

血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂替罗非班在急性缺血性脑卒中血管内治疗中的研究进展

马浩源 杨乔 宋怡瑶 徐国栋 董艳红 吕佩源

【中图分类号】 R543.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0133-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.032

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)经血管内治疗(endovascular treatment, EVT)可有效改善血运及临床症状,但 EVT 可能会损伤血管内皮细胞,导致血小板聚集及血栓形成。颅内血管再闭塞是 EVT 的常见并发症^[1],脑血管成功再通后 22%~34% 发生再闭塞^[2]。GP II b/III a 受体拮抗剂已被证实可降低经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)并发症的风险及血运重建的需要^[3]。替罗非班是非肽类血小板糖蛋白受体 II b/III a 拮抗剂典型代表药物之一。有研究表明,替罗非班对 EVT 术后血栓形成有一定抑制作用。本研究就 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班药理作用及其在 AIS 中 EVT 的研究进行综述。

1 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂

GP II b/III a 受体是仅在血小板和巨核细胞膜上表达的整合素^[4],主要由 α 与 β 两部分构成,每个血小板表面可有 50 000 个 GP II b/III a 受体。血管内皮细胞受损后血小板膜上的糖蛋白 GPIb 受体与胶原纤维结合,黏附于内皮细胞,激发血小板释放凝血酶活化因子二磷酸腺苷、5-羟色胺、钙离子等;活化因子进一步激活血小板,使 GP II b/III a 受体暴露结合位点与纤维蛋白原交联,进而血小板聚集形成血栓。GP II b/III a 受体是凝血活性因子产生激活信号的最后通路,即血小板聚集和血栓形成的关键。

抗血小板聚集药物依据血小板黏附、活化、聚集的过程,分别作用于不同因子达到抑制血小板聚集的目的。目前临床广泛应用的抗血小板聚集药物主要有环氧化酶抑制剂如阿司匹林;ADP 受体拮抗剂如氯吡格雷、替格瑞洛。阿司匹林和氯吡格雷通过抑制前列腺素合成或阻断信号转导途径^[5-6],达到抗血小板聚集的目的。GP II b/III a 受体拮抗剂可分为单克隆抗体类(阿昔单抗)、肽类(依替巴肽)、非肽类(替罗非班、拉米非班)。GP II b/III a 受体拮抗剂通过结合 GP II b/III a 受体,抑制多种血小板激活剂诱导血小板凝集

的最后通路,强有力地抑制血小板聚集及血栓形成^[7]。

2 替罗非班的药理特点

替罗非班通过高选择性结合 GP II b/III a 受体,达到抑制血小板聚集的目的。聚集的血小板形成新鲜血栓,即替罗非班可抑制血栓形成。替罗非班是非肽类典型代表药物,可逆地抑制纤维蛋白原依赖性血小板聚集和血栓形成。与阿昔单抗和依替巴肽相比,替罗非班具有分子量小、半衰期短且不具有免疫原性优势,临床应用更为广泛^[8]。

药代动力学研究表明,替罗非班在初始推注 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后 1 h 内达到稳态。静脉推注替罗非班 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后以 0.10~0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续泵入 16~24 h,5 min 内可抑制 >90% 离体血小板聚集,停用替罗非班 4 h,血小板聚集可恢复至 50% 左右^[9],此时出血时间延长的作用消失。替罗非班在人体内主要通过肾脏排泄^[10],半衰期仅 2 h 左右,且通过减少药物剂量可迅速代谢,可能为替罗非班较其他抗血小板聚集药物出血风险低、相对安全的原因之一。存在严重肾功能不全(肌酐清除率 <30 ml/min)及 65 岁以上患者应减少用药剂量。

3 替罗非班在血管内治疗中的应用

血管内皮损伤后血流减慢、血小板活性增强,均可促使再通血管发生再闭塞^[11],存在颅内动脉粥样硬化性狭窄(Intracranial atherosclerotic arterial stenosis, ICAS)患者更易出现。PCI 期间应用替罗非班可显著改善患者临床症状^[12],降低缺血性并发症,预防复发性心肌梗死^[13]。AIS 动脉溶栓术后早期再闭塞率高达 17%~22%^[14],而动脉取栓术后早期再闭塞率约 13%^[15]。目前,强有效的 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班因可抑制血栓形成,降低再闭塞率,改善患者预后,逐渐得到神经内科医师广泛认可。

