

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201228.0926.026.html\(2020-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201228.0926.026.html(2020-12-28))

替罗非班对急性脑梗死患者炎症因子及免疫功能的影响研究*

李永,刘彬,王荣

(安徽省宿州市第一人民医院神经内科 234000)

[摘要] **目的** 探讨替罗非班对急性脑梗死患者炎症因子及免疫功能的影响。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 11 月该院就诊的 80 例急性脑梗死患者为研究对象,分为替罗非班组及常规治疗组,每组各 40 例。常规治疗组接受拜阿司匹林、氯吡格雷及其他常规治疗,替罗非班组在常规治疗的基础上接受替罗非班治疗。比较治疗前后两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力(BI 指数)、炎症因子、免疫指标及血小板功能指标变化情况,并观察治疗期间出血发生情况。**结果** 治疗前两组 NIHSS 评分、BI 指数、炎症因子、血小板黏附率、血小板聚集率、免疫指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与常规治疗组比较,治疗后替罗非班组 NIHSS 评分、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血小板黏附率、血小板聚集率、C3、C4 水平更低,BI 指数、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗期间出血不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替罗非班可改善脑梗死患者神经和血小板功能,并提高免疫功能、降低炎症反应。

[关键词] 替罗非班;脑梗死;炎症因子;免疫活性;出血**[中图法分类号]** R743.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0630-04

Study on the effect of tirofiban on inflammatory factors and immune function in patients with acute cerebral infarction*

LI Yong, LIU Bin, WANG Rong

(Department of Neurology, the First People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of tirofiban on inflammatory factors and immune function in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 80 patients with acute cerebral infarction in this hospital from December 2017 to November 2019 were selected and divided into the tirofiban group and the conventional treatment group, with 40 cases in each group. The conventional treatment group received ba-yaspirin, clopidogrel and other conventional treatments, and the tirofiban group received tirofiban treatment on the basis of conventional treatment. Compared the changes of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, ability of daily living (BI index), inflammatory factors, immune indexes and platelet function indexes in the two groups before and after treatment, and observed the occurrence of bleeding during the treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference in NIHSS score, BI index, inflammatory factors, platelet adhesion rate, platelet aggregation rate, and immune index between the two groups ($P>0.05$). Compared with the conventional treatment group, NIHSS score, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), platelet adhesion rate, platelet aggregation rate, C3 and C4 levels in the tirofiban group decreased after treatment, while BI index, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ levels increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bleeding adverse events between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Tirofiban can improve nerve and platelet function in patients with cerebral infarction, improve immune function, and reduce inflammatory response.

[Key words] tirofiban; brain infarction; inflammatory factors; immunocompetence; hemorrhage

急性脑梗死是世界范围内发病率和病死率较高的疾病,重组组织纤溶酶原激活剂溶栓是其有效的治

疗方法^[1],但仅不到 2% 的患者接受了溶栓治疗,大多数患者无法获得治疗的原因,包括缺乏充足的运输设施、基础设施及溶栓设施及溶栓的高成本等。因此部分急性脑梗死患者选择抗血小板聚集治疗,阿司匹林及氯吡格雷是该病经典抗血小板聚集药物,但仍有 20% 患者出现早期神经功能恶化^[2]。替罗非班是一种高效、高选择性、起效快的小血小板抑制剂^[3-4],其在急性脑梗死中效果及安全性仍待研究,目前关于替罗非班对急性脑梗死炎性反应及免疫功能影响的报道较为少见,本研究对此进行观察,为临床治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月至 2019 年 11 月本院就诊的 80 例急性脑梗死患者为研究对象,根据随机数字表法分为替罗非班组及常规治疗组,每组各 40 例。纳入标准:(1)年龄 19~80 岁;(2)资料完整;(3)签署研究同意书;(4)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $>4 \sim <16$ 分;(5)明确诊断为急性脑梗死^[5];(6)首次入院,未接受其他相关治疗;(7)发病至治疗时间小于 24 h。排除标准:(1)静脉溶栓者;(2)血管内治疗者;(3)近 3 个月服用抗凝药物者;(4)合并其他神经系统疾病者,如脑炎、脑动静脉畸形、脑肿瘤等;(5)近 1 个月外伤或手术者;(6)合并严重心肺疾病者;(7)存在肿瘤、精神疾病或血液系统疾病者;(8)存在活动性出血性疾病者。替罗非班组男 22 例,女 18 例,年龄 36~79 岁,平均 (55.8 ± 6.5) 岁,病程 5~18 h,平均 (14.2 ± 2.9) h,NIHSS 评分 (10.3 ± 2.5) 分;高血压 6 例,糖尿病 6 例,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)4 例。常规治疗组男 20 例,女 20 例,年龄 39~79 岁,平均 (56.4 ± 6.6) 岁,病程 4~17 h,平均 (13.9 ± 2.9) h,NIHSS 评分 (10.2 ± 2.6) 分;高血压 6 例,糖尿病 5 例,冠心病 5 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》道德准则。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

