

阿替普酶与尿激酶导管接触性溶栓治疗 下肢深静脉血栓有效性与安全性的Meta分析



李红艳¹, 王海山², 王永博³, 施秀青⁴, 阎思宇³, 王涛⁵, 任相颖³, 靳英辉³

1. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院药学部 (山东烟台 264000)
2. 烟台业达医院重症医学科 (山东烟台 264000)
3. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
4. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科 (山东烟台 264000)
5. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院血管外科 (山东烟台 264000)

【摘要】目的 系统评价阿替普酶与尿激酶导管接触性溶栓治疗下肢深静脉血栓的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、Embase、WanFang Data、CNKI、SinoMed 数据库, 搜集阿替普酶和尿激酶行导管接触性溶栓治疗下肢深静脉血栓的随机对照试验及队列研究, 检索时限从建库至 2021 年 12 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险, 采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 项队列研究, 包括 598 例患者。Meta 分析结果显示, 有效性方面, 阿替普酶与尿激酶在临床有效率 [RR=1.07, 95%CI (0.91, 1.25), $P=0.43$]、血栓溶解率 [RR=1.08, 95%CI (0.99, 1.16), $P=0.07$] 方面差异均无统计学意义, 阿替普酶溶栓时间显著短于尿激酶 [MD=-1.12, 95%CI (-1.93, -0.31), $P=0.007$]; 安全性方面, 阿替普酶与尿激酶在小出血发生率 [RR=1.19, 95%CI (0.70, 2.00), $P=0.52$]、大出血发生率 [RR=0.73, 95%CI (0.27, 1.98), $P=0.54$] 方面差异无统计学意义。**结论** 下肢深静脉血栓患者使用阿替普酶与尿激酶行导管接触性溶栓治疗, 溶栓效果、出血风险相当, 但阿替普酶组的溶栓时间短于尿激酶组。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

【关键词】 阿替普酶; 尿激酶; 深静脉血栓; 系统评价; Meta 分析

Efficacy and safety of catheter-directed thrombolytic therapy of alteplase and urokinase for the treatment of deep vein thrombosis: a Meta-analysis

Hong-Yan LI¹, Hai-Shan WANG², Yong-Bo WANG³, Xiu-Qing SHI⁴, Si-Yu YAN³, Tao WANG⁵, Xiang-Ying REN³, Ying-Hui JIN³

1. Department of Pharmacy, Qindao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China
2. Department of Intensive Care Unit, Yantai YEDA Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China
3. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
4. Department of Medical Oncology, Qindao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202207035

通信作者: 靳英辉, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: jinyinghui0301@163.com

5. Department of Vascular Surgery, Qindao University Medical College Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong Province, China

Corresponding author: Ying-Hui JIN, Email: jinyinghui0301@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the effectiveness and safety of catheter-directed thrombolytic therapy (CDT) using alteplase and urokinase in the treatment of deep vein thrombosis (DVT) in the lower extremities. **Method** PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, Embase, WanFang Data, CNKI and SinoMed databases were searched electronically to collect randomized clinical trials and cohort studies on CDT using alteplase and urokinase in the treatment of DVT in the lower extremities from inception of the databases to December 2021. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and assessed the risk of bias in included studies, a Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Result** A total of 7 cohort studies involving 598 patients were included. The results of the Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference between alteplase and urokinase in the clinical effectiveness rate [RR=1.07, 95%CI(0.91, 1.25), $P=0.43$] and thrombolysis rate [RR=1.08, 95%CI(0.99, 1.16), $P=0.07$]; the thrombolytic time of alteplase was shorter than that of urokinase [MD=-1.12, 95%CI(-1.93, -0.31), $P=0.007$]; there were no statistically significant differences between alteplase and urokinase in the incidence of minor bleeding [RR=1.19, 95%CI(0.70, 2.00), $P=0.52$] and major bleeding [RR=0.73, 95%CI(0.27, 1.98), $P=0.54$]. **Conclusion** The effectiveness and safety of CDT of alteplase and urokinase in the treatment of DVT in the lower extremities and the risk of bleeding are comparable, but alteplase achieved thrombolysis in a shorter time than urokinase. The above conclusions are limited by the quantity and quality of included studies and need to be verified by more high-quality research.

