

文章编号:1003-2754(2020)07-0594-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0405

替罗非班治疗急性缺血性卒中 安全性及有效性的 Meta 分析

张利军¹, 惠鑫², 刘基¹, 王蒙恩³, 陈旺¹, 田大臣¹, 王贤军¹

摘要: **目的** 系统评价临床应用替罗非班治疗急性缺血性卒中(Acute Ischemic Stroke, AIS)的疗效及安全性。**方法** 对3个英文数据库 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 进行计算机检索,全面收集替罗非班治疗 AIS 的相关临床研究,检索时间为各库建库至2019年8月31日。对纳入的文献进行数据提取与质量评价,并采用软件 RevMan 5.3 进行统计分析。**结果** 最终纳入12篇文献,共2137例患者,其中试验组921例患者,对照组1216例患者。Meta 分析结果显示:替罗非班可明显降低 AIS 患者2~7 d 的NIHSS 评分[均数差(MD) = -1.53, 95% CI -2.98 ~ -0.09, $P=0.04$],显著改善90 d 的良好预后(mRS ≤ 2) [相对危险度(RR) = 1.17, 95% CI 1.05 ~ 1.30, $P=0.003$],但未提高24 h 的血管再通率(RR = 1.01, 95% CI 0.95 ~ 1.06, $P=0.84$)。同时,替罗非班可显著降低90 d 死亡率(RR = 0.79, 95% CI 0.65 ~ 0.97, $P=0.02$),且未增加颅内出血率(颅内出血转化:RR = 0.89, 95% CI 0.77 ~ 1.03, $P=0.11$;症状性颅内出血:RR = 0.93, 95% CI 0.70 ~ 1.25, $P=0.64$)。**结论** 替罗非班应用于 AIS 的治疗是安全的,能明显改善患者早期神经功能缺损症状及90 d 良好预后,降低90 d 死亡风险,但未改善24 h 内的血管再通情况。

关键词: 抗血小板; 替罗非班; 急性缺血性卒中; 安全性; 有效性; Meta 分析

中图分类号: R743

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Effectiveness and Safety of Tirofiban for patients with acute ischemic stroke: A Meta-analysis ZHANG Lijun, HU Xin, LIU Ji, et al. (The Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, People's Hospital of Linyi, Linyi 276000, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of tirofiban for patients with acute ischemic stroke. **Methods** Three electronic information sources (PubMed, EMBASE, Cochrane Library) were searched to identify relevant clinical studies on tirofiban in the treatment of people with acute ischemic stroke from initiation of the databases to August 31, 2019. The reviewers extracted the data and assessed the quality of included studies, then meta-analysis is performed by RevMan 5.3 software. **Results** We included twelve trials involving 2137 participants. The trial group had 921 patients, the control group had 1216 patients. The patients in trial group had lower NIHSS score at 2 ~ 7 days after the therapy of tirofiban [Mean Difference (MD) = -1.53, 95% Confidence Interval (CI) -2.98 ~ -0.09, $P=0.04$]. The use of tirofiban could increase the proportion of 90-day favorable outcome of AIS patients significantly, but did not improve the condition of recanalization of the blood vessels in 24 hours after the therapy of tirofiban. At the same time, tirofiban significantly reduced the 90-day mortality (RR = 0.79, 95% CI 0.65 ~ 0.97, $P=0.02$), and did not increase the intracranial hemorrhage rate (intracranial hemorrhagic transformation: RR = 0.89, 95% CI 0.77 ~ 1.03, $P=0.11$; symptomatic intracranial hemorrhage: RR = 0.93, 95% CI 0.70 ~ 1.25, $P=0.64$). **Conclusion** Tirofiban administration is safe in patients with AIS, and can significantly improve the symptoms of early neurological impairment, a good prognosis at 90 days, and can reduce the risk of death at 90 days. But it does not improve the vascular recanalization within 24 hours treatment.

