

• 专家论坛 •



邓本强 教授、主任医师，博士生导师，海军军医大学（第二军医大学）长海医院脑血管病中心常务副主任。现任上海市医学会神经内科学分会委员，上海市医学会脑卒中专科分会委员，国家脑卒中筛查与防治工程基地医院专家委员会常务委员。长期从事临床神经科学的医、教、研工作，主要从事脑血管病、癫痫、头痛等的基础和临床研究，擅长急性缺血性脑卒中动静脉联合溶栓治疗以及脑供血动脉狭窄、癫痫的诊治。主办“长海脑血管病高峰论坛”“东方脑血管病论坛”等专题会议，应邀开展《急性缺血性脑卒中的动、静脉溶栓治疗现状与进展》《脑供血动脉狭窄的术前评估和筛选》等专题授课。近5年作为第一申请人承担军队“十二五”重大专项课题、上海市科委医学引导项目和长海医院“1255”学科建设计划科研创新探索项目等多项科研项目；获国家发明专利授权1项；发表学术论文30余篇，副主编、参编专著多部。曾参与获得军队医疗成果奖一等奖、军队医疗成果奖二等奖、军队医疗成果奖三等奖、上海市科技进步奖二等奖、上海市医疗成果奖三等奖等多项奖项。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.09.0959

急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗：新证据、新热点

邓本强^{*}，沈红健

海军军医大学（第二军医大学）长海医院脑血管病中心，上海 200433

[摘要] 急性缺血性脑卒中（AIS）具有高患病率、高致残率、高病死率等特点。时间窗内重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）静脉溶栓是目前国内外指南一致推荐的治疗 AIS 的有效方法，但此方法存在治疗时间窗窄、大血管闭塞再通率低、出血风险高等缺点。为此，近年来在 AIS 的治疗上，借助影像学方法延长溶栓时间窗、采用低剂量 rt-PA 或新一代溶栓药物、溶栓联合抗栓治疗等方面的研究在世界范围内相继开展。本文结合近年来静脉溶栓相关研究提供的证据，探讨扩大治疗时间窗、低剂量 rt-PA 溶栓、新一代溶栓药物等几个热点话题的最新进展。

[关键词] 急性缺血性脑卒中；静脉溶栓疗法；重组组织型纤溶酶原激活剂；低剂量；替奈普酶

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)09-0959-06

Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: new evidence and focus

DENG Ben-qiang^{*}, SHEN Hong-jian

Stroke Center, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Acute ischemic stroke (AIS) has the characteristics of high morbidity, disability and mortality. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) for AIS in time window is an effective treatment recommended by domestic and overseas guidelines. However, intravenous thrombolysis has shortcomings, such as short time window, low recanalization rate and high risk of bleeding. Therefore, in recent years, studies on prolonging the time window, using low-dose rt-PA or a new generation of thrombolytic agent, and thrombolysis combined with anti-thrombotic therapy have been carried out worldwide. Based on the studies on intravenous thrombolysis, this paper discusses several issues, including extending time window, low-dose rt-PA thrombolysis, and new generation of thrombolytic agent.

[Key words] acute ischemic stroke; intravenous thrombolytic therapy; recombinant tissue plasminogen activator; low-dose; tenecteplase

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(9): 959-964]

[收稿日期] 2018-09-05 **[接受日期]** 2018-09-10

[基金项目] 上海市科技创新行动计划重点项目(14401970304), 上海市自然科学基金(18ZR143850). Supported by Key Program of Technology and Innovation Action Plan of Shanghai (14401970304) and Natural Science Foundation of Shanghai (18ZR143850).

[作者简介] 邓本强，硕士，教授、主任医师，博士生导师。

^{*}通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最常见的脑卒中类型, 约占全部脑卒中的 70%, 具有致残率、病死率高的特点^[1]。我国流行病学调查显示 AIS 患者发病后 3 个月内病死率为 9%~9.6%, 致残/病死率为 33.4%~37.1%^[2-3]。目前, 超早期应用重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓是改善 AIS 临床结局最有效的药物治疗方式^[4-5]。然而, 有限的治疗时间窗、大血管闭塞较低的再通率、存在颅内出血风险等问题, 一定程度上限制了 rt-PA 静脉溶栓的广泛应用。为了克服这些局限性, 影像指导下扩大治疗时间窗、使用低剂量 rt-PA 或新一代溶栓药物、静脉溶栓联合抗栓治疗等成为近年来 AIS 溶栓治疗研究热点, 相关研究结果为解决这些问题提供了新的证据。

