重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中的成本 - 效果分析

陈 渔[a]，方 刚[a]，李 伟[a,b]，丁锦希[a,b]*
（中国药科大学 a. 国际医药商学院，b. 医药市场准入政策研究中心，江苏南京 211198）

摘要：目的 从中国卫生体系视角，评估重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂（简称“TNK”）对比阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中成人患者的经济性。**方法** 基于 TNK 中国Ⅲ期临床试验 TRACE-2（NCT04797013）患者个体数据，构建决策树＋Markov 混合模型进行 1 年短期模拟和终身模拟，计算 TNK 对比阿替普酶的增量成本 - 效果比，并采用敏感性分析验证结果的稳健性。**结果** 与阿替普酶相比，1 年时限下 TNK 组患者增加 0.016 个质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs），同时节省成本 65.29 元；终身时限下增加 0.118 个 QALYs，同时节省成本 2 306.68 元。两种时限下 TNK 均具有绝对优势。**结论** 从中国卫生体系视角，TNK 对比阿替普酶治疗我国急性缺血性脑卒中成人患者具有经济性。

关键词：重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂；急性缺血性脑卒中；药物经济学；成本 - 效果分析
中图分类号：R956 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2026）07-0795-007
引用：陈渔, 方刚, 李伟, 等. 重组人 TNK 组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中的成本-效果分析[J]. 世界临床药物, 2026, 47（7）: 795-801. DOI：10.13683/j.wph.2026.07.014

Cost-effectiveness analysis of recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute ischemic stroke

CHEN Yu[a], FANG Gang[a], LI Wei[a,b], DING Jinxi[a,b]*
(*a. School of International Pharmaceutical Business, b. Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the cost-effectiveness of recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator（TNK）versus alteplase in adult patients with acute ischemic stroke from the perspective of Chinese health system. ***Methods*** Based on individual patient data from the phase Ⅲ clinical trial TRACE-2（NCT04797013）of TNK in China, a decision tree and Markov hybrid model was constructed to simulate both a 1-year short-term and a lifetime horizon. The incremental cost-effectiveness ratio（ICER）of TNK versus alteplase was calculated, and sensitivity analysis were performed to test the robustness of the results. ***Results*** Compared with alteplase, TNK provided an incremental gain of 0.016 quality-adjusted life years（QALYs）and saved 65.29 yuan over a 1-year horizon, and provided 0.118 QALYs gained and saved 2 306.68 yuan over the lifetime horizon. TNK was dominant over alteplase in both time horizons. ***Conclusion*** From the perspective of the Chinese health system, TNK is cost-effective compared with alteplase for adult patients with acute ischemic stroke in China.

Key words: recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator; acute ischemic stroke; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis

收稿日期：2025-10-30
作者简介：陈渔，硕士研究生，研究方向：药物经济学。
通信作者：丁锦希，二级教授，博士生导师，研究方向：医药政策法规、医药市场准入和药物经济学。

卒中是由血栓引起的突发性脑神经功能缺损，具有高发病率、高致死率、高致残率和高复发率，严重影响患者健康及长期生存质量[1]。2020年《中国卒中报告》显示，脑卒中是我国伤残调整生命年（disability-adjusted life year，DALY）的首要原因[2]。我国脑卒中所致经济负担沉重，患者平均住院费用达49 323.3元[3]，年直接医疗费用总计超100亿元[4]。

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）占全部卒中的69.6%，是我国最常见的卒中类型[5]。静脉溶栓是AIS的有效治疗方法，受国内外指南推荐[6]。溶栓药物按作用机制分为3代[7]。第一代（如尿激酶）无血栓纤维蛋白特异性，易致出血，安全性有限[8]；第二代与第三代药物纤维蛋白特异性逐步提升，疗效和安全性显著改善[9]。注射用重组人TNK组织型纤溶酶原激活剂（简称“TNK”）是我国研发的第三代AIS静脉溶栓药物，能高特异性激活血栓中的纤溶酶原，促进局部血栓溶解并减少全身出血事件。临床研究表明，与特异性较低的第二代药物阿替普酶相比，TNK具有疗效和安全性优势[10]。本研究基于临床试验的患者个体数据，从中国卫生体系角度评估TNK对比阿替普酶治疗中国AIS成人患者的经济性，为临床用药选择提供参考。

1 资料与方法

本研究基于TNK与阿替普酶的头对头中国Ⅲ期临床试验TRACE-2（NCT04797013）的患者个体数据[11]，结合文献及公开资料，构建决策树＋Markov混合模型，评估TNK治疗中国AIS成人患者的经济性。

