

## · 医学循证 ·

# 不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中有效性及安全性的 Meta 分析

韩永莉<sup>1</sup>, 夏盈峰<sup>2</sup>, 李敏<sup>2</sup>, 余雅婕<sup>2</sup>

【摘要】目的 比较不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的有效性及安全性。

方法 计算机检索澳大利亚-新西兰临床试验注册中心、欧盟临床试验注册中心、Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、中国临床试验数据库、PubMed、万方数据知识服务平台、中国知网,检索时间为建库至2018年8月,筛选关于替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗 AIS 临床疗效的随机对照试验,其中替奈普酶组患者分别给予小剂量(0.10 mg/kg)、中剂量(0.25 mg/kg)、大剂量(0.40 mg/kg)替奈普酶静脉溶栓治疗,阿替普酶组患者给予阿替普酶 0.9 mg/kg 静脉溶栓治疗。采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析;比较不同剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率、>90 d 神经功能恢复优异率、>90 d 神经功能恢复良好率及安全性指标(包括出血发生率、症状性颅内出血发生率、全因死亡率)。结果 (1)最终纳入 6 篇文献,共包括 1 681 例患者。(2)Meta 分析结果显示,小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率 [OR=1.45, 95%CI (0.62, 3.38)]、>90 d 神经功能恢复优异率 [OR=1.08, 95%CI (0.51, 2.29)]、>90 d 神经功能恢复良好率 [OR=1.78, 95%CI (0.84, 3.76)]、出血发生率 [OR=0.45, 95%CI (0.14, 1.42)]、症状性颅内出血发生率 [OR=0.31, 95%CI (0.05, 2.07)] 及全因死亡率 [OR=0.41, 95%CI (0.13, 1.25)] 比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ );中剂量替奈普酶组患者早期神经功能改善率 [OR=2.27, 95%CI (1.23, 4.16)]、>90 d 神经功能恢复优异率 [OR=1.61, 95%CI (1.11, 2.34)] 高于阿替普酶组,出血发生率 [OR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87)] 低于阿替普酶组 ( $P<0.05$ ),而中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率 [OR=1.72, 95%CI (0.90, 3.29)]、症状性颅内出血发生率 [OR=0.71, 95%CI (0.28, 1.80)]、全因死亡率 [OR=0.82, 95%CI (0.50, 1.34)] 比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ );大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率 [OR=1.13, 95%CI (0.89, 1.44)]、>90 d 神经功能恢复优异率 [OR=1.08, 95%CI (0.85, 1.37)]、>90 d 神经功能恢复良好率 [OR=0.92, 95%CI (0.70, 1.21)]、出血发生率 [OR=0.99, 95%CI (0.67, 1.48)]、症状性颅内出血发生率 [OR=1.38, 95%CI (0.68, 2.79)]、全因死亡率 [OR=1.02, 95%CI (0.62, 1.70)] 比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。(3)绘制报道早期神经功能改善率文献的倒漏斗图,发现散点不完全对称,提示可能存在发表偏倚。结论 现有文献证据表明,替奈普酶 0.10 mg/kg、0.40 mg/kg 治疗 AIS 的有效性及安全性与阿替普酶相似,而与阿替普酶相比,替奈普酶 0.25 mg/kg 能更有效地改善 AIS 患者早期及 >90 d 神经功能,降低出血发生风险。

【关键词】缺血性脑卒中;阿替普酶;替奈普酶;静脉溶栓;有效性;安全性;Meta 分析

【中图分类号】R 743.31 【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.005

韩永莉,夏盈峰,李敏,等.不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中有效性及安全性的 Meta 分析 [J].实用心脑血管病杂志,2019,27(1):19-24,29. [www.syxnf.net]

HAN Y L, XIA Y F, LI M, et al. Effectiveness and safety in treating acute ischemic stroke between different doses of tenecteplase and alteplase: a Meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(1): 19-24, 29.

**Effectiveness and Safety in Treating Acute Ischemic Stroke between Different Doses of Tenecteplase and Alteplase: a Meta-analysis** HAN Yongli<sup>1</sup>, XIA Yingfeng<sup>2</sup>, LI Min<sup>2</sup>, YU Yajie<sup>2</sup>

1. China Three Gorges University, Yichang 443000, China

2. The People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443000, China

【Abstract】Objective To compare the effectiveness and safety in treating acute ischemic stroke between different doses of tenecteplase and alteplase. Methods Databases including Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Cochrane Central Register of Controlled Trials, China Clinical Trials, PubMed, Wanfang Data and CNKI were searched by computer from establishment to August 2018, to collected randomized controlled trials about clinical effect in treating acute ischemic stroke between tenecteplase and alteplase, thereinto

