

文章编号:1003-2754(2021)06-0488-04

doi:10.19845/j.cnki.zfyjbbz.2021.0131

替罗非班治疗高复发风险短暂性脑缺血发作疗效分析

付春丽¹, 王孟坤², 王俊海¹

摘要: **目的** 探讨替罗非班治疗高复发风险的短暂性脑缺血发作的疗效。**方法** 通过前瞻性分析2019年1月-2021年3月在国药同煤总医院神经内科住院治疗的,ABCD2评分 ≥ 4 分的非心源性短暂性脑缺血发作患者共156例,有8例脱落,随机分为两组,观察组78例;对照组70例。观察组给予替罗非班治疗(经微量泵泵入负荷量替罗非班,并静脉持续泵入维持量48h)及强化降脂治疗;对照组给予阿司匹林肠溶片、氢氯吡格雷强化抗血小板聚集治疗及强化降脂治疗,比较两组患者的疗效、安全性及短期卒中发生率情况。**结果** 观察组中治愈57例,有效14例,无效7例;短期7d内卒中(脑梗死)6例(7.69%),30d内7例(8.97%)发生卒中,90d内7例(8.97%)发生卒中;对照组中显效39例,有效15例,无效16例;对照组短期7d内发生卒中(脑梗死)13例(18.57%),30d内15例(21.43%)发生卒中,90d内16例(22.86%)发生卒中。90d内两组均未发生脑出血。两组在治疗有效率方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。但观察组与对照组在短期7d、30d、90d发生卒中例数差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗48h两组的凝血、血小板、肝肾功能差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于高复发风险短暂性脑缺血发作患者,替罗非班治疗可有效控制TIA发作,但在此研究中并未发现其可减少发生卒中的风险。

关键词: 替罗非班; 抗血小板聚集; 短暂性脑缺血发作

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Analysis of the efficacy of tirofiban in the treatment of transient ischemic attack with high risk of recurrence FU Chun-li, WANG Mengkun, WANG Junhai. (National Pharmaceutical and Coal General Hospital Neurology, Datong 037000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of tirofiban on transient ischemic attack with high risk of recurrence. **Methods** 156 patients with non-cardiogenic transient ischemic attack with ABCD2 score ≥ 4 points were hospitalized at the Department of Neurology, Sinopharm Tongmei General Hospital from Jan 2019 to Mar 2021. Eight patients were excluded due to incomplete data or drop-off from follow-up. The remaining 148 patients were randomly divided into two groups, 78 in the observation group and 70 in the control group. The observation group was given tirofiban treatment (loading tirofiban via a micropump, and continuous intravenous pumping for 48 hours) and intensive lipid-lowering therapy. The control group was given intensive anti-platelet aggregation therapy with Aspirin enteric-coated tablets, hydrochloridogre and intensive lipid-lowering therapy. We made a comparative analysis between two groups about efficacy, safety and short-term stroke incidence. **Results** In the observation group, 57 cases were cured, 14 cases were effective, and 7 cases were ineffective; 6 cases (7.69%) had a stroke (cerebral infarction) within 7 days, 7 cases (8.97%) had a stroke within 30 days, and 7 cases (8.97%) had a stroke within 90 days. In the control group, 39 cases were markedly effective, 15 cases were effective, and 16 cases were ineffective; in the control group, 13 cases (18.57%) had a stroke (cerebral infarction) within 7 days, 15 cases (21.43%) had a stroke within 30 days, 16 cases (22.86%) had a stroke within 90 days. No intracerebral hemorrhage occurred in either group within 90 days. The two groups had statistical significance in terms of effective treatment rate ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the number of stroke cases between the observation group and the control group in the short-term 7 days, 30 days, and 90 days ($P > 0.05$). There was no significant difference in coagulation, platelet, liver and kidney function between the two groups after 48 hours of treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with transient ischemic attack at high risk of recurrence, tirofiban treatment can effectively control TIA attacks, but it cannot reduce the risk of stroke.

Key words: Tirofiban; Anti-platelet aggregation; Transient ischemic attack

短暂性脑缺血发作(TIA),是指由于脑或视网膜局灶性缺血所致的不伴急性梗死的短暂性神经功能缺损发作。临床症状一般多在1h内恢复,不留神经功能缺损症状和体征,且影像学上没有急性脑梗死的证据。TIA是脑卒中的重要先兆,TIA后的早期卒中风险很高,需要紧急处理。有效的处理

收稿日期:2021-02-22;修订日期:2021-05-30

基金项目:国家重点研发计划,中美卒中临床研究协同网络建设与血压管理策略研究,中国急性缺血性脑卒中降压试验II(2016YFC1307300)

