

## 替奈普酶在急性缺血性卒中再灌注治疗中的研究进展

赵耀<sup>1</sup> 钟海龙<sup>2</sup>

<sup>1</sup>惠州市第一人民医院脑血管病科,惠州 516000;<sup>2</sup>首都医科大学北京市神经外科研究所,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,北京 100050

通信作者:钟海龙,Email:554425287@qq.com

**【摘要】** 卒中是我国成年人致残率、致死率最高的疾病,给社会和家庭带来沉重的负担。近年来,第三代溶栓药物替奈普酶在急性缺血性卒中再灌注治疗的多个领域取得突破性进展,陆续被国内外指南推荐用于急性缺血性卒中的静脉溶栓或血管内取栓前的桥接取栓。2024 年欧洲卒中组织会议公布了多个关于替奈普酶的大型临床试验结果,为替奈普酶在急性缺血性卒中再灌注治疗提供更多的循证医学证据。本文对替奈普酶在急性缺血性卒中再灌注治疗中的最新研究进行综述,同时对该领域未来的研究方向进行展望,以期为临床医师的临床实践和进一步开展相关临床研究提供参考。

**【关键词】** 替奈普酶; 急性缺血性脑卒中; 再灌注治疗; 静脉溶栓; 血管内取栓

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240624-00375

### Recent advance in tenecteplase in acute ischemic stroke reperfusion

Zhao Yao<sup>1</sup>, Zhong Hailong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Cerebrovascular Diseases, Huizhou First People's Hospital, Huizhou 516000, China;

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Zhong Hailong, Email: 554425287@qq.com

**【Abstract】** Stroke has the highest morbidity and mortality in the adults of China, with heavy burden to the society and family. In recent years, the third generation of thrombolytic drug tenecteplase has made breakthrough in many fields of acute ischemic stroke reperfusion, and has been recommended by domestic and foreign guidelines for intravenous thrombolysis or intravenous thrombolysis bridging to mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. Results of several large clinical trials of tenecteplase have been published in the European Stroke Organization Conference in 2024, which provides more evidence-based medical evidences for tenecteplase in acute ischemic stroke reperfusion. This article reviews the latest research on tenecteplase in acute ischemic stroke reperfusion, and looks forward to the future direction of this field, in order to provide some references for clinicians and further related clinical study using tenecteplase.

**【Key words】** Tenecteplase; Acute ischemic stroke; Reperfusion; Intravenous thrombolysis; Endovascular thrombectomy

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240624-00375

卒中是我国居民致残率、致死率最高的疾病<sup>[1-2]</sup>。《中国卒中中心报告 2020》调查结果显示,我国 40 岁以上人群中,卒中患者约为 1 780 万,新发卒中患者约为 340 万<sup>[3]</sup>。自 1996 年美国食品药品监督管理局批准阿替普酶用于急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的治疗以来,阿替普酶一直是大多数国家指南唯一推荐的静脉溶栓药物,疗效和安全性受到国内外临床医师的广泛认可,但其仍具有给药时间长、再通率低等劣势。替奈普酶是一种对纤维蛋白结合特异性高、半衰期长的第三代溶栓药物,可在 5~10 s 内单次静脉推注给药,更加方便、快捷。《中国急性缺血性卒中诊治指南

2023》<sup>[4]</sup>和《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023》<sup>[5]</sup>均推荐 0.25 mg/kg 替奈普酶(静脉团注,最大剂量 25 mg)用于 AIS 患者的静脉溶栓治疗或血管内取栓前的桥接取栓,且证据和推荐级别均较高。近年来,多项关于替奈普酶用于治疗 AIS 再灌注治疗的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)陆续公布研究结果,为 AIS 中替奈普酶的应用提供更多的循证医学证据。基于系统的文献检索,本文对近年来替奈普酶在 AIS 再灌注治疗领域的重大研究进展进行归纳综述,以期为 AIS 再灌注治疗的临床实践和科研提供参考。



