

低剂量替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察

甘壮钦¹, 陈雪玲¹, 符金岛¹, 符小玉¹, 程飞¹, 王诗淞², 梁梅芳¹, 杨辉^{1*} (海南省琼海市人民医院 1. 神经内科; 2. 药学部, 海南琼海 571400)

摘要:目的 观察低剂量替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的疗效。方法 140例急性缺血性脑卒中患者随机分为治疗组和对照组, 分别给予低剂量替罗非班+阿司匹林+氢氯吡格雷或阿司匹林治疗, 比较两组疗效及NIHSS、改良Rankin评分。结果 治疗组疗效明显优于对照组($P<0.01$), 而NIHSS、改良Rankin评分低于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。两组出血风险差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 低剂量替罗非班可有效、安全地治疗急性缺血性脑卒中。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 替罗非班; 氢氯吡格雷

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0365-03

Efficacy of low-dose tirofiban in acute ischemic stroke

GAN Zhuang-qin¹, CHEN Xue-ling¹, FU Jin-dao¹, FU Xiao-yu¹, CHENG Fei¹, WANG Shi-song², LIANG Mei-fang¹, YANG Hui^{1*} (1. Department of Neurology; 2. Department of Pharmacy; Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of low-dose tirofiban in acute ischemic stroke (AIS). Methods A total of 140 AIS patients were randomly divided into treatment and control groups, each receiving low-dose tirofiban + aspirin + clopidogrel or single aspirin therapy. Clinical efficacy, NIHSS and modified Rankin scores were compared between 2 groups. Results Compared with control group, clinical efficacy was better ($P<0.01$), while NIHSS modified Rankin scores were lower ($P<0.01$ or 0.05) in treatment group. Hemorrhage risk was comparable between 2 groups ($P>0.05$). Conclusion Low-dose tirofiban is effective and safe in the treatment of AIS.

Key words: acute ischemic stroke; tirofiban; clopidogrel

急性缺血性脑卒中是最常见的卒中类型, 约占我国脑卒中的74%, 具有高患病率、高致死率、高致残率的特点, 给患者的家庭和社会都带来沉重的负担^[1]。急性缺血性脑卒中的特异性治疗方法主要是早期的静脉溶栓和血管内治疗^[2-4], 但是在临床工作中也会遇到超静脉溶栓、血管内治疗的时间窗以及不愿意选择静脉溶栓或血管内介入治疗的患者。尽管早期可选择阿司匹林或氢氯吡格雷甚至是双抗治疗, 但仍有部分患者出现进展性脑卒中^[5-7]。替罗非班是一种高选择、作用迅速、可逆性的非肽类血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂, 已广泛用于冠状动脉粥样硬化性心脏病的治疗^[8]。国内一些研究也证实1/2常规剂量替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死的治疗中具有一定的疗效^[9-10], 而更低剂量的替罗非班对急性缺血性脑卒

中是否一样具有疗效目前鲜少报道。作者对此进行了探讨, 以期了解低剂量替罗非班在急性缺血性脑卒中治疗的有效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年6月就诊于琼海市人民医院的140例急性缺血性脑卒中患者。入选标准: (1) 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》的诊断标准^[2]; (2) 发病时间在48 h内急性缺血性脑卒中患者; (3) 不同意尿激酶及重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓、血管内介入手术治疗的; (4) 签署知情同意书并接受随访者(或家属)。排除标准: (1) 已知严重凝血功能障碍、血小板减少者; (2) 阿司匹林、替罗非班等药物过敏者; (3) 既往有颅内出血、颅内肿瘤、动脉瘤病史; (4) 近3个月有严重头颅外伤史或卒中史; (5) 近3周内有胃肠道或泌尿系统出血者; (6) 合并肝、肾等脏器严重功能障碍者。140

收稿日期: 2020-09-11; 修订日期: 2021-03-22

作者简介: 甘壮钦(1985-), 男, 本科, 主治医师

通信作者: 杨辉(1966-), 男, 本科, 副主任医师, E-mail: hnyh-66@163.com

例患者随机分为治疗组和对照组,每组70例。治疗组男49例,女21例,平均年龄(67.1±11.4)岁,发病时间(8.10±5.36)h,治疗前美国国家卫生研究所卒中量表(NIHSS)^[11-12]评分为(6.91±4.46)分,治疗前改良Rankin评分(mRS)评分为(3.04±1.42)分;伴有高血压57例,糖尿病20例,冠状动脉粥样硬化性心脏病15例;前循环梗死47例,后循环梗死23例;超过75岁16例。对照组男45例,女25例,平均年龄(66.5±9.9)岁,发病时间(8.84±6.76)h,治疗前NIHSS评分为(6.93±6.19)分,治疗前mRS评分为(2.80±1.54)分;伴有高血压49例,糖尿病24例,冠状动脉粥样硬化性心脏病10例;前循环梗死55例,后循环梗死15例;超过75岁患者12例。两组患者的年龄、性别、发病时间、NIHSS评分、mRS评分、合并症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获本院伦理委员会的批准。

