

致残性小卒中静脉溶栓后使用替罗非班抗血小板治疗的安全性和有效性

王 欢, 颜晓敏, 陈 英, 赖小华, 周 杨
(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:分析致残性急性缺血性小卒中在阿替普酶(alteplase, rt-PA)静脉溶栓治疗后早期静脉使用替罗非班(tirofiban)抗血小板治疗的安全性和有效性。**方法:**本研究为回顾性研究,通过多模影像连续入取了 2011 年 1 月至 2018 年 6 月陆军军医大学第三附属医院神经内科的小血管病变或大动脉粥样硬化型,且入院时 NIHSS 评分 ≤ 5 分和发病在 4.5 h 内的致残性急性缺血性小卒中病例($n=80$)。根据静脉溶栓治疗后早期是否静脉使用替罗非班抗血小板治疗分为标准治疗组($n=37$)和静脉溶栓治疗后早期使用替罗非班治疗组($n=43$);分析治疗后 24 h、48 h、7 d 或出院时的美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分变化值、临床症状恶化率(进展和复发)、颅内及其他部位出血的发生率、死亡率、90 d 后的改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRs)评分。**结果:**2 组在性别构成、年龄分布、基础疾病史、溶栓前 NIHSS 评分、责任血管的构成比、血压、血糖、血脂、院前使用抗血小板药物等基线情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);早期使用静脉替罗非班治疗组 NIHSS 评分下降程度有低于阿替普酶静脉标准治疗组的趋势,但 2 组在治疗后 24 h NIHSS 评分变化值差异无统计学意义(2 vs. 2, $P=0.519$)、48 h NIHSS 评分变化值差异无统计学意义(2 vs. 2, $P=0.265$)、7 d NIHSS 评分变化值差异无统计学意义(3 vs. 3, $P=0.162$);早期静脉使用替罗非班治疗组临床症状恶化率低于阿替普酶静脉标准治疗组(4.7% vs. 18.9%, $P<0.05$);2 组在出血发生率和死亡率为 0, 2 组 90 d 后的 mRs 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**致残性急性缺血性小卒中静脉溶栓后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗是安全和可能更有效的。

【关键词】急性脑梗死;静脉溶栓;替罗非班;致残性小卒中

【中图分类号】R277.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-11

Safety and efficacy of antiplatelet therapy with tirofiban after intravenous thrombolysis in patients with disability-causing minor stroke

Wang Huan, Yan Xiaomin, Chen Ying, Lai Xiaohua, Zhou Yang

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To analyze the safety and efficacy of early intravenous antiplatelet therapy with tirofiban after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with disability-causing acute ischemic minor stroke. **Methods:** Clinical data were successively collected using multimode image and also retrospectively analyzed regarding 80 minor stroke patients with small vascular lesions or large artery atherosclerosis. These patients with disability-causing acute ischemic minor stroke were admitted to the Department of Neurology at the Third Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2011 to June 2018, each case on admission with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of ≤ 5 and an onset time of <4.5 hours. According to whether tirofiban antiplatelet therapy was intravenously used in the early stage after intravenous thrombolysis, these patients were divided into standard treatment group ($n=37$) and early intravenous tirofiban treatment group ($n=43$). The changes in NIHSS score were evaluated at 24 h, 48 h, and day 7 of treatment or at discharge. In addition, the rate of deterioration of clinical symptoms (progression and recurrence), incidence rate of intracranial and other hemorrhages, mortality, and modified Rankin scale (mRS) score after 90 days were analyzed.