1 扩大静脉溶栓治疗时间窗: 收获与挑战并存

1995 年, 美国国立神经疾病和卒中研究所首次证实发病 3 h 内使用 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 安全有效, 确立了 0~3 h 的治疗时间窗^[6]。此后, 围绕着如何扩大 rt-PA 静脉溶栓治疗时间窗, 使更多的患者从中获益, 一直是静脉溶栓治疗研究的热点。欧洲急性卒中协作研究 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)-3^[7]和卒中治疗安全实施-国际卒中溶栓登记 (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register, SITS-ISTR) 研究^[8]结果均显示 rt-PA 静脉溶栓治疗发病 3~4.5 h 的 AIS 同样安全有效, 将 rt-PA 静脉溶栓治疗时间窗由 3 h 延长至 4.5 h。但时间窗限制由 4.5 h 向 6 h 的跨越因缺乏有力研究证据而停滞。2010 年一项汇总分析研究显示, 基于临床症状和计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 选择时间窗在 4.5~6 h 的 AIS 患者, 采用 rt-PA 静脉溶栓不能获益, 且病死率显著增加 [比值比 (odds ratio, OR) = 1.49, 95% 置信区间 (confidence interval, CI): 1.00~2.21]^[9]。第三次国际卒中试验 (the third International Stroke Trial, IST-3) 仍是目前最大规模评价 0~6 h 时间窗内 rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 有效性和安全性的研究, 对发病 4.5~6 h 时间窗患者的亚组分析显示, 治疗组较安慰剂组相比并不能够获益^[10]。

多模态影像学技术的发展为延长静脉溶栓治疗时间窗提供了可能。弥散和灌注成像脑卒中演变认识 (Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution, DEFUSE) 研究^[11]和磁共振平面回波序列溶栓评估研究 (Ehcoplanar Imaging Thrombolysis Evaluation Trial, EPITHET) ^[12]发现发病 3~6 h 的灌注加权成像 (perfusion weighted imaging, PWI)-弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 不匹配 AIS 患者, rt-PA 静脉溶栓虽未能显著减缓脑梗死面积的增加, 但再灌注率较高, 且再灌注显著改善临床转归。去氨普酶治疗急性缺血性脑卒中试验 (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial, DIAS) ^[13]和去氨普酶治疗急性缺血性脑卒中剂量递增试验 (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke, DEDAS) ^[14]以发病 3~9 h 的 PWI/DWI 不匹配 AIS 患者为研究对象, 也取得积极结果。但随之 DIAS-2 和 DIAS-3 均以失败告终^[15-16]。新的指南仍不推荐采用多模态神经影像指导延长静脉溶栓时间窗^[5]。因此, 人们寄希望于 ECASS-4: 延长急性脑卒中溶栓时间窗 (Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits, EXTEND) 研究 (ECASS-4: EXTEND) 能够带来振奋人心的结果。遗憾的是, 2018 年欧洲卒中组织大会上公布的 ECASS-4: EXTEND 研究结果再次令人失望。ECASS-4: EXTEND 研究目的是检验存在明显 PWI/DWI 不匹配的、发病 4.5~9 h 的 AIS 患者应用 rt-PA 静脉溶栓治疗的有效性和安全性^[17-18]。该项研究对 119 例 (rt-PA 组 61 例、安慰剂组 58 例) 患者的临床资料进行分析, 研究结果显示: rt-PA 组 90 d 良好预后率 [改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分为 0~1 分] 为 35.0%, 安慰剂组为 28.6%, 差异无统计学意义 (OR=1.38, 95% CI: 0.63~3.01); 与此同时, rt-PA 组死亡率 (13.1%) 明显高于安慰剂组 (6.1%)。该研究未得到阳性结果, 可能与 rt-PA 对大血管闭塞的再通效果有限、分析时未将行血管内治疗的病例排除在外等因素有关^[18]。

相较于 ECASS-4: EXTEND 研究遇到的困境, 对于醒后或发病时间不明 AIS 患者的静脉溶栓治疗研究取得突破性进展。2018 年 7 月 *N Engl*

