

替奈普酶在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的研究现状与进展

谭晓丽^{1,2} 范子胤² 谢根源^{1,2} 刘向阳² 欧阳繁²

(1. 吉首大学株洲临床学院, 湖南 吉首 416000; 2. 中南大学湘雅医学院附属株洲医院 株洲市中心医院心血管内科, 湖南 株洲 412000)

【摘要】 急性心肌梗死是一种常见且高发的心血管疾病, 是造成死亡、残疾以及严重危害国民健康的重要疾病之一。急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 是急性冠脉综合征里最严重的一种类型, 为致残致死的主要原因。急诊经皮冠状动脉介入治疗是急性心肌梗死最高效的再灌注方式, 但很难完全恢复冠状动脉血流, 微循环灌注仍不理想。替奈普酶是特异性极高的溶栓药物, 具有溶栓高效、血管再通率高和出血风险小的特点。近年, 关于冠状动脉内注射替奈普酶治疗 STEMI 的研究日益增多。现就替奈普酶在 STEMI 的研究现状和进展做一综述。

【关键词】 替奈普酶; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 溶栓治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.015

Current Research Status and Progress of Tenecteplase in Patients with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction

TAN Xiaoli^{1,2}, FAN Ziyin², XIE Genyuan^{1,2}, LIU Xiangyang², OUYANG Fan²

(1. Zhuzhou Clinical College, Jishou University, Jishou 416000, Hunan, China; 2. Department of Cardiology, Zhuzhou Central Hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Zhuzhou 412000, Hunan, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is a common and highly prevalent cardiovascular disease, which is one of the important diseases causing death, disability and serious harm to national health. Acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) is the most severe type of acute coronary syndrome and is the leading cause of death and disability. Emergency percutaneous coronary intervention is the most efficient reperfusion modality for patients with AMI, but it is difficult to completely restore coronary blood flow and microcirculatory perfusion remains suboptimal. Tenecteplase is an extremely high specificity thrombolytic drug characterised by high thrombolytic efficiency, high rate of revascularisation and low risk of bleeding. In recent years, there is an increasing amount of research on intracoronary injection of tenecteplase for STEMI. This article reviews the current research status and progress on tenecteplase in STEMI.

【Keywords】 Tenecteplase; Acute ST segment elevation myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Thrombolytic therapy

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 由冠状动脉不稳定斑块破裂触发血栓形成所致, 心电图特征为 ST 段抬高, 发病急骤、进展快^[1-4], 是全球范围内死亡率较高的重要原因^[5-6]。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是临床治疗 STEMI 的首选再灌注方法^[7], 它能迅速开通闭塞的冠状动脉, 恢复心肌的血液供应, 从而有效地缓解心肌缺血症状, 挽救患者的生命^[8-9]。然而, 在紧急 PCI 过程中, 若冠状动脉血流较慢或无复流, 可能会导致心肌灌注不足, 增高病死率并影响治疗效果^[10-11]。现代溶栓治疗采用替奈普酶 (tenecteplase, TNK), 主要用于治疗急性心

肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI), 在临床实践中取得了显著的治疗效果。因此, 本研究旨在结合既往研究成果, 对 TNK 在 STEMI 患者中研究的现状与进展做一综述, 为未来 TNK 在 STEMI 患者中的研究提供指导和方向。

1 TNK 药理机制

TNK 是中国自主研发的一种纤维蛋白特异性极高的新型溶栓药物, 是组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 的突变体, 保留了 t-PA 的溶栓能力, 只在 3 个特定位点改变了 6 个氨基酸, 从而延长半衰期, 增强了特异性和抗纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 的能

力^[12-14]。其中 103 位点的苏氨酸被天冬酰胺取代,使得半衰期 >20 min,可实现 5~10 s 单次静脉推注,使得溶栓过程更快、更方便。117 位点的谷氨酰胺取代天冬酰胺,特异性增强 10~14 倍,纤维蛋白原消耗极低,安全性大幅提升。另外,在 296~299 位点,原有的赖氨酸、组氨酸和 2 个精氨酸被 4 个丙氨酸所替代,使其抗 PAI-1 的能力增强 80 倍,从而增强其溶栓活性和疗效^[15-16]。

