

基于网状Meta分析与成本-效用分析的缺血性卒中静脉溶栓方案综合评价^Δ

叶国超^{1*}, 刘 帅¹, 陈永邦², 孙 誉³, 唐柚青^{1#} (1. 暨南大学附属广东省第二人民医院急诊科, 广州 510317; 2. 广州医科大学附属第一医院药学部, 广州 510120; 3. 暨南大学附属广东省第二人民医院心脏重症科, 广州 510317)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)19-2589-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.18



摘要 目的 评价4种静脉溶栓药物[阿替普酶(rt-PA)、替奈普酶(TNK)、瑞替普酶(rPA)、重组人尿激酶原(rhPro-UK)]多剂量方案治疗缺血性卒中的有效性、安全性和经济性差异。**方法** 检索上述药物用于缺血性卒中静脉溶栓的随机对照试验(RCT),通过网状Meta分析(NMA)比较不同方案的疗效与安全性,并构建Markov模型、从中国卫生体系角度评价其经济性。**结果** 共纳入20项RCT,涉及10种方案。NMA显示,18 mg+18 mg rPA方案(18 mg rPA静脉推注2次)在优秀功能结局上优于TNK各剂量组(0.1、0.25、0.4 mg/kg)、rt-PA各剂量组(0.6、0.9 mg/kg)及35 mg rhPro-UK方案;0.25 mg/kg TNK方案优于0.6、0.9 mg/kg rt-PA方案。在良好功能结局方面,18 mg+18 mg rPA方案优于0.25、0.4 mg/kg TNK、0.6、0.9 mg/kg rt-PA及35 mg rhPro-UK方案;0.25 mg/kg TNK方案优于0.4 mg/kg TNK方案。18 mg+18 mg rPA方案的不良功能结局发生率最低。在避免极差功能结局方面,0.6 mg/kg rt-PA方案最佳,0.4 mg/kg TNK方案最差。在安全性方面,35 mg rhPro-UK方案的症状性颅内出血(sICH)发生率显著低于12 mg+12 mg rPA(12 mg rPA静脉推注2次)和0.4 mg/kg TNK方案;0.25 mg/kg TNK和0.6、0.9 mg/kg rt-PA方案的sICH发生率均显著低于0.4 mg/kg TNK方案,且0.6 mg/kg rt-PA方案优于0.9 mg/kg rt-PA方案。成本-效用分析结果显示,以2倍2025年全国人均国内生产总值为意愿支付阈值,18 mg+18 mg rPA方案最具经济性优势;敏感性分析结果证明基础分析结果稳健;两项情境分析中,该方案具有经济性的概率均为100%。**结论** 10种缺血性卒中静脉溶栓方案中,18 mg+18 mg rPA是兼备疗效与经济性的最优方案;35 mg rhPro-UK方案可能是高出血风险患者的优选。

关键词 缺血性卒中;静脉溶栓;阿替普酶;替奈普酶;瑞替普酶;重组人尿激酶原;网状Meta分析;药物经济学

Comprehensive evaluation of intravenous thrombolysis regimens for ischemic stroke based on network meta-analysis and cost-utility analysis

YE Guochao¹, LIU Shuai¹, CHEN Yongbang², SUN Yu³, TANG Youqing¹ (1. Dept. of Emergency, The Affiliated Guangdong Second Provincial General Hospital of Jinan University, Guangzhou 510317, China; 2. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; 3. Dept. of Cardiac Intensive Care Unit, The Affiliated Guangdong Second Provincial General Hospital of Jinan University, Guangzhou 510317, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the differences in efficacy, safety, and cost-effectiveness among multiple dosing regimens of four intravenous thrombolytic agents [alteplase (rt-PA), tenecteplase (TNK), reteplase (rPA), and recombinant human prourokinase (rhPro-UK)] in the treatment of ischemic stroke. **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) of the above agents for intravenous thrombolysis in ischemic stroke were searched. Network meta-analysis (NMA) was performed to compare the efficacy and safety of different regimens, and a Markov model was constructed to evaluate cost-effectiveness from the perspective of the Chinese healthcare system. **RESULTS** Twenty RCTs involving 10 regimens were included. NMA showed that the 18 mg+18 mg rPA regimen (two intravenous boluses of 18 mg rPA) was superior to all TNK regimens (0.1, 0.25, and 0.4 mg/kg), all rt-PA regimens (0.6 and 0.9 mg/kg), and the 35 mg rhPro-UK regimen in terms of excellent functional outcome; the 0.25 mg/kg TNK regimen was superior to the 0.6 and 0.9 mg/kg rt-PA regimens. In terms of good functional outcome, the 18 mg+18 mg rPA regimen was superior to the 0.25 and 0.4 mg/kg TNK regimens, the 0.6 and 0.9 mg/kg rt-PA regimens, and the 35 mg rhPro-UK regimen; the 0.25 mg/kg TNK regimen was superior to the 0.4 mg/kg TNK regimen. The 18 mg+18 mg rPA regimen had the lowest incidence of poor functional outcome. In terms of avoiding extremely poor functional outcomes, the 0.6 mg/kg rt-PA regimen was

the best, and the 0.4 mg/kg TNK regimen was the worst. In terms of safety, the incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) with the 35 mg rhPro-UK regimen was significantly lower than that with the 12 mg+12 mg rPA regimen (two intravenous boluses of 12 mg rPA) and the 0.4

