

尤瑞克林联合替奈普酶治疗急性脑梗死的治疗效果及预后的研究

高可欣

北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月14日

摘要

急性脑梗死是神经内科最为常见的疾病, 该病症不仅导致患者残疾和死亡的风险显著升高, 还常伴随多种严重并发症, 从而显著损害患者的生存质量与健康状态。同时, 这种疾病也给患者家庭和社会医疗保障体系造成了沉重的经济与社会压力。溶栓治疗是被国内外广泛认可的一种行之有效的治疗方法, 能够改善缺血性脑组织的血液供应并减轻神经功能缺损。替奈普酶因是目前最新的溶栓药物而备受关注。尤瑞克林同样具有改善局部脑血流量、减少神经细胞凋亡的作用。本文将探讨替奈普酶静脉溶栓治疗后联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的可行性及效果。

关键词

急性脑梗死, 替奈普酶, 尤瑞克林

Study on the Therapeutic Efficacy and Prognosis of Urokinase Combined with Tenecteplase in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

Kexin Gao

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 14th, 2025

Abstract

Acute cerebral infarction is the most common disease in neurology, which not only significantly

文章引用: 高可欣. 尤瑞克林联合替奈普酶治疗急性脑梗死的治疗效果及预后的研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 763-769. DOI: 10.12677/acm.2025.1572052

increases the risk of disability and death, but also often accompanied by various serious complications, which significantly damage the patient's quality of life and health status. At the same time, this disease also causes heavy economic and social pressure on the patient's family and social medical security system. Thrombolytic therapy is a widely recognized and effective treatment method at home and abroad, which can improve the blood supply of ischemic brain tissue and reduce neurological deficits. Tenecteplase is currently the latest thrombolytic drug and has attracted much attention. Kallidinogenase also has the effect of improving local cerebral blood flow and reducing neuronal apoptosis. This article will explore the feasibility and effectiveness of combining tenecteplase intravenous thrombolysis with urinary kallidinogenase in the treatment of acute cerebral infarction.

Keywords

Acute Cerebral Infarction, Tenecteplase, Ureklin

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

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI), 亦称为急性缺血性脑卒中, 定义为多种因素引发的脑部供血障碍, 致使局部脑组织遭受不可逆损伤, 最终导致脑组织缺血缺氧性坏死[1]。急性缺血性脑梗死约占全部脑梗死的 60%~80% [2], 是脑血管病患者死亡的主要病因。据《中国卒中报告 2019》数据显示, 我国因脑梗死死亡的患者数量逐年上升, 脑梗死死亡率占比不断上升, 在全球死亡人数中, 我国脑梗死的死亡人数约占 1/3, 我国有多达 1300 万的脑梗死患者带病生存, 且发病年龄逐渐下降, 并呈现年轻化趋势[3]。全球疾病负担脑梗死工作组的研究进一步表明, 脑梗死在全球是第二大常见致死因素, 并且是成人致残的主要根源[4]。大数据分析显示, 中国脑梗死的发病率、致残率、病死率及复发率持续处于高位, 这对我国居民的健康状况和生活质量造成了显著影响。伴随人口老龄化程度的加深及生活方式的变迁, 脑梗死已演变为当前面临的关键公共卫生挑战[5]。

2. 急性脑梗死静脉溶栓治疗

2.1. 急性脑梗死溶栓治疗的简介

急性脑梗死超急性期治疗的关键在于尽早开通闭塞血管、恢复脑血流、改善组织代谢, 从而挽救缺血半暗带。而静脉溶栓(Intravenous thrombolysis, IVT)具有简单、快速、有效的特点, 且其疗效已得到广泛共识。因此, 静脉滴注或静脉推注仍是目前最常用的开通闭塞血管、恢复梗死部位血流的方法。但随着对于静脉溶栓研究的不断深入与脑血管介入治疗的不断发展, 尽管静脉溶栓治疗仍作为挽救缺血半暗带的首选办法, 可对于静脉溶栓药物的使用时间窗、效果、安全性、用药时间及价格等方面有了更多要求。系统来看, 静脉溶栓药物经过了以尿激酶(Urokinase, UK)为代表的第一代的非选择性溶栓药物、第二代以重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)为代表的选择性溶栓药物, 第三代选择性溶栓药物以替奈普酶(Tenecteplase, TNK)为主要代表, 同时还包括新型丝氨酸蛋白酶类特异性溶栓剂尿激酶原(Pro-UK)。目前, 根据国内外临床指南的普遍共识, 重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗仍被确立为超早期(发病后 4.5 小时内)最具疗效的标准治疗方案。该疗法主要通过拯救缺血

