

替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接机械取栓治疗合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者效果比较

施政浩¹, 杨建生², 卢振产³, 蔡耀杰⁴, 朱益⁵, 黄龚春⁶, 朱晖⁷,
楼敏², 程建华¹

1. 温州医科大学附属第一医院神经内科, 浙江 温州 325000
2. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 杭州 310009
3. 湖州市中心医院神经内科, 浙江 湖州 313000
4. 诸暨市人民医院神经内科, 浙江 绍兴 311800
5. 宁波市医疗中心李惠利医院神经内科, 浙江 宁波 315000
6. 平湖市第一人民医院神经内科, 浙江 嘉兴 314200
7. 长兴县人民医院神经内科, 浙江 湖州 313100

[摘要] **目的:** 比较替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接机械取栓(以下称取栓)治疗合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中(AIS)患者的疗效和安全性。**方法:** 采用回顾性队列研究设计, 纳入2022年12月至2025年3月急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于CASE-II研究, NCT04487340)发病24 h内接受替奈普酶或阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗的合并大血管闭塞AIS患者, 分别设为替奈普酶组和阿替普酶组。为平衡组间差异, 研究基于年龄、性别、入院至溶栓时间(DNT)、入院至穿刺时间(DPT)及发病至入院时间进行1:4倾向评分匹配, 并采用二元logistic回归模型(分类变量)和一般线性模型(连续型变量)比较两组3个月神经功能和安全性事件差异。此外, 对发病至溶栓时间(ONT)不超过4.5 h的患者进行敏感性分析, 并基于年龄、性别、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血管闭塞部位、DNT和DPT进行亚组分析, 评估替奈普酶或阿替普酶静脉溶栓桥接取栓对患者3个月神经功能独立的影响。**结果:** 共收集到1505例患者的资料, 其中替奈普酶组250例, 阿替普酶组1255例。替奈普酶组与阿替普酶组3个月神经功能差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 但替奈普酶组3个月全因死亡率低于阿替普酶组($OR=0.676$, $95\%CI: 0.470\sim 0.972$, $P=0.032$)。倾向评分匹配后, 替奈



收稿日期(Received): 2025-08-19 修改返回日期(Revised): 2025-09-23 接受日期(Accepted): 2025-10-16 网络预发表日期(Online): 2026-01-14

基金项目(Funding): 浙江省医学会临床医学专项资金(2023ZYC-A194); 浙江省基础公益研究计划(LY23H090011)

第一作者(First author): 施政浩, 主治医师, 主要从事神经病学研究; E-mail: kongke@zju.edu.cn; ORCID: 0009-0003-1248-3070. 杨建生, 主治医师, 主要从事神经病学研究; E-mail: yangjiansheng@zju.edu.cn; ORCID: 0000-0003-3886-2223

通信作者(Corresponding author): 程建华, 主任医师, 主要从事神经病学研究; E-mail: chengjianhua@wmu.edu.cn; ORCID: 0000-0002-0983-9545

普酶组 224 例,阿替普酶组 767 例。两组 3 个月神经功能和安全性事件差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。敏感性分析结果显示,在 ONT 不超过 4.5 h 的患者中,替奈普酶组与阿替普酶组 3 个月神经功能和安全性事件差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。亚组分析结果显示,在各亚组人群中,替奈普酶组与阿替普酶组 3 个月神经功能独立差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论:替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接取栓应用于合并大血管闭塞 AIS 患者的 3 个月神经功能和安全性事件相似。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;大血管闭塞;替奈普酶;阿替普酶;机械取栓;临床结局;安全性;回顾性研究

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

Comparison of functional outcomes between tenecteplase and alteplase as bridging thrombolysis prior to mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion

SHI Zhenghao¹, YANG Jiansheng², LU Zhenchan³, CAI Yaojie⁴, ZHU Yi⁵, HUANG Gongchun⁶, ZHU Hui⁷, LOU Min², CHENG Jianhua¹ (1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Neurology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China; 4. Department of Neurology, Zhuji People's Hospital, Shaoxing 311800, Zhejiang Province, China; 5. Department of Neurology, Ningbo Medical Center Lihuili Hospital, Ningbo 315000, Zhejiang Province, China; 6. Department of Neurology, the First People's Hospital of Pinghu, Jiaxing 314200, Zhejiang Province, China; 7. Department of Neurology, Changxing County People's Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China)

SHI Zhenghao and YANG Jiansheng contributed equally to this work.