【Keywords】 Alteplase; Urokinase; Deep vein thrombosis; Systematic review; Meta-analysis

深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 形成是血液在深静脉内不正常凝结引起的一系列病症,是继心脏病和中风之后心血管疾病死亡的第三大原因,欧美国家 DVT 发病率约为 1.6/1 000,近年来 DVT 发病率在国内呈逐渐上升趋势^[1-4]。DVT 通常在腿部形成,始于小腿深静脉并可向近端扩散,引起局部患肢肿胀、疼痛,若未及时干预,约 6%~32% 可发展为肺栓塞,造成患者生活质量下降,同时增加患者的经济负担^[5]。溶栓治疗为 DVT 的主要治疗手段,导管接触性溶栓 (catheter-directed thrombolysis, CDT) 因其溶栓效果好、创伤少等优点得到了广泛的应用^[6-7]。溶栓药物因其作用机制不同,溶栓效果与不良反应发生情况有所差异。目前,尿激酶因其稳定性好、疗效佳及成本低的优势,在临床上广泛应用;阿替普酶作为第二代溶栓药物,近年来也逐渐开始用于静脉溶栓。目前,对于 CDT 使用何种溶栓剂治疗 DVT 疗效更优尚无确切结论,仍是静脉血

栓治疗的研究热点^[8-9]。因此,本研究采用系统评价的方法全面评价二者的安全性和有效性,以期溶栓药物的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:诊断为下肢 DVT,且行 CDT 治疗的患者,试验组给予阿替普酶、对照组给予尿激酶的随机对照试验或队列研究。结局指标至少包含以下指标之一:①临床有效率,即治愈、显效、好转人数占总人数的比例;②血栓溶解率,即完全溶解与大部分溶解占总人数的比例;③溶栓时间,即血栓完全溶解所需要的时间;④小出血发生率,即单纯小出血事件的发生率;⑤大出血发生率,即 CDT 期间严重出血的发生率;⑥栓塞发生率,包括复发性 DVT 及肺栓塞等栓塞事件的发生率。

