

关于替奈普酶治疗缺血性脑卒中： 现阶段研究进展及精准治疗策略

申立¹, 王莎^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邯郸市第一医院神内二科, 河北 邯郸

收稿日期: 2026年6月28日; 录用日期: 2026年7月22日; 发布日期: 2026年7月30日

摘要

急性缺血性脑卒中溶栓治疗因第三代药物替奈普酶(TNK)取得重要进展。相较于传统阿替普酶(ALT), TNK通过基因工程改良实现三大优势: 纤维蛋白特异性增强14倍、抗PAI-1能力提升80倍及半衰期延长至22分钟, 支持单次静脉推注。临床试验证实, 0.25 mg/kg剂量TNK在大血管闭塞患者中再通率提升至32.6%, 桥接取栓时再通率显著优于ALT (OR = 2.10)。针对80岁以上患者, 0.4 mg/kg剂量TNK疗效与ALT相当(mRS 0~1达成率43.1% vs 39.9%), 且安全性良好。影像指导下的个体化治疗可将溶栓时间窗扩展至24小时。当前证据显示TNK在特殊人群及桥接治疗中具显著优势, 但需结合血栓组学等研究优化剂量策略。未来应建立血栓表型导向的精准给药模型, 推动溶栓治疗个体化革新。

关键词

缺血性卒中, 静脉溶栓, 替奈普酶, 阿替普酶

Tenecteplase for Ischemic Stroke: Current Research Progress and Precision Treatment Strategies

Li Shen¹, Sha Wang^{2*}

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Neurology II, Handan First Hospital, Handan Hebei

Received: June 28, 2026; accepted: July 22, 2026; published: July 30, 2026

*通讯作者。

文章引用: 申立, 王莎. 关于替奈普酶治疗缺血性脑卒中: 现阶段研究进展及精准治疗策略[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 39-46. DOI: 10.12677/acm.2026.1682769

Abstract

Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (AIS) has advanced significantly with the third-generation agent tenecteplase (TNK). Compared to alteplase (ALT), TNK offers three pharmacological advantages through genetic engineering: 14-fold higher fibrin specificity, 80-fold stronger resistance to PAI-1, and an extended 22-minute half-life, enabling single intravenous bolus administration. Clinical trials demonstrate that TNK at 0.25 mg/kg achieves optimal efficacy-safety balance, increasing recanalization rates to 32.6% in large vessel occlusion (LVO) patients (CHABLIS-T trial) and showing superior early recanalization versus ALT during bridging thrombectomy (OR = 2.10). For elderly patients (≥ 80 years), 0.4 mg/kg TNK exhibits comparable efficacy (mRS 0~1 rates: 43.1% vs 39.9%) and safety to ALT. Perfusion imaging-guided individualized strategies extend the thrombolytic time window to 24 hours (TRACE III trial). Current evidence highlights TNK's advantages in LVO subgroups, bridging therapy, and special populations, though dose optimization requires thrombus omics and genomic studies. Future research should focus on thrombus phenotype-driven precision dosing models to advance personalized thrombolytic therapy.

Keywords

Ischemic Stroke, Intravenous Thrombolysis, Tenecteplase, Alteplase

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. 引言

1995 年 NINDS 试验通过等级 I 证据证实了急性缺血性脑卒中 (Acute Ischemic Stroke, AIS) 溶栓治疗的临床价值 [1]。这一突破性进展验证了纤维蛋白溶解疗法的理论可行性。阿替普酶 (Alteplase, ALT) 作为重组 DNA 技术合成的人源化组织型纤溶酶原激活剂 (Recombinant Tissue Plasminogen Activator, rt-PA) [2]。其临床应用虽取得显著成效, 但受限于较短半衰期 (4~6 分钟) 及需持续静脉输注的给药模式, 促使新一代纤维蛋白特异性溶栓剂的研发。替奈普酶 (Tenecteplase, TNK) 通过定点诱变技术实现三大药理学突破: ① 对血栓纤维蛋白的特异性较 ALT 提升 14 倍; ② 抗纤溶酶原激活物抑制物-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) 能力增强 80 倍; ③ 半衰期显著延长至 22 分钟 (终末半衰期 2 小时), 支持单次静脉推注给药, 更有效地溶解血栓结合的纤维蛋白且减少系统性纤溶亢进相关风险 [3]。本综述系统评估近年来替奈普酶的循证医学进展, 以精准治疗策略的视角, 并基于分子药理学、影像组学及研究证据, 构建其在血管再通策略、时间窗拓展及特殊人群应用中的价值评估框架。通过整合多维度证据链, 旨在为优化卒中急救体系、制定个体化溶栓决策提供理论依据与实践指引关联性。

