

替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估[△]

齐会红*, 褚智君, 周航, 潘菲, 柳天鸣, 郭志焯, 李玲玲, 缴万里[#](唐山市工人医院药学部, 河北唐山 063000)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-1000-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.023



摘要 目的:基于快速卫生技术评估(HTA)的方法,评价替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药提供循证依据。方法:系统检索 PubMed、the Cochrane Library、中国知网和万方数据库等国内外数据库,搜集替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究(干预组患者采用替罗非班单药或联合其他治疗;对照组患者给予安慰剂或其他治疗),检索时限为建库至 2021 年 9 月。由 2 名研究者独立地根据纳入、排除标准筛选文献、提取数据、评价文献质量,将研究结果汇总并进行定性描述分析。结果:共纳入 15 篇系统评价/Meta 分析。有效性方面,与对照组比较,替罗非班可显著改善患者的神经功能损伤及日常生活活动能力,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者再闭塞率的差异无统计学意义($P > 0.05$);改善 90 d 预后、血管再通率及死亡率方面,各研究得出的结论不一致。安全性方面,与对照组比较,替罗非班未升高颅内出血发生率、症状性颅内出血发生率、颅内出血转化率、脑实质内血肿 2 型发生率及其他部位出血不良事件发生率,两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$);替罗非班组患者的致命性颅内出血发生率显著升高,可能与给药途径、剂量有关。结论:替罗非班治疗急性缺血性脑卒中具有良好的有效性和安全性。因观察到替罗非班组患者致命性颅内出血发生率显著升高,未来可考虑更多地开展大规模、多中心的随机对照研究,进一步验证替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的安全性,为临床和决策者提供参考。**关键词** 替罗非班;急性缺血性脑卒中;快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Tirofiban in the Treatment of Acute Ischemic Stroke[△]

QI Huihong, CHU Zhijun, ZHOU Hang, PAN Fei, LIU Tianming, GUO Zhiye, LI Lingling, JIAO Wanli (Dept. of Pharmacy, Tangshan Gongren Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of tirofiban in the treatment of acute ischemic stroke based on rapid health technology assessment (HTA), so as to provide evidence-based basis for clinical rational drug use. **METHODS:** Domestic and foreign databases such as PubMed, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang Data were retrieved to collect HTA reports, systematic review/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies of tirofiban in the treatment of acute ischemic stroke (the intervention group was treated with tirofiban alone or in combination with other treatment, the control group received placebo or other treatment). The retrieval time was from the establishment of the database to Sept. 2021. Two researchers independently screened the literature according to inclusion and exclusion criteria, extracted data, evaluated the literature quality, summarized the research results and analyzed qualitatively. **RESULTS:** A total of 15 systematic review/Meta-analysis were included. In terms of effectiveness, compared with the control group, tirofiban can significantly improve patients' neurological function and activity of daily living, with statistically significant difference ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the rate of reocclusion between two groups ($P > 0.05$); in terms of improving 90-day prognosis, vascular revascularization rate and mortality, the results of various studies were inconsistent. In terms of safety, compared with the control group, tirofiban did not increase the incidence of intracranial hemorrhage, the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage, the conversion rate of intracranial hemorrhage, the incidence of intracranial parenchymal hematoma type 2 and the incidence of adverse bleeding events at other sites, and there was no statistical significance between two groups ($P > 0.05$); the incidence of fatal intracranial hemorrhage increased significantly in tirofiban group, which might be related to the route and dose of administration. **CONCLUSIONS:** Tirofiban has significant effectiveness and safety in the treatment of acute ischemic stroke. Due to the significant increase in the incidence of

△ 基金项目:河北省药学会-医院药学科研项目(No. 2022-Hbsyxhms-11)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:qihuihong0811@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学和药事管理。E-mail:jiaowanlihbts@163.com

fatal intracranial hemorrhage of tirofiban, more large-scale, multicenter randomized controlled studies can be considered in the future to further confirm the safety of tirofiban in the treatment of ischemic stroke and provide reference for clinical and decision-makers.