排除标准:①非中英文文献;②数据不完整或无法获取全文;③不同文章研究人群重叠或重

复发表文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、Embase、WanFang Data、CNKI、SinoMed 数据库，搜集阿替普酶和尿激酶行 CDT 治疗下肢 DVT 的随机对照试验及队列研究，检索时限从建库至 2021 年 12 月。通过查询参考文献及其他资源来补充与获取相关文献。检索方式采取主题词结合自由词，中文检索词包括阿替普酶、尿激酶、静脉血栓等；英文检索词包括 alteplase、urokinase、venous thrombosis 等。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者根据纳排标准独立筛选文献、资料提取，并对结果进行交叉核对，如遇分歧，则咨询第 3 位研究者协助判断。通过阅读文献题目和摘要排除不符合纳排标准的文献，其余文献通过进一步阅读全文，以确定是否纳入。资料提取内容主要包括第一作者、发表时间、国家、性别、年龄、样本量、血栓部位、病程、干预措施、结局指标。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2 名研究者对纳入研究的偏倚风险进行评价并交叉核对结果，如遇分歧，两人协商解决。随机对照试验采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 RoB 2.0 进行评价^[10]。队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对文献质量进行评价，NOS 评价量表包括研究对象的选择、组间可比性及结果测量三个维度，最高得分为 9 分，分数越高，研究质量越好^[11]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行统计学分析。计量资料采用均数差 (mean difference, MD)、二分类变量采用风险比 (risk ratio, RR) 为效应量，且提供 95% 置信区间。研究间的异质性采用 χ^2 检验及 I^2 检验进行分析。对于统计学异质性较小的研究 ($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$) 采用固定效应模型进行分析，统计学异质性较大的研究采用随机效应模型进行分析，检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。通过亚组分析或敏感性分析等方法对有临床异质性的研究进行处理。若纳入文献超过 10 篇时，通过绘制漏斗图评估发表偏倚。

```
#1 "Urokinase-Type Plasminogen Activator"[MeSH Terms] OR "Urokinase Type Plasminogen
Activator"[Title/Abstract] OR "U-Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR "U Plasminogen
Activator"[Title/Abstract] OR U-PA[Title/Abstract] OR "Urinary Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR
Urokinase[Title/Abstract] OR Renokinese[Title/Abstract] OR Abbokinase[Title/Abstract] OR "Kidney
Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR "Single-Chain Urokinase-Type Plasminogen
Activator"[Title/Abstract] OR "Single Chain Urokinase Type Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR
"Urokinase-Type Plasminogen Activator"[Title/Abstract]
#2 "Tissue Plasminogen Activator"[MeSH Terms] OR "Tissue Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR "Tissue
Activator D-44"[Title/Abstract] OR "Tissue Activator D 44"[Title/Abstract] OR Tisokinase[Title/Abstract] OR
"Tissue-Type Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR "Tissue Type Plasminogen Activator"[Title/Abstract]
OR TTPA[Title/Abstract] OR "T-Plasminogen Activator"[Title/Abstract] OR "T Plasminogen
Activator"[Title/Abstract] OR Alteplase[Title/Abstract] OR Activase[Title/Abstract] OR
Actilyse[Title/Abstract] OR rt-PA[Title/Abstract] OR tPA[Title/Abstract] OR t-PA[Title/Abstract]
#3 "Venous Thrombosis"[MeSH Terms] OR Phlebothrombosis[Title/Abstract] OR Phlebothromboses[Title/Abstract]
OR "Venous Thromboses"[Title/Abstract] OR "Deep Vein Thrombosis"[Title/Abstract] OR "Deep Vein
Thromboses"[Title/Abstract] OR "Deep-Venous Thrombosis"[Title/Abstract] OR "Deep-Venous
Thromboses"[Title/Abstract] OR "Deep-Vein Thrombosis"[Title/Abstract] OR "Deep-Vein