Key words: Antiplatelet; Tirofiban; Acute ischemic stroke; Safety; Effectiveness; Meta analysis

迅速恢复缺血脑组织的血流灌注是治疗 AIS 的关键环节,静脉给予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行溶栓是目前唯一得到国际公认的 AIS 药物治疗法,但有严格的时间窗限制、颅内出血发生率高、再通率低^[1],因而在 AIS 的临床治疗应用中受到限制。传统口服抗血小板药物阿司匹林片和氯吡格雷是治疗缺血性卒中最常用抗血小板药物,但起效缓慢。替罗非班通过阻止血小板表面 GP II b/III a 受体与纤维蛋白原的结合,可有效抑制血栓形成,已被广泛应用于急性冠脉综合征的临床治疗^[2]。近年来也有一些研究结果显示, AIS 患者应用替罗非班是安全的,具有潜在的有效性^[3,4]。但有研究表明,替罗非班的治疗明显增加了 AIS 患者出血转化的风险^[5]。替罗非班是否可以应用于 AIS 的治疗尚无定论,还需要进一步的临床证据加以证实。因此,本文通过对有关替罗非班治疗 AIS 疗效和安全性的国内外研

究进行 Meta 分析,以期替罗非班在 AIS 中的应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:临床随机对照研究(RCT)或队列研究。(2)研究对象:年龄 ≥ 18 岁 AIS 患者,不限性别、种族、国籍,缺血性卒中符合 WHO 诊断标准^[6],并经头颅 CT/MRI 排除脑出血。(3)干预措施:试验组:应用替罗非班的 AIS 患者,对照组:应用安慰剂或其他药物的 AIS 患者。

收稿日期: 2020-03-21; **修订日期:** 2020-06-15

作者单位: (1. 青岛大学第十一临床学院—临沂市人民医院神经内科, 山东 临沂 276000; 2. 山东第一医科大学, 山东 泰安 271099; 3. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053)

通讯作者: 王贤军, E-mail: wangxianjun008@163.com

不论是否行血管内治疗。(4) 结局指标: 结局指标可量化, 包括 90 d 死亡率、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评估早期神经功能缺损改善情况、症状性颅内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH; NIHSS 评分增加 > 4 分) 发生率及颅内出血转化率^[7]、改良脑梗死溶栓分级 (modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score, mTICI) 评估 24 h 的血管再通率 (mTICI $\geq 2b$)、改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评估 90 d 预后情况 (mRS ≥ 2)。

1.1.2 排除标准 (1) 重复发表的研究。(2) 研究对象为细胞组织或动物的研究。(3) 纳入病例数 < 10 例的研究。(4) 无法完整提取结局指标等数据资料的研究。(5) 描述性研究。(6) 综述、荟萃分析。

1.2 文献检索 根据 PRISMA 原则^[8], 利用计算机检索数据库 (PubMed、EMBASE、Cochrane Library) 从建库至 2019 年 8 月 31 日收录的以英文发表的替罗非班治疗 AIS 的 RCT 和队列研究, 同时查阅纳入研究的参考文献。英文检索词为 “Acute brain infarction” OR “Acute cerebral infarction” OR “Acute ischemic stroke” OR “Progressive ischemic stroke” AND “tirofiban” OR “tirofiban hydrochloride” OR “tirofiban hydrochloride monohydrate” OR “Agrastat”。

1.3 文献筛选及数据提取 首先, 剔除后通过阅读文题和摘要剔除与研究明显不相关文献; 然后, 对可能纳入的文献进一步阅读全文。对是否纳入文献有分歧时, 则协商解决或经由第 3 位评价员协助解决。对于数据缺失的文献, 则联系作者获取完整数据资料。提取纳入文献的以下资料: (1) 文题、第一作者、出版年份、国家或地区等一般资料。(2) 研究对象的性别、年龄、样本量等基线资料及干预措施、随访时间、是否行血管内治疗等研究特征。(3) 90 d 死亡率、2 ~ 7 d NIHSS 评分、sICH 发生率、颅内出血转化率、血管再通率 (mTICI $\geq 2b$)、90 d 的预后情况等结局指标。以上文献筛选及数据提取过程分别由 2 位评价员根据预先设立的标准独立完成。