^Δ 基金项目 广州市科技计划项目(No.2025A04J4688)

* 第一作者 主治医师。研究方向:脑血管病学、循证医学。

E-mail:412913570@qq.com

通信作者 主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:重症医学。

E-mail:2689760029@qq.com

mg/kg TNK regimen; the sICH incidences with the 0.25 mg/kg TNK regimen and the 0.6 and 0.9 mg/kg rt-PA regimens were significantly lower than that with the 0.4 mg/kg TNK regimen, and the 0.6 mg/kg rt-PA regimen was superior to the 0.9 mg/kg rt-PA regimen. Cost-utility analysis showed that, at a willingness-to-pay threshold of twice the 2025 national per capita gross domestic product, the 18 mg+18 mg rPA regimen had the greatest cost-effectiveness advantage; sensitivity analysis confirmed that the base-case results were robust; in both scenario analyses, the probability that this regimen was cost-effective was 100%. **CONCLUSIONS** Among the 10 intravenous thrombolysis regimens for ischemic stroke, the 18 mg+18 mg rPA regimen was the optimal regimen combining efficacy and cost-effectiveness; the 35 mg rhPro-UK regimen may be the preferred option for patients at high bleeding risk. **KEYWORDS** ischemic stroke; intravenous thrombolysis; alteplase; tenecteplase; reteplase; recombinant human prourokinase; network meta-analysis; pharmacoeconomics

缺血性卒中每年可造成数百万患者残疾甚至死亡,已成为全球性的严重公共卫生问题^[1]。仅2019年,我国因缺血性卒中治疗的人数就达433万^[2]。从2013年至2021年,我国40岁以上人群中,缺血性卒中的患病率从1.91%上升至2.30%^[3]。同时,缺血性卒中对社会造成了极大的经济负担,我国每年用于该疾病的费用高达400亿元人民币^[4]。目前,静脉溶栓治疗是缺血性卒中的主要治疗方案^[5]。《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024》推荐对缺血性卒中患者在发病4.5 h内使用阿替普酶(alteplase, rt-PA)、替奈普酶(tenecteplase, TNK)、瑞替普酶(reteplase, rPA)和重组人尿激酶原(recombinant human prourokinase, rhPro-UK)进行静脉溶栓治疗^[6]。现有研究虽对上述药物的疗效与安全性进行了探索^[7-13],但多为两两比较或单药剂量探索,缺乏多药多剂量方案的系统性整合比较及药物经济学评价。因此,本研究通过检索随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行网状Meta分析(network meta-analysis, NMA)以及成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA),评估不同静脉溶栓方案的疗效、安全性及经济性,旨在从中国卫生体系角度为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 有效性和安全性评价

1.1.1 文献检索策略

系统检索上述4种药物应用于缺血性卒中患者的RCT,中文检索词包括“静脉溶栓”“纤溶酶原激活剂”“瑞替普酶”“阿替普酶”“替奈普酶”“重组人尿激酶原”“急性缺血性卒中”“急性脑梗死”“急性脑梗塞”“卒中”“随机对照试验”;英文检索词包括“intravenous thrombolytic”“plasminogen activator”“alteplase”“tenecteplase”“reteplase”“recombinant human prourokinase”“acute ischemic stroke”“acute cerebral infarction”“stroke”“randomized controlled trial”。检索数据库包括PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据,检索时限为各数据库建库至2025年8月,同时检索相关国际会议文献。本研究已在国际前瞻性系统综述注册平台登记注册(注册号为CRD420251129883)。

1.1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)RCT;(2)诊断为缺血性

卒中且在发病4.5 h内接受静脉溶栓治疗;(3)试验组与对照组分别接受上述4种药物中的不同药物或不同剂量进行静脉溶栓;(4)报道了改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分结果及症状性颅内出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)发生率的文献。本研究的排除标准为:(1)重复发表的文献;(2)结果不完整或尚未有结果的文献;(3)使用上述4种药物以外的溶栓药物或联合用药,或采用其他给药方式的文献;(4)除静脉溶栓方案外联合了其他溶栓方案的文献。

1.1.3 数据提取与质量偏倚控制

根据PRISMA声明^[14],由两位研究者独立提取与评价纳入文献的相关数据,遇分歧与第三位研究者讨论解决。提取数据包括:(1)RCT与第一作者的名称;(2)文献发表年份;(3)受试者国籍;(4)干预措施及各组人数;(5)优秀功能结局(mRS评分为0~1分,下文简称为“mRS 0-1”);(6)良好功能结局(mRS评分为0~2分,下文简称为“mRS 0-2”);(7)不良功能结局(mRS评分为3~5分,下文简称为“mRS 3-5”);(8)极差功能结局(mRS评分为6分,下文简称为“mRS 6”);(9)sICH发生率。各疗效结局指标以该mRS等级患者占各组总人数的比例表示;sICH以发生例数占总人数的比例表示。采用Cochrane偏倚风险评估工具(2.0版)^[14]进行质量评价。

