·综述·

急性缺血性卒中溶栓药物的研究进展Δ

孔维麟[1*]，杨清武[1,2#]（1.陆军军医大学第二附属医院神经内科，重庆 400037；2.重庆脑与智能科学中心广阳湾实验室，重庆 400064）

中图分类号 R96 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）04-0497-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.22

摘 要 急性缺血性卒中是一种发病率、致死率、致残率、复发率均较高的脑血管疾病，严重危害患者的健康。溶栓药物通过激活纤维蛋白溶酶原（简称“纤溶酶原”），来快速溶解血栓，减少血小板聚集，实现血管成功再通，对急性缺血性卒中的治疗具有关键作用。本研究基于当前国内外研究，从溶栓药物的作用原理及分类运用等方面进行综述。结果发现，从不具有纤维蛋白特异性的第一代溶栓药物链激酶，到第三代溶栓药物替奈普酶，第三代溶栓药物既保留了直接活化纤溶酶原的特性，还增强了纤维蛋白特异性，延长了半衰期，有效性和安全性更好。随着研究的发展，具有纤溶酶原激活物抑制作用的小分子化合物，或者改造具有较强体内抗纤溶酶原激活物抑制活性的溶栓药物，或者从微生物、天然植物中寻找新型的具有溶栓作用的小分子物质，成为了新型溶栓药物研究的热点。新型溶栓药物可能因具有更强的溶栓效率和更少的副作用，而成为当前溶栓治疗的替代药物。

关键词 急性缺血性卒中；溶栓药物；纤溶酶原激活物

Research progress of thrombolytic drugs for acute ischemic stroke

KONG Weilin[1], YANG Qingwu[1,2] (1. Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Guangyang Bay Laboratory, Chongqing Institute for Brain and Intelligence, Chongqing 400064, China)

ABSTRACT Acute ischemic stroke is a cerebrovascular disease with high incidence, high mortality and disability, and high recurrence rate, which seriously endangers patients' health. Thrombolytic drugs play a key role in the treatment of acute ischemic stroke by activating plasminogen, rapidly dissolving thrombi, reducing platelet aggregation, and achieving successful recanalization. In this study, we reviewed the principle of action of thrombolytic drugs, their classification and use on the basis of current research progress at home and abroad. The results show that the safety and efficacy of thrombolytic drugs have improved significantly from the first generation of thrombolytic drugs, streptokinase, which is not fibrin-specific, to the third generation of thrombolytic drugs, tenecteplase, which not only retain the characteristics of directly activating plasminogen, but also enhance the specificity of fibrin and prolong the half-life. With the development of research, small-molecular compounds with the inhibition of plasminogen activator, or the modification of thrombolytic drugs with strong anti-plasminogen activator inhibition activity *in vivo*, or the search for new small-molecular substances with thrombolytic effect from microorganisms and natural plants, have become the focus of research on new thrombolytic drugs. The new thrombolytic drugs are likely to replace the current thrombolytic drugs because of greater thrombolytic efficacy and fewer side effects.

KEYWORDS acute ischemic stroke; thrombolytic drug; plasminogen activator

我国正面临着全球最严峻的卒中挑战。最新发布的《中国卒中报告2020（中文版）》结果显示，卒中是2019年我国伤残调整生命年的首要原因，位于我国城乡居民死亡原因的第三位[1]，给我国医疗卫生和社会经济发展带来了沉重的负担，已成为当前危害国民健康的重要因素。卒中主要分为缺血性卒中和出血性卒中两种亚型，其中缺血性卒中占比高达82.6%；近30年来，尽管卒中的年龄标化发病率下降了9.3%，但缺血性卒中的年龄标化发病率却增加了34.7%，且呈现出持续上升的趋势[1]。

当前，急性缺血性卒中（acute ischemic stroke，AIS）的治疗方法主要为静脉溶栓或静脉溶栓联合血管内治疗。由于血管内治疗能够快速开通闭塞血管，有效恢复脑梗死区域血流再灌注，已成为急性大血管闭塞性卒中的主要治疗方法[2]。但鉴于只有不足15%的AIS患者符

Δ**基金项目** 国家自然科学基金重大项目（No.82090040）

＊**第一作者** 主治医师，博士研究生。研究方向：急性脑血管防治基础与临床转化研究。电话：023-68763212。E-mail：kongweilin96@whu.edu.cn

＃**通信作者** 主任医师，教授，博士生导师，博士。研究方向：急性脑血管病发生机制及防治的基础与临床转化研究。电话：023-68755613。E-mail：yangqwmlys@163.com