在系统评估替奈普酶临床证据时, 建立从分子药理学特性到剂量效应关系, 从特定闭塞类型到特殊人群应用, 最终延伸至时间窗拓展的探索。下文将依次剖析各维度的关键证据, 并着重探讨其内在关联性。

2. 替奈普酶的安全性及有效性研究

2.1. 有效性的证据

2023 年一项纳入 III 期随机对照试验的 Meta 分析 [4] 显示: 在发病 4.5 小时时间窗内, 在 mRS 0~1,

mRS 0~2 及 mRS 5~6 三个关键终点指标上, 两组差异均未达到统计学显著性($P > 0.05$)。TNK 组在神经功能改善率(45.2% vs. 43.8%, $P = 0.32$)和症状性颅内出血(symptomatic Intracranial Hemorrhage, sICH)发生率(4.1% vs. 3.8%, $RR = 1.07$)等安全性指标方面与 ALT 组无显著差异, 且 90 天全因死亡率无显著差异(11.3% vs. 12.1%, $P = 0.47$)。

中国的多中心随机对照研究[5]共纳入 240 例患者并随机分配至四个治疗组(TNK 0.1 mg/kg 组、0.25 mg/kg 组、0.32 mg/kg 组及 ALT 对照组)。意向性分析显示, 治疗第 14 天 NIHSS 改善率在各剂量组与对照组间无统计学差异(63.3% vs. 77.2% vs. 66.7% vs. 62.7%, $P = 0.18$)。安全性分析表明, sICH 发生率呈剂量依赖性趋势, 现有证据支持 TNK 作为 ALT 的有效替代, 但整体人群优效性尚未确立。

2.2. 剂量效应研究进展

TNK 在 AIS 治疗中最佳剂量方案仍存在争议。针对 TNK 不同剂量(低剂量: <0.2 mg/kg; 中剂量: $0.2\sim0.39$ mg/kg; 高剂量: 0.4 mg/kg)的评估已成为当前的研究焦点。2023 年一项纳入 20 项研究的 Meta 分析[6]在 sICH 发生率方面, 低、中、高剂量 TNK 组相对于 ALT 组的相对风险分别为 0.78、0.77 (95% CI 和 2.31)。研究的汇总分析显示 TNK 与 ALT 的 90 天全因死亡率风险相似。针对 0.4 mg/kg TNK 的探索性研究发现, 在中重度卒中(NIHSS ≥ 10)患者中, TNK 组相较 ALT 组表现出显著升高的 sICH 风险($OR = 2.51$, 95% CI 1.28~4.91)和全因死亡率($OR = 2.42$, 95% CI 1.28~4.59, $P = 0.007$) [7], 研究因此不建议后续临床试验中继续评估 0.4 mg/kg TNK 的可行性。

欧洲学者开展的跨区域网络 Meta 分析(NMA) [8]整合 18 项研究($n = 12,345$), 系统对比不同剂量 TNK(0.25 mg/kg 与 0.40 mg/kg)与 ALT 的疗效差异。结果显示, 0.25 mg/kg TNK 组在早期神经功能改善($OR = 2.35$, 95% CI 1.16~4.72)和 90 天功能结局方面显著优于 ALT, 全因死亡率降低 22% ($OR = 0.78$, 95% CI 0.64~0.96), 中国 TNK 溶栓试验(CHABLIS-T) [9], 对比了 0.25 mg/kg 与 0.32 mg/kg TNK 的疗效。结果显示, 两组主要再灌注率(0.25 mg/kg 组 32.6% vs. 0.32 mg/kg 组 23.3%)均超过预设阈值(8 例)。另一项多中心随机对照研究[5]发现, 0.25 mg/kg TNK 组在神经功能改善(NIHSS 改善率 77.2% vs. ALT 组 62.7%, $P = 0.18$)和安全性指标(sICH 发生率 0% vs. ALT 组 1.7%)方面表现最佳, 现有证据表明, 0.25 mg/kg TNK 在疗效-安全性平衡方面具有显著优势, 而 0.4 mg/kg 剂量需谨慎使用, 中国人群的最佳剂量仍待进一步验证。