### 一、替奈普酶的单纯静脉溶栓治疗

1. 替奈普酶与阿替普酶的对比: AcT 研究是一项在加拿大 22 个卒中中心开展的多中心、开放标签、平行组 RCT 试验, 纳入 1 600 例符合静脉溶栓的 AIS 患者, 结果发现, 802 例替奈普酶组患者中的 296 例 (39.6%) 和 765 例阿替普酶组患者中的 266 例 (34.8%) 在 90~120 d 实现改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 0~1 分, 这表明对于符合静脉溶栓的患者, 替奈普酶的疗效不劣于阿替普酶, 且未增加安全性风险<sup>[6]</sup>。TRACR-2 研究是一项在国内 53 家卒中中心开展的 III 期临床、多中心、非劣效性 RCT 研究, 纳入 1 430 例符合标准静脉溶栓但不符合血管内取栓条件的 AIS 患者, 1:1 随机接受替奈普酶 (0.25 mg/kg) 或阿替普酶 (0.9 mg/kg) 静脉溶栓, 主要结局终点事件是 90 d 时 mRS 评分 0~1 分的比例; 结果发现替奈普酶组和阿替普酶组分别有 439 例 (62%) 和 405 例 (58%) 患者达到主要结局 ( $RR=1.07$ , 95%  $CI$ : 0.98~1.16), 超过预先设定的非劣效性界值 0.937, 安全性终点事件的差异均无统计学意义<sup>[7]</sup>。该 III 期试验与 AcT 研究结果类似, 均证实了替奈普酶的非劣性, 因该研究纳入患者的中位美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分显著低于 AcT 研究, 故主要终点事件的比例也明显高于 AcT 研究。TRACE-2 是首个在中国人群中进行的替奈普酶研究, 为亚裔人群使用替奈普酶静脉溶栓提供了循证医学证据, 进一步证明了替奈普酶在治疗符合静脉溶栓标准但不符合或拒绝血管内取栓的 AIS 患者中, 疗效不劣于阿替普酶。

2. 移动卒中单元: 与传统的院内治疗相比, 移动卒中单元已被证实能够通过缩减发病-溶栓治疗时长来提高患者的预后, 而替奈普酶方便、快捷的给药方式可能在复杂的院前急救环境中更实用<sup>[8]</sup>。TASTE-A 研究是一项在墨尔本开展的评估替奈普酶与阿替普酶用于院前治疗 AIS 疗效的试验, 发病 4.5 h 的 AIS 患者随机接受阿替普酶 (0.9 mg/kg) 或替奈普酶 (0.25 mg/kg) 溶栓治疗, 主要结局终点事件是到院时 CT 灌注成像 (CT perfusion, CTP) 评估下的低灌注体积; 结果发现接受替奈普酶溶栓治疗的患者到院时低灌注体积更小 (中位体积: 12 mL vs. 35 mL,  $P=0.003$ ), 2 组在 90 d 的 mRS 评分 5~6 分、全因死亡率和 36 h 内症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 发生率方面的差异均无统计学意义<sup>[9]</sup>。该研究表明, 院前急救治疗超早期的 AIS 时, 替奈普酶可能比阿替普酶更有效, 但远期的临床疗效仍需进一步验证。

3. 轻型卒中: TEMPO-2 研究是一项在全球 10 个国家、25 家卒中中心开展的一项多中心、前瞻性、盲法评估的 RCT 研究, 旨在探究 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶治疗颅内血管闭塞导致的轻型非致残性卒中 (NIHSS 评分  $\leq 5$  分) 是否优于非溶栓的标准内科治疗, 主要结局终点事件是 90 d 时神经功能恢复到发病前状态。该研究被建议提前终止, 最终纳入 886 例 AIS 患者, 432 例接受 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶治疗, 454 例为对照组 (仅接受非溶栓的标准内科治疗), 意向性分析结果提示, 对照组中有 75% 的患者达到主要终点, 而替奈普酶组达到主要终点的比例仅为 72%, 替奈普酶组的死亡率也显

