

· 论著 · 二次研究 ·

替奈普酶研究发展趋势及热点衍变的文献可视化分析



白亦彤, 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院药学部 (北京 100070)

【摘要】目的 分析替奈普酶的研究趋势和热点, 为我国临床研究及合理用药提供参考依据。**方法** 全面检索 Web of Science 数据库自建库至 2024 年 4 月期间收录的替奈普酶研究相关文献, 运用 CiteSpace 6.1.R6 软件进行作者、国家/地区、研究机构、关键词及参考文献共被引的可视化分析。**结果** 共有 673 篇文献纳入本研究, 年度发文量整体呈上升趋势, 近 3 年增长迅猛; 美国、加拿大、澳大利亚是该领域发文量前 3 位的国家, 发文量前 10 位的机构中, 9 所分别来自以上 3 个国家。研究热点分别为替奈普酶在急性心肌梗死和急性缺血性卒中患者中的疗效和安全性, 近年来研究热点主要集中在急性缺血性卒中领域。**结论** 替奈普酶在急性缺血性卒中领域的应用是目前的研究热点, 我国的研究水平较美国等发达国家仍存在差距。未来研究热点可能仍为替奈普酶在不同急性缺血性卒中类型患者中的应用, 应重点关注。

【关键词】 替奈普酶; 可视化分析; 研究热点; 文献计量学

Literature visualization analysis of research trends and hotspot evolution in tenecteplase

BAI Yitong, ZHAO Zhigang

Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: ZHAO Zhigang, Email: 1022zzg@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the research trends and hotspots of tenecteplase and provide a reference for clinical research and rational drug use in China. **Methods** A comprehensive search was conducted on tenecteplase studies in the Web of Science database from its inception to April 2024. CiteSpace 6.1.R6 software was used to analysis authors, countries/regions, research institutions, keywords, and co-cited references. **Results** A total of 673 articles were included in this study. The annual publication volume showed an overall upward trend, rapidly increasing in the past three years. The United States, Canada, and Australia were the top 3 countries in terms of publication volume in this field. Among the top 10 institutions in publication volume, 9 were from above 3 countries. The research hotspots were the efficacy and safety of tenecteplase in patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke. In recent years, research hotspots have mainly focused on the field of acute ischemic stroke. **Conclusion** The application of tenecteplase in the field of acute ischemic

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202409057

通信作者: 赵志刚, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: 1022zzg@sina.com

stroke is currently a research hotspot. However, there is still a gap between the research level in China and that in developed countries such as the United States. Future research hotspots may still focus on the application of tenecteplase in patients with different types of acute ischemic stroke, suggesting that scholars should pay close attention to this area.

【Keywords】 Tenecteplase; Visualization analysis; Research hotspots; Bibliometrics

替奈普酶是一种特异性纤溶酶原激活剂,属于第三代溶栓药物,与前两代溶栓药物尿激酶、阿替普酶相比,具有更高的特异性及更长的半衰期,且给药途径便捷,因此更便于临床应用^[1]。替奈普酶在我国上市之初,仅被批准用于急性心肌梗死的溶栓治疗。近年来,随着其在急性缺血性卒中静脉溶栓治疗相关临床研究结果的发布,替奈普酶的疗效和安全性已经得到广泛认可,并被批准增加了急性缺血性卒中溶栓治疗的新适应证。在《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2023》^[2]的最新一次更新中,对某些特定类型的急性缺血性卒中患者甚至推荐优先选择替奈普酶进行静脉溶栓而非阿替普酶。鉴于替奈普酶在我国上市时间较短且更新了适应证,临床研究和用药经验相对不足,因此有必要对其研究现状进行全面梳理和分析,从而帮助我国学者及时掌握该药的研究动态,促进临床研究的开展及合理用药,为患者带来更好的临床获益。

文献计量学是通过可视化的形式对某一研究领域相关文献的国家、作者、关键词等进行展示分析,进而帮助研究者合理预测研究热点及发展趋势的研究方法^[3]。本研究采用 CiteSpace 软件对 Web of Science 核心合集数据库自建库至今与替奈普酶相关的文献进行分析,为我国学者开展替奈普酶相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

① Web of Science 核心合集数据库中已公开发表的替奈普酶相关研究文献;②语种选择为“English”;③文献类型选择为“Article”和“Review Article”。

1.1.2 排除标准

①会议纪要、信件、新闻等文献;②重复文献。

1.2 文献检索与数据来源

本研究采用主题检索,主题词通过

PubMed 的 Mesh 检索获得,最终检索式为:TS=(“tenecteplase”) OR (“Metalyse”) OR (“TNKase”),以 Web of Science 核心合集数据库为数据来源,Index=SCI-EXPANDED,发表时间选择建库至 2024 年 4 月 9 日。

