

替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓联合强化阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效对比研究

马梦晴^{1,2}, 吕余静^{1,2}, 张卫², 雷上^{1,2}, 吕继乐^{1,2}, 张璐^{2*}

¹蚌埠医科大学研究生院, 安徽 蚌埠

²安徽省第二人民医院神经内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年2月19日; 录用日期: 2025年3月12日; 发布日期: 2025年3月21日

摘要

目的: 比较替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓后分别联用强化阿托伐他汀治疗方案治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及安全性差异。方法: 采用平行对照设计, 以本院急诊内科99例AIS患者为研究对象, 替奈普酶组49例, 阿替普酶组50例, 分别予以替奈普酶、阿替普酶联合强化阿托伐他汀钙治疗。比较两组一般临床资料、美国国立卫生研究院卒中量表评分、改良Rankin量表评分、溶栓后出血不良事件、血脂指标。结果: 与阿替普酶组相比, 替奈普酶组治疗后NIHSS评分和90 d mRS评分降低更多, 口腔粘膜出血发生率更低。结论: 与阿替普酶相比, 替奈普酶联合阿托伐他汀钙治疗急性缺血性脑卒中患者临床疗效更好, 且安全性更高。

关键词

急性缺血性脑卒中, 替奈普酶, 阿替普酶, 阿托伐他汀, 疗效比较研究

Comparative Study of the Clinical Efficacy of Tenecteplase versus Alteplase Intravenous Thrombolysis Combined with Intensive Atorvastatin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke

Mengqing Ma^{1,2}, Yujing Lyu^{1,2}, Wei Zhang², Shang Lei^{1,2}, Jile Lyu^{1,2}, Lu Zhang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 马梦晴, 吕余静, 张卫, 雷上, 吕继乐, 张璐. 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓联合强化阿托伐他汀治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效对比研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2010-2019. DOI: 10.12677/acm.2025.153832

¹Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu Anhui²Department of Neurology, Anhui NO.2 Provincial People's Hospital, Hefei AnhuiReceived: Feb. 19th, 2025; accepted: Mar. 12th, 2025; published: Mar. 21st, 2025

Abstract

Objective: To compare the clinical efficacy and safety differences between teneplase and alteplase intravenous thrombolysis followed by an intensive atorvastatin regimen in combination with teneplase and alteplase, respectively, for the treatment of acute ischemic stroke. **Methods:** Using a parallel control design, 99 patients with AIS in the Department of Emergency Medicine of our hospital, 49 in the teneplase group and 50 in the alteplase group, were treated with teneplase and alteplase combined with intensive atorvastatin calcium, respectively. General clinical data, National Institutes of Health Stroke Scale score, modified Rankin Scale score, post-thrombolytic bleeding events, and blood lipids were compared between the two groups. **Results:** The teneplase group had a greater reduction in post-treatment NIHSS score, 90 d mRS score, and a lower incidence of oral mucosal bleeding compared with the alteplase group. **Conclusion:** Teneplase combined with atorvastatin calcium is clinically more effective and safe compared with alteplase in the treatment of patients with acute ischemic stroke.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, Teneplase, Alteplase, Atorvastatin, Comparative Efficacy Study

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)是指持续 24 小时以上的局灶性大脑缺血或具有急性脑梗死的影像学证据的突发神经功能障碍,通常由于急性动脉闭塞引起[1][2]。卒中是我国居民致死率、致残率最高的疾病,并且在年轻人群中发病率呈上升趋势[3][4]。静脉溶栓(Intravenous Thrombolysis, IVT)是目前治疗 AIS 最有效的措施,早期再灌注治疗可以挽救缺血半暗带,明显改善患者的神经功能缺损症状[5]。阿替普酶是目前唯一所有监管机构批准用于治疗 AIS 的溶栓药物,其通过催化纤溶酶原裂解为纤溶酶,促进血栓中的纤维蛋白分解,但是具有出血转化的风险[6][7]。阿替普酶的转基因衍生物——替奈普酶,具有更强的纤维蛋白特异性和更长的半衰期,且不具备促凝活性,因此可静脉注射给药而无需静脉滴注维持用药[8]。多项临床研究发现,发病后 4.5 小时内符合静脉溶栓条件的 AIS 患者,0.25 mg/kg 替奈普酶临床疗效和安全性不劣于阿替普酶[9]。近年来的研究结果发现,强化他汀类药物辅助治疗可以提高溶栓药的疗效,调控患者血脂水平,抑制炎症反应,促进神经功能恢复,且安全性较高[10]。