著高于对照组 (5% vs. 1%,  $P=0.0085$ )<sup>[10]</sup>。该研究表明, 轻型非致残性卒中患者并不能从替奈普酶静脉溶栓中获益, 甚至可能造成危害。

4. 剂量: 来自挪威的替奈普酶卒中试验 (Norwegian Tenecteplase Stroke Trial, NOR-TEST) 是首个研究替奈普酶的 3 期优效性试验, 结果发现 0.4 mg/kg 剂量的替奈普酶相比于 0.9 mg/kg 的阿替普酶未展现出优效性, 但具有相似的安全性, 然而该研究纳入的人群主要为轻型非致残性卒中患者 (中位 NIHSS 评分 4 分)<sup>[11]</sup>。基于 ARAMIS 研究和 TEMPO-2 研究结果<sup>[10,12]</sup>, 笔者认为对于轻型非致残性卒中患者应首选双抗血小板治疗, 而非使用替奈普酶或阿替普酶溶栓治疗。NOR-TEST 2 研究纳入了 216 例症状发作 4.5 h 内的 NIHSS 评分  $\geq 6$  分 AIS 患者, 随机接受静脉注射替奈普酶 (0.4 mg/kg) 和标准剂量的阿替普酶 (0.9 mg/kg) 治疗。由于安全性原因, 该研究被提前终止, 并被作为 Part A 进行结果分析。Part A 结果显示, 与阿替普酶相比, 0.4 mg/kg 剂量的替奈普酶具有更差的安全性和功能结局<sup>[13]</sup>。Part B 采用较低剂量的替奈普酶 (0.25 mg/kg), 目前该研究正在进行中。基于 NOR-TEST 和 NOR-TEST 2, 对 Part A 的荟萃分析提示, 0.4 mg/kg 剂量的替奈普酶治疗中、重度 AIS 同样是不安全的, 90 d 的死亡率和颅内出血发生率均显著高于标准剂量的阿替普酶<sup>[11,13]</sup>。

5. 醒后卒中: TWIST 研究评估了基于头颅 CT 平扫筛选下的醒后 4.5 h 内的 AIS 接受替奈普酶溶栓治疗是否能改善功能预后, 纳入的 578 例患者 1:1 随机分配至替奈普酶组 (接受 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶治疗) 和对照组 (安慰剂治疗), 结果显示接受替奈普酶溶栓治疗与较好的功能结局无关 (校正优势比 1.18, 95%  $CI$ : 0.88~1.58,  $P=0.27$ ), 2 组间 90 d 的死亡率和颅内出血发生率差异均无统计学意义<sup>[14]</sup>。该研究结果不支持醒后卒中患者 (基于平扫 CT 筛选) 使用替奈普酶行静脉溶栓治疗。

6. 超时间窗: 近年来, 基于 CTP 和弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) - 液体衰减反转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列错配的多模态影像评估让超时间窗的静脉溶栓成为可能<sup>[15-16]</sup>。ROSTNK 研究是国内一项 2 期小样本前瞻性多中心 RCT 研究, 基于 DWI-FLAIR 错配筛选的发病 4.5~24 h 的超时间窗 AIS 患者随机接受 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶和非溶栓的标准内科治疗, 结果显示 2 组间 90 d 的 mRS 评分 0~1 分比例差异无统计学意义 (52.5% vs. 50.0%,  $P=0.82$ ), 安全性终点事件差异均无统计学意义<sup>[17]</sup>。该研究表明, DWI-FLAIR 错配筛选的发病 4.5~24 h 的 AIS 使用替奈普酶溶栓可能是安全的, 但疗效仍需要进一步验证。