1.3 资料提取与分析

将筛选获得的文献以“全纪录及引用的参考文献”类型导出为纯文本格式文件,分别命名为“download_1-500”和“download_501-xxx”。采用 CiteSpace 6.1.R6 软件去重后对作者、国家/地区、研究机构、关键词突现强度及聚类、参考文献共被引进行可视化分析。软件参数设置为:时间切片 1 年、节点提取标准 $g-index:k=25$,关键词网络额外设置剪裁算法和修饰算法为 Pathfinder、Pruning sliced networks。采用 WPS 软件进行发文量分析,对作者、国家/地区、研究机构进行发文数量和中心性分析,描述性展示发文数量和质量较高的研究对象;对关键词突现强度和参考文献共被引分析可帮助寻找领域内的研究热点;关键词聚类分析是 CiteSpace 软件的特色功能,采用对数似然率(log-likelihood ratio, LLR)算法对文献关键词进行聚类,聚类结果通过 Q 值(聚类效果模块化值)和 S 值(平均轮廓值)进行评价, Q 值 > 0.3 ,认为聚类结构显著, S 值 > 0.7 ,认为聚类结果可信。通过聚类结果的时间线分析,可展示聚类的持续时间,从而判断热点的发展趋势^[4]。

2 结果

2.1 文献检索结果

按检索策略初检得到 1 092 篇文献,根据纳排标准进行筛选最终纳入文献 673 篇,具体筛选流程如图 1 所示。

2.2 年度发文量

年度发文量可以大致反映研究的发展趋势及发展前景,分别将发表年份和发文量设置为横、纵坐标,制作发文量趋势图(图 2)。由图 2 可

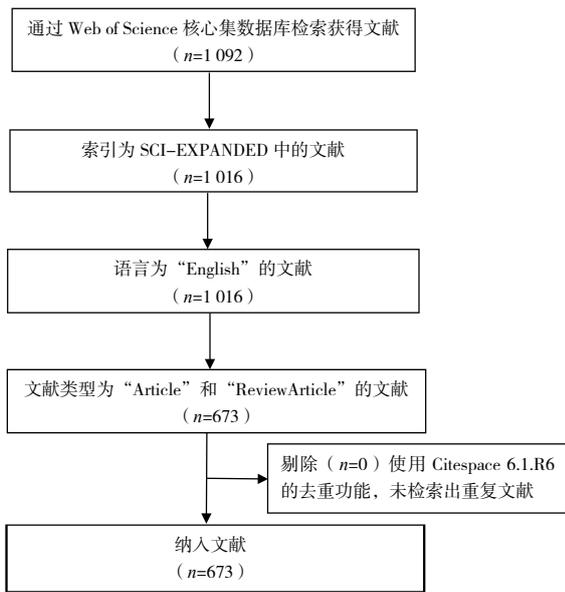


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

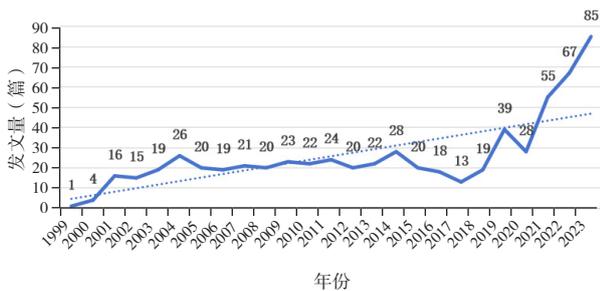


图2 1999—2023年替奈普酶研究年度发文章趋势图

Figure 2. Trend chart of annual publication volume of tenecteplase research from 1999 to 2023

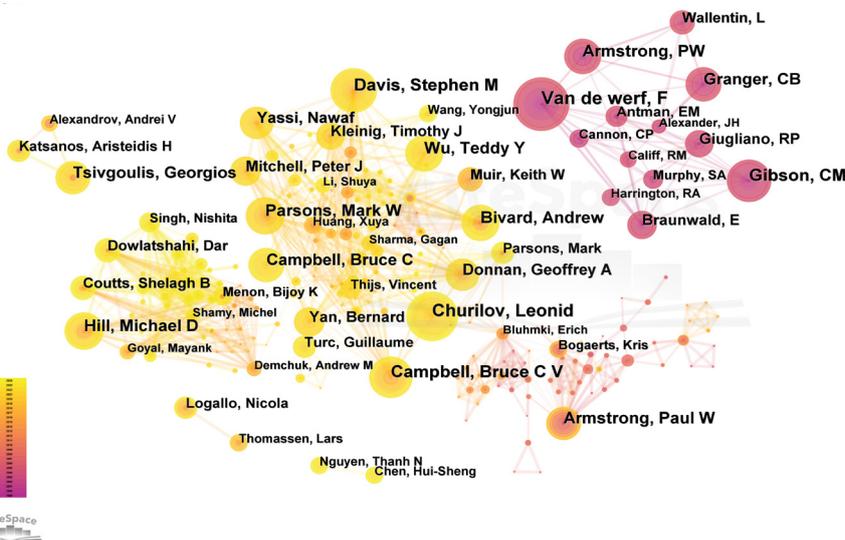


图3 替奈普酶研究作者共现网络图

Figure 3. Co-occurrence network map of authors in tenecteplase research

知全球范围内对替奈普酶的研究数量大致呈上升趋势，首篇研究发表于1999年，研究内容为替奈普酶与阿替普酶在急性心肌梗死患者中的疗效比较^[5]。2001—2020年曲线较为平缓，年度发文章量保持在20篇左右，2020年后发文章量逐年激增，2023年发文章量达到最高的85篇，提示替奈普酶近年来研究热度较高，具有较好的研究前景。

