显著差异。两组均显示男性患者比例明显大于女性,这与《中国心血管病报告 2013 概要中》提及的男性冠心病患者发病率高于女性一致^[3]。

表 1 两组患者的基本情况

指标	rt-TNK+PA 20 mg 组(n = 124)	rt-PA 50 mg 组(n = 127)
年龄/岁	55.90 ± 9.67	55.47 ± 9.63
男性/n(%)	105(84.68)	114(89.76)
体重/kg	70.61 ± 11.24	72.46 ± 11.75
身高/cm	169.61 ± 6.10	170.69 ± 7.32
收缩压/舒张压/mmHg	127.31 ± 21.39/80.13 ± 14.39	124.90 ± 20.22/78.17 ± 13.65
心梗部位/n(%)		
前壁(含合并下/侧壁者)	64(51.61)	74(58.27)
下壁(含后壁/右室者)	60(48.39)	53(41.73)
梗死相关动脉/n(%)		
左主干	1(0.81)	1(0.79)
前降支	45(36.29)	43(33.86)
右冠状动脉	31(25.00)	35(27.56)
回旋支	16(12.90)	10(7.87)
既往史/n(%)		
陈旧心肌梗死史	7(5.65)	8(6.30)
心绞痛	76(61.29)	79(62.20)
心力衰竭	0	0
高血压	44(35.48)	52(40.94)
介入治疗(PCI)	3(2.42)	3(2.36)
高脂血症	49(39.52)	52(40.94)
糖尿病	17(13.71) ^a	33(25.98)
正在吸烟者	82(66.13)	85(66.93)
心功能(Killip 分级) /n(%)		
1 级	112(90.32)	117(92.13)
2 级	9(7.26)	9(7.09)
3 级	1(0.81)	0(0.00)
4 级	2(1.61)	1(0.79)
发病至溶栓时间/min	270.96 ± 165.85	263.98 ± 160.60
就诊至溶栓时间/min	117.60 ± 168.34	102.39 ± 101.44
伴随用药/n(%)		
阿司匹林	122(98.39)	122(96.06)
氯吡格雷	124(100.00)	126(99.21)
肝素/n(%)		
弹丸静脉注射	122(98.39)	126(99.21)
静脉滴注	107(86.29)	112(88.19)

与 rt-PA 50 mg 组比较 a: P < 0.05

2 疗效评价

2.1 溶栓后 90 min 冠状动脉造影结果 rhTNK-tPA 组 93 例行 90 min 冠状动脉造影 IRA 达 TIMI 2~3 级

血流和 TIMI 3 级血流率分别为 82.80% 和 65.59%。rt-PA 组 89 例接受冠状动脉造影者则分别为 67.42% 和 53.93% 两组比较均有统计学差异(见表 2)。

表 2 rhTNK-tPA 和 rt-PA 溶栓治疗后冠状动脉再通率

受试者分类	rhTNK-tPA 20 mg 组 (n = 124)	rt-PA 50 mg 组 (n = 127)	成功率差值 [95% CI]
梗死相关血管 TIMI 2~3 级血流者	77/93 (82.80) ^a	60/89 (67.42)	14.95 [3.15, 28.71]
TIMI 3 级血流者	61/93 (65.59) ^a	48/89 (53.93)	14.47 [1.09, 31.11]
未行冠状动脉造影血管再通者	25/31 (80.65)	31/38 (81.58)	0.667 3 [-27.76, 27.29]

与 rt-PA 50 mg 组比较 a: $P < 0.05$

2.2 非冠状动脉造影患者的血管再通评价 rhTNK-tPA 组 31 例未行造影,冠脉再通率为 80.65%; rt-PA 组 38 例未行造影,冠脉再通率 81.58% 两组间比较无统计学差异(见表 2)。