然而目前尚未有明确的研究指出哪种溶栓药联合他汀类药物的疗效更佳,本研究力图填补此项空白。在本研究中,我们收取了本院 99 例 AIS 患者为研究对象,对比分析了强化阿托伐他汀分别联合阿替普酶、替奈普酶对 AIS 患者的有效性及安全性,现报告如下。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

以 2022 年 10 月至 2024 年 9 月我院急诊内科收治的 99 例 AIS 患者为研究对象, 患者均符合《中国急性缺血性卒中诊治指南 2018》中 AIS 的诊断标准, 且经头颅 CT 或 MRI 证实[11]。本研究采用平行对照设计, 基于随机数字表法共纳入 99 例患者, 随机分配至替奈普酶组($n = 49$)与阿替普酶组($n = 50$)。本研究通过安徽省第二人民医院伦理委员会的审核(伦理批号: 2022-0418-01)。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准详述如下: 1) 患者须符合 AIS 的临床诊断标准; 2) 为首次发病且意识清晰; 3) 年龄介于 16 至 85 岁之间, 临床资料完整; 4) 发病至入院时间不超过 4.5 小时, 满足静脉溶栓治疗的临床要求; 5) 签署书面知情同意书。

排除标准详述如下: 1) 头颅 CT 或 MRI 影像学检查提示出血性梗死; 2) 随访期间失访或病例资料不完整者; 3) 合并严重心、肝、肾等器官功能不全者; 4) 伴有其他严重系统性疾病的患者; 5) 3 个月内有重大手术史或严重创伤史者; 6) 对本研究中使用药物过敏者; 7) 7 天内接受过溶栓治疗或抗凝治疗者。

2.3. 治疗方法

替奈普酶组予以静脉注射替奈普酶(0.25 mg/kg/d , 单次给药, 最大剂量不超过 25 mg/d)联合阿托伐他汀强化治疗(入院首日 80 mg/d , 分两次口服; 次日调整为 40 mg/d , 每日一次); 阿替普酶组予以静脉注射阿替普酶(0.9 mg/kg/d , 首次推注 10% 剂量, 剩余 90% 剂量持续静脉输注 1 小时, 最大剂量不超过 90 mg/d)联合相同方案的阿托伐他汀强化治疗。两组患者均接受全面的标准化基础治疗方案, 涵盖氧疗、气道管理、水电解质与酸碱平衡调节、抗凝、氧自由基清除、颅内压管理、脑循环改善、神经营养、血压、血糖、血脂调节等综合管理措施。治疗期间, 所有患者均接受持续心电监护, 并在静脉溶栓治疗后 24 h 内暂停抗凝药物使用。

2.4. 观察指标

2.4.1. 一般临床资料

统计两组患者的年龄、性别、体质指数、发病至入院时长、基础疾病史、吸烟及饮酒习惯等一般临床资料。

2.4.2. 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分[12]

评分范围 0~42 分, 是评估 AIS 患者神经功能缺损程度的标准化工具, 轻型卒中定义为量表评分 ≤ 4 分, 重型卒中对应该评分 ≥ 21 分。研究设定五个时间点动态监测 NIHSS 评分: T_0 : 基线期(即溶栓前)、 T_1 : 溶栓后 1 小时、 T_2 : 治疗 24 小时后、 T_3 : 治疗 7 天后、 T_4 : 出院时。