Results: There were no significant differences between these two groups regarding their baseline data, including sex composition, age distribution, history of underlying diseases, NIHSS score before thrombolysis, constituent ratio of offending vessels, blood pressure, blood glucose, blood lipids, and pre-hospital use of antiplatelet drugs. The early intravenous tirofiban treatment group had a more reduction in NIHSS score than the standard treatment group, but there were no significant differences in NIHSS score between these two groups at 24 hours (NIHSS=2 vs. NIHSS=2, $P=0.519$), 48 hours (NIHSS=2 vs. NIHSS=2, $P=0.265$), and day 7 (NIHSS=3 vs. NIHSS=3, $P=0.162$)

of treatment. The early intravenous tirofiban treatment group had a significantly lower rate of deterioration of clinical symptoms compared with the standard treatment group (4.7% vs. 18.9%, $P<0.05$). The incidence rate of hemorrhages and mortality in

作者介绍: 王 欢, Email: 635952849@qq.com,

研究方向: 脑血管疾病。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190527.1726.012.html>

(2019-05-29)

both groups were 0. There were also no significant differences between the two groups regarding mRS score after 90 days ($P>0.05$). **Conclusion:** It is safe and possibly more effective to perform early intravenous antiplatelet therapy with tirofiban after intravenous thrombolysis for disability-causing acute ischemic minor stroke.

[Key words] acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; tirofiban; disability-causing minor stroke

小卒中在急性缺血性卒中的比例较高^[1],小卒中在接受静脉阿替普酶(alteplase,rt-PA)溶栓治疗后症状复发较高,尤其是梗死前有内囊警示综合征和桥脑警示综合征的患者,临床实践中可观察到小卒中患者静脉溶栓后出血转化率^[2],那么溶栓后尽早使用抗血小板治疗是否可以减少症状复发和进展呢?静脉使用替罗非班相对于传统口服抗血小板药物,起效时间快(输注 5 min 即起效),半衰期短(停药后 4 h 出血时间即恢复正常),且高选择可逆的结合 GP II b/III a 受体^[3]。本文通过选择入院时美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分 ≤ 5 分和发病在 4.5 h 内的致残性急性缺血性小卒中,回顾分析 rt-PA 静脉溶栓治疗后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗的安全性和有效性。

1 对象和方法

1.1 对象

在这项回顾性研究中,入选 2011 年 1 月至 2018 年 6 月陆军军医大学第三附属医院神经内科致残性急性缺血性小卒中病例 80 例。入选标准:年龄 ≥ 18 岁;缺血性卒中症状 4.5 h 内到达急诊室;CT 血管造影或磁共振血管造影显示小动脉闭塞或大动脉粥样硬化型;入院时 NIHSS ≤ 5 分;静脉

溶栓后复查头颅 CT 或 MRI 未见颅内出血或其他部位出血;rt-PA 以 0.9 mg/kg 标准剂量静脉注射,静脉注射替罗非班初始剂量为 0.4 $\mu\text{g/kg}$ 持续 30 min,随后以 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 输注 24 h,24 h 后患者过渡到口服阿司匹林 100 mg+联合氯吡格雷 75 mg 抗血小板治疗。

1.2 研究方法

根据静脉溶栓治疗后早期是否静脉使用替罗非班抗血小板治疗分为标准治疗组($n=37$)和静脉溶栓治疗后早期使用替罗非班治疗组($n=43$)。比较 2 组基线资料有无差异(性别构成、年龄分布、基础疾病史、责任血管的构成比、溶栓前 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、血糖、低密度脂蛋白、胆固醇、院前使用抗血小板药物),分析治疗后 24 h、48 h、7 d 或出院时的 NIHSS 评分变化值、颅内及其他部位出血的发生率、临床症状恶化率(进展和复发)、死亡率、治疗 90 d 后的改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRs)评分。

1.3 统计学处理

数据处理和统计分析采用 SPSS 23.0 软件。对于符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(M)及四分位数间距 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线情况比较

