

静脉溶栓药物治疗急性缺血性卒中的可视化分析^Δ

刘雨蒙^{1*}, 朱宝强², 蒋婷婷¹, 李艳平¹, 张妮¹, 伍渊麟¹, 刘耀^{1#} (1. 陆军军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400042; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R973+.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)10-1243-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.16



摘要 **目的** 分析静脉溶栓药物治疗急性缺血性卒中的研究现状、热点及发展趋势。**方法** 通过检索 Web of Science 核心合集数据库, 收集静脉溶栓药物治疗急性缺血性卒中的相关研究, 利用 CiteSpace 6.1.R6 软件对文献的作者、国家/地区、机构及关键词进行可视化分析。**结果** 共纳入文献 1 810 篇, 发文量呈逐年增长趋势, 以美国(556 篇)发文量最多, 我国发文量排第 2 位(339 篇)但中心度为 0。发文量最多的作者为瑞典的 Ahmed(32 篇), 发文量最多的机构为加拿大的卡尔加里大学(80 篇)。目前研究的现状和热点主要为新型溶栓药物的应用及疗效探索, 前沿和发展趋势为静脉溶栓药物治疗后伴随的神经系统恶化及出血性转化等不良预后。**结论** 静脉溶栓药物治疗急性缺血性卒中的研究热点和前沿主要为第三代静脉组织纤溶酶原激活物, 新型静脉溶栓药物的探索及其有效性、安全性是未来研究的热点。我国学者和研究团队可通过开展多中心临床研究来加强与其他国家的合作交流。**关键词** 静脉溶栓药物; 缺血性卒中; 可视化分析; 第三代静脉组织纤溶酶原激活物

Visual analysis of intravenous thrombolytic drugs for acute ischemic stroke

LIU Yumeng¹, ZHU Baoqiang², JIANG Tingting¹, LI Yanping¹, ZHANG Ni¹, WU Yuanlin¹, LIU Yao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the research status, hotspots and trends in the research of intravenous thrombolytic drugs in the treatment of acute ischemic stroke. **METHODS** The original studies related to intravenous thrombolytic drugs for acute ischemic stroke were collected by searching the Web of Science core database; the authors, countries/regions, institutions and keywords of the literature were visualized and analyzed using CiteSpace 6.1.R6 software. **RESULTS** A total of 1 810 articles were included, and the number of articles published showed an increasing trend year by year, with the United States (556 articles) having the largest number of articles, and China ranking the second (339 articles, with centrality of 0). The most published author was Ahmed of Sweden (32 articles), and the most published institution was the University of Calgary in Canada (80 articles). The current research status and hotspots were mainly the application and therapeutic exploration of new thrombolytic drugs, and the frontier and development trend were the adverse prognosis of neurological deterioration and hemorrhagic transformation accompanied by intravenous thrombolytic drug treatment. **CONCLUSIONS** The research hotspots and frontier about intravenous thrombolytic drugs for acute ischemic stroke are mainly the third generation of intravenous tissue plasminogen activator, and the exploration of new intravenous thrombolytic drugs and their safety and effectiveness will be the future research hotspots. Chinese scholars and research teams should strengthen cooperation and exchanges with other countries, which can be strengthened by carrying out multi-center clinical trials.

KEYWORDS intravenous thrombolytic drug; ischaemic stroke; visual analysis; third generation of intravenous tissue plasminogen activator

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是由大动脉粥样硬化、心源性栓塞和小动脉闭塞等原因导致的

以局灶性神经功能缺损为主要特征(包括口齿不清、吞咽困难、一侧面部或肢体无力、麻木等症状)的临床综合征,是最常见的脑卒中类型,约占所有脑卒中的 80%^[1]。AIS 的致死率、致残率均较高,且发病率逐年上升,严重威胁人民健康^[1]。