2.4.3. 改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS) [13]

评分范围 0~5 分, 其中 0 分为机体正常, 无显著症状; 1 分为存在轻微症状, 但无显著功能障碍, 可以完成日常活动; 2 分为轻度残疾, 不能胜任所有的活动, 仅能完成日常基本活动; 3 分为中度残疾, 日常生活中需要别人提供一些帮助, 可以行走; 4 分为重度残疾, 患者不能独立行走, 自身不能完成日常生活所需; 5 分为严重残疾, 患者卧床、失禁, 要求持续护理及生活支持; mRS 评分越高提示患者预后越差。设定三个随访评估时间点采集 mRS 评分数据: T_0 : 基线期(即溶栓前)、 T_5 : 治疗 30 d、 T_6 : 治疗 90 d。

2.4.4. 出血发生情况

所有患者均于溶栓 24 h 后接受 CT 或 MRI 检查，准确识别和记录颅内出血事件，以及观察记录口腔粘膜出血情况。

2.4.5. 血脂指标

AIS 血脂指标危险因素选取总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)；血管保护性脂蛋白指标选取高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)。分别于 T₀、T₅ 时期观察记录各项血脂指标。

2.5. 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics 22.0)进行数据处理与统计分析。根据数据类型差异建立分析框架：① 连续型变量经 Shapiro-Wilk 检验验证正态性后，符合正态分布者以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表述，组间差异采用独立样本 t 检验；非正态分布数据则选用中位数(四分位间距) [M (Q1,Q3)]进行描述，并行 Mann-Whitney U 秩和检验；② 分类变量以频数(构成比) [n (%)]形式呈现，组间比较视单元格理论频数选择 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法；③ 有序等级变量采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。所有统计推断均采用双侧检验，设定显著性水平 $\alpha = 0.05$ ，当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学显著性。

3. 结果

3.1. 两组患者一般临床资料比较

对比分析两组患者的基线资料，组间无显著差异($P > 0.05$)，具有可比性，见表 1。对两组所有患者进行单因素及多因素 Logistic 回归分析，发现脑梗死体积(OR = 1.10)、房颤(OR = 5.59)、吸烟(OR = 0.07)和酗酒(OR = 4.71)是 AIS 患者预后的独立危险因素，其中年龄在单因素分析中亦显示出预后相关性，见表 2。

Table 1. Analysis of basic clinical data ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

表 1. 临床基本资料分析($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

临床资料	分类	阿替普酶组(n = 50)	替奈普酶组(n = 49)	t/ χ^2	P
年龄/岁		65.72 ± 12.33	63.57 ± 13.34	0.832	0.407
性别	男	39 (78.00)	31 (63.27)	3.354	0.067
	女	11 (22.00)	18 (36.73)		
BMI/kg/m ²		22.61 ± 3.40	23.00 ± 3.45	-0.557	0.579
OTD/h		2.49 ± 1.08	2.83 ± 1.02	-1.594	0.114
高血压		34 (48.00)	35 (71.43)	-0.138	0.711
糖尿病		14 (28.00)	13 (26.53)	0.027	0.870
冠心病		7 (14.00)	8 (16.33)	-0.104	0.747
房颤		3 (6.00)	7 (14.29)	-1.070	0.301
吸烟		6 (12.00)	12 (24.49)	-2.595	0.107
酗酒		7 (14.00)	9 (18.37)	-1.098	0.295
脑梗死体积/m ³		7.53 ± 13.19	6.42 ± 11.15	0.452	0.653

续表

病灶侧别	左	30 (60.00)	23 (46.94)	1.697	0.193
	右	20 (40.00)	26 (53.06)		
病灶部位	颈内动脉	34 (68.00)	40 (81.63)	2.437	0.119
	椎 - 基底动脉	16 (32.00)	9 (18.37)		