Corresponding author: CHENG Jianhua, E-mail: chengjianhua@wmu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-0983-9545

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy and safety of tenecteplase versus alteplase as bridging intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke (AIS) patients with large vessel occlusion. **Methods:** In this retrospective cohort study, data were extracted from the Acute Stroke Patients for Stroke Management Quality Evaluation online database (CASE-II, NCT04487340). Patients with AIS and large vessel occlusion who received tenecteplase or alteplase followed by mechanical thrombectomy within 24 hours of symptom onset from December 2022 to March 2025 were included. The patients were divided into the tenecteplase group and the alteplase group. Propensity score matching (1:4) was performed based on age, sex, door-to-needle time (DNT), door-to-puncture time (DPT), and onset-to-door time. Binary logistic regression and general linear models were used to compare 3-month functional and safety outcomes. Sensitivity analysis was conducted for patients with onset-to-needle time (ONT) ≤ 4.5 h,

and subgroup analyses were performed based on age, sex, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, occlusion site, DNT and DPT. **Results:** Among 1505 enrolled patients, 250 received tenecteplase and 1255 received alteplase. No significant differences were observed in 3-month functional outcomes between the two groups (all $P>0.05$). However, the tenecteplase group had lower 3-month all-cause mortality (OR=0.676, 95%CI: 0.470–0.972, $P=0.032$). After matching, 224 tenecteplase-treated and 767 alteplase-treated patients were included. There were no significant differences in functional or safety outcomes between the two groups (all $P>0.05$). Sensitivity analysis showed that among patients with an onset-to-needle time (ONT) ≤ 4.5 hours, there were no statistically significant differences in 3-month functional or safety outcomes between the tenecteplase group and the alteplase group (all $P>0.05$). Subgroup analyses indicated that no statistically significant differences in 3-month functional independence were observed across all subgroups (all $P>0.05$). **Conclusion:** In AIS patients with large vessel occlusion undergoing bridging thrombolysis before mechanical thrombectomy, tenecteplase and alteplase showed comparable 3-month functional and safety outcomes.

[**Key words**] Acute ischemic stroke; Large vessel occlusion; Tenecteplase; Alteplase; Mechanical thrombectomy; Clinical outcome; Safety; Retrospective study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(2): 121-128.]

[**缩略语**] 急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS); 改善急性缺血性脑卒中再灌注策略研究 (improving reperfusion strategies in acute ischaemic stroke, IRIS); 发病至溶栓时间 (onset-to-needle time, ONT); 改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS); 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS); 入院至溶栓时间 (door-to-needle time, DNT); 入院至穿刺时间 (door-to-puncture time, DPT); 症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH); 比值比 (odds ratio, OR); 置信区间 (confidence interval, CI)

合并大血管闭塞是缺血性脑卒中致残和致死的主要原因,单纯静脉溶栓因血管再通率低而疗效不佳,机械取栓(以下称取栓)可以改善合并大血管闭塞 AIS 患者的神经功能^[1]。近年来,静脉溶栓桥接取栓逐渐成为合并大血管闭塞 AIS 患者的主要治疗方法。IRIS 荟萃分析发现,当 ONT 为 140 min 及以下时,静脉溶栓桥接取栓患者的 3 个月 mRS 评分 0~2 分比例显著高于直接取栓患者;而当 ONT 超过 140 min 时,两者获益差异无统计学意义^[2]。

替奈普酶是一种经过基因修饰后的组织型纤溶酶原激活剂,较阿替普酶具有更强的纤维蛋白特异性和更长的半衰期,不仅可以降低系统性出血风险,而且实现了一次团注快速完成给药,降低了因溶栓而延迟取栓治疗的风险^[3]。