2.3 作者共现网络分析

作者共现网络分析共得到685个节点，2173条连线，连线强度为0.0093。节点数代表作者数量，连线表示作者之间产生了合作关系，连线强度表示合作强度。图3为CiteSpace 6.1.R6软件生成的作者共现网络图谱，图中节点颜色越接近冷色表示该作者发文时间越早。作者共现网络形成数个相对独立的作者团体。早期以 van de Werf 为代表的作者团体，研究方向为替奈普酶在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的应用^[6]。接下来出现的作者团队以 Armstrong 为代表，研究方向为替奈普酶联合或不联合经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效和安全性^[7]。近年来 Campbell^[8] 新兴作者团体规模庞大，主要关注替奈普酶在急性缺血性卒中领域的应用。Armstrong 等^[9-10] 的研究领域同时涉及急性 ST 段抬高型心肌梗死和急性缺血性卒中，在两个领域的转换中起到桥梁作用，因此是中心性最高的作者 (0.08)。发文章量前 10 位的作者见表 1，van de Werf 以 22 篇位列第 1，提示替奈普酶在

表1 发文量前10位的作者统计

Table 1. The top 10 authors in the number of published papers

序号	作者	平均年份	发文量 (篇)
1	van de Werf F	2000	22
2	Churilov L	2020	20
3	Davis SM	2017	18
4	Gibson CM	2001	17
5	Campbell BCV	2017	17
6	Bivard A	2012	16
7	Armstrong PW	2004	15
8	Hill MD	2016	15
9	Parsons MW	2017	15
10	Wu TY	2020	15

急性心肌梗死领域的应用已经得到了充分研究；Churilov 以 20 篇的发文量排名第 2；平均发文时间在 2010 年以后的作者占 7 位，提示替奈普酶在急性缺血性卒中领域的应用是当前研究者的关注重点。

2.4 国家/地区共现网络分析

在国家 / 地区共现网络分析中，共有 70 个国家 / 地区发表了替奈普酶相关文献，国家 / 地区间合作 550 次，连线强度 0.227 7，见图 4。综合图 4 和表 2 可知，美国在发文量和中心性两项指标中均排名第 1 位（289；0.37），约占发文总量的 43%，处于领域内的绝对核心地位。发文量排名第 2 的是加拿大（93），第 3 是澳大利亚（86）。我国以 69 篇的发文量排名第 4 位，但中心性仅为 0.01，是发文量前 10 位的国家 / 地区中最低的国家，这表明我国在该领域缺乏国际合作，国际影响力严重不足，关键文献发表较少。

2.5 研究机构共现网络分析

在研究机构共现网络分析中，共产生 590 个节点，2 042 条连线，连线强度 0.011 8，见图 5。领域内研究机构数量众多，以高等院校为主，机构间合作紧密。表 3 统计了发文量前 10 的研究机构，这些研究机构中，墨尔本大学发文量排名第 1，共计发表 50 篇，占总发文量的 7.4%；阿尔伯塔大学是中心性最高的研究机构，研究内容同时包含替奈普酶在急性心肌梗死和急性缺血性卒中两个领域的应用，研究质量得到广泛认可；布莱根妇女医院、杜克大学临床研究所、

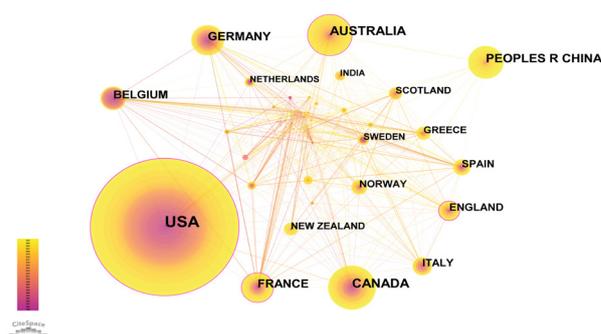


图4 替奈普酶研究国家/地区共现网络图
Figure 4. Co-occurrence network map of countries/regions in tenecteplase research

表2 发文量前10位的国家/地区统计

Table 2. The top 10 countries/regions in the number of published papers

序号	国家	发文量 (篇)	中心性
1	美国	289	0.37
2	加拿大	93	0.07
3	澳大利亚	86	0.12
4	中国	69	0.01
5	德国	64	0.05
6	法国	62	0.18
7	比利时	50	0.06
8	英格兰	40	0.23
9	意大利	38	0.03
10	西班牙	34	0.09

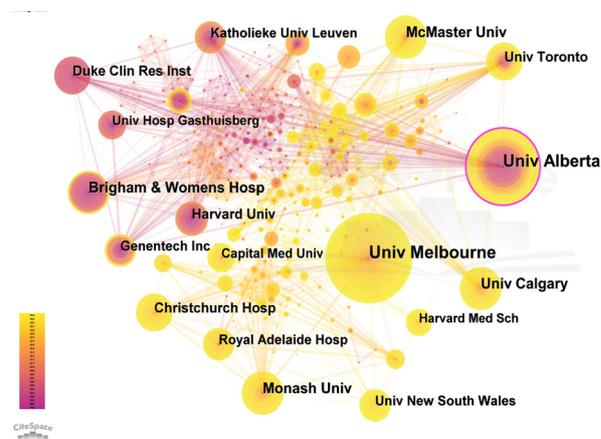


图5 替奈普酶研究机构共现网络图
Figure 5. Co-occurrence network map of institutions in tenecteplase research