半暗带区域、维持缺血神经元的功能完整性,有效减轻神经功能损伤,最终达到优化患者临床结局的治疗目标。但最新发表的《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》也正式确定了 TNK 在急性期脑梗死发病 4.5 h 时间窗内静脉溶栓方面,具有与 rt-PA 相等的地位[6]。

2.2. 急性脑梗死静脉溶栓治疗研究现状

作为第一代溶栓剂的典型代表,尿激酶属于非特异性纤溶酶原激活剂,能够直接作用于纤溶酶原分子。该药物不仅可激活血栓内部的纤溶酶,同时也能活化循环系统中的纤溶酶原,进而实现血栓的溶解作用。我国“九五”攻关的研究结果表明尿激酶在发病 6 h 内用尿激酶静脉溶栓治疗是安全、有效的[7],此后尿激酶成为临床上应用较为广泛的溶栓药物。然而需要注意的是,该药物在降解血栓纤维蛋白的同时,也会影响血浆中的纤维蛋白原及凝血酶等凝血因子,因此存在较高的出血风险。尽管如此,由于该药物具有较长的治疗时间窗,目前在基层医疗机构仍被普遍使用。

重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)作为第二代溶栓药物的典型代表,具有选择性溶栓特性。在血液循环中,rt-PA 保持相对惰性状态,但当其与纤维蛋白结合后,便会被激活并促使纤溶酶原转化为纤溶酶,进而特异性降解纤维蛋白实现溶栓。这种作用机制使其出血风险显著低于第一代溶栓药物。朱晓莉等学者通过对照研究探讨了 rt-PA 治疗急性脑梗死的临床价值,该研究纳入 82 例急性脑梗死患者并随机分为两组(各 41 例),分别接受常规治疗和 rt-PA 静脉溶栓治疗。研究结论证实 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死具有显著的临床疗效且安全性良好[8]。

TNK 作为第三代静脉溶栓药物的代表药物,是 rt-PA 的 DNA 改构体,机制与 rt-PA 相似,但提高了纤维蛋白结合的特异性,并使半衰期延长,使其整体溶栓效果更为出众。张菊艳等人将 90 例急性脑梗死患者分为 A、B 两组, A 组 45 例采用 rt-PA 静脉溶栓治疗, B 组 45 例采用 TNK 静脉溶栓治疗,将 2 组静脉溶栓治疗效果进行对比,研究结果表明,不论是治疗后 NIHSS 评分,还是氧化应激反应、脑血管功能、不良反应发生率等, TNK 与 rt-PA 在疗效与安全性方面高度相似,说明 TNK 在治疗急性脑梗死时疗效理想且安全可靠[9]。然而,尽管 TNK 用于急性脑梗死的临床治疗研究在国内开展较少,目前尚有一系列关键问题亟待深入研究和解决,这些问题主要涉及该药物在实际医疗应用中的疗效与安全性能否得到保障、最适给药浓度的确定、给药方案的优化,以及与其他药物联合使用的策略等。

3. 替奈普酶(Tenecteplase, TNK)

3.1. TNK 结构及作用机理

TNK 是 rt-PA 经生物工程改造后形成的基因突变体,是继 rt-PA 之后的第三代 Fb 分解药物[10]。该物质在分子结构上与 rt-PA 具有高度同源性,均包含纤维连接蛋白指状结构域、表皮生长因子功能区域、双重三环结构单元以及丝氨酸蛋白酶活性中心[7]。通过蛋白质重组技术, TNK 在 rt-PA 分子基础上进行了三个关键氨基酸位点的替换,形成了这种经过三重突变的改良型变体。从分子机制来看, TNK 的三个氨基酸替换位点显著增强了其纤溶活性:首先,第 103 位苏氨酸被天冬酰胺取代,这一改变不仅引入了新的糖基化位点,还通过增加分子体积显著延长了血浆半衰期;其次,117 位谷氨酰胺被天冬酰胺替代,减少了高甘露糖侧链的数量,从而降低清除率并延长半衰期;最后,296~299 位点的氨基酸置换使其对纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的抗性显著提升,同时增强了纤维蛋白特异性[10][11]。

