

急性缺血性卒中血管内治疗联用标准剂量替罗非班的安全性研究

陈旺¹, 田大臣¹, 孙洪扬², 王贤军², 宋小洁²

摘要 目的:探讨替罗非班对急性缺血性卒中(AIS)血管内治疗患者颅内出血转化(ICH)的影响。**方法:**回顾性研究,连续收集我科实施血管内治疗的AIS患者106例,依据是否静脉应用标准剂量替罗非班分为替罗非班组和非替罗非班组,分析2组ICH类型并观察90 d预后转归。**结果:**106例AIS患者,1例(0.9%)发生替罗非班相关血小板减少症,替罗非班组的高血压、吸烟患者显著高于非替罗非班组($P<0.05$),而心房颤动患者远低于非替罗非班组($P<0.001$);但2组症状性颅内出血转化(sICH)发生率分别为8.5%(5/59)与10.6%(5/47),差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**标准剂量替罗非班不增加AIS患者血管内治疗的sICH风险。

关键词 急性缺血性卒中;血管内治疗;替罗非班;安全性

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.013

陈旺, 田大臣, 孙洪扬, 等. 急性缺血性卒中血管内治疗联用标准剂量替罗非班的安全性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 641-642, 649.

替罗非班是一种可逆性血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,起效快、半衰期短,不良反应小,广泛用于急性冠脉综合症的治疗^[1]。2011年,研究证实替罗非班在急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)应用的安全性^[2];后研究者继续探索了AIS静脉溶栓桥接替罗非班的应用价值^[3]。亚裔AIS人群颅内动脉粥样硬化(intracranial arteriosclerotic diseases, ICAD)狭窄比例高达30%~50%,意味着替罗非班在AIS血管内治疗中的使用比例显著升高^[4]。

但替罗非班对AIS血管内治疗的安全性一直备受争议:Kellert等^[5]研究认为替罗非班增加了AIS血管内治疗的症状性颅内出血转化(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)风险;而Zhao等^[6]研究通过减少替罗非班剂量及提高直接动脉内治疗患者的比例证实替罗非班不增加AIS血管内治疗的任何类型颅内出血转化(intracranial hemorrhage, ICH)风险。本研究拟探索标准剂量替罗非班应用于AIS血管内治疗的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2016年12月至2018年1月在我科接受血管内治疗的AIS患者106例。纳入标准:发病<6 h;发病>6 h,但经多模影像筛选符合DEFUSE3或DAWN试验研究标准;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分>8分;CT排除颅内出血、蛛网膜下腔出血或其他明显占位性病变。排除标准:既往脑梗死病史,术前改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分>2分;合并重

要脏器衰竭患者;(90±7)d随访缺失。

1.2 方法

1.2.1 静脉溶栓桥接血管内治疗 依据2017年中国《急性缺血性脑卒中早期血管内介入治疗流程与规范专家共识》及美国心脏协会美国卒中协会(American Heart Association, AHA/American Stroke Association, ASA)发布的2018版指南,对AIS具有适应症患者行静脉溶栓桥接血管内治疗^[7,8]。静脉溶栓予重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)(德国勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字S20020034,商品名:爱通立)0.90 mg/kg,最大剂量不超过90 mg;首选静脉推注10%,1 h内静脉滴注剩余90%。

基于术者对责任血管的判断与手术操作技术的把控决定是否应用替罗非班^[6]。本研究静脉应用标准剂量的替罗非班(武汉远大医药有限公司,国药准字H20041165,商品名:欣维宁);起始3 min内静脉推注剂量为10 μg/kg,后以0.15 μg/kg/min的速率维持滴注24 h。若颅脑CT无出血,与替罗非班重叠4 h启动双重抗血小板聚集治疗。若发病前无口服抗血小板药物史,重叠口服阿司匹林300 mg+氯吡格雷75 mg或阿司匹林100 mg+氯吡格雷300 mg;若发病前有口服阿司匹林100 mg或氯吡格雷75 mg史,重叠口服剂量为阿司匹林100 mg+氯吡格雷75 mg。