表3 发文量前10位的研究机构统计

Table 3. The top 10 institutions in the number of published papers

序号	机构	所属国家	发文量 (篇)	中心性
1	墨尔本大学	澳大利亚	50	0.05
2	阿尔伯塔大学	加拿大	42	0.16
3	卡尔加里大学	加拿大	24	0.03
4	布莱根妇女医院	美国	24	0.09
5	麦克马斯特大学	加拿大	24	0.04
6	蒙纳士大学	澳大利亚	24	0.02
7	多伦多大学	加拿大	21	0.06
8	杜克大学临床研究所	美国	21	0.04
9	克赖斯特彻奇医院	新西兰	21	0.00
10	哈佛大学	美国	19	0.07

哈佛大学三所研究机构的重点在急性心肌梗死领域；其余机构则关注急性缺血性卒中领域。10所研究机构中，有9所分别来自美国、加拿大和澳大利亚。我国未有研究机构发文量进入前10，其中发文最多的首都医科大学，以16篇的发文量排名第15位。

2.6 关键词分析

2.6.1 关键词共现网络分析

关键词出现频率可帮助了解领域内的研究热点。关键词共现分析得到611个节点，3975条连线，连线强度0.0213，见图6。将出现频率最高的前10个关键词列入表4，排除检索限定词后结合中心性大于0.1的标准综合考虑认为alteplase（阿替普酶）、thrombolysis（静脉溶栓）、acute myocardial（急性心肌梗死）、thrombolytic therapy（溶栓治疗）、randomized trial（随机试验）是重要的关键词。阿替普酶常作为替奈普酶研究的对照药物进行比较，研究类型为随机对照试验，表明当前替奈普酶研究热点以药物的疗效和安全性为主；静脉溶栓和溶栓治疗是急性缺血性卒中的治疗策略，替奈普酶在该领域的研究也是热点之一；在急性心肌梗死的治疗领域，虽然相关研究的开展时间较早，但目前仍然具有一定热度。

2.6.2 关键词聚类分析

在关键词共现网络的基础上，通过LLR算法进行聚类。聚类结果显示： Q 值为0.4825 > 0.3，聚类结构显著； S 值为0.7604 > 0.7，聚类结果

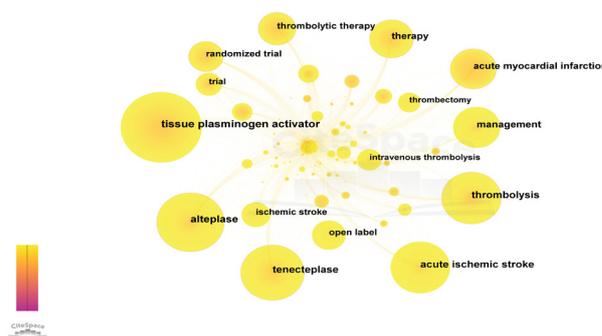


图6 替奈普酶研究关键词共现网络图

Figure 6. Co-occurrence network map of keywords in tenecteplase research

表4 出现频率前10位的关键词统计

Table 4. The top 10 keywords with the highest frequency

序号	关键词	出现频次	中心性
1	tissue plasminogen activator (组织型纤溶酶原激活剂)	218	0.08
2	alteplase (阿替普酶)	182	0.11
3	tenecteplase (替奈普酶)	171	0.13
4	acute ischemic stroke (急性缺血性卒中)	160	0.07
5	thrombolysis (静脉溶栓)	160	0.11
6	management (管理)	127	0.06
7	acute myocardial infarction (急性心肌梗死)	124	0.20
8	therapy (治疗)	118	0.12
9	thrombolytic therapy (溶栓治疗)	101	0.12
10	randomized trial (随机试验)	93	0.14

可信。选择最大的前10位有效聚类进行可视化展示，见图7。#0号聚类：percutaneous coronary intervention（经皮冠状动脉介入治疗）、#1号聚类：pulmonary embolism（肺栓塞）、#2号聚类：intravenous thrombolysis（静脉溶栓）、#3号聚类：fibrinolytic therapy（溶栓疗法）、#4号聚

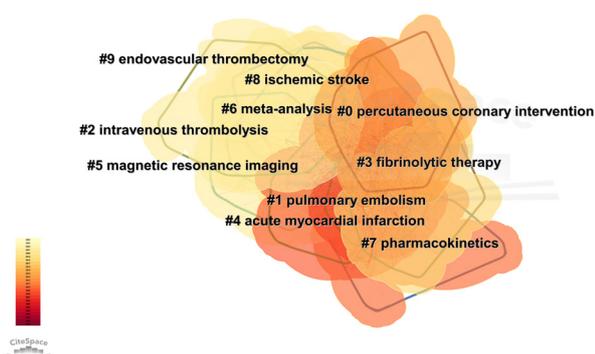


图7 替奈普酶研究关键词聚类图

Figure 7. Clustering map of keywords in tenecteplase research

类: acute myocardial infarction (急性心肌梗死)、
#5 号聚类: magnetic resonance imaging (磁共振成