BMI: 体质量指数; OTD: 发病至入院时间。

Table 2. Single and multifactor Logistic regression analysis

表 2. 单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素回归分析					多因素回归分析				
	β	SE	Z	P	OR (95% CI)	β	SE	Z	P	OR (95% CI)
年龄	0.03	0.02	2.22	0.026*	1.03 (1.01~1.07)	0.01	0.02	0.47	0.640	1.01 (0.97~1.05)
BMI	-0.05	0.05	-1.03	0.301	0.95 (0.86~1.05)	0.01	0.06	0.16	0.876	1.01 (0.90~1.13)
OTD	0.10	0.18	0.57	0.572	1.10 (0.78~1.56)	0.10	0.20	0.51	0.612	1.10 (0.75~1.62)
脑梗死体积	0.07	0.02	4.13	<0.001*	1.07 (1.04~1.11)	0.09	0.02	4.40	<0.001*	1.10 (1.05~1.14)
性别										
男										
女	0.28	0.41	0.68	0.497	1.32 (0.59~2.95)	-0.40	0.48	-0.84	0.403	0.67 (0.26~1.71)
高血压										
无										
有	0.07	0.39	0.19	0.849	1.08 (0.50~2.33)	0.10	0.46	0.22	0.826	1.11 (0.45~2.74)
糖尿病										
无										
有	0.28	0.42	0.66	0.508	1.32 (0.58~2.98)	0.38	0.45	0.84	0.399	1.46 (0.60~3.55)
冠心病										
无										
有	0.55	0.50	1.08	0.278	1.73 (0.64~4.63)	0.34	0.56	0.61	0.545	1.40 (0.47~4.20)
房颤										
无										
有	1.75	0.52	3.35	<0.001*	5.73 (2.06~15.95)	1.72	0.62	2.79	0.005*	5.59 (1.67~18.74)
吸烟										
无										
有	-1.58	0.60	-2.62	0.009*	0.21 (0.06~0.67)	-2.71	0.92	-2.95	0.003*	0.07 (0.01~0.40)
酗酒										
无										
有	-2.71	0.92	-2.95	0.003*	0.07 (0.01~0.40)	1.55	0.78	1.99	0.046*	4.71 (1.03~21.58)

续表

病灶侧别											
左											
右	0.10	0.37	0.27	0.790	1.10 (0.53~2.28)	0.16	0.41	0.40	0.692	1.18 (0.53~2.62)	
病灶部位											
颈内动脉											
椎-基底动脉	-0.45	0.66	-0.69	0.493	0.64 (0.18~2.31)	-0.27	0.71	-0.37	0.709	0.77 (0.19~3.10)	

BMI: 体质指数; OTD: 发病至入院时间; * $P < 0.05$ 。

3.2. 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较

对比两组患者的 NIHSS 评分, 基线时评分最高, 组间无显著差异($P > 0.05$)。在 T_1 、 T_2 、 T_3 和 T_4 时期, 评分较基线期均下降($P < 0.05$), 且替奈普酶组评分均低于阿替普酶组($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of NIHSS scores before and after treatment

表 3. 治疗前后 NIHSS 评分比较

组别	阿替普酶组	替奈普酶组
T_0	9.52 ± 4.89	9.29 ± 6.58
T_1	$6.68 \pm 3.82^*$	$5.00 \pm 4.04^{*\nabla}$
T_2	$5.28 \pm 3.51^*$	$3.67 \pm 3.19^{*\nabla}$
T_3	$4.06 \pm 3.51^{*\#}$	$2.51 \pm 2.76^{*\#\nabla}$
T_4	$3.78 \pm 3.93^{*\#\Delta}$	$2.04 \pm 2.64^{*\#\Delta\nabla}$

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; T_0 : 基线期(溶栓前); T_1 : 溶栓后 1 h; T_2 : 溶栓后 24 h; T_3 : 治疗 7 d; T_4 : 出院时; *: 与 T_0 比 $P < 0.05$; #: 与 T_1 比 $P < 0.05$; Δ : 与 T_2 比 $P < 0.05$; Δ : 与 T_3 比 $P < 0.05$; ∇ : 替奈普酶组与阿替普酶组比 $P < 0.05$ 。