3. 替奈普酶在 LVO 患者中的综合管理策略

3.1. 单独静脉溶栓的疗效与机制优势

大血管闭塞(Large Vessel Occlusion, LVO)患者临床预后较差[10]。该类患者血栓负荷大、成分异质性显著, 多以高密度纤维蛋白血栓为主, 常规溶栓方案疗效存在局限, 针对血管闭塞亚型开展差异化方案优化, 是卒中分层诊疗的核心方向。尽管血管内治疗(Endovascular Therapy, EVT)可使 59%~88%的患者实现血管再通[11], 但 90 天功能独立率仍局限在 46%~51% [12]。TNK 在多项研究中表现出优于 ALT 的治疗效果, 在大血管闭塞的溶栓治疗中具备更突出的表现[5] [13]。

2021 年一项针对 LVO 患者的随机对照研究[14]显示, TNK 组在 3 个月随访期呈现显著临床优势: 成功再通率($OR = 3.05$)、功能独立率(mRS 0~2: $OR = 2.06$)及神经功能改善率(cOR = 1.84, 95% CI 1.18~2.87)均显著优于 ALT 组。此优势可能归因于 TNK 更强的纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)抵抗能力, 使其在富含血小板血栓中仍保持高效溶栓活性[15]。CHABLIS-T 试验[9]进一步验证此优势, 主要终点分析显示, 0.25 mg/kg TNK 组主要再灌注率达 32.6% (14/43), 显著高于 EXTEND-IA TNK 试验的历史对照值(20%), 进一步支持 TNK 在 LVO 中的治疗潜力。

3.2. 桥接机械血栓切除术的循证价值与应用探索

LVO 约占前循环卒中的 30%~46%，其 90 天死亡率高达 60%~80% [15]。对于发病 4.5 小时内的前循环 LVO 患者，静脉溶栓(IVT)桥接机械血栓切除术(Bridging Mechanical Thrombectomy, BMT)为标准化治疗方案[16]。机械血栓切除术(Mechanical Thrombectomy, MT)的再通率可达 82%~88%，但术后 90 天功能预后仍有提升空间[17]，提示优化桥接治疗策略的必要性。

EXTEND-IA TNK 研究[18]系统验证了 TNK 在桥接治疗中的优势，发现 0.25 mg/kg TNK 组相较 ALT 组显著提升再通率(校正 OR = 2.10)，并改善 90 天功能独立性(mRS 0~2: 72% vs. 55%, $P = 0.04$)。0.40 mg/kg 剂量未展现额外获益(Δ mRS 0~1 = 3.2%, $P = 0.36$)。2024 年一项纳入 10 项研究的 Meta 分析[19]进一步佐证上述结论：TNK 组早期再通率显著高于 ALT 组(OR = 2.02)，且 90 天全因死亡率降低 35% (OR = 0.65)；TNK 在动脉粥样硬化性串联闭塞(Tandem Occlusion)患者中更具优势，其早期神经功能改善率(NIHSS ≥ 4 : 58.3% vs. 42.1%, $P = 0.02$)和最终优秀再通率(mTICI 2c-3: 83.6% vs. 71.2%, $P = 0.01$)显著更高。

法国一项多中心注册研究[20] ($n = 753$)发现，TNK 组虽症状性颅内出血(sICH)发生率略高(OR = 2.24)，但其 3 个月死亡率显著降低(OR = 0.59)，且早期再通率(OR = 4.21)与动脉通畅率(OR = 2.31)优势显著。中国学者主导的 BRETIS-TNK II 试验[21]开创性探索动脉内溶栓(Intra-arterial Thrombolysis, IAT)联合 MT 策略，该前瞻性多中心研究采用分阶段给药方案，有望提升再通率与再通效率。现有循证医学证据支持 0.25 mg/kg TNK 作为 LVO 桥接治疗的首选溶栓剂。