KEYWORDS Tirofiban; Acute ischemic stroke; Rapid health technology assessment

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是以神经功能障碍为主的一组临床综合征,因多种原因导致脑组织血液供应障碍,从而发生缺血缺氧性坏死^[1]。AIS 是最常见的脑卒中类型,发病率高、致残率高、病死率高、复发率高,占我国脑卒中的 69.6%~70.8%^[2-3]。目前, AIS 的主要治疗方法以静脉溶栓、血管内治疗 (endovascular treatment, EVT) 和抗血小板治疗为主。其中,静脉溶栓治疗及 EVT 因其较严格的时间窗,在 AIS 临床治疗应用中受到限制^[4]。因此,抗血小板治疗仍是主要治疗方法。阿司匹林和氯吡格雷为治疗缺血性脑卒中中最常用的口服抗血小板药,起效相对缓慢,作用机制未完全覆盖血小板聚集的信号通路。替罗非班是一种非肽类的血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,通过阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 结合,从而特异且快速地抑制血小板聚集,已被广泛用于急性冠脉综合征及经皮冠状动脉介入治疗^[5-6]。近年来,大量研究结果证实,替罗非班可单药、与静脉溶栓联合、与 EVT 联合用于 AIS 患者,但在有效性和安全性方面的结果尚不统一^[7-9]。快速卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 作为一种快速决策工具,因其时效性强、完成时间短等优点,已被卫生行政部门和医疗机构在药品遴选过程中广泛应用。基于目前替罗非班用于 AIS 研究相互矛盾的结果,本研究对替罗非班治疗 AIS 的安全性、有效性和经济性开展快速 HTA, 以期为临床提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究类型:公开发表的 HTA 报告、系统评价 (SR)/Meta 分析和药物经济学研究,语种限定为中文和英文。(2) 研究对象:诊断为 AIS 患者。(3) 干预措施:干预组患者采用替罗非班单药或联合其他治疗,剂量、疗程不限;对照组患者给予安慰剂或其他治疗。其他治疗:阿司匹林、氯吡格雷、低分子量肝素等。(4) 结局指标:有效性指标包括美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、改良 Rankin 量表 (mRS) 评分、日常生活活动能力评分 (ADL)、Barthel 指数 (BI) 评分、再通率、再闭塞率、死亡率、病死率;安全性指标包括颅内出血 (ICH) 发生率、症状性颅内出血 (sICH) 发生率、ICH 转化率、致命性 ICH 发生率、脑实质内血肿 2 型 (PH2) 发生率以及其他部位出血 (泌尿系、皮肤黏膜出血等) 发生率。(5) 排除标准:重复发表的文献;数据缺乏或无法获取全文的文献及会议摘要。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、中国知网 (CNKI) 和万方数据库等中英文数据库,并辅以手工检索,检索时限为建库至 2021 年 9 月 16 日。以“(tirofiban OR aggrastat) AND (systematic review OR meta analysis) OR (cost OR economic)”为检索式,检索 PubMed 数据库;以“tirofiban

OR aggrastat”为检索式,检索 the Cochrane Library 数据库;以“(替罗非班或欣维宁) 并含 (系统评价或 meta 分析或荟萃分析) 或含 (经济或成本或费用)”为检索式,检索万方数据库和 CNKI。

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

2 名评价者严格按照纳入与排除标准,独立筛选文献并提取数据,共同决定纳入的文献。如遇意见不一致,与第 3 名评价者共同协商解决。使用预先设计的数据提取表对纳入的研究进行资料提取,内容包括患者人群、病例数、干预措施、结局指标和结论。对于经济学研究,提取研究视角、模拟队列人数、模型等信息。分别采用 HTA checklist、系统评价方法学质量评价工具 (AMSTAR) 和卫生经济评估报告标准量表 (CHEERS) 评估 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究的方法学质量。

1.4 证据的合成和分析

采用定性描述的分析方法对纳入研究的结果进行归纳与总结。同一结局指标有多个结果数据时,综合考量研究年份、研究质量和病例数等因素,选择最优的数据分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略,初步检索获得文献 337 篇;经过剔除重复文献、阅读标题及摘要初筛、获取全文复筛后,最终纳入 15 篇文献^[10-24]。其中 SR/Meta 分析 15 篇,药物经济学研究和 HTA 报告 0 篇,见图 1。

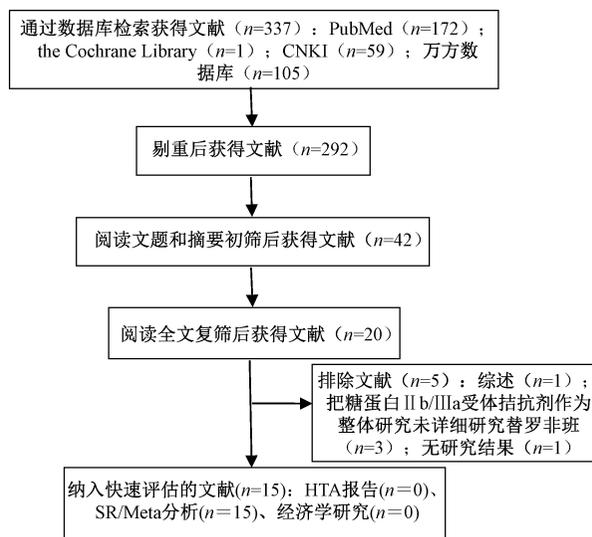


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的 SR/Meta 分析的基本特征和质量评价结果见表 1。

