替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估Δ

邓晓媚[1,2*]，李会婷[1,2]，门　鹏[3,4]，张哲弢[1,2]，张　瑾[1,2]，史天陆[1,2#]（1.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药学部，合肥　230036；2.精准药物制剂与临床药学安徽省重点实验室，合肥　230001；3.北京大学第三医院药学部，北京　100191；4.北京大学医学部药物评价中心，北京　100191）

中图分类号　R743.31；R956；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2541-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.17

摘　要　目的　评价替奈普酶治疗缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性，为临床合理用药和相关决策提供依据。**方法**　系统检索PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据以及卫生技术评估机构等官方网站，收集替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中的系统评价/Meta分析、药物经济学研究和卫生技术评估报告，检索时限均为建库起至2024年6月30日。提取资料和评价质量后，对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果**　共纳入31篇文献，包括28篇系统评价/Meta分析和3篇药物经济学研究。有效性方面，与阿替普酶相比，替奈普酶（0.25 mg/kg）可显著提高患者的早期神经功能改善率，且在90 d优良神经功能预后率、90 d良好神经功能预后率及血管再通率方面均不劣于阿替普酶。安全性方面，与阿替普酶相比，替奈普酶不会增加出血发生率、症状性颅内出血发生率、3个月全因死亡率及颅内出血发生率。经济性方面，国外研究结果显示，替奈普酶较阿替普酶具有经济学优势。**结论**　与阿替普酶相比，替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性均较好，且具有经济学优势。

关键词　替奈普酶；急性缺血性脑卒中；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性

Tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke: a rapid health technology assessment

DENG Xiaomei[1,2], LI Huiting[1,2], MEN Peng[3,4], ZHANG Zhetao[1,2], ZHANG Jin[1,2], SHI Tianlu[1,2] [1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230036, China; 2. Anhui Provincial Key Laboratory of Precision Pharmaceutical Preparations and Clinical Pharmacy, Hefei 230001, China; 3. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 4. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To assess the efficacy, safety and cost-effectiveness of tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke, and to provide a basis for clinical rational drug use and related decision-making. **METHODS** The related literature in the PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang data and health technology assessment (HTA) databases were searched from the establishment of the database to June 30th, 2024. Systematic reviews/meta-analyses, pharmacoeconomic studies and HTA reports on tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke were collected. After data extraction and quality assessment, descriptive analysis of the included studies was carried out. **RESULTS** A total of 31 articles were included, involving 28 systematic reviews/meta-analysis and 3 pharmacoeconomic studies. In terms of effectiveness, compared with alteplase, tenecteplase (0.25 mg/kg) could significantly increase the early neurological improvement; the 90 d excellent neurological recovery rate, 90 d good neurological recovery rate, and recanalization were not inferior to alteplase. For safety, compared with alteplase, tenecteplase did not increase the incidence of hemorrhage, symptomatic intracranial hemorrhage, 3-month mortality, or intracranial hemorrhage. In terms of cost-effectiveness, foreign research results showed that tenecteplase had economic advantages over alteplase. **CONCLUSIONS** Compared with alteplase, tenecteplase is effective and safe in the treatment of acute ischemic stroke, and it is cost-effective.

KEYWORDS　tenecteplase; acute ischemic stroke; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; cost-effectiveness

最新全球疾病负担研究结果显示，脑卒中已经成为全球第二大死亡原因，占总死亡人数的11.6%[1]。缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型，约占我国脑卒中总数的70%，具有高发病率、高致死率、高致残率、高复发率、高经济负担的特点[2]。

静脉溶栓作为急性缺血性脑卒中恢复血流再灌注的重要措施，其治疗药物包括尿激酶、阿替普酶和替奈普酶（tenecteplase，TNK）等。其中，尿激酶是第一代溶栓药，目前国内已有多项研究证实了尿激酶静脉溶栓治疗的疗效及安全性，且其价格较低；但该药对纤维蛋白缺乏特异性，目前仅在发展中国家被广泛用于急性缺血

Δ**基金项目**　安徽省卫生健康科研项目（No.AHWJ2023A10141）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：dengxiaomei929@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：药物利用评价与个体化用药。E-mail：tianlu828@163.com