1.4 质量评价 采用改良的 Jadad 量表评价 RCT 以下 4 个方面: 随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、退出/失访^[9]。总分 7 分, 评分 ≥ 4 分者为高质量文献。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 评价队列研究以下 3 个方面 8 个条目: 研究人群的选择、组间可比性、结果的测量^[10]。总分 9 分, 评分 ≥ 5 分者为高质量文献。

1.5 统计分析方法 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验同一结局指标的各研究间是否存在异质性, I^2 评估异质性的。若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$, 表明具有同质性, 采用固定效应模型进行效应指标的统计分析; 若 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 表明存在异质性, 则分析异质性的来源和可能的原因, 采用随机效应模型进行效应指标的统计分

析或仅描述性分析。二分类变量以相对危险度 (RR) 及其 95% CI 作为效应指标, 连续性变量以均数差 (MD) 及其 95% CI 作为效应指标。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。采用漏斗图评估偏倚风险。

2 结果

2.1 文献检索结果与质量评价 初步检索后收集相关英文文献 574 篇, 利用 Endnote 软件剔除 74 篇, 经阅读文题和摘要剔除不相关文献 454 篇, 通过进一步阅读全文剔除不符合排除标准文献 33 篇, 定性纳入文献 13 篇^[3-5, 11-20]。其中 1 篇文献数据不完整, 联系作者获取完整数据, 未得到回复而被剔除^[20], 最终定量纳入文献 12 篇^[3-5, 11-19]。其中 RCT 2 篇^[3, 4], Jadad 评分均 ≥ 4 分; 回顾性队列研究 4 篇^[11, 16, 18, 19], 前瞻性队列研究 6 篇^[5, 12-15, 17], NOS 评分均 ≥ 5 分。本篇 Meta 分析筛选文献流程见图 1, 纳入研究的基线资料及质量评价结果汇总表 1。

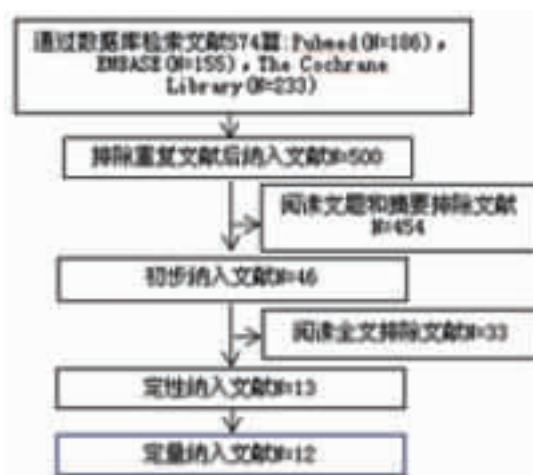


图 1 文献检索流程图

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 替罗非班治疗 AIS 的有效性分析

(1) 对神经功能缺损评分 (NIHSS) 的影响: 有 3 项^[15, 16, 19]研究提供了替罗非班治疗 AIS 2 ~ 7 d NIHSS 评分的数据, 共纳入 364 例患者。各研究间异质性检验结果显示不具有异质性 ($P = 0.47, I^2 = 0\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示, 试验组的 NIHSS 评分低于对照组 ($MD = -1.53, 95\% CI -2.98 \sim -0.09, P = 0.04$) (见图 2)。

(2) 对血管再通率的影响: 有 9 项^[5, 11-16, 18, 19]研究提供了 AIS 患者应用替罗非班 24 h 后血管再通率的数据, 共纳入 1645 例患者。各研究间异质性检验结果显示具有统计学同质性 ($P = 0.61, I^2 = 0\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示, 试验组的血管再通率不优于对照组间 ($RR = 1.01, 95\% CI 0.95 \sim 1.06, P = 0.84$) (见图 3)。

(3) 对 90 d 预后的影响: 有 10 项^[3, 5, 11, 13-19]研究提供了 AIS 患者应用替罗非班 90 d mRS ≤ 2 分的

数据,共纳入 1842 例患者。各研究间异质性检验结果显示不存在异质性($P=0.21, I^2=25\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示,试验组的良好预后率明显高于对照组($RR=1.17, 95\% CI 1.05 \sim 1.30, P=0.003$) (见图 4)。

