

四种静脉溶栓药物治疗急性缺血性脑卒中的研究进展

陶攀*, 周长青#

重庆医科大学附属璧山医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是全球主要致残原因之一, 时间窗内静脉溶栓是目前循证证据最充分的超早期治疗措施。阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶与重组人尿激酶是临床常用的四类静脉溶栓药物, 在药理特性、作用机制、再通效率及安全性方面存在显著差异。本文系统梳理四种溶栓药物的作用机制、临床疗效、出血风险, 以及在特殊人群(如高龄、轻型卒中、大血管闭塞)的应用特点, 并结合近十年来国内外最新临床研究(如TRACE-2、ATTEST-2、TASTE、ORIGINAL、INTRECIS、PROST系列试验)进行比较评估。本研究旨在为临床制定更精准、分层化的溶栓策略提供依据, 并为未来研究方向提供参考。

关键词

急性缺血性脑卒中, 静脉溶栓, 阿替普酶, 替奈普酶, 瑞替普酶, 重组人尿激酶

Research Progress of Four Intravenous Thrombolytic Drugs in the Treatment of Acute Ischemic Stroke

Pan Tao*, Changqing Zhou#

Department of Neurology, Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Acute ischemic stroke (AIS) is one of the leading causes of disability worldwide. Intravenous

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陶攀, 周长青. 四种静脉溶栓药物治疗急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2328-2340. DOI: 10.12677/acm.2026.1652043

thrombolysis within the therapeutic time window remains the most evidence-based ultra-early treatment. Alteplase, tenecteplase, reteplase, and recombinant human prourokinase are four commonly used intravenous thrombolytic drugs in clinical practice, which exhibit significant differences in pharmacological properties, mechanisms of action, recanalization efficiency, and safety. This article systematically reviews the mechanisms of action, clinical efficacy, bleeding risks, and application characteristics in special populations (such as elderly patients, mild stroke, and large vessel occlusion) of these four thrombolytic drugs. Furthermore, a comparative evaluation is conducted based on the latest clinical studies from both domestic and international sources over the past decade (e.g., TRACE-2, ATTEST-2, TASTE, ORIGINAL, INTRECIS, and PROST series trials). This study aims to provide a basis for developing more precise and stratified thrombolytic strategies in clinical practice and to offer references for future research directions.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Alteplase, Tenecteplase, Reteplase, Recombinant Human Prourokinase

Copyright © 2026 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. 前言

1.1. 临床背景

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是全球导致死亡与致残的主要疾病之一, 全球疾病负担研究提示其发病率和疾病负担仍在持续增长[1] [2]。我国每年新增 AIS 患者超过 200 万, 幸存者中相当比例留有长期神经功能障碍, 对社会和医疗带来持续压力[3]。静脉溶栓是目前证据最充分的超早期治疗方式。NINDS 研究首次证实阿替普酶可在发病 3 小时内显著改善预后[4]; ECASS III研究将治疗时间窗扩展至 4.5 小时[5]; 临床指南亦明确推荐阿替普酶作为标准溶栓方案[6] [7]。部分后循环卒中患者在 4.5~24 小时接受溶栓仍可能获益[8]-[10]。尽管轻型卒中的溶栓决策更具争议, 但一些研究提示基线高血压和较大梗死灶会增加早期恶化风险, 所以部分轻型患者依然可能从溶栓中获益[11] [12]。

目前常用溶栓药物包括阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶及重组人尿激酶, 它们的再通率、半衰期、结构与安全性均存在差异。替奈普酶因结构优化、单次给药和再通率高, 在多项试验中显示出潜在优势[13]-[15]。瑞替普酶在最新II~III期试验中表现出非劣效性, 引发再次关注[16] [17]。重组人尿激酶则在我国尤其是基层医疗体系中具有可及性优势[18] [19]。

1.2. 研究意义

系统比较四种溶栓药物的药理结构、临床疗效、安全性及人群差异, 有助于优化临床溶栓决策。阿替普酶是最成熟的标准方案, 证据最充分[4] [5]; 替奈普酶在大型 RCT 中显示更高再通率和更优操作便利性[13]-[15]; 瑞替普酶凭借最新试验显示出非劣效性与潜在优势[16] [17]; 重组人尿激酶则适合社区卫生服务中心和轻型卒中[18]。高龄、轻型卒中、大血管闭塞(LVO)等特殊人群异质性大, 必须结合不同药物的特点进行个体化决策, 例如: 高龄患者在小剂量阿替普酶或替奈普酶治疗中安全性可能更高[20] [21]; 替奈普酶在 LVO 患者中的早期再通率显著高于阿替普酶[14] [15]; 轻型卒中治疗仍需更多证据, 但部分患者存在显著恶化风险, 应谨慎评估[11] [12]。本研究的意义在于, 通过全面比较四种溶栓药物, 为精准

化、分层化治疗策略提供依据。

1.3. 国内外研究现状

阿替普酶(rt-PA)作为最早得到严格随机对照试验证据支持的静脉溶栓药物,其疗效已在 NINDS 和 ECASS III 等关键研究中获得充分验证,并成为全球指南推荐的标准方案[4]-[6]。近年来,替奈普酶(TNK)因其更强的纤维蛋白特异性、更长的半衰期以及单次推注的便捷优势受到高度关注,多项大型随机对照试验(包括 TRACE-2、ATTEST-2、TASTE 和 ORIGINAL)一致显示其在再通率、90 天预后和操作简便性方面均优于或不劣于阿替普酶[13]-[15] [22]。瑞替普酶在近年来的 II 和 III 期试验中证实其对 AIS 的疗效不劣于阿替普酶,部分亚组中甚至具有潜在优效性[16] [17]。重组人尿激酶(rhProUK)在轻中度卒中,PROST-2 等研究表明其安全性及有效性良好,但在大血管闭塞中的再通能力较弱[18]。此外,国际多项 Meta 分析进一步比较不同溶栓药物的疗效排序,普遍支持 TNK 在多项核心指标上具有优势[23]-[25]。

