

# 替罗非班治疗缺血性脑卒中的应用进展

李耀鹏 赵鑫 朱晓临

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2020)01-0127-06  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.031

替罗非班是一种非肽选择性糖蛋白(GP) II b/III a 受体抑制剂,它可逆地抑制纤维蛋白原与血小板表面的 GP II b-III a 受体特异性结合,阻断血小板聚集而抑制血栓的形成。血栓的形成是缺血性脑卒中发生的关键一步。目前替罗非班已被应用在短暂性脑缺血发作(TIA)、进展性脑卒中、静脉溶栓(IVT)和血管内治疗(EVT)等临床研究中。它在预防脑卒中进展、支架血栓形成、改善功能独立性和病死率等方面具有重要价值,且已经积累了大量关于与替罗非班相关的风险和益处的证据。因为它具有抗血小板聚集和血栓形成的特异性抑制作用,具有高亲和力和较短的血浆半衰期,在缺血性脑卒中的急性治疗中可能具有巨大的潜力。因此,本研究对现有的关于替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的研究进行综述。

## 1 概述

目前抗血小板聚集已被广泛用于治疗动脉粥样硬化疾病如心肌梗死(MI)和急性缺血性脑卒中(AIS)。抗血小板聚集药物如阿司匹林和氯吡格雷是通过抑制前列腺素合成或阻断信号转导途径来发挥作用<sup>[1]</sup>,而糖蛋白(GP) II b-III a 抑制剂是另一种抗血小板聚集药物,其作用是拮抗血小板表面的 GP II b-III a 受体,并通过阻止 GP II b-III a 受体与纤维蛋白原分子的特异性结合,阻止了糖蛋白(GP) II b / III a 受体激活,从而阻断血小板聚集的最终共同途径<sup>[2]</sup>。由于其作用机制可能比传统的抗血小板聚集药物(如阿司匹林或氯吡格雷)具有更明显的抗血小板聚集作用,起效更快。然而目前最重要的 GP II b/III a 受体抑制剂是替罗非班,已经广泛用于 MI 患者联合溶栓药物或经皮冠状动脉介入治疗(PCI),如今许多研究在探索 GP II b / III a 受体抑制剂在 AIS 中的应用,现对 GP II b/III a 受体抑制剂替罗非班的作用机制并结合相关文献进行综述,评估其在脑血管疾病中的疗效和安全性。

## 2 血小板聚集抑制的作用机制

GP II b/III a 受体是在血小板和巨噬细胞的细胞膜上表达的原型整合素<sup>[3]</sup>,它是通过与纤维蛋白原相结合而介导血小板血栓形成。目前研究认为血小板释放、吸附、聚集是血

栓形成步骤<sup>[2]</sup>,而血小板活化聚集是最重要的一步,血小板活化后血小板表面 GP II b/III a 受体数量将大量增加<sup>[4]</sup>,而替罗非班是一种代表性的低分子量非肽血小板 GP II b / III a 受体拮抗剂,是通过有效阻断 GP II b/III a 受体与纤维蛋白原特异性结合而阻断血小板活化,可在动脉粥样硬化部位聚集防止血小板聚集,最终迅速起到抗血小板聚集的作用<sup>[2-6]</sup>。

## 3 替罗非班的代谢和排泄

药动力学研究报道,替罗非班在初始静脉推注 5  $\mu\text{g/kg}$  后 1 h 内达到稳态血药浓度,然后以 0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  连续静脉输注,替罗非班的稳态血药浓度分布范围为 21~42 L<sup>[5]</sup>。Coller 等<sup>[6]</sup>人研究在不同剂量给药情况下替罗非班在人体的总血浆清除率为 14.3~20.9 L/h。替罗非班在人体中的代谢是有限的,大多数药物是通过肾脏代谢,而它的半衰期在 2 h 左右,停药后血小板功能可在 240 min 恢复<sup>[7]</sup>,替罗非班排泄主要经过肾脏,可达到药浓度的 65%<sup>[8]</sup>,因此在严重肾功能不全的患者中替罗非班血浆清除率显著降低,因此肾功能不全患者应该减少剂量。当人体静脉注射替罗非班 10  $\mu\text{g/kg}$ ,后以 0.10~0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速度持续静脉点滴 16~24 h,在 5 min 内抑制血小板聚集达到 90% 以上,4 h 后血小板聚集恢复至 50%,并在 8 h 后达到基线水平。替罗非班的药理作用在静脉输注停止后迅速代谢<sup>[9]</sup>。