1.2.2 安全性评价 观察(72±6)h内是否发生ICH,执行欧洲急性卒中协作研究(European Cooperative Acute Stroke, ECASS)II标准分类ICH^[9];临床症状恶化定义为NIHSS评分增加>3分。

1.2.3 有效性评价 ①血管再通程度,采用改良脑梗死溶栓评分(modified Thrombolysis in Cerebral

作者单位

1. 青岛大学(第十一临床医学院-临沂市人民医院)

山东 临沂 276000

2. 临沂市人民医院神经内科

山东 临沂 276000

基金项目

山东省临沂市科技发展计划项目(No. 201717005)

收稿日期

2018-12-11

通讯作者

宋小洁

xjie5080cn@sina.

com

Infarction, mTICI)评估,达2b或3级定义为血管完全再通;②预后结局,术后(90±7)d电话或门诊随访mRS评分,mRS≤2分提示预后良好,mRS>2分为预后不良。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件处理数据。计数资料以率表示,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 一般资料

本研究最终纳入106例AIS血管内治疗患者,其中28例(26.4%)术后发生ICH,10例(9.4%)发生sICH;90d预后良好患者54例(50.9%),仅1例(0.9%)发生替罗非班相关无症状性血小板减少症。

2.2 2组临床资料比较

106例AIS血管内治疗患者,59例(55.7%)静脉应用标准剂量替罗非班,该组的高血压、吸烟患者占比分别为66.1%(39/59)、42.4%(25/59)高于非替罗非班组38.3%(18/47)与21.3%(10/47),差异有统计学意义(均 $P<0.05$);而心房颤动患者比例为10.2%(6/59)显著低于非替罗非班组63.8%(30/47),差异有统计学意义($P<0.05$)。但2组sICH发生率分别为8.5%(5/59)与10.6%(5/47),90d mRS(0-2)分别为54.2%(32/59)和46.8%(22/47),差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

3 讨论

本研究发现,对AIS行血管内治疗的患者,标准剂量替罗非班的应用不增加sICH风险,未影响90d预后良好结局。

本研究结果示AIS血管内治疗应用替罗非班的ICH及sICH发生率分别为20.3%与8.5%,与之前报道的^[6]相近。因rt-PA可造成血脑屏障破坏及术前口服抗栓药物史均可增加

ICH风险,干扰替罗非班对ICH的影响分析,本研究静脉应用rt-PA患者与术前口服抗栓药物患者在2组基线资料中分布比例无统计学差异,降低了混杂偏倚。

该研究应用替罗非班组的动脉粥样硬化危险因素占比高,如有显著差异的高血压患者66.1%、吸烟42.4%高于非替罗非班组1.5倍;而非替罗非班组的心房颤动比例63.8%高出替罗非班组近6倍。2组具有明显区别的原因为ICAD或串联病变患者血管内治疗技术常联用球囊扩张和/或支架置入,对血管内皮损伤更重,血小板系统更易激活^[10,11]。此外,因心源性卒中患者ICH转化发生率较高^[12];但难以规避取栓支架对血管内皮的损伤而继发血管狭窄或再闭塞的可能。我们将增加样本量继续探索替罗非班对AIS不同发病机制血管内治疗的有效性及其安全性。

尽管非症状性颅内出血转化(asymptomatic intracranial hemorrhage, aICH)与AIS患者的功能恶化无关,但当患者合并下肢深静脉血栓或心房颤动须启动抗凝治疗时,出血是否会扩大并恶化为sICH影响临床治疗决策,尚需进一步研究;另外,aICH是否会影响患者远期预后至今仍不清楚^[13]。故探索发生aICH的影响因素及其对预后的影响也是下一步的研究方向。

替罗非班最严重的不良反应为血小板减少性出血,本研究0.9%的患者发生无症状性血小板减少症,高于说明书中报道的0.1%,可能因样本量少导致,该患者停药后2d血小板恢复正常,提示临床应用替罗非班需及时监测血小板数目变化。

