

替罗非班桥接常规抗血小板治疗早期PWI-DWI不匹配脑梗死的疗效评价

宁晓明¹, 邓惠慧¹, 吴子强¹, 康成¹, 陈水清¹, 高庆春² [1. 广东医科大学附属第三医院(佛山市顺德区龙江医院)神经内科, 广东佛山 528318; 2. 广州医科大学附属第二医院神经内科, 广东广州 510260]

摘要:目的 观察替罗非班桥接常规抗血小板治疗对早期磁共振灌注成像-弥散成像(PWI-DWI)不匹配脑梗死的疗效。方法 60例PWI-DWI不匹配大脑中动脉供血区脑梗死患者随机采用阿司匹林肠溶片和氢氯吡格雷片(常规组)或静脉泵入负荷替罗非班桥接常规抗血小板(观察组)治疗, 比较两组脑梗死改善、进展性卒中发生率和临床疗效。结果 观察组NIHSS、ADL、mRS评分及疗效优于常规组($P<0.05$), 进展性脑梗死发生率低于对照组($P<0.05$)。结论 替罗非班桥接常规抗血小板治疗早期PWI-DWI不匹配脑梗死可遏制进展性脑梗死发生, 改善神经功能和预后。

关键词: 替罗非班; PWI-DWI不匹配; 脑梗死

中图分类号: R 743.33

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0410-04

Therapeutic efficacy of tirofiban and routine antiplatelet therapy in early PWI-DWI mismatched cerebral infarction

NING Xiao-ming¹, DENG Hui-hui¹, WU Zi-qiang¹, KANG Cheng¹, CHEN Shui-qing¹, GAO Qing-chun²

(1. Department of Neurology, Third Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Longjiang Hospital of Shunde District, Foshan 528318, China; 2. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of tirofiban and routine antiplatelet therapy (RAPT) in early PWI-DWI mismatched cerebral infarction (CI). Methods Sixty patients with early PWI-DWI mismatched CI due to middle cerebral artery occlusion were randomly treated with aspirin and clopidogrel (conventional group) or tirofiban and RAPT (observation group). CI improvement, progressive CI, and clinical efficacy were compared between two groups. Results Compared with conventional group, NIHSS, activities of daily living (ADL), modified rankin scale (mRS), and clinical efficacy were higher ($P<0.05$), while progressive CI was lower ($P<0.05$) in observation group. Conclusion Combined use of tirofiban and RAPT can suppress progressive CI and improve neurological function and prognosis in patients with early PWI-DWI mismatched CI.

Key words: tirofiban; PWI-DWI mismatch; cerebral infarction

脑梗死是由于脑组织缺血、坏死进一步进展加重, 出现神经功能恶化称之为进展性脑梗死(PCI), 占脑梗死26%~43%^[1], 为神经内科常见病之一, 是缺血性脑卒中处理的重点和难点。尽管早期使用阿司匹林联合氢氯吡格雷双抗治疗, 仍有20%出现早期神经功能恶化。早期MRI PWI-DWI不匹配是脑梗死缺血半暗带的敏感影像特征, 是早期神经功能恶化的预警指标。替罗非班注射液是目前起效最快、

选择性最高的抗血小板药物。如何早期识别潜在发生进展的脑梗死, 应用替罗非班注射液治疗来早期遏制PCI的发生少见报道。有临床研究提示应用替罗非班超过24 h或联合多种抗血小板药物而出现症状性脑出血转化。因此, 本研究选择早期MRI PWI-DWI不匹配易发生PCI病例, 采用替罗非班注射液桥接常规抗血小板治疗, 取得较好的临床疗效, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2017年5月-2019年10月在广东医科大学附属第三医院神经内科收治首次诊断为急性脑梗死患

基金项目: 广东省佛山市科技局医学类科技攻关项目
(No.2017AB003123)

收稿日期: 2020-02-10; 修订日期: 2020-05-30

作者简介: 宁晓明(1979-), 男, 本科, 副主任医师

者60例。纳入标准:(1)起病时间6~24 h;(2)年龄30~80岁;(3)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》诊断标准;(4)均经头颅MRI扫描证实(起病24 h内),DWI提示大脑中动脉供血区梗死,且符合DEFUSE 3PWI-DWI不匹配的标准^[2];(5)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 ≤ 15 分;(6)签署知情同意书(本研究经广东医科大学附属第三医院伦理委员会批准)。排除标准:(1)心律失常,如房颤等;(2)出血机制障碍者;(3)替罗非班过敏者;(4)入院前服用抗凝药;(5)依从性差、随访不合作者。其中男36例,女24例,年龄36~78岁,平均(51.6 $\pm$ 9.8)岁。将其随机分为两组,每组30例;两组的年龄、性别、发病时间、危险因素和NIHSS评分等一般资料无明显差异。