1995 年美国 FDA 批准静脉组织纤溶酶原激活物(intravenous tissue plasminogen activator, IvtPA)用于治

^Δ 基金项目 2021 年重庆市中青年医学高端人才培养项目

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 合理用药。E-mail: 1076106114@qq.com

通信作者 副主任药师, 博士。研究方向: 药物警戒、临床药学。E-mail: swhliuyao@163.com

疗AIS^[2],IvtPA的上市极大地改善了AIS患者的预后,减少了因AIS引起的不良后果(如肺栓塞、偏瘫),减轻了患者和社会负担,静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)也逐渐成为治疗AIS的主要手段。随着IVT药物研究的迅速发展,以替奈普酶为代表的第三代IvtPA已研发上市。但如何选择IVT药物仍有待进一步探究。因此,本研究采用CiteSpace软件对IVT药物治疗AIS的研究热点和前沿趋势进行分析,旨在为该类药物的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于Web of Science(WOS)核心合集,以“intravenous thrombolysis”“thrombolytic therapy”“fibrinolytic agent”“thrombolytic agent”等为主题词进行检索,具体检索策略为:TS=(“intravenous thrombolysis”) OR TS=(“thrombolytic therapy” OR “fibrinolytic agent” OR “plasminogen activator” OR “thrombolytic agent” OR “fibrinolytic therapy”) AND TS=(“intravenous injection”),文献类型选择“article”,语种不限,检索日期为2000年1月1日至2022年12月31日。

1.2 纳入与排除标准

本研究纳入IVT药物治疗AIS的相关原始研究。排除综述、新闻报道、动物实验、会议摘要、重复发表以及与主题无关的文献。

1.3 文献筛选与数据收集

由两名研究人员独立筛选文献,如遇分歧则由第三名研究人员进行裁决。收集信息包括作者、标题、摘要、关键词、发文时间、发文机构、期刊名称及引用情况等。

1.4 研究方法

将下载后的全部文档保存为纯文本格式,并命名为“download_xxx.txt”,使用CiteSpace 6.1.R6软件进行分析。主要参数设置如下:时间切片(time slicing)为2000年1月至2022年12月,每片年数为1年,节点类型为单节点,阈值TOP N=50,其他参数为系统默认值。

2 结果

2.1 年度发文量

本研究初检获得相关文献6 971篇,根据纳入与排除标准,最终纳入文献1 810篇。IVT药物治疗AIS的文献整体呈增长趋势,2000—2012年发文量呈稳步增长趋势,2012年后出现波动,2021年再次增长,2022年达到高峰。结果见图1。

2.2 合作网络关系

2.2.1 发文作者

节点越大表示发文量越多,节点颜色由紫色到黄色代表发文年份由远及近(图2)。共有838位作者进行过相关研究,其中发文量最多的作者为Ahmed,中心度为0.02。发文量排名前10位的作者见表1。