表 1 纳入的 SR/Meta 分析的基本特征和质量评价结果

Table 1 General characteristics and quality evaluation of included SR/Meta-analysis

文献	患者人群	纳入研究数/项	病例数	干预措施	对照措施	结局指标	AMSTAR 量表评分/分
Zhao 等(2021 年) ^[10]	AIS 患者	13	2 584	替罗非班+EVT	EVT	③⑥⑦⑨	9
Tang 等(2021 年) ^[11]	AIS 患者	14	3 251	替罗非班+EVT	EVT	③⑥⑦⑧⑨	9
Gong 等(2020 年) ^[12]	AIS 患者	17	2 914	替罗非班	其他治疗	③⑦⑨⑩	10
Zhou 等(2020 年) ^[13]	AIS 患者	6	803	替罗非班(+静脉溶栓)*	其他治疗	⑦⑧⑨	10
Zhu 等(2020 年) ^[14]	AIS 患者	13	1 189	替罗非班	血栓抽吸*	⑦⑧⑨	9
Fu 等(2020 年) ^[15]	AIS 患者	11	2 028	替罗非班+EVT	EVT	③⑥⑦⑨	10
Sun 等(2021 年) ^[16]	AIS 患者	11	2 387	替罗非班+EVT	EVT	③⑥⑦⑨	9
Zhang 等(2020 年) ^[17]	AIS 患者	12	2 533	替罗非班+EVT	EVT	③⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪	10
李耀鹏等(2020 年) ^[18]	AIS 患者	15	1 266	替罗非班(+其他治疗)*	其他治疗	①②③④⑦⑧⑩	9
张利军等(2020 年) ^[19]	AIS 患者	12	2 137	替罗非班	安恩剂/其他治疗	①③⑥⑦⑨⑩	8
李海洋等(2020 年) ^[20]	AIS 患者	32	3 192	替罗非班(+其他治疗)*	其他治疗	①③④⑦⑧	7
王蕾等(2020 年) ^[21]	AIS 患者	21	1 883	替罗非班+其他治疗	其他治疗	①⑦⑧	8
Guo 等(2019 年) ^[22]	AIS 患者	7	1 251	替罗非班+EVT	EVT	③⑥⑦⑧⑨	10
黄昌恒等(2019 年) ^[23]	AIS 患者	6	642	替罗非班+EVT	EVT	③⑥	8
于东东等(2018 年) ^[24]	AIS 患者	12	1 180	替罗非班	其他治疗	①②⑬	7

注:“*”表示 Meta 分析中,仅部分研究使用了括号中的治疗;①NIHSS 评分;②BI 评分;③mRS 评分;④ADL 评分;⑤再闭塞率;⑥再通率;⑦死亡率;⑧ICH 发生率;⑨sICH 发生率;⑩ICH 转化率;⑪致命性 ICH 发生率;⑫PH2;⑬其他部位出血。

Note:“*” indicates that in the Meta-analysis, only some studies used the treatment in brackets; ①NIHSS score; ②BI score; ③mRS score; ④ADL score; ⑤reocclusion rate; ⑥recanalization rate; ⑦mortality; ⑧incidence of ICH; ⑨incidence of sICH; ⑩ICH conversion rate; ⑪incidence of fatal ICH; ⑫PH2; ⑬bleeding at other sites.