合血管内治疗要求[3]，且术中及术后的诸多因素（如机械取栓方式、取栓次数、血栓性质、侧支循环状态等）会造成栓子逃逸或者开通血管再闭塞，加之血管内治疗对医疗机构条件设备及医师技术要求也较高，因此血管内治疗仍有许多亟待解决的难题。相比之下，在治疗允许的时间窗内，静脉团注或滴注溶栓药物能快速溶解血栓，同时由于溶栓药物具有适用范围广、治疗便捷、发挥作用迅速、治疗费用相对较低等优势，已成为我国各级医疗机构治疗AIS的主要方法[2]。基于此，本研究从溶栓药物的作用原理及分类运用等方面进行综述，以期为AIS的优化治疗提供参考。

1　溶栓药物的作用原理

人体血液系统能够维持机体正常功能主要依赖于凝血系统和纤维蛋白溶解系统的动态平衡。凝血系统通过多种凝血因子作用于纤维蛋白，与激活的血小板等细胞形成血栓；纤维蛋白溶解系统是纤维蛋白溶酶原（以下简称“纤溶酶原”）激活剂将非活性纤溶酶原转化为活性纤溶酶，进而分解纤维蛋白的系统。在血栓溶解过程中，溶栓药物通过与血栓结合形成复合物，继而激活纤溶酶原转化为活性纤溶酶，最终发挥溶栓作用[4—5]。在纤溶酶降解纤维蛋白的过程中，溶栓药物可受纤溶酶原激活物抑制剂1（plasminogen activator inhibitor 1，PAI-1）和α2抗纤溶酶的影响，从而降低溶栓效能。溶栓药物作用机制见图1[6—7]。

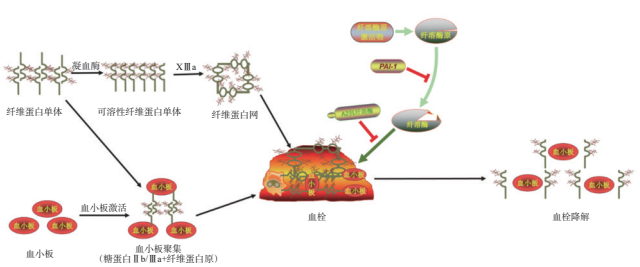


图1　溶栓药物作用机制

2　溶栓药物的分类及研究现状

溶栓药物的疗效受其特性影响，主要包括：（1）特异的血栓纤维蛋白选择性；（2）免疫原性；（3）药物半衰期；（4）对PAI-1抵抗性；（5）再通率、复发率、出血率；（6）对血脑屏障通透性以及脂质代谢的影响。按照溶栓药物的上述特性，有学者将溶栓药物分为第一代、第二代、第三代溶栓药物和其他溶栓药物[8]。

2.1　第一代溶栓药物

第一代溶栓药物主要是非特异性纤溶酶原激活剂，对溶解纤维蛋白不会产生直接影响，代表药物有链激酶（streptokinase，SK）、尿激酶（urokinase，UK），但两者的作用机制并不完全一致。

2.1.1　SK　SK是1933年Tillet团队在β溶血性链球菌中提取得到的一种非蛋白酶外源性纤溶酶原激活剂，属于非酶单链糖蛋白[9]。SK通过与纤溶酶原形成复合物来间接活化纤溶酶原，从而生成活性纤溶酶，最终发挥溶栓作用[10]。该药于1954年进入临床，主要用于急性心肌梗死和AIS的溶栓治疗。作为第一个用于临床的溶栓药物，尽管SK的溶栓效果较佳、价格低廉，但由于其出血发生率较高（10%），且具有免疫原性，会引起药物抵抗性，而引发发热和其他变态反应[11]，这限制了该药在临床的应用。

2.1.2　UK　UK是1947年Macfarlane和Pilling首次在人体尿液中发现的一种具有激酶活性的丝氨酸蛋白酶[12]。UK不仅可以直接活化纤溶酶原，将其转化为纤溶酶，还可以增强血管腺嘌呤二核苷酸磷酸酶活性，能迅速、有效地溶解血栓，抑制血小板聚集[13]。UK具有较强的溶栓能力（血栓溶解率达83%），溶栓时间窗稍长（6 h），且无免疫原性，价格低廉，是目前我国常用的溶栓药物，临床常用剂量为100～150万单位[14]。UK作为第一代溶栓药物，同样具有缺乏溶栓特异性、对溶解陈旧血栓无效、易导致出血等缺点。