Thromboses"[Title/Abstract] OR "Deep Venous Thrombosis"[Title/Abstract] OR "Deep Venous
Thromboses"[Title/Abstract] OR DVT[Title/Abstract] OR "Venous Thrombosis"[Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 157 篇，经逐层筛选，最终纳入 7 项队列研究^[12-18]，包括 598 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究 4 篇来自中国，3 篇来自美国；病程最长 30 天，最短 1 天，纳入研究的基本特征详见表 1。通过 NOS 文献质量评价量表对纳入研究进行评价，总体得分均大于 7 分，评价结果详见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床有效率

共纳入 2 项研究^[12-13]，各研究间异质性较大 ($P=0.12$, $I^2=58%$)。基于随机效应模型的 Meta 分析结果显示阿替普酶与尿激酶临床有效率差异无统计学意义 [RR=1.07, 95%CI (0.91, 1.25), $P=0.43$] (图 2)。

2.3.2 血栓溶解率

共纳入 5 项研究^[12-14, 17-18]，各研究间异质性较小 ($P=0.16$, $I^2=39%$)。固定效应模型 Meta 分析结果显示，阿替普酶与尿激酶血栓溶解度相当，差异无统计学意义 [RR=1.08, 95%CI (0.99, 1.16), $P=0.07$] (图 3)。

2.3.3 溶栓时间

共纳入 4 项研究^[12, 14, 17-18]，各研究间异质性较大 ($P < 0.001$, $I^2=92%$)，基于随机效应模型的 Meta 分析结果显示，溶栓时间以天为单位进行比较，阿替普酶溶栓时间显著短于尿激酶溶栓时间 [MD=-1.12, 95%CI (-1.93, -0.31), $P=0.007$] (图 4)。

2.3.4 小出血发生率

共纳入 7 项研究^[12-18]，各研究间无显著异质性 ($P=0.98$, $I^2=0%$)。基于固定效应模型的 Meta 分析结果显示，阿替普酶与尿激酶小出血发生率差异无统计学意义 [RR=1.19, 95%CI (0.70, 2.00), $P=0.52$] (图 5)。

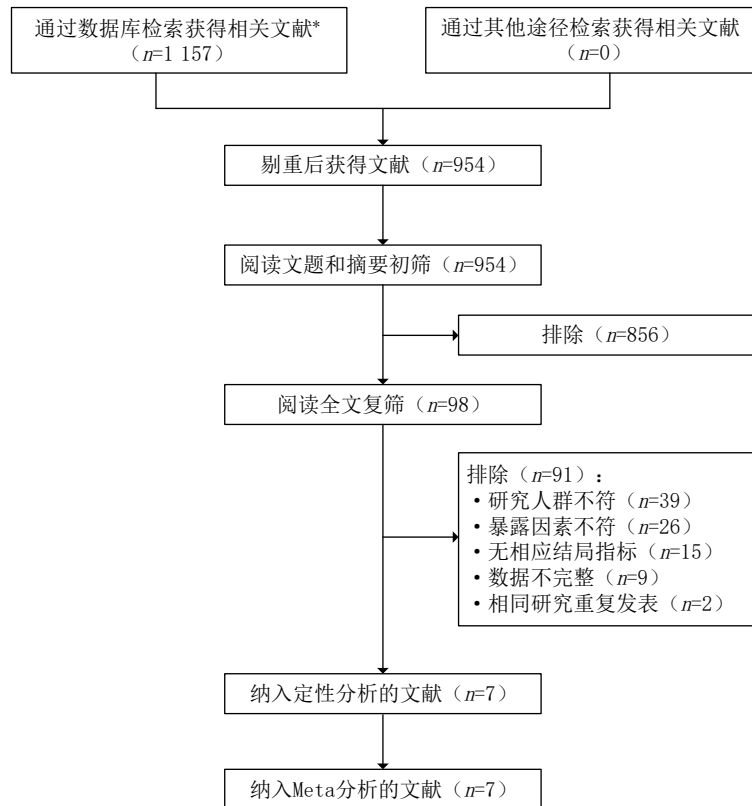


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*检索的数据库及检出文献数具体为知网 (n=146)、万方 (n=9)、PubMed (n=182)、The Cochrane Library (n=14)、Web of Science (n=212)、Embase (n=562)、SinoMed (n=32)

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included studies

| 研究 | 样本量 (例) | | 年龄 (岁) | | 血栓部位 | 病程 (d) | 随访时间 | 干预方案 | | 结局指标 | 质量评价得分 |
|--------------------------|---------|------|-------------|-------------|--------------|--------|------|---|---|------|--------|
| | 阿替普酶组 | 尿激酶组 | 阿替普酶组 | 尿激酶组 | | | | 阿替普酶组 | 尿激酶组 | | |
| 公茂峰 ^[12] | 43 | 39 | 53.6 ± 14.1 | 54.2 ± 15.0 | 髂股静脉血栓 | 15~28 | 住院期间 | 阿替普酶 2.0 mg, 流率 0.01 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 经溶栓导管持续泵入 | 尿激酶 50~75万U, 流率 2~3万U/h, 经溶栓导管持续泵入 | ①②③④ | 7 |
| 陈翔 ^[13] | 31 | 37 | - | - | 中央型急性下肢深静脉血栓 | <14 | 住院期间 | 阿替普酶 50 mg, 首先给予 2.5 万单位尿激酶负荷剂, 量, 后使用微泵持续尿激酶 10 mg 负荷剂量, 余 40 mg 经微泵 2 h 内持续泵入 | 尿激酶 25~75 万 IU 加入生理盐水, 流率 14~20 mL/h 持续泵入 | ①②④⑤ | 7 |
| 严冬华 ^[14] | 36 | 67 | 50 ± 16 | 55 ± 14 | 髂股静脉血栓 | 1~13 | 住院期间 | 阿替普酶 20 mg 加入 500 mL 生理盐水, 流率 14~20 mL/h 持续泵入 | 尿激酶 25~75 万 IU 加入生理盐水, 流率 500 mL/h 持续泵入 | ②③④ | 7 |
| 姜永滨 ^[15] | 12 | 40 | - | - | 下肢深静脉血栓 | 3~14 | 3年 | 阿替普酶 20 mg, 20 h 泵注 | 尿激酶 40~60 万 IU/d, 3~6 d 持续泵入 | ④⑤⑥ | 8 |
| Hyun ^[16] | 109 | 60 | - | - | 深静脉血栓 | <14 | ≤3个月 | 阿替普酶 (15.1 ± 10.1) mg | 尿激酶 (3.6 ± 3.0) 万 IU | ④⑤⑥ | 8 |
| Michael ^[17] | 32 | 38 | 41.2 ± 18.3 | 39.8 ± 19.0 | 深静脉血栓 | - | 住院期间 | 阿替普酶 0.5 mg/h (范围 0.25~2.00 mg/h) 速率输注 | 50 万 IU 尿激酶, 以 120 000 U/h 速率泵入 | ②③④⑤ | 7 |
| Sugimoto ^[18] | 24 | 30 | 43.5 ± 17.6 | 46.0 ± 17.5 | 深静脉血栓 | ≤30 | - | 阿替普酶 ≤2 mg/h 持续输注, 总量 (21.1 ± 15.1) mg | 尿激酶持续输注, 总量 (4.485 ± 2.394) 万 IU | ②③④⑤ | 7 |

注: ①临床有效率; ②血栓溶解度; ③溶栓时间; ④小出血事件; ⑤大出血事件; ⑥栓塞事件