3.3. 两组患者治疗前后 mRS 评分比较

两组患者溶栓前 mRS 评分最高, 组间不具有显著差异($P > 0.05$), 具有可比性, T_5 和 T_6 时组间差异开始出现, 且与阿替普酶组相比, 替奈普酶组患者在 T_5 、 T_6 随访时 mRS 评分均较低($P < 0.05$), 见表 4。单因素及多因素 Logistic 回归分析表明, 脑梗死体积($OR = 0.73$)是替奈普酶组患者预后的独立危险因素, 年龄和房颤在单因素分析中亦显示预后相关性, 见表 5。

Table 4. Comparison of mRS scores before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

表 4. 治疗前后 mRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	阿替普酶组	替奈普酶组
T_0	3.30 ± 1.30	2.76 ± 1.49
T_5	$2.28 \pm 1.47^*$	$1.67 \pm 1.48^{*\Delta}$
T_6	$1.60 \pm 1.58^{*\#}$	$0.96 \pm 1.41^{*\#\Delta}$

mRS: 改良 Rankin 量表; T_0 : 基线期(溶栓前); T_3 : 治疗后 30 d; T_5 : 治疗后 90 d; *: 与 T_0 比 $P < 0.05$; Δ : 与 T_3 比 $P < 0.05$; #: 与 T_5 比 $P < 0.05$; Δ : 替奈普酶组与阿替普酶组比 $P < 0.05$ 。

Table 5. Univariate and multivariate logistic regression analyses in the Teneplase group.
表 5. 替奈普酶组单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	单因素回归分析					多因素回归分析				
	β	SE	Z	P	OR (95% CI)	β	SE	Z	P	OR (95% CI)
年龄	-0.06	0.03	-2.20	0.028*	0.94 (0.89~0.99)	-0.07	0.07	-0.98	0.327	0.93 (0.80~1.08)
BMI	0.03	0.07	0.41	0.684	1.03 (0.89~1.19)	0.19	0.15	1.24	0.215	1.21 (0.90~1.63)
OTD	-0.07	0.29	-0.23	0.817	0.93 (0.53~1.65)	-0.90	0.68	-1.32	0.187	0.41 (0.11~1.55)
脑梗死体积	-0.21	0.08	-2.67	0.008*	0.81 (0.70~0.95)	-0.32	0.11	-2.94	0.003*	0.73 (0.59~0.90)
性别										
男性										
女性	-0.74	0.61	-1.22	0.222	0.48 (0.14~1.57)	1.48	1.39	1.06	0.288	4.38 (0.29~66.86)
高血压										
无										
有	0.24	0.64	0.37	0.711	1.27 (0.36~4.48)	0.44	1.32	0.34	0.737	1.56 (0.12~20.59)
糖尿病										
无										
有	0.47	0.69	0.69	0.491	1.61 (0.42~6.21)	0.35	1.27	0.27	0.786	1.41 (0.12~17.14)
冠心病										
无										
有	-0.55	0.78	-0.71	0.480	0.58 (0.13~2.65)	-1.96	1.67	-1.17	0.242	0.14 (0.01~3.75)
房颤										
无										
有	-2.59	1.13	-2.29	0.022*	0.07 (0.01~0.69)	-3.08	2.08	-1.48	0.138	0.05 (0.00~2.70)
吸烟										
无										
有	0.83	0.74	1.11	0.267	2.29 (0.53~9.84)	3.11	3.31	0.94	0.347	22.36 (0.03~0.33)
酗酒										
无										
有	-0.29	0.75	-0.39	0.700	0.75 (0.17~3.24)	-4.55	3.23	-1.41	0.159	0.01 (0.00~5.95)
病灶侧别										
左										
右	0.03	0.59	0.05	0.962	1.03 (0.33~3.25)	-0.00	1.04	-0.00	0.998	1.00 (0.13~7.63)
病灶部位										
颈内动脉										
椎 - 基底动脉	-0.48	1.45	-0.33	0.741	0.62 (0.04~10.55)	-2.09	2.36	-0.89	0.376	0.12 (0.00~12.60)

