

急性缺血性脑卒中患者应用替奈普酶和瑞替普酶静脉溶栓的临床有效性及安全性差异分析

高峰¹ 王旭磊² 刘峥翠¹

¹渭南市中心医院急诊科,陕西渭南 714000; ²蒲城县医院急诊科,陕西蒲城 715500

通信作者:高峰, Email: 894580289@qq.com

【摘要】 **目的** 比较急性缺血性脑卒中(AIS)患者采用替奈普酶(rhTNK-tPA)和瑞替普酶(r-PA)静脉溶栓治疗临床有效性及安全性的差异。**方法** 选择2018年1月至2020年12月就诊于蒲城县医院急诊科的108例AIS患者作为研究对象,按静脉溶栓药物不同将患者分为rhTNK-tPA组(60例)与r-PA组(48例)。rhTNK-tPA组采用0.25 mg/kg的rhTNK-tPA进行溶栓治疗,将0.25 mg/kg的rhTNK-tPA溶于3 mL无菌注射用水中,于5~10 s内快速静脉推注。r-PA组将18 mg r-PA溶于100 mL生理盐水中,取10 mL在3 min内静脉推注,剩余的90 mL在1 h内静脉滴注(静滴)完毕。于治疗前和治疗后24 h、7 d、14 d采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价两组患者神经功能缺损程度的变化;采用Barthel指数(BI)评分评价两组患者日常生活活动能力(ADL)的变化;并观察两组凝血功能指标、临床疗效的差异和症状性颅内出血(sICH)的发生情况。**结果** rhTNK-tPA组溶栓治疗后活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)均较治疗前明显延长[APTT(s):34.20±7.62比29.73±5.76,PT(s):13.98±3.15比10.16±1.92,均 $P<0.05$],国际标准化比值(INR)较治疗前明显升高(1.21±0.31比1.06±0.12, $P<0.05$),纤维蛋白原(Fib)较治疗前明显降低(g/L:2.45±1.03比3.35±1.31, $P<0.05$);r-PA组溶栓治疗后仅Fib较治疗前明显降低(g/L:2.28±0.98比3.40±1.37, $P<0.05$);治疗后rhTNK-tPA组PT明显高于r-PA组(s:13.98±3.15比11.23±2.43, $P<0.05$)。两组内溶栓治疗后各时间点NIHSS评分均较溶栓前明显降低, rhTNK-tPA组溶栓治疗后24 h、7 d NIHSS评分均明显低于r-PA组[治疗后24 h(分):5.96±1.54比7.55±2.16,治疗后7 d(分):2.48±0.75比3.29±0.88,均 $P<0.05$]。两组溶栓治疗后24 h、7 d、14 d BI评分均较溶栓前明显升高[rhTNK-tPA组(分):78.92±9.68、85.66±9.79、92.63±9.98比66.46±8.83, r-PA组(分):77.87±9.70、83.49±9.68、91.36±9.80比67.45±9.16,均 $P<0.05$],但两组间各时间点BI评分比较差异均无统计学意义。rhTNK-tPA组溶栓总有效率明显高于r-PA组[93.3%(57/60)比85.4%(41/48), $P<0.05$]。在安全性结局方面, rhTNK-tPA组溶栓治疗后36 h内sICH发生率明显低于r-PA组[6.67%(4/60)比10.42%(5/48), $P<0.05$]。**结论** 使用rhTNK-tPA或r-PA静脉溶栓药物治疗AIS是安全有效的,相对于r-PA, rhTNK-tPA可更快改善患者神经功能缺损症状,安全性与总有效率均更高。

【关键词】 急性缺血性卒中; 静脉溶栓; 替奈普酶; 瑞替普酶

基金项目:陕西省蒲城县科技创新人才专项资助基金项目(2016-07)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.007

Clinical efficacy and safety of intravenous thrombolysis with recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator and reteplase plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke

Gao Feng¹, Wang Xulei², Liu Zhengcui¹

¹Department of Emergency, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, Shaanxi, China; ²Department of Emergency, Pucheng County Hospital, Pucheng 715500, Shaanxi, China