1.1.4 统计学方法

本研究采用R软件(4.2.3版)和gemtc包进行NMA。疗效结局(mRS 0-1、mRS 0-2、mRS 3-5、mRS 6)和安全性结局(sICH)以比值比(odds ratio, OR)作为效应量,并计算95%置信区间(confidence interval, CI)。异质性检验采用Cochrane Q 法及 I^2 检验,若 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ 则选用随机效应模型,否则采用固定效应模型,并以偏差信息准则(deviation information criterion, DIC)值辅助判断拟合优度。采用节点劈裂法进行局部不一致性检验($P<0.05$ 为显著不一致性),同时通过比较一致性与不一致性模型的DIC值进行全局不一致性检验($\Delta\text{DIC}>5$ 为显著不一致性)。逐一剔除证据权重较低的关键节点,观察累积排序曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)排序的稳定性,以评估结论的稳健性。

为评估证据权重极低的节点对网络估计的影响,本研究还进行了两项敏感性分析:(1)0.32 mg/kg TNK方

案仅有一项小样本研究($n=55$),本研究将其剔除后重新拟合模型,观察各结局的SUCRA排序变化;(2)0.1 mg/kg TNK方案在sICH发生率节点劈裂检验中存在显著不一致性,将其剔除后重新拟合模型,观察sICH发生率排序变化。

1.2 经济性评价

1.2.1 模型的构建

本研究通过TreeAge Pro 2022软件构建Markov模型进行经济性评估,模型包括复发、非显著性残疾(mRS 0-2)、显著性残疾(mRS 3-5)、死亡(mRS 6)4种状态(限于篇幅,Markov模型示意图请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图1)。以缺血性卒中发病平均年龄65岁^[15]及我国居民平均寿命79岁^[16]为依据,模型模拟时限设置为14年,循环周期为1年。本研究以质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)作为健康产出指标,对比各方案的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),参考《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》^[17],以2倍2025年人均国内生产总值(gross domestic product, GDP),即199 330元作为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值,用于评估各方案的经济性;年折现率为4.5%。

1.2.2 模型输入参数

各方案溶栓后的健康状态分布由NMA所得OR值与0.9 mg/kg rt-PA组[因其为标准溶栓剂量,且为纳入RCT中样本量最大($n=7\ 807$)的主要对照方案]溶栓后的健康状态分布概率换算获得。复发及复发后转归概率引自文献[18]。本研究基于我国卫生体系角度,仅纳入直接医疗成本(药品费、各阶段住院费、出院后康复护理费、卒中复发治疗费)进行分析。药品费源自药智网(<https://www.yaozh.com/>)的中标价格:TNK与rPA采用2026年均价, rhPro-UK与rt-PA因2026年数据未公布而采用2025年均价。其余费用引自文献[19—20]。mRS 0-2和mRS 3-5的效用值源于中国缺血性卒中患者多中心真实世界研究^[21]。其余参数引自相关文献,见表1~表4。

1.2.3 敏感性分析

单因素敏感性分析中,健康状态(mRS 0-2、mRS 3-5)的效用值上下限分别取对应极端等级的真实测量值(mRS 0、mRS 3为上限,mRS 2、mRS 5为下限),其余参数的变动范围设为基础值 $\pm 10\%$,结果以旋风图呈现。概率敏感性分析进行10 000次蒙特卡洛模拟,其中成本服从Gamma分布、效用值及不良反应发生率服从Beta分布,各方案溶栓后健康状态分布概率服从Dirichlet分布,结果以成本-效果可接受曲线呈现。各参数的参数范围和选取分布见表1~表4。

1.2.4 情境分析

为验证结论的稳健性,本研究开展了两项情境分析。情境分析一:鉴于纳入的RCT在药物、剂量和人群方面存在一定的临床异质性,故本研究采用随机效应模型NMA的效应值作为模型输入参数开展情境分析。情

表1 溶栓后健康状态分布参数

药物方案	状态	溶栓后健康状态分布概率	敏感性分析范围		参数分布	来源
			下限	上限		
0.9 mg/kg rt-PA	mRS 0-2	0.700	0.630	0.770	Dirichlet	[7—13, 22—33]
	mRS 3-5	0.220	0.198	0.242	Dirichlet	[7—13, 22—33]
	mRS 6	0.080	0.072	0.088	Dirichlet	[7—13, 22—33]
0.1 mg/kg TNK	mRS 0-2	0.610	0.549	0.671	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.280	0.252	0.308	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.110	0.099	0.121	Dirichlet	NMA
0.25 mg/kg TNK	mRS 0-2	0.710	0.639	0.781	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.210	0.189	0.231	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.080	0.072	0.088	Dirichlet	NMA
0.32 mg/kg TNK	mRS 0-2	0.670	0.603	0.737	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.220	0.198	0.242	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.110	0.099	0.121	Dirichlet	NMA
0.4 mg/kg TNK	mRS 0-2	0.660	0.594	0.726	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.230	0.207	0.253	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.110	0.099	0.121	Dirichlet	NMA
0.6 mg/kg rt-PA	mRS 0-2	0.690	0.621	0.759	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.240	0.216	0.264	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.070	0.063	0.077	Dirichlet	NMA
12 mg+12 mg rPA ^a	mRS 0-2	0.670	0.603	0.737	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.240	0.216	0.264	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.090	0.081	0.099	Dirichlet	NMA
18 mg+18 mg rPA ^b	mRS 0-2	0.770	0.693	0.847	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.140	0.126	0.154	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.090	0.081	0.099	Dirichlet	NMA
35 mg rhPro-UK	mRS 0-2	0.700	0.630	0.770	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.210	0.189	0.231	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.090	0.081	0.099	Dirichlet	NMA
50 mg rhPro-UK	mRS 0-2	0.650	0.585	0.715	Dirichlet	NMA
	mRS 3-5	0.270	0.243	0.297	Dirichlet	NMA
	mRS 6	0.080	0.072	0.088	Dirichlet	NMA