2.3 次要疗效——终点事件发生率 30 d 死亡率、30 d 内再梗死、心肌缺血复发、靶血管重建术、其他并发症(休克、心脏破裂、脑卒中、心力衰竭等)终点事件发生率,两组间比较均无统计学差异(见表 3)。

表 3 rhTNK-tPA 和 rt-PA 溶栓治疗后 30 d 终点事件发生率 n(%)

结局	rhTNK-tPA 20 mg 组 (n = 124)	rt-PA 50 mg 组 (n = 127)	P 值
死亡(30 d 内)	4(3.23)	6(4.72)	0.657 0
靶血管重建术	30(24.19)	21(16.54)	0.153 7
心肌缺血复发	2(1.61)	3(2.36)	0.611 7
心源性休克	2(1.61)	3(2.36)	1.000 0
再梗死	1(0.81)	1(0.79)	0.937 2
其他并发症	5(4.46)	10(7.87)	0.195 3

3 安全性评价

两组共发生 11 例严重不良事件(见表 4)。

表 4 严重不良事件情况 n(%)

不良事件	rhTNK-tPA 20 mg 组 (n = 124)		rt-PA 50 mg 组 (n = 127)	
	发生例数	转归	发生例数	转归
严重的出血不良事件/反应				
颅内出血	1(0.8)	有后遗症	1(0.8)	死亡
严重的非出血不良事件				
急性脑梗塞	1(0.8)	死亡	0	—
心源性休克	1(0.8)	死亡	2(1.6)	死亡
心脏电-机械分离	1(0.8)	死亡	0	—
心力衰竭	0	—	1(0.8)	死亡
心脏破裂	0	—	1(0.8)	死亡
心室颤动	1(0.8)	死亡	1(0.8)	死亡
合计	5(4.03)	—	6(4.72)	—

rhTNK-tPA 组 5 例,rt-PA 组 6 例,组间比较无统计学差异。与试验药物相关的不良反应发生例数见表 5。两组各发生 1 例颅内出血,均判断与溶栓药物肯定相关。两组小出血不良反应发生率无统计学差异。两组出血部位均以泌尿道最常见,其次是消化道、瘀斑等。

表 5 rhTNK-tPA 和 rt-PA 溶栓治疗不良反应发生率 n(%)

不良反应	rhTNK-tPA 20 mg 组 (n = 124)	rt-PA 50 mg 组 (n = 127)
严重不良反应总例数	1(0.81)	1(0.79)
颅内出血	1	1
非严重不良反应总例数	21(16.94)	24(18.90)
非严重的小出血事件	21(16.94)	22(17.32)
泌尿道出血	8(6.45)	6(4.72)
牙龈出血	6(4.84)	4(3.15)
皮下淤斑	4(3.22)	4(3.15)
消化道出血	3(2.42)	5(3.94)
血红蛋白等红系指标下降	2(1.61)	3(2.36)
穿刺部位血肿	1(0.81)	4(3.15)
舌尖出血点	0	1(0.79)
非严重的非出血不良反应	2(1.61)	4(3.15)

讨 论

急性 STEMI 是死亡率极高的心内科急症,尽早开通 IRA 是影响预后的关键。溶栓治疗是通过溶解动脉血管中的新鲜血栓使血管再通,从而部分或完全恢复组织和器官的血流灌注^[4]。自从 1986 年 GISSI 试验第一次证实静脉溶栓治疗可降低 STEMI 的死亡率^[5],溶栓治疗即成为 STEMI 治疗的常规首选。溶栓药物多为纤溶酶原激活物或类似物,能够直接或间接将纤维蛋白溶解酶原激活为纤维蛋白溶解酶,进而降解血栓的主要成分之一纤维蛋白^[4]。