2.2.2 替罗非班治疗 AIS 的安全性分析

(1) 对 sICH 发生率的影响: 纳入的 12 项^[3~5, 11~19]研究均提供了 AIS 患者应用替罗非班发生 sICH 的数据,共纳入 2137 例患者。各研究间异质性检验结果显示无统计学异质性($P=0.46, I^2=0\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示,替罗非班的治疗未增加 AIS 患者 sICH 的发生($RR=0.93, 95\% CI 0.70 \sim 1.25, P=0.64$) (见图 5)。

(2) 对颅内出血发生率的影响: 颅内出血即发生颅内出血转化,共有 11 项^[3~5, 11~13, 15~19]研究提供了 AIS 患者应用替罗非班发生颅内出血的数据,共

纳入 2038 例患者。各研究间异质性检验结果显示无统计学异质性($P=0.18, I^2=28\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示,替罗非班的治疗未增加 AIS 患者颅内出血转化的发生风险($RR=0.89, 95\% CI 0.77 \sim 1.03, P=0.11$) (见图 6)。

(3) 对 90 d 死亡率的影响: 12 项^[3~5, 11~19]研究均提供了 AIS 患者应用替罗非班 90 d 后出现死亡结局的数据,共纳入 2137 例患者。各研究间异质性检验结果显示不存在异质性($P=0.68, I^2=0\%$)。固定效应模型的 Meta 分析结果显示,替罗非班显著降低了 AIS 患者 90 d 的死亡率($RR=0.79, 95\% CI 0.65 \sim 0.97, P=0.02$) (见图 7)。

2.3 发表偏倚 各项结果的漏斗图显示,在总体效应可信限内,对称轴左右两侧各点散布对称,说明纳入研究存在发表偏倚的可能性较小。以症状性颅内出血率的漏斗图为例(见图 8)。

表 1 纳入 12 项临床研究的基线资料和质量评价

作者(发表年份)	研究类型	国家	例数 T/C	性别 (男性/例) T/C	年龄 T/C	替罗非班的用法	血管内治疗	随访时间	结局指标	质量评分
G. Torgano 等 ^[1] (2010)	RCT	意大利	75/75	36/37	71.8 ± 13.7 / 73.8 ± 8.9	前 30 min 以 0.6 μg/(kg · min) 静脉滴注,继以 0.15 μg/(kg · min) 维持 72 h	否	90 d	①② ③⑥	7
Jin Liu 等 ^[2] (2019)	PC	中国	180/60	97/35	- / -	溶栓后 24 h 内 0.5 μg/kg 静脉滴注,继以 0.1 μg/(kg · min) 维持 24 h	否	(90 ± 7) d	①② ③④ ⑥	8
Lars Kellert 等 ^[3] (2013)	PC	德国	50/112	- / -	64.5/67.3	术后静脉给予替罗非班至少 12 h	是	90 d	①③ ④⑥	8
Mario Siebler 等 ^[4] (2011)	RCT	德国	131/129	74/81	67.6/65.8	前 30 min 以 0.4 g/(kg · min) 静脉滴注,继以 0.1 g/(kg · min) 维持 48 h	否	5 m	①② ③	4
Philipp Gruber 等 ^[5] (2018)	RC	瑞士	18/14	13/10	66/68	术前 10 μg/kg 动脉推注,继以 9 μg/(kg · h) 维持 60 h	是	90 d	①② ③④ ⑥	9
Shuai Zhang 等 ^[6] (2018)	RC	中国	154/478	92/276	64.3/64.6	术后首次 1 ml/min 动脉推注 0.25 ~ 1.0 mg,必要再次推注 0.25 ~ 0.5 mg	是	90 d	①② ③④ ⑥	7
Tongya Yu 等 ^[7] (2018)	RC	中国	26/28	12/15	70.27 ± 10.58 / 67.79 ± 10.95	以 1 ml/min 靶动脉推注,总量为 0.2 ~ 0.5 mg	是	90 d	① - ⑥	8
Ulrich Junghans 等 ^[8] (2001)	PC	德国	18/17	11/14	62/62	前 30 min 以 0.4 μg/(kg · min) 静脉滴注,继以 0.1 μg/(kg · min) 维持 24 h	否	7 d	①② ③④	6
Wei Li 等 ^[9] (2016)	PC	中国	41/41	25/24	66/68	前 30 min 以 0.4 μg/(kg · min) 静脉滴注,继以 0.1 μg/(kg · min) 维持 24 h	否	90 d	①② ③⑥	5
Wenbo Zhao 等 ^[10] (2017)	PC	中国	90/90	69/60	61.8 ± 13.1 / 60.8 ± 12.4	术后以 0.05 mg/min 动脉推注,总剂量 0.25 ~ 0.5 mg,继以 0.2 ~ 0.25 mg/h 维持 12 ~ 24 h	是	12(3 ~ 27) m	①③ ④⑥	9
Xiding Pan 等 ^[11] (2018)	PC	中国	82/129	52/79	69.5/74.0	术后以 0.15 μg/(kg · min) 静脉滴注 16 ~ 24 h	是	90 d	① - ⑥	9
Ying Luo 等 ^[12] (2019)	RC	中国	56/43	36/24	64 ± 10.02 / 67.95 ± 10.38	术前以 50 μg/min(50 μg/ml) 静脉滴注,总量为 50 μg/kg	是	90 d	② - ⑥	7