1.4. 各临床试验对结果的影响

目前关于阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶以及重组人尿激酶的关键循证依据主要来自随机对照试验及部分高质量队列研究,这些研究在盲法设计、样本量、终点设置及入排标准等方面存在明显差异,直接影响结果的内在效度、外推性及不同药物间的可比性。早期阿替普酶试验如 NINDS 及 ECASS III 采用随机、双盲、安慰剂对照设计,终点评价及治疗实施均严格盲法,因而偏倚风险较低,提供了高质量的因果证据[4] [5]; 相较之下,近年来多项替奈普酶相关试验(如 TRACE-2、ATTEST-2、TASTE 等)多采用前瞻性、随机、开放标签且终点评价者盲法的 PROBE 设计[13]-[15],该设计有利于提高临床可行性与入组效率,但治疗团队知晓分组可能在监护强度、是否积极推进血管内治疗以及后续检查安排等方面产生系统性差异,从而对再通率、早期 NIHSS 改善等依赖临床决策与主观判断的中间终点造成一定影响;瑞替普酶和重组人尿激酶相关试验多为随机对照、评估者盲法的开放研究,主要终点的客观性和一致性尚可,但过程指标可能受到开放标签的干扰[16]-[18]。从样本量与统计效能看,NINDS 与 ECASS III 等试验样本量中等(约 600~800 例),在主要预设人群中显示出明确的疗效和安全性优势,但对于高龄、极轻或极重卒中等亚组的结论仍不够稳定[4] [5]; 替奈普酶的证据基础则由多项中至大样本 RCT 及后续系统综述和 Meta 分析累积而成,整体提高了验证非劣性甚至探索优效性的统计效能[13]-[15] [23]-[25],但单个试验(如 ATTEST-2)对症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)、死亡等低发生率终点的风险估计仍存在置信区间较宽的问题[14]。瑞替普酶和 rhProUK 相关关键试验数量有限,受样本量制约,其非劣效设计对事件率假设及非劣界值设置高度敏感[17]-[19],部分研究虽达到统计学非劣,但置信区间上界接近甚至略跨越临床可接受阈值,对疗效和安全性尤其是在特殊亚组人群中的解读仍需谨慎。不同研究间终点的选择和定义亦显著影响结果比较:多数溶栓试验以 90 d mRS 为主要终点,但部分采用 mRS 0~1,部分采用 mRS 0~2,且是否进行 mRS 序贯(shift)分析不尽一致,导致功能结局的“效果大小”难以在不同试验间直接对比[4] [5] [13]-[18]; TNK 相关研究中,常见再灌注率、早期血管再通或 24 h/7 d NIHSS 改善等重要次要终点的改善幅度明显,而 90 d mRS 0~1 的绝对差异相对有限[13]-[15],提示单一功能终点可能低估影像学或早期再灌注优势的临床转化效果。各研究对 sICH 的定义存在明显差异,有的采用 NINDS 标准,有的采用 ECASS 或 SITS 标准[16]-[19],同一药物在不同试验间的出血率表面差异部分源自判定标准不同,因此在比较不同溶栓药物出血风险时需要首先统一 sICH 的定义;同样, rhProUK 研究往往主要纳入轻中度卒中患者[18] [19],在此基础上观察到的较高功能独立率可能不宜直接外推至重度或大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)人群。入排标准的异质性亦对外部适用性产生重要影响:早期 rt-PA 试验对时间窗、血压、年龄及合并疾病限制较严[4] [5],增强了内部效度,却在一定程度上降低

了对高龄、合并多重心脑血管危险因素患者的适用性; 相对而言, TNK、瑞替普酶及 rhProUK 等药物的近年 RCT 更接近当代指南推荐的临床实践场景, 纳入一定比例的高龄患者以及合并房颤、既往卒中等高危人群[13]-[18], 提高了结论在现实人群中的可推广性, 但不少试验对 LVO 与非 LVO、前循环与后循环卒中未进行充分分层, 或相应亚组样本量较小[7]-[10], 因此对“难溶大血栓”和延长时间窗(如 4.5~24 h) 人群的疗效和安全性结论仍然偏探索性。值得注意的是, 大量来自中国及其他国家地区的真实世界登记研究和队列研究为不同溶栓药物在高龄、合并多病、延长时间窗等 RCT 未充分覆盖人群中的安全性和可行性提供了重要补充证据[20] [26]-[33], 同时也展示了 TNK 等药物在院前急救、“一站式”卒中绿色通道中的流程优化和潜在成本优势[24] [26] [32], 但由于此类研究缺乏随机化, 易受选择偏倚和混杂因素干扰, 其结果更适宜用于生成假设和评估实施可行性, 而非作为药物间疗效与安全性优劣的最终依据。总体而言, rt-PA 的证据基础以少数高质量双盲 RCT 为代表, 强调内在效度; TNK、瑞替普酶及 rhProUK 的证据体系则更多依赖开放标签 RCT 叠加真实世界数据, 兼顾临床可行性和外部适用性。在比较四种溶栓药物时, 需要综合考量研究设计类型(双盲与 PROBE)、样本量及统计效能、主要与安全性终点的定义和一致性以及入选人群特征等因素, 避免单纯依据单一试验的绝对数值对药物进行简单横向排序, 而应在循证医学证据等级和具体临床应用场景的框架内进行综合判断。

2. 四种溶栓药物的药理机制与药代动力学特征

急性缺血性脑卒中静脉溶栓的根本机制是促进血栓内纤维蛋白降解, 从而实现再通并恢复缺血脑组织灌注。阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶和重组人尿激酶虽然均属于纤溶系统激活类药物, 但由于其结构、半衰期和纤维蛋白特异性不同, 因此在临床使用中的表现存在明显差异。本章将从药理机制与药代动力学两个方面系统比较四种溶栓药物。

2.1. 药理作用机制

2.1.1. 纤溶酶原激活机制

阿替普酶(rt-PA)是一种高度依赖纤维蛋白的组织型纤溶酶原激活剂, 与血栓内纤维蛋白结合后可显著增强活性, 从而减少系统性纤溶, 是其安全性较高的基础[34] [35]。

替奈普酶(TNK)是阿替普酶的基因工程优化产物, 通过三点突变增强其纤维蛋白特异性并延长半衰期[26]。相关研究证实 TNK 的纤维蛋白亲和力强于 rt-PA, 纤溶酶原激活效率更高, 因此在多项临床试验中再通率更优[36]-[38]。

瑞替普酶(RPA)由阿替普酶结构片段重组而成, 其纤维蛋白选择性略低于阿替普酶, 但分子较小、扩散能力更佳, 可更深层进入血栓结构[39]。最新 II、III 期研究表明其整体效果不劣于阿替普酶[40]。