patients in tenecteplase group received venous thrombolytic therapy of low-dose tenecteplase (0.10 mg/kg), medium-dose tenecteplase (0.25 mg/kg) and high-dose tenecteplase (0.40 mg/kg), respectively, while patients in alteplase group received venous thrombolytic therapy alteplase (0.9 mg/kg). RevMan 5.2 software was used to complete the Meta-analysis; early neurological function improvement rate, excellent recovery rate of neurological function over 90 days, good recovery rate of neurological function over 90 days and indicators of safety (including incidence of hemorrhage and symptomatic intracranial hemorrhage, and all-cause mortality) were compared between tenecteplase group and alteplase group. **Results** (1) A total of 6 literatures were enrolled eventually, including 1, 681 patients. (2) Meta-analysis results showed that, no statistically significant difference of early neurological function improvement rate [OR=1.45, 95%CI (0.62, 3.38)], excellent recovery rate of neurological function over 90 days [OR=1.08, 95%CI (0.51, 2.29)], good recovery rate of neurological function over 90 days [OR=1.78, 95%CI (0.84, 3.76)], incidence of hemorrhage [OR=0.45, 95%CI (0.14, 1.42)] or symptomatic intracranial hemorrhage [OR=0.31, 95%CI (0.05, 2.07)] or all-cause mortality [OR=0.41, 95%CI (0.13, 1.25)] was found between low-dose tenecteplase group and alteplase group ( $P>0.05$ ); early neurological function improvement rate [OR=2.27, 95%CI (1.23, 4.16)], excellent recovery rate of neurological function over 90 days [OR=1.61, 95%CI (1.11, 2.34)] in medium-dose tenecteplase group were statistically significantly higher than those in alteplase group, incidence of hemorrhage [OR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87)] in medium-dose tenecteplase group was statistically significantly lower than that in alteplase group ( $P<0.05$ ), while no statistically significant difference of good recovery rate of neurological function over 90 days [OR=1.72, 95%CI (0.90, 3.29)] and incidence of symptomatic intracranial hemorrhage [OR=0.71, 95%CI (0.28, 1.80)] or all-cause mortality [OR=0.82, 95%CI (0.50, 1.34)] was found between medium-dose tenecteplase group and alteplase group ( $P>0.05$ ); no statistically significant difference of early neurological function improvement rate [OR=1.13, 95%CI (0.89, 1.44)], excellent recovery rate of neurological function over 90 days [OR=1.08, 95%CI (0.85, 1.37)], good recovery rate of neurological function over 90 days [OR=0.92, 95%CI (0.70, 1.21)], incidence of hemorrhage [OR=0.99, 95%CI (0.67, 1.48)] or symptomatic intracranial hemorrhage [OR=1.38, 95%CI (0.68, 2.79)], or all-cause mortality [OR=1.02, 95%CI (0.62, 1.70)] was found between high-dose tenecteplase group and alteplase group ( $P>0.05$ ). (3) Funnel plot analysis on literatures reported early neurological function improvement rate showed that, the splashes were not complete symmetrical, so publication bias may be exist. **Conclusion** Existing literature evidence suggests that, low-dose tenecteplase (0.10 mg/kg) and high-dose tenecteplase (0.40 mg/kg) has similar effectiveness and safety with alteplase in treating acute ischemic stroke, but compared with alteplase, medium-dose tenecteplase (0.25 mg/kg) can more effectively improve the early neurological function and even over 90 days, reduce the risk of hemorrhage.

**【Key words】** Ischemic stroke; Alteplase; TNK-tPA; Intravenous thrombolysis; Effectiveness; Safety; Meta-analysis

据 2004—2005 年中国居民死亡原因调查结果显示, 脑卒中病死率已超过癌症和心血管疾病, 位居居民死亡原因第一<sup>[1]</sup>。急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是由于脑供血动脉 (颈动脉和椎动脉) 狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死, 是临床常见的脑卒中类型, 而早期溶栓治疗可以挽救缺血半暗带, 恢复缺血脑组织血供<sup>[2]</sup>。阿替普酶是一种重组组织型纤溶酶原激活药, 其通过与纤维蛋白结合而激活纤溶酶原转变为纤溶酶, 从而溶解血栓。1995 年美国国立神经病与卒中研究院 (NINDS) 一项临床试验随机纳入发病 3 h 内的 AIS 患者 624 例, 给予阿替普酶静脉溶栓治疗 (0.9 mg/kg, 最大剂量 90 mg), 结果表明大多数 AIS 患者接受阿替普酶治疗有效, 且越早接受溶栓治疗预后越好<sup>[3]</sup>。替奈普酶是阿替普酶生物工程改造的变异体, 具有更长的  $t_{1/2}$  及更强的抗纤溶酶原激活物抑制剂作用; 此外, 替奈普酶价格更便宜, 给药方便<sup>[4]</sup>。目前, 不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗 AIS 的临床疗效尚未明确。本研究采用 Meta 分析方法, 比较了不同剂量替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓治疗 AIS 的有效性及其安全性, 旨在为 AIS 患者选择静脉溶栓药物提