在经历了第1代溶栓药物链激酶、尿激酶及第2代溶栓药物 rt-PA 等之后,现在已进入了第3代溶栓药物时代。第3代溶栓药物的主要特点是纤溶活性更高,半衰期较长,可弹丸式静脉注射,用药方便,治疗效率更高^[6]。rhTNK-tPA 为我国自主研发的第3代溶栓药物,阜外医院进行的 rhTNK-tPA 的 I 期临床试验证实其与国外同类药品替奈普酶(TNK-tPA)有相似的理化特性。国人药动学/药效学研究表明, rhTNK-tPA 20 mg 半衰期为(224 ± 60) min,较 rt-PA 明显延长,且 rhTNK-tPA 作用于纤维蛋白的特异性较 rt-PA 高,对纤溶酶原激活剂抑制物-1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)的抑制作用增强,适合单次静脉弹丸注射,与试验药物相关不良事件发生率为 23%,程度均为轻度,未经处理均自行消失^[1]。

2000 年,国外同类药品 TNK-tPA 获得美国 FDA 批准上市,用于 STEMI 的溶栓治疗。TIMI-10B 研究在西方人中比较 TNK-tPA 30、40 和 50 mg 与 rt-PA 100 mg 对胸痛 12 h 内 AMI 的早期冠脉再通率的有效性,结果表明 TNK-tPA 40 mg 获得与 rt-PA 100 mg 相近的 90 min TIMI 3 级血流率(62.8% vs 62.7%)以及 90 min TIMI 2~3 级血流率(81.7% vs 79.1%)^[7]。本研究与 TIMI-10B 研究在患者基线资料方面,除种族和体重外,其他基本情况包括年龄、性别、伴随疾病等均相近。本研究结果表明,中国人 rhTNK-tPA 20 mg 弹丸注射可有效开通 STEMI 患者的 IRA,90 min 冠状动脉造影 IRA 达 TIMI 2~3 级血流率和 TIMI 3 级血流率分别为 82.80% 和 65.59%,均显著优于 rt-PA 50 mg。该结果与在西方人进行的 TNK-tPA 40 mg 的 TIMI-10B 试验结果相近。非冠状动脉造影者的 rhTNK-tPA 血管再通率达 80.65%,与 rt-PA 血管再通率相近。

ASSENT-1 和 ASSENT-2 试验是在西方人中进行的评价 TNK-tPA 和 rt-PA 溶栓治疗疗效和安全性的研究。ASSENT-1 试验中, TNK-tPA 单次注射 30 和 40 mg 结果 30 d 的脑卒中总发生率为 1.5%,脑出血率为 0.8%;30 和 40 mg 组的 30 d 死亡率分别为 6.9% 和 6.0%,均与 rt-PA 相当^[8]。ASSENT-2 试验中,单次注射 TNK-tPA 0.53 mg·kg⁻¹ 结果显示 TNK-tPA 组脑出血发生率为 0.93%,30 d 死亡率为 6.18%,均与 rt-PA 相当^[9]。本研究中, rhTNK-tPA 组 30 d 死亡率为 3.23%,低于 ASSENT-1 及 ASSENT-2 试验结果。rhTNK-tPA 相关的非严重不良反应发生率为 16.94%,未经处理均自行消失,小出

血事件发生率与 rt-PA 相近,未发生过敏事件。发生 1 例与 rhTNK-tPA 相关的严重出血不良反应(颅内出血),与 rt-PA 严重出血发生率相同(0.8% vs 0.8%),该结果与 ASSENT-1 及 ASSENT-2 试验结果基本一致,而低于 2002 年我国进行的 TNK-tPA 治疗急性 STEMI 研究的脑出血率。中国人 TNK-tPA 研究入选急性 STEMI 发病 6 h 内患者,随机给予 TNK-tPA (0.53 mg·kg⁻¹, n=58) 或 rt-PA (≤100 mg, n=52)。脑出血的发生率分别为 3.45% 和 1.92% (P=1.00);死亡率分别为 13.8% 和 9.6% (P=0.565)。初步结果显示, TNK-tPA (0.53 mg·kg⁻¹) 溶栓治疗脑出血和 30 d 死亡率较高,提示中国人的 TNK-tPA 使用剂量不应太高^[10]。本研究中, rhTNK-tPA 剂量低于上述研究 TNK-tPA 剂量,脑出血率及死亡率均低于 TNK-tPA,证实 rhTNK-tPA 每次 20 mg 剂量对中国患者是相对安全的。

