



(OSID 码)

· 论著 ·

替罗非班治疗经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的疗效及安全性研究

邹兴菊¹, 谢雪梅¹, 赵雪¹, 金泉伟¹, 李进², 王兴盛¹, 杨西爱¹

【摘要】 背景 替罗非班作为糖蛋白Ⅱb/Ⅲa (GPⅡb/Ⅲa)受体拮抗剂,已被用于急性缺血性脑血管疾病的临床治疗中。然而,静脉溶栓治疗后早期使用替罗非班是否增加穿支动脉梗死患者的出血风险,能否改善患者临床结局,目前尚缺乏足够的临床研究证据。**目的** 分析替罗非班治疗经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的疗效及安全性,以期为患者提供更加安全有效的治疗方案,从而改善患者预后。**方法** 本研究为回顾性研究。选取2017年1月—2020年1月于安康市中心医院神经内科及卒中急救中心住院的经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者37例为研究对象。所有患者于发病4.5 h内接受标准剂量的注射用阿替普酶静脉溶栓治疗。根据患者阿替普酶静脉溶栓治疗后出现神经功能恶化时是否使用替罗非班,分为对照组($n=18$)及试验组($n=19$)。对照组常规给予硫酸氢氯吡格雷+阿司匹林肠溶片抗血小板聚集治疗21 d。试验组给予替罗非班(前3 min按 $5 \mu\text{g/kg}$ 的剂量静脉注射,之后以 $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的剂量持续泵入24 h)治疗,在替罗非班治疗结束前4 h予以硫酸氢氯吡格雷+阿司匹林肠溶片口服,重叠抗血小板聚集治疗21 d。比较患者入院时与阿替普酶静脉溶栓治疗后1 h美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及两组不同时间点(入院时、阿替普酶静脉溶栓治疗后1 h、神经功能恶化时和阿替普酶静脉溶栓治疗后第7、30、90天)NIHSS评分,阿替普酶静脉溶栓治疗后第90天神经功能恢复情况,阿替普酶静脉溶栓治疗前、治疗后48 h凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG),阿替普酶静脉溶栓治疗后48 h血小板减少症发生情况,发病48 h内神经功能持续恶化情况,替罗非班治疗结束后第1天或第2天症状性颅内出血发生情况,治疗期间血尿或便血发生情况。**结果** 37例患者阿替普酶静脉溶栓治疗后1 h NIHSS评分低于入院时 NIHSS 评分($P<0.05$)。治疗方法与时间在 NIHSS 评分上不存在交互作用($P>0.05$)。治疗方法在 NIHSS 评分上主效应不显著($P>0.05$)。时间在 NIHSS 评分上主效应显著($P<0.05$)。两组阿替普酶静脉溶栓治疗后第90天神经功能良好者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。阿替普酶静脉溶栓治疗后48 h,两组PT、APTT比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。阿替普酶静脉溶栓治疗后48 h,试验组FBG高于对照组($P<0.05$)。阿替普酶静脉溶栓治疗后48 h,试验组有1例患者发生血小板减少症,对照组无一例患者发生血小板减少症。两组患者均无发生症状性颅内出血、尿血或便血。**结论** 对于穿支动脉梗死患者,在阿替普酶静脉溶栓治疗后出现神经功能恶化后早期给予替罗非班治疗的安全性较好,但尚未发现其可改善患者神经功能。

【关键词】 脑梗死;穿支动脉梗死;神经功能恶化;静脉溶栓;阿替普酶;替罗非班;治疗结果

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.11.008

邹兴菊, 谢雪梅, 赵雪, 等. 替罗非班治疗经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的疗效及安全性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(11): 42-47. [www.syxf.net]

ZOU X J, XIE X M, ZHAO X, et al. Efficacy and safety of tirofiban in the treatment of perforating artery infarction patients with neurological deterioration after intravenous thrombolytic therapy with alteplase [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(11): 42-47.