综上所述,本研究结果显示,标准剂量替罗非班的应用不增加AIS患者血管内治疗的sICH风险。但该研究仍有诸多不足之处,替罗非班是否应用依据术者对病变特点的判断决定,故入组患者难以避免选择性偏倚;该研究属回顾性研究,样本量较小,仍需大样本、前瞻性随机对照研究进一步证实该结论的可靠性。

表1 2组临床资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	吸烟/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	高LDL血症/[例(%)]
非替罗非班组	47	62.41±13.72	27/20	10(21.3)	18(38.3)	6(12.8)	13(27.7)
替罗非班组	59	60.72±11.83	40/19	25(42.4)	39(66.1)	14(23.7)	25(42.4)
t/ χ^2 /Z值		-0.688	1.205	5.264	8.136	2.054	2.463
P值		0.493	0.272	0.022	0.004	0.152	0.117

组别	心房颤动/[例(%)]	脑梗死病史/[例(%)]	规律口服抗栓药物病史/[例(%)]	入院NIHSS/(分,中位数)	静脉rt-PA/[例(%)]	OTP/(min,中位数)
非替罗非班组	30(63.8)	10(21.3)	6(12.8)	20(1-32)	17(36.2)	240(0-516)
替罗非班组	6(10.2)	15(25.4)	7(11.9)	20(6-32)	31(52.5)	253(15-1234)
t/ χ^2 /Z值	33.586	0.250	0.020	-0.577	2.830	-0.655
P值	<0.001	0.617	0.888	0.564	0.093	0.512

组别	OTR/(min,中位数)	全麻/[例(%)]	TICI=2b/3/[例(%)]	ICH/[例(%)]	sICH/[例(%)]	90d mRS(0-2)/[例(%)]
非替罗非班组	320(138-613)	15(31.9)	42(89.4)	16(34.0)	5(10.6)	22(46.8)
替罗非班组	326(68-1283)	19(32.2)	46(78.0)	12(20.3)	5(8.5)	32(54.2)
t/ χ^2 /Z值	-1.336	0.001	2.410	2.527	0.002	0.578
P值	0.182	0.975	0.121	0.112	0.965	0.447

注:“LDL”低密度脂蛋白胆固醇;“OTP”发病至股动脉穿刺成功时间;“OTR”发病至血管完全再通时间

究 Logistic 回归分析结果显示, Hcy 为 AD 认知功能障碍的正相关独立危险因素之一。Hcy 的再甲基化所需甲基由 FA 衍生物甲基四氢叶酸所提供, VitB₁₂ 为此过程中必须辅基, 当体内 VitB₁₂、FA 水平较低时, 甲基四氢叶酸的生成受到影响, 致使 Hcy 浓度升高^[22,23]。

综上所述, AD 患者存在代谢性指标及炎症因子异常, hs-CRP、LDL-C、LP(a)、FBG 及 Hcy 是 AD 早期认知功能障碍的独立危险因素, HDL-C、FA、VitB₁₂ 是认知功能障碍的保护因素。

参考文献

- [1] 孔艳, 张金涛, 房振胜, 等. 脂质代谢异常与阿尔茨海默病的关系研究[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39: 403-405.
- [2] 霍颖超. 高胆固醇对认知功能障碍及 A β 代谢的影响[D]. 第三军医大学, 2017: 1-60.
- [3] 刘梅, 陈永衡. 阿尔茨海默病患者血糖、血脂水平及冠心病发病的平行对比分析[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 2686-2687.
- [4] 杨坤芳, 谢晓燕, 杜昊音, 等. 有氧运动训练对 AD 患者胰岛素抵抗、血脂代谢及炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 2044-2047.
- [5] 张俊士, 贺维亚. 阿尔茨海默病患者血脂代谢及胰岛素抵抗的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3: 498-498, 499.
- [6] 侯燕, 陈民, 王金侠. 老年痴呆患者的血脂、C 反应蛋白水平及认知功能[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 2643-2644.
- [7] 许丽春. 阿尔茨海默病患者认知功能障碍的特征及相关危险因素研究[J]. 饮食保健, 2016, 3: 39-40.
- [8] 李俊毅, 王成凯. 老年痴呆患者血清 Hcy 代谢状况与促炎及趋化因子、氧化应激反应的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24: 472-474.
- [9] Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- α and interleukin-6 levels in Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment [J]. Psychogeriatrics, 2017, 17: 224-230.
- [10] Gibbons L, Rollinson S, Thompson JC, et al. Plasma levels of progranulin and interleukin-6 in frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36: 1603.
- [11] Sü v P. Remote Control: Impacts of peripheral tumor necrosis factor-alpha on Alzheimer disease-related pathology[J]. J Neurosci, 2017, 37: 8045-8047.