1.2 方法

常规组给予1次/d的阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵,拜耳医药保健有限公司)100 mg和1次/d的氢氯吡格雷片(波立维,赛诺菲制药有限公司)75 mg口服。观察组给予静脉泵入负荷替罗非班氯化钠注射液(欣维宁,武汉远大制药集团有限公司)0.4 μ g/(kg $\cdot$ min),持续30 min,接着予0.1 μ g/(kg $\cdot$ min)维持24 h,桥接抗血小板治疗(方案同常规组,与替罗非班重叠6 h),两组其他基础治疗相同,疗程均为2周,随访3个月。

1.3 观察指标

治疗前与治疗2、7、14 d行NIHSS和日常生活活动(ADL)评分;根据NIHSS评分比较两组1周内进展性脑卒中的发生情况;治疗前和治疗后3个月行改良Rankin量表(mRS)评分。治疗2~7 d复查头颅CT。

1.4 评价标准^[3]

基本痊愈:病残程度为0级,NIHSS评分下降91%~100%;显效:病残程度为1~3级,NIHSS评分

下降46%~90%;有效:病残程度大于3级,NIHSS评分下降18%~45%;无效:NIHSS评分下降18%以下。ADL评分标准:满分为100分,评分 >60 分,基本生活自理;评分41~60分,生活需要帮助;评分20~40分,生活需要较多帮助;评分 <20 分,生活完全需要帮助。

1.5 统计学处理

应用软件SPSS22.0进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验;有序分类资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NIHSS和ADL的评分

与治疗前比较,治疗后两组NIHSS评分明显下降,ADL评分明显升高,以观察组更为显著($P < 0.05$),见表1。

2.2 mRS评分情况

治疗3个月 mRS评分显示两组的脑梗死情况较治疗前明显改善,且以观察组更为显著($P < 0.05$),见表2。

2.3 疗效比较

治疗2~7 d复查头颅CT,两组均未见脑出血病例。治疗7 d,观察组、常规组分别有3、10例出现进展性脑梗死,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.812$, $P < 0.05$)。治疗14 d后,观察组的临床疗效明显优于常规组($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

丘脑、内囊、放射冠等重要部位主要由大脑中动脉供血,这些部位尤其内囊区是临床最常见的梗死部位,一旦出现梗死后进一步加重,对患者的神

表1 两组NIHSS及ADL评分的比较

$\bar{x} \pm s$, $n=30$

组别	NIHSS				ADL			
	治疗前	治疗2 d	7 d	14 d	治疗前	治疗2 d	7 d	14 d
观察组	10.52 $\pm$ 4.35	9.22 $\pm$ 3.86 ^b	5.98 $\pm$ 3.14 ^{ab}	5.22 $\pm$ 2.53 ^{ab}	35.56 $\pm$ 10.72	40.36 $\pm$ 11.26 ^b	51.84 $\pm$ 11.28 ^{ab}	57.56 $\pm$ 11.68 ^{ab}
常规组	10.36 $\pm$ 4.18	11.83 $\pm$ 4.25	8.02 $\pm$ 4.09 ^a	7.16 $\pm$ 3.15 ^a	35.23 $\pm$ 10.45	32.48 $\pm$ 9.26	43.65 $\pm$ 9.72 ^a	48.75 $\pm$ 10.86 ^a

同组与治疗前比较:^a $P < 0.05$,同期与常规组比较:^b $P < 0.05$

表2 两组mRS评分情况比较 (例)

组别	n	治疗前			治疗3个月		
		0~2	3~5	6	0~2	3~5	6
观察组	30	14	16	0	26	4	0
常规组	30	15	15	0	18	10	2

治疗3个月两组比较: $H_c=5.667$, $P < 0.05$

表3 治疗14 d后两组临床疗效的比较 (例)