2 TNK 实验研究

2.1 安全性

TNK 作为一种新的溶栓药物,在体外试验和动物实验中显示出较高的纤维蛋白特异性和对 PAI-1 的抵抗作用。如与目前应用的溶栓药物如阿替普酶和瑞替普酶相比,TNK 能更少地活化全身的纤维蛋白原,从而降低出血的发生率。Benedict 等^[17]使用兔子进行的研究结果也表明,由于 TNK 不具有使血小板聚集的作用,因此能保持血管的持续再通,同时降低出血风险。

2.2 有效性

在早期的体外和动物研究中,TNK 显示出比重组组织型纤溶酶原激活物 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 更具优势的溶栓效果和治疗潜力。在急性动脉血栓的兔子模型中,Thomas 等^[18]比较了 TNK 和 rt-PA 的溶栓效力,相等剂量的 TNK 和 rt-PA 分别以一次性注射和静脉滴注的方式给药,结果观察到血栓的溶解呈剂量依赖性。以毫克每千克体重为基础,TNK 相较于 rt-PA 表现出更强的活性(约增强 20 倍)。在另一项研究中,Keyt 等^[19]给予相同剂量的 TNK 和 rt-PA 后发现,二者的初始溶栓速率分别为 1.5% 和 0.5%。这表明 rt-PA 溶解 50% 的血栓所需的时间几乎是 TNK 的 3 倍。Benedict 等^[17]在一个颈动脉栓塞的兔子模型中比较了 TNK 和 rt-PA 的溶栓特性。在兔子体内分别单次静脉推注 TNK (1.5 mg/kg) 和静脉滴注 rt-PA (9 mg/kg),结果发现 TNK 组的平均再通持续时间长于 rt-PA 组[(77±9) min vs (51±18) min, $P < 0.025$],且 TNK 组的再灌注时间要比 rt-PA 组短[(11±2) min vs (23±7) min, $P < 0.020$]。Collen 等^[20]在狗的动静脉复合血栓模型中比较了 TNK 和 rt-PA 两种药物在静脉滴注给药 60 min 后的溶栓效果。结果发现,TNK 的溶栓效力(毫克每千克体重给药化合物的溶栓百分比)比 rt-PA 大 3 倍($P = 0.025$)。这表明,TNK 在最低实验剂量(0.125 mg/kg)时具有比 rt-PA 更强的溶栓效力。总的来说,这些研究

表明,与 rt-PA 相比,TNK 的溶栓效力更高、溶栓速度更快,具有良好的安全性和有效性。

3 TNK 临床研究

3.1 静脉给药

静脉溶栓治疗具有快速、简便、经济、安全、易操作等优点,是目前应用最广泛的溶栓治疗方法,其安全性和可行性已被充分证实。

ASSENT-1 试验^[21]入组 3 235 例患者,其中 30 mg 和 40 mg TNK 组的颅内出血发生率分别为 0.94% (16/1 705) 和 0.62% (9/1 457)。然而,50 mg TNK 组在试验开始不久就因为颅内出血发生率增高而被中止。30 mg 和 40 mg TNK 组 30 d 死亡率分别为 6.9% 和 6.0%,心肌梗死再梗率分别为 8.2% 和 5.9%。结果表明单次注射 30~50 mg TNK 的总体安全性与其他大型试验中观察到的 rt-PA 加速静脉溶栓治疗的安全性相当。ASSENT-2 试验^[22]是一项国际多中心、双盲、随机对照的临床试验,结果显示使用 TNK 溶栓患者,其严重出血发生率显著低于使用阿替普酶患者(4.7% vs 5.9%, $P = 0.000 2$);非颅内出血并需输血的发生率也较低。这些结果证实 TNK 溶栓疗效优于阿替普酶,且 TNK 可单次静脉注射,使心肌梗死静脉溶栓治疗更快进行。ASSENT-3 试验^[23]显示与 ASSENT-2 试验相比,该试验中的大出血发生率更低(2.2% vs 4.7%),输血需求更少(2.3% vs 4.3%),证实 TNK 与依诺肝素或阿昔单抗合用,可显著降低 AMI 出血性并发症的发生率。TNK IV 期临床研究^[24]证实 TNK 组主要研究终点事件(即纤溶治疗后 30 d 内发生主要不良心脑血管事件)发生率较阿替普酶组发生率更低,表明其在中国的应用有助于改善 STEMI 患者的治疗。相关研究汇总见表 1。