## 4 替罗非班的动物研究

在 Xu 等<sup>[10]</sup>人动物研究中先将 24 只狗结扎冠状动脉左前支 3 h,造成心肌局部缺血,再打开结扎再灌注 2 h 后建立狗心肌无复流动物模型,再分别使用替罗非班治疗为实验组和生理盐水治疗为对照组,最后实验组无复流面积明显低于对照组,而且受损的细胞器较少,该实验证明了 GP II b/III a 拮抗剂替罗非班应用可促进冠状动脉再通的作用。在关于 GP II b/III a 抑制剂对缺血再灌注损伤(IR)的心脏保护作用机制的研究中 II b GP / III A 抑制剂以 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速度连续静脉输注,得出 GP II b/III a 抑制剂替罗非班降低了大鼠心脏 IR 的程度,显著改善了心肌细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。Feng 等<sup>[12]</sup>人在兔子的动物模型中单独使用替罗非班或与尿激酶联合应用于动脉溶栓是安全的,明显提高再通。替罗非班还可预防溶栓后动脉再闭塞和血小板聚集,可增强溶栓效应并改善了血管通畅。另外,研究中同样报道,低剂量替罗非班加尿激酶的动脉内溶栓与单独使用尿激酶比较,应用低剂量

作者单位:471003 河南省洛阳市河南科技大学临床医学院、河南科技大学第三附属医院(洛阳市东方医院)[李耀鹏 赵鑫 朱晓临(通信作者)]

替罗非班加尿激酶动脉内联合溶栓可改善再通和减少梗死体积<sup>[13]</sup>。众多的动物实验证明了 GP II b/III a 拮抗剂(替罗非班)促进动脉再通率。这些动物实验研究的参考价值是有限的,因为不同的给药持续时间和动物与人类的差异性。然而,这些来自临床前试验的阳性结果值得进一步的临床研究,以研究辅助静脉注射替罗非班治疗心脑血管疾病。

## 5 替罗非班的临床应用

### 5.1 替罗非班在心血管病中的应用

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)最先应用治疗冠状动脉狭窄或闭塞,但是动脉再闭塞和远端栓塞是 PCI 的常见并发症,导致进一步的心肌损伤<sup>[14]</sup>。原因在于血管内皮损伤和内皮基质暴露,导致血小板粘连、聚集和炎症介质释放。GP II b/III a 抑制剂如替罗非班的辅助使用特别是在梗死早期施用已经证实可以降低血管并发症的风险,并且可以降低 PCI 期间血运重建的需要,一系列随机对照试验证明 GP II b/III a 抑制剂的安全性和有效性。据报道,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的心肌梗死患者,院前应用替罗非班可独立降低原发性 PCI 术后 NT-proBNP 水平,支持心肌梗死患者早期应用抗血栓治疗的潜在益处<sup>[15]</sup>。这项单中心回顾性队列研究分析了接受 PCI 患者应用替罗非班作为辅助治疗的临床研究中接受其治疗的 446 例中有 46 例(10.3%)发生住院综合事件(如死亡、再次心肌梗死、缺血性脑卒中等),有 24 例(5.4%)出现住院出血,说明了 PCI 术后心肌梗死患者短时间( $\leq 24$  h)静脉输注替罗非班可能是安全有效的<sup>[16]</sup>。Velibey 等<sup>[17]</sup>人纳入了 2100 例 PCI 术后的心肌梗死患者,平均随机分配为替罗非班组和对照组,接受静脉注射替罗非班患者在住院期间发生急性支架血栓、心肌梗死和主要心脑血管事件的发生率明显较高,但是死亡人数少于对照组( $P = 0.118$ ),住院病死率显著降低( $P = 0.03$ ),1 年和 5 年的病死率较低( $P = 0.012$ )和 60 个月( $P = 0.006$ )。这说明了 PCI 术后应用替罗非班治疗可降低短期和长期病死率,却增高住院期间并发症。目前替罗非班用于在 PCI 术后心肌梗死患者已经广泛推广,大量临床研究证明可预防 PCI 术后冠状动脉再闭塞,但是其并发症仍值得临床实验研究,仍是个热点。

### 5.2 替罗非班在脑血管病中的应用

#### 5.2.1 应用于缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)

在脑血管疾病中替罗非班应用于缺血性脑卒中,可大大降低致残率,即使替罗非班的出现大大改善了缺血性脑卒中的病情,但一直是研究的热点。一些研究中急性缺血性脑卒中恶化的病理生理机制是颅内脉粥样硬化斑块形成或脱落、侧支循环功能不全、远端栓塞和出血性转化等<sup>[18]</sup>,患有大动脉粥样硬化型或小动脉型患者病情易进展<sup>[19]</sup>。Torgano 等<sup>[20]</sup>纳入 150 例患者的 RCT 临床研究,并随机分为 2 组,实验组为替罗非班组,以  $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,持续 30 min,然后  $0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  静脉注射,对照组口服阿司匹林 300 mg/d,两种药物均在症状发作后 6 h 内给药,持续时间为 3 d,实验结果是每组中均有 56% 的患者在 72 h 后神经功能有改善,3 个月后实验组有 45% 达到改良 Rankin 量表(mRS)评分  $\leq 1$ ,而对照组只有 53%,2 组病死率均为