2.2　第二代溶栓药物

第二代溶栓药物是一种组织型纤溶酶原激活剂（tissue-type plasminogen activator，t-PA），属于丝氨酸蛋白酶，代表药物为阿替普酶（alteplase，rt-PA）[15]。rt-PA于1987年由美国FDA批准上市，该药能选择性激活纤溶酶原，无免疫原性，能高效、特异性地溶解血栓，不易发生系统性纤维蛋白溶解，且出血风险较低，是目前临床应用最广泛、效果最理想的溶栓药物。

1995年美国国立神经系统疾病与卒中研究所（National Institute of Neurological Disease and Stroke，NINDS）开展的rt-PA（以下简称“NINDS rt-PA”）研究证实了rt-PA（0.9 mg/kg，负荷剂量90 mg）用于发病3 h内AIS的安全性和有效性，奠定了rt-PA在AIS治疗中的地位[16]。基于NINDS rt-PA研究结果，1996年美国FDA正式批准rt-PA用于发病3 h内AIS患者的静脉溶栓[17]。2008年欧洲急性卒中研究（European Cooperative Acute Stroke Study，ECASS Ⅲ）成功将rt-PA的静脉溶栓时间窗延长至发病4.5 h[18]。2012年第3次国际卒中试验（the Third International Stroke Trial，IST-3）尝试将rt-PA的静脉溶栓时间窗延长至发病6 h，尽管90 d随访结束时能获益，但由于增加了7 d内的患者死亡率而宣告失败[19]。2019年Ma等[20]研究结果证实，发病4.5～9 h的AIS患者在多模态影像学指导下，rt-PA（0.9 mg/kg）能够显著增加患者改良Rankin量表评分0～1分的比例。

基于对亚洲人群AIS病因学分型、出血风险和经济成本等方面的考虑，有学者认为低剂量rt-PA可能是一种更适合亚洲患者的治疗方法[21]。2006年以来的3项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）证实了低剂量（0.6 mg/kg）rt-PA静脉溶栓的临床疗效非劣于标准剂量（0.9 mg/kg）[22—24]。基于上述研究结果，日本卒中

学会2019年发布了《静脉溶栓治疗指南（第三版）》，推荐0.6 mg/kg rt-PA用于AIS的溶栓治疗[25]。澳大利亚Anderson团队也针对亚洲患者开展的研究发现，在AIS患者90 d功能结局改变方面，低剂量（0.6 mg/kg）rt-PA不仅疗效非劣于标准剂量（0.9 mg/kg），而且还能降低脑出血的发生率[26]。中国学者也开展了低剂量（0.6 mg/kg）rt-PA治疗AIS的研究，由于样本量有限，其安全性和有效性结论存在争议[27－28]。因此对于中国AIS溶栓治疗使用的rt-PA剂量，仍亟待大样本的前瞻性RCT进一步探讨。

尽管rt-PA已作为目前急性缺血性卒中一线治疗药物，但仍有以下缺点：（1）能够被PAI-1影响，从而快速失去酶活性；（2）半衰期较短（4～5 min），单次治疗用量较大，且需持续输注；（3）主要是结合在纤维蛋白表面发挥溶栓作用，穿透血栓的能力有限，容易延迟血流再通，而增加开通血管再闭的风险；（4）会激活基质金属蛋白酶，进而破坏血脑屏障，引发脑出血和脑水肿；（5）价格昂贵。

2.3 第三代溶栓药物

运用现代分子生物学和生物化学技术对第一、二代溶栓药物结构进行改进后得到的第三代溶栓药物，既保留了直接活化纤溶酶原的特性，还增强了纤维蛋白特异性及溶栓效果，延长了半衰期，但有效时间窗和使用剂量尚需进一步证实。第三代溶栓药物的主要代表药物有替奈普酶（tenecteplase，TNK）、去氨普酶（desmoteplase，bat-PA）、瑞替普酶（reteplase，rPA）等，目前TNK备受各国学者的青睐，已成为AIS治疗中的重要替代药物。

TNK是rt-PA经多个位点突变和结构改造后形成的，具有更长的半衰期（11～20 min）、更高的纤维蛋白特异性、更低的组织清除率及更强的血栓基质穿透力和抗纤溶酶原激活物（plasminogen activator，PA）抑制能力[29]。TNK于2000年被美国FDA批准作为溶栓药物用于临床。多项研究显示，在AIS的溶栓治疗中，TNK与rt-PA的安全性和有效性比较差异均无统计学意义[30－33]。此外，TNK的价格适中，临床给药便捷，与rt-PA长达1 h的给药时间相比，TNK可在10 s内团注[31]，且无须开通和管理额外的静脉通路。TNK的这些优点将使其成为具有前景的新的一线溶栓治疗药物，可能让更多的AIS患者获益。