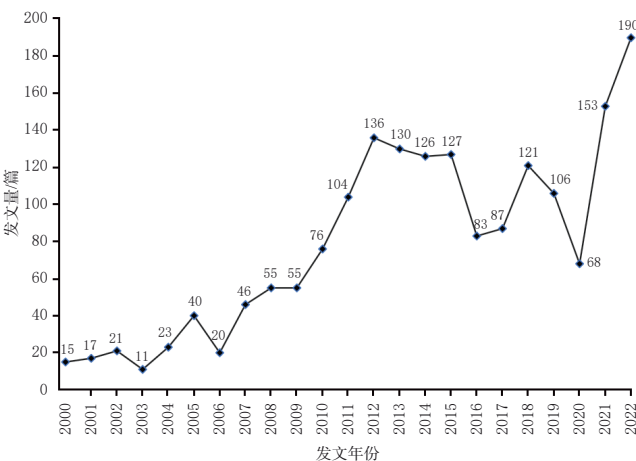


图1 2000—2022年IVT药物治疗AIS的发文量

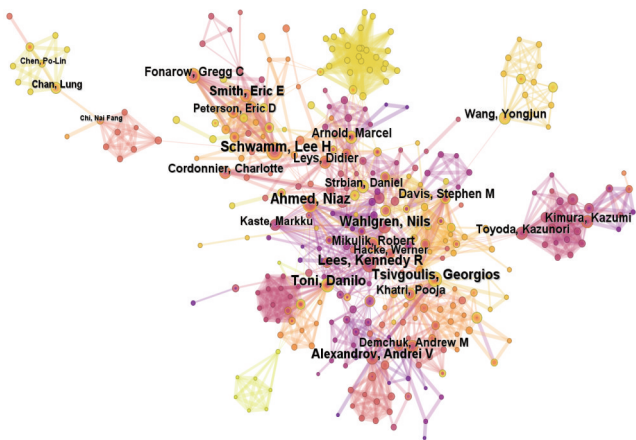


图2 作者合作的可视化图谱

表1 发文量排名前10位的作者

排序	作者	国家/地区	首次发文字年份	发文量/篇	中心度
1	Ahmed	瑞典	2008	32	0.02
2	Schwamm	美国	2010	30	0.06
3	Toni	意大利	2008	29	0.05
4	Lees	英国	2008	25	0.02
5	Tsivgoulis	希腊	2008	24	0.02
5	Wahlgren	瑞士	2008	24	0
6	Smith	加拿大	2011	23	0
7	Alexandrov	美国	2006	21	0.02
8	Mikulik	捷克	2010	20	0.03
9	Arnold	瑞士	2006	20	0.02
10	Fonarow	美国	2011	20	0

2.2.2 发文国家/地区

节点外围出现紫色圆圈,表示中心度>0.1,中心度较强,与其他国家/地区合作更密切(图3)。共有70个国家/地区参与相关研究,其中发文量排名前3位的国家/地区分别为美国(556篇)、中国(339篇)和德国(201篇);中心度排名前3位的国家分别为瑞典(0.20)、加拿大(0.14)和意大利(0.10)(表2),我国的中心度较低(0)。这表明国外开始相关研究的时间较早,且具有显著的团体合作趋势,对整个研究领域的影响力较大,而我国仍需加强与其他国家的交流合作。

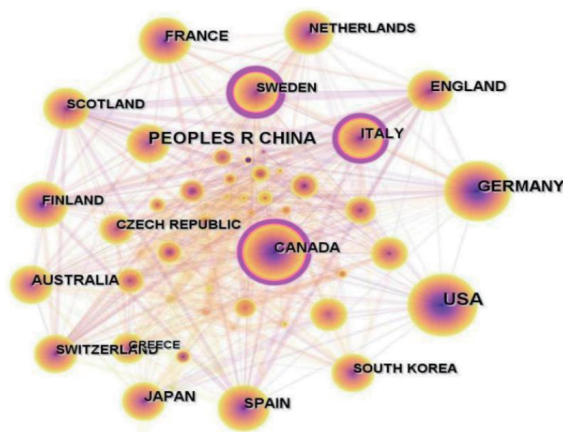


图3 国家/地区合作的可视化图谱

表2 发文量和中心度排名前10位的国家

排序	发文量排名			中心度排名		
	国家/地区	首次发文年份	发文量/篇	国家/地区	首次发文年份	中心度
1	美国	2000	556	瑞典	2004	0.20
2	中国	2002	339	加拿大	2000	0.14
3	德国	2000	201	意大利	2002	0.10
4	加拿大	2000	140	澳大利亚	2002	0.10
5	法国	2000	136	沙特阿拉伯	2014	0.07
6	意大利	2002	115	印度	2007	0.06
7	澳大利亚	2002	111	泰国	2006	0.06
8	西班牙	2001	107	匈牙利	2005	0.06
9	英国	2005	103	克罗地亚	2009	0.06
10	日本	2005	91	立陶宛	2014	0.06