Efficacy and Safety of Tirofiban in the Treatment of Perforating Artery Infarction Patients with Neurological Deterioration after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase

ZOU Xingju¹, XIE Xuemei¹, ZHAO Xue¹, JIN Quanwei¹, LI Jin², WANG Xingsheng¹, YANG Xia¹

1. Stroke Emergency Centre, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

2. Department of Encephalopathy, Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang 725000, China

Corresponding author: YANG Xia, E-mail: yxa2004.7@163.com

【Abstract】 **Background** Tirofiban, a GPⅡb/Ⅲa receptor antagonist, has been used in the clinical treatment of acute ischemic cerebrovascular disease. However, whether the early use of tirofiban after intravenous thrombolytic therapy

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2017SF-219)

1.725000 陕西省安康市中心医院卒中急救中心 2.725000 陕西省安康市中医医院脑病科

通信作者: 杨西爱, E-mail: yxa2004.7@163.com

increases the risk of bleeding in patients with perforating artery infarction, and whether it can improve the clinical outcome of patients, there is still insufficient clinical research evidence. **Objective** To analyze the efficacy and safety of tirofiban in the treatment of perforating artery infarction patients with neurological deterioration after intravenous thrombolytic therapy with alteplase, so as to provide more safe and effective treatment for patients, thereby improving the prognosis of patients. **Methods** This study is a retrospective study. 37 patients with perforating artery infarction after alteplase intravenous thrombolytic therapy in the Department of Neurology and Stroke Emergency Center of Ankang Central Hospital from January 2017 to January 2020 were selected. All patients received standard dose of alteplase intravenous thrombolytic therapy within 4.5 h of onset. Patients were divided into control group ($n=18$) and experimental group ($n=19$) according to whether they used tirofiban when their neurological function deteriorated after alteplase intravenous thrombolysis therapy. The control group was routinely given clopidogrel bisulfate+aspirin enteric-coated tablets for anti-platelet aggregation treatment for 21 days. The experimental group was given tirofiban ($5 \mu\text{g/kg}$ intravenous injection in the first 3 minutes, followed by continuous pumping at a dose of $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ for 24 h) treatment, and clopidogrel bisulfate+aspirin enteric-coated tablets were given orally 4 h before the end of tirofiban treatment, and overlapped with antiplatelet aggregation therapy for 21 days. The NIHSS scores of patients were compared at admission and 1 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy, the incidence of thrombocytopenia 48 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy, the continuous deterioration of neurological function within 48 h after onset, the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage on the 1st or 2nd day after the end of tirofiban treatment and the occurrence of hematuria or hematochezia during treatment were compared between the two groups. **Results** The NIHSS score of 37 patients were significantly reduced at 1 h after alteplase intravenous thrombolytic therapy compared with at admission ($P<0.05$). There was no interaction between treatment method and time on NIHSS score ($P>0.05$). And the main effect of treatment method was not significant on NIHSS score ($P>0.05$), but the main effect of time was significant on NIHSS score ($P<0.05$). The NIHSS scores of the control group and the experimental group at 1 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy were lower than those at admission, respectively ($P<0.05$). There was no significant difference in the percentage of patients with good neurological function at 90 days after alteplase intravenous thrombolysis therapy between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in PT and APTT between the two groups 48 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy ($P>0.05$); FBG in the experimental group was higher than that in the control group 48 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy ($P<0.05$). 48 h after alteplase intravenous thrombolysis therapy, thrombocytopenia occurred in one patient in the experimental group, and no thrombocytopenia occurred in the control group. No symptomatic cerebral hemorrhage, hematuria or hematochezia occurred in the two groups. **Conclusion** For patients with perforator artery infarction, early treatment with tirofiban after alteplase intravenous thrombolytic therapy has a good safety, but it has not been found that tirofiban can improve the neurological function of patients

【Key words】 Brain infarction; Perforating artery infarction; Neurological deterioration; Intravenous thrombolysis; Alteplase; Tirofiban; Treatment outcome