a: 12 mg rPA静脉推注2次;b: 18 mg rPA静脉推注2次。

表2 转移概率及其他概率参数

参数	基础值	敏感性分析范围		参数分布	来源
		下限	上限		
mRS 0-2到复发状态转移概率	0.103	0.093	0.113	Beta	[18]
mRS 3-5到复发状态转移概率	0.142	0.128	0.156	Beta	[18]
复发至mRS 0-2状态转移概率	0.395	0.356	0.435	Dirichlet	[18]
复发至mRS 3-5状态转移概率	0.395	0.356	0.435	Dirichlet	[18]
复发至死亡状态转移概率	0.210	0.189	0.231	Dirichlet	[18]
mRS 0-2至死亡状态转移概率	0.009	0.008	0.010	Beta	[18]
mRS 3-5至死亡状态转移概率	0.016	0.014	0.018	Beta	[18]
每生命年复发相对风险比	1.030	1.020	1.040	log-Normal	[18]
年折现率/%	4.500	0	5.000	—	[17]

表3 模型成本(元)

类别	状态/药物	基础值	敏感性分析范围		参数分布	来源
			下限	上限		
单次住院成本	mRS 0-2	12 221.92	9 777.54	14 666.30	Gamma	[19]
	mRS 3-5	16 687.69	13 350.15	20 025.23	Gamma	[19]
	mRS 6	13 517.65	10 814.12	16 221.18	Gamma	[20]
出院后康复护理费	mRS 0-2	8 976.51	7 181.21	10 771.81	Gamma	[20]
	mRS 3-5	13 796.00	11 036.80	16 555.20	Gamma	[20]
卒中复发治疗费	—	30 436.40	24 349.12	36 523.68	Gamma	[20]
溶栓药物每单位价格	TNK	175.92	140.74	211.10	Gamma	药智网
	rt-PA	78.05	62.44	93.66	Gamma	药智网
	rPA	73.84	59.07	88.61	Gamma	药智网
	rhPro-UK	101.60	81.28	121.92	Gamma	药智网

表4 模型效用值

状态	效用值	敏感性分析范围		参数分布	来源
		下限	上限		
mRS 0-2	0.860	0.679	0.983	Beta	[21]
mRS 3-5	0.340	0.058	0.566	Beta	[21]
mRS 6	0	—	—	Beta	[18]
复发	0.340	0.272	0.408	Beta	[18]

境分析二:基础模型假设mRS状态仅允许从良好向恶化方向转移,为检验该简化假设是否导致偏倚,本研究引入mRS 3-5向mRS 0-2的转移路径,并设置两个子情境——(1)子情境A(近期恢复情境),考虑到功能恢复窗口期主要集中在卒中后第1年^[34],此后恢复的可能性较低,故设定第1年的转移概率为2.9%、1年后为0^[35]。(2)子情境B(极限恢复情境),设定第1年内改善的转移率为25%,第2~5年的累计转移率为10.6%,参数均来自于OXVASC研究(一项基于英国牛津郡人群的卒中预后前瞻性队列研究)^[36],该研究的改善概率基于“mRS改善 ≥ 1 级”的定义展开,较本模型mRS 3-5向mRS 0-2改善的定义宽松,代表现有证据下最好的恢复情况,用以检验结论的边界稳健性。

2 结果

2.1 有效性和安全性评价结果

2.1.1 文献检索结果

本研究共检索得到6 774篇文章,经筛选后纳入20项RCT(限于篇幅,文献筛选流程请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图2),涉及10种静脉溶栓方案:0.1 mg/kg TNK、0.25 mg/kg TNK、0.32 mg/kg TNK、0.4 mg/kg TNK、0.6 mg/kg rt-PA、0.9 mg/kg rt-PA、12 mg+12 mg rPA、18 mg+18 mg rPA、35 mg rhPro-UK、50 mg rhPro-UK^[7-13,22-33,37]。纳入的20项RCT总体偏倚风险较低,多数研究为低风险,无高风险研究(限于篇幅,纳入文献的基线特征、偏倚风险总图和条形图请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附表1、附图3、附图4)。