1.2 方法

两组患者均给予他汀类药物调脂稳斑、神经保护、改善侧支循环治疗。治疗组:替罗非班注射液(生产企业:远大医药有限公司,规格:5 mg/100 mL,批准文号:国药准字 H20041165)微量泵入抗血小板聚集治疗,先静脉推注给药5 μg/kg,5 min推注完毕,继而微量泵入0.050~0.075 μg/(kg·min),维持24~48 h后桥接予阿司匹林肠溶片100 mg/d联合氢氯吡格雷片75 mg/d抗血小板聚集;对照组:服用阿司匹林肠溶片(拜耳医药有限公司,批准文号:国药准字 J20171021)100~300 mg/d治疗。

1.3 观察指标

记录两组患者治疗前以及治疗后第3、7、14天的NIHSS评分和mRS评分。疗效判定标准参照美国国立卫生院神经功能缺损评分进行评价^[11-12]:治愈:NIHSS评分降低>90%,无肢体残疾;显效:NIHSS评分降低46%~90%,患者可存在肢体偏瘫;有效:NIHSS评分降低18%~45%,存在明显偏瘫;无效:NIHSS评分降低不足18%。mRS分数越高表明神经系统功能缺损越严重。统计两组患者的不良反应(如颅内出血、消化道出血、皮肤出血和血小板严重减少)。

1.4 统计学处理

统计分析采用SPSS 22.0软件。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 t 检验;有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 两组患者临床疗效的比较 (例)

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效
治疗组	70	23	31	8	8
对照组	70	16	15	19	20

两组比较: $Hc=10.07, P<0.01$

2.2 两组患者NIHSS和mRS评分的比较

两组治疗后7、14 d的NIHSS和mRS评分均低于治疗前,且治疗组效果更显著($P<0.01$ 或 0.05),见表2。

2.3 两组不良反应发生情况的比较

治疗组出现颅内微出血1例,消化道出血2例,全身多处瘀斑1例,对照组出现颅内微出血2例,消化道出血1例,无其他大出血情况。两组出血患者均为75岁以上患者,两组出血风险差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

替罗非班是一种高选择、作用迅速、可逆性的非肽类血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂,已广泛应用于冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗,并得到了国内外冠状动脉粥样硬化性心脏病权威指南的推荐。但使用替罗非班注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床经验仍相对不足,如《急性缺血性脑卒中血管内治疗中国指南2018》中仅推荐桥接治疗或血管内治疗围手术期使用。张光妍等^[13]报道了小剂量替罗非班联合双抗血小板治疗进展性脑梗死的效果研究。目前,单纯使用低剂量替罗非班治疗发病48 h内的急性缺血性

表2 两组患者治疗前后NIHSS和mRS评分的比较

($\bar{x}\pm s, n=70$,分)

组别	NIHSS评分				mRS评分			
	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d	治疗前	治疗后3 d	治疗后7 d	治疗后14 d
治疗组	6.91±4.46	4.56±3.64 ^{bc}	3.63±3.72 ^{bc}	2.83±3.50 ^{bc}	3.04±1.42	2.19±1.51 ^{bc}	1.59±1.53 ^{bc}	1.23±1.33 ^{bd}
对照组	6.93±6.19	6.69±6.45	5.80±6.18 ^a	5.34±6.17 ^b	2.80±1.54	2.74±1.68	2.43±1.79 ^a	2.26±1.78 ^b

与同组治疗前比较:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^c $P<0.05$,^d $P<0.01$