2 组患者的基线情况见表 1,性别构成、年龄分布、基础

表 1 2 组患者基线情况

基本情况	rt-PA ($n=37$)	rt-PA+T ($n=43$)	统计值	P 值
男性 ($n, \%$)	27 (73.0)	33 (76.7)	0.151	0.698
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	65 (54, 77)	64 (59, 75)	-0.150	0.881
高血压 ($n, \%$)	23 (62.2)	29 (67.4)	0.244	0.622
2 型糖尿病 ($n, \%$)	9 (24.3)	12 (27.9)	0.132	0.717
高胆固醇血症 ($n, \%$)	4 (10.8)	7 (16.3)	0.501	0.479
心脏瓣膜病史 ($n, \%$)	5 (13.5)	4 (9.3)	0.353	0.552
冠状动脉粥样硬化性心脏病 ($n, \%$)	12 (32.4)	8 (18.6)	2.028	0.154
短暂性脑缺血发作 ($n, \%$)	6 (16.2)	8 (18.6)	0.079	0.779
心房颤动 ($n, \%$)	3 (8.1)	2 (4.7)	0.406	0.524
小血管病变 ($n, \%$)	26 (67.8)	21 (48.8)	2.855	0.091
入院时 NIHSS 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	4 (3, 5)	4 (3, 5)	-0.515	0.607
收缩压 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	154.89 $\pm$ 24.74	155.35 $\pm$ 26.94	0.055	0.815
舒张压 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	88.11 $\pm$ 20.30	83.65 $\pm$ 14.31	1.600	0.210
血糖 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	8.96 $\pm$ 4.43	8.20 $\pm$ 3.54	3.558	0.063
低密度脂蛋白 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	2.85 $\pm$ 0.94	3.25 $\pm$ 0.95	0.038	0.847
胆固醇 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.86 $\pm$ 1.28	4.83 $\pm$ 1.24	0.910	0.343
院前使用抗血小板药物 ($n, \%$)	6 (16.2)	7 (16.3)	0.000	0.994

疾病史、责任血管的构成比、溶栓前 NIHSS 评分、收缩压、舒张压、血糖、低密度脂蛋白、胆固醇、院前使用抗血小板药物等基线情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 临床安全性和疗效评估

静脉溶栓治疗组 24 h 后 NIHSS 变化值为 2(1,3)分,静脉溶栓治疗后早期使用静脉替罗非班治疗组 24 h 后 NIHSS 变化值为 2(1,4)分,2 组在治疗后 24 h NIHSS 评分变化值上差异无统计学意义($P=0.519$);静脉溶栓治疗组 48 h 后 NIHSS 变化值为 2(1,3)分,静脉溶栓治疗后早期使用静脉替罗非班治疗组 48 h 后 NIHSS 变化值为 3(2,4)分,2 组在治疗后 48 h NIHSS 评分变化值上差异无统计学意义($P=0.265$);

静脉溶栓治疗组 7 d 或出院时 NIHSS 变化值为 3(1,3)分,静脉溶栓治疗后早期使用静脉替罗非班治疗组 7 d 或出院时 NIHSS 变化值为 3(2,4)分,2 组在治疗后 7 d NIHSS 评分变化值上差异无统计学意义($P=0.162$),但静脉溶栓治疗后早期使用静脉替罗非班治疗组 NIHSS 评分下降程度有低于阿替普酶静脉标准治疗组的趋势(图 1)。静脉溶栓治疗组中临床症状恶化病例 7 例(18.9%),静脉溶栓治疗后早期静脉使用替罗非班治疗组中临床症状恶化病例 2 例(4.7%),早期静脉使用替罗非班治疗组临床症状恶化率低于阿替普酶静脉标准治疗组($P=0.044$)。2 组在出血发生率和死亡率为 0。2 组在 90 d 后的 mRs 评分差异无统计学意义($P=0.094$),如图 2 所示。