- [12] Ragy MM, Kamal NN. Linking senile dementia to type 2 diabetes: role of oxidative stress markers, C-reactive protein and tumor necrosis factor- α [J]. Neurol Res, 2017, 39: 587-595.
- [13] Domingues C, da Cruz E Silva OAB, Henriques AG. Impact of cytokines and chemokines on Alzheimer ' s disease neuropathological hallmarks[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14: 870-882.
- [14] Lai KSP, Liu CS, Rau A, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer ' s disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88: 876-882.
- [15] Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults [J]. Neurology, 2017, 89: 445-453.
- [16] Liu W, Zhao Y, Zhang X, et al. Simvastatin ameliorates cognitive impairments via inhibition of oxidative stress induced apoptosis of hippocampal cells through the ERK/AKT signaling pathway in a rat model of senile dementia[J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 1885-1892.
- [17] Rajmohamed MA, Natarajan S, Palanisamy P, et al. Antioxidant and cholinesterase inhibitory activities of ethyl acetate extract of terminalia chebula: cell-free in vitro and in silico studies[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13: 437-445.
- [18] Song L, Li X, Bai XX, et al. Calycosin improves cognitive function in a transgenic mouse model of Alzheimer ' s disease by activating the protein kinase C pathway[J]. Neural Regen Res, 2017, 12: 1870-1876.
- [19] Patel PJ, Leeper KV Jr, Mc Gowan JE Jr, et al. Epidemiology and microbiology of hospital-acquired pneumonia[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 23: 415-425.
- [20] Lee SC, Hua CC, Yu TJ, et al. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy[J]. Int J Clin Pract, 2013, 59: 39-45.
- [21] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 176: 532-555.
- [22] Hashimoto H, Tagaya M, Niki H, et al. Computer-assisted analysis of heterogeneity on B-mode imaging predicts instability of asymptomatic carotid plaque [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 28: 357-364.
- [23] Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein[J]. J Investig Med, 2015, 56: 32-40.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 642 页)

参考文献

- [1] Sethi A, Bahekar A, Doshi H, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. Can J Cardiol, 2011, 27: 548-554.
- [2] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial[J]. Stroke, 2011, 42: 2388-2392.
- [3] 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: 2649-2651.
- [4] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. Stroke, 2014, 45: 663-669.
- [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: 1453-1455.
- [6] 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: 3289-3294.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入

协作组. 急性缺血性脑卒中早期血管内介入治疗流程与规范专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 869-876.

- [8] 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: e46-e110.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators[J]. Lancet, 1998, 351: 1245-1251.
- [10] Teng D, 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: 1099-1106.
- [11] Abraham P, Scott Pannell J, Santiago-Dieppa DR, et al. Vessel wall signal enhancement on 3-T MRI in acute stroke patients after stent retriever thrombectomy[J]. Neurosurg Focus, 2017, 42: e20.
- [12] Marsh EB, Llinas RH, Schneider AL, et al. Predicting Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke: Prospective Validation of the HeRS Score[J]. Medicine, 2016, 95: e2430.
- [13] 陈艳超, 雷春艳, 刘鸣. 脑梗死后出血转化不同亚型与预后关系的系统评价[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10: 827-834.

(本文编辑:唐颖馨)