Corresponding author: Gao Feng, Email: 894580289@qq.com

【Abstract】 **Objective** To compare the clinical efficacy and safety of intravenous thrombolytic therapy with recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) and reteplase plasminogen activator (r-PA) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 108 AIS patients admitted to the department of emergency of Pucheng County Hospital from January 2018 to December 2020 were selected as research objects. According to different intravenous thrombolytic drugs, the patients were divided into rhTNK-tPA group (60 cases) and r-PA group (48 cases). The rhTNK-tPA group was treated with 0.25 mg/kg rhTNK-tPA, which was dissolved in 3 mL sterile water for injection and rapidly injected intravenously within 5–10 s. In the r-PA group, 18 mg r-PA was dissolved in 100 mL normal saline, 10 mL was injected intravenously within 3 minutes, and the remaining 90 mL was infused intravenously within 1 hour. The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score was used to evaluate the changes in the degree of neurological deficit in the two groups before treatment and 24 hours, 7 days and 14 days after treatment. Barthel index (BI) score was used to evaluate the changes in the activities of daily living (ADL) of the two groups. The coagulation function indicators, differences in clinical efficacy and the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) between the two groups were observed. **Results** Activated partial thromboplastin

time (APTT) and prothrombin time (PT) after thrombolytic treatment in rhTNK-tPA group were significantly longer than those before treatment [APTT (s): 34.20 ± 7.62 vs. 29.73 ± 5.76 , PT (s): 13.98 ± 3.15 vs. 10.16 ± 1.92 , both $P < 0.05$], the international normalized ratio (INR) was significantly higher than that before treatment (1.21 ± 0.31 vs. 1.06 ± 0.12 , $P < 0.05$), and the fibrinogen (Fib) was significantly lower than that before treatment (g/L: 2.45 ± 1.03 vs. 3.35 ± 1.31 , $P < 0.05$). In the r-PA group, only Fib was significantly decreased after treatment (g/L: 2.28 ± 0.98 vs. 3.40 ± 1.37 , $P < 0.05$). PT in rhTNK-tPA group was significantly higher than that in r-PA group (s: 13.98 ± 3.15 vs. 11.23 ± 2.43 , $P < 0.05$). The NIHSS scores at each time point after thrombolysis were significantly lower than those before thrombolysis in both groups and the NIHSS scores at 24 hours and 7 days after thrombolysis in rhTNK-tPA group were significantly lower than those in r-PA group (24 hours after treatment: 5.96 ± 1.54 vs. 7.55 ± 2.16 , 7 days after treatment: 2.48 ± 0.75 vs. 3.29 ± 0.88 , both $P < 0.05$). BI scores at 24 hours, 7 days and 14 days after thrombolytic therapy were significantly higher than those before thrombolytic therapy in both groups (rhTNK-tPA group: 78.92 ± 9.68 , 85.66 ± 9.79 , 92.63 ± 9.98 vs. 66.46 ± 8.83 , r-PA group: 77.87 ± 9.70 , 83.49 ± 9.68 , 91.36 ± 9.80 vs. 67.45 ± 9.16 , all $P < 0.05$), but there was no significant difference in BI scores between the two groups at each time point. The total effective rate of thrombolysis in rhTNK-tPA group was significantly higher than that in r-PA group [93.3% (57/60) vs. 85.4% (41/48), $P < 0.05$]. In terms of safety outcomes, the incidence of sICH within 36 hours after thrombolysis in rhTNK-tPA group was significantly lower than that in r-PA group [6.67% (4/60) vs. 10.42% (5/48), $P < 0.05$].

Conclusions The use of rhTNK-tPA or r-PA intravenous thrombolytic drugs in the treatment of AIS is safe and effective. Compared with r-PA, rhTNK-tPA can improve the symptoms of neurological deficit faster, with higher safety and total effective rate.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator; Reteplase plasminogen activator

Fund program: Special Support for Science and Technology Innovation Talents in Pucheng County, Shaanxi Province (2016-07)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.007

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 又称急性脑梗死,是导致患者致残和死亡的主要原因之一^[1]。目前,在有效时间窗内进行药物溶栓和取栓是治疗 AIS 的最有效方法^[2]。药物溶栓治疗具有微创、起效快、治疗时间短、操作简便等优点^[3],已广泛运用于临床治疗中。阿替普酶 (recombinant human tissue plasminogen activator, rt-PA) 是目前应用最广泛的溶栓药物,但与第三代溶栓药物如瑞替普酶 (reteplase plasminogen activator, r-PA)、替奈普酶 (recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator, rhTNK-tPA) 相比,具有半衰期短、需持续静脉滴注 (静滴)、颅内出血风险高、血流再通率低等缺点^[4]。r-PA 与 rhTNK-tPA 是经基因工程改良的 rt-PA,对于纤溶酶原激活物的抑制作用较 rt-PA 更强,同时具有更强的血栓导向性,出血风险小^[5],药物的半衰期较长,可单次静脉注射给药,简化了溶栓程序。有研究表明,在所有符合溶栓标准的 AIS 患者中, rhTNK-tPA 是 rt-PA 的合理替代方案^[6]。然而,目前关于在 AIS 患者中进行 rhTNK-tPA 或 r-PA 溶栓治疗的临床研究较少,二者在临床疗效及安全性上的差异还有待进一步研究。因此,本研究拟探讨分别接受 rhTNK-tPA 与 r-PA 溶栓治疗后 AIS 患者在凝血功能、神经功能改善以及生活质量方面的差异,为 AIS 的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月