1.1 目标人群

目标人群与TRACE-2试验一致：该试验为开放标签、多中心、随机对照研究，共纳入1 417例可在4.5 h内接受溶栓治疗的AIS成人患者，基线年龄65岁，男性占68%，详细基线信息见文献[11]。

1.2 治疗方案

治疗方案依据TRACE-2临床试验及药品说明书：两种药物均为急性期单次给药。研究组采用TNK，0.25 mg/kg静脉推注，最大剂量25 mg。对照组采用阿替普酶，总剂量0.9 mg/kg，先静脉推注总剂量的10%，随后静脉输注剩余剂量，最大剂量90 mg。

1.3 模型结构

模型结构基于TRACE-2患者个体数据，使用Excel构建决策树＋Markov混合模型进行终身模拟，该模型为AIS领域常用药物经济学评价模型[12-14]。决策树模拟两组患者从治疗开始至90 d的成本和健康产出；D90时，依据TRACE-2试验中的改良Rankin量表（mRS）评分，将患者分为无残疾（mRS 0-1）、轻度残疾（mRS 2-3）、重度残疾（mRS 4-5）和死亡（mRS 6）共4个健康状态。

表1 TRACE-2试验临床治疗结局

Table 1 Clinical outcomes of TRACE-2

治疗终点各mRS评分人群分布/%	阿替普酶组	TNK组	来源
mRS 0	31.90	33.33	TRACE-2试验患者个体数据
mRS 1	26.29	28.94	
mRS 2	13.94	10.92	
mRS 3	11.49	10.64	
mRS 4	8.48	7.94	
mRS 5	3.02	1.56	
mRS 6	4.89	6.67	

Markov模型以1年为循环周期，模拟治疗90 d后至患者终身的成本和健康产出。初始健康状态分布基于决策树模型模拟结果，即TRACE-2临床试验设置。假设患者90 d后健康状态保持稳定，除非发生卒中复发。每个循环中，患者可能无事件、复发或死亡。未复发者停留于原健康状态，复发者转移至其他健康状态或死亡，且不能恢复至复发前更好的状态。

1.4 转移概率与健康效用

本研究转移概率与健康效用值来源如下：脑卒中患者的死亡率基于2022年中国卫生健康统计年鉴的年龄相关死亡率[15]，通过不同mRS评分患者的相对死亡风险调整得到[16]；复发率来源于Xu等

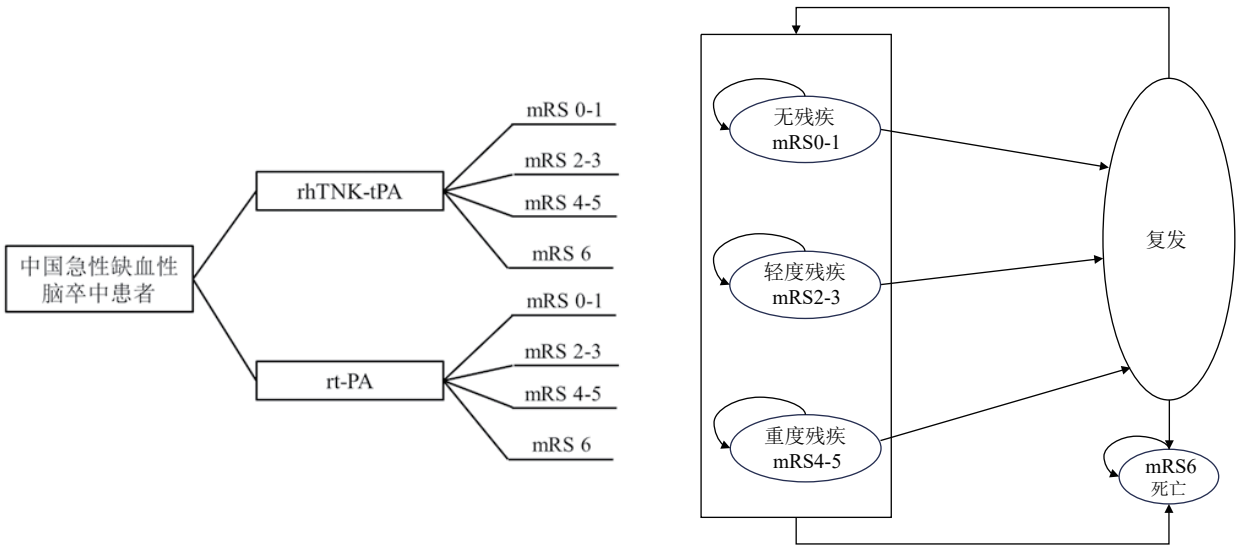


图 1　模型结构图

Figure 1　Model structure

[17] 的研究，复发后转移概率来自 Gao 等 [18] 的研究。健康产出指标为质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY），各健康状态效用值来自潘岳松等 [19]，脑卒中复发采取负效用设置，来自 Mok 等 [20]，症状性颅内出血负效用来自 Wang 等 [21]。