①:颅内出血;②:症状性出血;③:全因死亡;④:血管再通;⑤:2~7 d 的 NHISS 评分;⑥:mRS≤2 评分

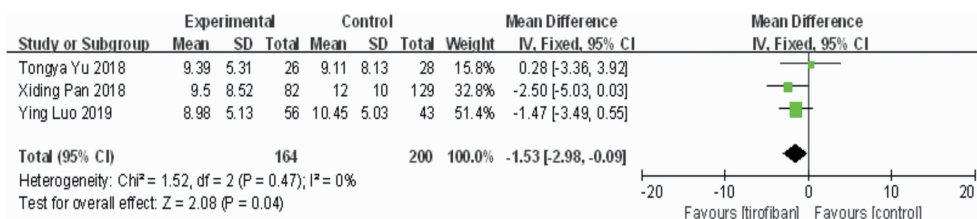


图2 替罗非班组与对照组 NHISS 评分的比较

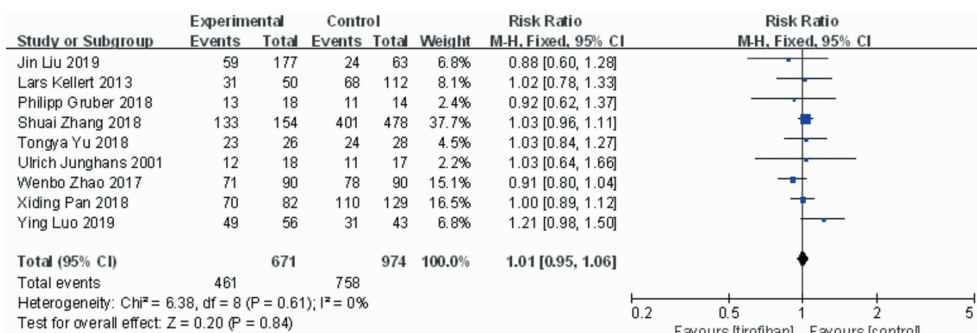


图3 替罗非班组与对照组 24 h 血管再通率的比较

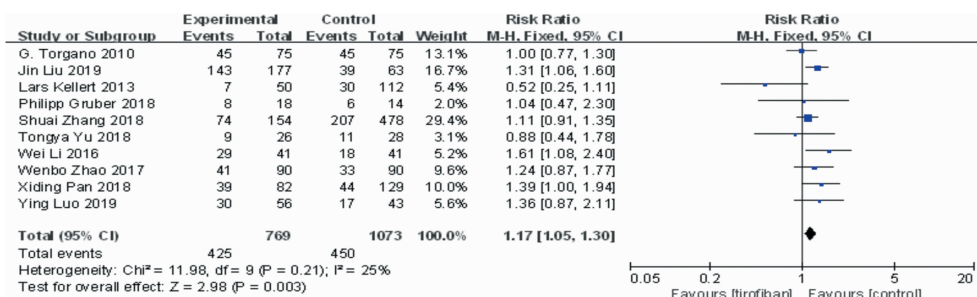


图4 替罗非班组与对照组 90 d 预后的比较

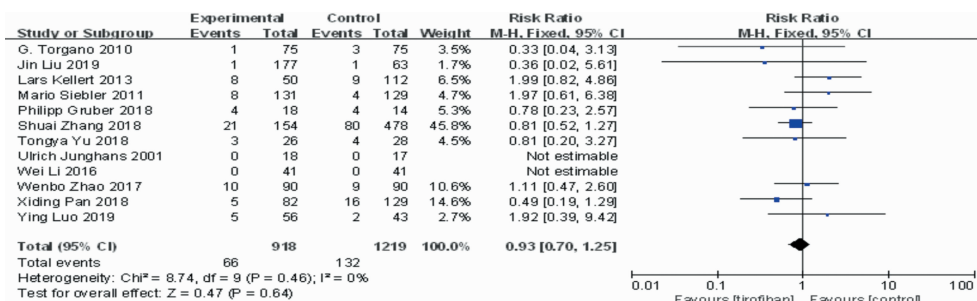


图5 替罗非班组与对照组症状性颅内出血率的比较

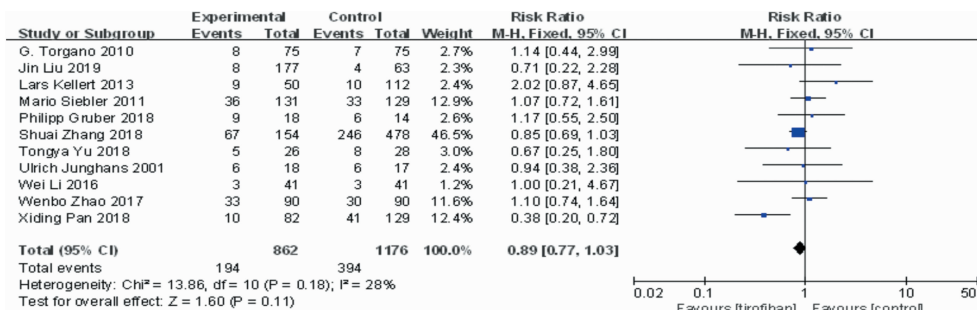


图6 替罗非班组与对照组颅内出血率的比较

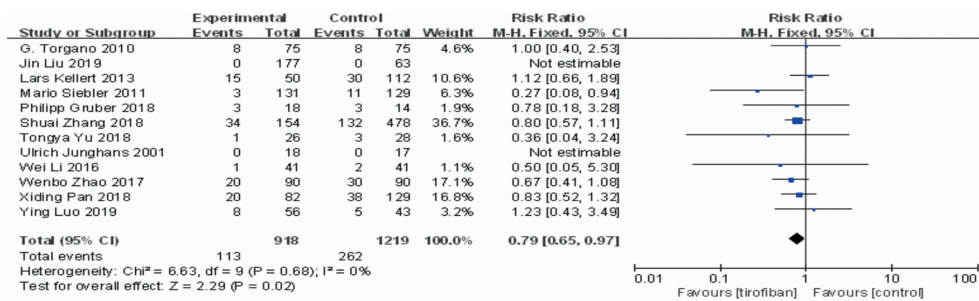


图7 替罗非班组与对照组 90 d 死亡率的比较

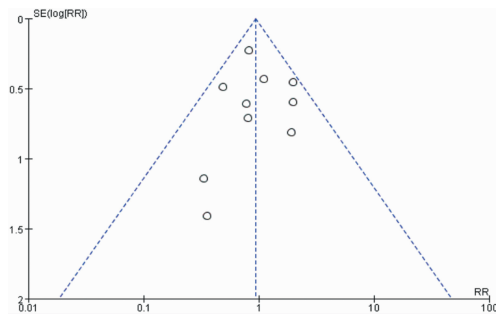


图8 症状性颅内出血的漏斗图

3 讨论

缺血性卒中是我国中老年人群的常见病和多发病,占全部脑卒中的 70% 左右^[21,22]。随着我国人口老龄化的进展,缺血性卒中的发病率亦逐年增加,现已成为中国居民的首位死因^[23]。