性脑卒中的静脉溶栓治疗，未被美国FDA批准用于缺血性脑卒中溶栓治疗[3—4]。阿替普酶是第二代溶栓药，为特异性纤溶酶原激活剂，是被美国FDA和欧洲药品管理局批准的可用于治疗缺血性脑卒中的溶栓药物[5]，其起效快、安全性较高，是各国急性缺血性脑卒中溶栓治疗的一线药物[2,5]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》推荐对于缺血性脑卒中发病4.5 h内的患者，应尽快静脉给予0.9 mg/kg阿替普酶进行溶栓治疗（Ⅰ级推荐，B级证据）；发病6 h内，可给予尿激酶静脉溶栓（Ⅱ级推荐，B级证据）[2]。TNK为新三代溶栓药，是重组组织型纤溶酶原激活物经过生物工程改造后的变构体；与阿替普酶相比，TNK具有更高的纤维蛋白结合特异性和更长的半衰期，因此可静脉推注使用。国内外多部指南均推荐TNK用于缺血性脑卒中患者的静脉溶栓治疗[2,6—8]。近年来，大量研究从药物剂量、有效性和安全性等各方面比较了TNK与阿替普酶的区别，为TNK静脉溶栓治疗缺血性脑卒中提供了循证医学新证据[9]，但目前仍缺乏有效性、安全性以及经济性等多维度的综合评估，以帮助决策者提供快速的决策支持。

快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）作为一种证据合成方法，可通过简化的卫生技术评估方法和流程，快速评估药物的有效性、安全性和经济性，从而为决策者提供证据支持。国际上许多卫生行政部门和医院已将rHTA应用在药品等的准入、支付等决策中[10—11]。本研究拟采用rHTA方法，以阿替普酶作为对照，分析TNK用于急性缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性，旨在为TNK的临床合理用药和相关决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

系统检索PubMed、Cochrane图书馆、万方数据、中国知网、国际卫生技术评估机构网络（https://www.inahta.org/）、国际卫生技术评估协会网站（https://htai.org/）、加拿大卫生技术评估数据库等。检索时限均为建库起至2024年6月30日。PubMed数据库检索策略为“（tenecteplase OR TNK-tPA OR TNKase OR recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator OR TNK）AND（cerebral infarction OR ischemic stroke）AND（systematic review OR meta analysis OR cost OR economic）”；Cochrane图书馆检索策略为“tenecteplase OR TNK-tPA OR TNKase OR recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator OR TNK”；中国知网和万方数据库的检索策略为“（（替奈普酶）or（注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活物）or（TNK））and（（缺血性脑卒中）or（脑梗死））and（（系统评价）or（荟萃分析）or（meta）or（循证）or（成本）or（经济）or（费用））”。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究对象

纳入文献的研究对象为年龄≥18岁的急性缺血性脑卒中患者，患者性别、种族、职业均不限，严重肝肾功能不全者除外。

1.2.2 干预措施

干预组患者的干预措施为TNK，对照组患者的干预措施为阿替普酶，两组患者的用药剂量及疗程均不限。

1.2.3 结局指标

本研究的结局指标包括——（1）有效性指标：早期神经功能改善率、90 d优良神经功能预后率[以改良Rankin量表（modified Rankin scale，mRS）评价，得分为0～1分的患者比例]、90 d良好神经功能预后率（mRS评分为0～2分的患者比例）、血管再通率。（2）安全性指标：出血发生率、症状性颅内出血发生率、3个月全因死亡率、颅内出血发生率。（3）经济性指标：增量成本或增量成本-效果比等。

1.2.4 研究类型

本研究纳入的文献类型包括：系统评价/Meta分析、综合性卫生技术评估报告（以TNK为主要评估对象）和药物经济学研究。

1.3 文献排除标准

本研究的排除标准为：（1）患者人群混杂，无法区分缺血性脑卒中患者数据的文献；（2）以溶栓类药物作为整类药物进行合并分析、无法单独区分TNK的文献；（3）无法获取全文的文献以及会议摘要等。

1.4 数据提取

由2名研究人员根据纳入与排除标准独立筛选文献，所有文献的纳入与否均由2名研究人员共同决定；如遇分歧，则通过讨论或咨询第3名研究人员解决。提取资料包括：患者人群、例数、干预措施、对照措施、结局指标、提取研究方法、研究视角、研究模型等。