以上研究表明,STEMI 患者应用 TNK 溶栓治疗,并未增加出血性并发症及主要不良心脑血管事件发生率。这进一步证实了 TNK 的安全性和可行性,为临床应用提供了有力的支持。

3.2 冠状动脉内给药

近年来,冠状动脉内给药联合 PCI 已被证实为一种有效的治疗策略,可显著改善高血栓负荷的 AMI 患者发生慢血流及无复流现象^[25-26]。冠状动脉内溶栓治疗是通过微导管将溶栓药物直接输送到冠状动脉内,以实现血栓或血栓附近的直接作用。因其使用剂量较小,直接作用于靶血管,局部药物浓度相对较高,出血风险较低,血管再通率较高,受到广泛的关注和认可^[27]。

表 1 TNK 静脉给药的临床研究

年份及参考文献	患者人数	患者类型	药物用法用量	临床疗效
1999 年 ^[21]	总数 3 235 例 TNK: 1 705 例(30 mg) 1 457 例(40 mg) 73 例(50 mg)	年龄 ≥ 18 岁,缺血性胸部不适 ≥ 30 min,发病时间 < 12 h 的 STEMI 患者	分别接受 30、40、50 mg 的 TNK 静脉溶栓治疗	单次注射 30 ~ 50 mg TNK 的总体安全性与其他大型试验中观察到的 rt-PA 加速静脉溶栓治疗的安全性相当
1999 年 ^[22]	总数 16 949 例 TNK:8 461 例 阿替普酶:8 488 例	年满 18 岁,发病时间 < 6 h 的 AMI 患者	快速输注阿替普酶(≥ 100 mg)或单次推注 TNK(剂量根据体重而定,给药时间为 5 ~ 10 s):体重 < 60.0 kg 为 30 mg,体重为 60.0 ~ 69.9 kg 为 35 mg,体重 70.0 ~ 79.9 kg 为 40 mg,体重 80.0 ~ 89.9 kg 为 45 mg,体重 ≥ 90.0 kg 为 50 mg	TNK 溶栓疗效优于阿替普酶,且 TNK 可单次静脉注射,使心肌梗死溶栓治疗更快进行
2001 年 ^[23]	总数 6 095 例 全剂量 TNK + 依诺肝素: 2 040 例; 半剂量 TNK + 低剂量普通肝素 + 12 h 阿昔单抗: 2 017 例; 全剂量 TNK + 48 h 体重调整普通肝素:2 038 例	发病时间 < 6 h 的 AMI 患者	基于体重,TNK 在 5 s 内给药:体重 < 60 kg 用 30 mg,60 ~ < 70 kg 为 35 mg,70 ~ < 80 kg 为 40 mg,80 ~ < 90 kg 为 45 mg,≥ 90 kg 为 50 mg。与阿昔单抗联用则剂量减半。对未分化肝素治疗者,初始 60 U/kg(≤ 4 000 U),维持 12 U/(kg·h)(≤ 1 000 U/h),持续 48 h	TNK 与依诺肝素或阿昔单抗合用,可显著降低 AMI 出血性并发症的发生率
2017 年 ^[24]	总数 6 200 例 TNK:3 100 例 阿替普酶:3 100 例	符合条件的急性 STEMI 患者	16 mg TNK,8 mg 阿替普酶	TNK 组主要不良心脑血管事件发生率较阿替普酶组更低