2.2.3 研究机构

共有 598 个机构开展了相关研究,其中发文量排名前 3 位的机构分别是加拿大的卡尔加里大学(80 篇)、芬兰的赫尔辛基大学(61 篇)和中国的首都医科大学(56 篇);中心度排名前 3 位的机构分别为加拿大的卡尔加里大学(0.14)、芬兰的赫尔辛基大学(0.13)和日本的大阪大学(0.09)(表 3)。卡尔加里大学是发文量和中心度均为最高的机构,主要进行 IVT 药物联合或不联合手术治疗 AIS 的有效性和安全性研究,以及超声检查和影像学诊断在 IVT 药物治疗中的作用研究;赫尔辛基大学主要围绕 IVT 药物治疗时间与 AIS 复发以及发生出血性并发症风险之间的关系研究;首都医科大学主要涉及中年患

表3 发文量和中心度排名前10位的研究机构

排序	发文量排名				中心度排名			
	机构	国家/地区	首次发文年份	发文量/篇	机构	国家/地区	首次发文年份	中心度
1	Univ Calgary(卡尔加里大学)	加拿大	2004	80	Univ Calgary(卡尔加里大学)	加拿大	2004	0.14
2	Univ Helsinki(赫尔辛基大学)	芬兰	2001	61	Univ Helsinki(赫尔辛基大学)	芬兰	2001	0.13
3	Capital Med Univ(首都医科大学)	中国	2009	56	Natl Cerebral & Cardiovasc Ctr(大阪大学)	日本	2011	0.09
4	Univ Melbourne(墨尔本大学)	澳大利亚	2010	49	Univ Melbourne(墨尔本大学)	澳大利亚	2010	0.08
5	Karolinska Inst(卡罗林斯卡大学)	瑞典	2008	44	Stanford Univ(斯坦福大学)	美国	2000	0.08
6	Univ Glasgow(格拉斯哥大学)	苏格兰	2008	44	Univ Calif Los Angeles(加州大学洛杉矶分校)	美国	2005	0.07
7	Univ Calif Los Angeles(加州大学洛杉矶分校)	美国	2005	42	Michigan State Univ(密歇根州立大学)	美国	2011	0.07
8	Univ Cincinnati(辛辛那提大学)	美国	2001	35	Karolinska Inst(卡罗林斯卡大学)	瑞典	2008	0.06
9	Massachusetts Gen Hosp(哈佛大学麻省总医院)	美国	2010	33	Univ Sydney(悉尼大学)	澳大利亚	2008	0.06
10	Karolinska Univ Hosp(卡罗琳斯卡医学院)	瑞典	2010	33	Univ Roma La Sapienza(罗马大学)	意大利	2008	0.06

者 AIS 的治疗情况^[3]、不同血糖参数下 IVT 药物治疗的预后^[4-5]及 AIS 相关预测模型的研究^[6]。

2.3 研究热点

2.3.1 关键词共现分析

本研究共得到 683 个关键词(图 4),排除检索策略中的关键词后,检索频次排名前 3 位的关键词分别为组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator)、急性缺血性卒中(acute ischemic stroke)、阿替普酶(alteplase),这代表了 IVT 药物治疗 AIS 的最关键药物类别以及最重要的药物。各关键词的中心度均小于 0.1,无较大差异,表明各关键词之间的联系较平衡。排名前 30 位的关键词(表 4)中,#9 management(管理)、#13 care(护理)、#17 health care professional(专业健康护理)、#18 time(时间)代表 AIS 的早期治疗策略需要有专业医务人员及时发现并开展,也是目前 IVT 治疗成功的重要前提;#6 trial(试验)、#12 risk(风险)、#20 mortality(死亡率)、#21 safety(安全性)、#25 risk factor(风险因素)和 #29 safe implementation(安全实施)代表目前 IVT 治疗的研究方向主要聚焦于溶栓药物的对照试验,重点关注其安全性;其余关键词基本以 AIS 致病和 IVT 治疗的机制为核心,大致分为溶栓治疗、联合手术治疗、出血,这与目前 AIS 治疗的主流手段以及机制一致。