2.1.2 有效性评价结果

在mRS 0-1结局(图1A)上,18 mg+18 mg rPA方案获得该结局的可能性最高,显著高于0.1 mg/kg TNK(OR=2.07, 95%CI为1.10~3.88)、0.25 mg/kg TNK(OR=1.44, 95%CI为1.12~1.84)、0.4 mg/kg TNK(OR=1.67, 95%CI为1.22~2.27)、0.6 mg/kg rt-PA(OR=1.76, 95%CI为1.34~2.30)、0.9 mg/kg rt-PA(OR=1.62, 95%CI为1.28~2.04)以及35 mg rhPro-UK(OR=1.44, 95%CI为1.07~1.93)方案。0.25 mg/kg TNK方案获得该结局的可能性显著高于0.6 mg/kg rt-PA方案(OR=1.23, 95%CI为1.04~1.45)和0.9 mg/kg rt-PA方案(OR=1.13, 95%CI为1.03~1.24)。

在mRS 0-2结局(图1B)上,与18 mg+18 mg rPA方案相比,0.25 mg/kg TNK(OR=0.75, 95%CI为0.56~0.99)、0.4 mg/kg TNK(OR=0.59, 95%CI为0.42~0.84)、

0.6 mg/kg rt-PA(OR=0.68, 95%CI为0.50~0.92)、0.9 mg/kg rt-PA(OR=0.70, 95%CI为0.53~0.91)以及35 mg rhPro-UK(OR=0.72, 95%CI为0.51~0.99)方案获得该结局的可能性更低。0.25 mg/kg TNK方案获得该结局的可能性显著高于0.4 mg/kg TNK方案(OR=1.27, 95%CI为1.01~1.61)。

在mRS 3-5结局(图1C)上,18 mg+18 mg rPA方案获得该结局的可能性最低,显著低于除50 mg rhPro-UK及12 mg+12 mg rPA外的7种方案。

在mRS 6结局(图1D)上,0.6 mg/kg rt-PA方案获得该结局的可能性最低(SUCRA=0.836),而0.4 mg/kg TNK方案获得该结局的可能性最高(SUCRA=0.263),但仅0.6 mg/kg rt-PA方案显著低于0.4 mg/kg TNK方案(OR=0.58, 95%CI为0.37~0.92)。

2.1.3 安全性评价结果

在安全性结局sICH(图1E)上,35 mg rhPro-UK方案的sICH发生率显著低于12 mg+12 mg rPA(OR=0.12, 95%CI为0.01~0.99)和0.4 mg/kg TNK(OR=0.18, 95%CI为0.06~0.48)方案。0.4 mg/kg TNK方案的sICH发生率显著高于0.25 mg/kg TNK(OR=2.36, 95%CI为1.33~4.28)、0.6 mg/kg rt-PA(OR=3.47, 95%CI为1.93~6.40)和0.9 mg/kg rt-PA(OR=2.52, 95%CI为1.50~4.35)方案。而相比0.9 mg/kg rt-PA方案,0.6 mg/kg rt-PA方案(OR=0.73, 95%CI为0.55~0.95)的sICH发生率更低。

2.1.4 NMA模型选择、一致性检验与敏感性分析结果

在模型选择方面,固定效应模型的DIC值均略低于随机效应模型(针对mRS 0-1、mRS 0-2、mRS 3-5、mRS 6及sICH 5个结局指标,分别为70.81 vs. 72.35、76.09 vs. 77.60、70.32 vs. 72.28、77.06 vs. 77.30、76.12 vs. 76.64),故选用固定效应模型。

全局一致性检验结果显示,各结局一致性模型的DIC值均低于不一致性模型(针对上述5个结局指标,分别为70.81 vs. 75.98、76.09 vs. 78.40、70.32 vs. 72.25、77.06 vs. 77.84、76.12 vs. 80.38),无证据反对一致性假设。在局部不一致性检验中,4个mRS结局的所有闭合环均无显著不一致性($P>0.05$);sICH结局中仅0.1 mg/kg TNK方案与0.9 mg/kg rt-PA方案的闭合环存在显著不一致性($P=0.0402$)。

NMA的敏感性分析结果显示:(1)剔除0.32 mg/kg TNK方案后,mRS 0-1、mRS 3-5、mRS 6及sICH结局的SUCRA排序均未发生实质性改变,mRS 0-2结局中仅排名居中或靠后的方案出现排序波动,排名靠前方案的排序保持稳定。(2)剔除0.1 mg/kg TNK方案后,sICH发生率前6名排序与剔除前完全一致。

2.2 经济性评价结果

2.2.1 基础分析结果

10种方案14年的治疗成本为47 167.33元(18 mg+18 mg rPA方案)~50 408.18元(50 mg rhPro-UK方案);