EXTEND-IA TNK 研究证实,与 0.9 mg/kg 阿替普酶比较,0.25 mg/kg 替奈普酶静脉溶栓桥接取栓能够更好地改善患者 3 个月神经功能结局^[4]。美国心脏协会/美国卒中协会和欧洲卒中组织已将替奈普酶静脉溶栓纳入指南推荐中^[5-6],且部分中心已经开始用替奈普酶代替阿替普酶治疗 AIS 患者^[7]。但近期荟萃分析结果显示,阿替普酶与替奈普酶静脉溶栓桥接取栓治疗 AIS 患者 3 个月 mRS 评分和全因死亡率差异无统计学意义^[8]。目前,替奈普酶静脉溶栓桥接取栓应用于亚洲人群的有效性和安全性证据仍不足。本研究采用回顾性队列研究设计,分析阿替普酶与替奈普酶静脉溶栓桥接取栓对合并大血管闭塞 AIS 患者临床结局的差异,旨在评估两者静脉溶栓桥接取栓治疗的安全性及有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究纳入2022年12月至2025年3月急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于CASE-II研究,NCT04487340)中的数据。纳入标准:①年龄18岁及以上;②ONT小于24 h;③颈内动脉、大脑前动脉、大脑中动脉M1段/M2段、基底动脉和大脑后动脉闭塞导致AIS;④接受替奈普酶或阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗。排除标准:①溶栓药物登记信息缺失;②尿激酶溶栓;③术后3个月失访。接受替奈普酶和阿替普酶静脉溶栓桥接取栓的患者分别纳入替奈普酶组和阿替普酶组。

共收集到1505例患者的资料,替奈普酶组250例,阿替普酶组1255例。患者平均年龄为(71±12)岁,基线NIHSS评分中位数为16分,男性患者905例(60.1%)。经1:4倾向评分匹配后最终纳入991例患者,其中替奈普酶组224例,阿替普酶组767例。倾向评分匹配前后以及ONT不超过4.5 h两组患者基线资料比较见附表1。

1.2 资料收集

收集患者以下资料:①人口学特征:年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、脑卒中史、吸烟史、口服抗血小板药物史、口服抗凝药物史、发病前mRS评分;②术前情况:入院时NIHSS评分、血管闭塞部位、是否静脉溶栓、溶栓前收缩压和舒张压、发病至入院时间、ONT、DNT;③手术相关资料:DPT和取栓24 h后血管完全再通(CT血管成像或磁共振血管成像提示血管畅通,无狭窄或闭塞)率。

1.3 治疗方法

静脉溶栓采用阿替普酶或替奈普酶。取栓方法包括支架取栓、导管抽吸、支架取栓联合导管抽吸。如果再通失败或有大血管狭窄,且改良脑梗死溶栓分级不能维持2b级及以上,再进行球囊血管成形术治疗。

1.4 临床结局指标定义和质控评估

主要结局:3个月神经功能独立,即mRS评分0~2分;次要结局:3个月mRS评分0~3分、3个月mRS评分、24 h NIHSS评分、取栓24 h后血管完全再通率;安全性事件:24 h脑实质出血、24 h sICH和3个月全因死亡。其中,24 h sICH定义

为24 h内颅内出血伴NIHSS评分较基线增加4分及以上^[9]。影像学检查结果由各分中心两名及以上经验丰富的医生独立判读并上传至数据库,再由核心实验室专业医生判读结果并审核。临床结局由经专业培训的医务人员电话随访获得。

1.5 统计学方法

符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。

基于年龄、性别、DNT、DPT及发病至入院时间,采用最近邻法(卡钳值=0.1)进行1:4倾向评分匹配,匹配后标准化均值差的绝对值小于0.1表示匹配平衡。采用二元logistic回归模型(分类变量)和一般线性模型(连续型变量)分析不同治疗方式对临床结局的影响,计算OR值及95%CI,校正单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量和其他可能对患者预后影响的变量。若多个变量存在交互作用,则单次仅选择一个变量进入模型。选择ONT不超过4.5 h的患者进行敏感性分析,并基于年龄、性别、基线NIHSS评分、血管闭塞部位、DNT和DPT进行亚组分析。数据分析采用SPSS 26.0软件, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 替奈普酶与阿替普酶治疗患者临床结局多因素分析结果

替奈普酶组与阿替普酶组主要结局和次要结局差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),替奈普酶组3个月全因死亡率低于阿替普酶组($OR = 0.676$, $95\%CI: 0.470 \sim 0.972$, $P = 0.032$),其余安全性事件两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。倾向评分匹配后,替奈普酶组与阿替普酶组主要结局、次要结局和安全性事件差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。在ONT不超过4.5 h的患者中,替奈普酶组与阿替普酶组主要结局、次要结局和安全性事件差异也无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。结果提示,静脉溶栓桥接取栓患者中两种静脉溶栓药物的疗效和安全性相当。