相较于 rt-PA, TNK 展现出更优越的药理学特性:具有更强的纤维蛋白选择性、更持久的血浆半衰期、对循环纤维蛋白原影响更轻微、对 PAI-1 抑制作用的抵抗能力更强,这些特性共同作用使其出血风险显著降低。

3.2. TNK 研究进展

TASTE-A 试验是一项 2 期、随机、开放标签试验,实验表明使用 TNK 治疗相比 rt-PA 具有更高的早期再通率,且其安全性不劣于 rt-PA [12]。基于所有关于 TNK 0.25 mg/kg 与 TPA 在 AIS 发病 4.5 小时内治疗效果和安全性的随机对照试验(RCTs)进行荟萃分析,共十一个随机对照试验(RCTs)被纳入,共包括 3788 名接受 TNK 治疗的患者和 3757 名接受 TPA 治疗的患者,确认了 TNK 0.25 mg/kg 和 TPA 之间的相似安全性,同时显示 TNK 在 3 个月时具有更好的功能结果和减少残疾的优势[13]。TRACE 3 研究旨在证明对发病 4.5~24 h 内,且无法进行机械取栓的大动脉闭塞性缺血性卒中患者进行 TNK 静脉溶栓治疗的有效性和安全性,实验证明 TNK 治疗导致残疾程度较低,生存率相似,但其症状性颅内出血的发生率似乎更高[14]。虽然其时间窗的选择及合理使用剂量仍需进一步探究,但是 TNK 是静脉推注给药,其使用更便捷,用药后临床结果反馈较快。故其使用便捷性及起效迅速的优势使其效果对于不能在治疗时间窗内到达有机械取栓能力的医院的患者而言仍有较大意义。因此,TNK 被认为比 rt-PA 更适合用于桥接治疗。

3.3. TNK 临床应用

随着多项大型随机对照试验结果的发表,TNK 治疗急性脑梗死的临床实践和指南已经发生了许多变化。根据《中国急性脑梗死诊治指南 2024》的最新建议,符合以下条件的急性缺血性卒中患者应当接受特定静脉溶栓治疗:对于发病时间在 4.5 小时以内且 NIHSS 评分不低于 4 分的病例,无论患者年龄大小,均建议采用 TNK 或 rt-PA 进行溶栓治疗(证据等级 A,推荐级别 I)。此外,针对发病时间介于 4.5 至 24 小时之间的患者,若其 NIHSS 评分达到 6 分或以上,同时存在前循环大血管闭塞(LVO)且灌注影像显示梗死核心区与低灌注区域存在不匹配现象,但在无法实施机械取栓的情况下,指南推荐使用 0.25 mg/kg 剂量的 TNK 实施静脉溶栓(证据等级 A,推荐级别 I) [15]。

3.4. TNK 溶栓后并发症

3.4.1. 出血转化

出血转化是急性脑梗死溶栓治疗的主要并发症之一。而颅内出血则是静脉溶栓最严重的并发症之一,常在溶栓后 24~36 小时内发生,患者可出现突发头痛、意识障碍、神经功能恶化等症状,如肢体无力、言语不清、呕吐等,严重时可导致脑疝,危及生命。其次为消化道出血,常表现为呕血、黑便。

3.4.2. 脑过度灌注损伤

脑过度灌注是指闭塞脑动脉再通后,缺血脑组织重新获得血液灌注,同侧脑血流量显著增加,从而导致脑水肿甚至颅内出血,可表现为头痛、呕吐、视乳头水肿、意识状态改变等,严重者可能发生脑疝。

3.4.3. 血管再闭塞

闭塞动脉再通后再闭塞的发生多见于血管内治疗,再闭塞和临床症状恶化相关,早期血管再阻塞预示长期预后不良。

3.4.4. 其他并发症

包括过敏反应、低血压、癫痫发作等。

4. 尤瑞克林(Ureklin, HUK)