供循证证据。

## 1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索澳大利亚-新西兰临床试验注册中心、欧盟临床试验注册中心、Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、中国临床试验数据库、PubMed、万方数据知识服务平台、中国知网, 检索时间为建库至 2018 年 8 月。中文检索词: 替奈普酶、TNK-tPA、静脉溶栓、中风、急性缺血性脑卒中、急性脑梗死、急性脑梗塞、阿替普酶、t-PA、rt-PA、重组组织型纤溶酶原激活物; 英文检索词: tenecteplase, TNK-tPA, Metalyse, stroke, cerebral stroke, cerebral infarction, cerebrovascular disease, brain infarction, brain ischemia, cerebrovascular accident, tissue plasminogen activator, alteplase。语种仅限中、英文。

## 1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: 随机对照试验。(2) 研究对象: 临床明确诊断为 AIS, 并经颅脑 CT、磁共振成像 (MRI) 确诊, 年龄  $\geq 18$  岁, 国籍、性别、种族、职业均不限。(3) 干预措施: 替奈普酶组患者给予小剂量 (0.10 mg/kg)、中剂

量 (0.25 mg/kg)、大剂量 (0.40 mg/kg) 替奈普酶静脉溶栓治疗, 阿替普酶组患者给予阿替普酶 0.9 mg/kg 静脉溶栓治疗。

(4) 结局指标: 早期神经功能改善率 [治疗 24~48 h 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分降低  $\geq 8$  分或 NIHSS 评分为 0~1 分判定为早期神经功能改善]、 $>90$  d 神经功能恢复优异率 [改良 Rankin 量表 (mRS) 评分 0~1 分判定为神经功能恢复优异]、 $>90$  d 神经功能恢复良好率 (mRS 评分 0~2 分判定为神经功能恢复良好) 及安全性 (包括出血、症状性颅内出血、全因死亡)。

1.2.2 文献排除标准 (1) 重复文献; (2) 随访时间  $\leq 90$  d; (3) 临床试验未完成。

1.3 数据提取 由 2 名研究者独立提取资料并交叉核对, 如有不同意见则讨论解决或由第三位研究者协助解决, 提取内容包括第一作者、发表年份、国家、研究起止时间、例数、干预措施、治疗时间窗及结局指标。

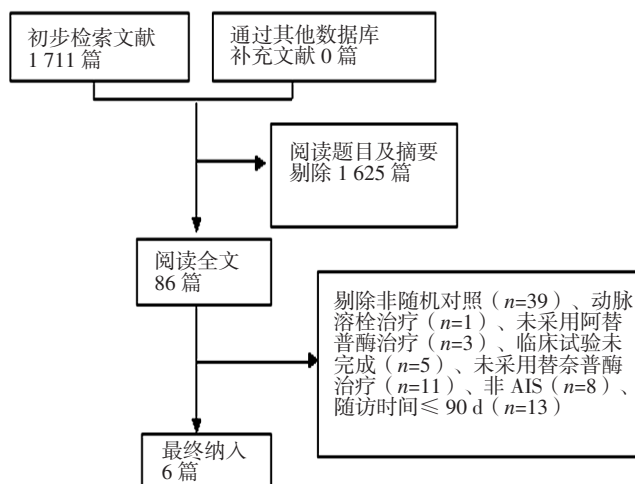
1.4 偏倚风险 采用“Cochrane 风险偏倚评估工具”评价文献偏倚风险, 包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、结局数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源 6 个条目, 每个条目采用“低风险偏倚”“风险偏倚不确定”“高风险偏倚”进行判定。

1.5 统计学方法 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。计数资料以 OR 及其 95%CI 进行描述, 各文献间异质性检验采用  $I^2$  检验,  $I^2 < 50\%$  表明各文献间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析;  $I^2 \geq 50\%$  表明各文献间有统计学异质性, 分析统计学异质性来源, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。绘制倒漏斗图分析发表偏倚。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 检索结果 初步检索 1 711 篇文献, 根据文献纳入与排除标准, 最终纳入 6 篇文献<sup>[5-10]</sup>, 其中 5 篇英文文献、1 篇中文文献, 共包括 1 681 例患者。文献筛选流程见图 1, 纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 偏倚风险 6 篇文献<sup>[5-10]</sup>均提及随机序列产生、分配隐藏方法, 其中 2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>采用双盲、4 篇文献<sup>[6-7, 9-10]</sup>采用单盲, 6 篇文献<sup>[5-10]</sup>结局数据均完整、无选择性报告研究