尽管 rt-PA 静脉溶栓是 AIS 患者发病 4.5 h 内最有效的药物疗法^[24],但因院前转运、急诊检查、对静脉溶栓可能增加颅内出血风险的担心,仅有 6% 的患者接受溶栓治疗^[25]。经静脉溶栓后,血管再通患者的再闭塞率为 14% ~ 34%^[26],这种再闭塞的主要原因为局部血栓和内皮损伤使血小板活化。传统口服抗血小板药物(阿司匹林和氯吡格雷)起效缓慢,经单一途径拮抗血小板聚集,对血小板的抑制作用不完全,因而不能有效阻止血栓的形成和生长。ARTIS 研究显示,阿司匹林未改善 AIS 患者的 3 m 预后,同时 sICH 发生率明显升高^[27]。替罗非班是一种非肽类选择性血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,抑制血小板聚集的最终通路,阻断各种因素通过多种途径诱导的血栓形成过程,因而可能比传统抗血小板药物更有效。其半衰期短(约 2 h),停药 4 h 血小板功能即可恢复,出血时间恢复正常,因而可能比静脉应用 rt-PA 的安全性更高,而且适用时间窗更长。一项研究结果也表明,即使在延长的治疗时间窗内应用替罗非班,患者仍可获益,且颅内出血及 sICH 发生率并未增加^[12]。

阿昔单抗、埃替非巴肽、替罗非班分别是目前国际上应用于临床的 3 类血小板膜糖蛋白 II b/III a 受