1.5 文献质量评价

采用系统评价方法学质量评估量表2（Assessment of Multiple Systematic Reviews 2，AMSTAR 2）评价系统评价/Meta分析的质量；该量表包括16项条目，每个条目根据符合程度评价为“是”“否”“部分是”，其中，条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目。无或仅1个非关键条目不符合为高质量；超过1个非关键条目不符合为中等质量；1个关键条目不符合，伴或不伴非关键条目不符合为低质量；超过1个关键条目不符合，伴或不伴非关键条目不符合为极低质量[12]。采用卫生经济学评价报告标准共识2022（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022，CHEERS 2022）评价药物经济学研究的质量[13]，共包含标题、摘要、背景、方法、结果、讨论及其他相关信息7个类别，共计28个条目，依据文献内容，对照清单中的相对应条目进行打分，1分为完全

符合，0.5分为部分符合，0分为不符合，每篇文献满分为28分。采用国际卫生技术评估机构网络制定的卫生技术评估清单对卫生技术评估报告进行质量评估[14]。

1.6 数据处理

对纳入的系统评价/Meta分析、药物经济学研究和卫生技术评估报告，提取关键信息进行梳理，综合考量研究年份、研究质量、样本量等因素，进行分类评价和描述性分析。采用定性描述的分析方法对纳入研究的结果进行归纳和总结，同一结局指标有多个结果数据时，综合研究年份、研究质量和样本量等因素，选择最优的数据进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献130篇，经阅读标题、摘要和全文后，最终纳入文献31篇[15－45]。其中，系统评价/Meta分析28篇[15－42]，药物经济学研究3篇[43－45]，无卫生技术评估报告。文献筛选流程见图1。

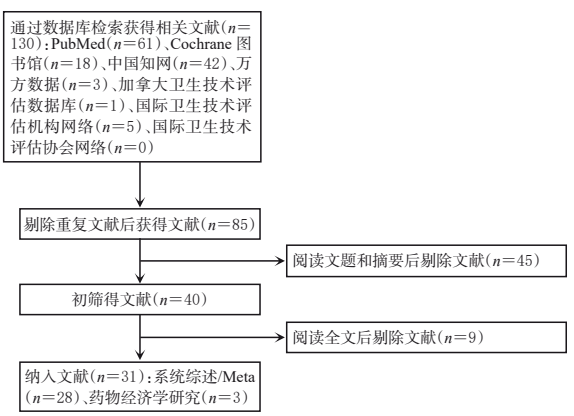


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

2.2.1 系统评价/Meta分析

28篇系统评价/Meta分析的发表年份为2013－2024年，患者类型均为急性缺血性脑卒中[15－42]；11项研究未按TNK的具体剂量进行亚组分析[15,20,22,24－26,30－31,36,39,41]，15项研究报道了不同剂量TNK亚组的分析数据[16－19,21,23,27－29,32－35,37,40]，2项研究的TNK剂量只有0.25 mg/kg[38,42]。AMSTAR 2量表评价结果显示，1篇为高质量[15]，7篇为低质量[17,27,29－30,36,39－40]，20篇为极低质量[16,18－26,28,31－35,37－38,41－42]。关键条目缺陷主要集中于条目2（涉及15篇）、条目7（涉及27篇）和条目15（涉及10篇），即未报告系统评价研究方法在实施前就已确定，未提供排除文献的清单及排除理由，未充分评价发表偏倚并讨论其对研究结果的可能影响。结果见表1。

2.2.2 药物经济学研究

共纳入3篇药物经济学研究[43－45]。基本特征及质量评价结果见表2。

2.3 有效性指标评价结果

2.3.1 早期神经功能改善率

9项研究结果显示，与阿替普酶组相比，0.25 mg/kg TNK组患者的早期神经功能显著改善（$P<0.05$）[16－18,21,27－28,33－34,40]；2项研究结果显示，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[35,38]。阿替普酶组与0.1 mg/kg TNK组[16－18,21,23,27－28,33－35,40]、0.4 mg/kg TNK组[16－18,21,27－28,33－35,40]患者的早期神经功能改善率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。未进行亚组分析的研究中，4项研究结果显示，与阿替普酶比较，TNK可显著改善患者的早期神经功能（$P<0.05$）[20,24－25,36]；4项研究结果显示，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[22,26,31,41]。