2.3.2 关键词聚类分析

根据对数似然比(log likelihood ratio, LLR)算法共获得 10 个聚类,按照关键词数量依次排序为:#0 transcranial Doppler(经颅多普勒)、#1 thrombolytic therapy(溶栓治疗)、#2 intravenous thrombolysis(静脉溶栓)、#3 recombinant tissue plasminogen activator(重组组织型纤溶酶原激活物)、#4 pooled analysis(合并分析)、#5 hemorrhagic transformation(出血性转化)、#6 mechanical thrombectomy(机械血栓切除术)、#7 acute stroke therapy(急性脑卒中治疗)、#8 early neurological deterioration(早期神经系统恶化)、#9 meta analysis(Meta 分析)(图 5)。聚类结果中聚类模块和轮廓分析显示,Modularity 值为 0.369 1(>0.3),Silhouette 均值为 0.705 2(>0.5),证明聚类合理^[7]。



图4 关键词共现的可视化图谱

聚类词#1、#2、#3归类为IVT治疗AIS的手段，#0、#6和#7归类为AIS的新治疗手段探索，#5和#8归类为治疗后不良反应，#4和#9归类为相关领域的研究方法。除聚类词#2、#6的研究中位年份分别集中于2005、2016年外，其余聚类词的研究中位年份为2011—2012年。目前，IVT药物仍为AIS的主要治疗手段，从聚类词#0、#5可知，IVT药物治疗的研究重点不仅关注疗效，同时还关注预后情况。相关研究从早期探索阿替普酶在最佳治疗时间的安全性^[8]，到近期替奈普酶对比阿替普酶治疗AIS的安全性和有效性^[9]，表明IVT药物在AIS的治疗进展中仍受到关注，同时也是聚类词#4和#9提到的目前的研究方向。本研究以研究中位年份距今较近的聚类词#5 hemorrhagic transformation(出血性转化)为代表，基于LLR算法整合“blood-brain barrier”(血脑屏障)、“cerebral ischemia”(脑缺血)、“NIHSS score”(NIHSS评分)等关键词，切合IVT药物治疗AIS不良反应的相关研究热点：出血性转化是IVT药物治疗AIS最常见的严重不良反应，目前的证据表明，IVT药物导致的出血性转化可能与内皮细胞损伤、氧化应激及炎症反应有关^[10]，同时血脑屏障的破坏是AIS患者发生出血性转化的病理基础^[11]。早期预测出血性转化风险对于改善患者预后非常重要，如Huang等^[12]通过美国国立卫生研究院卒中量

表评分结合患者血糖等信息构建预测模型，结果显示，早期预测出血性转化的风险，可改善高危人群预后。通过对#5 hemorrhagic transformation(出血性转化)的归类分析，推测目前研究者对于IVT药物的不良反应关注度较高。

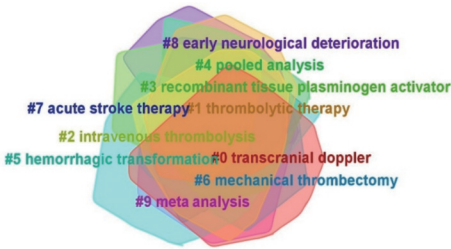


图5 关键词聚类的可视化图谱

2.3.3 关键词突现分析

关键词突现分析可反映部分关键词在某段时间内的活跃程度，可进一步推测不同时间段的研究热点和趋势。本研究设置 γ 值为1.0，关键词最小持续时长为5年，其他参数为默认值，得到引用强度排名前30位的突现关键词(表5)。关键词突现分析结果显示，IVT药物治疗AIS的研究主要围绕溶栓治疗，如通过经颅多普勒^[13]、计算机断层扫描^[14]等手段分析栓塞部位、严重程度等，进而评估患者疾病进展情况以选择最佳治疗方式，包括血管成形术或IVT药物治疗等。2000—2013年的相关研究为从影像学角度对疾病进行分析：2000—2012年的关键词主要为血管造影术，2001—2009年为计算机断层扫描，2001—2012年为经颅多普勒，2002—2011年为磁共振成像，2007—2013年为脑出血影像分级，通过细化脑出血原因，为临床提供更好的治疗方案。在IVT治疗药物发展进程上，2000—2005年研究的主要关键词为纤溶酶原激活物，2002—2010年为尿激酶，2004—2011年为组织型纤溶酶原激活物，2017—2022年为阿替普酶，表明溶栓药物的选择是相关研究的热点。