J Med 发表了基于磁共振成像溶栓治疗的疗效和安全性 (Efficacy and Safe of MRI-based Thrombolysis in Wake up Stroke, WAKE-UP) 研究结果^[19]。该研究原计划入组 800 例患者, 因基金资助问题提前终止, 实际入组 503 例存在 DWI/液体衰减反转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列不匹配 (磁共振成像上 DWI 阳性而 FLAIR 阴性)、离最后正常时间 >4.5 h 的醒后或发病时间不明 AIS 患者。患者被随机分为 rt-PA 组 (254 例) 和安慰剂组 (249 例), 两组最后正常到溶栓中位时间分别为 10.3 h 和 10.4 h, 基线美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分中位数均为 6 分; 两组主要结局 90 d 良好预后率 (mRS 评分为 0~1 分) 分别为 53.3% 和 41.8%, 静脉溶栓组取得了更好功能结局 (校正 $OR=1.61$, 95% $CI: 1.09\sim 2.36$, $P=0.02$); 但是病死率分别为 4.1% 和 1.2%, 症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, SICH) 发生率分别为 2% 和 0.4%, 静脉溶栓组均高于安慰剂组。该研究通过影像学方法寻找发病时间可能在时间窗内的醒后 AIS 患者, 为判断哪些患者能接受静脉溶栓治疗带来了新的希望。相信未来基于磁共振成像选择的阿替普酶静脉溶栓 (Study of Intravenous Thrombolysis With Alteplase in MRI-Selected Patients, MR WITNESS)、醒后卒中静脉溶栓安全性 (Safety of Intravenous Thrombolytics in Stroke on Awakening, SAIL-ON) 等研究将提供更多的有力证据。

2 低剂量静脉溶栓: 安全与疗效的“取舍”

目前, 国内外指南推荐的阿替普酶静脉溶栓标准剂量均为 0.9 mg/kg (最大剂量 90 mg)^[4-5], 这主要基于 NIHSS 研究的结果^[6]。而当初 NIHSS 研究选择 0.9 mg/kg 这一剂量主要依据是此前的剂量递增试验^[20], 该试验研究了阿替普酶剂量在 0.35~1.08 mg/kg 范围内的安全性。0.95 mg/kg 组仅 3 例 (12%) 患者发生 SICH, 因此, 确定剂量 0.9 mg/kg 是安全的。之后 ECASS-3 研究及 SITS-ISTR 研究进一步证实, 0.9 mg/kg 阿替普酶静脉溶栓治疗发病 0~4.5 h 的 AIS 患者是安全和有效的^[7-8]。然而, 目前尚不清楚这是否为临床风险-获益最优化的剂量。

观察性研究发现亚洲人群静脉溶栓发生 SICH 风险更高^[21]。日本阿替普酶临床试验结果显示使用剂量为 0.6 mg/kg 的阿替普酶静脉溶栓可以获得与标准剂量相当的疗效, 且 SICH 发生率更低^[22]。但中国等亚洲国家卒中登记研究结果提示, 低剂量静脉溶栓在疗效和降低 SICH 方面并未表现出任何优势^[23-25]。为解决这一疑问, 澳大利亚 Anderson 等^[26]进行了高血压强化控制和溶栓卒中研究 (Enhanced Control of Hypertension AND Thrombolysis stroke stuDY, ENCHANTED)。该研究是一项随机、对照、非劣效性试验, 研究结果显示低剂量阿替普酶组 (0.6 mg/kg) 3 个月死亡或残疾率为 53.2% (mRS 评分为 2~6 分), 与标准剂量组 (0.9 mg/kg) 的 51.1% 相比未达到非劣效性检验标准 ($OR=1.09$, 95% $CI: 0.95\sim 1.25$), 但次要结果中低剂量组 SICH 的发生率低于标准剂量组 (1.0% vs 2.1%, $P=0.01$), 两组 90 d 死亡率差异无统计学意义。该研究表明与标准剂量相比, 低剂量阿替普酶在安全性方面更优, 可显著降低 SICH 发生率, 但有效性仍不如标准剂量。因此, 美国心脏协会/美国卒中协会颁布的新版指南仍推荐 0.9 mg/kg 作为静脉溶栓的标准剂量^[5]。值得指出的是, 低剂量阿替普酶静脉溶栓在安全性方面具有优势, 这对出血风险高的患者可能是更合理的选择。