4.1. 尤瑞克林作用机制及效果

尤瑞克林(人尿激肽原酶)属于组织型激肽原酶 I,其在血浆中通过催化激肽原酶水解生成激肽酶 I。

后者可进一步转化为具有生物活性的激肽物质,这类多肽能够将激肽原转化为激肽与血管舒张素,从而选择性扩张缺血脑组织的微动脉,提升局部脑组织血流灌注[16][17],该药物还可增强红细胞的变形能力与氧释放能力,优化脑细胞对葡萄糖的利用效率,进而加速神经功能缺损的恢复进程并缩小缺血半暗带范围[18]。研究还发现该药物能有效促进梗死区神经干细胞的增殖、迁移及分化过程,同时显著抑制神经细胞凋亡[19]。此外,尤瑞克林可通过改善急性脑梗死患者的血管内皮功能,提升血清中血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平,从而刺激新生血管形成[20]。综合而言,尤瑞克林能够显著改善急性脑梗死患者的神经功能缺损症状及临床体征,最终优化疾病预后。

4.2. 尤瑞克林研究进展

付胜奇等人发现尤瑞克林可改善大脑中动脉中重度狭窄所致急性脑梗死患者的大脑中动脉脑血管储备功能,并能改善患者3个月的预后[21]。陈大龙等人发现尤瑞克林联合血栓通可有效改善脑梗死患者的机体血液流变学指标,缩小颈动脉内膜中层厚度及斑块面积,缓解炎症反应,减轻神经功能缺损,提高日常生活能力[22]。立伟发现依达拉奉右莰醇与尤瑞克林联合治疗,可有效减轻机体炎症状态,改善脑血流灌注情况,促进脑神经恢复[23]。黄晓东等人发现尤瑞克林不仅可以改善急性脑梗死治疗早期的临床症状,并且可以促进患者的远期神经功能恢复,提高远期预后[24]。陶玉等人经研究认为使用尤瑞克林治疗急性脑梗死相对安全、疗效显著,副作用少且易处理,临床可广泛推广使用[25]。

4.3. 尤瑞克林临床应用

尤瑞克林在《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中是治疗急性脑梗死的推荐用药。目前,多种药物尝试与尤瑞克林联合应用,探究其临床应用的治疗效果。发现尤瑞克林联合依达拉奉右莰醇、血栓通等皆提示可以减轻脑梗死患者减轻神经功能缺损,提高日常生活能力[22][23]。且多项研究表明尤瑞克林联合阿替普酶溶栓治疗,能有效改善脑血流速度和降低血清 ET-1、TXA2 表达,改善患者神经功能,减轻炎症反应,改善血管内皮功能,减少并发症,且效果确切[26][27]。大样本 Meta 分析还表明尤瑞克林联合 rt-PA 溶栓可提高急性脑梗死患者治疗的有效率,且能降低不良反应发生率,值得广泛推广[28]。

4.4. 尤瑞克林的不良反应

使用后不良反应主要多见于心血管系统、神经系统症状、消化系统等。心血管系统症多表现为皮肤潮红、血压下降、结膜充血、心绞痛、心悸、心慌等;神经系统症状多表现为头痛、出汗、头晕、乏力等。消化道症状主要为恶心、呕吐、腹泻、上消化道出血等。其他还包括发热、剧烈咳嗽、皮疹等。

5. 讨论

在治疗效果上,多项试验数据显示,TNK 静脉溶栓相对安全、有效,能有效开通闭塞血管,减轻神经功能缺损症状。同时,多项实验也可证明尤瑞克林确能有效地改善急性脑梗死的症状与体征,减轻神经功能缺损症状。但二者联用后是否会增加静脉溶栓后出血风险;是否会出现同步降压而导致发生颅内低灌注;是否会出现相关过敏反应等皆需要进一步研究。目前对于 TNK 及尤瑞克林的相关研究仍旧十分片面,存在样本量不足、对其安全性及不良反应等方面未进行深入研究等诸多问题,仍需进一步解决。

6. 总结

总体来说,对于发病 4.5 小时内且符合静脉溶栓条件的急性脑梗死患者,TNK 已被证实是 rt-PA 的有效替代方案。TNK 联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效是值得期待的。但未来仍需要更多的大样本试验来证实其疗效和安全性,以及确定其在急性脑梗死治疗中的更佳应用方案。本文旨在讨论 TNK 与尤瑞