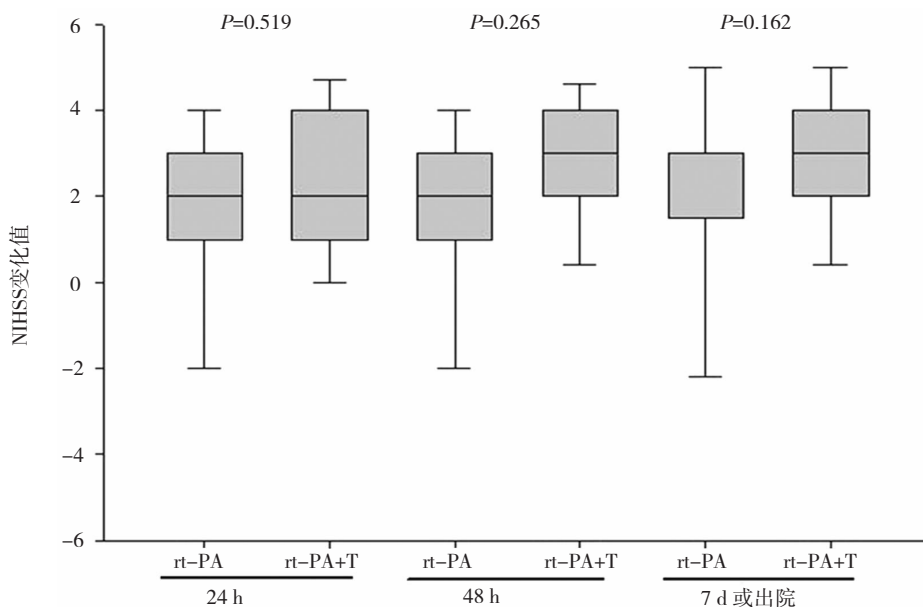


图 1 2 组患者 24 h、48 h、7 d 或出院的 NIHSS 变化值

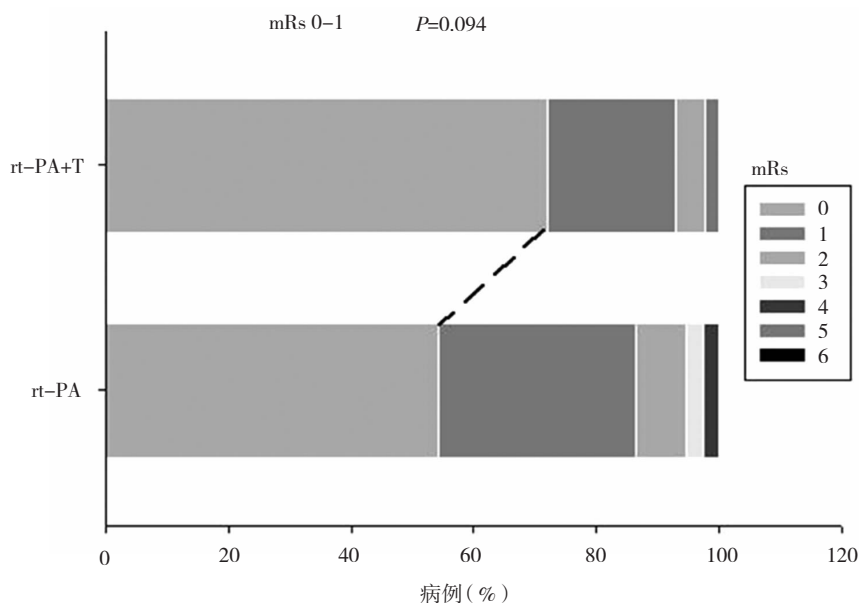


图 2 2 组患者 90 d mRs 分布

3 讨论

目前针对 AIS 最有效的方法是在时间窗内给予 rt-PA 静脉溶栓治疗^[4],目前指南对于致残性急性小卒中还是推荐溶栓治疗。有研究表明对于急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓后血管再通率约为 46%,但其中 14%~34% 的血管再通病例会发生再闭塞而导致不良预后^[5]。Romano 等^[2]研究表明急性缺血性小卒中在接受静脉 rt-PA 治疗后也有 30% 的患者不能独立行走或直接回家。这与急性缺血性小卒中早期进展或复发有关,在 2017 年 *Neurology* 的研究报道中对新发小卒中或 TIA 数据分析发现,阿司匹林联合氯吡格雷双抗或阿司匹林单抗第 1 周卒中复发率都在 70% 以上^[6];同时有研究表明小卒中发生后基线梗死病灶体积的演变过程存在 3 种演变模式 (14% 增加、23% 不变、63% 降低)^[7];症状复发和进展可能与小血管管壁脂肪玻璃样变、微动脉粥样瘤和 (或) 内皮功能障碍、血管狭窄等诱导,甚至溶栓药物本身所诱发血小板活化有关。2003 年有研究证实实用低剂量 rt-PA (20~50 mg) 联合替罗非班溶栓治疗急性脑梗死是可行的^[3]。2016 年发表在 *Stroke* 的 1 篇研究报道,通过选择的 41 例急性脑梗死病例在接受标准剂量的 rt-PA (0.9 mg/kg) 溶栓后 24 h 内早期静脉使用替罗非班与单独使用 rt-PA 静脉溶栓患者比较发现两者在出血发生率和死亡率两者无明显差异,同时 rt-PA 联合替罗非班治疗组在再闭塞发生率、7 d 的 NIHSS 评分和 3 个月 mRs 评分优于单独使用 rt-PA 静脉溶栓病例^[8]。本研究着重于致残性急性缺血性小卒中,小卒中在急性缺血性卒中的比例较高,相对于其他类型的急性缺血性卒中溶栓后出血转化低,且复发和加重的概率相对较高,所以对于致残性急性缺血性小卒中溶栓后使用替罗非班相对于其他类型的急性缺血性卒中更安全 and 更有效。本研究结果显示出血发生率为 0,可见在致残性急性缺血性小卒中静脉溶栓后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗是安全的。本研究在复发和进展发生率上联合治疗组优于标准治疗组,说明对于致残性急性缺血性小卒中静脉溶栓后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗能减少溶栓治疗后的临床症状的复发和进行性加重发生率。本研究在短期疗效评估中的 NIHSS 评分变化值显示静脉溶栓治疗后早期静脉使用替罗非班治疗有优于单独静