10.6%,症状性颅内出血分别为 1% 和 4%,这些异常均无统计学意义,为静脉注射替罗非班治疗缺血性脑卒中的疗效及安全性提供线索。在 Lind 等<sup>[21]</sup>人的队列研究中纳入 50 例急性缺血性脑卒中(AIS)患者,并通过影像学证实未见明显的动脉闭塞,实验组 25 例接受静脉滴注替罗非班治疗,对照组给予口服阿司匹林 100 mg 或氯吡格雷 75 mg,结果显示 2 组患者脑出血、系统性出血、病死率均无统计学差异( $P > 0.05$ ),但是在 1 周或出院时 2 组患者的神经功能均有明显改善,且替罗非班组 NIHSS 评分低于对照组( $P = 0.045$ );3 个月替罗非班组较对照组有更好的预后( $P = 0.016$ )。该研究说明了静脉注射替罗非班对无动脉闭塞的缺血性脑卒中患者是安全有效的。Philipps 等<sup>[22]</sup>研究中诊断为进展性脑卒中的 35 例患者:大血管闭塞( $n = 14$ ,包括大动脉粥样硬化)和小血管闭塞( $n = 21$ ),2 组均接受替罗非班治疗,未见出血的不良反应,但是小血管组比大血管组改善症状更显著(根据 NIHSS 评分)。在 siebler 等<sup>[23]</sup>研究中将 260 例急性缺血性脑卒中患者随机分为替罗非班组和安慰剂对照组,所有患者 NIHSS 评分为 4~18 分,均不适合溶栓治疗,患者症状均出现在 3~22 h,并静脉注射替罗非班(以  $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的方式持续 30 min,然后连续输注  $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ),疗程为 48 h,2 组脑出血转化和实质出血发生率无明显差异(30% vs. 26.6%,  $OR = 1.08$ , 95%  $CI = 0.66 \sim 2.06$ ),随访 5 个月后实验组与对照组比较显著降低(2.3% vs. 8.7%,  $OR = 4.05$ , 95%  $CI = 1.1 \sim 14.9$ ),但是 1 周和 5 个月后神经功能评分无明显差异,该研究结论是替罗非班治疗急性缺血性脑卒中是安全有效的。在替罗非班治疗内囊预警综合征(CWS)研究中(CWS 是短时间内反复发作 3 次的短暂性脑缺血发作)实验组以替罗非班治疗( $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  输注 30 min 后再以  $0.1 \sim 0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  输注),对照组治疗方法包括溶栓、口服抗血小板聚集药物和抗凝剂,经治疗后发现替罗非班组明显优于对照组,2 组患者均未发生 ICH 或系统性出血或血小板减少<sup>[24]</sup>。在刘志强等<sup>[26]</sup>纳入反复 TIA 患者 90 例研究中随机分配为替罗非班组为实验组和常规抗血小板聚集(阿司匹林联合氯吡格雷)为对照组,实验组先静脉输注替罗非班 3 d,后口服阿司匹林联合氯吡格雷治疗,对照组给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗,结果显示实验组治疗后 3、7 d 内 TIA 复发次数较对照组明显较少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗期间不良反应发生率为(6.67% vs. 22.22%),脑梗死发生率为(11.11% vs. 28.89%),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),证明了替罗非班抗血小板聚集在反复 TIA 治疗中可获得更好疗效,并能减少不良反应。目前替罗非班单独应用于治疗缺血性脑卒中,本研究猜测这种治疗方案是比较安全的,但是针对其对 TIA 治疗的文献不多,值得大量 RCT 临床实验研究。

