替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性的Meta分析Δ

凤心雨[1*]，王　敏[2]，郭文军[2]，李云涛[2#]（1.南京医科大学第二附属医院神经内科，南京　210011；2.南京医科大学第二附属医院全科医学，南京　210011）

中图分类号　R972+.6；R743.32　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1119-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.18

摘　要　目的　系统评价替奈普酶用于治疗急性缺血性脑卒中（AIS）的疗效和安全性，为临床合理选择静脉溶栓药物提供循证依据。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、Sinomed、中国知网、万方数据库和维普网，收集替奈普酶对比阿替普酶（对照）治疗AIS疗效与安全性的随机对照试验，检索时限均为建库起至2022年6月。由2位评价员独立筛选文献，从文献中提取资料并评价纳入研究的偏倚风险，采用Stata 15软件对数据进行Meta分析。**结果**　最终纳入8篇文献，共计2 129例患者。Meta分析结果显示，0.25 mg/kg（中剂量）替奈普酶组患者早期神经功能改善率[OR（95%CI）=2.44（1.09，5.46），P=0.030]、神经功能恢复良好率（静脉溶栓治疗90 d后改良Rankin量表评分0～2分）[OR（95%CI）=1.54（1.00，2.36），P=0.048]高于阿替普酶组。其余结局指标（包括再通率、再灌注病变百分比、神经功能恢复优异率、出血发生率、症状性颅内出血发生率及90 d内全因死亡率）方面，替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。**结论**　与阿替普酶相比，中剂量替奈普酶在早期神经功能改善及神经功能恢复方面有一定优势，且未增加不良事件发生率。

关键词　急性缺血性脑卒中；替奈普酶；阿替普酶；有效性；安全性；Meta分析

Efficacy and safety of tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke：a meta-analysis

FENG Xinyu[1]，WANG Min[2]，GUO Wenjun[2]，LI Yuntao[2]（1. Dept. of Neurology，the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210011，China；2. Dept. of General Practice，the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210011，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of intravenous bolus of tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke（AIS），in order to provide evidence-based support for the clinic's choice of intravenous thrombolytic drugs. **METHODS** Randomized controlled trials（RCTs）about the efficacy and safety of tenecteplase versus alteplase（control）in the treatment of AIS were collected from PubMed，Embase，the Cochrane Library，Web of Science，Sinomed，CNKI，Wanfang Data，and VIP during the inception to June 2022. Two evaluators independently screened the literature，extracted data from the literature，assessed the bias risk of included study，and then conduct meta-analysis by using Stata 15 software. **RESULTS** A total of 8 literature were included，involving 2 129 patients. Meta-analysis results showed that the early improvement rate of neurological function [OR（95%CI）=2.44（1.09，5.46），P=0.030] and the good rate of neurological function recovery（modified Rankin scale score 0-2 after 90 days of intravenous thrombolysis treatment）[OR（95%CI）=1.54（1.00，2.36），P=0.048] were higher in 0.25 mg/kg tenecteplase group（medium dose）than alteplase group. According to meta-analysis of other outcome indicators（including recanalization rate，percentage of reperfusion lesions，excellent rate of neurological function recovery，the incidence rate of bleeding，the incidence rate of symptomatic intraventricular hemorrhage and all-cause mortality rate within 90 d），the tenecteplase group had no statistically significant difference with alteplase group（P>0.05）. **CONCLUSIONS** Compared with alteplase，medium dose of tenecteplase has some advantages in terms of early neurological function improvement and neurological function recovery，and it does not increase the risk of adverse events.

KEYWORDS　acute ischemic stroke；tenecteplase；alteplase；efficacy；safety；meta-analysis

自1995年以来，再灌注治疗的提出改变了急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）的治疗手段[1]。《2021年版ESO指南：急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗》指出，静脉溶栓治疗是唯一被批准用于AIS的全身性再灌注治疗[2]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》明确推荐静脉溶栓药物，包括重组组织型纤溶酶原激活剂阿替普酶（alteplase）、尿激酶和替奈普酶（tenecteplase）[3]。20余年的临床应用已证实，大多数AIS患者接受阿替普酶治疗安全有效，且在指南中将阿替普酶作为Ⅰ级推荐用药。而替奈普酶是一种新一代纤溶剂，

Δ**基金项目**　江苏省卫生健康委科研项目（No.M2022045）

*第一作者　医师，硕士研究生。研究方向：神经病学。电话：025-58509971。E-mail：13812071118@163.com

#通信作者　主任医师，博士。研究方向：脑血管疾病、神经系统变性疾病、中枢神经系统肿瘤等。电话：025-58509971。E-mail：liyuntao@njmu.edu.cn