像)、#6 号聚类: Meta-analysis (Meta 分析)、
#7 号聚类: pharmacokinetics (药代动力学)、#8
号聚类: ischemic stroke (缺血性卒中)、#9 号聚
类: endovascular thrombectomy (血管内取栓)。
结果表明替奈普酶在急性心肌梗死、肺栓塞和急
性缺血性卒中 3 个领域的影响力较高。关键词聚
类时间线图 (图 8) 显示, 上述 3 个领域中, 替
奈普酶的研究热度仅在急性缺血性卒中治疗领域
持续至今, 是目前最重要的研究热点。

2.6.3 关键词突现分析

关键词突现检测可以分析某一时间段出现频
率突然增多的关键词, 其结果反映了这时间段内
的研究热点和研究趋势。图 9 按关键词出现时间
由远到近展示了突现强度前 15 的关键词。根据

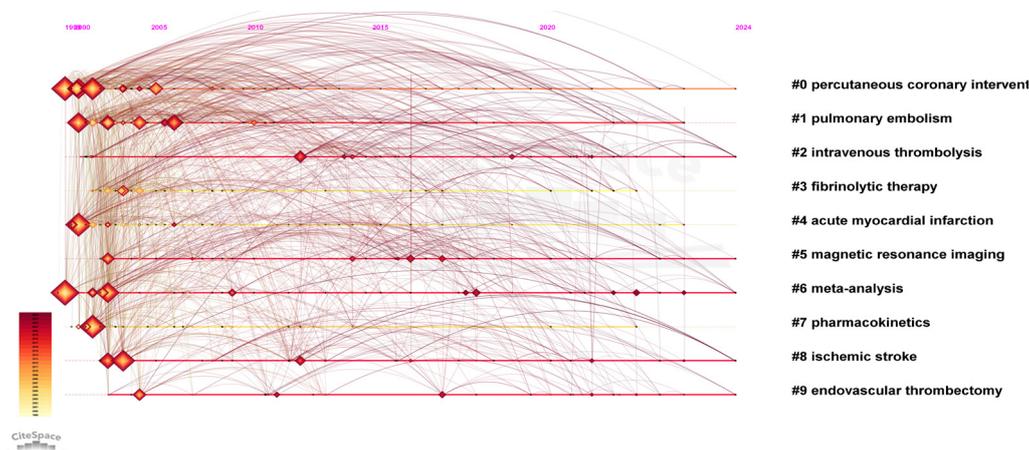


图8 替奈普酶研究关键词聚类时间线图

Figure 8. Clustering timeline map of keywords in tenecteplase research

Top 15 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	1999 - 2024
acute myocardial infarction	2000	16.17	2001	2012	
myocardial infarction	2001	10.5	2001	2012	
abciximab	2001	8.43	2001	2011	
unfractionated heparin	2002	10.03	2002	2010	
fibrinolytic therapy	2003	7.84	2003	2009	
reperfusion therapy	2003	7.79	2003	2008	
combination	2003	6.75	2003	2008	
primary angioplasty	2004	12.35	2004	2011	
percutaneous coronary intervention	2005	11.25	2005	2013	
open label	2018	16.55	2018	2024	
ischemic stroke	2012	10.28	2019	2024	
trombectomy	2016	9.94	2020	2024	
mechanical thrombectomy	2011	6.82	2021	2024	
NOR TEST	2022	12.76	2022	2024	
MANAGEMENT	2006	7.39	2022	2024	

图9 突现强度前15位的关键词突现图

Figure 9. Top 15 keywords with the strongest citation bursts in tenecteplase research

关键词类型, 可将替奈普酶相关研究大致划分为 2 个阶段: 第一阶段为 2001—2013 年, 替奈普酶在急性心肌梗死领域的研究; 第二阶段为 2018 年至今, 替奈普酶在急性缺血性卒中领域的研究。

2.7 参考文献共被引频次分析

如果 2 篇文献被另 1 篇同时引用, 这 2 篇文献构成共被引关系, 共被引频次越多, 相关性越高^[11]。本研究统计共被引频次前 10 位的文献见

表 5, 其中 6 篇为比较替奈普酶与阿替普酶在急性缺血性卒中患者中的疗效和安全性的临床试验和 Meta 分析研究, 3 篇为急性缺血性卒中治疗和影像学检查指南, 1 篇为比较替奈普酶与阿替普酶在急性心肌梗死患者中的疗效和安全性研究。共被引频次前 9 位的文献均属于急性缺血性卒中领域, 表明替奈普酶在这一领域的热度高于急性心肌梗死领域。

表5 共被引频次前10位的参考文献统计

Table 5. The top 10 co-cited references with the highest frequency

序号	文献题目	发表年份	共被引频次
1	Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke	2018	153
2	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	2019	101
3	Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial	2017	81
4	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	2020	80
5	Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: Meta-analysis of 5 randomized trials	2019	76
6	Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial	2022	73
7	European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke	2021	53
8	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	2022	52
9	MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset	2018	48
10	Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial	1999	47

3 讨论

溶栓药物目前历经三代发展: 第一代的链激酶、尿激酶属于非特异性纤溶酶原激活剂, 通过水解纤维蛋白产生溶栓作用, 溶栓选择性差, 出血风险高; 第二代阿替普酶为特异性纤溶酶原激活剂, 可选择性的激活血栓表面的纤溶酶原转化为纤溶酶, 但半衰期较短, 仅 4~5 min, 需静脉推注联合滴注, 给药方式不便; 第三代替奈普酶是在阿替普酶的化学结构基础上进行 T、N、K 位点改造后形成的新一代溶栓药物, 药理作用与阿