脉溶栓治疗的趋势 (图 1),但在统计学上无统计学意义,统计学上无显著性可能跟小卒中本身 NIHSS 评分不高导致 NIHSS 评分变化量小有关,同时可能与目前样本量不够大有关。在远期疗效评估中 90 d 后的 mRs 评分差异无统计学意义,但静脉溶栓治疗后早期静脉使用替罗非班治疗的患者 mRs 评分为 0 的人数比例明显多于标准治疗组。所以,致残性急性缺血性小卒中静脉溶栓后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗可能更有效,但需进一步多中心大样本研究证实。

综上所述,致残性急性缺血性小卒中静脉溶栓后早期静脉使用替罗非班抗血小板治疗是安全的和可能更有效的。但本研究不足之处为单中心,不是多中心随机双盲临床实验,且样本量不大,但本研究为临床工作对于致残性急性缺血性小卒中患者静脉 rt-PA 溶栓后仍进行加重或临床症状反复提供新的思路和方法;同时上述实验数据为进一步二期临床试验提供了初步有用的数据。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Pan Y, Zhao X, et al. Intravenous thrombolysis in Chinese patients with different subtype of mild stroke; thrombolysis in patients with mild stroke [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2299.
- [2] Romano JG, Smith EE, 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.
- [3] Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and Tirofiban in stroke: preliminary observations [J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 1932-1935.
- [4] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [5] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 967-973.
- [6] Pan Y, Jing J, Chen W, et al. Risks and benefits of clopidogrel-aspirin in minor stroke or TIA: time course analysis of CHANCE [J]. *Neurology*, 2017, 88(20): 1906-1911.
- [7] Kate MP, Riaz P, Gioia L, et al. Dynamic evolution of diffusion-weighted imaging lesions in patients with minor ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2318-2321.
- [8] 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.

(责任编辑:唐秋姗)