为阿替普酶的多点突变体，具有较高的纤维蛋白特异性和较长的半衰期，同时其与纤溶酶原激活物抑制物-1（plasminogen activator inhibitor 1，PAI-1）的结合少，从而对PAI-1失活有更大的抵抗力[4－5]。替奈普酶的药代动力学特征使其可以作为单剂给药，无须输液泵等设备即可快速治疗。此外，替奈普酶还具有一定的价格优势，为患者提供了更多治疗上的选择。近年来，替奈普酶静脉溶栓治疗AIS的随机临床试验不断更新完善[6－7]。为进一步评价替奈普酶治疗AIS的疗效及安全性，本文汇总了2022年6月之前在国内外主要数据库公开发表的替奈普酶静脉溶栓治疗AIS的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），并对其进行Meta分析，旨在为AIS患者合理选择静脉溶栓药物提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的RCT。

1.1.2 研究对象 本研究纳入的患者为临床明确诊断为AIS的患者，诊断标准为：（1）急性起病；（2）局灶神经功能缺损或全面神经功能缺损；（3）影像学出现责任病灶或症状体征持续24 h以上；（4）排除非血管性病因；（5）脑CT或MRI排除脑出血。患者符合以上诊断标准的同时，需满足发病时间在6 h以内，必须经影像学（颅脑CT或MRI）确诊，且卒中前有独立活动能力，年龄≥18周岁，性别、种族、职业均不限。

1.1.3 干预措施 替奈普酶组进行替奈普酶静脉团注溶栓治疗，剂量分为0.1 mg/kg（小剂量）、0.25 mg/kg（中剂量）、0.4 mg/kg（大剂量）；阿替普酶组（对照）进行阿替普酶静脉溶栓治疗，剂量为0.9 mg/kg（注：AIS患者在溶栓时间窗内且符合溶栓条件、排除溶栓禁忌证，在患者知情同意后应予以溶栓治疗，目前指南推荐溶栓药物为阿替普酶，大量RCT研究中对照组均为阿替普酶）。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标有：（1）有效性，包括再通率（再通指24 h时内闭塞血管完全或部分再通，或溶栓后初次血管造影评估时，血流恢复至原梗死区域的50%以上，责任血管中无可回收血栓）、再灌注病变百分比、早期神经功能改善率[治疗后24～48 h美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分降低≥8分或NIHSS评分为0～1分判定为早期神经功能改善]、神经功能恢复优异率[治疗90 d后改良Rankin量表（modified Rankin scale，mRS）评分0～1分]、神经功能恢复良好率（治疗90 d后mRS评分0～2分）。（2）安全性，包括出血发生率（脑及任何实质的出血）、症状性颅内出血发生率、90 d内全因死亡率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为：（1）数据重复；（2）数据不全，包括无法获取相关数据及临床试验尚未完成；（3）随访时间小于90 d。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、Sinomed、中国知网、万方数据库和维普网。检索时限均从建库起至2022年6月。通过主题词和自由词相结合的方式进行检索，英文检索词包括：tenecteplase、metalyse、TNKase、ischemic stroke、cryptogenic ischemic stroke、cryptogenic stroke、acute ischemic stroke、randomized controlled trial、placebo等；中文检索词包括：替奈普酶、重组组织型纤溶酶原激活物、阿替普酶、静脉溶栓、急性缺血性脑卒中、急性脑梗死、急性脑梗死、中风等。

以PubMed为例，具体检索式如下：

1# Tenecteplase[Title/Abstract] OR Metalyse[Title/Abstract] OR TNKase[Title/Abstract]；

2# Ischemic Stroke[Title/Abstract] OR Ischemic Strokes[Title/Abstract] OR Stroke, Ischemic[Title/Abstract] OR Ischaemic Stroke[Title/Abstract] OR Ischaemic Strokes[Title/Abstract] OR Stroke, Ischaemic[Title/Abstract] OR Cryptogenic Ischemic Stroke[Title/Abstract] OR Cryptogenic Ischemic Strokes[Title/Abstract] OR Ischemic Stroke, Cryptogenic[Title/Abstract] OR Stroke, Cryptogenic Ischemic[Title/Abstract] OR Cryptogenic Stroke[Title/Abstract] OR Cryptogenic Strokes[Title/Abstract] OR Stroke, Cryptogenic[Title/Abstract] OR Cryptogenic Embolism Stroke[Title/Abstract] OR Cryptogenic Embolism Strokes[Title/Abstract] OR Embolism Stroke, Cryptogenic[Title/Abstract] OR Stroke, Cryptogenic Embolism[Title/Abstract] OR Wake-up Stroke[Title/Abstract] OR Stroke, Wake-up[Title/Abstract] OR Wake up Stroke [Title/Abstract] OR Wake-up Strokes[Title/Abstract] OR Acute Ischemic Stroke[Title/Abstract] OR Acute Ischemic Strokes[Title/Abstract] OR Ischemic Stroke, Acute[Title/Abstract] OR Stroke, Acute Ischemic[Title/Abstract]；

3# randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]；

4# 1# and 2# and 3#。

1.3 数据提取与偏倚风险评价

由2名研究者独立从纳入文献中提取基本资料及结局指标，其中基本资料包括第一作者和发表年份、干预措施、替奈普酶组和阿替普酶组样本量、年龄、入组时NIHSS评分、发病至溶栓时间等。并对数据进行交叉核对，如出现不同意见时，2名研究者进行讨论，必要时由第3名研究者协助解决。

采用Cochrane手册5.1.0推荐的RCT偏倚风险评价工具对纳入研究进行偏倚风险评价，包括：（1）随机序列产生的方法（选择偏倚）；（2）随机序列实施分配隐藏（选择偏倚）；（3）研究者和受试者实施盲法（实施偏倚）；（4）研究结果评价者实施盲法（测量偏倚）；（5）结局数据报

告的完整性(随访偏倚);(6)选择性报告研究结果(报告偏倚);(7)其他偏倚。针对上述7项,由2名研究者分别独立作出“低风险”“高风险”和“风险不清”的判断。若2名研究者出现分歧时,双方可进行讨论或与第3名研究者协商解决。

1.4 统计学方法

采用Stata 15软件进行Meta分析。连续型变量采用加权均数差(WMD)为效应分析统计量,二分类变量采用比值比(OR)为效应分析统计量,各效应量均提供其95%置信区间(CI)。各研究结果间的异质性通过χ^2检验进行分析,并利用I^2对异质性进行定量分析。当$I^2<50\%$,$P\geq0.1$,表明各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,采用随机效应模型进行Meta分析。检验水准$\alpha=0.05$。采用Egger's线性回归法定量评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

根据检索策略,初检共获得相关文献398篇,排除重复文献178篇;阅读题目及摘要后根据纳入与排除标准排除160篇,浏览全文后排除52篇,最后共纳入8篇文献[5,8—14]。文献筛选流程见图1。

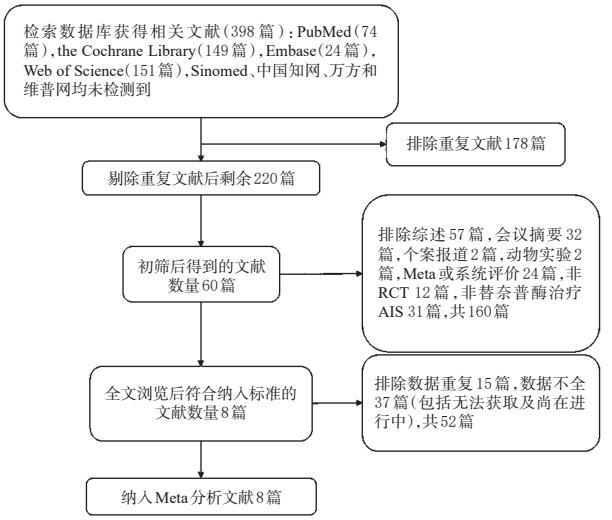


图1 文献筛选流程图

表1 纳入文献的风险偏倚评价

第一作者	发表年份	随机数列产生方式	分配隐藏	盲法	不完整资料偏倚	选择性报告研究结果	其他偏倚
Parsons[5]	2012	中央电话服务	中心随机	单盲	低风险	无	风险不清
Huang[8]	2015	交互式语音应答系统	中心随机	单盲	低风险	无	风险不清
Bivard[9]	2022	1:1随机分配	中心随机	单盲	低风险	无	风险不清
Li[10]	2022	网络随机化	未进行	单盲	低风险	无	风险不清
Logallo[11]	2017	计算机随机生成数字	中心随机	双盲	低风险	无	风险不清
Kvistad[12]	2022	计算机随机生成数字	中心随机	双盲	低风险	无	风险不清
Haley[13]	2010	网络随机化	中心随机	双盲[a]	低风险	无	风险不清
Campbell[14]	2018	集中式Web服务器	中心随机	单盲	低风险	无	风险不清

a:对试验中心参加试验的药师不设盲,药师根据不同的剂量分组情况,将0.1 mg/kg或0.25 mg/kg或0.4 mg/kg的替奈普酶配以10 mL生理盐水静脉推注,接着静脉滴注90 mL生理盐水1 h以上或者将0.9 mg/kg的阿替普酶总量的10%配以10 mL生理盐水静脉推注,剩下90%的阿替普酶配以90 mL生理盐水静脉滴注1 h以上。从始至终对经治医师、研究者、调查人员和患者设盲

2.2 纳入研究的质量评估及基本特征

本次纳入的8项研究[5,8—14]均提及随机化序列产生方式,其中7项研究[5,8—9,11—14]采用分配隐藏,3项研究[11—13]使用双盲,5项研究[5,8—10,14]使用单盲;纳入的所有研究均有完整的数据报道,均无选择性报道偏倚,其他偏倚来源均不清楚,详见表1。总体看来,纳入文献偏倚低风险研究占比较大,偏倚风险不清研究占比较小。