3 静脉溶栓治疗新药物: 替奈普酶

替奈普酶 (tenecteplase) 是 rt-PA 的多位点变构体, 即 rt-PA 的分子结构中 3 个位点 Th103、Asn117 和 Lys296-His-Arg-Arg299 分别被 Asn、Glu 和 Ala-Ala-Ala-Ala 取代。正是这种结构上的微调, 使替奈普酶较 rt-PA 半衰期延长 6 倍, 纤维蛋白特异性结合能力提高 15 倍^[27]。近年来替奈普酶在静脉溶栓治疗方面备受关注。2010—2015 年先后有 3 项随机对照研究对不同剂量替奈普酶与阿替普酶有效性和安全性进行了比较^[28-30]。Huang 等^[31]对这 3 项研究进行 meta 分析, 结果显示, 发病 4.5 h 内的 AIS 患者接受不同剂量替奈普酶 (0.1、0.25 或 0.4 mg/kg) 或阿替普酶 (0.9 mg/kg) 静脉溶栓治疗, 临床功能结局和出血并发症方面差异并无统计学意义。但汇总了后两项研究中存在大血管闭塞的 AIS 患者资料发现, 与阿替普酶组比

较, 0.25 mg/kg 替奈普酶组静脉溶栓治疗 24 h 具有更高的再通率 (71% vs 43%), 早期神经功能改善明显, 90 d 良好预后率更高。这提示对于大血管闭塞 AIS 患者, 替奈普酶具有更高的血管再通能力^[32]。最近血管内治疗前使用替奈普酶和阿替普酶的比较研究 (Tenecteplase Versus Alteplase Before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke, EXTEND-IA TNK) 以大血管闭塞缺血性脑卒中患者为研究对象, 在血管内治疗前分别给予替奈普酶 (0.25 mg/kg) 和阿替普酶 (0.9 mg/kg) 静脉溶栓, 结果发现, 替奈普酶组早期良好再灌注率是阿替普酶组的 2 倍 (22% vs 10%)^[33]。因此, 替奈普酶早期大血管闭塞再通率高, 且只需单次推注给药, 在桥接治疗时具有明显优势。另外一项大型 3 期前瞻性随机对照研究挪威替奈普酶卒中研究 (Norwegian Tenecteplase Stroke Trial, NOR-TEST) 发现轻度脑卒中患者 (NIHSS 评分 < 8 分) 选择 0.4 mg/kg 替奈普酶溶栓效果并不劣于阿替普酶^[34]。该研究也被纳入了新版指南, 替奈普酶可作为轻度脑卒中阿替普酶的替代药物^[4-5]。

4 静脉溶栓联合抗栓治疗: 路途艰辛, 充满挑战

如前所述, rt-PA 静脉溶栓治疗大血管闭塞再通能力有限, 并且再通后具有较高的再闭塞风险, 其中多数患者发生在 rt-PA 给药后的 2 h 内^[35]。静脉溶栓联合阿司匹林已广泛用于心肌梗死再灌注治疗。但目前仍不推荐早期联合抗血小板药或未分离肝素作为 AIS 静脉溶栓的辅助治疗, 因为研究发现联合抗血小板药或抗凝治疗能显著增加 SICH 风险。其中, 缺血性脑卒中抗血小板联合溶栓治疗 (Antiplatelet Therapy in Combination with rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke, ARTIS) 研究发现在阿替普酶 (0.9 mg/kg) 溶栓开始 90 min 内一次性口服阿司匹林 300 mg, 与单独使用阿替普酶溶栓相比不能提高 90 d 临床预后, SICH 发生风险反而增加 2.8% ($P=0.04$)^[36]。一些小样本研究采用 rt-PA 早期联合血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂 (如依替巴肽和替罗非班) 治疗脑卒中, 发现与单用 rt-PA 相比具有相似的安全性, 且有可能提高血管再通率^[37-39]。凝血酶直接抑制剂阿加曲班半衰期短, 可以通过监测活化部分凝血活酶时间调整抗凝方案, 从而减少出血风险, 已在动物实验