#### 5.2.2 联合其他抗血小板聚集药物应用于急性缺血性脑卒中

抗血小板聚集药物如阿司匹林、氯吡格雷已被广泛用于治疗心脑血管疾病,但是替罗非班联合其他抗血小板聚集药物的治疗方法研究很少。因此,这种治疗方案值得深入探

索。在 Wu 等<sup>[26]</sup>人研究中将 18 只小鼠随机分为 3 组,再将蛇毒 RW-X 因子注入全部小鼠脚掌内,这 3 组小鼠分别静脉输注替罗非班与阿司匹林口服,静脉输注替罗非班和皮下注射肝素,静脉输注替罗非班联合氯吡格雷口服,结果显示替罗非班与阿司匹林合用可完全预防小鼠足部缺血坏死,其他 2 组全部出现足底坏死,证明了替罗非班联合阿司匹林可有效防止血栓形成。在一项纳入了 21 例 AIS 患者的回顾性研究中 18 例患者接受低剂量替罗非班 3 h 后与低分肝素联合治疗 7 d,停用肝素,继予阿司匹林 100 mg( $n=4$ ),氯吡格雷 75 mg( $n=5$ ),阿司匹林 + 氯吡格雷( $n=4$ )联合治疗 7 d,剩下的患者继续应用替罗非班( $n=5$ )治疗,无不良事件出现,神经功能改善无显著差异( $P=0.127$ ),该结果说明了替罗非班与其他抗血小板聚集药物联合治疗缺血性脑卒中可能是安全的<sup>[27]</sup>。张光研等<sup>[28]</sup>人将纳入 68 例进展性脑梗死患者随机分为对照组、观察组,其中观察组及对照组应用阿司匹林 100 mg,1 次/d,氯吡格雷 75 mg,1 次/d,治疗 7 d,但是观察组在此基础上加用小剂量替罗非班,微量泵入,0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,持续使用 3 d,结果显示观察组 NIHSS 评分、血小板黏附性和聚集率低于对照组( $P<0.01$ ),Barthel 指数高于对照组( $P<0.01$ )。在王升等<sup>[29]</sup>人研究中收集了 60 例进展性脑梗死患者,其中 28 例使用小剂量替罗非班治疗 3 d,以 0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续微量泵入 72 h,后接受双抗(阿司匹林 100 mg,1 次/d,氯吡格雷 75 mg,1 次/d)治疗为实验组,对照组仅仅接受双抗治疗,结果显示治疗 3 d 后实验组 NIHSS 评分低于对照组( $P<0.05$ ),但是 BI 指数差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 7 d 后 2 组 NIHSS 评分及 BI 指数均有明显差异( $P<0.05$ )。目前替罗非班联合其他抗血小板聚集药物治疗脑血管疾病的研究很少,本研究认为替罗非班联合其他抗血小板聚集药物治疗缺血性脑卒中可能增加出血风险,仍可以尝试进行大量动物模型或临床实验,验证这种方案治疗缺血性脑卒中的有效及安全性。

### 5.2.3 替罗非班应用于重组组织纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓(IVT)

目前 AIS 最有效的治疗方法静脉溶栓,常用溶栓药物是重组组织纤溶酶原激活剂(rt-PA),需要准确把握发病时间窗,在症状出现后 4.5 h 内进行,可使用阿替普酶进行 IVT,即使再通率可达到约 50%<sup>[30]</sup>,但是实际中约 1/3 的患者发生再通后的再闭塞,导致神经功能恶化<sup>[31]</sup>。再闭塞机制主要因为活化的血小板聚集、内皮损伤、斑块脱落等原因,导致血栓再次形成。研究证明 AIS 患者溶栓治疗后可以诱导血小板活化和血小板相关的炎症,继发性血栓形成而导致血管再闭塞。然而可以推测,IVT 后早期给予抗血小板聚集药物可能会阻止血小板聚集和血管再闭塞,可改善神经功能。Junghans 等<sup>[32]</sup>人在一项回顾性病例对照实验中证明了 rt-PA 联合替罗非班联合溶栓治疗的疗效和安全性,研究人员将症状发作后 3 h 内 AIS 受试者分为低剂量 rt-PA 加替罗非班的实验组和对照组( $n=41$ ,rt-PA 禁忌或脑梗死发作后延迟 $>3$  h),实验组患者接受静脉推注 rt-PA( $24\pm9$ ) mg 和替罗非班输注(0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,持续 30 min),然后连续输注替罗非班(0.1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续 24 h),结果表明

实验组神经功能改善良好率优于对照组(63% vs. 55%),但是各组的死亡率和颅内出血率相似,实验结果证明静脉注射 rt-PA 加替罗非班可能是非常有效及安全的。Seitz 等<sup>[33]</sup>人纳入 192 例 AIS 患者,先静脉注射 20 mg rt-PA,后静脉点滴替罗非班 24 d,随访发现 13 例患者因颅内出血而死亡,92 例患者获得了较好的治疗效果(mRS 评分为 0 或 1 分),表明替罗非班联合 rt-PA 使用可以获得较好的治疗效果,而且不增加患者出血。一般来说,用低剂量替罗非班可以有效改善大动脉闭塞性脑梗死患者的血管再通,但出于安全原因,应谨慎实施,特别是与溶栓药物联用时。目前替罗非班联合静脉溶栓治疗 AIS 患者的研究不多,样本小,从这些结论中进行推广必须谨慎。本研究认为需要大量 PCR 试验证实替罗非班有效及安全性的观点,在静脉溶栓前、联合同时应用,还是溶栓后应用,值得进一步研究。