Abbas 等^[28]的研究表明,对于首次尝试再通失败的慢性完全闭塞患者,可考虑接受体重调整剂量的 TNK(0.5 mg/h,共 8 h)治疗方案。该研究结果证明,对于慢性完全闭塞患者 PCI 术中冠状动脉内注射纤维蛋白特异性溶栓药物治疗可能是一种有价值和安全的选择。同时,Kelly 等^[29]的研究对 PCI 术中冠状动脉内血栓并发症患者(造影可见血栓、无复流、远端栓塞)进行了观察,发现此类患者可通过冠状动脉内推注给药的方式进行治疗。在给药时,应采用小剂量(5 mg)的方式,如造影显示血栓或冠状动脉血流无改善,则间隔 5 min 后重复给药,合计最大给药剂量为 25 mg。该研究结果证实在复杂 PCI 术中并发血栓后冠状动脉内应用 TNK 是安全的,甚至可能提高 PCI 的成功率。So 等^[30]则对高危 STEMI 患者进行了研究,发现给予 TNK 全剂量,尽管 PCI 术后心外膜血流有所改善,但 TNK 促进的 PCI 在 ST 段分辨率上与单独使用 TNK 相比并无差异。该研究结果说明需进一步研究来澄清这些发现。Gallagher 等^[31]对经初次 PCI 失败的 STEMI 患者进行了研究,结果发现,在初次 PCI 取栓失败后,向冠状动脉内注射 TNK 40 mg,同时静脉滴注阿昔单抗 12 h,在冠状动脉内 TNK 推注后 18 h 进行冠状动脉造影,显示血栓明显溶解,异位大动脉心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction,TIMI)

血流分级为 3 级,无潜在冠状动脉狭窄,这为冠状动脉内溶栓治疗提供了新的选择。Boscarelli 等^[32]的研究则针对高血栓负荷患者(TIMI 血栓分级为 4 ~ 5),发现在 4 ~ 5 min 推注完 TNK(用药剂量为总剂量的 1/3)的静脉溶栓方案,可改善 TIMI 血栓负荷,改善 TIMI 血流。该研究结果证明,对于血栓负荷大且手动抽吸失败的 STEMI 患者,低剂量冠状动脉内溶栓治疗是安全的,可减少血栓负荷,从而改善心外膜血流和心肌再灌注。Jayagopal 等^[33]也对高血栓负荷患者进行了研究,发现静脉给药量的 1/5 为冠状动脉内给药,静脉给药量的 4/5 为静脉给药,并维持活化部分凝血活酶时间为正常值上限的 1.5 ~ 2.0 倍(持续输注肝素 24 h)的治疗方案,可有效改善患者的 TIMI 血流、心肌再灌注水平,同时可提高 ST 段回落率。该研究结果证明,对于高血栓负荷的年轻患者,冠状动脉内溶栓治疗是一种很好的选择,并消除了这些患者对支架植入术的需要。Morales-Ponce 等^[15]的研究表明,对行 PCI 的 STEMI 患者,用 20 mL 生理盐水稀释研究药物(TNK 或阿昔单抗),TNK 组冠状动脉内注射 1/5 常规剂量(3 min)的治疗方案与阿昔单抗组[剂量为 0.25 mg/kg,静脉滴注速度为 0.125 μg/(kg·min),持续 12 h]相比,冠状动脉内注射 TNK 并未减少梗死面积,且心肌再灌注参数较差,有亚急性支架内血栓形成的趋势。Gibson

等^[25]对直接 PCI 患者进行了研究,发现支架植入前后冠状动脉内注射 4 mg TNK 的治疗方案,与冠状动脉内安慰剂比较,尽管冠状动脉内 TNK 给药并未改善狭窄百分比,但血栓负荷有减少的趋势,充血(远端栓塞

的标志)较少。这项初步研究表明,与安慰剂(生理盐水)相比,低剂量冠状动脉内注射 TNK 作为 PCI 辅助治疗 STEMI 是可行和安全的,但 TNK 在 PCI 中的作用仍需进一步研究来明确。相关研究汇总见表 2。