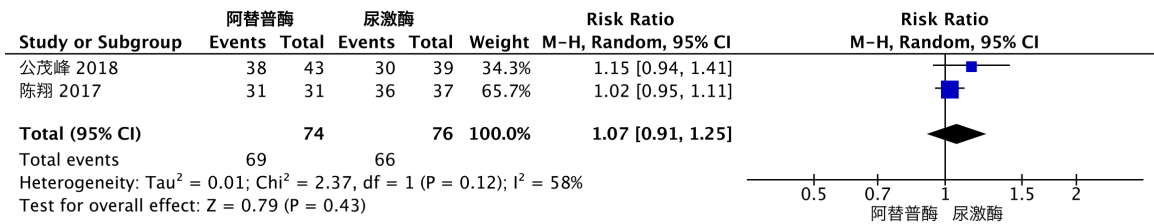


图2 阿替普酶与尿激酶临床有效率比较的Meta分析

Figure 2. Meta-analysis of clinical effectiveness rate comparing alteplase and urokinase

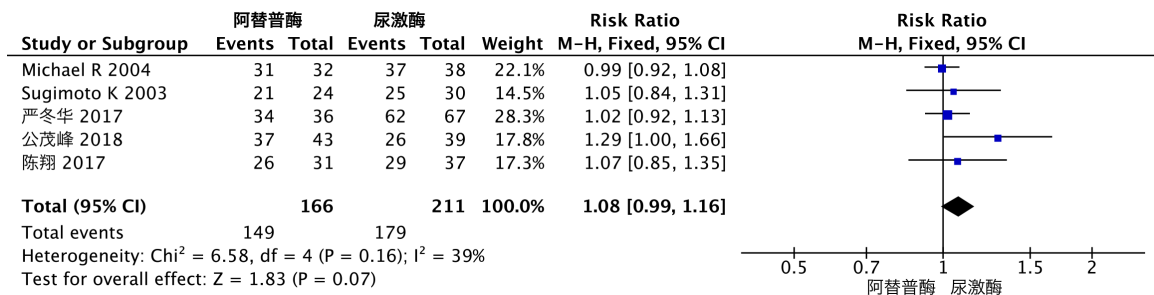


图3 阿替普酶与尿激酶血栓溶解度比较的Meta分析

Figure 3. Meta-analysis of thrombolysis clot lysis comparing alteplase and urokinase

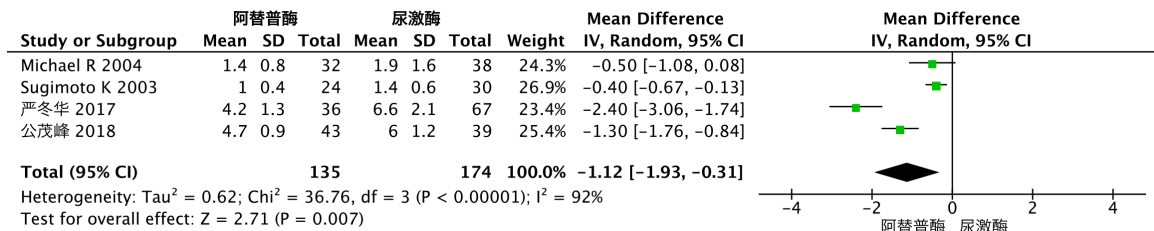


图4 阿替普酶与尿激酶溶栓时间比较的Meta分析

Figure 4. Meta-analysis of time taken to achieve thrombolysis comparing alteplase and urokinase

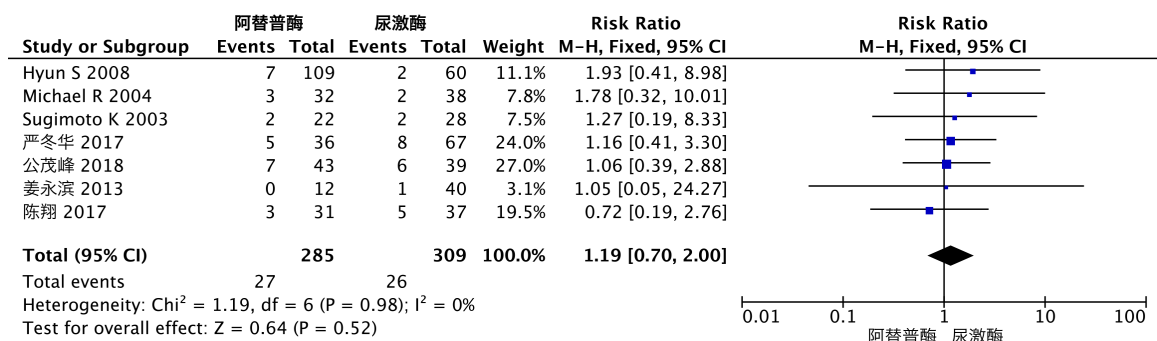


图5 阿替普酶与尿激酶小出血发生率比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of the incidence of minor bleeding comparing alteplase and urokinase

2.3.5 大出血发生率

共纳入 5 项研究^[13, 15-18]，各研究间无显著异质性 ($P=0.98$, $I^2=0\%$)。基于固定效应模型的 Meta 分析结果显示，阿替普酶与尿激酶大出血发生率的差异无统计学意义 [RR=0.73, 95%CI (0.27,

$1.98)$, $P=0.54]$ (图 6)。

2.3.6 血栓发生率

仅一项研究报告了栓塞事件^[16]，其中尿激酶组 1 人 (1.7%) 发生肺栓塞，阿替普酶组 2 人 (1.8%) 发生肺栓塞，两组差异无统计学意义。

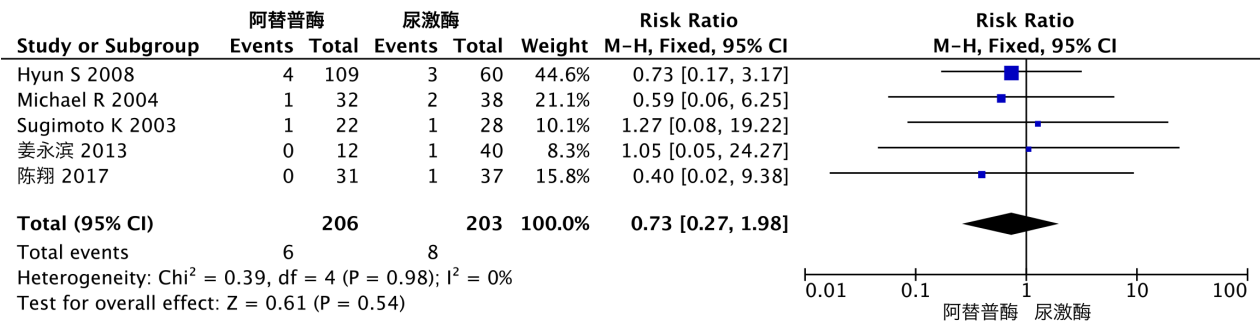


图6 阿替普酶与尿激酶大出血发生率比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of the incidence of major bleeding comparing alteplase and urokinase

3 讨论

近年来, DVT 发病率呈逐年上升趋势, 通过溶栓治疗, 可显著改善患者症状^[19]。CDT 为目前临床首选的溶栓方式, 其最先报道于 20 世纪 90 年代初期, 它可通过导管直接将溶栓药物注入血栓中, 提高血栓的溶解率, 且创伤较小^[7, 20]。研究表明, 与全身溶栓相比, CDT 可迅速清除血栓、降低全身纤溶状态发生风险, 同时降低出血并发症的发生率^[21]。目前, 临床上主要的溶栓药物分为三代: 第一代尿激酶, 为非特异性纤溶酶原激活剂, 可直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 使纤维蛋白原转变为纤溶酶, 从而发挥溶栓作用, 但其缺乏特异性, 能产生全身性纤溶亢进, 可能引起严重的出血症状^[22]; 第二代阿替普酶, 是特异性纤溶酶原激活剂, 其对血栓纤维蛋白有选择性, 从药理作用上考虑, 阿替普酶有局部溶栓效果好、出血并发症少的特点^[23]; 第三代瑞替普酶, 是特异性纤溶酶原激活剂, 其作用机制是在血栓表面及血栓内部选择性进行溶栓, 对血液循环中其他的纤溶酶原影响较小, 已有研究证实其在动脉溶栓中有较好的临床效果^[24]。

本研究对阿替普酶与尿激酶 CDT 治疗下肢 DVT 的有效性和安全性进行 Meta 分析, 结果显示, 阿替普酶与尿激酶在临床有效率、血栓溶解率方面的差异无统计学意义。分析认为, 介入治疗血栓内给药使血栓部位药物浓度明显升高, 可迅速清除血栓, 恢复血流, 减少溶栓药物的剂量, 因此整体溶栓效果均较好; 其次, 术后均常规应用抗凝药物, 及时预防继发血栓的形成, 所以两者在溶栓效果方面并无较大区别^[25]。溶栓安全性方面, 阿替普酶与尿激酶在出血风险、栓塞风险方

面的差异均无统计学意义。出血为溶栓治疗过程中的主要并发症, Ouriel K 等研究表明, 早期大剂量使用阿替普酶可引起较高的出血并发症^[26]。本研究纳入的文献大部分为小剂量阿替普酶持续均匀泵入, 同时在给药过程中动态监测, 及时调整给药剂量, 在严密有效的监控下, 尿激酶及阿替普酶的出血副作用降至最低, 因此出血并发症方面两者无显著差异。考虑到此次纳入的文献数量较少, 数据有限, 未能根据使用剂量进行亚组分析, 因此无法明确最佳给药剂量。

溶栓时长也是临床上重要的观察指标。本研究结果显示, 阿替普酶溶栓时长显著短于尿激酶。溶栓时间的缩短, 可在短期内解除血栓所致的堵塞症状, 达到快速再通血管的目的, 同时, 可提高患者治疗的依从性与耐受性。置管期间由于患肢受限, 部分患者耐受性较差, 可能要求提前结束溶栓治疗, 导致治疗效果不彻底; 此外, 长时间留置导管可导致留管处出血、血栓形成或并发病道相关的感染等并发症, 从而影响治疗效果^[14]。因此, 对于耐受性较差的患者, 可考虑选择阿替普酶溶栓治疗。

本研究存在一定局限性。首先, 纳入研究血栓发生部位、病程、给药剂量、给药速度等存在差异, 导致可能存在较大的临床异质性; 其次, 由于纳入研究的数量及结局指标的数据有限, 无法进行更多的亚组分析, 可能会影响结果的准确性; 最后, 纳入研究中无随机对照试验, 尽管已知混杂因素基线可比, 但仍可能存在其它未知混杂偏倚。

综上所述, 现有证据表明, 下肢 DVT 患者使用阿替普酶与尿激酶行 CDT 治疗, 溶栓效果相当, 且出血风险相当, 但阿替普酶组溶栓时间要短于尿激酶组。因此, 对于下肢 DVT 患者, 应坚持个

体化治疗原则, 根据患者病变程度、身体状况、个人需求以及经济情况选用合适的溶栓药物。在溶栓过程中, 对于阿替普酶及尿激酶最适宜的给药速率、时间及剂量等仍然值得进一步研究。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚需开展更多高质量的研究予以验证。

参考文献