2.3.2 90 d优良神经功能预后率

9项研究结果显示，与阿替普酶组相比，0.25 mg/kg TNK组患者的90 d优良神经功能预后率显著提高（$P<0.05$）[17,21,28,32,35,37－40]；7项研究则认为，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[16,18－19,27,29,33－34]。阿替普酶组与0.1 mg/kg TNK组[16－19,21,23,27－29,32－35,37,39－40]、0.4 mg/kg TNK组[16－19,21,27－29,33－35,37,39－40]患者的90 d优良神经功能预后率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；仅1项研究结果显示，0.4 mg/kg TNK组在提高患者的90 d优良神经功能预后率方面劣于阿替普酶组（$P<0.05$）[32]。未进行亚组分析的研究中，仅1项研究结果显示，在提高患者的90 d优良神经功能预后率方面TNK组劣于阿替普酶组（$P=0.04$）[36]；6项研究结果则认为，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[20,22,24－25,31,41]。

2.3.3 90 d良好神经功能预后率

阿替普酶组与0.1 mg/kg TNK组[16－19,21,23,27,29,32－35,37,40]、0.25 mg/kg TNK组[16－19,21,27,29,32－33,35,37－38,40,42]、0.4 mg/kg TNK组[16－19,21,27,29,33－35,37,40]患者的90 d良好神经功能预后率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。但1项研究结果显示，0.25 mg/kg TNK组患者的90 d良好神经功能预后率显著优于阿替普酶组（$P=0.048$）[34]；1项研究结果显示，0.4 mg/kg TNK组患者的90 d良好神经功能预后率劣于阿替普酶组（$P<0.05$）[32]。未进行亚组分析的研究中，仅1项研究结果显示，在提高患者的90 d良好神经功能预后率方面TNK组显著优于阿替普酶组（$P=0.02$）[22]；6项研究结果则认为，两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[20,24－25,31,36,41]。

2.3.4 血管再通率

3项研究结果显示，0.25 mg/kg TNK组患者的血管再通率显著优于阿替普酶组（$P<0.05$）[17,38,42]；5项研究结果显示，两组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）[18,27－28,33－34]。阿替普酶组与0.1 mg/kg TNK组[17－18,23,27－28,33]、0.40 mg/kg TNK组[17]患者的血管再通率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。未进行亚组分析的研究中，2项研究报道了血管再通率[22,25]，结果显示，

表1　纳入的系统评价/Meta分析研究的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	干预组干预措施vs.对照组干预措施	纳入原始研究类型	纳入研究数/项	患者总数/例	结局指标		AMSTAR2量表评价结果
					有效性	安全性	
Wardlaw 2013[15]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机试验	20	2 527		③	高
Huang 2016[16]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	3	291	①②③	②③④	极低
Kheiri 2018[17]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	5	1 585	①②③④	②③④	低
Xu 2018[18]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	4	1 390	①②③④	②③④	极低
Burgos 2019[19]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	5	1 585	②③	②③	极低
Thelengana 2019[20]	TNK（0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶	随机对照试验	4	1 334	①②③	②③④	极低
韩永莉 2019[21]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	6	1 681	①②③	①②③	极低
Katsanos 2021[22]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶	随机对照试验	4	433	①②③④	②③④	极低
Oliveira 2021[23]	TNK（0.1 、0.2～0.25、0.4～0.5 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验和观察性研究	8	2 031	①②③④	②③④	极低
Ma 2022[24]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验和非随机对照试验	14	3 537	①②③④	①②③④	极低
Katsanos 2022[25]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	非随机对照试验	6	1 820	①②③④	①②	极低
Requiao 2022[26]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	5	1 585	①④		极低
Abuelazm 2023[27]	TNK（0.1、0.25、0.32、0.4 mg/kg）[b] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	9	3 707	①②③④	①②③④	低
Rehman 2023[28]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶	随机对照试验	10	4 140	①②④		极低
Kobeissi 2023[29]	TNK（0.1、0.25、0.32、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	9	3 706	②③	②③	低
Rose 2023[30]	TNK（0.1、0.2、0.25、0.32、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	前瞻性研究和回顾性研究	25	7 913		②③④	低
Wei 2023[31]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	9	3 689	①②③④	②③④	极低
Liang 2023[32]	TNK（0.1 、0.25、0.32、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	11	5 475	②③	②③④	极低
The 2023[33]	TNK（0.1、0.2、0.25、0.32、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验、观察性研究和回顾性研究	18	5 838	①②③④	②③④	极低
凤心雨 2023[34]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	8	2 129	①②③④	①②③	极低
Salamatullah 2023[35]	TNK（0.1、0.25、0.32、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	10	5 123	①②③	②③④	极低
Shen 2023[36]	TNK（0.1、0.25、0.32、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	16	7 508	①②③④	①②③④	低
Zhang 2023[37]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	10	5 097	②③	②③	极低
Wang 2024[38]	TNK（0.25 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	9	2 994	①②③④	②③	极低
Ma 2024[39]	TNK（0.1、0.25、0.32、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机试验和非随机试验	36	50 489	②	②③④	低
Huang 2024[40]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机试验	10	5 123	①②③	②	低
Singh 2024[41]	TNK（0.1、0.25、0.4 mg/kg）[a] vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验	9	3 573	①②③	③④	极低
Wu 2024[42]	TNK（0.25 mg/kg）vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	随机对照试验或队列研究或观察性研究	10	3 722	③④	②③④	极低