3.1 替罗非班在血管内治疗术前的应用

EVT 前给予低剂量替罗非班可提高大血管闭塞再开通可能,但同时存在出血风险,故应谨慎应用。Ernst 等^[16]评估了 120 例均经影像学或造影证实存在基底动脉闭塞的 AIS 患者 EVT 前应用低剂量 GP II b/III a 受体拮抗剂的临床效果,结果表明 43% 接受替罗非班治疗的患者 3 个月 mRS(0~3 分),27% 患者死亡,9% 患者出现症状性脑出血(sICH),其效果优于阿昔单抗效果。意识障碍程度轻($P < 0.001$)及栓塞型梗死($P = 0.01$)是预后良好的预测指标。

基金项目:2014 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(编号为 361003)

作者单位:050000 石家庄,河北省人民医院神经内科[马浩源(华北理工大学研究生学院) 杨乔(河北北方学院研究生学院) 宋怡瑶(华北理工大学研究生学院) 徐国栋 董艳红 吕佩源(通讯作者)]

2019年依据DAWN和DEFUSE 3研究,Luo等^[17]评估了99例在6~24 h内机械取栓患者术前静脉应用替罗非班的疗效,替罗非班组56例,非替罗非班组43例,结果显示2组后再通时间、血管内手术时间、7 d NIHSS评分和m-TICI 2b/3差异显著($P<0.05$),术前应用替罗非班可快速达到血管再通、改善短期临床疗效的目的,而闭塞部位、从发病到就诊时间、就诊到穿刺时间、基线NIHSS、术前ASPECT评分、血管成形术/支架置入术、3个月mRS评分0~2分、各组间sICH及病死率差异不明显($P>0.05$)。这表明机械取栓前无论前、后循环,6~24 h静脉内给予低剂量替罗非班可提高血管再通率,未增加sICH及病死率。故术前应用替罗非班一定程度可提高血管再通率,且术前应用替罗非班相对安全,但仍需进一步探讨出现sICH的风险因素,尽量降低出血风险。

3.2 替罗非班在动脉溶栓中的应用

动脉应用替罗非班可“直击”病灶,较少用药剂量,即可达到快速溶栓效果,对静脉溶栓效果不佳患者可作为另一种治疗方案。动物试验中Feng等^[18]将存在大脑中动脉闭塞的兔子模型分为动脉内给予替罗非班联合尿激酶与单独应用尿激酶两种治疗方案,结果表明两者联合应用较单独应用尿激酶再通率更高($P<0.01$)。Kwon等^[19]评估了16例AIS静脉溶栓效果不佳的患者(rt-PA 0.6 mg/Kg)动脉给予替罗非班治疗的临床效果及预后,10例患者接受 <25 ug/kg 替罗非班动脉溶栓,6例接受 ≥ 25 ug/kg 替罗非班动脉溶栓,结果显示13例患者血管再通可达TICI2b/3级,8例患者mRS(0~2分),2例患者出现sICH,4例患者无症状性ICH。该研究表明替罗非班可作为辅助静脉溶栓效果不佳的治疗。

3.3 替罗非班在血管成形中的应用

存在ICAS患者在释放支架过程中支架挤压血管内血栓,所产生压力可能导致斑块破损、内皮受损,促使血栓形成或脱落。支架置入后应用替罗非班可抑制血栓形成,降低再闭塞可能。目前,ICAS引起急性大血管闭塞(emergent large vessel occlusion, ELVO)的EVT存在两种方式,经动脉溶栓使血管再通或再通后进一步解除狭窄。

Kang等^[20]对ICAS所致ELVO不同治疗方式获益情况进行对比,该研究纳入2个中心140例,A中心接诊后首选支架置入,若术后出现再闭塞,则给予阿司匹林或氯吡格雷,未给予替罗非班;B中心首选动脉给予替罗非班,血管再通后若血流显影不佳,则动脉支架治疗,否则不干预狭窄血管,结果显示95%(133/140)的患者实现了再灌注,60%(84/140)的患者获得了良好的临床效果;既往无脑卒中及短暂性脑缺血发作是预后良好的唯一独立预测因子;两中心成功再灌注、sICH、3个月mRS(0~2分)及病死亡率无显著差异。该研究表明血管成形中应用替罗非班未增加出血及死亡风险,可使患者获得良好的临床效果。Gruber等^[21]进行了回顾性单中心队列研究,2008~2016年纳入了32例急诊颈动脉支架术应用替罗非班和阿司匹林预防支架内血栓形成的疗效及安全性,其中18例接受替罗非班,14例接受阿司匹林抗血小板聚集药物,结果表明8例(47%)替罗非班患者和6例(46%)阿司匹林患者获得了良好的临床效果,而2