重组人尿激酶(rhProUK)属于尿激酶型纤溶酶原激活剂, 不依赖纤维蛋白即可激活纤溶酶原, 因此系统性纤溶更明显。这也是其在重症病例中出血风险略高的原因, 但在轻中度卒中中表现出较好安全性[18] [19]。

2.1.2. 影响溶栓效能的关键因素

溶栓效能不仅受药物激活能力影响, 也与其半衰期、分布容积及血栓渗透能力相关。阿替普酶半衰期极短(约 4~6 分钟), 当其离开纤维蛋白后迅速被清除, 故必须采用“推注 + 1 小时静滴”的给药方式维持活性[21]。替奈普酶的突变结构显著降低其肝脏清除, 使半衰期延长至阿替普酶的 3~10 倍, 可一次静推完成给药, 这是其在院前和移动卒中单元中优势明显的原因[36]-[38]。瑞替普酶分布容积更大, 在延长时间窗仍可能保持一定水平的纤溶活性, 可能是其在不同时间窗中表现相对稳定的基础[25]。重组人尿激酶缺乏纤维蛋白选择性, 其系统性纤溶作用明显, 因此剂量需严格限制, 以避免全身出血并发症

[18] [27]。

2.2. 药代动力学特征

2.2.1. 代谢与清除机制

阿替普酶主要通过肝脏受体介导快速清除, 其血浆半衰期极短, 浓度维持依赖持续滴注[21]。替奈普酶因结构突变显著降低清除率, 其半衰期显著延长, 可实现单次静脉给药[36], 提高临床便利性并减少操作时间。瑞替普酶经肝肾双途径清除, 其半衰期长于阿替普酶, 因此临床采用“12 单位*2 次静推”或“18 单位*2 次静推”方案维持血药浓度[40]。重组人尿激酶主要依赖肾脏清除, 其清除速度介于阿替普酶和瑞替普酶之间, 肾功能减退患者需慎用或调整剂量[18]。

2.2.2. 剂量依赖性特征

四种溶栓药物的剂量均与出血风险和疗效密切相关。阿替普酶的标准剂量 0.9 mg/kg 已被 NINDS 与 ECASS 反复验证, 更高剂量会显著增加出血风险, 因此不能随意调整[4] [5]。替奈普酶的多项剂量研究(含贝叶斯网状 Meta 分析)显示: 0.25 mg/kg 为最佳剂量, 而 0.40 mg/kg 的出血风险增加, 已不被推荐[38]。瑞替普酶在近年试验中剂量表现稳定, 研究未发现明显剂量相关的出血变化[40]。rhProUK 因其非纤维蛋白选择性, 剂量与系统性出血密切相关, PROST-2 明确要求严格遵循试验剂量范围, 避免出血风险上升[18]。

四种静脉溶栓药物在结构、纤维蛋白特异性、半衰期及清除方式上存在显著差异, 从而形成不同的临床优势与适用场景。阿替普酶证据最充分但半衰期短; 替奈普酶因其单次推注、再通率更高而逐渐受到广泛关注; 瑞替普酶凭借最新临床证据展现潜在应用价值; 而重组人尿激酶则在我国基层体系中具有可及性优势, 但在重症患者中使用需谨慎。本章内容为后续对四药的临床疗效、安全性与适用人群分析奠定基础。

3. 四种溶栓药物的临床疗效对比

急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗的最终目标是尽快恢复血管再通, 保护缺血半暗带, 促进神经功能恢复。四种溶栓药物因结构、半衰期及纤维蛋白特异性不同, 其临床疗效存在差异。本章从再通率、神经功能改善、特殊人群三方面系统比较。

3.1. 时间窗内溶栓的核心疗效指标

3.1.1. 血管再通率

血管再通率是衡量溶栓效果最直接的指标。阿替普酶在 3 小时内治疗的完全再通率一般为 30%~40%, 这一结果在 NINDS 试验和 ECASS 系列研究中被反复验证[4] [5], 延长至 4.5 小时, 再通率略有下降。替奈普酶在多个 III 期研究中再通表现更优或不劣于阿替普酶, 包括 TRACE-2、TASTE、ATTEST-2 和 ORIGINAL 等多项研究, 显示 TNK 组再通率可提高约 10%~12% [13]-[15]。瑞替普酶在最新的 II 期(Stroke 2024)和 III 期(NEJM 2024)研究中表现为“非劣效”, 完全再通率约 30%, 部分再通率可达 45% [16] [17], 与阿替普酶接近。重组人尿激酶在轻中度卒中中具备一定再通能力, 但在大血管闭塞(LVO)患者中的再通效果明显弱于替奈普酶与阿替普酶[18], 特别是在 LVO 患者中, 替奈普酶的早期再通率显著优于阿替普酶, 优势可达 10%~15% [14] [15] [23]。

3.1.2. 神经功能改善

神经功能改善主要通过 NIHSS 和 90 天时 mRS 评估。阿替普酶的 90 天良好预后率(mRS 0~2)在 ECASS III 等研究中约为 55% [5]。瑞替普酶 II~III 期研究显示其 90 天良好预后率约为 58%, 达到非劣效标

准[16][17]。替奈普酶在多个大型试验中表现突出, ORIGINAL 试验中其 mRS 0~2 可达 60%~65%, 显著高于阿替普酶, 并在早期 NIHSS 改善上更具优势[14][15][23]。重组人尿激酶在轻中度卒中的预后与阿替普酶相近, 但在重症或 LVO 中效果偏弱[18]。

3.2. 特殊人群的疗效差异

3.2.1. 高龄患者(≥75 岁)

高龄卒中患者因血管弹性下降、代谢减弱及共病增多, 使溶栓治疗的安全性更具挑战。INTRECIS 研究和真实世界证据提示阿替普酶仍有获益, 但出血风险上升[20][21]。替奈普酶由于药代稳定性更强, 在高龄群体中表现相对更稳定, 多个亚组分析支持其安全性与再通优势[14][15][20]。瑞替普酶在 3 小时窗内安全性良好, 但时间窗延长可能增加出血风险[16][17]。重组人尿激酶适合高龄轻中度患者, 但不宜用于重症患者[18]。