中表现出较好的血管闭塞再通能力^[40]。在缺血性脑卒中阿加曲班联合溶栓治疗 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke, ARTSS-2) 研究中, 采用阿加曲班低剂量 [100 μg 团注 + 1 μg / (kg · min⁻¹) × 48 h] 或高剂量 [100 μg 团注 + 3 μg / (kg · min⁻¹) × 48 h] 联合 rt-PA (0.9 mg/kg) 治疗 AIS, 结果发现与单纯 rt-PA 组比较, 联合治疗组有更好的 90 d 临床预后, 且不增加 SICH 的发生风险^[41]。上述证据表明 rt-PA 联合抗栓药物似乎有望改善血管再通率, 减少再闭塞风险, 且不增加 SICH 风险, 但仍需要更多联合使用静脉溶栓与抗栓药物治疗 AIS 的研究数据进一步证实。

5 小结

自静脉溶栓治疗被批准应用于 AIS 以来, 人们对延长治疗时间窗、提高疗效和安全性的探索从未停止。选择何种多模态影像学策略指导超时间窗静脉溶栓一直是临床医师面临的挑战, 以 DWI/FLAIR 不匹配作为筛选标准可能是合适的, 有望改变未来的治疗指南, 这需要提供更多强有力的研究证据, 同时在流程上如何保证磁共振成像及时、快速扫描也是临床医师面临的新问题。低剂量静脉溶栓虽未改变标准剂量的地位, 但其在安全性方面具有优势, 对出血风险高的患者可能是更合适的选择, 这也是未来剂量研究的方向。新一代溶栓药物替奈普酶在轻度脑卒中和大血管闭塞患者中展示了较好的有效性和安全性, 同时因其用药方式简便而成为桥接治疗患者的理想选择, 但在药物剂量的选择、超时间窗的使用等方面仍然需要进一步探索。静脉溶栓联合其他治疗方法如抗栓、超声溶栓、神经保护剂、低温治疗等具有广阔前景, 但尚缺乏有力证据, 希望多项大型的在研项目能够给出答案。

除上述讨论的热点外, 轻度脑卒中是否需要静脉溶栓、合并脑微出血如何抉择、大血管闭塞能否跨越静脉溶栓而直接动脉取栓等问题也是未来研究需要解决的问题。相信随着多模态影像学技术、新一代溶栓药物、新治疗技术的发展, 将会制定出更合理、精准的静脉溶栓治疗策略, 造福 AIS 患者。

[参考文献]

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, RU X, SUN D, WANG L, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in

- China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.
- [2] 郝子龙,刘鸣,李伟,谭燕,张月辉,吴丽娥,等. 成都卒中登记方法及3 123例患者基本特征和功能结局[J]. *中华神经科杂志*,2011,44:826-831.
- [3] WANG Z, LI J, WANG C, YAO X, ZHAO X, WANG Y, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e56459. doi: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [4] 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*,2018,51:666-682.
- [5] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, ADEOYE O M, BAMBAKIDIS N C, BECKER K, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2018, 49: e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158.
- [6] 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: 1581-1587.
- [7] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, BROZMAN M, DÁVALOS A, GUIDETTI D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317-1329.
- [8] AHMED N, WAHLGREN N, GROND M, HENNERICI M, LEES K R, MIKULIK R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 866-874.
- [9] LEES K R, BLUHMKI E, VON KUMMER R, BROTT T G, TONI D, GROTTA J C, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
- [10] IST-3 collaborative group, SANDERCOCK P, WARDLAW J M, LINDLEY R I, DENNIS M, COHEN G, MURRAY G, et al. 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[J]. *Lancet*, 2012, 379: 2352-2363.
- [11] ALBERS G W, THIJIS V N, WECHSLER L, KEMP S, SCHLAUG G, SKALABRIN E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60: 508-517.
- [12] DAVIS S M, DONNAN G A, PARSONS M W, LEVI C, BUTCHER K S, PEETERS A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 299-309.
- [13] HACKE W, ALBERS G, AL-RAWI Y, BOGOUSSLAVSKY J, DAVALOS A, ELIASZIW M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase[J]. *Stroke*, 2005, 36: 66-73.
- [14] FURLAN A J, EYDING D, ALBERS G W, AL-RAWI Y, LEES K R, ROWLEY H A, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1227-1231.
- [15] HACKE W, FURLAN A J, AL-RAWI Y, DAVALOS A, FIEBACH J B, GRUBER F, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 141-150.
- [16] ALBERS G W, VON KUMMER R, TRUELTSEN T, JENSEN J K, RAVN G M, GRØNNING B A, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 575-584.
- [17] MA H, PARSONS M W, CHRISTENSEN S, CAMPBELL B C, CHURILOV L, CONNELLY A, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study to investigate EXTending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7: 74-80.
- [18] European Stroke Organisation. European Stroke Organisation Conference: Abstracts[J/OL]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(Suppl): 3-586. doi: 10.1177/2396987318770127.
- [19] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, ANDERSEN G, BERTHEZENE Y, CHENG B, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 611-622.
- [20] BROTT T G, HALEY E C JR, LEVY D E, BARSAN W, BRODERICK J, SHEPPARD G L, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes[J]. *Stroke*, 1992, 23: 632-640.
- [21] MENON B K, SAVER J L, PRABHAKARAN S,