本研究结果证明, rhTNK-tPA 是一种安全有效的溶栓药物,每次 20 mg 可以作为 rhTNK-tPA 溶栓治疗中国住院患者 STEMI 的剂量。该剂量为国外同类产品的一半,提示该类溶栓剂可能存在种族差异, rhTNK-tPA 的安全有效剂量必须考虑该差异。国外同类产品以同样方式给药,可以院外给药,中国需进一步进行院外给药临床试验研究。

主要研究人员:阜外心血管病医院(组长单位)(李一石、陈纪林、乔树宾);以下按完成例数多少排列:内蒙古医学院附属医院(崔晓迎);哈尔滨医科大学第一临床学院(王岚峰);辽宁省人民医院(李占全);青岛市立医院(王旭);中国医科大学附属第二医院(孙英贤);广州军区广州总医院(向定成);白求恩国际和平医院(何振山);南方医科大学南方医院(曹世平);积水潭医院(赵兴山);广州华侨医院(李自成);南方医科大学珠江医院(李志梁);吉林大学第一医院(刘全)。

[参 考 文 献]

- [1] 许莉,黄一玲,华璐,等. 重组人组织型纤溶酶原激活剂 TNK 突变体在中国健康人体的耐受性及药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 734-737.
- [2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 224.
- [3] 王文,朱曼璐,王拥军,等. 《中国心血管病报告 2012》概要[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(6): 408-412.
- [4] 胡大一. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识(2009年版)(上)[J]. 中国临床医生 2010, 38(10): 70-73.
- [5] [No authors listed]. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI) [J]. Lancet, 1986(8478): 397-402.

(下转第 92 页)

菌耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(3): 219 - 222.

[2] 代富力, 梁丽娟, 邱园莉. 2009 ~ 2011 年洛阳市妇女儿童医院阴沟肠杆菌临床分布和耐药性分析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(12): 5 - 6.

[3] 李丽, 汪莉萍, 王世轶, 等. 2000 ~ 2011 年大肠埃希菌对抗菌药物耐药性荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10): 2428 - 2430.

[4] 宋金明, 徐龙强, 曹永献, 等. 医院感染肺炎克雷伯菌与鲍氏不动杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(9): 2186 - 2188.

[5] 邓正泊. 阴沟肠杆菌临床分布特征及耐药性变迁[J]. 诊断学理论与实践, 2013, 12(4): 448 - 451.

[6] 徐和平, 马晓波, 郑燕青, 等. 厦门地区呼吸道感染患儿嗜血杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(16): 1928 - 1930.

[7] 邢昂, 张仲义, 李卉, 等. 住院患者肠杆菌科细菌医院感染的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(6): 1330 - 1332.

[8] 魏绪廷, 李庆芳, 宗桂珍, 等. 院内尿培养常见病原菌的耐药性分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 9(1): 49 - 52.

[9] 李丽, 汪莉萍, 王世轶, 等. 数据挖掘工具在大肠埃希菌头孢唑啉耐药趋势分析中的应用[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(7): 549 - 553.

[10] 陈伟, 刘文恩, 李艳明, 等. 流感嗜血杆菌分布及耐药性分析[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(6): 469 - 471.

[11] 原慧云, 张镁砾, 马荣伟. 2002 年至 2007 年太原地区儿童细菌性腹泻病原菌分布及耐药分析[J]. 中国微生态学杂志, 2008, 20(6): 589 - 593.

[12] 穆海霞. 2009 - 2010 年某院下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(11): 1329 - 1332.