TIMELESS 研究是首个探讨替奈普酶超时间窗静脉溶栓的前瞻性、多中心、RCT 研究, 纳入了 458 例发病时间 4.5~24 h 的前循环大血管闭塞性 AIS 患者 (灌注成像显示有可挽救的脑组织), 其中 77.3% 的患者溶栓后接受血管内取栓; 结果显示, 替奈普酶溶栓治疗的 90 d 良好功能预后 (mRS 评分 0~2 分) 与安慰剂相似, 且 2 组间 36 h 内 sICH 发生率和 90 d 死亡率均差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。该研究未显示出替奈普酶的潜在益处, 但初步证实了在 24 h 时间窗内使用替奈普酶是



安全的。该研究未发现阳性结局的原因可能是纳入的患者接受血管内取栓的比例较高,且溶栓-股动脉穿刺的中位时间仅为 15 min,使用替奈普酶静脉溶栓的效果可能被血管内取栓强大的疗效所覆盖。由王拥军教授团队牵头的 TRACE III 研究评估了替奈普酶用于发病时间 4.5~24 h 且无计划取栓的急性大血管闭塞性卒中的安全性和有效性,共纳入了 516 例大血管闭塞性 AIS 患者,主要终点事件为 90 d mRS 评分 0~1 分的比例;结果显示替奈普酶可显著降低此类患者的致残率(33.0% vs. 24.2%,  $P=0.03$ ),且安全性终点事件无明显差异<sup>[19]</sup>。该研究表明,经过严格的影像学筛选后,替奈普酶可适用于无法立即接受血管内取栓以及需要转运到取栓中心的患者。该研究也是全球首个将静脉溶栓时间窗扩大到 24 h 且取得阳性结果的试验。目前,该研究团队的 TRACE V 研究(NCT06196320)和澳大利亚的 ETERNAL-LVO 研究(NCT04454788)正在进行中,旨在探究超时间窗使用替奈普酶是否能改善基底动脉闭塞(basilar artery occlusion, BAO)患者的神经功能,期待能够为这一领域提供更多的循证医学证据。

## 二、替奈普酶的静脉溶栓联合血管内取栓治疗

1. 桥接取栓:目前,关于桥接取栓的研究多集中于使用阿替普酶静脉溶栓,已经完成的 6 大前瞻性、多中心 RCT 研究(包括中国的 SKIP 和 DIRECT-MT 研究、荷兰的 MR CLEAN NO-IV 研究、澳大利亚的 DIRECT-SAFE 研究、瑞士的 SWIFT-DIRECT 研究和日本的 SKIP 研究)对直接取栓和桥接取栓的优劣性未得到统一的结论<sup>[20-25]</sup>。而基于这 6 项研究的荟萃分析既未证实直接取栓不劣于桥接取栓,也未能证实桥接取栓优于直接取栓<sup>[26]</sup>。关于桥接取栓的静脉溶栓药物,国内外专家学者一直在积极探索。EXTEND-IA TNK 研究是国际上首个关于替奈普酶用于 AIS 桥接取栓的前瞻性、多中心 RCT 研究,该研究共纳入 202 例发病 4.5 h 内的大血管闭塞性 AIS 患者,所有患者被随机分配至替奈普酶组和阿替普酶组,取栓前分别接受 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶和 0.9 mg/kg 剂量的阿替普酶治疗,结果显示替奈普酶桥接取栓相比于阿替普酶有更高的取栓前良好再灌注率(初次血管造影时再灌注区域  $\geq 50\%$  的缺血区域:22% vs. 12%,  $P=0.03$ ),且能获得更优的术后 90 d 的中位 mRS 评分(2 分 vs. 3 分,  $P=0.04$ ),2 组间 sICH 发生率差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。一项纳入 4 项前瞻性、多中心 RCT (EXTEND-IA TNK 研究、Australia TNK、ATTEST 亚组、NOR-TEST 亚组)的荟萃分析显示,急性大血管闭塞性卒中中使用替奈普酶静脉溶栓相比于阿替普酶有更高的血管再通率( $OR=3.05$ , 95%  $CI$ : 1.73~5.40)和 90 d 的 mRS 评分 0~2 分的比例( $OR=2.06$ , 95%  $CI$ : 1.15~3.69)<sup>[28]</sup>。一项来自美国真实世界的研究同样发现,取栓前使用替奈普酶溶栓血管的自发再通率显著高于阿替普酶(倾向性匹配前:23.5% vs. 10.3%,  $P=0.032$ ;倾向性匹配后:20% vs. 10%)<sup>[29]</sup>。可见,对于拟行血管内取栓的 AIS 患者使用替奈普酶桥接溶栓可能优于阿替普酶。