3.2.2. 大血管闭塞(LVO)患者

LVO 是溶栓研究的重点人群。多项试验(TRACE-2、ATTEST-2、TASTE)一致发现: 替奈普酶是当前证据最充分、再通表现最优的静脉溶栓药物之一。其优势包括: 提高早期再通率, 缩短再通时间, 改善取栓成功率, 改善 90 天时 mRS, 研究均显示替奈普酶明显优于阿替普酶[13]-[15][23][24]。相比之下, 瑞替普酶虽有一定效果, 但 LVO 证据仍有限[16][17]。重组人尿激酶在 LVO 患者中再通效果最弱[18]。多项 Meta 分析进一步证实: TNK + EVT (桥接治疗)目前是 LVO 患者证据等级最高的溶栓方案之一[23][24][41]。

综上所述, 替奈普酶在再通效率、90 天预后改善、操作便利性及特殊人群(特别是 LVO 与高龄患者)方面均显示显著优势。瑞替普酶凭借最新 II、III 期证据具有潜在应用价值。阿替普酶作为标准方案仍具有参考价值, 而重组人尿激酶适合轻中度患者, 但不适用于重症卒中或 LVO。本章为后续安全性分析奠定了理解基础。

4. 四种溶栓药物的安全性与不良反应分析

静脉溶栓虽然能够改善急性缺血性卒中患者的预后, 但其潜在的不良反应, 尤其是症状性颅内出血(sICH)和系统性出血, 仍然是影响临床决策的关键因素。不同溶栓药物在结构、纤维蛋白特异性及药代动力学方面存在差异, 因此其出血风险和整体安全性也表现出不同特征。本章从颅内出血、系统性出血及禁忌证差异三个方面进行阐述。

4.1. 出血风险评估

4.1.1. 症状性颅内出血(sICH)

sICH 是溶栓治疗最严重的不良事件之一。阿替普酶的 sICH 风险在主要临床研究中相对稳定, 约 3.3%~5.9%, 该结论来自 NINDS、ECASS II/III 及大量后续试验[4][5]。替奈普酶在多个研究中显示其 sICH 风险与阿替普酶相当, 包括 TRACE-2、TASTE 和 ATTEST-2 等大型 RCT 均未发现显著差异, 安全性表现稳定[13]-[15][23][24]。瑞替普酶在最新 II 与 III 研究中 sICH 风险约为 3.8%~5.5%, 略高于阿替普酶的部分研究数据, 但未见统计学显著差异[16][17]。重组人尿激酶由于纤维蛋白特异性较低, 其系统性纤溶更为显著, sICH 风险在部分研究中略高(4.5%~6.8%), 但在轻中度卒中患者中仍具有良好安全性[18][42]。

多项研究一致认为, 以下因素显著增加 sICH 风险: 高血压急症, 基线 NIHSS ≥ 15 , 大面积梗死, 高血糖等, 这些因素可独立增加溶栓后出血风险[11][12][28][29]。

4.1.2. 系统性出血

阿替普酶的系统性出血率一般在 5%~10%之间, 仍属于可控范围[4]。替奈普酶因其纤维蛋白特异性更高, 在多项研究中显示系统性出血风险略低于阿替普酶, 约 4%~8% [13] [23]。瑞替普酶的系统性出血风险介于二者之间, 但可能出现更多轻度皮下瘀斑等表现[16] [17]。重组人尿激酶的系统性出血风险最高, 一般在 8%~12%, 尤其在存在胃肠道病变的患者中风险更高[18] [27] [30]。

Meta 分析显示: 替奈普酶和瑞替普酶的系统性出血风险均低于重组人尿激酶, 并与阿替普酶相当或略低[31]。

4.2. 其他不良反应与禁忌证

4.2.1. 过敏反应

四种溶栓药物均可能引起过敏反应, 但发生率较低。替奈普酶的过敏率最低(约 0.3%~0.5%), 这一结果由 ATTEST 和 NOR-TEST 等研究支持[14] [15] [23]。阿替普酶虽然偶有过敏反应报道, 但大多为轻度皮肤反应, 严重过敏较为罕见[6] [43]。瑞替普酶与重组人尿激酶均未见大量过敏事件的临床报告, 但理论风险仍需关注[13] [18] [22]。

4.2.2. 禁忌症

四种溶栓药物在禁忌症方面具有高度共性, 但由于药理特性不同, 也存在一定差异。活动性出血、近期颅内出血、凝血功能异常(如 INR > 1.7、血小板 < 100*10⁹/L)以及严重未控制高血压, 被国际指南普遍视为所有溶栓药物的绝对禁忌证[6]。阿替普酶和瑞替普酶在术后恢复期要求更严格, 通常大手术需 ≥ 14 天、小手术 ≥ 7 天方可使用, 这是基于 ECASS 及早期指南的传统标准[17]。替奈普酶和重组人尿激酶在小手术后的使用相对更宽松, 一般在 3~5 天后可酌情评估, 但大手术仍需遵循 14 天原则, 这在多项中国专家共识与 TRACE、NOR-TEST 等研究中有所体现[13] [18] [22]。在凝血功能方面, 所有溶栓药物均要求 INR ≤ 1.7, 但替奈普酶在 INR 1.5~1.7 区间的安全性相对更稳定, 这在多项亚组分析中得到提示[38]。近期卒中(3 个月)是阿替普酶和瑞替普酶的禁忌证, 而替奈普酶在严格筛选下可能具有可接受安全性, 但仍需更多证据支持[38]。此外, 重组人尿激酶因非纤维蛋白特异性, 在胃肠道活动性病变中的禁忌证更为严格, PROST 系列研究对此已有明确提示[18]。

总体来看, 替奈普酶在出血风险控制方面表现稳定, 与阿替普酶相当, 部分研究中甚至更低。瑞替普酶的安全性总体可接受, 但仍需更多大样本研究确认。重组人尿激酶因非选择性纤溶机制, 系统性出血风险最高, 需严格筛选人群。了解四种药物在安全性方面的差异, 有助于医生在临床决策中权衡风险与获益。

5. 四种溶栓药物的适用人群与临床使用建议

在急性缺血性脑卒中的诊疗过程中, 根据患者的基础状况、卒中分型、影像学表现以及发病时间窗合理选择溶栓药物, 对提高治疗获益与降低风险具有关键意义。本章将从高龄患者、轻型卒中、大血管闭塞(LVO)以及延长时间窗等角度, 对四种药物的适用人群与临床建议进行综合分析。

5.1. 高龄患者(≥75 岁)