在蒲城县医院急诊科就诊的 108 例 AIS 患者作为研究对象。所有患者溶栓前均严密监测生命体征变化,给予鼻导管或面罩吸氧,维持脉搏血氧饱和度 (pulse oxygen saturation, SpO₂) 在 0.95 以上,并完善相关检查及对症治疗。

1.1.1 纳入标准: ① 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]; ② 患者发病时间在 4.5 h 内; ③ 年龄 18 ~ 80 岁; ④ 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分 ≥ 4 分; ⑤ 入院后经头颅计算机断层扫描 (computerized tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等影像学检查明确诊断,并除外脑出血且无大面积脑梗死影像学早期征象或低密度影; ⑥ 患者及其授权委托人均同意接受静脉溶栓治疗方案,并签署治疗知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 临床神经功能缺损短时间内自行恢复或症状轻微; ② 既往有颅内出血病史或怀疑颅内出血 (包括可疑蛛网膜下腔出血); ③ CT 显示颅内动脉瘤、动静脉畸形、占位效应等,或有出血性疾病; ④ 既往有严重创伤、多发伤、头部外伤史或卒中史、近期 (3 个月) 手术史、心肌梗死病史、脑梗死病史 (不包括无症状脑梗死); ⑤ 口服抗凝药物,凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) > 15 s 或国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 或 48 h 内使用过肝素但活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 正常;

有出血倾向或血小板计数(platelet count, PLT) $\leq 100 \times 10^9/L$ 等; ⑥ 发病前 1 个月内有胃肠道出血或泌尿系统出血, 近 1 周有不可按压部位动脉穿刺史; ⑦ 治疗前合并有不可控制的高血压[血压 $\geq 185/110$ mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)] 以及心肝肾肺功能异常; ⑧ 合并恶性肿瘤等严重终末期疾病; ⑨ 患者处于月经期、妊娠期。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经蒲城县医院伦理委员会审核批准(审批号: 2024 研 011-1), 对患者采取的治疗和检查均取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料与分组方法: 108 例 AIS 患者中男性 73 例, 女性 35 例; 年龄 41 ~ 80 岁, 平均(67.94 \pm 7.08) 岁; 发病时间 2 ~ 4.5 h。根据静脉溶栓治疗药物不同将患者分为 rhTNK-PA 组(60 例)和 r-PA 组(48 例)。

1.3 溶栓方法

1.3.1 rhTNK-tPA 组: Lees 等^[8]的研究结果发现, rhTNK-tPA 使用 0.25 mg/kg 剂量比 0.1 mg/kg 剂量治疗具有更高的安全性和有效性, 本研究基于此结果选用了 0.25 mg/kg 的 rhTNK-tPA 进行溶栓治疗。将 0.25 mg/kg 的 rhTNK-tPA 溶于 3 mL 无菌注射用水中, 于 5 ~ 10 s 内快速静脉推注。

1.3.2 r-PA 组: 将 18 mg r-PA 溶于 100 mL 生理盐水中, 取 10 mL 在 3 min 内静脉推注完, 将剩余的 90 mL 在 1 h 内静滴完毕^[9]。溶栓过程中严密监测并记录患者治疗时间, 在治疗过程中若患者出现剧烈头痛、恶心、呕吐、严重心律失常、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) 剧烈波动、意识丧失等严重安全问题, 应立即停止溶栓, 急查头颅 CT、心电图等, 明确颅内出血情况, 同时溶栓过程中密切关注患者牙龈、黏膜、泌尿道及消化道是否存在出血征象。

1.4 观察指标及方法: ① 观察两组治疗前和治疗后 24 h 凝血功能指标 APTT、PT、INR、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib) 的变化; ② 神经功能缺损程度评价: 于入院后未接受溶栓治疗前、溶栓治疗后 24 h、7 d、14 d 各时间点采用 NIHSS 评分评价两组患者