表5 10种方案的CUA结果

治疗方案	成本/元	临床获益QALY	ICER/(元/QALY)
18 mg+18 mg rPA	47 167.33	3.11	—
0.1 mg/kg TNK	47 658.25	2.85	-1 872.78
0.32 mg/kg TNK	47 841.83	2.91	-3 336.59
12 mg+12 mg rPA	47 910.97	2.95	-4 617.21
0.4 mg/kg TNK	48 440.47	2.89	-5 833.17
35 mg rhPro-UK	48 481.04	3.00	-11 652.48
0.25 mg/kg TNK	48 523.58	3.03	-17 824.76
0.9 mg/kg rt-PA	49 536.27	3.02	-25 695.15
0.6 mg/kg rt-PA	49 916.79	3.04	-40 910.85
50 mg rhPro-UK	50 408.18	2.94	-18 763.26

后mRS 6与mRS 3-5状态的分布概率、mRS 3-5状态效用值,以及mRS 3-5状态出院后康复护理费,而药品单价在各方案中均非首要驱动因素。各参数变动范围内,18 mg+18 mg rPA仍为最优方案。概率敏感性分析结果表明,当WTP阈值为199 330元/QALY时,18 mg+18 mg rPA方案具有经济性的概率为100%(图3)。

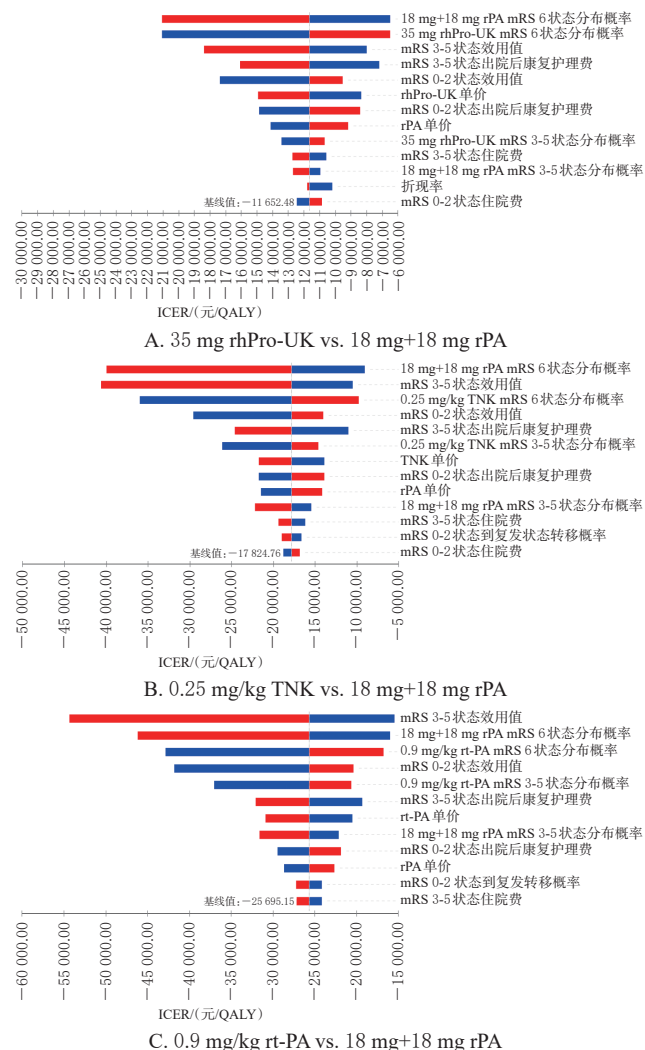


图2 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.3 情境分析结果

两项情境分析均支持基础分析的结论。情境分析一采用随机效应模型NMA参数后,18 mg+18 mg rPA仍为绝对优势方案,各方案经济性排序未变。情境分析二

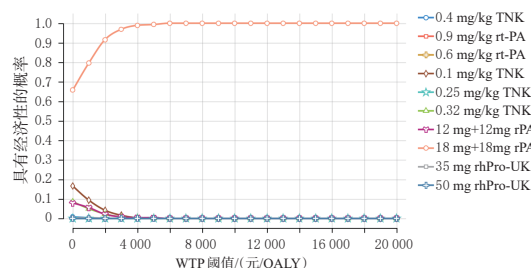


图3 成本-效果可接受曲线

引入mRS 3-5向mRS 0-2转移路径后,各方案QALY轻微增加、ICER排序不变,18 mg+18 mg rPA方案的经济性概率仍为100%(限于篇幅,不同情境下的成本-效果可接受曲线请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图5)。

3 讨论

静脉溶栓是缺血性卒中的有效治疗手段^[38],其疗效已被多项RCT验证。为遴选最佳静脉溶栓方案,本研究比较了10种治疗方案的疗效、安全性和经济性。NMA结果显示,18 mg+18 mg rPA方案在多个功能结局上表现最佳,35 mg rhPro-UK在预防sICH方面最优。CUA结果显示,当WTP阈值设定为2倍2025年我国人均GDP时,18 mg+18 mg rPA是针对缺血性卒中最具经济性的治疗方案。

在疗效方面,与既往发现^[14,39-40]一致,18 mg+18 mg rPA方案在mRS 0-1和mRS 0-2结局中的获益最大,其mRS 3-5的结局发生率亦最低,可作为缺血性卒中的首选方案。本研究还评估了不同剂量TNK的临床获益,结果发现0.25 mg/kg是TNK的最佳治疗剂量,其疗效与安全性仅次于18 mg+18 mg rPA方案,与先前的报道^[41-42]相符;在该剂量下,TNK溶栓的临床获益与出血风险达到均衡。