本次纳入8项研究,共2 129例患者,其中3项研究[5,10,13]进行了替奈普酶剂量分组,2项研究[11—12]在其项目进行中均使用单一剂量(0.4 mg/kg),另外3项研究[8—9,14]使用剂量为0.25 mg/kg。纳入研究的基本特征见表2(表中空缺项为不涉及或未报道)。

表2 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	例数		剂量/(mg/kg)		年龄[$M(P_{25},P_{75})$或$(\bar{x}\pm s)$]/岁		入组时NIHSS评分[$M(P_{25},P_{75})$或$(\bar{x}\pm s)$]/分		发病至溶栓时间[$M(P_{25},P_{75})$或$(\bar{x}\pm s)$]/min		治疗时间窗/h
	替奈普酶组	阿替普酶组	替奈普酶组	阿替普酶组	替奈普酶组	阿替普酶组	替奈普酶组	阿替普酶组	替奈普酶组	阿替普酶组	
Parsons 2012[5]		25		0.9		70.0±8.4		14.0±2.3		162±48	<6
	25		0.1		2.0±6.9		14.5±2.3		186±54		
	25		0.25		68.0±9.4		14.6±2.3		180±42		
Huang 2015[8]	47	49	0.25	0.9	71±13	71±12	12(9,18)	11(8,16)	180(156,215)	200(160,220)	<4.5
Bivard 2022[9]	55	49	0.25	0.9	76(60,84)	73(61,80)	8(5,14)	8(5,17)	97(68,157)	92(66,31)	<4.5
Li 2022[10]		59		0.9		66.5±12.6		8(5,12)		153(18,187)	<3
	60		0.1		62.4±11.1		7(5,10)		154(56,195)		
	57		0.25		64.3±12.8		8(5,12)		149(80,179)		
	60		0.32		64.8±12.1		7.5(6,12)		147(69,220)		
Logallo 2017[11]	549	551	0.4	0.9	70.8±14.4	71.2±13.2	4(2,7)	4(2~8)	118.0(79,180)	111(80,174)	<4.5
Kvistad 2022[12]	100	104	0.4	0.9	73.2±12.6	68.6±15.6	11.5(8,17)	11(8.0,17.5)	92.5(74,143)	99(73,143)	<4.5
Haley 2010[13]		31		0.9		72±16		13(5,17)			<3
	31		0.1		67±19		8(5,11)				
	31		0.25		69±15		10(6,15)				
	19		0.4		68±16		9(5,17)				
Campbell 2018[14]	101	101	0.25	0.9	70.4±15.1	71.9±13.7	17(12,22)	17(12,22)	125(102,156)	134(104,176)	<4.5

2.3 Meta分析结果

2.3.1 再通率 共4项研究[5,8−9,14]报道了替奈普酶对比阿替普酶治疗后再通率的情况，替奈普酶剂量均为0.25 mg/kg，纳入的各项研究之间存在异质性（I^2=64.2%，P=0.039），采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者再通率比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.57（0.56，4.37），P=0.386]，见图2。

2.3.2 再灌注病变百分比 共3项研究[5,8−9]报道了替奈普酶对比阿替普酶治疗后再灌注病变百分比的情况，替奈普酶剂量均为0.25 mg/kg，纳入的各项研究之间存在异质性（I^2=80.4%，P=0.006），采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者再灌注病变百分比比较，差异无统计学意义[WMD（95%CI）=9.64（−6.98，26.26），P=0.256]，见图3。

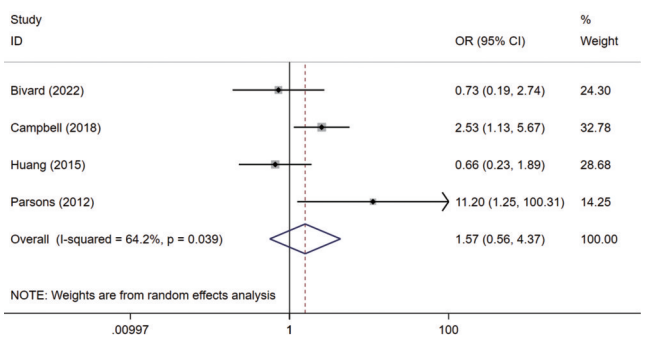


图2 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓的再通率比较森林图

2.3.3 早期神经功能改善率 共6项研究[5,8,11,12−14]报道了早期神经功能改善率的情况，纳入的各项研究之间存在异质性（I^2=63.4%，P=0.005），采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者早期神经功能改善率比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.40（0.90，2.20），P=0.139]，见图4。根据替奈普酶的剂量不同进行亚组分析，2项研究[5,13]报道的剂量为0.1 mg/kg，结果显示，小剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.45（0.62，3.38），P=0.392]。4项研究[5,8,13−14]报道的剂量为0.25 mg/kg，结果显示，中剂量替奈普酶组早期神经功能改善率高于阿替普酶组，差异有统计学意义[OR（95%CI）=2.44（1.09，5.46），P=0.030]。3项研究[11−13]报道的剂量为0.4 mg/kg，结果显示，大剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=0.82（0.44，1.51），P=0.523]。