神经功能的变化; ③ 日常生活活动能力(activities of daily living, ADL) 评价: 于入院后未接受溶栓治疗前、溶栓治疗后 24 h、7 d、14 d 采用 Barthel 指数(Barthel index, BI) 评分评价两组 ADL 的变化; ④ 临床疗效评价: 根据 1995 年第四届全国脑血管病会议制定的脑卒中神经功能缺损评分标准进行疗效评价, 基本痊愈: NIHSS 评分降低 $\geq 91\%$, 显效: NIHSS 评分降低 46% ~ 90%, 进步: NIHSS 评分降低 18% ~ 45%, 无变化: NIHSS 评分降低 $< 17\%$ 或升高 $\leq 18\%$, 恶化: NIHSS 评分升高 $> 18\%$; 其中基本痊愈、显效及进步定义为有效, 无变化及恶化定义为无效; ⑤ 症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH): 依据美国国立卫生院神经系统疾病与卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 制定的标准: 在溶栓治疗后 36 h 内经头颅 CT/MRI 证实发生并导致患者 AIS 病情加重(NIHSS 评分 ≥ 1 分)/死亡的颅内出血或主治医师发现可归咎于出血的临床恶化等。

1.5 统计学方法: 使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的连续性变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较使用独立样本 *t* 检验; 组内治疗前后水平比较采用重复测量方差分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数(范围)或中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$] 表示, 采用秩和检验; 分类变量与计数资料以例(率)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较(表 1 ~ 2): 两组性别、年龄、既往史、基线 NIHSS 评分、开始治疗时间、注射时间、成像特点、栓塞患者数和治疗前 APTT、PT、INR、Fib 等基线数据比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 说明两组一般资料均衡, 具有可比性。

2.2 两组溶栓治疗前后凝血功能指标的比较(表 2): rhTNK-tPA 组治疗后 24 h APTT、PT 均较治疗前明显延长, INR 较治疗前明显升高, Fib 较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$); 对照组治疗后仅 Fib 较治疗前明显降低($P < 0.05$), APTT、PT、INR 与治疗前比较

表 1 采用不同静脉溶栓药物治疗两组 AIS 患者一般资料的比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $M(Q_R)$)	既往史(例)				基线 NIHSS [分, $M(Q_R)$]	开始治疗时间 [min, $M(Q_R)$]	注射时间 (min)	成像特点 [mL, $M(Q_R)$]		栓塞(例)
		男性	女性		高血压	糖尿病	心房颤动	高脂血症				半影体积	核心体积	
rhTNK-tPA 组	60	37	23	71(12)	25	9	16	3	16(7~26)	178(180)	39	37(50)	20(24)	40
r-PA 组	48	36	12	70(14)	21	8	17	5	14(9~20)	180(177)	38	40(53)	19(26)	37

差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。rhTNK-tPA 组溶栓治疗后 24 h PT 明显高于 r-PA 组($P < 0.05$)，两组 APTT、INR、Fib 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 2 采用不同静脉溶栓药物治疗两组 AIS 患者治疗前后凝血功能指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	凝血功能指标	
			APTT(s)	PT(s)
rhTNK-tPA 组	治疗前	60	29.73 ± 5.76	10.16 ± 1.92
	治疗后 24 h	60	34.20 ± 7.62 ^a	13.98 ± 3.15 ^a
r-PA 组	治疗前	48	30.22 ± 6.16	10.23 ± 1.95
	治疗后 24 h	48	32.89 ± 7.17	11.23 ± 2.43 ^b

组别	例数(例)	凝血功能指标		
		INR	Fib(g/L)	
rhTNK-tPA 组	治疗前	60	1.06 ± 0.12	3.35 ± 1.31
	治疗后 24 h	60	1.21 ± 0.31 ^a	2.45 ± 1.03 ^a
r-PA 组	治疗前	48	1.05 ± 0.14	3.40 ± 1.37
	治疗后 24 h	48	1.14 ± 0.22	2.28 ± 0.98 ^a

注：与本组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与 rhTNK-tPA 组同期比较，^b $P < 0.05$

2.3 两组溶栓治疗前后神经功能缺损程度比较(表 3)：两组溶栓后各时间点 NIHSS 评分均较溶栓前明显降低，rhTNK-tPA 组溶栓后 24 h、7 d 的 NIHSS 评分均明显低于 r-PA 组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 3 采用不同静脉溶栓药物治疗两组 AIS 患者治疗前后 NIHSS 评分的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	NIHSS 评分(分)			
		治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d	治疗后 14 d
rhTNK-tPA 组	60	11.98 ± 3.97	5.96 ± 1.54 ^a	2.48 ± 0.75 ^a	1.49 ± 0.38 ^a
r-PA 组	48	12.12 ± 4.13	7.55 ± 2.16 ^{ab}	3.29 ± 0.88 ^{ab}	1.54 ± 0.43 ^a