1.5　成本参数

本研究基于中国卫生体系视角，仅考虑直接医疗成本。决策树模型涵盖患者溶栓用药、检查、桥接治疗及不良反应处理成本，其中阿替普酶与 TNK 的用药剂量均与患者体质量相关。基于 TRACE-2 试验患者个体水平数据中的实际用药支数，结合药品单价计算每名患者单次用药费用并分别求均值，得到 TNK 及阿替普酶两组患者的平均单次溶栓费用。药品单价采用最新医保支付标准：阿替普酶大规格（50 mg）3 400 元 / 支、小规格（20 mg）1 685.94 元 / 支，TNK（16 mg）3 333.03 元 / 支。决策树模型其余成本均采用 TRACE-2 试验患者个体数据。Markov 模型中的复发住院成本和卒中后护理成本来自潘岳松等 [19] 报道的中国卒中登记研究结果，并采用 5% 贴现率调整至 2024 年。模型参数见表 2。

1.6　分析方法

1.6.1　基础分析

计算 TNK 相较于阿替普酶的增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER），并与意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值比较判断 TNK 相比阿替普酶的经济性。根据《中国药物经济学评价指南 2020》的推荐，采用 2024 年我国 1 倍人均 GDP（95 749 元）作为意愿支付阈值 [22]。

1.6.2　敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验基础结果的稳健性。单因素敏感性分析中参数按文献汇报上下限范围进行变化，结果以旋风图（Tornado Diagram）表示。概率敏感性分析采用二阶蒙特卡洛模拟，假设参数服从特定概率分布，随机抽样 1 000 次进行迭代，并使用成本 - 效果可接受曲线和成本 - 效果散点图来反映概率敏感性分析结果。

2　结果

2.1　基础分析结果

基于上述模型分析，得到基础分析结果如表 3。结果显示，在 1 年的研究时限内，TNK 组患者相比阿替普酶组可获得 0.016 个增量 QALY，同时节省

表 2 模型参数

Table 2 Model parameters

参数名称	基础值	上限值	下限值	分布类型	来源
卒中患者相对一般人群的死亡风险比(hazard ratio，HR)					
mRS0-1	1.53	1.53	1.52	lognormal	公开文献[16]
mRS2-3	2.68	3.18	2.17		
mRS4-5	5.55	6.55	4.55		
转移概率/%					
卒中复发率	12.50	15.05	10.15	beta	公开文献[17]
TNK组桥接治疗率	3.40	4.86	2.19	beta	临床试验个体数据
阿替普酶组桥接治疗率	3.66	5.16	2.41		
TNK组症状性颅内出血发生率	2.39	3.56	1.45		
阿替普酶组症状性颅内出血发生率	2.12	3.38	1.15		
成本/元					
TNK组平均单次溶栓费用	5 142.52	8 874.413 3	2 419.650 2	gamma	临床试验个体数据
阿替普酶组平均单次溶栓费用	5 064.45	7 299.764 9	3 233.369 8		
桥接治疗成本	72 259.61	198 274.403 2	9 312.914 3		
检查费用	3 865.79	15 861.578 6	40.639 3		
其他成本	5 809.07	34 850.855 9	0.226 9		
出血检查费用	22 460.54	106 754.941 2	47.187 5		
出血药品费用	9 948.54	30 569.908 4	768.676 0		
出血其他费用	18 633.92	53 865.358 3	1 923.977 4		
复发住院费用_mRS0-1	14 074.24	11 994.0000	8 128.959 9		公开文献[19]
复发住院费用_mRS2-3	18 608.55	24 401.654 1	10 226.946 6		
复发住院费用_mRS4-5	18 608.55	24 401.654 1	10 226.946 6		
复发住院费用_mRS6	15 947.65	21 078.856 8	7 493.654 0		
护理费用_mRS0-1	10 006.81	12 763.737 6	2 996.279 6		
护理费用_mRS2-3	15 225.18	19 146.345 1	3 829.564 5		
护理费用_mRS4-5	152 25.18	19 146.345 1	3 829.564 5		
效用					
效用_mRS0-1	0.92	1.000 0	0.840 0	beta	公开文献[19]
效用_mRS2-3	0.56	0.780 0	0.340 0		
效用_mRS4-5	0.13	0.310 0	0.000 0		
卒中复发负效用	0.086	0.112 0	0.060 0		公开文献[20]
症状性颅内出血负效用	0.38	0.460 0	0.300 0		公开文献[21]
贴现率/%					
成本贴现率	5	8	3	beta	中国药物经济学指南2020[22]
效用贴现率	5	8	3		