注: AIS= 急性缺血性脑卒中

图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

结果、无其他偏倚来源, 见表 2。总体上, 低偏倚风险研究占较大比例, 偏倚风险不确定研究占较小比例, 无高偏倚风险研究 (见图 2)。

表 2 纳入文献的偏倚风险评价

Table 2 Risk assessment of bias of the involved literatures

| 第一作者                     | 发表年份 | 随机序列产生           | 分配隐藏 | 盲法 | 结局数据的完整性 | 选择性报告研究结果 | 其他偏倚来源 |
|--------------------------|------|------------------|------|----|----------|-----------|--------|
| HALEY <sup>[5]</sup>     | 2010 | 网络随机化            | 中心随机 | 双盲 | 完整       | 无         | 无      |
| PARSONS <sup>[6]</sup>   | 2012 | 中央电话服务方式         | 中心随机 | 单盲 | 完整       | 无         | 无      |
| HUANG <sup>[7]</sup>     | 2015 | 交互式语音应答系统 (IVRS) | 中心随机 | 单盲 | 完整       | 无         | 无      |
| LOGALLO <sup>[8]</sup>   | 2017 | 计算机生成的随机数字       | 中心随机 | 双盲 | 完整       | 无         | 无      |
| 乔雨林 <sup>[9]</sup>       | 2018 | 1:1 随机分配         | 中心随机 | 单盲 | 完整       | 无         | 无      |
| CAMPBELL <sup>[10]</sup> | 2018 | 集中式 Web 服务器      | 中心随机 | 单盲 | 完整       | 无         | 无      |

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 早期神经功能改善率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of the involved literatures

| 第一作者                     | 发表年份 | 国家       | 研究起止时间      | 例数 (替奈普酶组 / 阿替普酶组) | 干预措施 (mg/kg)     |      | 治疗时间窗 (h) | 结局指标   |
|--------------------------|------|----------|-------------|--------------------|------------------|------|-----------|--------|
|                          |      |          |             |                    | 替奈普酶             | 阿替普酶 |           |        |
| HALEY <sup>[5]</sup>     | 2010 | 美国       | 2006—2008 年 | 81/31              | 0.10, 0.25, 0.40 | 0.9  | <3        | ①②③④⑤⑥ |
| PARSONS <sup>[6]</sup>   | 2012 | 澳大利亚     | 2008—2011 年 | 50/25              | 0.10, 0.25       | 0.9  | <6        | ①②③④⑤⑥ |
| HUANG <sup>[7]</sup>     | 2015 | 苏格兰      | 2012—2013 年 | 47/49              | 0.25             | 0.9  | <4.5      | ①②③④⑤⑥ |
| LOGALLO <sup>[8]</sup>   | 2017 | 挪威       | 2012—2016 年 | 549/551            | 0.40             | 0.9  | <4.5      | ①②③④⑤⑥ |
| 乔雨林 <sup>[9]</sup>       | 2018 | 中国       | 2015—2016 年 | 47/49              | 0.25             | 0.9  | <4.5      | ①②④⑤⑥  |
| CAMPBELL <sup>[10]</sup> | 2018 | 澳大利亚—新西兰 | 2015—2017 年 | 101/101            | 0.25             | 0.9  | <4.5      | ①②③④⑤⑥ |

注: ①为早期神经功能改善率, ②为  $>90$  d 神经功能恢复优异率, ③为  $>90$  d 神经功能恢复良好率, ④为出血发生率, ⑤为症状性颅内出血发生率, ⑥为全因死亡率

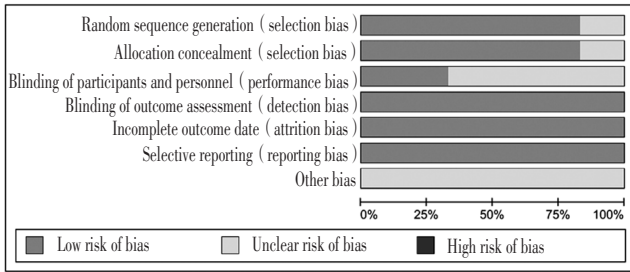


图 2 纳入文献的偏倚风险评估

Figure 2 Risk assessment of bias of the involved literatures

替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.92, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.45, 95\%CI (0.62, 3.38), P=0.39$  ]。5 篇文献<sup>[5-7, 9-10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率, 各文献间有统计学异质性 ( $P=0.07, I^2=53\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组患者早期神经功能改善率高于阿替普酶组, 差异有统计学意义 [ $OR=2.27, 95\%CI (1.23, 4.16), P=0.008$  ]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.78, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.13, 95\%CI (0.89, 1.44), P=0.30$ , 见图 3]。

2.3.2 >90 d 神经功能恢复优异率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.58, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.08, 95\%CI (0.51, 2.29), P=0.85$  ]。5 篇文献<sup>[5-7, 9-10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能

恢复优异率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.67, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率高于阿替普酶组, 差异有统计学意义 [ $OR=1.61, 95\%CI (1.11, 2.34), P=0.01$  ]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.79, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.08, 95\%CI (0.85, 1.37), P=0.55$ , 见图 4]。

2.3.3 >90 d 神经功能恢复良好率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者神经功能恢复良好率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.87, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.78, 95\%CI (0.84, 3.76), P=0.13$  ]。4 篇文献<sup>[5-7, 10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率, 各文献间有统计学异质性 ( $P=0.09, I^2=54\%$ ), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=1.72, 95\%CI (0.90, 3.29), P=0.10$  ]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.60, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=0.92, 95\%CI (0.70, 1.21), P=0.57$ , 见图 5]。