2.3.4 神经功能恢复优异率 共8项研究[5,8−14]报道了替奈普酶对比阿替普酶治疗90 d后mRs评分0～1分的情况，纳入的各项研究之间存在异质性（I^2=29.7%，P=0.155），采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者神经功能恢复优异率比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.04（0.81，1.33），P=0.764]，

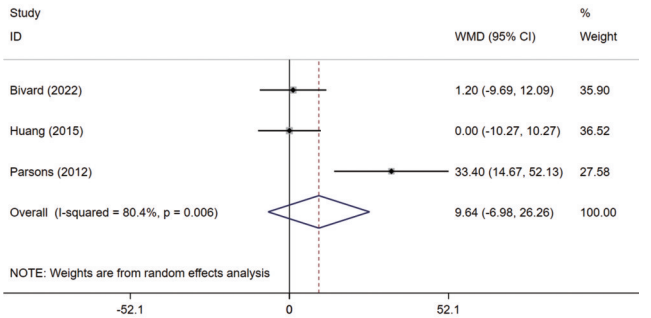


图3 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓的再灌注病变百分比比较森林图

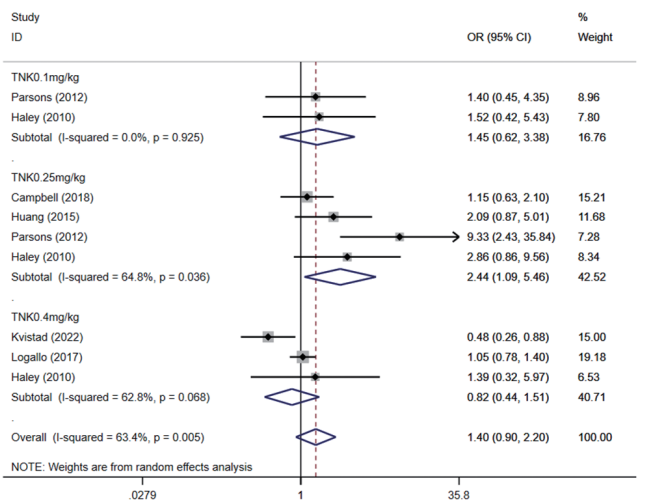


图4 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓的早期神经功能改善率比较森林图

见图5。根据替奈普酶的剂量不同进行亚组分析，3项研究[5,10,13]报道的剂量为0.1 mg/kg，结果显示，小剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=0.91（0.54，1.54），P=0.732]。6项研究[5,8−10,13−14]报道的剂量为0.25 mg/kg，结果显示，中剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.36（0.98，1.87），P=0.065]。3项研究[11−13]报道的剂量为0.4 mg/kg，结果显示，大剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=0.75（0.39，1.45），P=0.393]。

2.3.5 神经功能恢复良好率 共8项研究[5,8−14]报道了替奈普酶对比阿替普酶治疗90 d后mRs评分0～2分的情况，纳入的各项研究之间存在异质性（I^2=61.7%，P=0.002），采用随机效应模型合并效应量。Meta分析结果显示，两组患者神经功能恢复良好率比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.17（0.83，1.67），P=0.375]，见图6。根据替奈普酶的剂量不同进行亚组分析，3项研究[5,10,13]报道的剂量为0.1 mg/kg，结果显示，小剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=1.23（0.70，2.14），P=0.470]。6项研究[5,8−10,13−14]报道的剂量为0.25 mg/kg，结果显示，中剂量

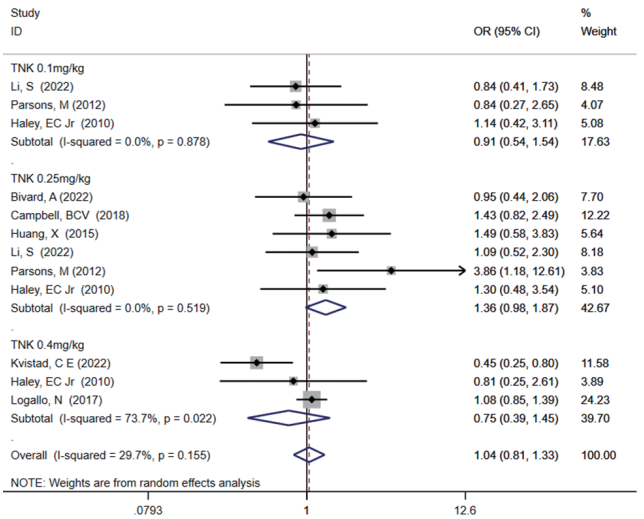


图5　替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓的神经功能恢复优异率比较森林图

替奈普酶组的神经功能恢复良好率高于阿替普酶组，差异有统计学意义[OR（95%CI）=1.54（1.00，2.36），P=0.048]。3项研究[11−13]报道的剂量为0.4 mg/kg，结果显示，大剂量替奈普酶组与阿替普酶组比较，差异无统计学意义[OR（95%CI）=0.70（0.34，1.42），P=0.322]。