BMI: 体质量指数; OTD: 发病至入院时间; * $P < 0.05$ 。

3.4. 两组患者出血发生率

据颅内出血事件统计结果显示,替奈普酶组共计 2 例(4.08%),阿替普酶组共计 3 例(4.08%),组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.801, P = 0.371$)。据口腔粘膜出血事件统计结果显示,替奈普酶组共计 2 例(4.08%),而阿替普酶组共计 10 例(20.00%),组间差异具有显著统计学意义($\chi^2 = 7.476, P = 0.006$)。

3.5. 两组患者治疗前后血脂水平比较

在基线期(T_0),两组患者的 AIS 血脂指标危险因素(TC、TG 和 LDL-C)均处于高水平状态,而血管保护性脂蛋白指标(HDL-C)水平较低,且组间无显著差异($P > 0.05$)。治疗 30 天后,TC、TG 和 LDL-C 水平均下降,HDL-C 上升,与溶栓前对比均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 6。

Table 6. Comparison of blood lipid indices before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)
表 6. 治疗前后血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)

		阿替普酶组	替奈普酶组
TC	T_0	4.67 ± 1.14	4.32 ± 0.85
	T_5	$2.78 \pm 0.64^*$	$2.58 \pm 0.33^*$
TG	T_0	2.02 ± 0.75	1.86 ± 0.74
	T_5	$1.23 \pm 0.40^*$	$1.32 \pm 0.47^*$
L-DLC	T_0	2.56 ± 0.85	2.49 ± 0.66
	T_5	$1.77 \pm 0.41^*$	$1.65 \pm 0.36^*$
H-DLC	T_0	1.05 ± 0.26	1.02 ± 0.26
	T_5	$1.17 \pm 0.23^*$	$1.16 \pm 0.28^*$

T_0 : 基线期(溶栓前); T_5 : 治疗 30 d; *: 与 T_0 比 $P < 0.05$; #: 替奈普酶组与阿替普酶组比 $P < 0.05$ 。

4. 讨论

替奈普酶是一种经过基因工程改造的重组组织型纤溶酶原激活剂,其分子结构是在阿替普酶的基础上通过三个关键位点的氨基酸替换而获得,即第 103 位的苏氨酸被天冬酰胺取代,通过引入额外的糖基化位点延长药物的血浆半衰期;第 117 位的天门冬酰胺被谷氨酰胺替代,有效降低了药物在人体血浆中的清除率,进一步延长了其药效持续时间;在蛋白催化区域,位于 296~299 位点的赖氨酸、组氨酸和两个精氨酸被四个丙氨酸残基取代,不仅增强了药物对内源性纤溶酶原激活物抑制物-I 的抗性,还提高了其对纤维蛋白的特异性结合能力,最终使替奈普酶表现出较阿替普酶更为优越的溶栓效果[14] [15]。国内 2023 版指南将替奈普酶用于静脉溶栓提高到了和阿替普酶一样的推荐级别和证据等级[16]。

在本研究的一般资料对比分析中,两组患者在人口统计学和临床特征方面表现出良好的均衡性,确保后续疗效和安全性比较的可靠性。NIHSS 评分广泛应用于评估 AIS 患者神经功能缺损症状,统计对比两组治疗后的四个关键时间点(T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4)的 NIHSS 评分,两组整体均展现出明显的下降趋势,相较于阿替普酶组,替奈普酶组评分下降更明显,如表 3 结果所示,因此我们合理推测替奈普酶与强化阿托伐他汀的联合用药在促进 AIS 患者急性期神经功能恢复方面,可能表现出更为突出的治疗效果。多因素回归分析得出脑梗死体积、房颤、吸烟和酗酒均是 AIS 患者预后的独立危险因素。改良 Rankin 量表作为评估 AIS 患者神经功能预后的核心指标,两组患者治疗后 mRS 评分均呈现出显著下降趋势($P < 0.05$),相较于阿替普酶组,替奈普酶组在治疗后 30 天及 90 天的 mRS 评分降幅更为显著($P < 0.05$),提示联合应