替普酶相同。T 位点改造使半衰期延长至 20 min 以上, 仅需静脉推注给药, 节约了给药时间; N 位点改造使特异性增强 10 倍, 溶栓安全性更高; K 位点改造使溶栓活性增强, 疗效增加^[12]。替奈普酶最早上市于 2000 年, 被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于急性心肌梗死的溶栓治疗^[13]。国产替奈普酶于 2015 年上市, 2024 年 2 月被批准新增急性缺血性卒中溶栓治疗的适应证。

本研究纳入了替奈普酶相关研究的 673 篇英文文献, 运用 CiteSpace 软件进行可视化分析。替奈普酶相关研究的年度发文量整体呈上升趋势,

尤其自 2020 年开始至今, 年度发文量显著增长, 表明各国学者对替奈普酶研究处于持续关注状态, 预计仍将保有较高热度。美国的发文量和中心性排名第 1 位, 在国际上处于绝对核心位置, 而我国虽然也有一定数量的文献发表, 但影响力不足, 中心性较低。发文量前 10 位的研究机构大多数隶属于美国、加拿大和澳大利亚, 我国没有研究机构进入前 10 位。

我国学者应充分利用我国的人口数量优势、病源优势, 依托学会和国家级临床中心, 首先建立全国范围的脑卒中数据库, 如中国卒中中心联盟数据库 (CSCA)、“百万减残工程”等, 整合国内资源, 加强国内合作, 提高我国的科研水平, 形成高水准的学者群和研究团队; 借鉴国外研究团队的先进经验, 设计科学严谨的临床试验方案和完善的科研管理措施, 提高科研结果的科学性和影响力, 进而争取与国际权威科研机构、企业开展药物临床试验, 通过牵头、参与亚洲乃至全球的国际多中心临床试验, 逐步提高国际影响力; 加入国际联盟组织如“一带一路脑卒中防治国际联盟”等, 借助国际平台分享我国的研究结果和成功经验, 促使更多国际权威组织了解我国的科研能力, 吸引更多组织、学者参与合作, 产出高质量的研究成果, 形成提高我国国际影响力的良性循环。

结合关键词突现分析中的起始时间和前 10 位共被引参考文献的研究领域分析可知, 替奈普酶治疗急性心肌梗死是最早出现的研究热点, 在 2000—2012 年受到广泛关注并进行了大量研究, 结果显示在治疗急性心肌梗死方面, 替奈普酶具有替代阿替普酶成为优选溶栓药的潜力。《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[14]明确推荐替奈普酶作为溶栓药物之一, 且对比阿替普酶等其他溶栓药具有更高的再通率。由于替奈普酶的用量需通过患者实际体重调整, 给药剂量更为准确, 患者适应性更强, 有利于降低出血风险, 特别是对于低体重的老年妇女^[15], 这对今后个体化的溶栓药物选择具有参考意义。PCI 是急性心肌梗死的有效治疗方式, 但在患者实际转运过程中, 往往由于不具备 PCI 条件而延长患者自发病至接受治疗时间。Sinnaeve 等^[16]证实, 对于出现症状 3 h 内, 处于溶栓时间窗但 1 h 内不能行 PCI 的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者, 采用替奈普

酶先行溶栓, 可有效改善血流灌注。这种治疗方式可为某些医疗资源紧张地区不能及时行 PCI 术的患者提供了院前急救的新方案。虽然目前替奈普酶在急性心肌梗死方向的研究热度有所降低, 但近年仍有一些针对特殊人群探索替奈普酶使用剂量的研究成果发表。因使用溶栓药物可能导致老年患者出血风险增加, 所以 van de Werf 等^[17]探索了在老年患者中使用半剂量替奈普酶的疗效和安全性。结果显示, 对于老年患者, 半剂量替奈普酶的 ST 段回落率高于 PCI 组, 但出血风险同样较高, 这是由于部分患者存在溶栓禁忌证所致。该研究提示对于高龄患者, 如果不能及时行 PCI 术则使用半剂量替奈普酶是合理的, 但需注意患者是否有溶栓禁忌。我国学者可以尝试开展替奈普酶在特殊人群和特殊转运途径中应用的探索, 如青少年、老年、孕妇、常规服用抗凝药等不同年龄和不同基础情况的急性心肌梗死患者的替奈普酶用量研究, 以及在具备一定条件的抢救车中先行使用替奈普酶溶栓的可能性等。

关键词聚类时间线图通过展示关键词出现和结束的时间帮助判断当前研究领域的热点方向。替奈普酶研究的关键词聚类时间线图中显示 (图 8), 替奈普酶在急性缺血性卒中领域的研究是其继急性心肌梗死后的又一个研究热点, 热度一直持续至今。参考文献共被频次最高的前 9 篇文献同样属于急性缺血性卒中领域, 且由于研究热度仍在持续, 随着更多研究结果的发表, 预计两领域间共被引频次差距还将逐步拉大, 可视化结果提示研究者应重点关注替奈普酶在急性缺血性卒中领域的应用。近年来, 研究者对不同地区、不同剂量、不同人群、不同时间窗等各个角度进行了深入研究。替奈普酶治疗急性缺血性卒中研究 (NOR-TEST)^[18]是一项多中心、随机、盲法试验, 该研究成果使“NOR-TEST”这一试验名称成为突现强度第 2 高的关键词, 也是共被引频次最高的单纯静脉溶栓治疗急性缺血性卒中类临床研究, 其研究设计和结果解读及应用需要被重点学习和参考。该研究旨在验证 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替奈普酶静脉溶栓的有效性和安全性, 其中有效性评价指标为 3 个月时脑卒中改良 Rankin 量表 (Modified Rankin Scale, mRS) 评分 0~1 分的患者比例, 安全性评价指标为颅内出血和死亡率。结果表明 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替奈普酶静脉注射的疗效