组病死率及sICH总体发生率无明显差异;替罗非班较阿司匹林具有半衰期短的优势,静脉应用替罗非班可作为抑制血栓的另一种较为安全有效的治疗措施。

3.4 替罗非班在取栓中的应用

诸多学者对急诊取栓中静脉应用替罗非班的安全性及有效性进行了大量研究。Zhao等^[22]纳入了180例AIS患者,其中90例患者接受机械取栓治疗,90例患者接受机械取栓加低剂量替罗非班(0.25~0.5 mg)治疗,排除了应用静脉rt-PA溶栓患者,结果显示机械取栓应用低剂量替罗非班未增加sICH可能,降低早期再闭塞发生率;该研究对161例患者(89%)完成3个月随访,结果表明应用替罗非班组较未应用替罗非班组的病死率较低,分别为23%及44%($P=0.005$),且应用替罗非班与长期功能独立相关($P=0.033$)。此外,该研究发现前循环中大动脉粥样硬化导致的AIS发生率58%,显著低于后循环86%($P<0.001$)。Zhao等^[23]回顾性分析了7例因血栓形成机械取栓失败后静脉应用半量替罗非班治疗患者的预后;其中6例患者大脑中动脉闭塞,1例患者基底动脉闭塞,经治疗后5例患者成功再灌注,且90 d后实现了功能独立;2例患者因未能成功再灌注死亡;所有患者均未发现颅内、外出血。这在一定程度上表明机械取栓静脉应用替罗非班可降低早期再闭塞发生率,改善远期预后,且无明显相关并发症。

动脉应用替罗非班较静脉具有迅速且剂量小的特点,故不少学者针对动脉应用替罗非班进行了一系列研究。Kim等^[24]则对机械取栓后动脉应用替罗非班的可行性和安全性进行评估;纳入16例经动脉推注替罗非班患者,其发病时平均NIHSS评分(16.1 ± 4.4)分,结果显示7例血管完全再通,5例血管部分再通;9例患者24 h临床症状改善;9例3月临床症状改善,1例患者发生sICH。该试验结果表明动脉使用替罗非班可以有效溶解动脉血栓,预防血管再闭塞,且具有较高的可行性及安全性。Yu等^[25]回顾性研究了54例患者接受机械取栓患者,同样分为应用低剂量替罗非班组($n=26$)及未应用替罗非班组($n=28$),2组基线特征无明显差异,结果显示87.0%患者(47例)成功再通,分别为85.7%、88.5%,sICH发生率分别为11.5%、14.3%,35.7%患者90 d可实现功能独立,但2组间无明显差异。该研究表明动脉内给予替罗非班可能对AIS机械取栓实现再灌注相对安全,但对血管成功再通率及远期预后无明显益处。Wu等^[26]进一步扩大样本量,对218例接受取栓的AIS患者进行了前瞻性研究,其中94例动脉内应用替罗非班,124例未使用替罗非班,结果显示替罗非班组sICH发生率14.6%较未接受替罗非班组5.7%显著升高,发生症状ICH机率高2.9倍(95%CI = 1.1~7.5),接受替罗非班治疗的患者致死性ICH的机率增加5.9倍(95%CI = 1.2~28.4)。该研究中替罗非班的最大剂量为10 μ g/kg,根据干预者个体化评估患者出血风险,给予最大剂量的1/3(3.4 μ g/kg)或2/3(6.7 μ g/kg),结果显示替罗非班应用剂量与出血事件呈正相关。该研究与先前Zhao等^[22]研究均表明高剂量替罗非班可增加出血风险,但对于低剂量替罗非班在EVT中的治疗尚未明确。本研究推测动脉应用替罗非班对提高血管再通率、减少

血栓形成及相关出血风险结论并不一致,不能除外相关研究样本量小所致。

通过对比研究发现,取栓中静脉应用替罗非班与 sICH 及病死率无明显相关性,且可降低早期再闭塞发生率,改善患者神经功能,而动脉应用替罗非班可缩短血管再通时间,似乎对患者存在一定获益,但与 sICH、病死率及远期预后是否相关仍存在争议,同时替罗非班应用剂量仍待考究,尚需大样本试验进行评估。目前各大卒中中心逐渐开始应用远端通路导管进行血栓抽吸,但尚无替罗非班对血栓抽吸影响的大型临床试验。