用替奈普酶与强化阿托伐他汀钙的治疗策略可能在优化 AIS 患者神经功能恢复及提升日常生活能力方面, 展现出更为明显的优势。一项中国原始随机对照研究发现, 替奈普酶溶栓的患者 90 天的功能结果优异 (mRS 评分为 0 或 1) 方面不劣于阿替普酶[17]。Zhang 等人研究发现应用 0.25 mg/kg 剂量替奈普酶静脉溶栓时, 其治疗优势较阿替普酶更为显著, 与本研究结果一致[18]。多因素回归分析得出脑梗死体积($OR = 0.73$)是替奈普酶组 AIS 患者预后的独立危险因素。

安全性分析数据表明, 替奈普酶组颅内出血发生率(4.08%)较阿替普酶组(6.00%)低, 但组间差异无统计学显著性($P > 0.5$)。然而, 在特定不良事件分析中, 替奈普酶组的口腔粘膜出血发生率(4.08%)较阿替普酶组(20.00%)呈现显著优势, 组间差异具有高度统计学意义($P < 0.5$)。这一对比结果提示, 尽管两种溶栓治疗方案在颅内出血风险方面未表现出显著差异, 但替奈普酶在减少黏膜特异性出血事件方面可能更具有临床安全性, Parsons 等人的研究结果与本研究结论一致[19] [20]。研究已发现阿替普酶可导致显著的纤维蛋白原消耗, 纤维蛋白原的早期降解与 ICH 的发生有关[21], 而替奈普酶对凝血和纤溶系统造成的破坏显著减少[22]。血脂指标分析显示, 两组患者的血脂指标均呈现改善趋势($P < 0.05$)。研究表明替奈普酶静脉溶栓联合强化阿托伐他汀可抑制机体内炎症反应、减轻氧化应激损伤, 但促进神经功能恢复的机制仍需进一步研究[23]。

5. 结论

替奈普酶联合强化阿托伐他汀治疗 AIS 患者与阿替普酶联合强化阿托伐他汀相比, 在促进早期神经功能转归和降低 90 天致残率方面呈现更好的治疗效益, 且不增加颅内出血转化风险, 口腔粘膜出血事件风险更小, 故我们推测替奈普酶在实现临床疗效 - 安全性平衡方面更具优势。

声 明

所有患者均签署知情同意书, 本研究为回顾性临床分析, 无额外干预措施; 患者个人信息经编码匿名化处理, 保护患者隐私。

致 谢

感谢导师和同学在研究和论文写作过程中给予的指导和支持。

基金项目

安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0350)。

参考文献

- [1] Mendelson, S.J. and Prabhakaran, S. (2021) Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke. *JAMA*, **325**, 1088-1098. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26867>
- [2] Hilken, N.A., Casolla, B., Leung, T.W. and de Leeuw, F. (2024) Stroke. *The Lancet*, **403**, 2820-2836. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00642-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00642-1)
- [3] Tu, W.-J., Wang, L.-D. and on Behalf of the Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report (2023) China Stroke Surveillance Report 2021. *Military Medical Research*, **10**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00463-x>
- [4] Ekker, M.S., Verhoeven, J.I., Vaartjes, I., van Nieuwenhuizen, K.M., Klijn, C.J.M. and de Leeuw, F. (2019) Stroke Incidence in Young Adults according to Age, Subtype, Sex, and Time Trends. *Neurology*, **92**, e2444-e2454. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007533>
- [5] 陈红芳, 张美霞, 潘小玲. 急性缺血性卒中静脉溶栓治疗研究进展[J]. 心电与循环, 2024, 43(5): 437-444.
- [6] Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., De Marchis, G., Fonseca, A.C., Padiglioni, C., et al. (2021) European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke. *European Stroke Journal*, **6**,