2.3.4 安全性

2.3.4.1 出血发生率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率, 各文献间无统计学异质性 ( $P=0.69, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率比

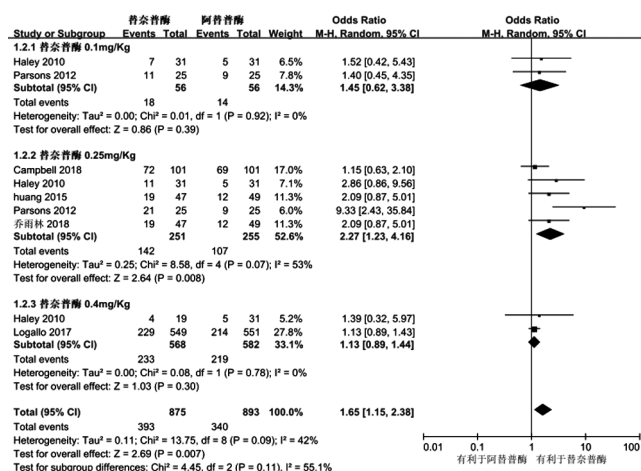


图 3 替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率比较的森林图  
Figure 3 Forest plot for comparison of early neurological function improvement rate between tenecteplase group and alteplase group

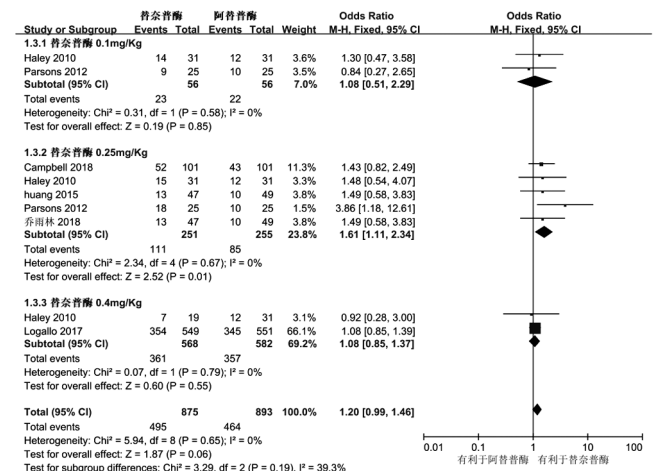


图 4 替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复优异率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of excellent recovery rate of neurological function over 90 days between tenecteplase group and alteplase group

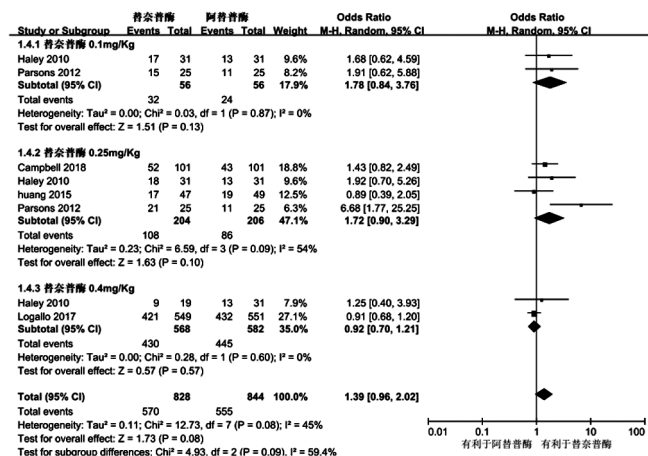


图5 替奈普酶组与阿替普酶组患者>90 d神经功能恢复良好率比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of good recovery rate of neurological function over 90 days between tenecteplase group and alteplase group

较, 差异无统计学意义 [OR=0.45, 95%CI (0.14, 1.42), P=0.17]。5 篇文献<sup>[5-7, 9-10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.26, I<sup>2</sup>=24%), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组患者出血发生率低于阿替普酶组, 差异有统计学意义 [OR=0.49, 95%CI (0.28, 0.87), P=0.02]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.36, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.99, 95%CI (0.67, 1.48), P=0.97, 见图 6]。

2.3.4.2 症状性颅内出血发生率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.98, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患

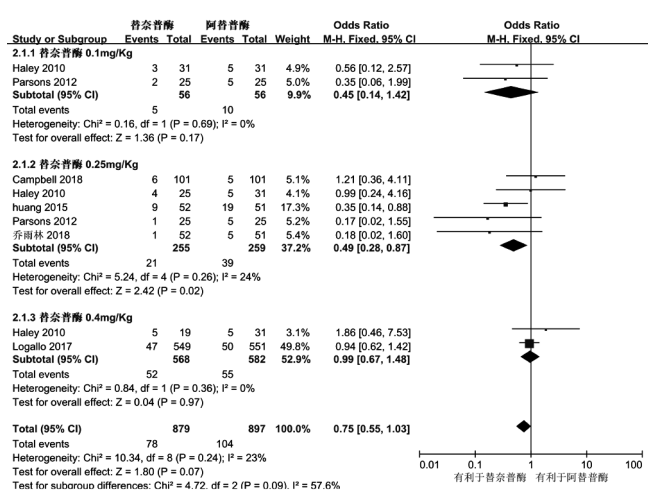


图6 替奈普酶组与阿替普酶组患者出血发生率比较的森林图  
Figure 6 Forest plot for comparison of incidence of hemorrhage between tenecteplase group and alteplase group