和安全性与静脉滴注阿替普酶相当。在此基础上, Kvistad 等^[19]使用 NOR-TEST 研究方案, 纳入了中重度卒中患者, 但未得到与 NOR-TEST 相同的结论。研究显示在中重度卒中患者中, $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替奈普酶的疗效和安全性更差。综合以上两个研究, 提示替奈普酶可作为急性缺血性卒中的治疗方式, 但剂量和适宜人群仍需进一步验证。继而对替奈普酶剂量的探索成为了关注重点。加拿大的 AcT 研究^[20]证实了 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量替奈普酶相对于阿替普酶的非劣效性, 且该结论在以我国为代表的亚洲人群中同样适用^[21]。TAAIS 研究^[22]探索了发病 6 h 内替奈普酶的合理剂量, 研究设计了 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组、 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组与标准剂量阿替普酶组, 结果 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组具有更好的疗效, 且与 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组相比未增加出血风险。基于以上研究, 替奈普酶的使用剂量得到基本共识。高龄是溶栓后出血的危险因素之一, 同时也是急性缺血性卒中的易发人群, 对于高龄患者, 即使年龄大于 80 岁也同样可以从替奈普酶的治疗中获益^[23]。由于静脉溶栓对时间窗有着明确和严格的要求^[24], 一部分患者可能不能及时接受溶栓治疗, 超时间窗患者是否可以从替奈普酶治疗中获益同样需要关注。CHABLIS-T 研究^[25]验证了超时间窗 (4.5~24 h) 患者在影像学指导下以 24~48 h 内血流再灌注且未发生颅内出血比例进行评价时给予替奈普酶 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $0.32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉溶栓治疗具有潜在的有效性和安全性, 结果提示 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 优于 $0.32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

值得注意的是, “血管内治疗”这一血管再通策略同样在替奈普酶相关研究的关键词突现强度和参考文献共被引频率上具有较高的排名。对于急性缺血性卒中患者, 单纯静脉溶栓的血管再通率仅为 40% 左右^[26], 而静脉溶栓桥接血管内治疗可使患者取得更好预后^[27]。Checkouri 等^[28]对桥接治疗中的溶栓药物选择进行探索, 结果表明相较于阿替普酶, 替奈普酶可使血管再通的可能性提高 2 倍。美国心脏病协会 / 美国卒中协会 (AHA/ASA) 和欧洲卒中组织 (ESO) 先后在指南中推荐优选 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替奈普酶作为桥接治疗的溶栓药物^[29-30]。

未来替奈普酶在急性缺血性卒中领域的研究仍可能是研究热点, 尤其是在拓展替奈普酶溶栓时间窗和与其他血管再通策略的比较方面。虽

然前期研究证实 4.5~24 h 内 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 替奈普酶具有潜在的有效性和安全性, 但研究规模较小, 且未有标准治疗进行对照, 研究结论缺乏大范围的随机对照研究进行验证。同时细化不同患者分类, 如人种、年龄、梗死时间、梗死部位、梗死核心大小等, 进一步为不同情况的患者探索合适的替奈普酶剂量, 促进个体化治疗也将作为接下来的研究重点。随着科技手段的进步, 机械取栓技术得到了长足发展, 取栓手段日益丰富^[31], 对于不同发病时间窗患者血管再通策略的选择同样值得探索。此外, 由于替奈普酶的药理特性使其较阿替普酶具有更便捷的使用方法, 因此具备了在有影像学检查设备的抢救车中使用的优势, 这一优势可能缩短最后一次已知状况良好 (last known well) 至溶栓的时间, 进而提高患者的预后情况, 这一可能性也许将改变我国急性缺血性卒中的诊疗流程。因此, 替奈普酶在不同转运途径中的疗效和安全性与结果值得进一步研究的验证。

本研究仍存在不足之处, Web of Science 虽然是国际上公认的大型权威数据库, 但单数据库索引可能会导致纳入文献偏倚, 未来可选择多个数据库全面检索; 在参考文献共被引分析中, 由于施引文献存在一定的发表周期, 或某些高质量文献的发表时间较短, 还未被大量引用而导致分析方法存在一定延迟性; 同时某些非英语的高质量研究未被纳入分析, 可能会使全球视角下的解读不全面。

综上所述, 本研究采用可视化方法对替奈普酶的研究发展趋势及热点衍变进行梳理, 未来围绕替奈普酶在不同类型的急性缺血性卒中患者中的研究热度仍将持续, 我国学者应积极向美国、加拿大、澳大利亚等领域内的先驱国家寻求合作, 以期取得研究成果上的重大突破。