作者单位:(1. 国药同煤总医院神经内科,山西大同037000;2. 吉林大学第一医院二部儿科,吉林长春130031)

通讯作者:王俊海, E-mail: wjh1964@sohu.com

方法可以大大减轻高危人群的脑卒中风险。替罗非班是一种高效可逆性非肽类血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,可竞争性抑制纤维蛋白原和血小板 GP II b/III a 受体的结合,抑制了血小板的聚集及血栓形成,目前已经急性冠状动脉综合征的血管内治疗等介入治疗中得到了广泛应用,并且具有较高的安全性。近年来,替罗非班在急性脑梗死中的应用也越来越受到关注,且安全性较高。但关于替罗非班治疗短暂性脑缺血发作的研究很少。此前瞻性研究旨在分析替罗非班与阿司匹林、氢氯吡格雷双抗治疗短暂性脑缺血发作的疗效比较,研究替罗非班在治疗高危短暂性脑缺血发作方面是否具有与更高的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 (1)入选标准:选择自2019年1月-2021年3月入住我院,符合短暂性脑缺血发作的中国专家共识更新版的规定中的TIA诊断标准^[1],且发病时间在48 h内;(2) ABCD2 评分 ≥ 4 分[评分标准:A:年龄 ≥ 60 岁(1分);B:首次就诊时的收缩压 ≥ 140 mmHg 或者舒张压 ≥ 90 mmHg(1分);C:临床表现:单侧无力(2分)言语障碍,不伴肢体无力(1分),无言语障碍或者肢体无力(0分);D:症状持续时间 ≥ 60 min(2分),10~59 min(1分), < 10 min(0分)]。排除标准:(1)影像学(头部CT或头部MRI)提示新鲜脑梗死,为责任病灶;(2)有凝血功能异常及抗血小板禁忌;(3)资料不全者;(4)合并心肺肝肾疾病者。

1.2 一般资料收集 收集患者的基本信息:年龄、性别、既往史(高血压、糖尿病、既往TIA或脑梗死史)、吸烟饮酒史、血小板、凝血及肾功能检查。一般资料比较(见表1)。

1.3 方法 观察组给予替罗非班治疗(商品名:鲁南恒康规格:12.5 mg,厂商:鲁南贝特制药有限公司)起始30 min泵入速度为0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,继续以0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入48 h及强化降脂[阿托伐他汀钙片(立普妥)每晚40 mg]治疗,替罗非班泵完前4 h给予阿司匹林肠溶片100 mg、氢氯吡格雷75 mg强化抗血小板聚集治疗;对照组给予阿司匹林肠溶片100 mg、氢氯吡格雷75 mg抗血小板聚集治疗及强化降脂[阿托伐他汀钙片(立普妥)每晚40 mg]治疗。

1.4 观察指标 (1)疗效评定:治愈:治疗后3 d内TIA得到控制;有效:发作3~7 d内控制;无效:治疗后10 d未控制;(2)治疗48 h时复查两组患者的血小板、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、

凝血酶时间、国际化标准比值;(3)观察随访两组7 d、30 d、90 d发生卒中例数。

1.5 统计学分析 利用SPSS 21.0软件统计数据。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料采用例数(百分率)[$n(\%)$]表示;组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 治疗前将观察者及对照组一般资料(包括年龄、性别、脑梗死病史、高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史、血小板、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、国际化标准比值、肝肾功能)进行比较分析。结果显示,两组的一般资料比较差异无统计学意义(见表1)。

2.2 统计结果 (1)分别记录治疗后观察组与对照组治愈例数、有效例数、总有效率并两组进行比较分析结果提示观察组的治愈数、有效数及总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)分别随访记录7 d、30 d、90 d卒中例数,并两组进行比较。结果显示观察组在3个时间段的卒中例数低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);(3)安全性比较:比较两组治疗后48 h血小板数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、国际化标准比值以及肝肾功能。两组的以上指标差别无统计学意义($P > 0.05$)。两组随访期间均未发现脑出血转化(见表2)。

3 讨论

短暂性脑缺血发作(TIA)患者后续卒中风险较高,特别是短期内。统计发现,TIA后7 d内,患者继发卒中的总体风险为4%~10%,90 d内增加到8%~12%^[2]。2005年英国牛津大学Rothwell等人在柳叶刀发表文章认为TIA后7 d内发生卒中的风险似乎是高度可预测的。ABCD2评分可用于常规临床实践中,以识别需要紧急观察和治疗的高风险个体^[3]。