急性缺血性脑卒中 (AIS) 具有高发病率、高死亡率及高复发率的特点^[1]。目前, 针对发病 4.5 h 内的 AIS 患者, 重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓治疗仍然是首选治疗方案^[2]。研究表明, rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 的血管再通率约为 46%, 但合并大血管闭塞的 AIS 患者血管再通率仅为 13%~18%^[3-4]。临床实践中, 穿支动脉梗死患者接受 rt-PA 静脉溶栓治疗后预后较好, 出血转化率低, 但其复发率较高, 尤其是合并糖尿病及脑梗死前有内囊或脑桥警示综合征的患者^[5-6], 其复发的原因可能是: 血管内皮细胞损伤以及 rt-PA 诱导血小板激活, 而活化的血小板可聚集形成血栓, 进而参与脑组织缺血性损伤的发生、发展及转归过程^[7]。因此, 迅速抑制血小板聚集及血栓形成是治疗经静脉溶栓治疗后穿支动脉梗死患者再进展的关键。而且相关指南也明确建议在评估获益大于风险时可在溶栓治疗后 24 h 内使用抗血小板聚集药物^[1, 8]。替罗非班作为糖蛋白 II b/III a (GP II b/III a) 受体拮抗剂, 可

以竞争性地抑制 GP II b/III a 受体, 进而达到抗血小板聚集的作用。相对于传统口服抗血小板聚集药物如阿司匹林肠溶片和硫酸氢氯吡格雷, 静脉使用替罗非班可快速达到血药浓度, 从而发挥抗血栓作用, 且其 $t_{1/2}$ 较短 (约为 2 h), 引起的出血时间延长可在停药后 3 h 内恢复正常, 且其引起的严重血小板减少症的发生率仅为 0.5%~2.0%, 因此其安全性优于传统口服抗血小板聚集药物^[9]。本研究旨在分析替罗非班治疗经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的疗效及安全性, 以期为患者提供更加安全有效的治疗方案, 从而改善患者预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究。选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月于安康市中心医院神经内科及卒中急救中心住院的经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者 37 例为研究对象。纳入标准: (1) 发病后 4.5 h 内接受阿替普酶静脉溶栓治疗; (2)

阿替普酶静脉溶栓治疗前美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute Health Stroke Scale, NIHSS) 评分为 4~14 分 (右侧大脑半球梗死) 及 4~19 分 (左侧大脑半球梗死或脑干梗死); (3) 阿替普酶静脉溶栓治疗后 24 h 内出现神经功能恶化 (NIHSS 评分较阿替普酶静脉溶栓治疗结束即刻升高 2 分或较基线升高 4 分), 且复查颅脑 CT 平扫排除阿替普酶静脉溶栓治疗后脑出血及头颈部 CT 血管造影 (CTA) 检查排除大动脉闭塞和 / 或重度狭窄, 责任血管为穿支动脉; (4) 知晓阿替普酶静脉溶栓治疗及抗血小板聚集治疗的不良反应并签署知情同意书; (5) 住院时间 ≥ 10 d。排除标准: (1) 使用降压药物后血压仍持续 $>180/100$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); (2) 症状加重时行颅脑 CT 平扫提示阿替普酶静脉溶栓治疗后出血或大面积脑梗死, 进一步行数字减影血管造影 (DSA)、磁共振血管成像 (MRA) 或 CTA 检查发现存在颈部、颅内动脉粥样硬化狭窄或闭塞等情况; (3) 接受血管内介入治疗; (4) 预期生存时间 <3 个月; (5) 对盐酸替罗非班注射液过敏者。本研究经安康市中心医院伦理委员会审核批准 (伦理号: 2017 伦理第 001 号)。

1.2 责任血管的判定方法 由两位经验丰富的神经内科医师对所有影像学资料进行双盲分析, 意见不一致时经讨论后取得一致结果。具体方案如下: 所有患者常规行颅脑磁共振成像 (MRI) + 扩散加权成像 (DWI) 及 MRA/ 头颈部 CTA/DSA 检查, 结合临床定位综合判定梗死灶的责任血管: (1) MRA/CTA/DSA 检查提示动脉狭窄, 同时 DWI 可见其供血区域梗死灶, 该血管即为责任血管; (2) MRA 或其他血管检查未见明显动脉狭窄, 但 DWI 显示前循环或后循环动脉分布区存在梗死灶, 该动脉或穿支动脉的载体动脉即为可疑责任血管。