组别	n	基本痊愈	显效	有效	无效
观察组	30	10	13	5	2
常规组	30	4	15	3	8

两组比较 $P < 0.05$

经功能恢复和生活质量造成严重影响。Kim等^[4]研究结果表明PWI是大脑中动脉供血区脑梗死早期进展的重要预测指标；国内临床研究表明，MRI+MRA显示的大脑中动脉供血区脑梗死，早期PWI-DWI不匹配能有效地预测进展性脑梗死的发生^[5]。因此对大脑中动脉供血区存在早期PWI-DWI不匹配影像特征，更需警惕进展性脑梗死的发生^[6]。本研究选择起病24 h内经头颅MRI明确诊断且PWI-DWI不匹配、DWI提示大脑中动脉供血区梗死患者作为研究对象，他们更易出现神经功能恶化，是缺血性脑卒中的处理难点，因此必须提前予以干预。本研究观察组采用目前起效最快、选择性最高的抗血小板药物—替罗非班氯化钠注射液治疗，与替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识推荐剂量一致^[7]。

PWI-DWI不匹配是临床诊断缺血半暗带的“金标准”，PWI提示组织可发现缺血核心和低灌注的周围脑组织，补充DWI信息不足；DWI是缺血核心，而PWI显示缺血核心以外的缺血半暗带。急性脑梗死的治疗重点是抢救半暗带、防治血栓进展，尽管临床通过使用双抗治疗，由于起效偏慢和存在阿司匹林、氯吡格雷抵抗，仍有20%患者出现脑梗死进展加重^[8]，存在缺血半暗带的脑梗死发生神经功能恶化比例将更高。本研究结果显示，大脑中动脉供血区存在PWI-DWI不匹配脑梗死常规双联血小板治疗7 d内进展性脑梗死的发生率为33.3%；通过早期识别大脑中动脉供血区PWI-DWI不匹配脑梗死采用替罗非班桥接双联抗血小板个性化治疗，先予负荷剂量后治疗量维持24 h，考虑阿司匹林和氯吡格雷的起效偏慢，与双联抗血小板治疗重叠6 h，1周内进展性脑梗死的发生率仅为10.0%，说明早期应用替罗非班治疗能有效遏制进展性脑梗死的发生。

血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa (GPⅡb/Ⅲa)受体表达于血小板和巨核细胞表面，GPⅡb/Ⅲa受体激活后与纤维蛋白原结合启动血小板聚集。替罗非班对GPⅡb/Ⅲa受体具有竞争抑制和剂量依赖，阻止血小板聚集的最终通路^[7]，替罗非班静脉注射后5 min，对血小板的抑制作用达95%，可有效防止血栓的进一步扩大^[9]；药物浓度<30 min可达峰，但由于其半衰期较短，需要持续性给药。另外，替罗非班不仅有效防止血栓形成，还可以溶解新鲜血栓^[10]，缩小脑梗死缺血区的体积。国内临床研究表明，替罗非班可快速起效抑制血小板聚集，同时可降低血小板的粘附

性、聚集率、P选择素和炎症因子水平^[11-13]，说明替罗非班可通过多靶点抑制血栓形成和扩大，另外替罗非班与GPⅡb/Ⅲa受体的结合也是可逆性，所以安全性高。

本研究显示，NIHSS、ADL与mRS评分显示，治疗后两组脑梗死情况比治疗前明显改善($P<0.05$)，以观察组更为显著($P<0.05$)。观察组的临床疗效明显优于常规组，说明替罗非班桥接抗血小板治疗早期PWI-DWI不匹配脑梗死疗效显著，可早期有效遏制进展性脑梗死的发生，更有利于改善神经功能缺损，提高患者的生活质量。治疗2~7 d复查头颅CT均未见脑出血，说明治疗组使用静脉注射替罗非班氯化钠桥接抗血小板治疗方案是安全有效的，值得临床应用。

本研究也存在一定的局限性，研究对象只选择较为常见的大脑中动脉供血区早期PWI-DWI不匹配脑梗死，未纳入NIHSS评分>16分的重症脑梗死患者，因此未来研究需要进一步增大样本量、多中心前瞻队列研究来进一步验证。

参考文献：

- [1] 刘东清, 赵建华, 张龙, 等. 脑梗死后磁共振灌注加权成像—弥散加权成像CBF-DWI不匹配的临床意义和动态变化[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(9): 791-795.
- [2] ALBERS G W, MARKS M P, KEMP S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. N Engl J Med, 2018, 378(8): 708-718.
- [3] 刘小洲. 替罗非班治疗进展性脑梗死的疗效及安全性评估[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(18): 1600-1603.
- [4] KIM H, KIM Y, KIM Y W, et al. Perfusion-weighted MRI parameters for prediction of early progressive infarction in middle cerebral artery occlusion[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2016, 59(4): 346-351.
- [5] 靳凯辉, 张琰, 王晶晶, 等. 临床—弥散加权成像不匹配与进展性脑梗死的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(4): 419-422.
- [6] 张迎生, 汪凯. 病灶部位的影像学特征对进展性脑梗死的预测作用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(6): 326-330.
- [7] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[R]. 中国卒中杂志, 2019, 14(10): 1034-1044.
- [8] 骆志坚, 闵杰. 替罗非班桥接双联抗血小板治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22