- 1 Naringrekar H, Sun J, Ko C, et al. It's not all deep vein thrombosis: sonography of the painful lower extremity with multimodality correlation[J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(4): 1075–1089. DOI: [10.1002/jum.14776](https://doi.org/10.1002/jum.14776).
- 2 Seifi A, Dengler B, Martinez P, et al. Pulmonary embolism in severe traumatic brain injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 57: 46–50. DOI: [10.1016/j.jocn.2018.08.042](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.042).
- 3 肇冬梅, 章志丹, 朱然, 等. 住院肺血栓栓塞症患者 32 年临床流行病学分析 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2006, 5(5): 345–348. [Zhao DM, Zhang ZD, Zhu R, et al. The clinical epidemiology of inpatients with pulmonary thromboembolism for 32 years[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 5(5): 345–348.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-6205.2006.05.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6205.2006.05.008).
- 4 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu283](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283).
- 5 Lapner ST, Kearon C. Diagnosis and management of pulmonary embolism[J]. *BMJ*, 2013, 346: f757. DOI: [10.1136/bmj.f757](https://doi.org/10.1136/bmj.f757).
- 6 黄英杰, 凌永志, 秦梓良. 可回收下腔静脉滤器联合导管持续溶栓治疗急性下肢深静脉血栓疗效观察 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(7): 849–852. [Huang YJ, Ling YZ, Qin ZL. Curative effect of recoverable inferior vena cava filter combined with continuous catheter thrombolysis therapy on acute leg deep vein thrombosis[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2018, 10(7): 849–852.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.20](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2018.07.20).
- 7 中国医师协会介入医师分会, 中华医学会放射学分会介入专业委员会, 中国静脉介入联盟. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识 (第 2 版) [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(1): 1–10. [Interventional Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Intervention Professional Committee of Chinese Medical Association Radiology Branch, Chinese Intravenous Intervention Union. Expert consensus on interventional therapy for deep venous thrombosis of lower extremities (2nd Edition)[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2019, 28(1): 1–10.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.001).
- 8 公茂峰, 陈国平, 顾建平. 下肢深静脉血栓形成的溶栓治疗现状与尿激酶、阿替普酶的临床应用 [J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2017, 5(4): 282–287. [Gong MF, Chen GP, Gu JP. Review of thrombolytic therapy for deep venous thrombosis and clinical application of urokinase and rt-PA[J]. *Chinese Journal of Interventional Radiology*, 2017, 5(4): 282–287.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2017.04.016](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2017.04.016).