克林治疗联合应用的可行性，故无明确的研究设计及方法论。

参考文献

- [1] 姚东陂, 张锦丽, 王红欣. 脑梗死的治疗现状及研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2012, 24(12): 55-59.
- [2] 杨明秀, 陈红, 邱小鹰, 等. 急性脑梗死的治疗进展[J]. 医学综述, 2008(1): 103-105.
- [3] 汤少梁, 赵兴华, 董慧秋, 等. 中国、美国 and 全球居民 2010-2019 年脑卒中疾病负担趋势年龄-时期-队列分析[J]. 中国公共卫生, 2024, 40(6): 649-658.
- [4] 张小雪, 张京芬. 国内急性期缺血性脑卒中的溶栓治疗现状分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 222-224.
- [5] 邓丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展[J]. 中国全科医学, 2011, 14(8): 825-829.
- [6] 霍晓川, 高峰. 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.
- [7] 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(4): 21-24.
- [8] 朱晓莉, 王宜岭, 许海东, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 2941-2943.
- [9] 张菊艳, 周燕, 杨丽华. 替奈普酶与阿替普酶在急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗中的效果分析[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(9): 796-798.
- [10] 卓娜, 樊宇, 赵美丽, 等. 替奈普酶治疗急性缺血性卒中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2025, 22(2): 127-134.
- [11] 孙旭红, 吴菁. 替奈普酶治疗急性缺血性脑卒中[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(6): 676-686+699.
- [12] Bivard, A., Zhao, H., Churilov, L., Campbell, B.C.V., Coote, S., Yassi, N., *et al.* (2022) 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. *The Lancet Neurology*, **21**, 520-527. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00171-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00171-5)
- [13] Palaodimou, L., Katsanos, A.H., Turc, G., Asimakopoulos, A., Mavridis, D., Schellinger, P.D., *et al.* (2024) Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke within 4.5 Hours. *Neurology*, **103**, e209903. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209903>
- [14] Xiong, Y., Campbell, B.C.V., Schwamm, L.H., Meng, X., Jin, A., Parsons, M.W., *et al.* (2024) Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy. *New England Journal of Medicine*, **391**, 203-212. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2402980>
- [15] Chinese Stroke Association. 中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024 [J]. 中国卒中杂志, 2024, 19(12): 1460-1478.
- [16] 杨俊山. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的药理分析及对神经功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(24): 145-147.
- [17] 张力锋. 尿激酶静脉溶栓联合尤瑞克林对脑梗死患者血清基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(2): 28-32.
- [18] 傅敏. 尤瑞克林联合依达拉奉右莰醇对急性分水岭脑梗死的疗效观察[J]. 北方药学, 2023, 20(8): 65-67.
- [19] Fan, Q.Y., Qiu, Z. and Zhang, X.D. (2019) Influences of Urinary Kallidinogenase on Neuronal Apoptosis in Cerebral Infarction Rats through Nrf2/ARE Oxidative Stress Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 6665-6671.
- [20] 杨晓丽. 尤瑞克林基于 Pyk2/MCU 通路对血管内皮损伤的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 湖北医科大学, 2022.
- [21] 付胜奇, 石宝洋, 李浩然, 等. 人尿激肽原酶对大脑中动脉中重度狭窄所致急性缺血性卒中患者脑血管储备功能的影响[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(11): 1277-1281.
- [22] 陈大龙, 魁永健, 黄广为, 等. 尤瑞克林联合血塞通治疗脑栓塞的效果及对血液流变学的影响[J]. 中国医学创新, 2023, 20(12): 17-21.
- [23] 立伟. 依达拉奉右莰醇联合人尿激肽原酶治疗脑梗死的疗效分析[J]. 医药前沿, 2025, 15(5): 54-57.
- [24] 黄晓东, 黄慧. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死的疗效及安全性观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(10): 4-6.
- [25] 陶玉, 毕胜, 卢晓蕾, 等. 尤瑞克林治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性分析[J]. 微量元素与健康研究, 2018, 35(2): 12-13.
- [26] 聂孟春. 尤瑞克林联合阿替普酶溶栓在急性脑梗死治疗中的应用效果[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(18): 2751-

2753.

- [27] 洪春阳, 王丹, 王慧, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(9): 1152-1156.
- [28] 李小波, 张格娟, 常明则, 等. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(35): 17-22.