表 2 TNK 冠状动脉内给药的临床研究

年份和参考文献	患者人数	患者类型	药物用法用量	临床疗效
2005 年 ^[28]	总数 85 例 TNK:24 例 阿替普酶:61 例	首次尝试再通失败的慢性完全闭塞患者	患者接受阿替普酶(2~5 mg/h)或 TNK(0.5 mg/h),共持续 8 h	手术成功率为 54%,慢性完全闭塞患者 PCI 术中冠状动脉内注射纤维蛋白特异性溶栓药物可能是一种有价值和安全的选择
2005 年 ^[29]	总数 34 例	PCI 术中出现冠状动脉内血栓并发症(冠状动脉造影显示血栓、无复流、远端栓塞)	小剂量给药(5 mg),如冠状动脉造影显示血栓或血流无改善,则重复注射 5 mg,最大剂量为 25 mg	血栓溶解,91% 的患者 TIMI 血流改善;在复杂 PCI 术中并发血栓后冠状动脉内应用 TNK 是安全的,甚至可能提高 PCI 的成功率
2010 年 ^[30]	总数 170 例 TNK + PCI:86 例 单独 TNK:84 例	高危 STEMI 患者	TNK 全剂量	尽管冠状动脉内 TNK 给药并未改善狭窄百分比,但血栓负荷有减少的趋势,充血(远端栓塞的标志)较少
2012 年 ^[31]	总数 1 例	初次 PCI 失败的 STEMI	40 mg TNK	血栓溶解,TIMI 血流恢复
2014 年 ^[32]	总数 30 例	TIMI 血栓分级为 4~5 级	TNK 总剂量的 1/3 在 4~5 min 推注完	减少血栓负荷,从而改善心外膜血流和心肌再灌注
2018 年 ^[33]	总数 9 例	高血栓负荷	静脉给药量的 1/5 经冠状动脉内给药,剩下 4/5 经静脉给药,持续输注肝素 24 h,并维持活化部分凝血活酶时间为正常值上限的 1.5~2.0 倍	改善 TIMI 血流及心肌呈色分级,ST 段回落
2019 年 ^[15]	总数 76 例 TNK:38 例 阿替普酶:38 例	症状发作 <12 h 并行 PCI 的 STEMI 患者	20 mL 生理盐水溶解研究药物(TNK 或阿替普酶),冠状动脉内注射 1/5 常规剂量(3 min)	冠状动脉内注射 TNK 不能减少梗死面积,心肌再灌注参数较差,有亚急性支架内血栓形成的趋势
2020 年 ^[25]	总数 40 例 TNK:20 例 安慰剂:20 例	年龄 ≥18 岁,缺血性胸痛症状 ≥20 min 且发病时间 <6 h,计划行 PCI 的 STEMI 患者(TIMI 血流分级为 0~1 级)	支架植入前后冠状动脉内注射 4 mg TNK	冠状动脉内 TNK 显示出血栓负荷减少和充血(远端栓塞的标志物)减少的趋势,低剂量冠状动脉内注射 TNK 作为 PCI 辅助治疗 STEMI 是可行和安全的

结合以上研究可得出以下结论:与直接 PCI 相比,PCI 联合冠状动脉内 TNK 溶栓治疗能明显降低慢血流和无复流的发生率,有效改善患者的心肌灌注水平,从而显著改善患者的预后,进一步提高 PCI 的有效性和安全性。因此,在临床实践中可考虑在行 PCI 的同时,联合使用 TNK 以提高治疗效果,改善患者预后。然而,在使用 TNK 时需注意其可能带来的出血风险,并根据患者的具体情况制定个体化的治疗方案,最大程度地发挥治疗效果,同时降低出血风险。

4 小结

综上所述,STEMI 具有起病快、死亡率高、预后差等特点,严重影响人们的健康和生命质量。近年来,一种新型的 STEMI 治疗方法,即冠状动脉内注射 TNK 联合 PCI,已被证实能有效地增加冠状动脉的血液供

应,恢复心肌细胞灌注,改善微循环功能,从而减缓心肌损伤的进展,改善患者的心脏功能及预后。此外,冠状动脉内注射 TNK 并未显著增高出血性并发症和主要不良心脑血管事件的发生率,因此,冠状动脉内应用 TNK 可行且安全。然而,在使用 TNK 进行治疗的过程中,应注意药物的使用方法和剂量,以减少不良反应的发生。

参 考 文 献

[1] Damuji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144(2): e16-e35.

[2] Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.