参考文献

- 1 Davydov L, Cheng JW. Tenecteplase: a review[J]. Clin Ther, 2001, 23(7): 982-997. DOI: [10.1016/s0149-2918\(01\)80086-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80086-2).
- 2 霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(6): 684-711. [Huo XC, Gao F. Chinese guidelines for endovascular treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. Chinese Journal of Stroke,

- 2023, 18(6): 684–711.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010).
- 3 Roldán-Valadez E, Salazar-Ruiz SY, Ibarra-Contreras R, et al. Current concepts on bibliometrics: a brief review about impact factor, Eigenfactor score, CiteScore, SCImago Journal Rank, Source-Normalised Impact per Paper, H-index, and alternative metrics[J]. *Ir J Med Sci*, 2019, 188(3): 939–951. DOI: [10.1007/s11845-018-1936-5](https://doi.org/10.1007/s11845-018-1936-5).
 - 4 Chen CM. Science mapping: a systematic review of the literature[J]. *J Data Inform Sci*, 2017, 2(2): 1–40. DOI: [10.1515/jdis-2017-0006](https://doi.org/10.1515/jdis-2017-0006).
 - 5 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*, 199, 354(9180): 716–722. DOI: [10.1016/s0140-6736\(99\)07403-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)07403-6).
 - 6 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(01\)05775-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05775-0).
 - 7 Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(13): 1530–1538. DOI: [10.1093/eurheartj/ehl088](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl088).
 - 8 Campbell BCV, Mitchell PJ, 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. DOI: [10.1001/jama.2020.1511](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1511).
 - 9 Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1379–1387. DOI: [10.1056/NEJMoa1301092](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092).
 - 10 Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a Meta-analysis[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2438–2441. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.552547](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.552547).
 - 11 李杰, 陈超美, 主编. CiteSpace 科技文本挖掘及可视化 [M]. 北京: 首都经济贸易大学出版社, 2022: 147–148.
 - 12 陈会生, 杨清武, 程忻. 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. [Chen HS, Yang QW, Cheng X. Chinese expert consensus on intravenous thrombolysis with tenecteplase for acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2022, 48(11): 641–651.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-0152.2022.11.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0152.2022.11.001).
 - 13 曹苑, 崔丽英. 溶栓药物的发展历程 [J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(2): 121–126. [Cao Y, Cui LY. The development process of thrombolytic drugs[J]. *Peking Union Medical College Hospital Journal*, 2020, 11(2): 121–126.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-9081.20190278](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-9081.20190278).
 - 14 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380–393. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2015, 43(5): 380–393.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003).
 - 15 Guerra DR, Karha J, Gibson CM. Safety and efficacy of tenecteplase in acute myocardial infarction[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(5): 791–798. DOI: [10.1517/14656566.4.5.791](https://doi.org/10.1517/14656566.4.5.791).
 - 16 Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, et al. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up[J]. *Circulation*, 2014, 130(14): 1139–1145. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570).
 - 17 Van de Werf F, Ristić AD, Averkov OV, et al. STREAM-2: half-dose tenecteplase or primary percutaneous coronary intervention in older patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, open-label trial[J]. *Circulation*, 2023, 148(9): 753–764. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521).

- 18 Logallo N, Novotny V, Assmus J, 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(10): 781-788. DOI: [10.1016/S1474-4422\(17\)30253-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30253-3).
- 19 Kvistad CE, Nass H, Helleberg BH, 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. DOI: [10.1016/S1474-4422\(22\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00124-7).
- 20 Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01054-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01054-6).
- 21 Wang Y, Li S, Pan Y, 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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02600-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02600-9).
- 22 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1109842](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109842).
- 23 Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).
- 24 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(9): 666-682. [Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004).
- 25 Cheng X, Hong L, Churilov L, et al. Tenecteplase thrombolysis for stroke up to 24 hours after onset with perfusion imaging selection: the umbrella phase IIa CHABLIS-T randomised clinical trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9(5): 551-559. DOI: [10.1136/svn-2023-002820](https://doi.org/10.1136/svn-2023-002820).
- 26 Ospel JM, Singh N, Almekhlafi MA, et al. Early recanalization with alteplase in stroke because of large vessel occlusion in the ESCAPE trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 304-307. DOI: [10.1161/STROKEAHA.120.031591](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031591).
- 27 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2285-2295. DOI: [10.1056/NEJMoa1415061](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415061).
- 28 Checkouri T, Gerschenfeld G, Seners P, et al. Early recanalization among patients undergoing bridging therapy with tenecteplase or alteplase[J]. *Stroke*, 2023, 54(10): 2491-2499. DOI: [10.1161/STROKEAHA.123.042691](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042691).
- 29 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: [10.1161/STR.0000000000000211](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211).
- 30 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. DOI: [10.1177/2396987321989865](https://doi.org/10.1177/2396987321989865).
- 31 王聪, 李龙宣. 基于 CiteSpace 的近 10 年急性缺血性卒中机械取栓领域文献计量可视化分析 [J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(5): 478-485. [Wang C, Li LX. A bibliometric and visual analysis of literature in the field of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke in the past decade based on CiteSpace[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2023, 32(5): 478-485.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-794X.2023.05.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2023.05.014).

收稿日期: 2024 年 04 月 30 日 修回日期: 2024 年 11 月 01 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