既往动物实验研究已经证实了TNK良好的溶栓能力，TNK具有比rt-PA更强的血栓溶解效率，更快的闭塞血管开通能力和更低的梗死出血转化率[34－36]。前期多项临床研究证实，TNK组患者的死亡率和症状性颅内出血发生率均与rt-PA组相当，但TNK组患者的非脑出血发生率更低[29,37－38]。目前正在开展的多项RCT初步研究结果也显示，TNK在AIS治疗中具有更多获益的趋势（表1）。2021年多国学者针对TNK治疗AIS进行了全面的分析讨论，也初步认定了TNK在AIS治疗中的优势，随之也启动多项RCT进一步探讨TNK在AIS治疗中的疗效，这将为TNK用于AIS治疗提供更多依据（表1）。

2.4 其他溶栓药物

前期研究表明，PAI-1与AIS的发病和进展相关，rt-PA等溶栓药物能够被PAI-1影响，快速失去纤溶酶活性，从而降低溶栓效能[38－39]。因此寻找具有PA抑制作用的小

表1 正在和计划启动的TNK临床试验

试验名称	开始年份	注册号	试验组干预措施	对照组干预措施	主要终点	例数
TEMPO-2	2015	NCT02398656	TNK 0.25 mg/kg	标准抗血小板药物	90 d改良Rankin量表评分	1 274
ATTEST 2	2016	NCT02814409	TNK 0.25 mg/kg	rt-PA 0.9 mg/kg	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	1 870
TWIST	2017	NCT03181360	TNK 0.25 mg/kg	标准药物	90 d改良Rankin量表评分	600
BRETIS-TNK	2019	NCT04202458	TNK（4 mg）动脉团注，0.4 mg/min持续滴注30 min	无	mTICI 2b-3比例	30
NOR-TEST-2	2019	NCT03854500	TNK 0.4 mg/kg	rt-PA 0.9 mg/kg	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	1 036
CHABLIS-T	2019	NCT04086147	TNK 0.25 mg/kg	TNK 0.32 mg/kg	mTICI 2b-3比例	86
TIMELESS	2019	NCT03785678	TNK 0.25 mg/kg	安慰剂	90 d改良Rankin量表评分	456
INSIST-TNK	2019	NCT04201964	mTICI 1/2a级再通患者予动脉TNK 0.2～0.4 mg/min持续滴注30～40 min	无	mTICI 2b-3比例	30
TIMELESS	2019	NCT03785678	TNK 0.25 mg/kg	安慰剂	90 d改良Rankin量表评分	456
ETERNAL-LVO	2020	NCT04454788	TNK 0.25 mg/kg	rt-PA 0.9 mg/kg	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	740
PROBE	2021	NCT04915729	TNK 0.25 mg/kg	rt-PA 0.9 mg/kg	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	1 400
ROSE-TNK	2021	NCT04752631	TNK 0.25 mg/kg	标准药物	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	80
AST-Ⅱ	2021	NCT04516993	TNK 0.25 mg/kg	标准药物	mTICI 2b-3比例	224
TRACE Ⅱ	2021	NCT04797013	TNK 0.25 mg/kg	rt-PA 0.9 mg/kg	90 d改良Rankin量表评分	1 430
BRIDGE-TNK	2022	NCT04733742	TNK 0.25 mg/kg联合血管内治疗	血管内治疗	90 d改良Rankin量表评分	498
DIRECT-TNK	2022	NCT05199194	TNK 0.25 mg/kg	安慰剂	90 d改良Rankin量表评分	530
INTACT-China	2022	NCT04588337	TNK 0.25 mg/kg	无	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	1 000
EXTEND-Ⅳ	2022	NCT05199662	TNK 0.25 mg/kg	安慰剂	90 d改良Rankin量表评分	642
TRACE Ⅲ	2022	NCT05141305	TNK 0.25 mg/kg	标准药物	90 d改良Rankin量表评分0～1分比例	516
ALLY	2022	NCT05172934	mTICI 2b/2c级再通患者予TNK	无	颅内出血和神经功能恶化比例	20
TECNO	2022	NCT05499832	mTICI 2a/2b级再通患者予动脉TNK（3 mg）	标准药物	mTICI 2b-3比例	156