表1 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者临床结局多因素分析结果

Table 1 Multivariate analysis of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion receiving tenecteplase versus alteplase as bridging intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy

[M(Q ₁ ,Q ₃)或n/N(%)]				
临床结局	替奈普酶组	阿替普酶组	OR(95%CI)	P值
3个月mRS评分*	3(1,5)	3(1,5)	0.020(−0.319~0.325)	0.984
3个月mRS评分0~2分	115/250(46.0)	606/1255(48.3)	0.903(0.679~1.201)	0.485
3个月mRS评分0~3分	146/250(58.4)	743/1255(59.2)	0.988(0.741~1.317)	0.936
24 h NIHSS评分*	14(6,23)	12(5,23)	0.567(−1.233~2.235)	0.571
取栓24 h后血管完全再通	67/148(45.3)	410/932(44.0)	1.007(0.700~1.615)	0.970
24 h sICH [#]	10/240(4.2)	66/1195(5.5)	0.658(0.319~1.356)	0.257
24 h脑实质出血	18/240(7.5)	108/1195(9.0)	0.754(0.432~1.314)	0.319
3个月全因死亡	45/250(18.0)	295/1255(23.5)	0.676(0.470~0.972)	0.032

以阿替普酶组为参照.校正性别、吸烟史、糖尿病、发病至入院时间、入院至溶栓时间和入院至穿刺时间.*替奈普酶组统计例数为250例,阿替普酶组为1255例.*定义为24 h内颅内出血伴NIHSS评分较基线增加4分及以上.mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;sICH:症状性颅内出血;OR:比值比;CI:置信区间.

表2 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者临床结局多因素分析结果(倾向评分匹配后)

Table 2 Multivariate analysis of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion receiving tenecteplase versus alteplase as bridging intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy (after propensity score matching)

[M(Q ₁ ,Q ₃)或n/N(%)]				
临床结局	替奈普酶组	阿替普酶组	OR(95%CI)	P值
3个月mRS评分*	3(1,5)	2(1,5)	0.635(−0.229~0.447)	0.526
3个月mRS评分0~2分	100/224(44.6)	385/767(50.2)	0.835(0.617~1.130)	0.243
3个月mRS评分0~3分	130/224(58.0)	471/767(61.4)	0.903(0.665~1.224)	0.510
24 h NIHSS评分*	14(6,23)	12(5,23)	0.884(−1.021~2.560)	0.399
取栓24 h后血管完全再通	59/131(45.0)	270/574(47.0)	0.931(0.635~1.365)	0.715
24 h sICH [#]	9/214(4.2)	47/739(6.4)	0.696(0.331~1.462)	0.339
24 h脑实质出血	16/214(7.5)	64/739(8.7)	0.819(0.462~1.453)	0.464
3个月全因死亡	41/224(18.3)	171/767(22.3)	0.737(0.503~1.080)	0.118

以阿替普酶组为参照.校正性别、吸烟史、糖尿病、发病至入院时间、入院至溶栓时间和入院至穿刺时间.*替奈普酶组统计例数为224例,阿替普酶组为767例.*定义为24 h内颅内出血伴NIHSS评分较基线增加4分及以上.mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;sICH:症状性颅内出血;OR:比值比;CI:置信区间.

2.2 不同临床特征替奈普酶与阿替普酶治疗患者临床结局分析结果

基于年龄、性别、基线NIHSS评分、血管闭塞部位、DNT和DPT进行亚组分析.不同临床特征替奈普酶组与阿替普酶组3个月神经功能独立差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4.进一步提示在不同基线特征的静脉溶栓桥接取栓患者中,两种静脉溶栓药物疗效相当.

3 讨论

替奈普酶作为第三代溶栓药物,尽管药理机制上出血风险更低,但单纯静脉溶栓的临床试验提示,替奈普酶与第二代溶栓药物阿替普酶的有效性和出血风险相当^[10].本研究利用真实世界数据,验证了替奈普酶与阿替普酶治疗接受桥接取栓的合并大血管闭塞AIS患者3个月神经功能及安全性事件差异均无统计学意义,提示两者在常规临床实践中的总体疗效及安全性相当.这一结果为随机对照试验提供了重要补充,对临床决策具有参考意义.