者症状性颅内出血发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.31, 95%CI (0.05, 2.07), P=0.23]。5 篇文献<sup>[5-7, 9-10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.85, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.71, 95%CI (0.28, 1.80), P=0.47]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.21, I<sup>2</sup>=37%), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.38, 95%CI (0.68, 2.79), P=0.37, 见图 7]。

2.3.4.3 全因死亡率 2 篇文献<sup>[5-6]</sup>报道了小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.18, I<sup>2</sup>=45%), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.41, 95%CI (0.13, 1.25), P=0.12]。5 篇文献<sup>[5-7, 9-10]</sup>报道了中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.41, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.82, 95%CI (0.50, 1.34), P=0.42]。2 篇文献<sup>[5, 8]</sup>报道了大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率, 各文献间无统计学异质性 (P=0.36, I<sup>2</sup>=0), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.02, 95%CI (0.62, 1.70), P=0.92, 见图 8]。

2.4 发表偏倚 绘制报道早期神经功能改善率文献的倒漏斗图, 发现散点不完全对称, 提示可能存在发表偏倚, 见图 9。

### 3 讨论

AIS 是由于脑动脉闭塞导致脑组织梗死, 并伴随神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞损伤, 是目前导致患者残疾和

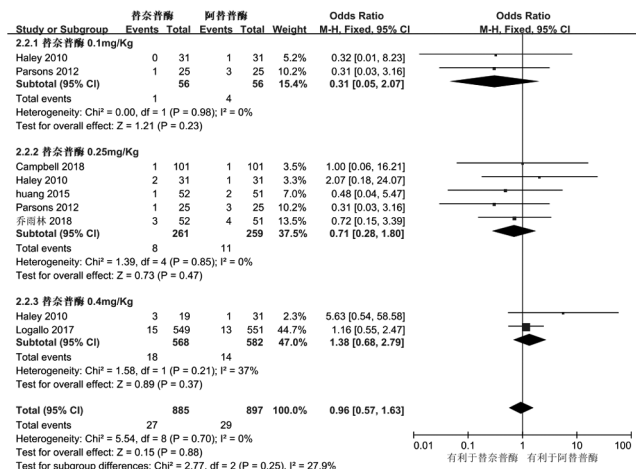


图7 替奈普酶组与阿替普酶组患者症状性颅内出血发生率比较的森林图  
Figure 7 Forest plot for comparison of incidence of symptomatic intracranial hemorrhage between tenecteplase group and alteplase group

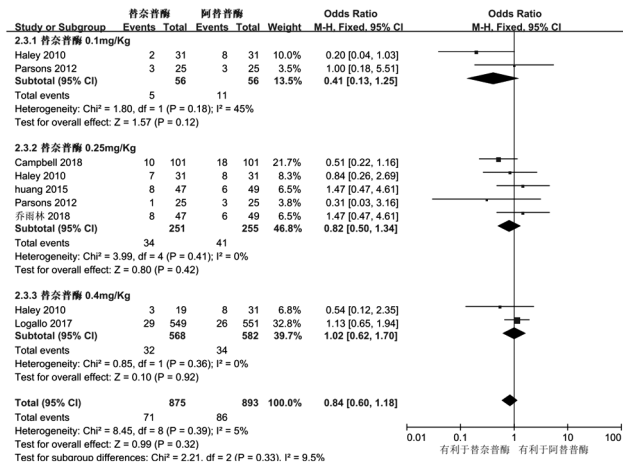


图 8 替奈普酶组与阿替普酶组患者全因死亡率比较的森林图  
Figure 8 Forest plot for comparison of all-cause mortality between tenecteplase group and alteplase group

死亡的重要中枢神经系统血管事件，给患者家庭及社会带来沉重的负担，而早期静脉溶栓治疗对改善患者预后具有重要作用。

阿替普酶是目前唯一被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的静脉溶栓药物，但其再通率低、颅内出血风险高及  $t_{1/2}$  短需持续静脉滴注。替奈普酶是新型溶栓药物，与阿替普酶相比其  $t_{1/2}$  更长，对纤溶酶原激活物抑制剂的抵抗力更强。NEPAL 等<sup>[11]</sup> 研究表明，替奈普酶治疗成本远低于阿替普酶，但收益高于阿替普酶。既往研究表明，替奈普酶治疗心肌梗死较阿替普酶更安全，闭塞血管再通时间更短<sup>[12]</sup>。但目前替奈普酶与阿替普酶治疗 AIS 的临床疗效及最佳使用剂量尚未明确。《2018 AHA/ASA 急性缺血性脑卒中早期管理指南》指出，目前尚未证实单次静脉推注替奈普酶 0.40 mg/kg 的效果优于或不劣于阿替普酶，但对轻度神经功能障碍且不伴颅内大血管闭塞患者可考虑采用替奈普酶替代阿替普酶（推荐等级 II b 级，证据水平 B-R）<sup>[13]</sup>。