3 讨论

3.1 IVT药物治疗AIS的研究进展与前沿

目前，以阿替普酶为代表的第二代IvPA为美国FDA^[15]和《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》^[16]唯一I类推荐用于治疗AIS的IVT药物。替奈普酶为第二代

表4 关键词频数排名前30位的关键词

排序	频次	首次发文年份	关键词	排序	频次	首次发文年份	关键词	排序	频次	首次发文年份	关键词
1	830	2000	tissue plasminogen activator(组织型纤溶酶原激活物)	11	172	2002	association(相关性)	21	98	2006	safety(安全性)
2	771	2000	acute ischemic stroke(急性缺血性卒中)	12	147	2006	risk(风险)	22	96	2000	plasminogen activator(纤溶酶原激活物)
3	520	2000	alteplase(阿替普酶)	13	139	2000	care(护理)	23	93	2002	hemorrhagic transformation(出血性转化)
4	425	2000	therapy(疗法)	14	128	2001	intracerebral hemorrhage(脑出血)	24	92	2008	pooled analysis(汇总分析)
5	307	2001	ischemic stroke(缺血性卒中)	15	127	2002	acute stroke(急性卒中)	25	90	2008	risk factor(风险因素)
6	231	2000	trial(试验)	15	127	2000	ECA(颈外动脉)	25	90	2007	predictor(预测因子)
7	225	2007	outcome(结果、结局)	17	110	2000	health care professional(专业健康护理)	27	82	2013	thrombectomy(血栓切除术)
8	201	2008	guideline(指南)	18	106	2002	time(时间)	28	76	2010	endovascular treatment(血管内治疗)
9	200	2002	management(管理)	19	102	2007	mechanical thrombectomy(机械血栓切除术)	29	75	2010	safe implementation(安全实施)
10	195	2002	recanalization(再通)	20	101	2000	mortality(死亡率)	30	71	2008	early management(早期管理)

表5 爆发次数最强的30个关键词

关键词	强度	开始年份	结束年份
thrombolytic therapy(溶栓治疗)	11.70	2000	2006
ECA(颈外动脉)	7.75	2000	2011
middle cerebral artery(大脑中动脉)	5.68	2000	2011
embolic stroke(栓塞性中风)	4.34	2000	2007
cooperative acute stroke(合作性急性脑卒中)	4.14	2000	2007
acute myocardial infarction(急性心肌梗死)	8.34	2001	2006
occlusion(闭塞)	6.31	2001	2010
transcranial Doppler(经颅多普勒)	5.72	2001	2012
computed tomography(计算机断层扫描)	5.22	2001	2009
criteria(标准)	4.87	2001	2006
experience(经验)	9.70	2002	2012
prourokinase(尿激酶)	8.13	2002	2010
stroke-acute(中风-急性)	6.52	2002	2007
magnetic resonance imaging(磁共振成像)	4.74	2002	2011
intraarterial thrombolysis(动脉内溶栓)	13.36	2003	2014
therapy(治疗)	6.42	2003	2007
tPA(组织型纤溶酶原激活物)	8.66	2004	2011
fibrinolysis(纤维蛋白溶解)	6.51	2004	2011
basilar artery occlusion(基底动脉闭塞)	4.91	2004	2013
clinical practice(临床试验)	4.83	2006	2012
rt PA(阿替普酶)	4.18	2006	2010
Atlanta(亚特兰大)	8.98	2007	2011
aged 80 year(80岁)	4.37	2007	2011
ECASS II(脑出血影像分级)	4.21	2007	2013
acute stroke(急性中风)	14.2	2009	2013
pooled analysis(合并分析)	9.13	2010	2014
myocardial infarction(心肌梗死)	4.34	2012	2016
tissue plasminogen activator(组织型纤溶酶原激活物)	5.29	2014	2020
early management(早期管理)	12.59	2016	2022
health care professional(专业健康护理)	26.91	2017	2022