既往对比替奈普酶和阿替普酶桥接取栓的研究常因样本量有限、时间窗严格或需要依赖高级影像学方法筛选而外推性不足^[11].本研究基于覆盖34家中心、时间窗放宽至24 h的大型真实世界数据库,在更广泛人群中评估了两种药物的相对疗效,并通过倾向评分匹配和敏感性分析确保了结果的稳健性,显著提升了结论的临床可推广性,也为后续临床试验设计提供了可靠依据.

取栓后再通能够迅速恢复脑组织血流灌注,从而为神经功能的恢复创造条件^[12].同时,及时再通可有效缩小梗死范围,减轻脑组织的损伤程度,进而提高患者3个月神经功能独立率.TIMELESS研究表明,与直接取栓比较,替奈普酶静脉溶栓桥接取栓可显著提升患者取栓24 h后血管完全再通率(分别为63.9%和76.7%)^[13].本文资料显示,替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥

表3 替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗(ONT≤4.5 h)合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者临床结局多因素分析结果

Table 3 Multivariate analysis of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion receiving tenecteplase versus alteplase as bridging intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy (ONT≤4.5 h)

临床结局	[M(Q ₁ , Q ₃)或n/N(%)]			
	替奈普酶组	阿替普酶组	OR(95%CI)	P值
3个月mRS评分*	3(1,5)	3(1,5)	0.008(−0.285~0.389)	0.762
3个月mRS评分0~2分	93/217(42.9)	555/1147(48.4)	0.862(0.637~1.167)	0.336
3个月mRS评分0~3分	122/217(56.2)	679/1147(59.2)	0.965(0.712~1.308)	0.819
24 h NIHSS评分*	14(6,24)	12(5,24)	0.023(−1.056~2.573)	0.412
取栓24 h后血管完全再通	62/129(48.1)	391/857(45.6)	1.026(0.698~1.506)	0.897
24 h sICH#	9/209(4.3)	61/1095(5.6)	0.617(0.284~1.341)	0.223
24 h脑实质出血	17/209(8.1)	99/1095(9.0)	0.767(0.428~1.374)	0.372
3个月全因死亡	42/217(19.4)	272/1147(23.7)	0.686(0.469~1.005)	0.053

以阿替普酶组为参照.校正性别、吸烟史、糖尿病、发病至入院时间、入院至溶栓时间和入院至穿刺时间.*替奈普酶组统计例数为217例,阿替普酶组为1147例.*定义为24 h内颅内出血伴NIHSS评分较基线增加4分及以上.ONT:发病至溶栓时间;mRS:改良Rankin量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;sICH:症状性颅内出血;OR:比值比;CI:置信区间.

接取栓患者取栓24 h后血管完全再通率分别为45.3%与44.0%,两者差异无统计学意义,且均低于既往随机对照研究报道^[13].这一差异可能与以下因素有关:①部分中心未常规复查24 h CT血管

成像或磁共振血管成像,导致“缺失即未再通”的信息偏倚;②真实世界患者基线异质性大,远端栓塞或早期再闭塞发生率更高.尽管再通率偏低,本文资料中3个月神经功能独立率(47.9%)与文献报道^[14]基本一致,提示再通率并非决定患者长期预后的唯一因素,再灌注质量、侧支循环状态及早期神经功能波动同样关键.

在安全性方面,Bridge-TNK研究中,替奈普酶静脉溶栓桥接取栓与直接取栓两组间48 h sICH和3个月全因死亡率无显著差

表4 不同临床特征合并大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者替奈普酶或阿替普酶静脉溶栓桥接取栓治疗与3个月神经功能独立的相关性分析结果

Table 4 Subgroup analysis of the relationship between tenecteplase or alteplase as bridging intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy and 3-month functional independence in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion

临床特征	倾向评分匹配前				倾向评分匹配后			
	n	OR(95%CI)	P值	交互P值	n	OR(95%CI)	P值	交互P值
年龄 <70岁	563	0.865(0.536~1.394)	0.660	0.260	367	0.877(0.532~1.481)	0.647	0.140
≥70岁	942	0.862(0.592~1.256)	0.287		624	0.801(0.538~1.193)	0.276	
性别 男性	905	1.016(0.692~1.491)	0.887	0.721	545	0.959(0.636~1.448)	0.844	0.968
女性	600	0.759(0.485~1.186)	0.065		446	0.676(0.421~1.085)	0.105	
基线NIHSS评分 <8	219	0.734(0.305~1.764)	0.431	0.608	126	0.674(0.242~1.872)	0.449	0.644
≥8	1286	0.939(0.687~1.282)	0.301		865	0.893(0.644~1.240)	0.500	
<20	1049	0.982(0.693~1.390)	0.100	0.327	680	0.944(0.653~1.366)	0.760	0.277
≥20	456	0.676(0.366~1.248)	0.512		311	0.565(0.297~1.073)	0.081	
血管闭塞部位 前循环	1273	0.819(0.590~1.136)	0.154	0.574	849	0.819(0.590~1.136)	0.232	0.653
后循环	197	0.984(0.392~2.470)	0.602		119	0.984(0.392~2.470)	0.972	
DPT >90 min	1201	0.776(0.561~1.073)	0.189	0.985	829	0.758(0.514~1.062)	0.077	0.763
≤90 min	242	1.948(0.964~3.937)	0.467		162	1.603(0.747~3.440)	0.149	
DNT >60 min	287	0.844(0.462~1.540)	0.593	0.449	208	0.800(0.425~1.509)	0.225	0.922
≤60 min	1161	0.885(0.634~1.235)	0.078		783	0.848(0.595~1.207)	0.108	

以阿替普酶组为参照.采用二元logistic回归模型,校正性别、吸烟史、糖尿病、发病至入院时间、DNT和DPT.NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;DNT:入院至溶栓时间;DPT:入院至穿刺时间;OR:比值比;CI:置信区间.

后的真实世界人群中证实,无论是前循环或后循环闭塞患者,替奈普酶组与阿替普酶组的 24 h sICH、脑实质出血及 3 个月全因死亡率均相近,进一步支持两者总体安全性相当。

本研究尚存在一些局限性。首先,本研究为回顾性研究,尽管采取了多因素分析校正,但仍不能严格控制混杂因素,未来需要随机对照研究进一步验证。其次,本研究数据来源于多中心登记数据库。多中心研究在影像学评估、围手术期管理及再灌注策略等方面存在异质性,可能对结局的一致性产生一定影响。未来研究将进一步推动多中心间操作标准化,以提升研究结果的可靠性和可比性。最后,本研究替奈普酶静脉溶栓桥接取栓的样本量较少,未来需进一步扩大样本量进行验证。

综上,本文资料提示替奈普酶与阿替普酶静脉溶栓桥接取栓总体疗效和安全性相当,但该结论需在更大样本量、前瞻性研究中进一步验证,并探索其潜在生物学机制,以实现溶栓药物的精准选择。

本文附加文件见电子版。



志谢 本研究得到浙江省医学会临床医学专项资金(2023ZYC-A194)和浙江省基础公益研究计划(LY23H090011)支持

Acknowledgements This study was supported by Zhejiang Medical Association Clinical Research Fund (2023ZYC-A194) and Basic Public Welfare Research Program of Zhejiang Province (LY23H090011)

作者贡献 施政浩、杨建生、卢振产、蔡耀杰、朱益、黄龚春、朱晖、楼敏和程建华参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions SHI Zhenghao, YANG Jiansheng, LU Zhenchan, CAI Yaojie, ZHU Yi, HUANG Gongchun, ZHU Hui, LOU Min and CHENG Jianhua participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See

the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:chengjianhua@wmu.edu.cn)处获得

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at chengjianhua@wmu.edu.cn

医学伦理 本研究通过浙江大学医学院附属第二医院人体研究伦理委员会审查[(2025)伦审研第(2021)号]并符合 1964 年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准。本研究豁免患者知情同意

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (2025-2021), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The exemption from informed consent for this study was approved

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] LI Q, ABDALKADER M, SIEGLER J E, et al. Mechanical thrombectomy for large ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Neurology*, 2023, 101 (9): e922-e932.