- I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- [7] Yaghi, S., Eisenberger, A. and Willey, J.Z. (2014) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke after Thrombolysis with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Review of Natural History and Treatment. *JAMA Neurology*, **71**, 1181-1185. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1210>
 - [8] Miller, S.E. and Warach, S.J. (2023) Evolving Thrombolytics: From Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics*, **20**, 664-678. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01391-3>
 - [9] Koh, J.H., Lim, C.Y.J., Tan, L.T.P., Sia, C., Poh, K.K., Sharma, V.K., *et al.* (2024) Ethnic Differences in the Safety and Efficacy of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke*, **26**, 371-390. <https://doi.org/10.5853/jos.2024.01284>
 - [10] 高萍萍. 阿替普酶联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死效果观察[J]. 大医生, 2023, 8(4): 61-63.
 - [11] 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.
 - [12] Sato, S., Toyoda, K., Uehara, T., Toratani, N., Yokota, C., Moriwaki, H., *et al.* (2008) Baseline NIH Stroke Scale Score Predicting Outcome in Anterior and Posterior Circulation Strokes. *Neurology*, **70**, 2371-2377. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304346.14354.0b>
 - [13] Nimbvikar, A.A., Panchawagh, S., Chavan, A.P., Ingole, J.R., Pargaonkar, Y. and Pai, R. (2024) Modified Rankin Scale Is a Reliable Tool for the Rapid Assessment of Stroke Severity and Predicting Disability Outcomes. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **13**, 1085-1090. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1431_23
 - [14] Keyt, B.A., Paoni, N.F., Refino, C.J., Berleau, L., Nguyen, H., Chow, A., *et al.* (1994) A Faster-Acting and More Potent Form of Tissue Plasminogen Activator.. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **91**, 3670-3674. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.9.3670>
 - [15] 陈会生, 杨清武, 程忻. 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.
 - [16] 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.
 - [17] Meng, X., Li, S., Dai, H., Lu, G., Wang, W., Che, F., *et al.* (2024) Tenecteplase vs Alteplase for Patients with Acute Ischemic Stroke: The ORIGINAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **332**, 1437-1445. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.14721>
 - [18] Zhang, X., Wan, T., Chen, J. and Liu, L. (2023) Tenecteplase versus Alteplase for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aging*, **15**, 14889-14899. <https://doi.org/10.18632/aging.205315>
 - [19] Parsons, M., Spratt, N., Bivard, A., Campbell, B., Chung, K., Miteff, F., *et al.* (2012) A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1099-1107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109842>
 - [20] Huang, X., Cheripelli, B.K., Lloyd, S.M., Kalladka, D., Moreton, F.C., Siddiqui, A., *et al.* (2015) Alteplase versus Tenecteplase for Thrombolysis after Ischaemic Stroke (ATTEST): A Phase 2, Randomised, Open-Label, Blinded Endpoint Study. *The Lancet Neurology*, **14**, 368-376. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70017-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70017-7)
 - [21] Haley, E.C., Lyden, P.D., Johnston, K.C. and Hemmen, T.M. (2005) A Pilot Dose-Escalation Safety Study of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **36**, 607-612. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000154872.73240.e9>
 - [22] Huang, X., Moreton, F.C., Kalladka, D., Cheripelli, B.K., MacIsaac, R., Tait, R.C., *et al.* (2015) Coagulation and Fibrinolytic Activity of Tenecteplase and Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **46**, 3543-3546. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.011290>
 - [23] 李胜愉, 杨盛贤, 曾爱苹, 等. 大剂量阿托伐他汀联合阿替普酶对急性脑梗死患者血清炎症因子及神经功能的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 816-819, 825.