mTICI：改良脑梗死溶栓分级

分子化合物或者改造具有较强体内抗PA抑制活性的溶栓药物是溶栓药物研究的热点。有学者认为，PAI-1具有较强的体内抗PA活性，可开发成为第四代溶栓药物[40]。PAI-1通过与PA特异性结合来降低血浆中PA活性，减弱PA和rt-PA的结合能力，从而增加血浆中rt-PA浓度，提高rt-PA活性，抑制血小板活化和血栓聚集，达到溶栓的目的[41]。近年来，我国学者设计并构建了一种新的rt-PA突变体（A146Y，即rt-PA结构的第146位Ala被Tyr替代），其不仅具有较强的纤溶酶活性，还能够逃逸PA抑制，极大地提高了体内纤溶酶活性[42]。此外，有学者还发现了一种长效的PAI-1[PAItrap（H37R）-HAS]，其能够有效抑制外源性或内源性PAI-1，促进人血浆纤维蛋白溶解，减少纤维蛋白生成[43]。

从微生物或者天然植物中寻找新型的具有溶栓作用的小分子物质也是PAI-1研究的方向。Friederich等[44]从海洋微生物中提取的小分子XR5118，通过对其XR334结构进行修饰后，得到了具有溶栓作用的小分子物质，目前已在临床进行试验。我国也有学者从天然小分子化合物中发现左旋紫草素和竹节香附素A能通过显著抑制PA活性来发挥溶栓的作用，这为以PAI-1为靶点的新型溶栓药物研发提供了新的方向[45]。

3 展望

尽管血管内治疗在AIS的适用范围逐渐扩大，但静脉溶栓依旧是目前治疗AIS的主要方法。基于我国基本国情，各级医疗机构，特别是基层医疗机构在治疗AIS时，静脉溶栓药物依然发挥着不可替代的作用。继续深入开展静脉溶栓药物研究，对世界各国，尤其是发展中国家具有现实意义。作为第三代静脉溶栓药物的代表，TNK便捷的给药方式以及优越的药理学特性使其成为前景广阔的一线溶栓药物。期待在影像学和其他相关学科发展的基础上，未来有更多的研究能为TNK在AIS治疗的广泛应用提供更高级别的证据。

参考文献

[1] 王拥军，李子孝，谷鸿秋，等. 中国卒中报告2020：中文版：1[J]. 中国卒中杂志，2022，17(5)：433-447.

[2] POWERS W J，RABINSTEIN A A，ACKERSON T，et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke：a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke，2018，49(3)：e46-e110.

[3] ZERNA C，THOMALLA G，CAMPBELL B C V，et al. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke[J]. Lancet，2018，392(10154)：1247-1256.

[4] ESMON C T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis[J]. Blood Rev，2009，23(5)：225-229.

[5] CASTELLINO F J，PLOPLIS V A. Structure and function of the plasminogen/plasmin system[J]. Thromb Haemost，2005，93(4)：647-654.

[6] KIRMANI J F，ALKAWI A，PANEZAI S，et al. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke[J]. Neurology，2012，79(13 Suppl 1)：S119-S125.

[7] 许燕艳，陈珊莉，陈丹，等. 缺血性脑卒中溶栓药物研究进展[J]. 生物工程学报，2020，36(10)：2029-2039.

[8] ADIVITIYA，KHASA Y P. The evolution of recombinant thrombolytics：current status and future directions[J]. Bioengineered，2017，8(4)：331-358.

[9] TILLETT W S，GARNER R L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci[J]. J Exp Med，1933，58(4)：485-502.

[10] CLIFFTON E E. The use of plasmin in humans[J]. Ann N Y Acad Sci，1957，68(1)：209-229.

[11] BANERJEE A，CHISTI Y，BANERJEE U C. Streptokinase：a clinically useful thrombolytic agent[J]. Biotechnol Adv，2004，22(4)：287-307.

[12] MACFARLANE R G，PILLING J. Fibrinolytic activity of normal urine[J]. Nature，1947，159(4049)：779.

[13] MCNAMARA T O，FISCHER J R. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions：improved results using high-dose urokinase[J]. Am J Roentgenol，1985，144(4)：769-775.

[14] 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，彭斌，等. 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.

[15] RIJKEN D C，COLLEN D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture[J]. J Biol Chem，1981，256(13)：7035-7041.

[16] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med，1995，333(24)：1581-1587.