### 5.2.4 替罗非班联合血管内治疗(EVT)治疗急性缺血性脑卒中

目前颅内血管内治疗(EVT)包括动脉内溶栓、机械血栓切除术(MT)、支架植入术等,这些治疗方法可引起内皮损伤、斑块破坏和随后的血小板活化,类似于 PCI,导致早期动脉再闭塞和临床恶化,即使脑血管再通成功后仍再闭塞的患者多达 22%~34%<sup>[34]</sup>。血管内手术期间血管内皮损伤诱导的内源性凝血酶激活和血管血流减慢进一步增强血小板活性,导致血管再闭塞<sup>[35]</sup>。替罗非班阻断活化血小板聚集和随后血栓形成的最终途径,因此可用于动脉内溶栓、血管内血栓切除术、血管成形术或急诊永久性支架术等一系列临床试验,可预防早期动脉再闭塞和血栓栓塞。有文献报道应用替罗非班可缩短手术时间,提高 AIS 患者闭塞血管再通率<sup>[36]</sup>。

#### 5.2.4.1 替罗非班应用在血管内治疗(EVT)前

考虑到 GP II b / III a 抑制剂的药理作用,推测用替罗非班预处理可通过预防血小板聚集和血管再闭塞,在血管内手术之前改善血运重建发挥关键作用。pan 等<sup>[37]</sup>人研究替罗非班联合血管内治疗急性缺血性脑卒中的安全性和有效性时共纳入 211 例患者,其有 82 例在 EVT 前接受了替罗非班治疗;3 个月后实验组有 39 例(48%)和对照组有 44 例(34%)mRS 评分为 0~2 分,实验组预后明显优于对照组( $OR=2.41,95\%CI=1.11\sim5.23,P=0.026$ );实验组有 5 例患者出现 sICH,而对照组有 16 例,差异无显著性( $OR=0.54,95\%CI=0.16\sim1.83,P=0.32$ );实验组有 10 例在住院期间出现脑出血,对照组有 41 例( $OR=0.32,95\%CI=0.13\sim0.76,P=0.01$ );实验组 7 例和对照组 16 例在住院期间死亡( $OR=0.69,95\%CI=0.22\sim2.13,P=0.52$ );实验组 13 例和对照组 22 例在 3 个月时死亡( $OR=0.98,95\%CI=0.40\sim2.40,P=0.96$ )。该实验结果说明了替罗非班联合 EVT 治疗 3 个月后 mRS 评分较低,而 sICH、住院病死率和 3 个月病死率无相关性。在 yu 等<sup>[38]</sup>人一项回顾性研究中纳入 54 例大血管闭塞而行机械血栓切除术的患者,实验组(26 例)术前在动脉内输注低剂量替罗非班,对照组(28 例)只行机械血栓切除术,结果显示替罗非班组和非替罗非班组的基线特征无明显差异;有症状的颅内出血发生率在实验组和对

照组之间无明显差异(11.5% vs. 14.3%,  $P>0.05$ ), 共有47例(87.0%)患者成功再通, 2组比较无明显差异(85.7% vs. 88.5%,  $P>0.05$ ); 24 h 2组 NIHSS评分、3个月2组患者达到神经功能评分、病死率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 证明了动脉内替罗非班在急性缺血性脑卒中机械血栓切除术中可安全促进远端血管再灌注, 但对预后无明显影响。另外, Zhao等<sup>[39]</sup>人一项单中心前瞻性研究评估了替罗非班联合ET治疗AIS患者的安全性和有效性; 纳入180例AIS患者, 其中90例在ET术前接受低剂量替罗非班治疗, 90例未接受替罗非班治疗, 结果显示仅10例(11%)出现sICH发生于接受替罗非班治疗的受试者, 9例(10%)出现于非替罗非班组, 差异不显著( $P=0.808$ ); 在接受替罗非班治疗的90例患者中有4例(4.4%)发生早期再闭塞, 未接受替罗非班治疗的90例患者中有8例(8.9%)发生早期再闭塞( $P=0.370$ ); 但是最终随访发现接受替罗非班治疗的受试者病死率较低(23% vs. 44%,  $P=0.005$ )。因此, 在接受ET治疗的AIS患者中术前应用替罗非班与sICH无关, 并可降低病死率, 甚至替罗非班可预防AIS患者早期再闭塞的有效性。Ernst等<sup>[40]</sup>人回顾性评估120例急性椎基底动脉闭塞性(VBO)脑梗死患者在EVT前动脉内应用低剂量GP II b / III a抑制剂的可行性(平均入院NIHSS评分为24分), 其中37例患者接受静脉注射替罗非班10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注, 然后以10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 继续输注, 结果显示43%接受替罗非班治疗的患者在3个月没有或中度残疾(mRS 0~3分), 而27%死亡, 9%患有sICH, 表明低剂量静脉注射替罗非班可能更适合治疗急性VBO脑梗死患者。