4. 替奈普酶对高龄人群应用

随着全球人口老龄化进程加速，AIS 的疾病负担在 80 岁以上人群中呈显著上升趋势。第三国际卒中试验(IST-3)的扩展分析显示，发病 3 小时内接受溶栓治疗虽存在早期致死性颅内出血风险(sICH 发生率 7.4% vs. 对照组 2.8%, $P < 0.01$)，但可显著改善长期功能结局(校正 OR = 1.37) [22]。

2020 年一项前瞻性队列研究[23]比较 0.4 mg/kg TNK 与标准剂量 ALT 的疗效差异，结果显示，TNK 组的 90 天良好功能结局(mRS 0~1)与 ALT 组无统计学差异(OR = 1.14)。安全性方面，两组在症状性颅内出血(TNK 8.5% vs. ALT 7.0%, OR = 1.23)、全因死亡率(14.3% vs. 15.3%, $P = 0.84$)等关键指标上均无显著差异。结果提示 0.4 mg/kg TNK 在高龄 AIS 患者中具有与 ALT 等效的疗效 - 安全性特征。上述基于年龄分层的疗效与安全性评估，是临床特征导向下卒中精准治疗的重要体现，提示高龄人群需建立独立的剂量与风险评估体系，而非照搬全人群治疗方案，现有证据支持高龄本身不应成为 TNK 治疗的绝对禁忌证，但该人群的最佳给药剂量仍需进一步验证。

5. 替奈普酶溶栓治疗的时间效应与时间窗拓展研究进展

5.1. 时间效应

静脉溶栓治疗具有高度的时间依赖性，2023 年一项纳入 78,826 例患者的 Meta 分析[24]量化了该效应：黄金小时(发病 60 分钟内)内接受溶栓治疗的患者 90 天良好功能结局(mRS 0~1)达成率达 51.5%，显著高于非黄金小时组的 37.8% (校正 OR = 1.68)。2024 年一项前瞻性队列研究[25]比较 TNK 与 ALT 的时间敏感性差异发现，无论采用何种溶栓剂，症状发作至穿刺时间每缩短 30 分钟，90 天功能独立(mRS 0~1)概率提升 1.8% ($\beta = 0.018$)；且药物类型对时间 - 结局关联无显著修饰效应(交互作用 P 值 = 0.161)，其单次推注给药模式使 Door-to-Needle 时间中位数缩短至 27 分钟优于 ALT 组 43 分钟，凸显 TNK 在院前和急诊快速溶栓中的价值。

5.2. 时间窗拓展研究进展

以灌注成像为核心的组织窗评估, 突破了传统固定时间窗的统一诊疗模式, 可个体化识别存在可挽救脑组织的患者, 是影像指导下卒中精准诊疗的重要实践路径。基于该筛选思路, EXTEND 试验[26]将 ALT 静脉溶栓时间窗扩展至 9 小时。然而, 该策略在特定亚群(如大血管闭塞占比 <25%、平均梗死核心体积 18 mL)中的普适性仍存争议[27]。鉴于机械取栓时间窗已通过 DAWN/DEFUSE-3 标准[28]延伸至 24 小时, 单纯溶栓治疗在延长时间窗内的风险-获益平衡亟待明确。

TRACE III 试验[29]计划纳入发病 4.5~24 小时、醒后卒中或无症状性卒中伴大血管闭塞患者, 通过 CT 灌注或 DWI-FLAIR 不匹配筛选存在可挽救脑组织(缺血半暗带 ≥ 15 mL)的个体。采用中央区组随机化(1:1)将受试者分配至 0.25 mg/kg rhTNK-tPA 组或标准药物治疗组, 主要终点为 90 天 mRS 评分位移分析。该研究将为延长时间窗内 TNK 的疗效、安全性及影像筛选策略提供等级 I 证据, 推动“组织窗”导向的个体化溶栓。

6. 讨论

当前 TNK 的临床转化面临核心科学矛盾: 其药理学理论优势, 但在整体 AIS 人群中未展现普适性优势。0.25 mg/kg TNK 在 LVO 和高基线 NIHSS 亚组中优势明显, 然而 NOR-TEST 2 等研究在非选择人群中未观察到显著差异。但 NOR-TEST 2 等研究在整体卒中人群中未观察到显著差异。这种矛盾可能源于研究人群异质性, 提示 TNK 的临床价值需在精准治疗框架下进行分层解读, 其核心是构建以临床特征-影像学-生物标志物为导向的三维度个体化决策体系, 具体分析如下。