- REEVES M, LIANG L, OLSON D M, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2293-2299.
- [22] YAMAGUCHI T, MORI E, MINEMATSU K, NAKAGAWARA J, HASHI K, SAITO I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1810-1815.
- [23] LIAO X, WANG Y, PAN Y, WANG C, ZHAO X, WANG D Z, et al. Standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for stroke is better than low doses[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2354-2358.
- [24] WANG Y, LIAO X, ZHAO X, WANG D Z, WANG C, NGUYEN-HUYNH M N, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1658-1664.
- [25] KIM B J, HAN M K, PARK T H, PARK S S, LEE K B, LEE B C, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: a comparative effectiveness and safety study[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2541-2548.
- [26] ANDERSON C S, WOODWARD M, CHALMERS J. More on low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1465-1466.
- [27] TANSWELL P, MODI N, COMBS D, DANAYS T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41: 1229-1245.
- [28] HALEY E C JR, THOMPSON J L, GROTTA J C, LYDEN P D, HEMMEN T G, BROWN D L, et al. Phase II B/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2010, 41: 707-711.
- [29] PARSONS M, SPRATT N, BIVARD A, CAMPBELL B, CHUNG K, MITEFF F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1099-1107.
- [30] HUANG X, CHERIPELLI B K, LLOYD S M, KALLADKA D, MORETON F C, SIDDIQUI A, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 368-376.
- [31] HUANG X, MACISAAC R, THOMPSON J L, LEVIN B, BUCHSBAUM R, HALEY E C JR, et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11: 534-543.
- [32] BIVARD A, HUANG X, LEVI C R, SPRATT N, CAMPBELL B C V, CHERIPELLI B K, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials[J]. *Neurology*, 2017, 89: 62-67.
- [33] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, CHURILOV L, YASSI N, KLEINIG T J, DOWLING R J, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1573-1582.
- [34] LOGALLO N, NOVOTNY V, ASSMUS J, KVISTAD C E, ALTEHELD L, RØNNING O M, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 781-788.
- [35] ALEXANDROV A V, GROTTA J C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. *Neurology*, 2002, 59: 862-867.
- [36] ZINKSTOK S M, ROOS Y B; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 731-737.
- [37] PANCIOLI A M, ADEOYE O, SCHMIT P A, KHOURY J, LEVINE S R, TOMSICK T A, et al. Combined approach to lysis utilizing eptifibatid and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke-enhanced regimen stroke trial[J]. *Stroke*, 2013, 44: 2381-2387.
- [38] SEITZ R J, HAMZAVI M, JUNGHANS U, RINGLEB P A, SCHRANZ C, SIEBLER M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations[J]. *Stroke*, 2003, 34: 1932-1935.
- [39] STRAUB S, JUNGHANS U, JOVANOVIĆ V, WITTSACK H J, SEITZ R J, SIEBLER M. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 2004, 35: 705-709.
- [40] MORRIS D C, ZHANG L, ZHANG Z G, LU M, BERENS K L, BROWN P M, et al. Extension of the therapeutic window for recombinant tissue plasminogen activator with argatroban in a rat model of embolic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32: 2635-2640.
- [41] BARRETO A D, FORD G A, SHEN L, PEDROZA C, TYSON J, CAI C, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke)[J]. *Stroke*, 2017, 48: 1608-1616.