IvtPA改良后得来的第三代IvtPA,该药的使用较阿替普酶更加方便,只需单次静脉团注给药,且半衰期更长^[17]。因此,替奈普酶也逐渐成为目前的研究热点。Parsons等^[18]通过比较0.25 mg/kg替奈普酶与0.9 mg/kg阿替普酶的Ⅱb期临床研究,首次证实了替奈普酶的安全性,得到替奈普酶组患者的临床预后显著优于阿替普酶组患者。Tsivgoulis等^[19]通过倾向评分比较使用替奈普酶和阿替普酶 AIS 患者后发现,使用替奈普酶的患者3个月临床疗效更好,且未增加症状性颅内出血的发生风险。Ferguson等^[20]通过一项Ⅲ期研究证实了0.25 mg/kg替奈普酶的疗效不劣于标准治疗的阿替普酶。Wang等^[21]也在我国人群的研究中得出相同结论。《急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识》^[22]的出台也对促进替奈普酶的临床合理使用具有积极作用。

此外,IVT药物治疗AIS后伴随的神经系统恶化和出血性转化也是目前的研究前沿内容,如Pop等^[23]对IVT药物治疗的不良预后独立预测因子进行了探究;Floch等^[24]对IVT药物联合手术治疗后不良预后发生的风险进行了分析。目前,已有多项关于IVT药物治疗AIS的临床研究正在进行,提示创新IVT药物临床研究及其不良预后的探究是极具潜力的研究方向。

3.2 国内外研究趋势对比分析

本研究结果显示,IVT药物治疗AIS的相关研究整体上以小型团队为主,大型团队多进行临床研究,国内外机构间联系不密切。与我国相比,国外机构之间合作性更好。我国主要为以Wang和Zhao为代表的团体进行研究,研究趋势同国外学者基本一致,但更倾向于IVT药物治疗AIS的疗效和安全性。如Xiong等^[25]研究结果表明,AIS发作3 h内给予IVT药物治疗对于年龄小于80岁、轻度中风且无糖尿病患者是安全有效的。国外则倾向于比较单纯IVT药物治疗与药物联合手术等治疗的安全性、有效性,以探索最佳治疗方案。我国研究者未来可更加关注IVT药物联合手术等治疗方案在我国人群中的研究,同时加强与国外学者的交流合作。

4 结语

当前关于IVT药物治疗AIS的研究热点和前沿主要为第三代IvtPA,新型IVT药物的探索及其有效性、安全性是未来的研究热点。国内外对于IvtPA的关注度呈持续增长趋势。近两年,我国关于IVT药物治疗AIS的发文量位居全球第一,但中心度不高,提示我国学者和研究团队应加强与其他国家的合作交流,开展多中心的临床研究。本研究的不足为仅选取了WOS核心合集数据库中的文献,可能会有部分未收录的文献未被纳入分析,同时由于2023年的文献数据不全,故未纳入本研究。未来还需纳入更全面的数据以验证上述结论。

参考文献

[1] 孔维麟,杨清武. 急性缺血性卒中溶栓药物的研究进展[J]. 中国药房,2023,34(4):497-501.
KONG W L, YANG Q W. Research progress of thrombolytic drugs for acute ischemic stroke[J]. China Pharm, 2023, 34(4):497-501.

[2] 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.