EXTEND-IA TNK Part 2 研究纳入了 300 例发病 4.5 h 的急性大血管闭塞性卒中患者,血管内取栓前随机接受 0.4

mg/kg 或 0.25 mg/kg 剂量的替奈普酶静脉溶栓,主要结局终点事件是取栓前再灌注区域超过 50% 的血管受累缺血区;结果提示,与 0.25 mg/kg 相比,0.4 mg/kg 剂量的替奈普酶并未改善血管内取栓前的血液再灌注<sup>[30]</sup>。该研究表明,对于计划行血管内取栓的急性大血管闭塞性卒中患者,0.4 mg/kg 剂量的替奈普酶与 0.25 mg/kg 相比没有优势。期待基于该研究的亚组分析,以评估出不同血栓负荷量、发病时间、发病原因患者的最佳溶栓剂量。

无论是阿替普酶还是替奈普酶,目前关于桥接取栓的研究多局限于前循环大血管闭塞,而 BAO 导致的后循环卒中的桥接取栓缺乏足够的证据支持。基于 BATMAN 和 EXTEND-IA TNK 研究的事后分析共纳入 110 例接受桥接取栓的 BAO 患者,分别有 19 例和 91 例患者在取栓前接受替奈普酶和阿替普酶溶栓,最终发现接受替奈普酶溶栓的 BAO 患者取栓前的良好再通率显著优于阿替普酶(26% vs. 7%,  $P=0.02$ ),sICH 发生率差异无统计学意义<sup>[31]</sup>。该研究提示,BAO 患者取栓前使用替奈普酶溶栓同样能够提高取栓前血管自发再通的比例,提高患者的临床预后。目前,在该领域内共有 2 项研究 (ATTENTION-IV, LATE NCT05701956; ATTENTION-IV Early, NCT05827042) 正在进行,期待能够为替奈普酶在后循环卒中桥接取栓中应用提供更多的证据。

2. “反桥接”治疗:2022 年,CHOICE 研究公布了前循环大血管闭塞性卒中患者血管内取栓成功再通后[扩展脑梗死溶栓(eTICI)分级  $\geq 2b50$ ]动脉内给予阿替普酶的研究结果,112 例患者按 1:1 比例随机分配到阿替普酶组和安慰剂组,结果显示,与安慰剂相比,血管内取栓成功再通后动脉内联合阿替普酶可将术后 90 d mRS 评分 0~1 分比例提高接近 20% (59.0% vs. 40.4%,  $P=0.047$ ),且 2 组间颅内出血发生风险无显著差异,初步证实了“反桥接”的安全性和有效性<sup>[32]</sup>。受到该研究结果的启发,国内外很多专家学者开始探索在前、后循环血管内取栓成功再通后动脉内联合使用阿替普酶或替奈普酶“反桥接”的可行性,以期能通过改善微循环灌注状态,提高取栓成功再通后患者的临床预后。