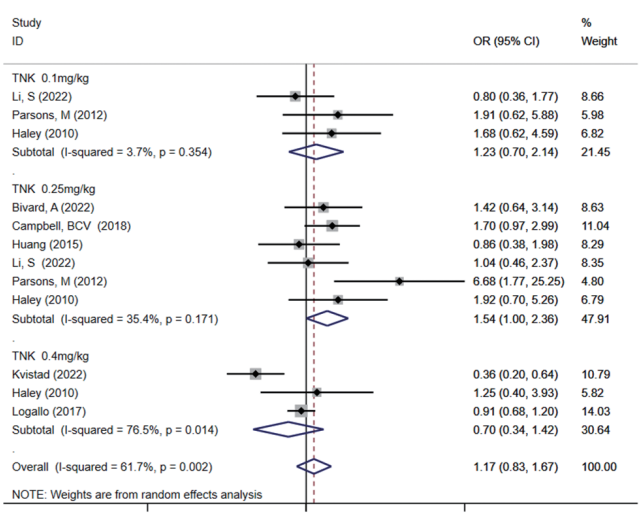


图6　替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓的神经功能恢复良好率比较森林图

2.3.6　安全性指标　Meta分析结果显示，试验组与对照组患者的出血发生率、症状性颅内出血发生率及90 d内全因死亡率比较，差异均无统计学意义（P>0.05），具体结果见表3。这提示替奈普酶用于治疗AIS未明显增加出血等不良事件的发生率。

2.4　发表偏倚分析结果

Egger's检验结果显示，再灌注病变百分比存在发表偏倚的可能（t=19.04，P=0.033）。其余结局指标均无明显的发表偏倚（P>0.05）。

表3　安全性指标的Meta分析结果

安全性指标	组别	纳入研究数	异质性检验		OR（95%CI）	P
			I^2/%	P		
出血发生率	整体	8[5,8−14]	53.3	0.018	1.02（0.66，1.60）	0.914
	0.1 mg/kg	3[5,10,13]	37.2	0.203	0.87（0.34，2.20）	0.767
	0.25 mg/kg	6[5,8−10,13−14]	52.0	0.080	0.77（0.36，1.64）	0.498
	0.4 mg/kg	3[11−13]	78.2	0.010	1.68（0.60，4.76）	0.325
症状性颅内出血发生率	整体	8[5,8−14]	0	0.510	1.21（0.74，1.96）	0.452
	0.1 mg/kg	3[5,10,13]	11.7	0.322	0.81（0.23，2.87）	0.739
	0.25 mg/kg	6[5,8−10,13−14]	0	0.828	0.70（0.27，1.83）	0.465
	0.4 mg/kg	3[11−13]	43.4	0.171	1.72（0.89，3.29）	0.104
90 d内全因死亡率	整体	8[5,8−14]	34.7	0.112	0.86（0.56，1.32）	0.494
	0.1 mg/kg	3[5,10,13]	26.8	0.255	0.63（0.23，1.70）	0.359
	0.25 mg/kg	6[5,8−10,13−14]	0	0.427	0.69（0.42，1.14）	0.151
	0.4 mg/kg	3[11−13]	61.2	0.076	1.37（0.55，3.39）	0.494

3　讨论

替奈普酶是一种第三代转基因组织型纤溶酶原激活剂。与阿替普酶相比，基因修饰使替奈普酶的纤维蛋白特异性提高至阿替普酶的14倍，从而能够更快、更完全地溶解血栓；同时基因修饰也让其能够抵抗PAI-1的降解，对PAI-1的敏感性较阿替普酶低80倍，并延长了血浆半衰期（约20 min）[15]。这使得替奈普酶能够以静脉团注方式给药[4]，更适用于院前急救、临近溶栓时间窗的患者或需桥接血管内治疗的患者。且在缺血性卒中动物模型中，替奈普酶已被证实在快速、完全再灌注和较低出血性转化方面优于阿替普酶[16]。此外，由于阿替普酶价格高昂，在一些发展中国家的使用受到了限制[17−18]，相比之下，替奈普酶还具有一定的价格优势。在我国，目前阿替普酶及替奈普酶均属于国家医保乙类药物，阿替普酶限用于AIS发病3 h以内、急性心肌梗死12 h以内；替奈普酶限用于急性心肌梗死6 h以内，超出说明书使用部分均不予医保支付。以南京医科大学第二附属医院为例，目前注射用阿替普酶规格分别为50、20 mg/支，价格分别为3 570.00、1 770.24元/支。重组人替奈普酶组织型纤溶酶原激活剂（即替奈普酶）规格为每支16 mg/1.0×10^8 IU，价格为3 688.00元/支。按阿替普酶0.9 mg/kg计算，一支规格为50 mg的阿替普酶可用于1例体质量≤55.56 kg的成年患者；按替奈普酶0.25 mg/kg计算，一支规格为16 mg的替奈普酶可用于1例体质量≤64 kg的成年患者。所以，当患者体质量在55.56～64 kg时，以总费用来看，选用替奈普酶更加经济。另外替奈普酶的价格优势还体现在其所需耗材费用较少等方面。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》也提及，静脉团注替奈普酶0.4 mg/kg治疗轻型卒中的安全性及有效性与阿替普酶相似，但不优于阿替普酶；对于轻度神经功能缺损且不伴有颅内大血管闭塞的患者，可以考虑应用替奈普酶（Ⅱ级推荐，B级证据）[3]。但目前临床上替奈普酶用于治疗AIS的具体疗效及剂量尚未明确。