高龄卒中患者因脑萎缩、微出血负荷高、血管壁脆性增加以及多病共存, 使得溶栓治疗获益 - 风险平衡更加敏感。多项研究提示高龄患者仍可从阿替普酶中获益, 但其出血风险较普通人群更高[20]。替奈普酶在多项真实世界研究及亚组分析中表现更为稳定, 其再通率与 90 天预后均未因年龄增加而显著下降, 且 sICH 风险并未明显上升[14] [15] [23]。因此, 对于高龄患者, TNK 具有更高的临床可接受性。瑞

替普酶在快速给药场景中可作为可选方案, 但证据有限, 尤其在早期与延迟时间窗的安全性尚需更多研究支持[16] [17]。重组人尿激酶适用于高龄轻中度卒中患者, 但在高 NIHSS 评分患者中不推荐使用[18]。

5.2. 轻型卒中(NIHSS ≤ 5)

轻型缺血性卒中是否应常规给予静脉溶栓治疗一直存在较大争议。一方面, 部分临床上呈现 NIHSS 评分较低的患者并非真正“低危”, 若合并皮层受累、影像学提示早期皮质缺血改变、基线高血糖、局灶性颅内大动脉重度狭窄或闭塞等因素, 其早期神经功能恶化风险显著升高[11] [12]。既往研究提示, 对于此类“轻型但潜在致残”卒中, 阿替普酶静脉溶栓可降低早期神经功能恶化的发生率并改善部分患者的中长期功能结局, 因而在现行指南中仍被视为轻型卒中溶栓的重要标准药物之一[5]。另一方面, 一部分轻型卒中患者即使不接受静脉溶栓, 也可在自然病程中获得良好预后, 且溶栓本身存在颅内出血等风险, 因此对于“真正非致残性”“症状极轻且无高危征象”的人群, 常规溶栓可能带来“获益有限而风险不成比例增加”的问题, 这也是反对方主要观点的理论基础。替奈普酶因其单次静脉推注、半衰期更长及纤维蛋白特异性更高, 被认为在轻型但非明确致残性卒中(non-mild disabling stroke)中可能兼顾流程简化与较低出血风险, 尤其在院前或转运中应用时具有潜在优势[32] [38]。然而, 目前关于 TNK 在此类人群中的研究多为回顾性分析、小样本队列或中心经验报道, 随机、前瞻性、高质量 RCT 证据仍然不足, 其真正是否优于或不劣于阿替普酶, 以及在不同卒中亚型(如 LVO 伴良好侧支、轻型后循环卒中)中的净获益大小, 仍有待进一步验证。瑞替普酶和重组人尿激酶在现有研究中于轻型卒中人群整体表现出良好安全性, sICH 发生率较低[16] [18], 但受限于样本量、研究设计(多为开放标签、非随机或单中心研究)以及缺乏针对轻型卒中亚组的预设分层分析, 其在此类患者中的真实获益-风险比尚不明确, 当前更适合作为特定情境下的备选方案而非首选治疗药物。从争议的本质来看, 一方面是对“轻型”与“非致残性”的界定缺乏统一、精细的操作标准, 不同研究及不同指南在 NIHSS 阈值、具体症状(如轻度构音不清、轻偏瘫、单侧上肢功能受限)是否构成“致残”的认定并不一致, 导致研究结果和临床实践难以直接对标; 另一方面, 在缺乏针对性大样本随机试验的前提下, 对出血风险与潜在功能获益的权衡不可避免地带有主观性。总体而言, 现有证据既不支持对所有轻型卒中“一概溶栓”, 也不足以支持对该人群普遍“保守不溶栓”, 更合理的策略是基于影像学(是否有皮层受累、是否存在 LVO 或严重狭窄)、临床症状对生活与工作功能的实际影响(“轻型但致残”与真正非致残性卒中的区分)以及患者个体出血风险等多维信息进行个体化决策。未来需设计专门针对轻型及非致残性卒中的前瞻性随机对照试验, 并对阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶和重组人尿激酶等不同溶栓药物在该人群中的疗效和安全性进行系统比较, 以在更高循证等级基础上为这一争议问题提供更为明确的答案。

5.3. 大血管闭塞(LVO)患者

LVO 是溶栓药物选择争议最集中的领域之一。研究普遍提示: 在桥接治疗(IVT + EVT)模式中, 溶栓药物种类会显著影响早期再通率与取栓成功率。替奈普酶目前是 LVO 患者中证据等级最高的溶栓药物。在 TRACE-2、TASTE、ATTEST-2 及多项 Meta 分析中提示, TNK 在早期再通率、首次血管通过率(first-pass effect)及 90 天预后方面明显优于阿替普酶[13]-[15] [23] [24]。阿替普酶虽仍是标准方案, 但在 LVO 患者中再通率相对有限, 尤其在重度闭塞中作用更弱[4] [5]。瑞替普酶在 LVO 患者中的相关证据仍较少, 目前不能作为推荐用药, 重组人尿激酶因再通能力有限, 不推荐用于 LVO 场景[16] [18]。