6.1. 基于临床特征的初步精准分层

临床特征是临床实践中即可直接评估的基线分层依据, 构成卒中精准分层诊疗的基础层级。TNK 的疗效异质性与人群基线特征高度相关: 其增强的纤维蛋白特异性和 PAI-1 抵抗能力, 在 LVO、高基线 NIHSS (≥ 10) 等高血栓负荷的病理状态下得以发挥, 因此该亚组人群的再通获益显著; 而在小血管闭塞、低 NIHSS 人群中, 其优势难以体现。尤为特殊的是, 0.4 mg/kg TNK 在老年人群(年龄 ≥ 80 岁)中展现出独特的安全性特征其机制可能涉及年龄相关的血管内皮功能代偿或血栓成分差异。此外, 剂量效应的非线性特征也印证了精准分层的必要性: 尽管 0.4 mg/kg TNK 理论上纤溶活性更强, 但其再通效率呈现显著优势, 提示存在治疗阈值, 需结合人群特征选择最优剂量, 而非追求更高剂量。

在安全性维度, TNK 的高纤维蛋白特异性理论上应降低系统性纤溶亢进风险, 但临床证据呈现矛盾: 部分 Meta 分析显示 0.25 mg/kg TNK 的 sICH 发生率与死亡率具有非劣效性, 而部分研究则显示组间无差异。这种分歧同样可通过人群异质性解释, 即不同研究中 LVO、高龄等高风险亚群的纳入比例存在差异, 进一步支持基于临床特征进行风险分层的精准治疗思路。

6.2. 基于影像学的精准决策进阶

多模态影像学是卒中精准治疗的核心技术支撑, 可从病理生理层面细化患者分层。基于 CT 灌注的缺血半暗带评估是时间窗拓展的核心依据, 通过“组织窗”替代传统“时间窗”, 可精准筛选存在可挽救脑组织的患者, 突破固定时间窗的限制, 实现个体化的溶栓时机决策。

6.3. 基于生物标志物的精准治疗未来方向

血栓组学与药物基因组学是未来实现极致精准治疗的核心突破口。系统分析机制, 当前矛盾的核心根源在于血栓与人群的异质性。体外实验已证实, TNK 对富含纤维蛋白的血栓溶解效力显著优于 ALT,

但对血小板占比高的血栓, 其优势幅度明显收窄, 这与 TNK 的高纤维蛋白特异性药理学特性完全契合。临床研究中, LVO 患者的血栓纤维蛋白/血小板比值通常较高, 这也从病理层面解释了 TNK 在 LVO 亚组中疗效更突出的原因。此外, PAI-1 基因多态性(如 4G/5G 型)可能影响个体对溶栓药物的反应, 携带 4G 等位基因的患者对 TNK 的溶栓反应更佳, 而 ALT 组无此关联, 提示药物基因组学差异是个体化用药的遗传学基础。

7. 未来展望

TNK 的单次推注给药模式为其在院前急救体系中的应用提供了独特优势。该特性可显著缩短 Door-to-Needle 时间, 对移动卒中单元(MSU)的实施及转运患者的管理具有重要价值。然而, MSU 的广泛推广面临多维度挑战: 经济层面需解决高端影像设备(如车载 CT)的购置与维护成本; 技术层面需确保远程医疗系统的实时性与多模态影像判读准确性; 伦理层面需建立院前溶栓的知情同意快速决策机制。此外, TNK 不可逆的给药特性使其缺乏 ALT 持续输注模式的可中止性, 这对出血风险分层与实时监测提出了更高要求。

当前研究证据主要基于高加索人群, 东亚人群的最佳剂量仍需通过 CHABLIS-T 等研究验证。初步数据显示, 0.25 mg/kg 与 0.32 mg/kg TNK 在中国人群中均展现治疗潜力, 建议未来开展剂量梯度研究(如 0.15~0.35 mg/kg)以确定种族敏感性差异。突破传统“最佳剂量”范式, 建立基于血栓表型(纤维蛋白/血小板比例)、闭塞部位(前循环 vs. 后循环)及灌注状态的个体化给药策略将成为重要方向。