在安全性方面,既往研究发现35 mg rhPro-UK方案能有效地避免sICH的发生^[43],本研究亦证实了该结论,同时发现该方案在mRS 0-1和mRS 0-2结局上亦具有一定优势。在NMA中,35 mg rhPro-UK在sICH结局上的SUCRA排序始终位列第一,且在剔除证据薄弱的0.32 mg/kg TNK方案及0.1 mg/kg TNK方案后,其领先地位未变,结论稳健。因此,对于有脑出血风险的高危人群,35 mg rhPro-UK可能是优选方案。

在经济性方面,本研究结果与既往研究^[44]发现一致,即出院后康复护理费是影响经济性的重要因素。缺血性卒中患者出院后遗留功能障碍的比例达75%~80%,其中重度残疾占比超过40%^[45],导致患者出院后仍需承担额外的康复与长期护理费用。我国2025年卒中康复患者的平均经济负担约为6.3万元^[3],接近当年我国人均GDP的60%。井俊凯等^[18]发现,溶栓后的健康状态分布概率是影响经济性的关键因素。在本研究中,各方案溶栓后mRS 3-5状态的分布概率及mRS 3-5状态效用值均可显著影响经济性,这表明存活患者中长期处于残

疾状态所致的生活质量损失及其产生的康复护理费用,是驱动治疗方案具有经济性的关键因素,亦进一步揭示了出院后康复护理费对患者治疗负担的显著影响。此外,静脉溶栓的药物费用是经济性评价的必要输入因素。需要说明的是,由于rhPro-UK与rt-PA的2026年中标价尚未公布,本研究暂用2025年价格进行分析。为评估该数据时滞的影响,本研究将rhPro-UK与rt-PA的药品费用降至0元进行极端测试,结果显示,18 mg+18 mg rPA仍是最具经济性的方案。在经济性判断上,WHO将成本低于1倍人均GDP的干预措施视为极具经济性^[17]。本研究中,即便WTP阈值下调至4 000元(约为2025年全国人均GDP最低省份甘肃省水平的7%),18 mg+18 mg rPA方案具有经济性的概率仍为100%,具备在全国范围内推广应用的卫生经济学基础。此外,本研究的两项情境分析均进一步验证了结论的稳健性。

本研究存在一定的局限性:首先,NMA未对纳入RCT的人群基线特征进行校正,可能存在偏倚;同时,药物经济学模型所使用的成本与转移概率源于西方人群研究,外推至中国人群也会存在偏倚。其次,sICH是静脉溶栓安全性的核心指标,但经济性分析未纳入其发生后的处置成本,这可能影响ICER的估算精度。此外,在sICH结局的局部不一致性检验中,“0.1 mg/kg TNK vs. 0.9 mg/kg rt-PA”的直接与间接证据冲突,解读时须谨慎。

综上所述,本研究通过NMA与CUA比较了10种静脉溶栓方案的疗效、安全性与经济性,结果显示18 mg+18 mg rPA是兼备疗效与经济性的最优方案,35 mg rhPro-UK可能是有脑出血潜在风险高危人群的优选方案。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高凌霄,曹媛媛,田若童,等. 1990—2021年中国脑卒中疾病负担变化趋势及其年龄-时期-队列模型研究[J]. 中国循证医学杂志,2025,25(7):761-767.
- [2] 《中国脑卒中防治报告》编写组,王陇德.《中国脑卒中防治报告2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2023,20(11):783-792.
- [3] 李亚芳,梁珊珊,王子怡,等. 中国脑卒中流行病学和疾病负担的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2025,25(6):664-669.
- [4] 雷雪,周戈耀,贺松,等. 脑卒中常见康复疗法的成本-效果和成本-效用分析[J]. 现代预防医学,2021,48(8):1359-1362.
- [5] 张静,杜艳秋. 三代溶栓药物在急性缺血性脑卒中的应用进展[J]. 内蒙古医学杂志,2025,57(5):577-580.
- [6] 中国卒中学会,《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南》编写组,王拥军. 中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024[J]. 中国卒中杂志,2024,19(12):1460-1478.