目前ABCD2评分是目前国内外对TIA患者进行危险分层的最简便易行的工具之一,评分越高,短期内发生脑梗死的风险就越高,有研究认为其能够作为评估老年TIA患者7 d内发生脑梗死风险的重要工具^[4]。2014年《短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识》^[5]指出ABCD2评分大于等于4分高卒中复发风险的急性非心源性TIA检验尽早给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗21 d,本研究意在分析比较替罗非班与阿司匹林肠溶片、氢氯吡格雷双抗治疗高危短暂性脑缺血发作疗效。

表1 观察组与对照组一般资料分析

	观察组(n=78)	对照组(n=70)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.25 ± 11.64	64.81 ± 11.66	1.28	0.55*
性别(n)				
男	56	49		
女	22	21	0.06	0.81*
脑梗死病史(n)				
有	18	15		
无	60	55	0.07	0.82*
高血压(n)				
有	44	37		
无	34	33	0.19	0.67*
糖尿病(n)				
有	20	12		
无	58	58	1.57	0.21*
吸烟(n)				
有	39	30		
无	39	40	0.76	0.38*
饮酒(n)				
有	25	20		
无	53	50	0.21	0.65*
ABCD2 评分($\bar{x} \pm s$)	5.35 ± 1.05	5.33 ± 1.02	0.63	0.75*
血小板($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	252.91 ± 42.26	254.49 ± 41.40	0.23	0.70*
凝血酶原时间($\bar{x} \pm s, s$)	11.98 ± 0.78	12.07 ± 0.77	0.71	0.62
活化的部分凝血活酶时间($\bar{x} \pm s, s$)	23.67 ± 2.84	24.06 ± 2.71	0.85	0.62*
凝血酶时间($\bar{x} \pm s, s$)	17.38 ± 0.91	17.22 ± 1.05	0.99	0.13*
国际化标准比值($\bar{x} \pm s$)	1.05 ± 0.06	1.06 ± 0.06	0.84	0.33*
ALT($\bar{x} \pm s, U/L$)	22.54 ± 15.01	24.12 ± 16.36	0.56	0.35*
AST($\bar{x} \pm s, U/L$)	24.18 ± 6.26	24.75 ± 6.54	0.49	0.56*
肌酐($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	68.38 ± 14.54	68.86 ± 14.53	0.20	0.96*
尿素氮($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	4.64 ± 1.03	4.64 ± 1.03	0.35	0.83*

注: * 为 P 值 ≥ 0.05 无统计学意义

表2 治疗后观察组与对照组疗效分析

	观察组(n=78)	对照组(n=70)	χ^2/t 值	P 值
疗效				
治愈(n)	57	39		
有效(n)	14	15		
无效(n)	7	16	6.52	0.04 [#]
7 d 卒中例数(n)	6	13		
30 d 卒中例数(n)	7	15		
90 d 卒中例数(n)	7	16	0.01	0.99*
血小板($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	249.04 ± 41.39	251.30.00 ± 42.47	0.33	0.94*
凝血酶原时间($s, \bar{x} \pm s$)	11.93 ± 0.77	12.07 ± 0.97	1.13	0.41*
活化的部分凝血活酶时间($s, \bar{x} \pm s$)	23.23 ± 2.94	24.13 ± 3.00	1.84	0.23*
凝血酶时间($s, \bar{x} \pm s$)	16.68 ± 1.36	17.06 ± 1.21	1.80	0.10*
国际化标准比值($s, \bar{x} \pm s$)	1.05 ± 0.06	1.04 ± 0.12	0.55	0.79*
ALT($\bar{x} \pm s, U/L$)	22.73 ± 15.07	23.66 ± 14.51	0.38	0.64*
AST($\bar{x} \pm s, U/L$)	25.09 ± 6.34	24.00 ± 5.86	1.09	0.32*
肌酐($\bar{x} \pm s, \mu mol/L$)	4.61 ± 0.97	4.66 ± 0.97	0.28	0.96*
尿素氮($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	4.65 ± 1.02	4.23 ± 0.95	2.57	0.27*

注: # 为 P 值 < 0.05 有统计学意义; * 为 P 值 ≥ 0.05 无统计学意义

目前短暫性腦缺血的病因與發病機制尚未完全明確。一般認為,TIA 病因與發病機制常分為3種類型:血流動力學型、微栓塞型和梗死型^[6]。確診為短暫性腦缺血發作後,應及時給予抗栓治療。根據我國短暫性腦缺血發作與輕型卒中抗血小板治療專家共識,如具有卒中高危風險的TIA(ABCD2 評分 ≥ 4 分)應給予加強抗血小板聚集治療。在一項關於對氯吡格雷聯合阿司匹林與阿司匹林單獨治療急性非致殘性腦血管事件高危人群研究和新發TIA和輕型缺血性卒中血小板抑制研究的結果顯示雙抗治療後仍有6.3%的患者會復發卒中^[7]。所以如何更積極有效的控制短暫性腦缺血發作就尤為重要。