体拮抗剂的代表性药物。与阿昔单抗、埃替非巴肽相比,替罗非班具有无免疫原性、不激活补体破坏血小板、价格低廉的特点,因而在我国广泛应用于临床。曾有 Meta 分析显示,阿昔单抗增加了 AIS 患者 sICH 的发生风险,而替罗非班对 sICH 发生率没有影响^[28]。SATIS 研究是一项安慰剂对照、多中心的随机对照试验,结果显示替罗非班组与对照组的 sICH 率无统计学差异,且随访 5 m 后发现对照组的死亡率更高^[4]。本篇 Meta 分析结果亦表明替罗非班未增加 AIS 患者 sICH、颅内出血转化率,并且降低了 90 d 的死亡率。但也有研究结果显示,替罗非班增加了 AIS 患者颅内出血、sICH 及死亡率^[5,20]。因此,在 AIS 的治疗中应用替罗非班是否安全需要大规模、多中心 RCT 进一步验证。

Luo 等的研究结果显示,替罗非班可提高 AIS 患者的血管再通率^[19]。但一些研究表明,替罗非班对近期血管再通没用明显影响^[11,13]。本篇 Meta 分析显示,替罗非班未改善患者 24 h 的血管再通情况。可能与纳入研究中的样本主要是颅内大血管闭塞患者,需要给予机械取栓、球囊扩张等血管内治疗以实现血管再通。替罗非班可有效抑制血小板聚集、促进血管内皮的迁移及增殖,改善血管内皮功能^[29]。对新鲜血栓有良好的溶解能力,防止血栓生长,抑制血小板活化过程中微血栓和微栓塞的发生,从而改善脑灌注^[30]。因此,本研究结果显示替罗非班显著改善了患者 2 ~ 7 d 的神经功能缺损症状及 90 d 良好预后。