a：未按TNK的具体剂量分亚组分析；b：安全性研究部分未按剂量分亚组分析。有效性指标——①：早期神经功能改善率；②：90 d优良神经功能预后率；③：90 d良好神经功能预后率；④：血管再通率。安全性指标——①：出血发生率；②：症状性颅内出血发生率；③：3个月全因死亡率；④：颅内出血发生率。

表2　纳入经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	国家	研究视角	患者人群	研究方法	研究时限	研究模型	干预组干预措施vs.对照组干预措施	CHEERS 2022评价结果
Gao 2020[43]	澳大利亚	医疗保健系统	急性缺血性脑卒中	成本-效用分析	患者终身	马尔可夫模型	TNK 0.25 mg/kg vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	27
Hajian 2023[44]	伊朗	医疗保健系统	急性缺血性脑卒中	成本-效用分析	患者终身	决策树、马尔可夫模型	TNK 0.4 mg/kg vs. 阿替普酶 0.9 mg/kg	25
Gao 2023[45]	澳大利亚	医疗保健系统/全社会	急性缺血性脑卒中	成本-效用分析	患者终身	马尔可夫模型	TNK 0.25 mg/kg vs. 阿替普酶0.9 mg/kg	27

在血管再通率方面TNK组显著优于阿替普酶组（P=0.000 1）[22]；3项研究结果显示，两组比较差异无统计学意义（P>0.05）[24,26,31]。

2.4　安全性指标评价结果

2.4.1　出血发生率

2项研究报道了不同剂量TNK组的出血发生率，结果显示，0.1、0.4 mg/kg TNK组患者的出血发生率与阿替普酶组相比，差异均无统计学意义（P>0.05）[21,34]。1项研究结果显示，0.25 mg/kg TNK组患者的出血发生率显著低于阿替普酶组（P=0.02）[21]。未进行亚组分析的研究结果显示，TNK组与阿替普酶组患者的出血发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）[24—25,27,36]。

2.4.2　症状性颅内出血发生率

0.1 mg/kg TNK组[16,18—19,21,23,29,32—35,37,40]、0.25 mg/kg TNK组[16—19,21,29,32—35,37—38,40,42]、0.4 mg/kg TNK组[16—19,21,29,32—35,40]与阿替普酶组患者的症状性颅内出血发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。1项研究结果显示，0.1 mg/kg TNK组患者的症状性颅内出血发生率显著低于阿替普酶组（P<0.05）[17]。1项研究结果显示，0.4 mg/kg TNK组患者的症状性颅内出血发生率显著高于阿替普酶组（P=0.04）[37]。未进行亚组分析的研究结果显示，两组患者的症状性颅内出血发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）[20,22,24—25,27,30—31,36,39]。

2.4.3　3个月全因死亡率

0.1 mg/kg TNK组[16—19,21,23,29,32—35,37]、0.25 mg/kg TNK组[16—19,21,29,32—35,37—38,42]、0.4 mg/kg TNK组[16—19,21,29,32—35,37]与阿替普酶组患者的3个月全因死亡率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。未进行亚组分析的研究结果显示，TNK组与阿替普酶组患者的全因死亡率比较，差异无统计学意义（P>0.05）[15,20,22,24,27,30—31,36,39,41]。