2.3 结果分析

2.3.1 有效性:(1) NIHSS 评分。5 项研究^[18-21,24]结果显示,应用替罗非班治疗后,AIS 患者的 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($MD = 1.31, 95\% CI = 1.01 \sim 1.62, P < 0.01$)。(2) BI 评分。2 项研究^[18,24]结果显示,与对照组相比,替罗非班能改善 BI 评分,差异有统计学意义($MD = 5.74, 95\% CI = 3.58 \sim 7.90, P < 0.01$)。(3) mRS 评分。6 项研究^[11,16-20]结果显示,与对照组相比,替罗非班能改善 AIS 患者 90 d 预后情况,mRS(≤ 2 分)评分发生率高于对照组,差异有统计学意义($OR = 1.27, 95\% CI = 1.09 \sim 1.48, P = 0.002$)。4 项研究^[12,15,22-23]结果显示,与对照组相比,替罗非班对 mRS(≤ 2 分)评分无显著改善效果,差异无统计学意义($OR = 1.29, 95\% CI = 0.97 \sim 1.71, P = 0.08$)。1 项研究^[17]结果显示,干预组与对照组患者 mRS(≤ 1 分)评分的差异无统计学意义($OR = 1.13, 95\% CI = 0.82 \sim 1.54, P = 0.461$)。(4) ADL 评分。2 项研究^[18,20]结果显示,替罗非班治疗后患者的 ADL 评分高于对照组,差异有统计学意义($MD = 4.26, 95\% CI = 2.18 \sim 6.34, P = 0.0001$)。(5) 再闭塞率。1 项研究^[17]结果显示,干预组与对照组患者再闭塞率的差异无统计学意义($OR = 0.67, 95\% CI = 0.24 \sim 1.84, P = 0.437$)。(6) 再通率:7 项研究^[10,15-17,19,22-23]结果显示,干预组与对照组患者再通率的差异无统计学意义($OR = 1.32, 95\% CI = 0.97 \sim 1.79, P = 0.077$)。另有 1 项研究^[11]结果显示,与对照组相比,使用替罗非班的患者有较高的再通率,差异有统计学意义($OR = 1.66, 95\% CI = 1.16 \sim 2.39, P = 0.006$)。(7) 死亡率:6 项研究^[11,14-15,19-21]结果显示,与对照组相比,替罗非班可显著降低死亡率,差异有统计学意义($OR = 0.68, 95\% CI = 0.52 \sim 0.89, P = 0.005$)。7 项研究^[10,12-13,16-18,22]结果显示,与对照组相比,替罗非班治疗未升高 3 个月死亡率,差异无统计学意义($OR = 0.80, 95\% CI = 0.64 \sim 1.02, P = 0.07$)。

2.3.2 安全性:(1) ICH 发生率。8 项研究^[11,13-14,17-18,20-22]结果显示,使用替罗非班的患者发生 ICH 风险较高,但与对照组比较,差异无统计学意义($OR = 0.93, 95\% CI = 0.57 \sim 1.53, P = 0.788$)。(2) sICH 发生率。10 项研究^[10-17,19,22]结果显示,替罗非班未升高 sICH 发生率,与对照组比较,差异无统计学意义($OR = 0.95, 95\% CI = 0.71 \sim 1.28, P = 0.75$)。(3) ICH 转化率。1 项研究^[19]结果显示,替罗非班未升高颅内出血转化率,与对照组比较,差异无统计学意义($RR = 0.89, 95\% CI = 0.77 \sim 1.03, P = 0.11$)。(4) 致命性 ICH 发生率。2 项研究^[12,17]结果显示,与对照组比较,使用替罗非班患者的致命性 ICH 发生率显著升高,差异有统计学意义($OR = 2.84, 95\% CI = 1.38 \sim 5.85, P = 0.005$)。亚组分析结果显示,动脉内给药亚组中,干预组患者的致命性 ICH 发生率高于对照组,差异有统计学意义($OR = 2.90, 95\% CI = 1.12 \sim 7.55, P = 0.03$),动脉内给药显著增加了致命性 ICH 发生风险;静脉给药亚组中,干预组与对照组患者致命性 ICH 发生率的差异无统计学意义($OR = 2.75, 95\% CI = 0.92 \sim 8.20, P = 0.07$)。(5) PH2 发生率。1 项研究^[17]结果显示,替罗非班对 PH2 发生率无影响,与对照组的差异无统计学意义($OR = 1.81, 95\% CI = 0.66 \sim 4.98, P = 0.249$)。(6) 其他部位出血发生率。2 项研究^[18,24]结果显示,干预组与对照组患者其他部位出血发生率的差异无统计学意义($RR = 1.20, 95\% CI = 0.92 \sim 1.56, P = 0.17$)。

3 讨论

本研究结果显示,在有效性方面,与对照组比较,替罗非班可显著改善 AIS 患者的神经功能损伤及日常生活活动能力,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者再闭塞率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。替罗非班治疗 AIS 患者的研究中,在 90 d 预后改善(mRS 评分)、血管再通率及死亡率方面得出的结论不稳定。分析可能的原因:(1) 纳入文献质量参差不齐,AMSTAR 量表评分为 7~10 分,包括 SR 研究在纳入文献时未