5.4. 延长时间窗(4.5 h)患者

延长时间窗静脉溶栓近年来成为急性缺血性脑卒中领域的研究热点, 尤其在后循环卒中中备受关注。

一方面, 部分真实世界研究提示, 对于后循环卒中患者, 即使超过传统 4.5 小时时间窗, 在 4.5~24 小时内实施静脉溶栓仍可能带来一定临床获益, 尤其是在严格影像学筛选基础上, 功能结局存在改善趋势, 而出血并发症在可接受范围内[8]-[10]。这一观点的理论基础包括: 后循环(尤其脑干、小脑)梗死的临床进展往往较前循环更为隐匿, 部分患者到达医院时已超过标准时间窗, 但仍可能保留较大范围的可挽救组织, 从而为延长时间窗干预提供生理学及影像学依据。另一方面, 既往指南与多项研究均提示, 阿替普酶在常规延长时间窗内应用(不依赖严格影像学选择)时, 其额外功能获益有限, 而出血风险明显增加[6], 因此目前普遍仅在影像学高度选择的前提下考虑延长时间窗使用, 如基于 DWI-FLAIR mismatch、灌注/扩散不匹配或梗死核心-半暗带不匹配等先进影像学策略, 以期在最大限度保留潜在获益的同时控制出血风险[22]。替奈普酶因其半衰期更长、纤维蛋白特异性更强、单次推注给药使得再通时间窗更易覆盖疾病进展过程, 在药理学上被认为更适合延长时间窗治疗[36]-[38], 并且部分经济学分析和实际应用经验也从流程和成本角度支持其在院前及转运环节的潜在优势[23] [24] [32]; 然而, 目前针对 TNK 在 4.5 小时以后时间窗中的证据多停留在药理学推断、小样本队列或非预设延长时间窗亚组分析层面, 缺乏专门设计的、大样本随机对照试验, 因此尚不能据此形成明确的指南推荐, 只能作为未来研究的重要方向加以关注。瑞替普酶在部分研究的延时亚组中显示出一定疗效和较为可控的出血风险[16] [17], 提示其可能在部分延长时间窗患者中具有应用潜力, 但这些发现多来自事后亚组分析, 样本量有限且易受选择偏倚和多重比较影响, 目前证据水平不足以支持在指南层面给出明确的延长时间窗推荐。重组人尿激酶则在现有研究中并未显示出在延长时间窗内明确的净获益, 加之再通能力有限和潜在出血风险[18] [30] [33], 相关指南和综述普遍不建议将其用于 4.5 小时以外的静脉溶栓。延长时间窗溶栓争议的核心, 一方面在于不同脑区、不同病因和不同侧支循环状态下“时间窗”并非静态固定概念, 而是高度依赖个体化灌注状态和梗死核心扩展速度, 传统“单一时间界值”策略难以兼顾安全与获益; 另一方面, 目前高质量 RCT 主要集中于标准时间窗内, 延长时间窗的证据多来自真实世界研究、回顾性分析或影像学高度选择的小样本研究, 难以完全排除选择偏倚和混杂因素。加之不同溶栓药物在药代动力学、纤维蛋白特异性及再通能力方面存在重要差异, 使得“能否延长时间窗”这一问题本身就不应简单视为“有无溶栓”的二元选择, 而应拆解为: 在何种影像学及临床特征下、采用何种溶栓药物、联合或替代何种血管内治疗策略, 能够实现最佳获益-风险平衡。因此, 在当前证据水平下, 对于延长时间窗溶栓的讨论应避免简单给出“可以”或“不可以”的一刀切结论, 而更应强调影像学选择的重要性、不同药物间证据强度的差异, 以及对后循环卒中等特殊人群进行前瞻性随机对照研究的迫切需求。

6. 结论

基于目前的临床试验及真实世界研究, 在不同急性缺血性脑卒中(AIS)人群中, 阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶及重组人尿激酶各具特点: 在高龄患者中, 多项研究及系统评价提示替奈普酶在疗效与安全性平衡方面总体不劣于甚至优于阿替普酶, 而瑞替普酶表现接近阿替普酶, 重组人尿激酶在该人群中的证据相对有限, 高龄重症患者的应用仍需谨慎; 在轻型卒中人群中, 阿替普酶仍是证据最为充分的标准方案之一, 替奈普酶在此类人群中具备给药简便、流程优化的优势, 瑞替普酶和重组人尿激酶在有限研究中显示较好安全性, 但循证等级不足; 在大血管闭塞(LVO)人群中, 替奈普酶在再通率、早期再灌注及 90 天功能预后方面相较阿替普酶的优势逐渐显现, 瑞替普酶与重组人尿激酶的再通能力相对较弱, 更适合非 LVO 或轻中度卒中; 在延长时间窗(>4.5 h)方面, 目前尚无任何一种静脉溶栓药物可被直接推荐作为常规方案, 替奈普酶与瑞替普酶在药理学和部分亚组分析中显示出一定潜在价值, 但仍缺乏专门针对延长时间窗的大样本随机对照试验支撑。总体来看, 替奈普酶在多数关键亚群中呈现出“不劣中带有潜在

优效”的特点, 有望成为阿替普酶之后最具竞争力的静脉溶栓药物; 瑞替普酶作为新兴药物, 在安全性和疗效方面均显示出接近或不劣于阿替普酶的表现, 值得进一步关注; 重组人尿激酶在轻中度卒中及非LVO人群中的安全性和功能获益较为可观, 但在重症和LVO方面能力有限, 不宜外推使用。

然而, 现有证据体系仍存在多方面局限。第一, 绝大多数研究为单药与阿替普酶或安慰剂的两两对照, 缺乏多种静脉溶栓药物之间的“头对头”直接比较, 尤其是在同一临床亚群、同一影像学选择策略下的系统性对比, 使得当前对不同药物的“排序”仍主要依赖间接比较和网络Meta分析, 存在一定方法学不确定性。第二, 不同试验在研究设计、主要终点设定(mRS 0~1 vs 0~2、shift 分析与否)、症状性颅内出血的定义、患者纳入标准(年龄上限、合并疾病、LVO比例)以及影像学筛选策略上均存在明显异质性, 直接影响结果的可比性与外推性。第三, 针对关键人群的证据仍不充分, 包括: 超高龄患者、轻型但潜在致残性卒中(mild but disabling)、后循环卒中、LVO伴良好侧支及“超时间窗”患者等, 大多仅有小样本RCT或真实世界数据支持, 难以形成高等级循证结论。第四, 现有研究几乎全部基于“群体平均效应”, 对遗传背景、药物代谢表型、凝血-纤溶相关基因变异等精准医学层面的影响重视不足, 尚无法回答“何种患者最适合某种溶栓药物”的个体化选择问题。第五, 关于溶栓联合治疗的探索仍然有限, 例如: 静脉溶栓联合神经保护剂、抗炎药物、抗血小板/抗凝策略优化等, 缺乏高质量试验证实其能在不显著增加出血风险的前提下进一步提升功能结局。第六, 在血管内治疗快速发展背景下, 不同溶栓药物与机械取栓之间的最佳“桥接模式”尚不明确, 现有研究多集中于替奈普酶与阿替普酶在桥接治疗中的再通率差异, 对瑞替普酶、rhProUK与动脉溶栓或机械取栓结合的证据几乎空白。第七, 成本-效果和可及性方面的系统比较不足, 不同药物在价格、给药方式(单次推注 vs 持续输注)、对院前/院内流程的影响、发展中国家和基层医疗机构中的可获得性等尚缺乏大范围真实世界经济学评估。