[2] KAESMACHER J, CAVALCANTE F, KAPPELHOF M, et al. Time to treatment with intravenous thrombolysis before thrombectomy and functional outcomes in acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2024, 331 (9): 764-777.

[3] TANSWELL P, MODI N, COMBS D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(15): 1229-1245.

[4] 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.

[5] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Correction to: 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[J/OL]. **Stroke**, 2019, 50(12): e440-e441.
- [6] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. **Eur Stroke J**, 2021, 6(1): I-LXII.
- [7] SENERS P, CAROFF J, CHAUSSON N, et al. Recanalization before thrombectomy in tenecteplase *vs.* alteplase-treated drip-and-ship patients[J]. **J Stroke**, 2019, 21(1): 105-107.
- [8] ALMANNA M A, ALORAINI Z S, REGENHARDT R W, et al. Intravenous tenecteplase versus alteplase before mechanical thrombectomy in patients with large vessel occlusion stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. **Cerebrovasc Dis**, 2025, 54(1): 42-52.
- [9] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigator[J]. **Lancet**, 1998, 352(9136): 1245-1251.
- [10] XIONG Y, WANG L, LI G, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of phase III randomised trials[J]. **Stroke Vasc Neurol**, 2024, 9(4): 360-366.
- [11] WU N, DOEPPNER T R, HERMANN D M, et al. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. **J Neurol**, 2024, 271(7): 3928-3941.
- [12] BAI X, ZHANG X, WANG J, et al. Factors influencing recanalization after mechanical thrombectomy with first-pass effect for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. **Front Neurol**, 2021, 12: 628523.
- [13] ALBERS G W, JUMAA M, PURDON B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection[J]. **N Engl J Med**, 2024, 390(8): 701-711.
- [14] KANG D H, JUNG C, YOON W, et al. Endovascular thrombectomy for acute basilar artery occlusion: a multi-center retrospective observational study[J/OL]. **J Am Heart Assoc**, 2018, 7(14): e009419.
- [15] QIU Z, LI F, SANG H, et al. Intravenous tenecteplase before thrombectomy in stroke[J]. **N Engl J Med**, 2025, 393(2): 139-150.
- [16] YOGENDRAKUMAR V, CHURILOV L, MITCHELL P J, et al. Safety and efficacy of tenecteplase and alteplase in patients with tandem lesion stroke: a post Hoc analysis of the EXTEND-IA TNK trials[J/OL]. **Neurology**, 2023, 100(18): e1900-e1911.

[本文编辑 余方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

张岩教授和章敏研究员团队合作成果提出 G 蛋白偶联受体外骨骼蛋白从头设计新策略

2026年2月17日,浙江大学医学院张岩教授和计算机科学与技术学院章敏研究员团队合作在《自然》(*Nature*)发表了题为“*De novo design of GPCR exoframe modulators*”的论文(DOI:10.1038/s41586-025-09957-1),提出了G蛋白偶联受体(GPCR)外骨骼蛋白(GEM)的概念,并建立了一套AI驱动的膜蛋白功能设计平台,为治疗GPCR相关基因缺陷疾病提供了全新的理论依据和治疗策略,为未来开发针对难成药靶点的新型生物大分子药物提供了重要依据。

研究人员首先开发了高通量的“探针”算法,对GPCR表面进行扫描,揭示了受体跨膜区域存在大量未被探索且具有调节潜力的别构位点,接着利用AI平台设计了一系列针对多巴胺D1受体(D1R)的GEM。功能实验和冷冻电镜结果表明,这些设计蛋白不仅具有稳定结合能力,还能精确调控受体的下游信号通路,包括激动、抑制和偏向性激活。其中,定义为“激动-正向别构调节剂”(ago-PAM)的GEM分子在针对多种与疾病相关的D1R功能缺失突变体的实验中成功挽救了突变受体的功能,使其恢复了对配体的响应能力。研究人员提出了一种不同于传统药理学的新路径:通过“外骨骼”式的构象锁定,GEM能够在保持受体原有感知能力的同时以新的方式重塑其信号响应特性。传统正构配体往往难以修复这类结构或功能受损的蛋白,因此这一策略对于解决因基因突变导致的受体功能缺失具有重要意义。

程诗卓博士研究生、郭嘉博士、周云利博士研究生、罗序梅博士和张谷芳副研究员为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金等资助。