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与 rhTNK-tPA 组比较，^b $P < 0.05$

2.4 两组溶栓治疗前后 ADL 的比较(表 4)：两组溶栓后各时间点 BI 均较溶栓前明显升高，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，但两组间各时间点 BI 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 4 采用不同静脉溶栓药物治疗两组 AIS 患者治疗前后 BI 评分的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	BI 评分(分)			
		治疗前	治疗后 24 h	治疗后 7 d	治疗后 14 d
rhTNK-tPA 组	60	66.46 ± 8.83	78.92 ± 9.68 ^a	85.66 ± 9.79 ^a	92.63 ± 9.98 ^a
r-PA 组	48	67.45 ± 9.16	77.87 ± 9.70 ^a	83.49 ± 9.68 ^a	91.36 ± 9.80 ^a

注：与治疗前比较，^a $P < 0.05$

2.5 两组溶栓治疗后临床疗效比较(表 5)：rhTNK-tPA 组溶栓总有效率明显高于 r-PA 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5 采用不同静脉溶栓药物治疗两组 AIS 患者治疗后临床疗效比较

组别	例数(例)	临床疗效(例)					总有效率 [% (例)]
		基本痊愈	显效	进步	无变化	恶化	
rhTNK-tPA 组	60	35	14	8	2	1	93.3(57)
r-PA 组	48	26	11	4	4	3	85.4(41) ^a

注：与 rhTNK-tPA 组比较，^a $P < 0.05$

2.6 两组溶栓治疗后 sICH 发生率的比较：rhTNK-tPA 组在溶栓治疗后 36 h 内共发生 4 例(6.67%) sICH，r-PA 组共发生 5 例(10.42%)，rhTNK-tPA 组 sICH 发生率明显低于 r-PA 组($P < 0.05$)。本研究出现的 9 例 sICH 均诊断为梗死灶内出血，经积极对症治疗后患者病情平稳。

3 讨论

本研究共纳入了 108 例接受 rhTNK-tPA 或 r-PA 溶栓治疗的患者，是本课题组前期临床研究^[9-11]的延续，结果表明，溶栓治疗后 rhTNK-tPA 组患者各项凝血功能指标均较治疗前明显改变，其中 PT 较 r-PA 组明显延长，与既往余婕^[12]的研究结果一致，证实了 rhTNK-tPA 具有更强的纤维溶解能力。rhTNK-tPA 组溶栓治疗后 24 h、7 d NIHSS 评分均明显低于 r-PA 组，两组内溶栓后 BI 均较溶栓前明显升高，但两组间各时间点 BI 比较差异均无统计学意义；rhTNK-tPA 组溶栓总有效率明显高于 r-PA 组，上述结果说明 rhTNK-tPA 与 r-PA 在治疗 AIS 方面均有良好的有效性，相对于 r-PA，rhTNK-tPA 能更早改善神经功能和 ADL，这与 Parsons 等^[13]的研究结果一致。在安全性方面，溶栓治疗后 36 h sICH 的发生率明显低于 r-PA 组，说明 rhTNK-tPA 具有更高的安全性。

AIS 作为全球范围的公共健康问题，其发病率与病死率逐年上升趋势，是仅次于冠心病、恶性肿瘤的致命性疾病。AIS 患者常由于高血压、糖尿病、心房颤动(房颤)等因素诱发，早期可见局部或弥漫性脑功能障碍^[14]。AIS 是一个动态的病理过程，自发病 1 min 起，位于梗死核心部位的神经元细胞随即发生缺血缺氧性坏死，同时相邻部位低灌注区域细胞膜的完整性和稳定性发生紊乱，继而产生相应的神经功能缺损^[15]。缺血超过 5 min 神经元即可发生不可逆的损害。因此，AIS 发生后尽早疏通阻塞的脑血流循环、最小化梗死面积、重建缺血区血流循环、挽救缺血半暗带、降低神经系统损伤是救治 AIS 患者的重点^[16]。目前经研究证实，AIS 后应用阿司匹林、48 h 内在卒中单元内得到管理、在有