[13] 汪家坤, 惠复新, 吴艳. 某院 2008 ~ 2011 年下呼吸道感染患者铜绿假单胞菌检测及耐药性变迁[J]. 现代预防医学, 2012, 39(20): 5407 - 5409.

[14] 赵珊. 铜绿假单胞菌 5 年耐药性监测结果及分析[J]. 中国医学创新, 2011, 8(5): 25 - 26.

[15] 董虹, 杨善浦. 副伤寒 A 沙门菌耐药谱的连续监测[J]. 江西医药, 2008, 43(5): 475 - 476.

[16] 周田美, 董晓勤, 俞云松, 等. 沙雷菌属耐药现状及 β -内酰胺酶检测[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(1): 103 - 105.

[17] 褚云卓, 年华, 欧阳金鸣. 沙雷菌属在医院的分布及药敏结果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(2): 276 - 277.

[18] 刘健, 钟巍, 李耘, 等. 不同配比头孢唑啉与他唑巴坦的外抗菌活性[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(1): 25 - 30.

[19] 钟巍, 刘健, 杨维维, 等. 不同配比头孢唑啉/他唑巴坦对 β -内酰胺酶稳定性及抑酶增效作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 440 - 443.

[20] 丁恒生, 马晓晴. 头孢唑啉 46 例不良反应分析[J]. 安徽医药, 2008, 12(8): 765 - 766.

[21] 张晓梅, 高世芳, 吕雯清. 头孢唑啉不良反应分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(14): 3510 - 3511.

[22] 陶景芬. 头孢唑啉不良反应分析 59 例分析[J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1094 - 1095.

[23] 肖利平, 李玲, 陈其元, 等. 注射用头孢唑啉钠致不良反应 110 例分析[J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3819 - 3821.

[24] 周颖, 梁晟, 唐敬亮, 等. 注射用头孢唑啉钠质量分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(5): 518 - 524.

[25] 王芮. β -内酰胺类抗生素不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(22): 5430.

[26] 李雅玲, 李富华, 李珊. 头孢菌素类抗生素的不良反应与预防分析[J]. 临床合理用药, 2012, 5(12A): 83.

[27] 杨芊, 郑经川, 何剑琴, 等. 国产注射用头孢唑啉钠治疗呼吸道感染的临床疗效观察[J]. 中国抗生素杂志, 2001, 26(5): 368 - 370.

[28] 孙荣青, 冯敏, 杜玉明, 等. 哌拉西林/他唑巴坦临床应用 30 例分析[J]. 中国临床医学, 2004, 11(5): 878 - 879.

[29] 赵宗珉, 万建华, 李丽云. 哌拉西林/他唑巴坦治疗术后腹腔感染 140 例临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(8): 937 - 938.

[30] 张慧琳, 赵彩芸, 王进, 等. 头孢哌酮/三唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦随机对照治疗急性细菌性感染多中心临床试验[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(1): 29 - 36.

编辑: 罗娟/接受日期: 2015 - 11 - 04



(上接第 86 页)

[6] 姚光辉, 杨荣平. 急性心肌梗死溶栓药物疗效的循证医学评价[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(1): 56 - 59.

[7] CANNON CP, GIBSON CM, MCCABE CH, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 10B investigators [J]. *Circulation*, 1998, 98(25): 2805 - 2814.

[8] VAN DE WERF F, CANNON CP, LUYTEN A, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-4 trial. The ASSENT-4 investigators [J]. *Am Heart J*, 1999, 137(5): 786 - 791.

[9] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators, VAN DE WERF F, ADGEY J, et al. Single bolus tenecteplase compared with frontloaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial [J]. *Lancet*, 1999, 354(9180): 716 - 722.

[10] 梁峰, 胡硕强, 胡大一, 等. 急性心肌梗死替奈普酶溶栓治疗卒中与死亡分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2008, 2(7): 769 - 775.

编辑: 罗娟/接受日期: 2015 - 10 - 08