本篇 Meta 分析纳入的文献均为高质量文献,但亦存在以下的局限性。首先,只检索了公开发表的文献,可能存在选择性偏倚。第二,本篇 Meta 分析对纳入研究中静脉溶栓或机械取栓患者没有进行亚组分析。第三,各试验组应用替罗非班的剂量及途径不同,且对照组应用的药物也不一致(安慰剂或阿司匹林),有可能对结果产生影响。第四,纳入的文献中仅有 1 篇文献的随访时间是 27 m,因此替罗非班在 AIS 治疗中的长期影响有待进一步研究。

综上所述,替罗非班在 AIS 的治疗是安全的,能

明显降低患者 90 d 死亡率,改善早期神经功能缺损症状及 90 d 良好预后,但未改善治疗 24 h 的血管再灌注情况。为进一步验证替罗非班治疗 AIS 的疗效和安全性,期待开展更多的大规模多中心、更长随访时间的随机对照试验。

[参考文献]

- [1] Hacke W, Brodt T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Controlled trials and clinical experience [J]. *Neurology*, 1999, 53 (7 Suppl 4): S3-14.
- [2] Li L, Ge Z, Zhang D, et al. Efficacy and safety of quadruple therapy including tirofiban in the treatment of chinese nste-acs patients failing to receive timely percutaneous coronary intervention [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11 (21): 3299-3307.
- [3] Torgano G, Zecca B, Monzani V, et al. Effect of intravenous tirofiban and aspirin in reducing short-term and long-term neurologic deficit in patients with ischemic stroke: A double-blind randomized trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29 (3): 275-281.
- [4] 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.
- [5] Kellert L, Hametner C, Rohde S, et al. Endovascular stroke therapy: Tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome [J]. *Stroke*, 2013, 44 (5): 1453-1455.
- [6] Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the who task force on stroke and other cerebrovascular disorders [J]. *Stroke*, 1989, 20 (10): 1407-1431.
- [7] Larrue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (eass ii) [J]. *Stroke*, 2001, 32 (2): 438-441.
- [8] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement [J]. *Int J Surg*, 2010, 8 (5): 336-341.
- [9] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17 (1): 1-12.
- [10] Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605.
- [11] Gruber P, Hlavica M, Berberat J, et al. Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting [J]. *Interv Neuroradiol*, 2019, 25 (2): 219-224.
- [12] Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide gpiib/iii platelet receptor antagonist in progressive stroke: An open pilot study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12 (4): 308-312.
- [13] Zhou J, Yang J, Liu J, et al. Efficacy of tirofiban administered at different time points after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (4): 1126-1132.
- [14] 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): 3289-3294.
- [15] Pan X, Zheng D, Zheng Y, et al. Safety and efficacy of tirofiban combined with endovascular treatment in acute ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26 (8): 1105-1110.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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): 141-147.
- [19] 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 (5): 1591019919851167.
- [20] Wu Y, Yin C, Yang J, et al. Endovascular thrombectomy [J]. *Stroke*, 2018, 49 (11): 2783-2785.
- [21] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: Results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 (8): 759-771.
- [22] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland china: Prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World neurosurg*, 2017, 98 (2): 258-265.
- [23] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980 - 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1151-1210.
- [24] 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): e46-e110.
- [25] Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, et al. Early and continuous neurologic improvements after intravenous thrombolysis are strong predictors of favorable long-term outcomes in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22 (8): e590-e596.
- [26] 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.
- [27] Zinkstok SM, Vermeulen M, Stam J, et al. Antiplatelet therapy in combination with rt-pa thrombolysis in ischemic stroke (ARTIS): rationale and design of a randomized controlled trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29 (1): 79-81.
- [28] Ciccone A, Motto C, Abbra I, et al. Glycoprotein iib-iiia inhibitors for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 8 (3): CD005208.
- [29] Giordano A, D'Angelillo A, Romano S, et al. Tirofiban induces vegf production and stimulates migration and proliferation of endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 61 (2/3): 63-71.
- [30] Seo JH, Jeong HW, Kim ST, et al. Adjuvant tirofiban injection through deployed solitaire stent as a rescue technique after failed mechanical thrombectomy in acute stroke [J]. *Neurointervention*, 2015, 10 (1): 22-27.