效时间窗内使用静脉溶栓或取栓治疗可显著改善 AIS 患者的预后^[17-18]。

rt-PA 是第二代溶栓药物,具有人体纤溶系统生理性激活剂、纤维蛋白特异性、无抗原性、对循环无影响、再闭塞率低、颅内出血率低、安全高效等优点。但有研究者指出,rt-PA 静脉溶栓同样存在风险,大多数研究显示,sICH 的优势比(odds ratio, OR)为 3.49 [95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 2.81 ~ 4.43]。随着发病时间的延长,血脑屏障的进行性破坏,sICH 的风险会随之增加;此外,rt-PA 静脉溶栓还可能产生血管性水肿、神经毒性和全身性栓塞等并发症^[2]。相比于 rt-PA, r-PA 与 rhTNK-tPA 均具有较长的半衰期、可静脉注射、出血风险小等优点:r-PA 溶解能力强, rhTNK-tPA 循环抑制物的灭活作用以及血栓导向性更强,明显减少了凝血纤溶系统的破坏,且可单次静脉注射给药,简化了溶栓程序。有一项关于不同剂量 rhTNK-tPA 与 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 的有效性及安全性的 Meta 分析结果表明:rhTNK-tPA 0.1 mg/kg、0.4 mg/kg 剂量的安全性及有效性与 rt-PA 相似, rhTNK-tPA 0.25 mg/kg 能更有效地改善 AIS 患者早期及 90 d 时的神经功能,降低出血发生风险^[19]。Nepal 等^[20]的研究结果显示, rhTNK-tPA 的治疗成本远低于 rt-PA。2019 年美国心脏协会/美国卒中协会(American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)发布的《急性缺血性脑卒中早期管理指南》^[2]中指出,对于无静脉溶栓禁忌证且符合机械取栓条件的患者,选择 rhTNK-tPA(单次静脉注射 0.25 mg/kg, 最大剂量 25 mg)而非 rt-PA 可能是合理的(推荐等级为 II b 级,证据水平 B-R)。同时,虽无明显证据证实单次静脉推注 rhTNK-tPA 0.4 mg/kg 的效果优于或不劣于 rt-PA,但对轻度神经功能障碍且不伴颅内大血管闭塞患者可考虑采用 rhTNK-tPA 替代 rt-PA(推荐等级为 II b 级,证据水平 B-R)。

综上所述,使用 rhTNK-tPA 或 r-PA 静脉溶栓药物治疗 AIS 是安全有效的,相对于 r-PA, rhTNK-tPA 可更快改善患者神经功能缺损症状,安全性与总有效率更高。但本研究尚需进一步大样本、多中心的临床随机对照试验加以证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tu WJ, Hua Y, Yan F, et al. Prevalence of stroke in China, 2013–2019: a population-based study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 28: 100550. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100550.

- [2] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12): e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [3] 孙旭红, 吴菁. 替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27 (6): 676–686, 699.
- [4] Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials [J]. *Stroke*, 2016, 47 (9): 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
- [5] 乔雨林, 向文强, 王磊, 等. 急性缺血性脑卒中患者使用替奈普酶和阿替普酶的溶栓研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26 (7): 444–450.
- [6] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10347): 161–169. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [8] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9727): 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
- [9] 高峰, 刘亦华, 王旭磊, 等. 瑞替普酶治疗不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效评价[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (11): 1029–1031. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.018.
- [10] 高峰, 魏晓娜, 宋庭奕. 烟雾病并发急性脑梗死溶栓治疗成功案例举隅[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 435–436. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.025.
- [11] 高峰, 乔梵. 尿激酶和瑞替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (5): 499–502. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.012.
- [12] 余婕. 瑞替普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗脑梗死疗效比较及影响因素分析[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [13] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (12): 1099–1107. DOI: 10.1056/NEJMoa1109842.
- [14] Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (10): 1028–1034. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30139-9.
- [15] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1): 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
- [16] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [17] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
- [18] Liou K, Ho S, Fildes J, et al. High intensity interval versus moderate intensity continuous training in patients with coronary artery disease: a meta-analysis of physiological and clinical parameters [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25 (2): 166–174. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.06.828.
- [19] 韩永莉, 夏盈峰, 李敏, 等. 不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中有效性及安全性的 Meta 分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (1): 19–24, 29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.005.
- [20] Nepal G, Kharel G, Ahamad ST, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischemic stroke in a low-income country-nepal: cost, efficacy, and safety [J]. *Cureus*, 2018, 10 (2): e2178. DOI: 10.7759/cureus.2178.

(收稿日期: 2024-08-27)

(责任编辑: 邸美仙)