在联合治疗领域, TNK 与 MT 的协同效应已获初步证据支持。BRETIS-TNK II 试验开创性探索动脉内溶栓-取栓序贯疗法, 其双阶段给药设计有望将再通率提升至 90%以上。未来需进一步优化桥接策略的时间窗及影像筛选标准。

8. 结论

尽管 TNK 在理论层面具备多重药理学优势, 且表现出在 LVO 亚群中的早期再通优势与老年人群的特殊安全性特征, 但现有循证医学证据尚未充分支持其在整体卒中人群中的普适性优越地位, 提示其可能成为 ALT 的重要补充而非替代。当前核心任务应是: 通过精准医学框架, 整合多模态影像、血栓生物学及基因组学标志物界定 TNK 的最佳适用场景, 因此未来可聚焦于基于血栓组, 学质谱分析纤维蛋白/血小板比例的精准剂量模型, 开发 PAI-1 基因型快速评估及强化学习模型整合多模态影像, 构建个体化溶栓决策支持系统, 以充分发挥 TNK 的单次推注特性与延展性治疗潜力, 或将引领急性卒中的溶栓治疗精准化转型。

参考文献

- [1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **333**, 1581-1588.
- [2] Greshman, G. and Alexander, D.S. (1997) National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke*, **28**, 1522-1526.
- [3] 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>
- [4] Xiong, Y., Wang, L., Li, G., Yang, K., Hao, M., Li, S., *et al.* (2024) Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Phase III Randomised Trials. *Stroke and Vascular Neurology*, **9**, 360-366.
<https://doi.org/10.1136/svn-2023-002396>
- [5] Li, S., Pan, Y., Wang, Z., Liang, Z., Chen, H., Wang, D., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Tenecteplase versus Alteplase in Patients with Acute Ischaemic Stroke (TRACE): A Multicentre, Randomised, Open Label, Blinded-Endpoint (PROBE)