#### 5.2.4.2 替罗非班应用在血管内治疗(EVT)后

替罗非班可应用于EVT治疗前, 一样可以应用在EVT后。Zhang等<sup>[41]</sup>人纳入了632例AIS患者, 其中154例患者在机械取栓失败后动脉内输注低剂量的替罗非班, 结果显示替罗非班组脑出血发生率为13.6%, 非替罗非班组的脑出血发生率为16.7%, 2组脑出血无统计学意义( $P=0.361$ )。证明了替罗非班与sICH风险增加无关( $OR=0.69$ , 95%  $CI=0.36\sim1.31$ ,  $P=0.26$ )。阿替罗非班治疗并没有增加90 d的死亡风险( $OR=0.66$ , 95%  $CI=0.36\sim1.31$ ,  $P=0.15$ )。机械取栓后应用替罗非班治疗是安全的。在Wu等<sup>[42]</sup>人临床研究中纳入的218例AIS患者均接受了血管内血栓切除术, 94例动脉内继续注射了替罗非班为实验组, 结果显示实验组有症状性脑出血的发生率(14.6% vs. 5.7%,  $P=0.027$ )和致死性脑出血(8.8% vs. 1.6%,  $P=0.014$ )明显更高, 接受替罗非班治疗的患者出现症状性ICH增加了2.9倍, 而致命ICH的机率增加了5.9倍。在Lee等<sup>[43]</sup>人回顾性研究中60例AIS患者行急诊手术后均立即静脉注射gp II b / III a拮抗剂替罗非班, 结果显示2例(3%)再梗死, 12例出现症状性脑出血, 5例脑出血, 37例患者(62%)在90 d后达到0~3分的中度预后。非替罗非班组131例AIS患者血栓切除术治疗的住院期间病死率、脑出血发生率和90 d预后无明显差异。得出急性支架植入后gp II b / III a抑制剂替罗非班并没有增加ICH或住院死亡的风险。

目前已经有大量研究证明了替罗非班应用于颅内血管

内治疗是有效安全的, 但是是否可改善血管再通, 意见尚未统一, 结果可能与血栓切除装置的异质性、替罗非班剂量、给药路径、脑梗死面积有关, 值得大量临床实验研究。

## 6 应用替罗非班导致血小板减少症

替罗非班的另一个主要问题是可逆的血小板减少症, 在缺血性心脏病的大规模临床试验中报道<sup>[44]</sup>, 心肌梗死患者使用替罗非班预防冠状动脉再闭塞过程中出现了极重度血小板减少症而发生肺泡、消化道、泌尿系出血<sup>[45-46]</sup>。据报道gp II b / III a拮抗剂导致血小板减少症的发生率只有0.5%~5.6%<sup>[47-48]</sup>, 但其在治疗脑血管疾病试验中出现血小板减少症非常少见, 在siebler等人纳入了120例AIS患者中应用替罗非班仅仅出现1例(1/120)<sup>[23]</sup>。尽管替罗非班治疗AIS患者血小板减少症并不常见, 但应对用替罗非班治疗的患者进行筛查和谨慎监测血小板。

## 7 展望

缺血性脑卒中的不同病理机制和出血性转化的风险导致难以引入既安全又有效的抗血小板聚集治疗, 仍必须采取预防措施来防止出血风险增加, 特别是在脑梗死发病后48 h内给药<sup>[52]</sup>。替罗非班更特异性和可逆地结合血小板II bGP / III a受体, 具有更短的血浆和生物半衰期, 无论是单独使用、联合其他抗血小板聚集药物, 还是与溶栓剂或血管内手术联合使用, 都可能导致其出血并发症发生率降低。需要进一步了解替罗非班和其他抗血小板受体药物在AIS中的差异, 为当前的治疗AIS提供更有有效的治疗方案。目前大量临床研究证明了低剂量替罗非班, 无论是动脉内给药还是静脉内给药, 对于AIS患者的早期治疗具有可接受的耐受性、安全性和功效特征。本研究认为把握替罗非班的剂量大小、给药途径及给药时间, 可以实现替罗非班的病死率和不良功能的进一步降低。在脑梗死不同分类中大动脉粥样硬化性和小动脉闭塞性脑梗死患者应用替罗非班神经功能改善作用明显优于其他类型。目前替罗非班是最广泛使用的II bGP / III a抑制剂之一, 具有高特异性、短半衰期, 可能在短暂性脑缺血发作(TIA)、进展性脑梗死、EVT期间及联合溶栓方面具有广阔前景, 需要更多临床实验研究。