本次研究共纳入8项RCT，共计2 129例AIS患者，对静脉团注替奈普酶溶栓治疗AIS的疗效及安全性进行Meta分析。本Meta分析结果显示，0.1 mg/kg（小剂量）替奈普酶组的早期神经功能改善率、神经功能恢复优异率、神经功能恢复良好率、出血发生率、症状性颅内出血发生率、90 d内全因死亡率，与阿替普酶组比较无显著差异。0.25 mg/kg（中剂量）替奈普酶组的早期神经功能改善率、神经功能恢复良好率显著高于阿替普酶组；而在再通率、再灌注病变百分比、神经功能恢复优异率、出血发生率、症状性颅内出血发生率、90 d内全因死亡率这6个方面，与阿替普酶组比较无显著差异。0.4 mg/kg（大剂量）替奈普酶组在早期神经功能改善率、神经功能恢复优异率、神经功能恢复良好率、出血发生率、症状性颅内出血发生率、90 d内全因死亡率这6个方面，与阿替普酶组比较无显著差异。结果提示0.1 mg/kg（小剂量）和0.4 mg/kg（大剂量）替奈普酶在治疗AIS的有效性及安全性上，与阿替普酶组比较并无优势；0.25 mg/kg（中剂量）替奈普酶对比阿替普酶，在早期神经功能改善率和神经功能恢复良好率方面具有一定优势，且未增加不良事件发生率。这与2021年、2022年Katsanos等[19-20]发表的2篇有关于替奈普酶的系统评价与荟萃分析结果相似。由于国内外数据获取渠道差异，这2项研究与本研究纳入文献存在一定差异，研究间的基线资料也存在一定差异，但同样证明了替奈普酶在神经功能改善方面具有一定优势，且在安全性上是可靠的。此外，这2项研究还证实，替奈普酶组的再通率优于阿替普酶组。遗憾的是，该结论在本研究中尚未得到证实，希望日后更多数据的纳入能进一步证实该结论。而在Katsanos等[19-20]纳入的6项研究中，有5项提及替奈普酶的剂量为0.25 mg/kg（中剂量），同本研究以剂量分组后分析得出的结论一致，提示0.25 mg/kg的剂量可能更适合临床应用。此结论仅为统计学分析得出的循证医学结论，目前尚无研究明确报道有关0.25 mg/kg可能更适用于临床，这也为进一步研究提供了方向。

本次纳入的8项研究均为质量相对较高、结果较为可靠的RCT。由于替奈普酶剂量不同，笔者进行了亚组分析，但仍存在一些局限性。本次Meta分析中部分数据仍存在较大的异质性，异质性来源的可能原因如下：（1）纳入研究的基线资料存在差异，如平均年龄、入组时NIHSS评分、发病至溶栓时间等都存在一定差异，这些对结局指标均可能造成影响；（2）纳入研究的样本量也存在一定差异，个别研究样本量较少，也可能使结果存在一定的局限性；（3）纳入研究多为跨国、多中心的研究，但以中国人或者亚洲人群为主要对象的临床研究较少，需要有关临床研究来验证替奈普酶静脉溶栓用于中国人或亚洲人群的有效性和安全性；（4）纳入研究的统计学方法也存在不同，可能影响分析结果，造成发表偏倚。

综上所述，中剂量替奈普酶对比阿替普酶静脉溶栓治疗AIS，在早期神经功能改善率和神经功能恢复良好率方面更有优势，且未增加不良事件的发生率。但是仍需大量临床试验来探索并验证更适合的剂量，以及探寻种族间的差异。

参考文献

[1] 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.

[2] BERGE E，WHITELEY W，AUDEBERT H，et al. European Stroke Organisation（ESO）guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J，2021，6（1）：Ⅰ-LXⅫ.