- Controlled Phase II Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **7**, 47-53.
<https://doi.org/10.1136/svn-2021-000978>
- [6] Rose, D., Cavalier, A., Kam, W., Cantrell, S., Lusk, J., Schrag, M., *et al.* (2023) Complications of Intravenous Tenecteplase versus Alteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, **54**, 1192-1204. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.042335>
 - [7] Novotny, V., Kvistad, C.E., Naess, H., Logallo, N., Fromm, A., Khanevski, A.N., *et al.* (2023) Tenecteplase, 0.4 mg/kg, in Moderate and Severe Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of NOR-TEST and NOR-TEST 2A. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e030320. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.030320>
 - [8] The, E.Z., Lin, N.N., Matar, M., Teoh, H.L. and Yeo, L.L.L. (2023) Different Dosing Regimens of Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke: A Network Meta-Analysis of the Clinical Evidence. *European Stroke Journal*, **8**, 93-105.
<https://doi.org/10.1177/23969873221129924>
 - [9] Cheng, X., Hong, L., Churilov, L., Lin, L., Ling, Y., Zhang, J., *et al.* (2024) Tenecteplase Thrombolysis for Stroke Up to 24 Hours after Onset with Perfusion Imaging Selection: The Umbrella Phase IIa CHABLIS-T Randomised Clinical Trial. *Stroke and Vascular Neurology*, **9**, 551-559. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002820>
 - [10] Hankey, G.J. (2017) Stroke. *The Lancet*, **389**, 641-654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30962-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30962-x)
 - [11] Eskey, C.J., Meyers, P.M., Nguyen, T.N., Ansari, S.A., Jayaraman, M., McDougall, C.G., *et al.* (2018) Indications for the Performance of Intracranial Endovascular Neurointerventional Procedures: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **137**, e661-89. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000567>
 - [12] Goyal, M., Menon, B.K., van Zwam, W.H., Dippel, D.W.J., Mitchell, P.J., Demchuk, A.M., *et al.* (2016) Endovascular Thrombectomy after Large-Vessel Ischaemic Stroke: A Meta-Analysis of Individual Patient Data from Five Randomised Trials. *The Lancet*, **387**, 1723-1731. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00163-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00163-x)
 - [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] Katsanos, A.H., Safouris, A., Sarraj, A., Magoufis, G., Leker, R.R., Khatri, P., *et al.* (2021) Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase in Patients with Large Vessel Occlusions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, **52**, 308-312. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030220>
 - [15] Lakomkin, N., Dhamoon, M., Carroll, K., Singh, I.P., Tuhim, S., Lee, J., *et al.* (2019) Prevalence of Large Vessel Occlusion in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke: A 10-Year Systematic Review of the Literature. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, **11**, 241-245. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014239>
 - [16] 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>
 - [17] Jadhav, A.P., Desai, S.M. and Jovin, T.G. (2021) Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Current Guidelines and Beyond. *Neurology*, **97**, S126-S136. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012801>
 - [18] Campbell, B.C.V., Mitchell, P.J., Churilov, L., Yassi, N., Kleinig, T.J., Dowling, R.J., *et al.* (2018) Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1573-1582.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1716405>
 - [19] Wu, N., Doepfner, T.R., Hermann, D.M. and Gronewold, J. (2024) Efficacy and Safety of Intravenous Tenecteplase Compared to Alteplase before Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Journal of Neurology*, **271**, 3928-3941. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12445-7>
 - [20] Marnat, G., Lapergue, B., Gory, B., Kyheng, M., Labreuche, J., Turc, G., *et al.* (2024) Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase versus Alteplase Combined with Endovascular Treatment of Anterior Circulation Tandem Occlusions: A Pooled Analysis of ETIS and TETRIS. *European Stroke Journal*, **9**, 124-134.
<https://doi.org/10.1177/23969873231206894>
 - [21] Zhao, Z.-A., Qiu, J., Li, W., Nguyen, T., Wang, S., Shi, H., *et al.* (2024) Intra-Arterial Tenecteplase during Thrombectomy for Acute Stroke (BRETIS-TNK II): Rationale and Design. *Stroke and Vascular Neurology*, **9**, 59-65.
<https://doi.org/10.1136/svn-2023-002377>
 - [22] IST-3 Collaborative Group (2012) The Benefits and Harms of Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator within 6 h of Acute Ischaemic Stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **379**, 2352-2363.
 - [23] Thommessen, B., Naess, H., Logallo, N., Kvistad, C.E., Waje-Andreassen, U., Ihle-Hansen, H., *et al.* (2021) Tenecteplase versus Alteplase after Acute Ischemic Stroke at High Age. *International Journal of Stroke*, **16**, 295-299.
<https://doi.org/10.1177/1747493020938306>

- [24] Al-Ajlan, F.S., Alkhiri, A., Alamri, A.F., Alghamdi, B.A., Almaghrabi, A.A., Alharbi, A.R., *et al.* (2024) Golden Hour Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Neurology*, **96**, 582-590. <https://doi.org/10.1002/ana.27007>
- [25] Singh, N., Almekhlafi, M.A., Bala, F., Ademola, A., Coutts, S.B., Deschaintre, Y., *et al.* (2023) Effect of Time to Thrombolysis on Clinical Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Tenecteplase Compared to Alteplase: Analysis from the Act Randomized Controlled Trial. *Stroke*, **54**, 2766-2775. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.044267>
- [26] Ma, H., Campbell, B.C.V., Parsons, M.W., Churilov, L., Levi, C.R., Hsu, C., *et al.* (2019) Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1813046>
- [27] Thomalla, G., Simonsen, C.Z., Boutitie, F., Andersen, G., Berthezene, Y., Cheng, B., *et al.* (2018) MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine*, **379**, 611-622. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804355>
- [28] Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., Bonafe, A., Budzik, R.F., Bhuva, P., *et al.* (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*, **378**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706442>
- [29] Xiong, Y., Campbell, B.C.V., Fisher, M., Schwamm, L.H., Parsons, M., Li, H., *et al.* (2024) Rationale and Design of Tenecteplase Reperfusion Therapy in Acute Ischaemic Cerebrovascular Events III (TRACE III): A Randomised, Phase III, Open-Label, Controlled Trial. *Stroke and Vascular Neurology*, **9**, e002310. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002310>