成本 65.29 元；在终身研究时限内，TNK 组患者相比阿替普酶组可获得 0.118 个增量 QALY，同时节省成本 2 306.68 元。两种研究时限下 TNK 均为绝对优势方案。

2.2 敏感性分析结果

对终身时限下的模拟结果进行单因素敏感性分析结果如图 2 所示。两组患者的单次溶栓费用、mRS2-3 人群护理费用及效用对基础分析结果有较大影响，但所有参数的高值情景中 ICER 值均不超过 2024 年 1 倍人均 GDP（95 749 元）阈值。

对终身时限下的模拟结果进行概率敏感性分析结果见图 3 和图 4。根据成本 - 效果可接受性曲线，在卫生体系视角和 2024 年中国 1 倍人均 GDP 阈值（95 749 元）下，TNK 组更经济的概率为 95.7%。

表 3 基础分析结果

Table 3 Results of base case analysis

研究时限	组别	成本/元	QALYs	增量成本/元	ΔQALY	ICER/元·QALY^{-1}
1年	阿替普酶组	29 694.12	0.834	–	–	–
	TNK组	29 628.83	0.850	−65.29	0.016	绝对优势
终身	阿替普酶组	124 394.59	5.405	–	–	–
	TNK组	122 087.92	5.523	−2 306.68	0.118	绝对优势

