

· 论著 ·

不稳定穿支动脉梗死患者在静脉溶栓24h内应用替罗非班的有效性和安全性*

杜伟伟* 赵 昆 贾永林

开封市中心医院神经内科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨替罗非班治疗不稳定穿支动脉梗死患者的效果及不良事件发生情况。**方法** 选取2021年1月至2023年5月在开封市中心医院神经内科就诊的不稳定穿支动脉梗死患者52例。静脉溶栓治疗24h内予以替罗非班治疗的患者纳入替罗非班组, 否则均纳入非替罗非班组。对比两组基线资料、神经功能及不良事件。**结果** 两组基线资料比较, $P>0.05$; 替罗非班组治疗1周时NIHSS评分、治疗90d mRS评分均低于非替罗非班组($P<0.05$), 预后良好率高于非替罗非班组($P<0.05$); 两组不良事件发生情况比较, $P>0.05$ 。**结论** 替罗非班治疗不稳定穿支动脉梗死患者能够显著改善患者的神经功能, 且在治疗90天后的功能独立性评分较非替罗非班组更为优越, 此外, 尽管两组不良事件发生率无显著差异, 但替罗非班组的安全性未见明显增加, 提示其在临床应用中的可行性。

【关键词】 不稳定穿支动脉梗死; 静脉溶栓; 替罗非班; 有效性; 安全性

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 开封市卫健委项目(2203060)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.011

Efficacy and Safety of Tirofiban in Patients with Unstable Perforator Artery Infarction within 24h of Intravenous Thrombolysis*

DU Wei-wei*, ZHAO Kun, JIA Yong-lin.

Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and adverse events of tirofiban in the treatment of patients with unstable perforator artery infarction. **Methods** 52 patients with unstable perforator artery infarction who were admitted to the Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital from January 2021 to May 2023 were selected. Patients who were treated with tirofiban within 24 hours of intravenous thrombolysis were included in the tirofiban group, otherwise were included in the non-tirofiban group. The baseline data, neurological function and adverse events were compared between the two groups. **Results** The baseline data of the two groups were compared, $P>0.05$. The NIHSS score at 1 week of treatment and 90d mRS score after treatment in the tirofiban group were lower than those in the non-tirofiban group($P<0.05$), and the good prognosis rate was higher than that in the non-tirofiban group ($P<0.05$). The incidence of adverse events was compared between the two groups, $P>0.05$. **Conclusions** Tirofiban can significantly improve neurological function in patients with unstable perforator artery infarction, and the functional independence score at 90 days after treatment is superior to non-tirofiban group. In addition, although there is no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups, tirofiban group has no significant increase in safety, suggesting the feasibility of its clinical application.

Keywords: Unstable Perforator Artery Infarction; Intravenous Thrombolysis; Tirofiban; Effectiveness; Security

穿支动脉梗死表示由于小血管的闭塞导致脑组织缺血, 进而发生局部神经功能障碍。目前认为穿支动脉梗死的病因、病理与动脉硬化、血栓形成及微循环障碍有关, 也可能与高血压、糖尿病及高脂血症等代谢性疾病相关^[1]。多项研究均报道, 穿支动脉存在走行迂曲、直径较小、血流速度低以及分支变异等特点, 相关临床症状易发生波动, 尤其容易产生神经功能恶化症状, 预后不理想, 多次发作可引起神经功能缺损, 更不利于患者预后恢复^[2-3]。目前临床上对于穿支动脉梗死以静脉溶栓治疗为主, 静脉溶栓治疗可改善脑血流灌注, 降低缺血损伤的程度, 但复发率高, 易加重神经功能受损程度^[4]。静脉溶栓特异性作用于血栓, 促进血栓溶解和血管重通, 但同时可能导致微血管再通综合征的发生, 血管的再通可能引起局部血流动力学的改变, 导致血流灌注的波动和再灌注损伤, 进而易导致缺血性损伤再次发生。因此, 在静脉溶栓治疗后抗血小板聚集防止疾病进展尤为重要。替罗非班属于一类全新抗血小板药物, 具有起效快、半衰期短等特点。研究称^[5], 替罗非班联合静脉溶栓治疗可显著降低脑梗死患者死亡率, 且不会增加颅内出血风险。本次研究探讨不稳定穿支动脉梗死患者在静脉溶栓24 h内应用替罗非班的有效性和安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年1月至2023年5月在本院进行静脉溶栓治疗的不稳定穿支动脉梗死患者52例。

纳入标准: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准^[6]; 年龄18~75岁; 符合静脉溶栓指征; 梗死部位为穿支动脉。排除标准: 溶栓至使用替罗非班前存在颅内出血、泌尿系出血、喉头水肿等; 合并心源性栓塞; 存在皮质受累的症状; 发病时间 >24 h; ABCD2评分 <4 分。依据静脉溶栓治疗24h内是否予以替罗非班进行分组, 即替罗非班组、非替罗非班组。