本 Meta 分析结果显示，小剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率、>90 d 神经功能恢复优异率、>90

d 神经功能恢复良好率、出血发生率、症状性颅内出血发生率及全因死亡率比较差异无统计学意义；中剂量替奈普酶组患者早期神经功能改善率、>90 d 神经功能恢复优异率高于阿替普酶组，出血发生率低于阿替普酶组，而中剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者 >90 d 神经功能恢复良好率、症状性颅内出血发生率、全因死亡率比较差异无统计学意义；大剂量替奈普酶组与阿替普酶组患者早期神经功能改善率、>90 d 神经功能恢复优异率、>90 d 神经功能恢复良好率、出血发生率、症状性颅内出血发生率、全因死亡率比较差异无统计学意义，提示替奈普酶 0.10 mg/kg、0.40 mg/kg 治疗 AIS 的有效性、安全性与阿替普酶相似；与阿替普酶相比，替奈普酶 0.25 mg/kg 能有效改善 AIS 患者早期及 >90 d 神经功能，降低出血发生率。

本 Meta 分析结果还显示，绘制早期神经功能改善率的文献可能存在发表偏倚。HALEY 等<sup>[5]</sup> 进行的替奈普酶 II b 期临床试验发现，采用替奈普酶 0.40 mg/kg 治疗者症状性颅内出血发生率最高，故提前终止试验；而采用替奈普酶 0.10 mg/kg 治疗者症状性颅内出血发生率最低。PARSONS 等<sup>[6]</sup> 研究结果显示，阿替普酶组患者平均治疗时间为 2.7 h，替奈普酶组患者为 3.1 h，故不能排除治疗时间差异对临床疗效产生影响。HUANG 等<sup>[7]</sup> 研究中替奈普酶组患者大血管梗死者所占比例高于替奈普酶组，缺血面积大于阿替普酶组，故替奈普酶组患者颅内出血发生风险更高。LOGALLO 等<sup>[8]</sup> 研究纳入的 AIS 患者症状轻微，故替奈普酶 0.40 mg/kg 导致出血发生风险增高可能被掩盖。乔雨林等<sup>[9]</sup> 研究中存在基线资料不平衡，故可能对研究结果产生影响。而目前正在研究的有关替奈普酶治疗效果的临床试验包括 TASTE 试验<sup>[14]</sup>、ATTEST-2 试验<sup>[15]</sup>、EXTEND-IA TNK Part 2 试验<sup>[16]</sup>，相信其结果公布将为替奈普酶的临床应用再添新的证据。

现有文献证据表明，替奈普酶 0.10 mg/kg、0.40 mg/kg 治疗 AIS 的有效性、安全性与阿替普酶相似，而与阿替普酶相比，替奈普酶 0.25 mg/kg 能更有效地改善 AIS 患者早期及 >90 d 神经功能，降低出血发生风险；但本 Meta 分析纳入文献数量较少，可能存在发表偏倚，故不同剂量阿替普酶与替奈普酶静脉溶栓治疗 AIS 的有效性、安全性仍有待更多随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] 2015 年“世界卒中日”宣传主题及提纲 [J]. 疾病监测, 2015, 30 (10): 879, 885.
- [2] 王伊龙, 王拥军, 吴敌, 等. 中国卒中防治研究现状 [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2 (1): 20-37. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2007.01.007.
- [3] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333 (24): 1581-1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401.
- [4] BELKOUCH A, JIDANE S, CHOUAIB N, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke by tenecteplase in the emergency department of a Moroccan hospital [J]. Pan Afr Med J, 2015, 21: 37. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.37.6491.