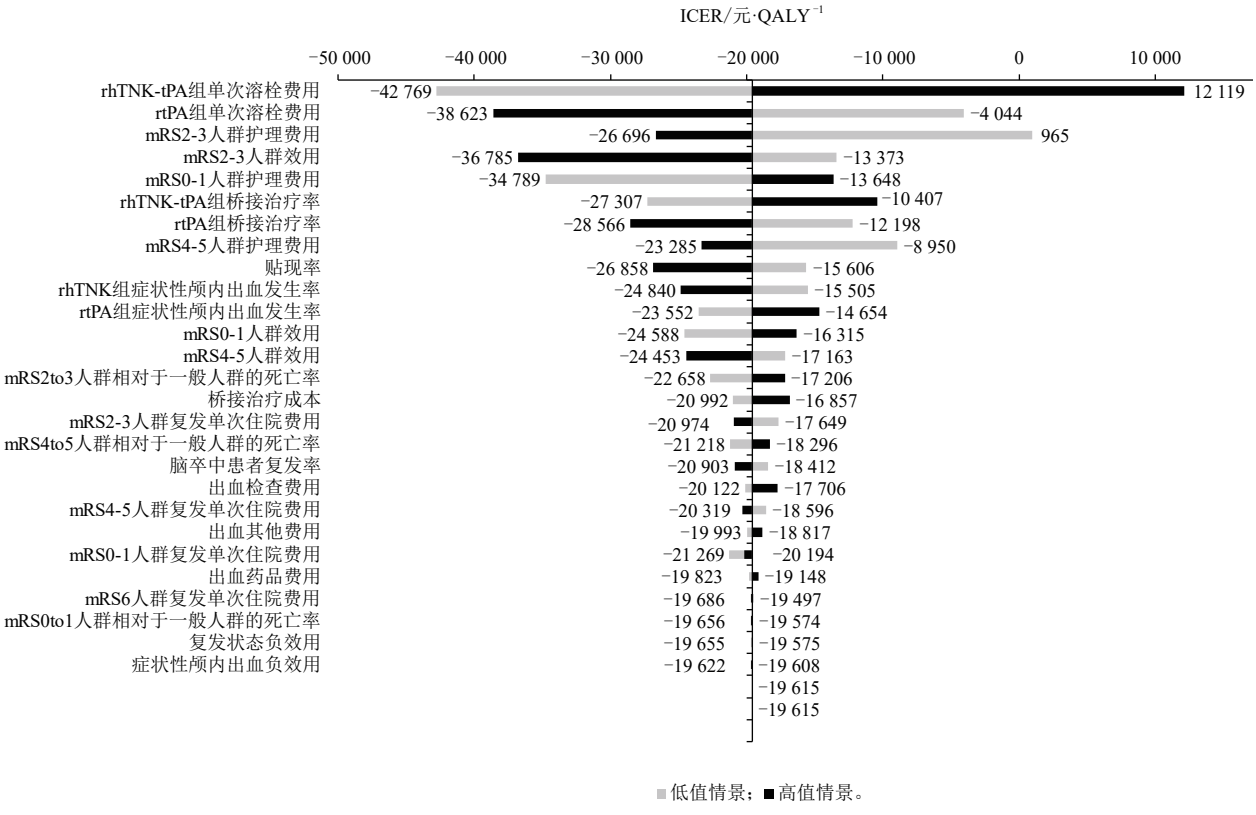


图 2 终身时限下单因素敏感性分析旋风图

Figure 2 Tornado diagram of definitive sensitivity analysis over the life-long horizon

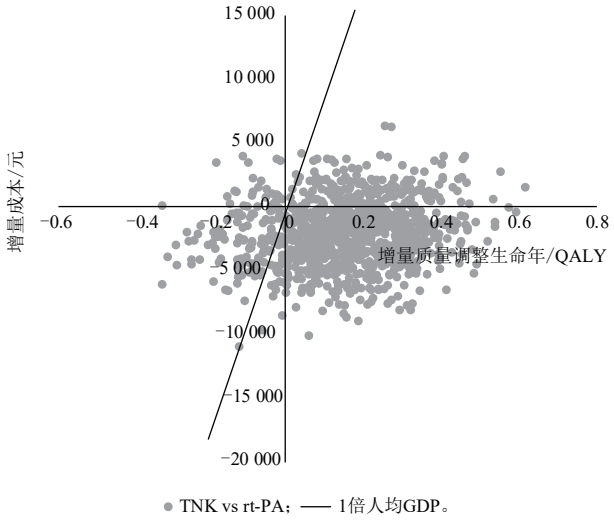


图 3 终身时限下概率敏感性分析增量成本 - 效果散点图

Figure 3 Incremental cost-effectiveness scatter plot over the life-long horizon

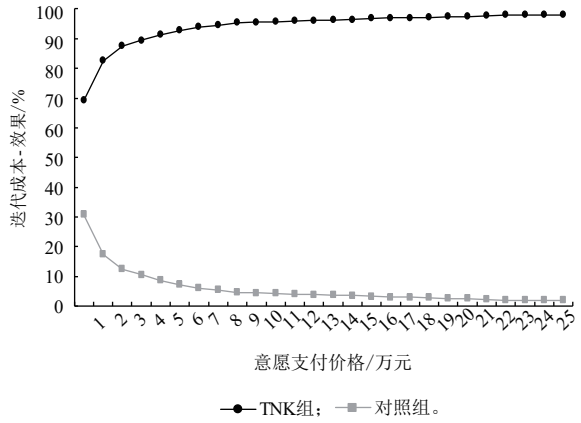


图 4 概率敏感性分析成本 - 效果可接受曲线

Figure 4 Cost-effectiveness acceptance curve

综上，单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果均表明，模型基础分析具有稳健性。

3 讨论

本研究首次比较了新旧两代溶栓药物 TNK 与阿替普酶治疗我国 AIS 成人患者的经济性，基于二者的头对头临床试验 TRACE-2 患者个体水平数据，构建决策树＋ Markov 混合模型对患者进行短期及终身模拟分析。

基础分析结果显示，相比阿替普酶，TNK 治疗患者在短期（1 年）和长期（终身）时限下均为绝对优势方案，具有经济性优势。终身时限下的单因素敏感性分析结果显示，两组患者的溶栓费用为 ICER 值的主要影响因素，但各参数高值情景均低于 1 倍人均 GDP 的 WTP 阈值（95 749 元 /QALY），模型稳定性较好。概率敏感性分析结果表明，在 1 倍人均 GDP 的 WTP 阈值下 TNK 具有经济性优势的概率为 95.7%，同样证实了模型的稳健性。