[3] 彭斌，刘鸣，崔丽英. 与时俱进的新指南：《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中华神经科杂志，2018，51（9）：657-659.

[4] KEYT B A，PAONI N F，REFINO C J，et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator[J]. Proc Natl Acad Sci USA，1994，91（9）：3670-3674.

[5] 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.

[6] THOMMESSEN B，NAESS H，LOGALLO N，et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age[J]. Int J Stroke，2021，16（3）：295-299.

[7] ROALDSEN M B，LINDEKLEIV H，ELTOFT A，et al. Tenecteplase in wake-up ischemic stroke trial：protocol for a randomized-controlled trial[J]. Int J Stroke，2021，16（8）：990-994.

[8] 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.

[9] 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.

[10] LI S Y，PAN Y S，WANG Z R，et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke（TRACE）：a multicentre，randomised，open label，blinded-endpoint（PROBE）controlled phase Ⅱ study[J]. Stroke Vasc Neurol，2022，7（1）：47-53.

[11] 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.

[12] KVISTAD C E，NAESS H ，HELLEBERG B H，et al.

Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(6): 511-519.
[13] HALEY E C, THOMPSON J L P, GROTTA J C, et al. Phase Ⅱ B/Ⅲ trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial[J]. Stroke, 2010, 41(4): 707-711.
[14] 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.
[15] KATE M, WANNAMAKER R, KAMBLE H, et al. Penumbral imaging-based thrombolysis with tenecteplase is feasible up to 24 hours after symptom onset[J]. J Stroke, 2018, 20(1): 122-130.
[16] THOMAS G R, THIBODEAUX H, ERRETT C J, et al. A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding[J]. Stroke, 1994, 25(10): 2072-2079.
[17] NAGARAJA D, GURURAJ G, GIRISH N, et al. Feasibility study of stroke surveillance: data from Bangalore, India[J]. Indian J Med Res, 2009, 130(4): 396-403.
[18] PANDIAN J D, SETHI V, DHILLON R, et al. Is intravenous thrombolysis feasible in a developing country? [J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(2): 134-136.
[19] KATSANOS A H, PSYCHOGIOS K, TURC G, et al. Off-label use of tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(3): e224506.
[20] KATSANOS A H, SAFOURIS A, SARRAJ A, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2021, 52(1): 308-312.

（收稿日期：2022-10-24　修回日期：2023-03-02）
（编辑：刘明伟）

（上接第1080页）

[9] YANG L X, ZHANG X, ZHAO G. Ginsenoside rd attenuates DNA damage by increasing expression of DNA glycosylase endonuclease Ⅷ-like proteins after focal cerebral ischemia [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(16): 1955-1962.
[10] CHEN J, SANBERG P R, LI Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats[J]. Stroke, 2001, 32(11): 2682-2688.
[11] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
[12] 王馨. 脑卒中后并发症的影响因素及防治进展[J]. 中国社区医师, 2020, 36(10): 4-5, 8.
[13] PAUL M G, GARY K S. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments[J]. Neuron, 2015, 87(2): 297-309.
[14] 马寅仲, 陈乃宏. 神经干细胞的命运决定机制及其靶点调控研究进展[J]. 神经药理学报, 2012, 2(3): 37-42.
[15] JIAO J W, CHEN D F. Induction of neurogenesis in nonconventional neurogenic regions of the adult central nervous system by niche astrocyte-produced signals[J]. Stem Cells, 2008, 26(5): 1221-1230.
[16] JESSBERGER S, GAGE F H. Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans[J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(10): 558-563.
[17] 李丽华, 屈艺, 毛萌, 等. 缺氧诱导因子1α在新生鼠缺氧缺血性脑损伤的表达及意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2007, 3(3): 126-128.
[18] 金岩, 刘闰男. 急性心肌梗死大鼠梗死区血管内皮生长因子和缺氧诱导因子1α mRNA表达及人参皂苷Rg_1的干预效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(14): 2613-2616.
[19] 朱少良, 涂强, 黄毅. 脑卒中患者HIF-1α、Ngb表达水平与神经功能缺损及病灶大小的关系[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(7): 578-580.
[20] LEI S, ZHANG P B, LI W S, et al. Pre- and posttreatment with edaravone protects CA1 hippocampus and enhances neurogenesis in the subgranular zone of dentate gyrus after transient global cerebral ischemia in rats[J]. ASN Neuro, 2014, 6(6): 1759091414558417.
[21] 苏立贤, 张文玉, 李仪丙, 等. 缺血性脑卒中后血管新生及针刺干预研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(4): 137-144.
[22] 万梅, 周志明. VEGF和MMP-9与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(3): 344-348.
[23] 肖云, 彭拥军. 电针对急性期脑梗死患者血清HIF-1α、VEGF水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 128-131.

（收稿日期：2022-10-22　修回日期：2023-03-24）
（编辑：唐晓莲）