[3] WANG H Y, GU H Q, ZHOU Q, et al. Thrombolysis, time-to-treatment and in-hospital outcomes among young adults with ischaemic stroke in China: findings from a nationwide registry study in China[J]. BMJ Open, 2022, 12(6):e055055.

[4] ZHAO F F, WANG R L, HUANG Y Y, et al. Elevated plasma syndecan-1 as glycocalyx injury marker predicts unfavorable outcomes after rt-PA intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 949290.

[5] LI G S, WANG C Y, WANG S, et al. Clinical significance of stress hyperglycemic ratio and glycemic gap in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17: 1841-1849.

[6] LI Y F, GAO H F, ZHANG D S, et al. Clinical prediction

model for screening acute ischemic stroke patients with more than 10 cerebral microbleeds[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:833952.

- [7] 段蓉, 李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(1):116-122.

DUAN R, LI Z X. Bibliometric analysis of status quo and hot spots of domestic and foreign pharmacovigilance research[J]. *China Pharm*, 2022, 33(1):116-122.

- [8] WAHLGREN N, AHMED N, DÁVALOS A, et al. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study[J]. *Lancet*, 2008, 372(9646):1303-1309.

- [9] KVISTAD C E, NÆSS H, HELLEBERG B H, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part a): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6):511-519.

- [10] YAGHI S, WILLEY J Z, CUCCHIARA B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12):e343-e361.

- [11] YANG C J, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2):C135-C153.

- [12] HUANG P, YI X Y. Predictive role of admission serum glucose, baseline NIHSS score, and fibrinogen on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(20):9710-9720.

- [13] FINNSDÓTTIR H, SZEGEDI I, OLÁH L, et al. The applications of transcranial doppler in ischemic stroke[J]. *Ideggyogy Sz*, 2020, 73(11/12):367-378.

- [14] FERRARA A. Computed tomography in stroke diagnosis, assessment, and treatment[J]. *Radiol Technol*, 2020, 91(5):447CT-462CT.

- [15] ZHONG C S, BEHARRY J, SALAZAR D, et al. Routine use of tenecteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(3):1087-1090.

- [16] 楼敏, 丁晶, 张玉生, 等. 中国脑血管病临床管理指南: 第2版: 节选: 第2章 卒中组织化管理推荐意见[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(7):822-828.

LOU M, DING J, ZHANG Y S, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases: second edition: excerpt: chapter two stroke

organized management[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(7):822-828.

- [17] 董漪, 徐嘉文, 董强. 替奈普酶的溶栓“新时代”[J]. *现代实用医学*, 2023, 35(8):981-983.

DONG Y, XU J W, DONG Q. Thrombolytic “new era” of tenecteplase[J]. *Mod Pract Med*, 2023, 35(8):981-983.

- [18] 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.

- [19] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, CHRISTOGIANNIS C, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(3):349-357.

- [20] FERGUSON E, YADAV K. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *CJEM*, 2023, 25(2):121-122.

- [21] WANG Y J, LI S Y, PAN Y S, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10377):645-654.

- [22] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病专家组. 急性缺血性卒中替奈普酶静脉溶栓治疗中国专家共识[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(11):641-651.

Cerebrovascular Disease Group of Neurology Sub-Association of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on tenecteplase intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2022, 48(11):641-651.

- [23] POP R, FINITSIS S N, ARQUIZAN C, et al. Poor clinical outcome despite successful basilar occlusion recanalization in the early time window: incidence and predictors[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(5):415-421.

- [24] FLOCH A L, CLARENÇON F, ROUCHAUD A, et al. Influence of prior intravenous thrombolysis in patients treated with mechanical thrombectomy for M2 occlusions: insight from the endovascular treatment in ischemic stroke (ETIS) registry[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(e2):e289-e297.

- [25] XIONG Y Y, YAN R, GU H Q, et al. Intravenous thrombolysis in Chinese patients with mild acute ischemic stroke[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9):767.

(收稿日期:2023-12-13 修回日期:2024-04-28)

(编辑:陈 宏)