2024 年欧洲卒中组织会议公布了首个探索替奈普酶在后循环卒中血管内取栓反桥接动脉溶栓研究 (ATTENTION-IA, NCT05684172) 的结果(尚未正式发表),该研究采用前瞻性、多中心、开放标签、终点盲法、RCT 设计,在中国 31 家卒中中心进行,202 例后循环大血管闭塞性卒中患者血管内取栓成功再通后被 1:1 随机分配到动脉内使用替奈普酶组和单纯血管内治疗组,结果发现 2 组间在 90 d mRS 评分 0~1 分比例、mRS 评分 0~3 分比例、mRS 评分 0~2 分比例以及 24~72 h 的 NIHSS 评分差异均无统计学意义,但替奈普酶组的 24~72 h 内颅内出血发生率和 sICH 发生率更高。该研究结果表明后循环 AIS 患者并不能从血管内取栓后使用替奈普酶“反桥接”治疗中获益,反而会在一定程度上增加出血转化的风险。但这一结论尚需在不同人群中验证,以探索后循环大血管闭塞的最佳治疗策略。此外,我国学者牵头的该领域的多项 RCT 研究正在进行中 (ANGEL-TNK, NCT05624190; INSIST-TNK, NCT04201964; INSIST-IT, NCT05657457; BRETIS-TNK II, NCT05657444),这些研究采用不同的纳排

标准,有望为替奈普酶在前循环或后循环 AIS 患者血管内取栓后的“反桥接”治疗中的应用提供更多的循证医学证据。

3. 成本-效益:在保证临床疗效的同时,卫生经济学评价对于患者和医保支付也具有重要意义。基于 EXTEND-IA TNK 研究的事后分析显示,替奈普酶组前 90 d 的治疗总费用低于阿替普酶组(40 997 澳元 vs. 46 188 澳元),但差异无统计学意义;短期内,替奈普酶具有相似的成本(5 412 澳元, 95% CI: -13 348~2 523,  $P=0.181$ )和更高的获益(0.099 的质量调整寿命, 95% CI: 0.001~0.1967,  $P=0.048$ ),成本效益率为 97.4%;长期内,替奈普酶与较少的额外寿命成本(96 357 澳元 vs. 106 304 澳元)和更大的效益(质量调整寿命年: 7.77 年 vs. 6.48 年)相关,并且具有 100% 的成本效益率<sup>[31]</sup>。该研究结论支持使用替奈普酶桥接取栓具有较高的成本-效益,能够为患者家庭和卫生保健部门节省医疗成本。该研究纳入的患者中有 75% 直接就诊于具有取栓能力的卒中中心,且溶栓-股动脉穿刺中位时间为 43 min,对于需要转诊至取栓中心的偏远地区的卒中患者,使用替奈普酶静脉溶栓可能会增加取栓前血管良好再通的概率,成本-效益可能会进一步提高。未来需要高质量的事后分析评估替奈普酶在非大血管闭塞性 AIS 患者静脉溶栓中的成本-效益。

### 三、总结与展望

随着一系列高质量研究结果的公布,相比于阿替普酶,替奈普酶展现出了更高比例的再灌注率和功能预后、更优的成本-效益、更宽的溶栓时间窗等优势。相信随着更多研究结果的公布,替奈普酶治疗 AIS 的适应证能够进一步拓宽,但在真实世界的疗效仍需要时间的验证。不过,结合替奈普酶具有单次、快捷、方便的给药特点,预计在不久的将来,替奈普酶有可能替代阿替普酶成为临床上 AIS 患者再灌注治疗的首选用药。

未来的研究主要应该集中在以下几个领域:第一,安全有效地改善再灌注治疗成功后的微循环障碍,减少无效复流率;第二,探索更加安全、有效的溶栓药物,希望能够为 AIS 患者提供更多的溶栓药物选择、更宽的溶栓时间窗;第三,提高神经保护药物从基础向临床转化的成功率。此外,院外科学有效的转诊体系、院内卒中绿色通道畅通、再灌注治疗率的提高均会为 AIS 患者带来更多的获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 赵耀:起草文章;钟海龙:酝酿选题和设计文章结构、对文章知识性内容作批评性审阅

### 参 考 文 献

[1] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.

[2] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)

00252-0.