1.3 分组及给药方法 所有患者于发病 4.5 h 内接受标准剂量 (0.9 mg/kg) 的注射用阿替普酶 (勃林格殷格翰公司生产, 生产批号: 907443) 静脉溶栓治疗。根据患者阿替普酶静脉溶栓治疗后出现神经功能恶化时是否使用替罗非班, 分为对照组 ($n=18$) 及试验组 ($n=19$)。对照组行颅脑 CT 平扫检查排除脑出血后常规给予硫酸氢氯吡格雷 [商品名: 波立维, 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产, 生产批号: 20130083] 75 mg、1 次 /d, 阿司匹林肠溶片 (商品名: 拜阿司匹灵, 拜耳医药保健有限公司生产, 生产批号: 20171021) 100 mg、1 次 /d, 抗血小板聚集治疗 21 d。试验组行颅脑 CT 平扫检查排除脑出血后加用替罗非班 (商品名: 鲁南恒康, 鲁南贝特制药有限公司生产, 国药准字 H20090328) 2.5 mg + 5% 葡萄糖溶液 40 ml (合并糖尿病者换用 0.9% 氯化钠溶液 40 ml) 配比, 前 3 min 按 $5 \mu\text{g/kg}$ 的剂量静脉注射, 之后以 $0.075 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量持续泵入 24 h, 在替

罗非班治疗结束前 4 h 予以硫酸氢氯吡格雷 75 mg + 阿司匹林肠溶片 100 mg 口服, 重叠抗血小板聚集治疗 21 d。此外, 两组患者均常规给予持续床旁心电图 + 指脉氧监测及吸氧、改善微循环、营养脑神经、维持电解质平衡等治疗。治疗过程中密切观察患者临床症状, 一旦出现神经功能恶化则需再次行颅脑 CT 检查以明确是否出血, 并给予对症治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 一般资料 收集患者一般资料, 包括性别、年龄、高血压发生情况、糖尿病发生情况、冠心病发生情况、高脂血症发生情况、吸烟 (吸烟指每日吸烟至少 1 支, 且连续吸烟至少 1 年^[10]) 情况、阿替普酶静脉溶栓治疗前行抗血小板聚集治疗情况、梗死灶分布。

1.4.2 神经功能指标 (1) 分别于入院时、阿替普酶静脉溶栓治疗后 1 h、神经功能恶化时和阿替普酶静脉溶栓治疗后第 7、30、90 天采用 NIHSS 评分评定患者神经功能, NIHSS 评分越高表示患者神经功能缺损症状越严重。比较患者入院时与阿替普酶静脉溶栓治疗后 1 h NIHSS 评分及两组不同时间点 NIHSS 评分。(2) 于阿替普酶静脉溶栓治疗后第 90 天采用改良 Rankin 量表 (mRS) 评定患者神经功能恢复情况, mRS 评分 ≤ 2 分为神经功能良好。

1.4.3 安全性指标 (1) 分别于阿替普酶静脉溶栓治疗前、治疗后 48 h 检测患者凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FBG)。

(2) 观察患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 48 h 血小板减少症发生情况。(3) 观察患者发病 48 h 内神经功能持续恶化情况。(4) 于替罗非班治疗结束后第 1 天或第 2 天, 两组患者分别再次行颅脑 CT 检查, 观察症状性颅内出血发生情况。(5) 观察患者治疗期间血尿或便血发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 重复测量数据采用重复测量方差分析, 组内比较采用配对秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 Fisher's 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 37 例患者中男 12 例 (32.4%), 女 25 例 (67.6%); 平均年龄 (61.8 ± 10.2) 岁; 高血压 30 例 (81.1%); 糖尿病 13 例 (35.1%); 冠心病 10 例 (27.0%); 高脂血症 15 例 (40.5%); 吸烟 18 例 (48.6%); 阿替普酶静脉溶栓治疗前行抗血小板聚集治疗 18 例 (48.6%); 梗死灶分布: 脑干 7 例 (18.9%), 左 / 右侧基底核区 30 例 (81.1%)。