- 9 雷松柏, 李庆. 深静脉血栓形成的导管接触性溶栓治疗进展 [J]. *海南医学*, 2019, 30(10): 1332–1335. [Lei SB, Li Q. Advances in catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis[J]. *Hainan Medical Journal*, 2019, 30(10): 1332–1335.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-6350.2019.10.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6350.2019.10.032).
- 10 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898. DOI: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898).
- 11 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle–Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603–605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 12 公茂峰, 顾建平, 陈国平, 等. 经导管介入治疗亚急性髂–股静脉血栓形成: 尿激酶与阿替普酶溶栓即刻疗效比较 [J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(1): 51–57. [Gong MF, Gu JP, Chen GP, et al. Interventional treatment by catheter-directed thrombolysis for subacute iliofemoral venous thrombosis: comparison of instant efficacy between recombinant human tissue plasminogen activator and urokinase[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2018, 52(1): 51–57.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1005-7226.2018.01.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-7226.2018.01.011).
- 13 陈翔, 曹俊雄, 朱志军, 等. 尿激酶与阿替普酶在置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的疗效观察 [J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(8): 1426–1427. [Chen X, Cao JX, Zhu ZJ, et al. Observation on the efficacy of urokinase and alteplase in the treatment of acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Zhejiang Clinical Medical Journal*, 2017, 19(8): 1426–1427.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpbY2FsQ0hJTmV3UzIwMjIwNzE>

- 5Eg96amxjeXgyMDE3MDgwMTcaCGVoazZmYWV3.
- 14 严冬华, 顾建平, 苏浩波, 等. 阿替普酶与尿激酶置管溶栓治疗急性髂股静脉血栓的比较 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(11): 1468–1472. [Yan DH, Gu JP, Su HB, et al. Comparison of catheter-directed thrombolytic therapy of alteplase and urokinase for the treatment of acute iliofemoral venous thrombosis[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2017, 30(11): 1468–1472.] DOI: [10.13429/j.cnki.cjcr.2017.11.007](https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2017.11.007).
 - 15 姜永滨, 方太忠, 周福林. 介入治疗下溶栓药物对深静脉血栓形成治疗的临床疗效 [J]. 中国临床研究, 2013, 26(9): 919–920. [Jiang YB, Fang TZ, Zhou FL. Clinical efficacy of thrombolytic drugs in the treatment of deep venous thrombosis under interventional therapy[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2013, 26(9): 919–920.] DOI: [CNKI:SUN:ZGCK.0.2013-09-017](https://doi.org/CNKI:SUN:ZGCK.0.2013-09-017).
 - 16 Kim HS, Preece SR, Black JH, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients[J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(2): 388–394. DOI: [10.1016/j.jvs.2007.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.10.033).
 - 17 Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(4): 347–352. DOI: [10.1097/01.rvi.0000121407.46920.15](https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000121407.46920.15).