基于上述局限, 未来研究需要重点解决以下几个关键科学问题: 其一, 在循证层面, 应开展严格设计的大样本、多中心“头对头”随机对照试验, 在统一影像学 and 临床分层标准下, 直接比较阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶及重组人尿激酶在不同AIS亚群(高龄、轻型/非致残性卒中、LVO与非LVO、前循环与后循环、标准与延长时间窗)中的疗效和安全性, 形成更为清晰的药物选择路径。其二, 在精准医学层面, 需要系统探索与溶栓疗效和出血风险相关的基因型、表型和生物标志物(如纤溶相关基因多态性、血管内皮功能、生物炎症标志物等), 建立“基于基因型和生物标志物的溶栓药物选择策略”, 从而实现高危出血人群及溶栓难治人群的个体化管理。其三, 在综合治疗模式方面, 应重点开展静脉溶栓联合新型神经保护剂(如抗兴奋毒性、抗炎及抗自由基药物)、血脑屏障保护剂等临床试验, 评估在不显著增加sICH风险的前提下是否能进一步改善长期功能结局; 同时, 探索动脉溶栓(包括选择性动脉内给药、局部高浓度溶栓药物注射)在机械取栓失败、远端栓塞或微栓子负荷较高患者中的补救价值。其四, 在血管内治疗快速发展的背景下, 需系统评估不同溶栓药物在桥接治疗中的最佳策略, 包括“是否溶栓”、“溶何药”、“溶多大剂量”以及何种患者可考虑“直达取栓”, 以期优化再通效率和临床预后。其五, 在卫生经济学和可及性层面, 应通过多中心真实世界数据和建模研究, 比较各溶栓药物在不同医疗资源水平地区的成本-效果, 包括药物本身价格、给药便捷性对抢救流程和人力配置的影响、对缩短“门-针时间”的贡献, 以及对基层医院或无介入条件医院卒中救治体系的适配性, 为国家和地区层面的卒中救治策略制定提供依据。

总之, 四种静脉溶栓药物为AIS提供了多样化的药物选择和优化救治流程的可能性, 但现阶段证据体系仍以“单药对照”和“人群平均效应”为主, 对精准化、个体化和成本-效益最大化的支持尚不充分。未来围绕特定人群、特定基因型和特定救治场景开展更精细的临床试验和转化研究, 有望推动静脉溶栓从“经验驱动”走向“证据+精准”, 为不同地区、不同层级医院的卒中救治提供更具操作性和可推广性的决策依据。

参考文献

- [1] Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S.O., Pandian, J., Lindsay, P., *et al.* (2025) World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *International Journal of Stroke*, **20**, 132-144. <https://doi.org/10.1177/17474930241308142>
- [2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators (2024) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, **23**, 973-1003.
- [3] Gu, H., Yang, X., Wang, C., Zhao, X., Wang, Y., Liu, L., *et al.* (2021) Clinical Characteristics, Management, and In-Hospital Outcomes in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack in China. *JAMA Network Open*, **4**, e2120745. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20745>
- [4] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **333**, 1581-1587.
- [5] Bluhmki, E., Chamorro, Á., Dávalos, A., Machnig, T., Sauce, C., Wahlgren, N., *et al.* (2009) Stroke Treatment with Alteplase Given 3·0-4·5 H after Onset of Acute Ischaemic Stroke (ECASS III): Additional Outcomes and Subgroup Analysis of a Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **8**, 1095-1102. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70264-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70264-9)
- [6] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., *et al.* (2019) 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. *Stroke*, **50**, e344-e418. <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>
- [7] Majoie, C.B., Cavalcante, F., Gralla, J., Yang, P., Kaesmacher, J., Treurniet, K.M., *et al.* (2023) Value of Intravenous Thrombolysis in Endovascular Treatment for Large-Vessel Anterior Circulation Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis of Six Randomised Trials. *The Lancet*, **402**, 965-974. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01142-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01142-x)
- [8] 王建伟, 严慎强, 郎玉婷, 等. 单纯后循环急性缺血性脑卒中患者发病超过 4.5 至 24h 静脉溶栓疗效研究[J]. 浙江大学学报(医学版), 2026, 55(2): 95-104.
- [9] Yan, S., Zhou, Y., Lansberg, M.G., Liebeskind, D.S., Yuan, C., Yu, H., *et al.* (2025) Alteplase for Posterior Circulation Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1288-1296. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2413344>
- [10] Wang, J., Yan, S., Lang, Y., Jin, T., Tang, H., Qian, S., *et al.* (2026) Intravenous Thrombolysis for Posterior Circulation Acute Ischemic Stroke: A Real-World Study of the 4.5 to 24-Hour Time Window. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, **55**, 95-104. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2025-0434>
- [11] 王维, 房砚文, 宫萍. 急性轻型缺血性卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(6): 617-622.
- [12] 张立红, 李迪, 张策, 等. 阿替普酶治疗轻型缺血性脑卒中疗效及预后影响因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(10): 1022-1025.
- [13] Wang, Y., Li, S., Pan, Y., Li, H., Parsons, M.W., Campbell, B.C.V., *et al.* (2023) Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events (TRACE-2): A Phase 3, Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **401**, 645-654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02600-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02600-9)
- [14] Muir, K.W., Ford, G.A., Ford, I., Wardlaw, J.M., McConnell, A., Greenlaw, N., *et al.* (2024) Tenecteplase versus Alteplase for Acute Stroke within 4-5 H of Onset (ATTEST-2): A Randomised, Parallel Group, Open-Label Trial. *The Lancet Neurology*, **23**, 1087-1096. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00377-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00377-6)
- [15] Parsons, M.W., Yogendrakumar, V., Churilov, L., Garcia-Esperon, C., Campbell, B.C.V., Russell, M.L., *et al.* (2024) Tenecteplase versus Alteplase for Thrombolysis in Patients Selected by Use of Perfusion Imaging within 4-5 H of Onset of Ischaemic Stroke (TASTE): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet Neurology*, **23**, 775-786. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00206-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00206-0)
- [16] Li, S., Wang, X., Jin, A., Liu, G., Gu, H., Li, H., *et al.* (2024) Safety and Efficacy of Reteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Stroke*, **55**, 366-375. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.045193>
- [17] Li, S., Gu, H., Li, H., Wang, X., Jin, A., Guo, S., *et al.* (2024) Reteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **390**, 2264-2273. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2400314>
- [18] Li, S., Gu, H., Feng, B., Li, H., Wang, X., Dong, Q., *et al.* (2025) Safety and Efficacy of Intravenous Recombinant Human Prourokinase for Acute Ischaemic Stroke within 4-5 H after Stroke Onset (PROST-2): A Phase 3, Open-Label, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **24**, 33-41. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00436-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00436-8)