对照组 1 例患者于阿替普酶静脉溶栓治疗后 16 h 出现神经功能恶化, 其他患者均于阿替普酶静脉溶栓治疗后 2~12 h 出现神经功能恶化。两组性别、年龄、高血压发生率、糖尿病发生率、冠心病发生率、高脂血症发生率、吸烟率、阿替普酶静脉溶栓治疗前行抗血小板聚集治疗率、梗死灶分布情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1)。

2.2 神经功能指标 37 例患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 1 h NIHSS 评分为 3.0 (1.5, 9.5) 分, 低于入院时 NIHSS 评分 [7.0 (4.5, 12.0) 分], 差异有统计学意义 ($u_{\text{配对}}=-2.787, P=0.005$)。治疗方法与时间在 NIHSS 评分上不存在交互作用 ($P>0.05$); 治疗方法在 NIHSS 评分上主效应不显著 ($P>0.05$); 时间在 NIHSS 评分上主效应显著 ($P<0.05$, 见表 2)。

阿替普酶静脉溶栓治疗后第 90 天试验组神经功能良好者有 16 例 (84.2%), 对照组神经功能良好者有 13 例 (72.2%); 两组阿替普酶静脉溶栓治疗后第 90 天神神经功能良好者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P=0.447$)。

2.3 安全性指标 阿替普酶静脉溶栓治疗前、治疗后 48 h, 两组 PT、APTT 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 阿替普酶静脉溶栓治疗前, 两组 FBG 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 阿替普酶静脉溶栓治疗后 48 h, 试验组 FBG 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3)。阿替普酶静脉溶栓治疗后 48 h, 试验组有 1 例患者发生血小板减少症, 对照组无一例患者发生血小板减少症。对照组发病 48 h 内神经功能持续恶化者有 6 例 (33.3%), 试验组发病 48 h 内神经功能持续恶化者有 2 例 (10.5%); 两组发病 48 h 内神经功能持续恶化者所占比例比较, 差异无统计学意义 ($P=0.124$)。两组均无患者发生症状性颅内出血、尿血或便血。

3 讨论

穿支动脉是由载体动脉发出后穿行进入脑实质, 直径多在 1 mm 以下, 无吻合支。穿支动脉梗死指穿通动脉近段动脉粥样硬化斑块或小动脉玻璃样变或脂质变性、纤维坏死等引起穿支动脉范围内的急性梗死, 据统计, 穿支动脉梗死的发生率为 25%~30%^[11]。基于上述解剖特点, 静脉溶栓治疗可能是穿支动脉梗死超早期

表 1 两组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	高血压 (n/N)	糖尿病 (n/N)	冠心病 (n/N)	高脂血症 (n/N)	吸烟 (n/N)	阿替普酶静脉溶栓 治疗前行抗血小板 聚集治疗 (n/N)	梗死灶分布 (n/N)	
对照组	18	11/7	64.9 $\pm$ 11.1	14/18	7/18	7/18	9/18	8/18	8/18	4/18	14/18
试验组	19	12/7	58.9 $\pm$ 8.5	16/19	6/19	3/19	6/19	10/19	10/19	3/19	16/19
<i>t</i> 值		-	-1.840	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P</i> 值		1.000	0.075	0.693	0.737	0.151	0.325	0.746	0.746	0.693	

注: - 为采用 Fisher's 确切概率法

表 2 两组不同时间点 NIHSS 评分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]
Table 2 Comparison of NIHSS scores between the two groups at different time points

组别	例数	入院时	阿替普酶静脉溶栓 治疗后 1 h	神经功能恶化时	阿替普酶静脉溶栓 治疗后第 7 天	阿替普酶静脉溶栓 治疗后第 30 天	阿替普酶静脉溶栓 治疗后第 90 天
对照组	18	8.5 (4.8, 13.3)	4.0 (1.8, 12.0)	7.0 (3.5, 13.3)	5.5 (4.0, 12.0)	2.5 (1.0, 5.5)	1.0 (0, 3.3)
试验组	19	5.0 (5.0, 12.0)	3.0 (1.0, 9.0)	6.0 (4.0, 12.0)	5.0 (2.0, 9.0)	3.0 (1.0, 4.0)	0 (0, 2.0)
<i>F</i> 值				$F_{\text{交互}}=0.449, F_{\text{组间}}=0.813, F_{\text{时间}}=60.427$			
<i>P</i> 值				$P_{\text{交互}}=0.643, P_{\text{组间}}=0.374, P_{\text{时间}}<0.001$			