1.2 研究方法 所有患者入院后均进行常规治疗, 包括强化降脂、改善侧支循环、控制血糖、早期康复治疗等, 并进行0.9mg/kg阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 20mg/支)静脉溶栓治疗, 并加入0.9%生理盐水稀释至0.2mg/mL, 先将总剂量的10%推注给药, 再将剩余的90%剂量在1h内进行静脉滴注给药。非替罗非班组在静脉溶栓治疗24h内并经头颅CT检查后无出血再予以双抗治疗, 即0.1g阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l, 国药准字HJ20120237, 100mg)+75mg硫酸氯吡格雷(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字H20171238, 75mg)治疗; 替罗非班组在

【第一作者】杜伟伟, 女, 主治医师, 主要研究方向: 神经内科。E-mail: asaasmna@163.com

【通讯作者】杜伟伟

静脉溶栓治疗24h内并经头颅CT检查后予以12.5mg替罗非班(远大医药(中国)有限公司, 国药准字H20041165)治疗, 初始剂量0.3mg团注, 后以0.3mg/h维持泵入, 与替罗非班重叠2~4h应用双抗治疗, 双抗疗法同非替罗非班组。疗程30d。

1.3 观察指标 收集患者基线资料、治疗1周时NIHSS评分、治疗90d时mRs评分, 并记录两组患者不良事件发生情况。mRs评分为0~2分表示预后良好, 3~6分表示预后不良^[7-8]; 无症状颅内出血表示CT显示存在颅内出血, 但患者没有任何临床症状或神经功能缺损。症状性颅内出血则表示患者出现明显的临床症状, 例如头痛、意识障碍或局部神经功能缺失, 并且CT检查显示出血, 通常伴随有出血转化的时间^[9]。

1.4 统计学方法 SPSS 27.0统计软件分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用t检验; 计数资料用[n(%)]表示, 比较用 χ^2 检验; 以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组临床资料比较, P>0.05, 见表1。

2.2 有效性分析 替罗非班组治疗1周时NIHSS评分、治疗90dmRs评分均低于非替罗非班组(P<0.05), 预后良好率高于非替罗非班组(P<0.05)。见表2。

2.3 两组不良事件发生情况比较 两组不良事件发生情况比较, P>0.05, 见表3。

表1 两组临床资料比较[n(%)]

指标	非替罗非班组(n=20)	替罗非班组(n=32)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	63.72±7.05	64.25±7.33	0.257	0.798
性别 男性	14(70.00)	19(59.38)	0.599	0.439
女性	6(30.00)	13(40.63)		
高血压	15(75.00)	18(56.25)	1.866	0.172
糖尿病	5(25.00)	13(40.63)	1.328	0.249
房颤	7(35.00)	9(28.13)	0.273	0.601
冠心病	9(45.00)	8(25.00)	2.237	0.135
高脂血症	10(50.00)	19(59.38)	0.439	0.508
吸烟史	7(35.00)	15(46.88)	0.711	0.399
饮酒史	7(35.00)	10(31.25)	0.079	0.779
入院时收缩压(mmHg)	146.11±16.91	148.15±18.66	0.397	0.693
入院时舒张压(mmHg)	80.45±8.16	81.51±9.08	0.425	0.672
入院时血糖(mmol/L)	7.41±1.72	7.38±2.51	0.047	0.963
入院时INR	1.07±0.13	1.05±0.11	0.595	0.555
入院时NIHSS评分(分)	13.82±3.62	14.06±3.75	0.227	0.821
溶栓有效时NIHSS				
评分(分)	7.07±3.53	7.56±4.41	0.419	0.677
发病至溶栓治疗				
时间(min)	183.82±39.65	186.75±33.22	0.287	0.775
受累部位内囊基底节	14(70.00)	26(81.25)	3.413	0.182
脑桥	4(20.00)	6(18.75)		
丘脑	2(10.00)	0		

表2 两组患者有效性分析[n(%)]

组别	例数	NIHSS评分	mRs评分	预后良好
非替罗非班组	20	10.05±4.71	3.49±1.47	4(20.00)
替罗非班组	32	7.92±4.65	2.54±1.92	16(50.00)
t/ χ^2		1.599	1.891	4.680
P		0.116	0.064	0.031

表3 两组不良事件发生情况比较[n(%)]

组别	例数	颅内出血	症状性颅内出血	死亡
非替罗非班组	20	2(10.00)	2(10.00)	1(5.00)
替罗非班组	32	3(9.38)	1(3.13)	1(3.13)
χ^2		0.006	1.070	0.117
P		0.941	0.301	0.732