## 参考文献

- [1] Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets[J]. Blood, 2004, 104(6): 1606-1615.
- [2] Schwarz M, Meade G, Stoll P, et al. Conformation-specific blockade of the integrin gpiib/iiiA: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets[J]. Circ Res, 2006, 99(1): 25-33.
- [3] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9638): 537-546.
- [4] Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, et al. Tirofiban as

- adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart*, 2010, 31(1): 35-49.
- [5] Ishikawa T, Shimizu M, Kohara S, et al. Appearance of wbc-platelet complex in acute ischemic stroke, predominantly in atherothrombotic infarction[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(5): 494-501.
  - [6] Collier BS. Anti-gp II b/III a drugs: current strategies and future directions[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(1): 427-443.
  - [7] Yi HJ, Gupta R, Jovin TG, et al. Initial experience with the use of intravenous eptifibatide bolus during endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9): 1856-1860.
  - [8] 秦华, 梁先明. 新型血小板 GP II b / III a 受体拮抗剂盐酸替罗非班[J]. *中国新药杂志*, 2002, 11(3): 197-200.
  - [9] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes[J]. *Drugs*, 1998, 56(6): 1067-1080.
  - [10] Xu TY, Zhao H, Qiao ZQ, et al. Combined use of external therapeutic ultrasound and tirofiban has synergistic therapeutic effects on no-reflow after myocardial reperfusion[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(10): 1671-1679.
  - [11] Chang ST, Yang YT, Chu CM, et al. The Protein kinases are involved in the cardioprotective effects activated by platelet glycoprotein II b/III a inhibitor tirofiban at reperfusion in rats in vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 8(5): 33-38.
  - [12] Feng L, Liu J, Liu Y, et al. Tirofiban combined with urokinase selective intra-arterial thrombolysis for the treatment of middle cerebral artery occlusion[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 1011-1016.
  - [13] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 472-476.
  - [14] Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19(5): 926-935.
  - [15] Fabris E, Ottervanger JP, Hermanides RS, et al. Effect of early tirofiban administration on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level in patients treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(5): 293-297.
  - [16] Anderson GL, Osborn JL, Neis SD, et al. Comparison of in-hospital bleeding and cardiovascular events with high-dose bolus tirofiban and shortened infusion to short-duration eptifibatide as adjunctive therapy for percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(1): 44-49.
  - [17] Velibey Y, Guven TS, Demir K, Oz A, et al. Effects of bailout tirofiban on in-hospital outcomes and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. 2019, 70(5): 431-439.
  - [18] Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Neuroimaging markers for early neurologic deterioration in single small subcortical infarction[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 687-691.
  - [19] Kim SK, Song P, Hong JM, et al. Prediction of progressive motor deficits in patients with deep subcortical infarction. *Cerebrovasc Dis*[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(4): 297-303.
  - [20] Torgano G, Zecca B, Monzani V, et al. Effect of intravenous tirofiban and aspirin reducing short-term and long-term neurologic deficit in patients with ischemic stroke: a double-blind randomized trial[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(3): 275-278.
  - [21] Lin L, Li W, Liu CC, et al. Safety and preliminary efficacy of intravenous tirofiban in acute ischemic stroke patient without arterial occlusion on neurovascular imaging studies[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 15(5): 175-179.
  - [22] Philipps J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban-experience in 35 patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 2(5): 435-438.
  - [23] 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.
  - [24] Li W, Wu Y, Li X S, et al. Intravenous tirofiban therapy for patients with capsular warning syndrome[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(1): 36-42.
  - [25] 刘志强, 彭小英. 两种抗血小板方案治疗反复 TIA 的疗效比较研究[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(36): 113-115.
  - [26] Wu RC, Chou PT, Chen LK. Aspirin plus tirofiban inhibit the thrombosis induced by Russell's viper venom[J]. *Thromb J*, 2016, 14(1): 38.
  - [27] Haerten K, Krabbe C, Raiber M. Efficacy and safety of treatment of acute ischemic stroke with glycoprotein II b/III a receptor blocker in routine clinical practice[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004, 129(12): 67-71.
  - [28] 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.
  - [29] 王升, 刘梦, 郑远征, 等. 小剂量替罗非班与双抗治疗进展性脑卒中的疗效对比及安全性评价[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 20(8): 23-25.
  - [30] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic-stroke outcome: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 967-973.
  - [31] Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1452-1456.
  - [32] Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, et al. Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases[J]. *Radiology*, 2001, 221(3): 795-801.
  - [33] Seitz RJ, Sukiennik J, Siebler M. Outcome after systemic thrombolysis is predicted by age and stroke severity: an open label experience with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban[J]. *Neurol Int*, 2012, 4(2): e9.
  - [34] Teng D, Pannell JS, Rennert RC, et al. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: invitro live-cell platform with animal validation[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1099-1106.
  - [35] Power S, Matouk C, Casaubon LK, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke: effects of embolism and mechanical thrombectomy on the arterial wall[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2330-2334.
  - [36] Luo Y, Yang Y, Xie Y, et al. Therapeutic effect of pre-operative

tirofiban on patients with acute ischemic stroke with mechanical thrombectomy within 6-24 hours [J]. *Interv Neuroradiol*, 2019, 21(6):1374-1380.