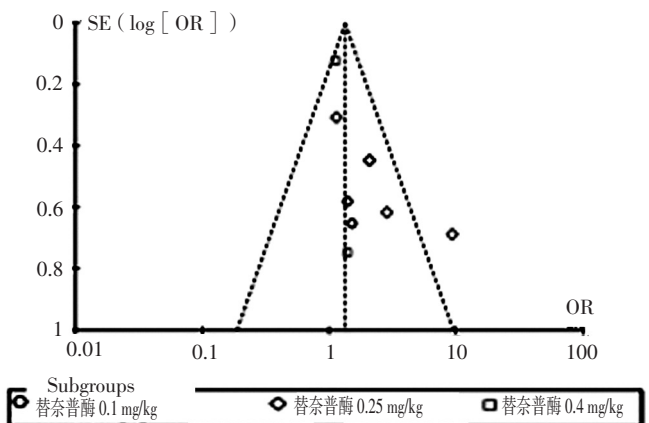


图 9 报道早期神经功能改善率文献的倒漏斗图  
Figure 9 Funnel plot analysis on literatures reported early neurological function improvement rate

- [14] MOLMEN-HANSEN H E, STOLEN T, TJONNA A E, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19 (2): 151-160. DOI: 10.1177/1741826711400512.
- [15] JURIO-IRIARTE B, BRUBAKER P H, GOROSTEGI-ANDUAGA I, et al. Validity of the modified shuttle walk test to assess cardiorespiratory fitness after exercise intervention in overweight/obese adults with primary hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 14: 1-6. DOI: 10.1080/10641963.2018.1481423.
- [16] 刘向辉, 刘君玲. 高强度间歇运动对高血压患者 Tei 指数及 BNP 的影响 [J]. *邵阳学院学报(自然科学版)*, 2018, 15 (2): 108-116.
- [17] KARPOVICH P V. Exercise in medicine: a review [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1968, 49 (2): 66-76.
- [18] LURBE E, TORRO I, RODRÍGUEZ C, et al. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents [J]. *Hypertension*, 2001, 38 (3): 389-393.
- [19] BARTLETT J D, CLOSE G L, MACLAREN D P, et al. High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence [J]. *J Sports Sci*, 2011, 29 (6): 547-553. DOI: 10.1080/02640414.2010.545427.
- [20] 王京京, 韩涵, 张海峰. 高强度间歇训练对青年肥胖女性腹部脂肪含量的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2015, 34 (1): 15-20, 30.
- [21] GUIMARÃES G V, CIOLAC E G, CARVALHO V O, et al. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33 (6): 627-632. DOI: 10.1038/hr.2010.42.
- [22] LIU K, HO S, FILDES J, et al. High Intensity Interval versus Moderate Intensity Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Physiological and Clinical Parameters [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25 (2): 166-174. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.06.828.
- [23] BOUTCHER Y N, BOUTCHER S H. Exercise intensity and hypertension: what's new? [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31 (3): 157-164. DOI: 10.1038/jhh.2016.62.
- [24] 王念辉, 洪平, 苏中军. 基于身高、体重及肺活量的大学一年级男生最大摄氧量推算方法研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2018, 37 (3): 202-207.
- [25] 王娟, 张献博, 王正珍. 规律运动对糖尿病患者心肺耐力的影响—Meta 分析 [J]. *北京体育大学学报*, 2013, 36 (3): 50-56.
- [26] 王盼盼, 李玉倩, 刘晓田, 等. 静息心率与 2 型糖尿病发病风险的 Meta 分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21 (3): 245-249. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.03.008.
- (收稿日期: 2018-10-05; 修回日期: 2019-01-16)  
(本文编辑: 谢武英)

(上接第 24 页)

- [5] HALEY E C Jr, THOMPSON J L, GROTTA J C, et al. Phase II/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial [J]. *Stroke*, 2010, 41 (4): 707-711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572040.
- [6] PARSONS M, SPRATT N, BIVARD A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (12): 1099-1107. DOI: 10.1056/NEJMoa109842.
- [7] HUANG X Y, CHERIPELLI B K, LLOYD S M, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (4): 368-376. DOI: 10.1016/S1474-4422 (15) 70017-7.
- [8] LOGALLO N, NOVOTNY V, ASSMUS J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NORTEST): 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.
- [9] 乔雨林, 向文强, 王磊, 等. 急性缺血性脑卒中患者使用替奈普酶和阿替普酶的溶栓研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26 (7): 444-450.
- [10] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, 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.
- [11] NEPAL G, KHAREL G, AHAMAD S T, et al. Tenecteplase versus Alteplase for the Management of Acute Ischemic Stroke in a Low-income Country-Nepal: Cost, Efficacy, and Safety [J]. *Cureus*, 2018, 10 (2): e2178. DOI: 10.7759/cureus.2178.
- [12] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, VAN DE WERFF F, ADGEY J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9180): 716-722.
- [13] 吴川杰, 宋海庆. 《2018 ASA/AHA 急性缺血性脑卒中患者早期管理指南》更新解读 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (14): 1639-1644. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.150.
- [14] SPRATT N. Tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation (TASTE) trial [EB/OL]. [2018-08-20]. <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=363714>.
- [15] MUIR K. Alteplase-tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis (ATTEST-2) [EB/OL]. [2018-08-21]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814409>.
- [16] CAMPBELL B C V. Determining the optimal dose of tenecteplase before endovascular therapy for ischaemic stroke (EXTEND-IA TNK Part 2) [EB/OL]. [2018-08-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340493>.
- (收稿日期: 2018-09-23; 修回日期: 2019-01-15)  
(本文编辑: 谢武英)