与既往研究相比，本研究具有以下优势。首先，TNK 的急性缺血性脑卒中适应症获批时间尚短，因此国内尚无关于 TNK 治疗急性缺血性脑卒中患者经济性的评估研究，本研究弥补了这一研究空白。其次，本研究基于 TNK 与阿替普酶的Ⅲ期头对头临床研究展开，该研究基于中国人群进行，两组患者基线匹配，数据质量高。本研究模型设计及参数来源符合中国国内实际情况，研究结论与国际同类研究一致 [23-25]，即 TNK 相比阿替普酶具有经济性优势，研究结果较为可靠。

本研究也存在着一定的局限性。首先，本研究采用了公开文献中报道的中国卒中患者效用值，该效用数据权威性较高，但发表时间较早，可能影响模型的可靠度。然而单因素敏感性分析结果表明，该来源效用参数对模型稳定性的影响可以接受。其次，本研究采用中国卫生体系角度，因此并未纳入医疗系统外产生的照护费用等间接成本。在未来的研究中可将间接成本纳入考虑，从全社会角度进行进一步的评估。

4 结论

本研究基于临床试验个体数据，评估了新一代溶栓药物 TNK 相比于阿替普酶治疗我国 AIS 成人患者的经济性，结果表明 TNK 为绝对优势方案，具有突出的经济性优势。

参考文献：

[1] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J].中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946.

[2] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告2020(中文版)(1)[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.

[3] 王文君, 茅金凤, 曹德林. 脑卒中危险因素与患者住院费用的关系研究[J]. 江苏卫生事业管理, 2024, 35(11): 1601-1605.

[4] 潘美伊, 段春艳. 我国脑卒中患者住院费用及影响因素研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(8): 78.

[5] Wu S, Wu B, Liu M, *et al*. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 394-405.

[6] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中学组, 中国卒中学会急救医学分会.急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(7): 721-728.

[7] 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.

[8] Sun F, Liu H, Fu H X, *et al*. Comparative study of intravenous thrombolysis with rt-PA and urokinase for patients with acute cerebral infarction[J]. J Int Med Res, 2020, 48(5): 300060519895352.

[9] Campbell B C V, Ma H, Ringleb P A, *et al*. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging:a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 139-147.

[10] Bala F, Almekhlafi M, Singh N, *et al*. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in stroke patients with carotid tandem lesions: Results from the AcT trial[J]. Int J Stroke, 2024, 19(3): 322-330.

[11] 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.

[12] 罗孟捷, 陈平钰, 李洪超, 等. 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液对比注射用尤瑞克林治疗急性缺血性脑卒中的成本效用分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(1): 96-101.

[13] Pan Y, Chen Q, Zhao X, *et al*. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke in China[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110525.

[14] Qureshi A I, Akinci Y, Huang W, *et al*. Cost-effectiveness analysis of endovascular treatment with or without intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. J Neurosurg, 2022, 138(1): 223-232.

[15] 国家统计局. 中国卫生健康统计年鉴2022[EB/OL]. (2023-05-17)[2025-03-17]. http://www.nhc.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/tjtjnj/202305/6ef68aac6bd14c1eb9375e01a0faa1fb.shtml.

[16] Hong K S, Saver J L. Years of disability-adjusted life gained as a result of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2010, 41(3): 471-477.

[17] Xu J, Zhang X, Jin A, *et al*. Trends and risk factors associated with stroke recurrence in China, 2007-2018[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(6): e2216341.

[18] Gao L, Moodie M, Mitchell P J, *et al*. Cost-effectiveness of tenecteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3681-3689.

[19] 潘岳松, 王伊龙, 廖晓凌, 等. 急性缺血性卒中3h内rt-PA溶栓的成本效用分析[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(6): 462-467.

[20] Mok C H, Kwok H H Y, Ng C S, *et al*. Health state utility values for type 2 diabetes and related complications in east and southeast Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. Value Health, 2021, 24(7): 1059-1067.

[21] Wang L, Zeng Y, Zhou L, *et al*. Cost-effectiveness of tirofiban for acute ischemic stroke without large or medium-sized vessel occlusion: A Markov modelling analysis from the Chinese and United States perspectives[J]. PLoS One, 2024, 19(2): e0297939.

[22] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.

[23] Hajian K, Abdi Dezfouli R, Darvishi A, *et al*. Tenecteplase in managing acute ischemic stroke: a long-term cost-utility analysis in Iran[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2023, 23(1): 123-133.

[24] Gao L, Moodie M, Mitchell P J, *et al*. Cost-effectiveness of tenecteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3681-3689.

[25] Nguyen C P, Lahr M M, van der Zee D J, *et al*. Cost-effectiveness of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2023, 8(3): 638-646.

(编辑：刘玲玲)