[17] BROTT T. Thrombolysis for stroke[J]. Arch Neurol，1996，53(12)：1305-1306.

[18] HACKE W，KASTE M，BLUHMKI E，et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med，2008，359(13)：1317-1329.

[19] IST-Collaborative Group，SANDERCOCK P，WARDLAW J M，et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke（the third international stroke trial[IST-3]）：a randomised controlled trial[J]. Lancet，2012，379(9834)：2352-2363.

[20] MA H，CAMPBELL B C V，PARSONS M W，et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. N Engl J Med，2019，380(19)：1795-1803.

[21] CHEN J，LI H F，LEI H H，et al. Determinants for a low dose of alteplase and its relationship to a lower intracere-

bral bleeding risk in acute ischemic stroke[J]. Int J Med Sci,2022,19(12):1762-1769.

[22] YAMAGUCHI T, MORI E, MINEMATSU K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)[J]. Stroke,2006,37(7):1810-1815.

[23] MORI E, MINEMATSU K, NAKAGAWARA J, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial Ⅱ (J-ACT Ⅱ)[J]. Stroke, 2010,41(3):461-465.

[24] NAKAGAWARA J, MINEMATSU K, OKADA Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)[J]. Stroke,2010,41(9):1984-1989.

[25] TOYODA K, KOGA M, IGUCHI Y, et al. Guidelines for intravenous thrombolysis (recombinant tissue-type plasminogen activator), the third edition, March 2019: a guideline from the Japan Stroke Society[J]. Neurol Med Chir(Tokyo),2019,59(12):449-491.

[26] ANDERSON C S, ROBINSON T, LINDLEY R I, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2313-2323.

[27] LIU M Y, PAN Y S, ZHOU L C, et al. Low-dose rt-PA may not decrease the incidence of symptomatic intracranial haemorrhage in patients with high risk of symptomatic intracranial haemorrhage[J]. Neurol Res, 2019, 41(5):473-479.

[28] CHAO A C, LIU C K, CHEN C H, et al. Different doses of recombinant tissue-type plasminogen activator for acute stroke in Chinese patients[J]. Stroke, 2014, 45(8): 2359-2365.

[29] NORDT T K, BODE C. Thrombolysis: newer thrombolytic agents and their role in clinical medicine[J]. Heart, 2003,89(11):1358-1362.

[30] 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.

[31] HUANG X Y, CHERIPELLI B K, LLOYD S M, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4): 368-376.

[32] LOGALLO N, NOVOTNY V, ASSMUS J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(10):781-788.

[33] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, CHURILOV L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2018, 378(17): 1573-1582.

[34] LOGALLO N, KVISTAD C E, THOMASSEN L. Therapeutic potential of tenecteplase in the management of acute ischemic stroke[J]. CNS Drugs, 2015, 29(10): 811-818.

[35] WARACH S J, DULA A N, MILLING T J Jr. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(11):3440-3451.

[36] PARSONS M W, MITEFF F, BATEMAN G A, et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window[J]. Neurology, 2009, 72(10):915-921.

[37] BIVARD A, ZHAO H, CHURILOV L, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(6): 520-527.

[38] AKHTER M S, BISWAS A, ABDULLAH S M, et al. The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(8): 1071-1076.

[39] LI G H, LIU Y M, LI X H, et al. Association of PAI-1 4G/5G polymorphism with ischemic stroke in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(9): 554-560.

[40] WU Q Y, ZHAO Z C. Inhibition of PAI-1: a new antithrombotic approach[J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2002, 2(1): 27-42.

[41] VAUGHAN D E, DE TAEYE B M, EREN M. PAI-1 antagonists: predictable indications and unconventional applications[J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(9): 962-970.

[42] PENG S Z, XUE G P, CHEN S L, et al. tPA point mutation at autolysis loop enhances resistance to PAI-1 inhibition and catalytic activity[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(1): 77-86.

[43] PENG S Z, XUE G P, GONG L H, et al. A long-acting PAI-1 inhibitor reduces thrombus formation[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(7): 1338-1347.

[44] FRIEDERICH P W, LEVI M, BIEMOND B J, et al. Novel low-molecular-weight inhibitor of PAI-1 (XR5118) promotes endogenous fibrinolysis and reduces postthrombolysis thrombus growth in rabbits[J]. Circulation, 1997, 96(3): 916-921.

[45] 韩廷廷. 纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)天然小分子抑制剂的筛选和分子药理活性研究[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2016.

(收稿日期:2022-11-08 修回日期:2023-01-01)

(编辑:陈 宏)