2.4.4　颅内出血发生率

0.1 mg/kg TNK 组[16-18,23,32-33,35]、0.25 mg/kg TNK 组[16-18,32-33,35,42]与阿替普酶组患者的颅内出血发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。1项研究结果显示，0.4 mg/kg TNK组患者的颅内出血发生率显著高于阿替普酶组（$P<0.05$）[32]；5项研究结果显示，两组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）[16-18,33,35]。未进行亚组分析的研究结果显示，TNK组与阿替普酶组患者的颅内出血发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）[20,22,24,27,30-31,36,39,41]。

2.5　药物经济学评价结果

澳大利亚2020年的一项成本-效用研究基于澳大利亚医疗保健系统视角，运用马尔可夫模型分析了伴有大血管闭塞的急性缺血性脑卒中患者接受0.25 mg/kg TNK与0.9 mg/kg阿替普酶治疗的经济性。研究时限为患者终身，健康产出指标为质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs），成本计算中考虑了脑卒中二级预防用药、门诊会诊、康复服务和老年护理设施等脑卒中管理费用，意愿支付阈值为50 000澳元/QALY。结果显示，与阿替普酶相比，TNK具有更低的成本（96 357澳元 vs. 106 304澳元）和更高的效用（7.77 QALYs vs. 6.48 QALYs）。敏感性分析的结果表明，基础分析结果稳健[43]。

伊朗2023年发表的一项成本-效用研究基于医疗保健系统视角，运用决策树和马尔可夫模型比较了0.4 mg/kg TNK与0.9 mg/kg阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的经济性。研究时限为患者终身，健康产出指标为QALYs，成本类型为直接医疗成本，包括住院、放射学、心电图、实验室检查、就诊、家庭护理、康复以及最初和随后住院的药物费用。结果显示，与阿替普酶相比，使用TNK的患者每年可以节省大约4 333.81美元，并且每增加1 QALYs的同时，能够节约17 450.29美元的成本，提示TNK方案具有经济学优势[44]，同时敏感性分析结果也证实了TNK的经济学优势。

澳大利亚2023年发表的另一项成本-效用研究基于医疗保健系统和全社会角度比较了0.25 mg/kg TNK和0.9 mg/kg阿替普酶在移动救护单元中用于急性缺血性脑卒中的经济性。研究时限为患者终身，健康产出指标为QALYs，成本包括急性期住院、康复、再住院和非医疗护理等费用。结果显示，与阿替普酶相比，TNK可以节省更多的成本（节约18 610澳元），并有更多的健康获益（多获得0.47 QALYs）；接受TNK治疗的患者节约了再住院（节约1 464澳元）、养老院护理（节约16 767澳元）和非医疗护理（节约620澳元）的费用[45]。

3　讨论

本文共纳入了28篇系统评价/Meta分析和3篇药物经济学研究，对TNK治疗急性缺血性脑卒中的有效性、安全性和经济性进行了综合评价。在有效性方面，与0.9 mg/kg阿替普酶相比，0.25 mg/kg TNK可显著提高患者的早期神经功能改善率，但是在90 d优良神经功能预后率、90 d良好神经功能预后率及血管再通率方面各研究结果存在差异，但均不劣于阿替普酶。分析其原因，可能与纳入文献质量存在差异有关，仅1篇研究为高质量，7篇为低质量，20篇为极低质量，整体AMSTAR 2评分较低，可能导致汇总结果的不确定性。但0.1、0.4 mg/kg TNK的上述有效性指标与0.9 mg/kg阿替普酶比较，差异基本均无统计学意义，仅1篇研究显示0.4 mg/kg TNK在提高90 d优良神经功能预后率和90 d良好神经功能预后率方面劣于阿替普酶。可见，目前缺血性脑卒中治疗中，TNK的最佳给药剂量尚无统一标准，仍需大规模临床研究进一步验证。

安全性方面，与0.9 mg/kg阿替普酶相比，0.1、0.25 mg/kg TNK均不会增加患者的出血发生率、症状性颅内出血发生率、3个月全因死亡率及颅内出血发生率，而0.4 mg/kg TNK似乎有增加颅内出血的发生风险。