- [7] Meng X, Li S Y, Dai H G, et al. Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke: the ORIGINAL randomized clinical trial[J]. JAMA, 2024, 332(17):1437-1445.
- [8] Li S Y, Pan Y S, Wang Z R, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study[J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(1):47-53.
- [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] Li S Y, Wang X C, Jin A M, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial[J]. Stroke, 2024, 55(2):366-375.
- [11] Anderson C S, Robinson T, Lindley R I, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24):2313-2323.
- [12] Campbell B C V, Mitchell P J, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(13):1257-1265.
- [13] Song H Q, Wang Y, Ma Q F, et al. Efficacy and safety of recombinant human prourokinase in acute ischemic stroke: a phase II a randomized clinical trial[J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(6):995-1004.
- [14] Alkhiri A, Salamatullah H K, Alturki F, et al. Reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis [J]. Am J Emerg Med, 2025, 96:52-57.
- [15] 薄磊,胡樱,陆敏. 老年重症脑卒中病人再喂养综合征风险预测模型的构建和验证[J]. 实用老年医学, 2025, 39(8):842-846.
- [16] 国家卫生健康委员会. 2024年我国卫生健康事业发展统计公报[EB/OL]. (2025-12-02) [2026-02-24]. <https://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/c100133/202512/f1c3a3c617-484a27a1a26a468afbacee.shtml>.
- [17] 吴晶,刘国恩. 中国药物经济学评价指南:2025中英双语版[M]. 北京:中国计划出版社,2025:53-55.
- [18] 井俊凯,孙利华. 3种药物治疗急性缺血性脑卒中的网状Meta分析和药物经济学评价[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(14):1441-1448.
- [19] 黄月凤,陈烽,魏晓霞,等. 丁苯酞联合再灌注治疗方案治疗缺血性卒中的成本效果分析:基于BAST III期试验[J]. 中国药物评价, 2024, 41(4):321-326.
- [20] 张娜敏,陈方,黄艳玲,等. 基于Markov模型的丁苯酞序贯治疗再灌注后缺血性脑卒中成本-效用分析[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(4):640-645.

- [21] Wang L Y, Guan X, Zhou J T, et al. Measuring the health outcomes of Chinese ischemic stroke patients based on the data from a longitudinal multi-center study[J]. *Qual Life Res*, 2025, 34(7):1967-1977.
- [22] Menon B K, Buck B H, Singh N, et al. Intravenous tenekteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (ACT) : a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347):161-169.
- [23] Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Comparison of tenekteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A) : a phase 2, randomised, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6):520-527.
- [24] Campbell B C V, Mitchell P J, Churilov L, et al. Tenekteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17):1573-1582.
- [25] Huang X Y, Cheripelli B K, Lloyd S M, et al. Alteplase versus tenekteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST) : a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):368-376.
- [26] Muir K W, Ford G A, Ford I, et al. Tenekteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset(ATTEST-2) : a randomised, parallel group, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(11):1087-1096.
- [27] Parsons M W, Yogendrakumar V, Churilov L, et al. Tenekteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE) : a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(8):775-786.
- [28] Wang Y J, Li S Y, Pan Y S, et al. Tenekteplase 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.
- [29] 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.
- [30] Li S Y, Gu H Q, Li H, et al. Reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(24):2264-2273.
- [31] Coutts S B, Dubuc V, Mandzia J, et al. Tenekteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion[J]. *Stroke*, 2015, 46(3):769-774.
- [32] Song H Q, Wang Y, Ma Q F, et al. Efficacy and safety of recombinant human prourokinase in the treatment of acute ischemic stroke within 4.5 hours of stroke onset: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(7):e2325415.
- [33] Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenekteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST) : a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10):781-788.
- [34] Lin C J, Huang H C, Tsai J Y, et al. Heterogeneous recovery trajectories and prognostic factors after ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2026, 22:1-15.
- [35] Han L, Lan K X, Kou D J, et al. Cost-effectiveness of endovascular treatment for acute ischemic stroke in China: evidence from Shandong Peninsula[J]. *Health Econ Rev*, 2024, 14(1):37.
- [36] Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton R M, et al. Time course of evolution of disability and cause-specific mortality after ischemic stroke: implications for trial design[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e005788.
- [37] Li S Y, Gu H Q, Feng B Y, et al. Safety and efficacy of intravenous recombinant human prourokinase for acute ischaemic stroke within 4.5 h after stroke onset (PROST-2) : a phase 3, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(1):33-41.
- [38] 乔玥, 李传辉, 赵文博. 急性缺血性脑卒中的再灌注治疗的现状与未来[J]. *首都医科大学学报*, 2025, 46(1):68-70.
- [39] Raja S, Ali A, Qammar A, et al. Reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Ther*, 2025, 32(1):e111-e114.
- [40] Waseem M H, Abideen Z U, Shoaib A, et al. Head-to-head: recombinant human prourokinase versus intravenous thrombolytics in acute ischemic stroke within 4.5 hours: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2025, 31:10760296251334563.
- [41] Hu Y B, Wu S X, Zhang H X, et al. Efficacy and safety of various intravenous thrombolytics for acute ischemic stroke (AIS) at various dosages: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Neurol Ther*, 2025, 14(2):491-523.
- [42] 牛靖元, 于嘉祥, 李宪东, 等. 不同剂量替奈普酶治疗急性缺血性卒中疗效性和安全性的贝叶斯网状Meta分析[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(16):1728-1736.
- [43] Sabet H, Abbas A, El-Moslemani M, et al. Efficacy and safety of recombinant human prourokinase in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Brain Sci*, 2025, 15(5):466.
- [44] Gao L, Parsons M, Churilov L, et al. Cost-effectiveness of tenekteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance[J]. *Eur Stroke J*, 2023, 8(2):448-455.
- [45] 左登霞, 左登芹, 姜金霞, 等. 卒中后残疾老年患者居家护理服务需求的质性研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(16):182-185.

(收稿日期:2026-04-06 修回日期:2026-08-20)

(本文责编:胡晓霖)