4 小结与展望

替罗非班特异性可逆地结合血小板 GP II b/III a 受体,具有半衰期短的优势,在心脑血管中应用广泛。EVT 治疗应用替罗非班可提高血管再通率,术中可有效溶解动脉血栓,且术中及术后应用替罗非班相对安全,一定程度上可预防血管再闭塞,但在机械取栓中动脉应用替罗非班的剂量、安全性及有效性仍待进一步研究,以更好地提高 EVT 治疗 AIS 的疗效。

参 考 文 献

- [1] Teng DY, Pannell JS, Rennert RC, et al. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke in vitro Live-Cell platform with animal validation[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1099-1106.
- [2] Heo JH, Lee KY, Kim SH, et al. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: A pilot study[J]. *Neurology*, 2003, 60(10): 1684-1687.
- [3] Casserly IP, Topol EJ. Glycoprotein II b/III a antagonists-from bench to practice[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2002, 59(3): 478-500.
- [4] Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein II b/III a antagonist, is active in man[J]. *Circulation*, 1993, 88(4 Pt 1): 1512-1517.
- [5] Shattil SJ, Newman PJ. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets[J]. *Blood*, 2004, 104(6): 1606-1615.
- [6] Murugappan S, Shankar H, Kunapuli SP. Platelet receptors for adenine nucleotides and thromboxane A2[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2004, 30(4): 411-418.
- [7] Schwarz M, Meade G, Stoll P, et al. Conformation-specific blockade of the integrin GP II b/III a-A novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets[J]. *Circ Res*, 2006, 99(1): 25-33.
- [8] Zhang Z, Li W, Wu W, et al. Myocardial reperfusion with tirofiban injection via aspiration catheter: Efficacy and safety in STEMI patients with large thrombus burden[J]. *Herz*, 2018, doi: 10. 1007/s00059-018-4716-0.
- [9] Abumiya T, Fitridge R, Mazur C, et al. Integrin alpha(II b) beta(3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2000, 31(6): 1409-1410.
- [10] Barrett JS, Murphy G, Peerlinck K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein-II b/III a receptor antagonist, in healthy men[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1994, 56(4): 377-388.
- [11] 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.
- [12] Li Y, Li Q, Li F, et al. Evaluation of short-and Long-Term efficacy of combined intracoronary administration of High-Dose adenosine and tirofiban during primary percutaneous coronary intervention[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2016, 32(6): 640-648.
- [13] Elcioglu OC, Ozkok A, Akpinar 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.
- [14] Janjua N, Alkawi A, Suri M, et al. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2008, 29(2): 253-258.
- [15] Kim GE, Yoon W, Kim SK, et al. Incidence and clinical significance of acute reocclusion after emergent angioplasty or stenting for underlying intracranial stenosis in patients with acute stroke[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2016, 37(9): 1690-1695.
- [16] Ernst M, Butscheid F, Fiehler J, et al. Glycoprotein II b/III a inhibitor bridging and subsequent endovascular therapy in vertebrobasilar occlusion in 120 patients[J]. *Clin Neuroradiol*, 2016, 26(2): 169-175.
- [17] 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, 25(6): 705-709.
- [18] Feng L, Liu J, Liu YZ, 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.
- [19] Kwon JH, Shin SH, Weon YC, et al. Intra-arterial adjuvant tirofiban after unsuccessful intra-arterial thrombolysis of acute ischemic stroke: preliminary experience in 16 patients[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(10): 779-785.
- [20] Kang DH, Yoon W, Kim SK, et al. Endovascular treatment for emergent large vessel occlusion due to severe intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *J Neurosurg*, 2019, 130(6): 1949-1956.
- [21] Gruber P, Hlavica M, Berberat J, et al. Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting[J]. *Interventional Neuroradiology*, 2019, 25(2): 219-224.
- [22] Zhao WB, Che RW, Shang SY, et al. Low-Dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3289-3294.
- [23] Zhao HC, Zhang JH, Gu DY, et al. Tirofiban facilitates the reperfusion process during endovascular thrombectomy in ICAS[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3314-3318.
- [24] Kim JW, Jeon P, Kim GM, et al. Local intraarterial tirofiban after formation of antegrade flow in patients with acute ischemic stroke: Preliminary experience and short term follow-up results[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114(10): 1316-1319.
- [25] Yu TY, Lin YY, Jin AP, 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.
- [26] Wu Y, Yin C, Yang J, et al. Endovascular thrombectomy[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2783-2785.