[3] Wang H, Liu Z, Shao J, et al. Immune and inflammation in acute coronary

- syndrome; molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:4904217.
- [4] Han F, Yan B. Three novel ATG16L1 mutations in a patient with acute myocardial infarction and coronary artery ectasia: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4):e24497.
- [5] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2017, 389(10065):197-210.
- [6] Jang SJ, Yeo I, Feldman DN, et al. Associations between hospital length of stay, 30-day readmission, and costs in ST-segment-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: a nationwide readmissions database analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(11):e015503.
- [7] Liu Y, Zhang L, Yang Y. Tirofiban hydrochloride sodium chloride injection combined with cardiovascular intervention in the treatment of acute myocardial infarction [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2):54-58.
- [8] Amin M, Kella D, Killu AM, et al. Sudden cardiac arrest and ventricular arrhythmias following first type I myocardial infarction in the contemporary era [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(12):2869-2876.
- [9] Xu H, Yang Y, Wang C, et al. Association of hospital-level differences in care with outcomes among patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10):e2021677.
- [10] Sears CG, Poulsen AH, Eliot M, et al. Urine cadmium and acute myocardial infarction among never smokers in the Danish Diet, Cancer and Health cohort [J]. *Environ Int*, 2021, 150:106428.
- [11] Basuoni A, El-Naggar W, Mahdy M, et al. Effect of intracoronary tirofiban following aspiration thrombectomy on infarct size, in patients with large anterior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(3):255-259.
- [12] 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.
- [13] Tsigoulis G, Kargiotis O, de Marchis G, et al. Off-label use of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical appraisal of randomized and real-world evidence [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14:1756286421997368.
- [14] Thiebaut AM, Gauberti M, Ali C, et al. The role of plasminogen activators in stroke treatment: fibrinolysis and beyond [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(12):1121-1132.
- [15] Morales-Ponce FJ, Lozano-Cid FJ, Martinez-Romero P, et al. Intracoronary tenecteplase versus abciximab as adjunctive treatment during primary percutaneous coronary intervention in patients with anterior myocardial infarction [J]. *EuroIntervention*, 2019, 14(16):1668-1675.
- [16] Li Y, Cui R, Fan F, et al. The efficacy and safety of ischemic stroke therapies: an umbrella review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:924747.
- [17] Benedict CR, Refino CJ, Keyt BA, et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA [J]. *Circulation*, 1995, 92(10):3032-3040.
- [18] Thomas GR, Thibodeaux H, Errett CJ, et al. A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding [J]. *Stroke*, 1994, 25(10):2072-2078, discussion 2078-2079.
- [19] Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(9):3670-3674.
- [20] Collen D, Stassen JM, Yasuda T, et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog [J]. *Thromb Haemost*, 1994, 72(1):98-104.
- [21] van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators [J]. *Am Heart J*, 1999, 137(5):786-791.
- [22] van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, 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.
- [23] Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2001, 358(9282):605-613.
- [24] Wang HB, Ji P, Zhao XS, et al. Recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-IPA) versus alteplase (rt-PA) as fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction (China TNK STEMI): protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e016838.
- [25] Gibson CM, Kumar V, Gopalakrishnan L, et al. Feasibility and safety of low-dose intra-coronary tenecteplase during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (ICE T-TIMI 49) [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(4):485-490.
- [26] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第 2 版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2019, 11(1):40-65.
- [27] Wang K, Zhang J, Zhang N, et al. Combined primary PCI with multiple thrombus burden reduction therapy improved cardiac function in patients with acute anterior myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(1):27-36.
- [28] Abbas AE, Brewington SD, Dixon SR, et al. Intracoronary fibrin-specific thrombolytic infusion facilitates percutaneous recanalization of chronic total occlusion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(5):793-798.
- [29] Kelly RV, Crouch E, Krumnacher H, et al. Safety of adjunctive intracoronary thrombolytic therapy during complex percutaneous coronary intervention: initial experience with intracoronary tenecteplase [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66(3):327-332.
- [30] So DY, Ha AC, Davies RF, et al. ST segment resolution in patients with tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention versus tenecteplase alone: insights from the Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI) trial [J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26(1):e7-e12.
- [31] Gallagher S, Jain AK, Archbold RA. Intracoronary thrombolytic therapy: a treatment option for failed mechanical thrombectomy [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(5):835-837.
- [32] Boscarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed aspiration [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, 3(3):229-236.
- [33] Jayagopal PB, Sarjun Basha KM. Intracoronary tenecteplase in STEMI with massive thrombus [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(3):446-449.

收稿日期:2024-04-09