综合3篇药物经济学研究可以发现，这3篇研究均基于临床试验数据，使用了马尔可夫模型或决策树模型，模拟了使用TNK和阿替普酶治疗的患者终身的成本和健康产出，均考量了直接医疗成本，对治疗方案的长期影响进行了全面评估。结果均提示，在研究预设的意愿支付阈值下，与阿替普酶相比，TNK治疗急性缺血性脑卒中表现出了显著的经济学优势。在伊朗、澳大利亚的临床以及移动救护单元的应用场景中，相比于阿替普酶，TNK不仅降低了治疗成本，而且提高了QALYs。这些研究结果对于医疗决策者在资源分配、医保政策制定以及临床路径选择上均有重要的指导意义，并提示未来研究需要进一步探索TNK应用于不同患者群体和医疗环境中的经济性，以及如何优化其在临床实践中的应用，以实现更好的健康结果和成本-效益。

综上所述，TNK治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性均较好，且具有经济学优势。本研究存在一定的局限性：（1）本研究为rHTA，仅对纳入的研究进行了描述性分析，且研究质量参差不齐，可能影响整体证据的强度。（2）本研究纳入的药物经济学研究均来自国外数据，缺少国内相关评价数据，故药物经济学结论可能不完全适用于我国医疗环境，还需开展TNK在中国的真实世界大规模临床研究和基于中国医疗背景下的药物经济学研究。

参考文献

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

[2] 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.
Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group, Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018

[J]. Chin J Neurol,2018,51(9):666-682.
[3] 国家“九五”攻关课题协作组.急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J].中华神经科杂志,2002,35(4):210-213.
Cooperating Group for National 95's Project. Intravenous thrombolysis with urokinase for acute cerebral infarctions [J]. Chin J Neurol,2002,35(4):210-213.
[4] 张芮瑞,付锦.尿激酶和阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床研究进展[J].心血管康复医学杂志,2023,32(6):652-656.
ZHANG R R,FU J. Clinical research progress of intravenous thrombolysis of urokinase and alteplase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med,2023,32(6):652-656.
[5] POWERS W J,RABINSTEIN A A,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.
[6] WARNER J J,HARRINGTON R A,SACCO R L,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[J]. Stroke,2019,50(12):3331-3332.
[7] 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-LXII.
[8] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组.急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识[J].中国神经精神疾病杂志,2022,48(11):641-651.
Cerebrovascular Disease Group of Neurology Subassociation of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on teneplase intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. Chin J Nerv Ment Dis,2022,48(11):641-651.
[9] WARACH S J,DULA A N,MILLING T J Jr. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke,2020,51(11):3440-3451.
[10] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
TANG H L,MEN P,ZHAI S D. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Clin Med J,2016,14(2):1-4.
[11] 门鹏,唐惠林,翟所迪.沙格列汀治疗2型糖尿病的有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[J].中国新药杂志,2015,24(23):2751-2755.
MEN P,TANG H L,ZHAI S D. Effectiveness,safety and economy of saxagliptin in type 2 diabetes:a rapid health technology assessment[J]. China Ind Econ,2015,24(23):2751-2755.
[12] SHEA B J,REEVES B C,WELLS G,et al. AMSTAR 2:a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions,or both[J]. BMJ,2017,358:j4008.
[13] HUSEREAU D,DRUMMOND M,AUGUSTOVSKI F,等.卫生经济学评价报告标准共识2022(CHEERS 2022):卫生经济学评价报告指导意见更新版[J].英国医学杂志中文版,2022,25(8):460-465.
HUSEREAU D,DRUMMOND M,AUGUSTOVSKI F,et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement:updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. BMJ Chin Ed,2022,25(8):460-465.
[14] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment:a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care,2003,19(1):1-7.
[15] WARDLAW J M,KOUMELLIS P,LIU M. Thrombolysis (different doses,routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev,2013,2013(5):CD000514.
[16] HUANG X Y,MACISAAC R,THOMPSON J L,et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis:an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Stroke,2016,11(5):534-543.
[17] KHEIRI B,OSMAN M,ABDALLA A,et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke:a pairwise and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Thromb Thrombolysis,2018,46(4):440-450.
[18] XU N,CHEN Z Q,ZHAO C S,et al. Different doses of tenecteplase vs alteplase in thrombolysis therapy of acute ischemic stroke:evidence from randomized controlled trials[J]. Drug Des Devel Ther,2018,12:2071-2084.
[19] BURGOS A M,SAVER J L. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke:meta-analysis of 5 randomized trials[J]. Stroke,2019,50(8):2156-2162.
[20] THELENGANA A,RADHAKRISHNAN D M,PRASAD M,et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke:systematic review and meta-analysis[J]. Acta Neurol Belg,2019,119(3):359-367.
[21] 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].实用心脑肺血管病杂志,2019,27(1):19-24,29.
HAN Y L,XIA Y F,LI M,et al. Effectiveness and safety in treating acute ischemic stroke between different doses of tenecteplase and alteplase:a meta-analysis[J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis,2019,27(1):19-24,29.
[22] 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.