- [37] Pan X, Zheng D, Zheng Y, Chan P W L, et al. Safety and efficacy of tirofiban combined with endovascular treatment in acute ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 21(6):253-258.
- [38] Yu T, Lin Y, Jin A, et al. Safety and efficiency of low dose intra-arterial tirofiban in mechanical thrombectomy during acute ischemic stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(2):145-150.
- [39] Zhao W, Che R, Shang S, et al. Low-dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy [J]. *Stroke*, 2017, 48(12):145-150.
- [40] Ernst M, Butscheid F, Fiehler J, et al. Glycoprotein iib/iiia inhibitor bridging and subsequent endovascular therapy in vertebral basilar occlusion in 120 patients. *Clin Neuroradiol*, 2016, 26(2):169-175.
- [41] Zhang S, Hao Y, Tian X, et al. Safety of intra-arterial tirofiban administration in ischemic stroke patients after unsuccessful mechanical thrombectomy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(2):258-263.
- [42] Wu Y, Yin C, Yang J, et al. Endovascular thrombectomy [J]. *stroke*, 2018, 49(11):2783-2785.
- [43] Lee J, Gliem M, Gerdes G, et al. Safety of bridging antiplatelet therapy with the gp II b/III a inhibitor tirofiban after emergency stenting in stroke [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(12):362-367.
- [44] Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein iib/iiia inhibitors: results from the crusade (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the acc/aha guidelines) initiative [J]. *Circulation*, 2006, 114(13):1380-1387.

- [45] 替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(5):434-439.
- [46] 徐桂中, 刘显灼, 艾芬. 冠状动脉介入术后并发严重血小板减少 1 例 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(5):459-460.
- [47] Nettersheim FS, Hohmann C, Pfister R, et al. Severe tirofiban-induced thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy after percutaneous coronary intervention [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019, 144(2):456-459.
- [48] Yi YH, Yin WJ, Gu ZC, et al. A simple clinical pre-procedure risk model for predicting thrombocytopenia associated with periprocedural use of tirofiban in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(7):1667-1676.
- [49] Adamo M, Ariotti S, Costa F, et al. Phosphate citrate-buffered tirofiban versus unfractionated heparin and its impact on thrombocytopenia and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome: A post hoc analysis from the PRISM trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(16):276-281.
- [50] Zhou X, Peng H, Yin Y, et al. Diffused alveolar hemorrhage: A rare and severe complication of tirofiban-induced thrombocytopenia [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206:93-94.
- [51] Elcioglu OC, Ozkok A, Akpınar TS, et al. Severe thrombocytopenia and alveolar hemorrhage represent two types of bleeding tendency during tirofiban treatment: case report and literature review [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(3):370-375.
- [52] Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein iib/iiia inhibitors: results from the crusade (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the acc/aha guidelines) initiative [J]. *Circulation*, 2006, 114(13):1380-1387.

(2019-07-10 收稿)

(上接第 126 页)

- [39] Fenning RS, Burgert ME, Hamamdziec D, et al. Atherosclerotic plaque inflammation varies between vascular sites and correlates with response to inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(2):e001477.
- [40] STABILITY Investigators, White HD, Held C, et al. Dapradib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18):1702-1711.
- [41] Odonoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of dapradib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10):1006-1015.
- [42] Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk-stratification of patients with TIA [J]. *Stroke*, 2009, 40(7):2332-2336.
- [43] Delgado P, Chacón P, Penalba A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) activity is associated with large-artery atherosclerotic etiology and recurrent stroke in TIA patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(2):150-158.
- [44] Lin JX, Zheng HW, Cucchiara BL, et al. Association of Lp-PLA(2)-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke [J]. *Neurology*, 2015, 85(18):1585-1591.

- [45] Wei L, Ke Z, Zhao Y, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(6):325-330.
- [46] Tian Y, Jia H, Li S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *Medicine*, 2017, 96(51):e9413.
- [47] Li DZ, Wei W, Ran X, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 471:38-45.
- [48] Feng Z, Yukai L, Hongchao S, et al. Relation between lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and incident ischemic stroke severity [J]. *Neurological Sciences*, 2018, 39(9):1591-1596.
- [49] Wencui X, Zhongyang H U, Zhi S, et al. Meta-analysis for the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 and ischemic stroke [J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2017, 42(2):208-214.

(2019-07-14 收稿)