表 3 两组不同时间点 PT、APTT、FBG 比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of PT, APTT and FBG between the two groups at different time

组别	例数	PT (s)		APTT (s)		FBG (g/L)	
		阿替普酶静脉溶 栓治疗前	阿替普酶静脉溶 栓治疗后 48 h	阿替普酶静脉溶 栓治疗前	阿替普酶静脉溶 栓治疗后 48 h	阿替普酶静脉溶 栓治疗前	阿替普酶静脉溶 栓治疗后 48 h
对照组	18	10.2 $\pm$ 0.9	11.2 $\pm$ 1.2	22.4 $\pm$ 2.9	25.2 $\pm$ 3.2	2.8 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.7
试验组	19	10.7 $\pm$ 1.3	11.4 $\pm$ 1.3	24.1 $\pm$ 3.5	24.9 $\pm$ 2.4	2.9 $\pm$ 0.9	3.2 $\pm$ 1.0
<i>t</i> 值		1.586	0.577	1.596	-0.342	0.465	3.828
<i>P</i> 值		0.122	0.568	0.119	0.734	0.645	0.001

注: PT= 凝血酶原时间, APTT= 活化部分凝血活酶时间, FBG= 纤维蛋白原

唯一有效的治疗手段。但在临床实践中,有相当一部分穿支动脉梗死患者静脉溶栓治疗后数小时内神经功能恶化,这可能与静脉溶栓药物在溶解血栓的同时也可诱导血小板活化,而激活的血小板通过 GP II b/ III a 受体与 FBG 结合,导致血栓形成有关^[7]。因此,对于静脉溶栓治疗后再次出现神经功能恶化的患者,早期行抗血小板聚集治疗可能是阻止疾病进展、降低残疾率的关键。早期 CLEAR 卒中试验^[12]发现 rt-PA 静脉溶栓治疗后早期静脉使用阿司匹林 300 mg 在 3 个月时不但没有改善疗效,反而增加了症状性颅内出血的发生率。《美国卒中协会和心脏病协会缺血性卒中急性期治疗指南》^[1]指出,对于接受阿替普酶静脉溶栓治疗的患者,不推荐在 24 h 内使用阿司匹林或其他抗血小板聚集药物。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[13]也明确指出,抗血小板聚集药物应在溶栓治疗 24 h 后使用。然而调查显示,约 73% 的患者溶栓治疗后神经功能缺损症状与血管再闭塞有关^[14]。静脉溶栓治疗后颅内出血的整体发生率仅为 2.4%, 24 h 内致死性颅内出血的发生率为 0.28%^[15]。因此,如何预防血管再闭塞尤为重要,静脉溶栓治疗后早期使用抗血小板聚集药物的有效性及安全性也值得进一步探讨。AMARO 等^[16]回顾性分析 172 例 AIS 患者,其中 139 例患者于溶栓治疗后 24 h 内接受抗血小板聚集治疗,另外 33 例患者于溶栓治疗后 24 h 后接受抗血小板聚集治疗,结果发现,早期行抗血小板治疗组治疗后 90 d mRS 评分及 NIHSS 评分均低于传统抗血小板治疗组。基于目前的证据,不应完全排除溶栓治疗后早期行抗血小板聚集治疗所带来的可能益处。