[23] OLIVEIRA M, FIDALGO M, FONTÃO L, et al. Tenecteplase for thrombolysis in stroke patients: systematic review with meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2021, 42: 31-37.

[24] MA P J, ZHANG Y, CHANG L, et al. Tenecteplase vs. alteplase for the treatment of patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2022, 269(10): 5262-5271.

[25] 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.

[26] REQUIAO L E, OLIVEIRA R S, REIS L S, et al. Short-term efficacy outcomes of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of 5 randomized trials[J]. Neurol India, 2022, 70(4): 1454-1459.

[27] ABUELAZM M, SERI A R, AWAD A K, et al. The efficacy and safety of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: an updated systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Thromb Thrombolysis, 2023, 55(2): 322-338.

[28] REHMAN A U, MOHSIN A, CHEEMA H A, et al. Comparative efficacy and safety of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Neurol Sci, 2023, 445: 120537.

[29] KOBEISSI H, GHOZY S, TURFE B, et al. Tenecteplase vs. alteplase for treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1102463.

[30] ROSE D, CAVALIER A, KAM W, et al. Complications of intravenous tenecteplase versus alteplase for the treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2023, 54(5): 1192-1204.

[31] WEI H, FU B, YANG C, et al. The efficacy and safety of intravenous thrombolysis with tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2023, 44(9): 3005-3015.

[32] LIANG H, WANG X, QUAN X M, et al. Different doses of tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke within 4.5 hours of symptom onset: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1176540.

[33] THE E Z, LIN N N, MATAR M, et al. Different dosing regimens of tenecteplase in acute ischemic stroke: a network meta-analysis of the clinical evidence[J]. Eur Stroke J, 2023, 8(1): 93-105.

[34] 凤心雨, 王敏, 郭文军, 等. 替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2023, 34(9): 1119-1125.

FENG X Y, WANG M, GUO W J, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in the treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. China Pharm, 2023, 34(9): 1119-1125.

[35] SALAMATULLAH H K, BASHRAHIL B, ALGHAMDI A M, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in comparison to alteplase in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 233: 107961.

[36] SHEN Z Y, BAO N N, TANG M, et al. Tenecteplase vs. alteplase for intravenous thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Ther, 2023, 12(5): 1553-1572.

[37] ZHANG X, WAN T F, CHEN J, et al. Tenecteplase versus alteplase for patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(24): 14889-14899.

[38] WANG Y, CAI X Y, FANG Q, et al. Efficacy and safety outcomes of tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials[J]. J Neurol Sci, 2024, 458: 122912.

[39] MA Y, XIANG H N, BUSSE J W, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies[J]. J Neurol, 2024, 271(5): 2309-2323.

[40] HUANG J, ZHENG H, ZHU X F, et al. Tenecteplase versus alteplase for the treatment of acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2320285.

[41] SINGH A, SINGH M P, GAIKWAD N R, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Neurosci, 2024, 31(2): 132-142.

[42] WU N H, DOEPPNER T R, HERMANN D M, et al. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. J Neurol, 2024, 271(7): 3928-3941.

[43] GAO L, MOODIE M, MITCHELL P J, et al. Cost-effectiveness of tenecteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3681-3689.

[44] HAJIAN K, ABDI DEZFOULI R, DARVISHI A, et al. Tenecteplase in managing acute ischemic stroke: a long-term cost-utility analysis in Iran[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2023, 23(1): 123-133.

[45] GAO L, PARSONS M, CHURILOV L, et al. Cost-effectiveness of tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance[J]. Eur Stroke J, 2023, 8(2): 448-455.

（收稿日期：2024-04-09　修回日期：2024-09-22）

（编辑：孙　冰）