脑卒中患者的研究较少,且大部分研究的给药维持剂量多是 $0.1\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。蔡建英等^[14]报道,替罗非班注射液在急性非ST段抬高型心肌梗死的治疗中,常规剂量给药与低剂量给药疗效相当,但出血率更低。本研究结果发现,治疗组的NIHSS和mRS评分均明显低于对照组($P<0.05$ 或 0.01),提示低剂量替罗非班注射液治疗组的疗效更显著。虽然在急性缺血性脑卒中的抗血小板聚集药物中,有阿司匹林和氯吡格雷等疗效确切的经典药物,但是它们也存在药物使用的局限性。因为阿司匹林属于环氧化酶抑制剂,它的作用机制是通过抑制环氧酶活性而阻断血栓素 A_2 的合成;而氢氯吡格雷属于G蛋白偶联P2Y受体12(P2Y₁₂受体)拮抗剂,它的作用机制是通过阻断血小板的P2Y₁₂受体抑制二磷酸腺苷诱导的血小板活化,以达到抗血小板聚集的作用。阿司匹林与氯吡格雷单独使用仅作用于血小板聚集的某个环节,未能够完全覆盖导致血小板聚集的所有的信号通路,会导致部分急性缺血性脑卒中患者的治疗效果受限。即使二者联合抗血小板聚集治疗,仍有一些患者会出现急性进展性脑卒中。另外阿司匹林和氯吡格雷均通过口服给药,药物的起效相对缓慢,血小板聚集不能迅速得到控制,而且急性缺血性脑卒中患者常存在吞咽功能障碍,难于耐受口服药物。替罗非班是一种非肽类血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂,可静脉给药,半衰期短,起效时间约5 min,是选择性高、作用迅速的血小板抑制剂。它可以通过与血小板表面IIb/IIIa受体结合,抑制血小板聚集,从而改善血管再通率及患者神经功能障碍的症状。

出血及血小板减少是抗血小板聚集药物最主要的不良反应。由于替罗非班具有十分显著的抗血小板聚集作用,对抑制红色血栓形成和白色血栓形成有明显的效应,因此患者发生血小板减少和出血事件的概率大大增加^[15]。但是本研究中治疗组的出血风险与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),且均为75岁以上患者,原因可能与药物的剂量少有关。

综上所述,低剂量替罗非班注射液治疗急性缺血性脑卒中效果确切,安全性较高,出血风险与使用阿司匹林抗血小板聚集治疗相当。

参考文献:

[1]《中国脑卒中防治报告2019》编写组.《中国脑卒中防治报

告2019》概要[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.

- [2] 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.
- [3] 中国卒中学会.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018[J].中国卒中杂志,2018,13(7):706-729.
- [4] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J].STROKE,2018,49(3):46-117.
- [5] YI X, WANG C, LIU P, et al. Antiplatelet drug resistance is associated with early neurological deterioration in acute minor ischemic stroke in the Chinese population[J]. J NEUROL, 2016, 263(8):1-8.
- [6] YI X, WANG C, ZHOU Q, et al. Interaction among COX-2, P2Y₁ and GPIIb/IIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients[J]. Bmc Neurology, 2017, 17(1):1-9.
- [7] YI X Y, LIN J, WANG Y F, et al. Response to clopidogrel is associated with early neurological deterioration after acute ischemic stroke [J].Oncotarget,2018,9(28):19900-19910.
- [8] 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(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [9] 刘杰,宋书凯.早期应用不同剂量替罗非班在急性ST段抬高型心肌梗死患者中的临床观察[J].天津医科大学学报,2017,23(1):59-62.
- [10] 黄翠娟,李平,甘剑挺,等.减半剂量应用替罗非班在高龄急性ST段抬高型心肌梗死急诊冠脉介入治疗患者中的疗效及安全性[J].实用医学杂志,2014,30(17):2833-2835.
- [11] LYDEN P, RAMAN R, LIU L, et al. National Institutes of Health Stroke Scal certification is reliable across multiple venues[J].Stroke,2009,40(7):2507-2511.
- [12] 全国第四届脑血管学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 [J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [13] 张光妍,高俊杰,陈文荣,等.小剂量替罗非班联合双抗血小板治疗进展性脑梗死的效果观察[J].广东医科大学学报,2018,36(3):285-287.
- [14] 蔡建英,刘冬梅.常规剂量和小剂量替罗非班在老年急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI中应用的有效性和安全性比较[J].现代中西医结合杂志,2017(28):3169-3172.
- [15] 张明亮,郭庆,殷实,等.替格瑞洛联合替罗非班对急性非ST段抬高心肌梗死患者血小板聚集率及预后的影响[J].中国老年学,2016,36(3):600-601.