- (15): 1656-1661.
- [9] 尹帅领. 替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(21): 2373-2377.
- [10] CHEN C, LI T, ZHAO Y, et al. Platelet glycoprotein receptor 1b blockade ameliorates experimental cerebral ischemia-reperfusion injury by strengthening the blood-brain barrier function and anti-thrombo-inflammatory property[J]. Brain Behav Immun, 2018, 69: 255-263.
- [11] 张光妍, 高俊杰, 陈文荣, 等. 小剂量替罗非班联合抗血小板治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(3): 285-287.
- [12] 刘玲, 陶瑞明, 杨亚东, 等. 替罗非班治疗急性脑梗死患者的疗效及对炎症因子的影响[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(1): 39-41.
- [13] 杨直堂, 苏进营, 刘志军, 等. 替罗非班在脑梗死不同时期的安全性及对血小板活化的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(20): 2217-2221.

单切口的改良前外侧入路治疗胫骨Pilon骨折及腓骨远端骨折

罗洪斌¹, 朱春城¹, 温建强^{2*} (1. 广东省佛山市中医院三水医院骨科, 广东佛山 528100; 2. 广东省佛山市中医院骨科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 观察单切口的改良前外侧入路治疗胫骨Pilon骨折及腓骨远端骨折的疗效。方法 56例胫骨Pilon骨折合并腓骨远端骨折患者分别经单切口的改良前外侧入路(观察组, $n=29$)或双切口的胫骨前内侧入路联合腓骨后外侧入路(对照组, $n=27$)进行切开复位内固定术, 比较两组手术时间、切口愈合率、住院时间、骨折愈合时间、AOFAS评分。结果 全部病例完成术后15~42个月随访。观察组手术时间和住院时间短于对照组, 切口愈合率高于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。两组骨折愈合时间及AOFAS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 单切口的改良前外侧入路治疗胫骨Pilon骨折和腓骨远端骨折的近期效果优于双切口手术, 远期功能均恢复良好。

关键词: 胫骨Pilon骨折; 腓骨远端骨折; 内固定

中图分类号: R 683.42

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0413-04

Single-incision anterolateral approach for tibial pilon fracture with distal fibula fracture

LUO Hong-bin¹, ZHU Chun-cheng¹, WEN Jian-qiang^{2*} (1. Department of Orthopedics, Sanshui Hospital, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528100, China; 2. Department of Orthopedics, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528100, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of single-incision anterolateral approach for tibial pilon fracture (TPF) with distal fibula fracture (DFF). Methods Fifty-six patients with TPF and DFF were treated with open reduction and internal fixation using single-incision anterolateral approach (observation group, $n=29$) or double-incision anteromedial and posterolateral approach (control group, $n=27$). Operative time, wound healing, hospital stay, fracture healing and AOFAS scores were compared between two groups. Results All patients were followed up for 15-42 months. Compared with control group, operation time and hospital stay were shorter, while wound healing was higher in observation group ($P<0.01$ or 0.05). There was no significant difference in fracture healing and AOFAS scores between two groups ($P>0.05$). Conclusion The short-term outcomes of single-incision anterolateral approach are superior to those of double-incision approach, but long-term functional recovery is excellent between two approaches.

Key words: tibial pilon fracture; distal fibula fracture; internal fixation

胫骨Pilon骨折累及踝关节面的胫骨干骺端, 常

伴有复杂的软组织伤情^[1-2]。为避免出现切口愈合不良甚至软组织感染, 胫骨Pilon骨折治疗多采用延期或分期手术^[3-4]。由于同时合并腓骨、内踝骨折, 胫骨Pilon骨折需进行多个入路切口手术, 如何使软组织损害有限化却同时获得稳妥的骨折复位固定是该

收稿日期: 2019-12-16; 修订日期: 2020-03-10

作者简介: 罗洪斌(1978-), 男, 本科, 副主任医师

通信作者: 温建强, 男, 本科, 副主任医师