替罗非班是 GP II b/ III a 受体拮抗剂,其可特异性地与血小板表面的 GP II b/ III a 受体结合,阻断 FBG 依赖性血小板聚集通路,从而发挥抗血栓作用。如今替罗非班已被广泛应用于急性冠脉综合征的治疗,且得到了大量的循证证据支持^[17]。而在缺血性脑血管疾病方面,替罗非班最初主要用于进展性卒中及大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型脑梗死的治疗。2001 年一项开放性试点研究共纳入 35 例 AIS 患者,其中有 18 例进展性卒中患者接受替罗非班静脉注射,另外 17 例患者作为对照组,结果显示,两组患者的临床疗效及颅内出血情况无统计学差异^[18]。SaTIS (Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke) 试验^[19]共纳入 260 例 AIS 患者,所有患者于首次出现神经功能缺损症状 48 h 内接受替罗非班或安慰剂静脉治疗 3~22 h,在治疗 1 周及 5 个月后采用 mRS 评估患者神经功能结局,发现两组患者神经功能结局无统计学差异;但在治疗 5 个月时替罗非班组患者病死率低于安慰剂组,进一步证实了替罗非班治疗可降低病死率。YU 等^[20]研究发现,替罗非班联合 rt-PA 动脉溶栓治疗可提高家兔急性大脑中动脉闭塞的再通率。本研究结果显示,37 例患者阿替普酶

静脉溶栓治疗后 1 h NIHSS 评分低于入院时,治疗方法在 NIHSS 评分上主效应不显著,两组阿替普酶静脉溶栓治疗后第 90 天神经功能良好者所占比例比较无统计学差异。本研究尚未发现替罗非班可改善阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的神经功能,分析原因为:首先,替罗非班的用药剂量不同。既往研究中替罗非班的用量均采用 PRISM-PLUS 方案(前 30 min 按 $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 输入,后改为 $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续泵入)^[21];而本研究出于安全考虑,所有患者使用低剂量(前 3 min 内按 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,之后以 $0.075 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续泵入)替罗非班治疗。其次,用药时机不同。既往研究^[22]于静脉溶栓治疗结束后即刻泵入替罗非班,而本研究于患者阿替普酶静脉溶栓治疗后出现神经功能恶化时立即给予替罗非班。

替罗非班的主要不良反应是出血,包括症状性颅内出血或无症状性颅内出血、全身多部位出血以及血小板减少症^[23]。一项体外循环模型研究发现,替罗非班可抑制血小板的活化、聚集及血小板介导的炎症,从而达到保护血小板的作用^[24]。关于替罗非班对凝血功能影响的研究,早在 2003 年 DERHASCHNIG 等^[25]就发现,GP II b/ III a 受体拮抗剂依替巴肽或替罗非班均不影响脂多糖诱导的凝血活化或纤溶活性。本研究结果显示,阿替普酶静脉溶栓治疗前、治疗后 48 h,两组 PT、APTT 比较无统计学差异;阿替普酶静脉溶栓治疗后 48 h,试验组有 1 例患者发生血小板减少症,对照组无一例患者发生血小板减少症;两组发病 48 h 内神经功能持续恶化者所占比例比较无统计学差异;两组均无患者发生症状性颅内出血、尿血或便血;提示替罗非班治疗阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的安全性较好。

综上所述,对于穿支动脉梗死患者,在阿替普酶静脉溶栓治疗后出现神经功能恶化后早期给予替罗非班治疗的安全性较好,但尚未发现其可改善患者神经功能。但由于本研究纳入的样本量有限且为单中心研究,在病例选择偏倚及数据回顾上的误差难以避免,且本研究观察指标单一,因此还需要扩大样本量及进行更加深入的前瞻性研究来进一步证实本研究结论。

作者贡献:邹兴菊、杨西爱进行文章的构思与设计、结果的分析与解释;杨西爱进行研究的实施与可行性分析、论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理;邹兴菊、谢雪梅、赵雪、金泉伟、王兴盛进行数据收集;邹兴菊进行数据整理,撰写论文;邹兴菊、李进进行统计学处理;赵雪、李进进行英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic

- attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45 (7): 2160–2236.DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [2] ALIAS M, STAFF I, MCCULLOUGH L D. Early experience with community implementation of thrombolysis three to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *Conn Med*, 2011, 75 (9): 531–536.
- [3] ASADI H, DOWLING R, YAN B, et al. Advances in endovascular treatment of acute ischaemic stroke [J]. *Intern Med J*, 2015, 45 (8): 798–805.DOI: 10.1111/imj.12652.
- [4] RHA J H, SAVER J L. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2007, 38 (3): 967–973.DOI: 10.1161/01.str.0000258112.14918.24.
- [5] LIN S F, CHAO A C, HU H H, et al. Hyperglycemia predicts unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis among a Chinese population: a prospective cohort study [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 388: 195–202.DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.022.
- [6] ROMANO J G, SMITH E E, LIANG L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the get with the guidelines–stroke registry [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (4): 423–431.DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4354.
- [7] TSAI N W, CHANG W N, SHAW C F, et al. Serial change in platelet activation markers with aspirin and clopidogrel after acute ischemic stroke [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33 (1): 40–45.DOI: 10.1097/wnf.0b013e3181b8abc6.
- [8] BARRETO A D, FORD G A, SHEN L, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48 (6): 1608–1616.DOI: 10.1161/strokeaha.117.016720.
- [9] YANG M, HUO X C, MIAO Z R, et al. Platelet glycoprotein II b/ III a receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke [J]. *Drugs*, 2019, 79 (5): 515–529.DOI: 10.1007/s40265-019-01078-0.
- [10] 徐莹. 吸烟指数与脑血管狭窄程度及部位相关性研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2017.
- [11] GAO S, WANG Y J, XU A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.
- [12] PANCIOI A M, BRODERICK J, BROTT T, et al. The combined approach to Lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial [J]. *Stroke*, 2008, 39 (12): 3268–3276.DOI: 10.1161/strokeaha.108.517656.
- [13] 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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246–257.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [14] ALEXANDROV A V, GROTTA J C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator [J]. *Neurology*, 2002, 59 (6): 862–867.DOI: 10.1212/wnl.59.6.862.
- [15] STRBIAN D, MICHEL P, SEIFFGE D J, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores [J]. *Stroke*, 2014, 45 (3): 752–758.DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003806.
- [16] AMARO S, LLULL L, URRÁ X, et al. Risks and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71132.DOI: 10.1371/journal.pone.0071132.
- [17] YAN Z X, ZHOU Y J, ZHAO Y X, et al. Efficacy and safety of tirofiban in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32 (9): E40–44. DOI: 10.1002/clc.20475.
- [18] JUNGHANS U, SEITZ R J, AULICH A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GP II b/ III a platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12 (4): 308–312.DOI: 10.1159/000047726.
- [19] SIEBLER M, HENNERICI M G, SCHNEIDER D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke the SaTIS trial [J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2388–2392.DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.599662.
- [20] YU Y J, XIONG W. Tirofiban combined with rt-PA intraarterial thrombolysis improves the recanalization rate of acute middle cerebral artery occlusion in rabbits [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (9): 2888–2895.DOI: 10.26355/eurev_201805_14991.
- [21] BECKER R. Dynamics of coronary thrombolysis and reocclusion [J]. *Clin Cardiol*, 1997, 20 (11 Suppl 3): III 2–5.DOI: 10.1002/clc.4960201403.
- [22] LI W, LIN L, ZHANG M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients [J]. *Stroke*, 2016, 47 (10): 2649–2651.DOI: 10.1161/strokeaha.116.014413.
- [23] SEO J H, JEONG H W, KIM S T, et al. Adjuvant tirofiban injection through deployed solitaire stent as a rescue technique after failed mechanical thrombectomy in acute stroke [J]. *Neurointervention*, 2015, 10 (1): 22–27.DOI: 10.5469/neuroint.2015.10.1.22.
- [24] STRAUB A, AZEVEDO R, BEIERLEIN W, et al. Tirofiban (Aggrastat) protects platelets and decrease platelet–granulocyte binding in an extracorporeal circulation model [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 54 (3): 162–167.DOI: 10.1055/s-2005-872952.
- [25] DERHASCHNIG U, PACHINGER C, SCHWEEGER-EXELI I, et al. Blockade of GP II b/ III a by eptifibatide and tirofiban does not alter tissue factor induced thrombin generation in human endotoxemia [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90 (6): 1054–1060.DOI: 10.1160/TH03-04-0233.

(收稿日期: 2020-07-19; 修回日期: 2020-10-29)

(本文编辑: 崔丽红)