- [3] 《中国卒中中心报告 2020》编写组.《中国卒中中心报告 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(11): 737-743. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2021.11.001.
- Writing Group of *China Stroke Center Report 2020*. Summary of *China Stroke Center Report 2020*[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2021, 18(11): 737-743. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2021.11.001.
- [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.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Diseases, Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- [5] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(6): 684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
- Chinese Stroke Society, Neurointerventional Branch of Chinese Stroke Society, Interventional Group of Stroke Prevention and Control Professional Committee of Chinese Preventive Medical Association. Chinese guidelines for endovascular treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(6): 684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
- [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.
- [7] Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645-654. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.
- [8] 中国神经科学学会神经损伤与修复分会,卫健委卒中防治工程委员会专家委员会,中国卒中学会急救医学分会.“移动卒中单元”中国专家共识 2019[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2019, 5(1): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.01.002.
- Neurological Injury and Repair Branch of Chinese Neuroscience Society, Expert Committee of Stroke Prevention and Treatment Engineering Committee of Health Committee, Emergency Medicine Branch of Chinese Stroke Society. Chinese expert consensus on "mobile stroke unit" 2019[J]. *Chin J Neurotrauma Surg (Electronic Edition)*, 2019, 5(1): 5-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.01.002.
- [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. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5.

- [10] Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial [J]. *Lancet*, 2024, 403(10444): 2597-2605. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00921-8.
- [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. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
- [12] Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: the ARAMIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2135-2144. DOI: 10.1001/jama.2023.7827.
- [13] Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7.
- [14] Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 117-126. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00484-7.
- [15] 方琪. 从时间窗到组织窗——缺血性卒中治疗的机遇和挑战 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(9): 1025-1027. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.09.020
- Fang Q. From time window to tissue window: opportunities and challenges in the treatment of ischemic stroke[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(9): 1025-1027. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.09.020
- [16] Pan Y, Shi G. Silver jubilee of stroke thrombolysis with alteplase: evolution of the therapeutic window[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 593887. DOI: 10.3389/fneur.2021.593887.
- [17] Wang L, Dai YJ, Cui Y, et al. Intravenous tenecteplase for acute ischemic stroke within 4.5-24 hours of onset (ROSE-TNK): a phase 2, randomized, multicenter study[J]. *J Stroke*, 2023, 25(3): 371-377. DOI: 10.5853/jos.2023.00668.
- [18] Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 701-711. DOI: 10.1056/NEJMoa2310392.
- [19] Xiong Y, Campbell BCV, Schwamm LH, et al. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy[J]. *N Engl J Med*, 2024.
- [20] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4-5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet (London, England)*, 2022, 400(10346): 116-125.
- [21] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 244-253. DOI: 10.1001/jama.2020.23522.
- [22] Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs. intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 234-243. DOI: 10.1001/jama.2020.23523.
- [23] Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 1981-1993. DOI: 10.1056/NEJMoa2001123.
- [24] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 104-115. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00537-2.
- [25] LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1833-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa2107727.
- [26] Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 965-974. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01142-X.
- [27] Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1573-1582. DOI: 10.1056/NEJMoa1716405.
- [28] Katsanos AH, 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030220.
- [29] Hendrix P, Collins MK, Griessenauer CJ, et al. Tenecteplase versus alteplase before mechanical thrombectomy: experience from a US healthcare system undergoing a system-wide transition of primary thrombolytic[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(e2): e277-e281. DOI: 10.1136/jnis-2022-019662.
- [30] Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1257-1265. DOI: 10.1001/jama.2020.1511.
- [31] Alemseged F, Ng FC, Williams C, et al. Tenecteplase vs alteplase before endovascular therapy in basilar artery occlusion[J]. *Neurology*, 2021, 96(9): e1272-e1277. DOI: 10.1212/WNL.000000000011520.
- [32] Renú A, Millán M, Román LS, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(9): 826-835. DOI: 10.1001/jama.2022.1645.
- [33] Gao L, Moodie M, Mitchell PJ, et al. Cost-effectiveness of tenecteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3681-3689. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029666.

(收稿日期: 2024-06-24)

(本文编辑: 凌桂芳)