3 讨论

研究报道,穿支动脉梗死出现神经功能恶化发生率为17%~75%^[10]。又有一项研究报道,未行溶栓治疗的脑卒中患者出现神经功能恶化发生率可达到41%^[11]。阿替普酶静脉溶栓是首推荐的治疗方法^[12]。但阿替普酶溶栓血管再通率仅46%,且血管再闭塞率可达14%~34%^[13]。溶栓后神经功能恶化的症状主要与血管再闭塞有关,这一现象可能是由于血栓的复发、血小板聚集、以及血流动力学变化等因素引起的,因此,积极采取抗血小板聚集的治疗措施尤为重要,以降低再闭塞的风险,并促进患者的恢复与预后改善。阿司匹林为临床上常用的抗血小板聚集药物,但有研究表示,静脉溶栓治疗后早期使用阿司匹林药物会增加颅内出血的风险,且不会提高术后90d临床良好预后^[14]。因静脉溶栓后即刻使用阿司匹林的高风险,一度使静脉溶栓治疗24h内难以予以抗血小板治疗。美国心脏病和脑卒中协会指出,可于溶栓24h内行抗血小板聚集治疗^[15]。研究称^[16-17],静脉溶栓联合替罗非班治疗脑梗死患者,可降低死亡风险。此项研究为静脉溶栓联合替罗非班治疗奠定基础。

本次研究结果显示,替罗非班患者治疗有效性及安全性均显著优于非替罗非班患者。与目前相关研究报道具有一致性。两组不良事件发生率比较, $P>0.05$,说明替罗非班并不会增加患者颅内出血风险,分析其原因,替罗非班是一种GPIIb/IIIa抑制剂,主要通过阻断血小板聚集来预防血栓形成,可能是由于药物的选择性作用和剂量控制,减少了对正常血管功能的影响。此外,替罗非班的短半衰期使其在急性期快速代谢,降低了长期使用引发颅内出血的风险。

综上所述,不稳定穿支动脉梗死患者在静脉溶栓24 h内应用替罗非班治疗,可提高疗效和安全性。但是关于替罗非班药物的用药时间、最优剂量即持续时间有待进一步探讨;另外本次研究尚未就静脉溶栓24h后抗血小板治疗方案对临床结局的影响进一步研究,可在今后临床设计中加以考虑。

参考文献

- [1] 张征, 门永忠, 郭兴, 等. 高频彩色多普勒超声在脑梗死患者颈动脉斑块性质评价中的应用价值分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (4): 25-26.
- [2] 王景凤, 毕鹏翔, 王景泰, 等. 穿支动脉疾病型脑梗死早期神经功能恶化的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26 (5): 650-655.
- [3] 张丹凤, 殷信道, 周俊山. 粥样硬化性大脑中动脉狭窄或闭塞患者病灶分布与卒中机制的MRI研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15 (8): 13-16.
- [4] 杨世泉, 程晋成, 余本松, 等. 静脉溶栓联合高压氧治疗急性穿支动脉闭塞性脑卒中的疗效观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022, 29 (2): 262-264.
- [5] 吕洋, 郝立鹏, 袁超, 等. 替罗非班治疗阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑梗死患者的有效性和安全性分析[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20 (4): 350-355.
- [6] 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.
- [7] 袁长红, 吴晓宇, 陈长春, 等. 小剂量阿替普酶治疗急性缺血性卒中的有效性和安全性: 与标准剂量阿替普酶的比较[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27 (1): 12-16.

- [8] 张伟华, 赵广健, 董丽丽, 等. 静脉溶栓治疗CE型与LAA型缺血性脑卒中的观察性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18 (8): 807-812.
- [9] 吕亚星, 姜超, 梁朝辉, 等. 中、重度脑白质疏松与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓出血转化及预后的关系[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19 (9): 873-881.
- [10] Uchiyama S, Toyoda K, Kitagawa K, et al. Branch atheromatous disease diagnosed as embolic stroke of undetermined source: a sub-analysis of NAVIGATE ESUS[J]. Int J Stroke, 2019, 14 (9): 915-922.
- [11] Haussen DC, Bousslama M, Grossberg JA, et al. Too good to intervene? Thrombectomy for large vessel occlusion strokes with minimal symptoms: an intention-to-treat analysis[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9 (10): 917-921.
- [12] 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.
- [13] 曹旭, 闫福岭. 替罗非班在急性缺血性卒中再灌注治疗中的应用[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28 (2): 113-118.
- [14] Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380 (9843): 731-737.
- [15] Powers WJ, Rabinstein AA, 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): 46-110.
- [16] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial[J]. Stroke, 2011, 42 (9): 2388-2392.
- [17] Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment[J]. Neurology, 2016, 87 (10): 996-1002.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 韩敏求)