说明纳入研究的发表类型及是否根据文献发表语言情况排除文献;未提供纳入与排除的研究文献清单;未使用漏斗图或 Egger 回归等方法评估发表偏倚;未说明相关研究是否存在相关利益冲突,可能导致最终得出的结论有所差别。(2)替罗非班的给药剂量、疗程及给药途径不一致,可能也是导致结论不稳定的原因。Tang 等^[11]的 Meta 分析中,替罗非班的剂量为 0.2~18 mg(体重 60 kg 的成年人);部分研究仅给予 1 次负荷剂量,其他研究的给药疗程为 12~48 h;纳入的 14 项研究中,1 项研究仅动脉内给药,4 项研究动脉内给药后连续静脉给药,其余研究为静脉内给药。Gong 等^[12]的 Meta 分析中,替罗非班的最高剂量为 39.96 mg(体重 60 kg 的成年人),最长给药疗程为 72 h;纳入的 17 项研究中,6 项研究为动脉内给药,其余研究均为静脉内给药。上述 2 项 Meta 分析在改善患者 90 d 预后及死亡率方面得到的结果存在差异。目前,在 AIS 治疗中,替罗非班的最佳给药剂量、疗程和给药途径尚无统一标准,仍需大规模临床研究进一步验证。(3)除替罗非班外,各研究中其他治疗措施如 EVT、静脉溶栓、安慰剂、阿司匹林、氯吡格雷或低分子量肝素等的不同,也有可能对结果产生影响。

安全性方面,与对照组比较,替罗非班未升高 ICH 发生率、sICH 发生率、ICH 转化率、PH2 发生率及其他部位出血不良事件发生率,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,使用替罗非班患者的致命性 ICH 发生率显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析可能的原因:(1)仅 2 项 Meta 分析报告了致命性 ICH 发生率,纳入的研究数量及样本量不大,可能导致结果的偏倚。(2)不同研究之间动脉内给予替罗非班的剂量不一致。Gong 等^[12]的 Meta 分析中,替罗非班动脉内给药剂量为 0.25~1 mg,导致显著增加了致命性 ICH 发生风险,动脉内给药的精准剂量方案仍需更多临床研究加以证明。提示临床医师应严格把控给药剂量及途径,将不良反应发生风险降至最低。目前,尚无针对替罗非班治疗 AIS 的相关经济学研究。

综上所述,根据本研究的评估,替罗非班治疗 AIS 具有较好的有效性和安全性。因观察到使用替罗非班的患者致命性 ICH 发生率显著升高,未来可考虑更多地开展大规模、多中心的随机对照研究,进一步完善相关证据,以证实替罗非班治疗 AIS 的安全性,为临床和决策者提供参考。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为快速 HTA,对纳入的研究仅进行描述性分析,且文献质量参差不齐,其结果可能存在偏倚。(2)目前,尚无针对替罗非班治疗 AIS 的相关经济学研究,其经济性尚需要高质量的研究进一步评估。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心,中国医师协会急诊医师分会,世界中医药学会联合会急症专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 281-287.

[2] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.

[3] WANG D, LIU J, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265.

[4] 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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.

[5] TEN BERG J M, VAN 'T HOF A W J, DILL T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(22): 2446-2455.

[6] WANG H L, XING S Y, DONG P S, et al. Safety and efficacy of intracoronary tirofiban administration in patients with serious thrombus burden and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(23): 3690-3695.

[7] WU C J, SUN C H, WANG L J, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3481-3487.

[8] SIEBLER M, HENNERICI M G, SCHNEIDER D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2388-2392.

[9] KELLERT L, HAMETNER C, ROHDE S, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1453-1455.

[10] ZHAO H C, FENG Y W, RONG X M, et al. Sequential tirofiban infusions combined with endovascular treatment may improve outcomes in acute ischemic stroke - a meta-analysis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5426-5441.

[11] TANG L S, TANG X Q, YANG Q W. The application of tirofiban in the endovascular treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021, 50(2): 121-131.

[12] GONG J H, SHANG J J, YU H, et al. Tirofiban for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(4): 475-481.

[13] ZHOU J, GAO Y, MA Q L. Safety and efficacy of tirofiban in acute ischemic stroke patients not receiving endovascular treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1492-1503.

[14] ZHU X L, CAO G M. Safety of glycoprotein II b-III a inhibitors used in stroke-related treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620942594.

[15] FU Z Y, XU C L, LIU X, et al. Safety and efficacy of tirofiban in acute ischemic stroke patients receiving endovascular treatment: a meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4): 442-450.

[16] SUN Y Y, GUO Z N, YAN X L, et al. Safety and efficacy of tirofiban combined with endovascular therapy compared with endovascular therapy alone in acute ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(1): 17-25.

(下转第 1007 页)