 - 18 Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, et al. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 37(3): 512–517. DOI: [10.1067/mva.2003.41](https://doi.org/10.1067/mva.2003.41).
 - 19 Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(17): 1765–1776. DOI: [10.1001/jama.2020.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17272).
 - 20 钱多, 王玫玲, 蒋冰歆, 等. 早期康复活动在下肢深静脉血栓导管接触性溶栓术后患者中的应用研究 [J]. 中华护理杂志, 2020, 55(7): 975–981. [Qian D, Wang ML, Jiang BX, et al. Application of early lower limb rehabilitation activities in patients with lower extremity deep venous thrombosis after catheter-directed thrombolysis[J]. *Chinese Journal of Nursing*, 2020, 55(7): 975–981.] DOI: [10.3761/j.issn.0254-1769.2020.07.003](https://doi.org/10.3761/j.issn.0254-1769.2020.07.003).
 - 21 Woo KM, Goertz JK. Diagnosis and management of deep venous thrombosis in the emergency department[J]. *Emerg Med Pract*, 2015, 17(3): 1–24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276907/>.
 - 22 张昌列, 宋志红. 瑞替普酶治疗下肢深静脉血栓形成的临床观察 [J]. 重庆医学, 2015, (2): 207–211. [Zhang CL, Song ZH. Reteplase thrombolytic therapy on the lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Chongqing Medical*, 2015, (2): 207–211.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2015.02.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2015.02.021).
 - 23 Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9810): 31–38. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61753-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61753-4).
 - 24 Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2017, 390(10096): 747–759. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31441-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31441-1).
 - 25 Frisoli JK, Sze D. Mechanical thrombectomy for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2003, 6(1): 49–52. DOI: [10.1053/tvir.2003.36439](https://doi.org/10.1053/tvir.2003.36439).
 - 26 Ouriel K, Gray B, Clair DG, et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, 11(3): 295–298. DOI: [10.1016/s1051-0443\(07\)61420-1](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61420-1).
- 收稿日期: 2022年07月15日 修回日期: 2022年08月05日
 本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 李红艳, 王海山, 王永博, 等. 阿替普酶与尿激酶导管接触性溶栓治疗下肢深静脉血栓有效性及安全性的Meta分析[J]. 医学新知, 2023, 33(4): 264–272. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202207035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202207035)
 Li HY, Wang HS, Wang YB, et al. Efficacy and safety of catheter-directed thrombolytic therapy of alteplase and urokinase for the treatment of deep vein thrombosis: a Meta-analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(4): 264–272. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202207035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202207035)