- [19] Song, H., Wang, Y., Ma, Q., Chen, H., Liu, B., Yang, Y., *et al.* (2023) Thrombolysis with Recombinant Human Prourokinase 4.5-6 H after Acute Ischemic Stroke: A Phase IIa, Randomized, and Open-Label Multicenter Clinical Trial. *CNS Drugs*, **38**, 67-75. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01051-2>
- [20] 宁乐馨, 李宪东, 陈会生. 老年卒中患者阿替普酶和尿激酶静脉溶栓疗效和安全性: INTRECIS 研究二次分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(2): 76-84.
- [21] 谷亚伟, 楚旭, 赵路静, 等. 小剂量和标准剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗高龄急性缺血性脑卒中的分层研究[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1568-1573.
- [22] 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>
- [23] Huang, J., Zheng, H., Zhu, X., Zhang, K. and Ping, X. (2024) Tenecteplase versus Alteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Medicine*, **56**, Article ID: 2320285. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2320285>
- [24] Nguyen, C.P., Lahr, M.M., van der Zee, D., van Voorst, H., Roos, Y.B., Uyttenboogaart, M., *et al.* (2023) Cost-Effectiveness of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke. *European Stroke Journal*, **8**, 638-646. <https://doi.org/10.1177/23969873231174943>
- [25] Palaiodimou, 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: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Neurology*, **103**, e209903. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209903>
- [26] Saraf, A., Gilvaz, P.C., Ramakrishnan, T.C.R., Kumar, R.N.K., Meenakshi-Sundaram, S., Sontakke, S.M., *et al.* (2024) Prospective Observational Cohort Study of Tenecteplase: Results from the Indian Registry in Ischemic Stroke-tenecteplase. *Journal of the American Heart Association*, **23**, e036382. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.036382>
- [27] Zhang, R., Wei, H., Ren, Y., Wu, Y., Luo, Y., Zhang, L., *et al.* (2021) Outcomes and Treatment Complications of Intravenous Urokinase Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke in China. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 685454. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.685454>
- [28] Xue, Y., Li, S., Xiang, Y., Wang, Z., Wang, F., Yu, Y., *et al.* (2022) Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis with Acute Ischemic Stroke within 6 H in Northern China: A Multicenter, Retrospective Study. *BMC Neurology*, **22**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02534-9>
- [29] Chen, J., Zeng, Z., Fang, Z., Ma, F., Lv, M. and Zhang, J. (2023) Risk Factors for Thrombolysis-Related Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis Journal*, **21**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00467-6>
- [30] Qiao, Y., Wang, J., Nguyen, T., Liu, L., Ji, X. and Zhao, W. (2024) Intravenous Thrombolysis with Urokinase for Acute Ischemic Stroke. *Brain Sciences*, **14**, Article 989. <https://doi.org/10.3390/brainsci14100989>
- [31] Hu, Y., Wu, S., Zhang, H., Wang, K., Zhang, L., Ma, Y., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Various Intravenous Thrombolytics for Acute Ischemic Stroke (AIS) at Various Dosages: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Neurology and Therapy*, **14**, 491-523. <https://doi.org/10.1007/s40120-024-00684-9>
- [32] Koriesh, A., Liu, M., Brinjikji, W., Klaas, J., Nasr, D. and Keser, Z. (2024) Moving from Alteplase to Tenecteplase for Acute Ischemic Stroke: Mayo Clinic Experience. *The Neurologist*, **29**, 50-53. <https://doi.org/10.1097/nrl.0000000000000524>
- [33] Kharel, S., Nepal, G., Joshi, P.R., Yadav, J.K. and Shrestha, T.M. (2022) Safety and Efficacy of Low-Cost Alternative Urokinase in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **106**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.015>
- [34] Zhao, J., Dong, L., Hui, S., Lu, F., Xie, Y., Chang, Y., *et al.* (2023) Prognostic Values of Prothrombin Time and Inflammation-Related Parameter in Acute Ischemic Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis with rt-PA. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **29**. <https://doi.org/10.1177/10760296231198042>
- [35] Bosio, G., Destrempe, F., Roy Cardinal, M. and Cloutier, G. (2024) Effect of rt-PA on Shear Wave Mechanical Assessment and Quantitative Ultrasound Properties of Blood Clot Kinetics in Vitro. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **43**, 829-840. <https://doi.org/10.1002/jum.16411>
- [36] Tanswell, P., Modi, N., Combs, D. and Danays, T. (2002) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Clinical Pharmacokinetics*, **41**, 1229-1245. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241150-00001>
- [37] 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)

- [38] 牛靖元, 于嘉祥, 李宪东, 等. 不同剂量替奈普酶治疗急性缺血性卒中疗效性和安全性的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(16): 1728-1736.
- [39] Liu, J.S.T., Ding, Y., Schoenwaelder, S. and Liu, X. (2022) Improving Treatment for Acute Ischemic Stroke—Clot Busting Innovation in the Pipeline. *Frontiers in Medical Technology*, **4**, Article 946367. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.946367>
- [40] Wooster, M.B. and Luzier, A.B. (1999) Reteplase: A New Thrombolytic for the Treatment of Acute Myocardial Infarction. *Annals of Pharmacotherapy*, **33**, 318-324. <https://doi.org/10.1345/aph.18006>
- [41] Zhang, X., Tao, M., Wang, T., He, R., Yan, L., Lin, X., *et al.* (2025) Tenecteplase versus Alteplase in Bridging Therapy in Patients with Large Vessel Occlusion Stroke: A Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1661357. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1661357>
- [42] Chen, X., Chen, D., Sun, S., Huang, Z., Hu, W. and Zhu, Q. (2025) Efficacy of YL-1 Hematoma Crushing Needle Combined with Hematoma Drainage in Intracerebral Hemorrhage Treatment. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1495160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1495160>
- [43] Mormile, I., Palestra, F., Petraroli, A., Loffredo, S., Rossi, F.W., Spadaro, G., *et al.* (2023) Neurologic and Psychiatric Manifestations of Bradykinin-Mediated Angioedema: Old and New Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12184. <https://doi.org/10.3390/ijms241512184>