近些年出現的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 抑制劑被推薦作為缺血性心臟病血栓性併發症的常規治療。其對缺血性腦卒中的作用成為了研究熱點。血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受體是血小板聚集、血栓形成的最終通路,其拮抗劑可佔據受體的結合位點,特異地抑制血小板聚集^[8]。替羅非班是可逆性非肽類血小板GPⅡb/Ⅲa 受體拮抗劑,具有對血小板GPⅡb/Ⅲa 受體高度的選擇性和特異性、可逆性抑制血小板聚集、半衰期短、劑量依賴性的特點^[9]。替羅非班靜脈注射後5 min 內即可抑制血小板聚集,达峰時間小於30 min,1 h 內即可達到穩態血漿濃度,50% 患者停藥4 h 後血小板聚集功能就可恢復。所以,其起效快,停用後血小板功能可快速恢復,在防止血栓形成的同時不增加出血風險^[10]。

孟冰輝^[11]收集了90例短暫性腦缺血發作患者作為觀察對象,觀察替羅非班聯合低分子肝素鈣治療短暫性腦缺血發作的療效,發現替羅非班聯合低分子肝素鈣相比阿司匹林與低分子肝素鈣治療TIA 的療效好。王瑞等^[12]觀察替羅非班與雙抗治療TIA 14 d 的療效,結果提示短期應用替羅非班治療中高危TIA 患者臨床療效優於雙抗治療患者,未出現肝腎功、血小板、凝血異常。目前替羅非班單獨治療短暫性腦缺血發作的報道較少。本研究中觀察組應用替羅非班與對照組應用雙抗治療比較,觀察組的總有效率明顯高於對照組,差異有統計學意義。但在7 d、30 d、90 d 發生卒中的例數低於對照組,但統計學並無差異。考慮可能與統計樣本量小有關,今後須有再大樣本量證實是否替羅非班可減少TIA

復發致卒中的風險。同時此研究中觀察到治療48 h 後復查血常規、凝血、肝功、腎功兩組差異無統計學意義。且兩組均無腦出血發生。提示應用替羅非班控制短暫性腦缺血發作安全性較高。

此研究樣本量較小,結果可能存在偏差,希望今後會有更大樣本量的隨機對照試驗說明替羅非班是否可更有效安全的控制短暫性腦缺血發作。

[參考文獻]

- [1] 短暫性腦缺血發作中國專家共識組. 短暫性腦缺血發作的中國專家共識更新版[J]. 中華內科雜誌,2011,50(6):530-533.
- [2] Perry JJ, Sivilotti MLA, Emond M, et al. Prospective validation of Canadian TIA Score and comparison with ABCD2 and ABCD2i for subsequent stroke risk after transient ischaemic attack: multicentre prospective cohort study[J]. BMJ,2021,372:49.
- [3] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack[J]. Lancet,2005,366:29-36.
- [4] Galvin R, Geraghty C, Motterlini N, et al. Prognostic value of the ABCD2 clinical prediction rule: a systematic review and meta-analysis[J]. Fam Pract,2011,28(4):366-376.
- [5] 短暫性腦缺血發作中國專家共識組. 短暫性腦缺血發作與輕型卒中抗血小板治療中國專家共識(2014)[J]. 中華醫學雜誌,2014,94(27):2092-2096.
- [6] 王拥军. 神經內科學高級教程[M]. 人民軍醫出版社,2014. 176-177.
- [7] Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic stroke (POINT) trials[J]. JAMA Neurol,2019,76(12):E1-E8.
- [8] Dornbos D, Katz JS, Youssef P, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in prevention and rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular embolization of intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery,2018,82(3):268-277.
- [9] Collier BS. Anti-GP IIb/IIIa drugs: current strategies and future directions[J]. Thromb Haemost,2001,86(1):427-443.
- [10] 中國卒中学會, 中國卒中学會神經介入分會, 中華預防醫學會, 卒中預防與控制專業委員會介入學組. 替羅非班在動脈粥樣硬化性腦血管疾病中的臨床應用專家共識[J]. 中國卒中雜誌,2019,14(10):1034-1044.
- [11] 孟冰輝. 鹽酸替羅非班聯合低分子肝素鈣治療短暫性腦缺血發作的療效[J]. 中國實用神經疾病雜誌,2017,20(6):102-104.
- [12] 王瑞, 屈征. 替羅非班對比雙抗治療中高危短暫性腦缺血發作患者的療效分析[J]. 河北聯合大學學報(醫學版),2020,22(1):14-18.