常规治疗组接受拜阿司匹林(每次 100 mg,每天 1 次,共 14 d)、氯吡格雷(每次 75 mg,每天 1 次,共 14 d)抗血小板治疗,并接受调脂、稳定血糖血压、支持治疗、保护神经、改善微循环、维持酸碱平衡等常规治疗^[5]。替罗非班组在常规治疗基础上,于入院 24 h 内接受替罗非班治疗,具体为 5 mg 替罗非班(鲁南贝特制药有限公司,国药准字 H20090328,规格为 50 mL:12.5 mg)以 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉泵入,48 h 后停药,替罗非班治疗后序贯使用(替罗非班与拜阿司匹林、氯吡格雷重叠使用 8 h)拜阿司匹林(每次 100

mg,每天 1 次,共 14 d)、氯吡格雷(每次 75 mg,每天 1 次,共 14 d)治疗,方法同常规治疗组。

1.2.2 观察指标

观察治疗前后两组 NIHSS 评分、日常生活能力(BI 指数)、炎性因子、免疫指标及血小板功能指标变化情况,并观察治疗期间相关并发症发生情况。炎性因子包括 C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),均使用酶联免疫吸附实验法测定,试剂盒购自合肥艾迪康公司。血小板功能指标包括血小板黏附率及血小板聚集率,肘部静脉血 4 mL 离心后使用血小板分析仪检测。采用流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)测定细胞免疫指标(CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$),采用速率散射免疫透射比浊法测定 C3、C4 水平,试剂盒购自合肥艾迪康公司。约治疗 1 周内复查头颅 CT,观察是否发生脑出血,观察并记录全身出血情况,如牙龈出血、血尿、便血等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组 NIHSS 评分及 BI 指数比较

治疗前两组 NIHSS 评分、BI 指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 NIHSS 评分降低、BI 指数升高,且与常规治疗组比较,替罗非班组 NIHSS 评分更低、BI 指数更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后两组 NIHSS 评分及 BI 指数比较($n=40, \bar{x} \pm s$, 分)

项目	替罗非班组	常规治疗组	t	P
NIHSS 评分				
治疗前	10.3±2.5	10.2±2.6	0.175	0.861
治疗后	6.1±1.5 ^a	8.4±2.0 ^a	5.818	<0.001
BI 指数				
治疗前	49.2±6.2	49.5±6.3	0.215	0.831
治疗后	69.2±7.2 ^a	62.4±7.2 ^a	4.224	<0.001

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

2.2 治疗前后两组炎性因子水平变化比较

治疗前两组 CRP、IL-6、TNF- α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 CRP、IL-6、TNF- α 降低,且与常规治疗组比较,替罗非班组 CRP、IL-6、TNF- α 更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 治疗前后两组血小板功能比较

治疗前两组血小板黏附率及血小板聚集率比较,

差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组血小板黏附率及血小板聚集率均较治疗前降低,且与常规治疗组比较,替罗非班血小板黏附率及血小板聚集率更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 治疗前后两组炎症因子水平变化比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

项目	替罗非班组	常规治疗组	t	P
CRP(mg/L)				
治疗前	15.3±3.5	15.4±3.6	0.126	0.901
治疗后	6.5±2.0 ^a	8.9±2.2 ^a	5.105	<0.001
IL-6(ng/L)				
治疗前	119.5±12.2	123.5±12.0	1.478	0.143
治疗后	59.2±7.5 ^a	92.0±8.2 ^a	18.667	<0.001
TNF- α (ng/mL)				
治疗前	125.9±10.8	126.7±11.0	0.328	0.744
治疗后	70.2±6.6 ^a	95.2±8.7 ^a	14.479	<0.001

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

表 3 治疗前后两组血小板功能比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

项目	替罗非班组	常规治疗组	t	P
血小板黏附率				
治疗前	43.5±3.9	43.4±4.0	0.113	0.910
治疗后	33.5±2.2 ^a	37.9±2.5 ^a	8.356	<0.001
血小板聚集率				
治疗前	35.9±3.6	36.0±3.7	0.123	0.903
治疗后	29.2±1.9 ^a	33.0±2.2 ^a	8.268	<0.001

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.4 治疗前后两组免疫功能比较

治疗前两组 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、C3、C4 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 增加,CD8⁺、C3、C4 降低,且与常规治疗组比较,替罗非班组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 更高,C3、C4 更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 治疗前后两组免疫功能比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

项目	替罗非班组	常规治疗组	t	P
CD4 ⁺ (%)				
治疗前	24.51±3.61	24.22±3.72	0.354	0.724
治疗后	35.52±5.21 ^a	29.92±4.35 ^a	5.218	<0.001
CD8 ⁺ (%)				
治疗前	25.92±3.43	26.12±3.51	0.258	0.797
治疗后	21.52±2.24 ^a	21.33±2.11 ^a	0.390	0.697
CD4 ⁺ /CD8 ⁺				
治疗前	1.30±0.52	1.31±0.54	0.084	0.933
治疗后	1.84±0.48 ^a	1.52±0.52 ^a	2.860	0.005
C3(IU/mL)				
治疗前	1.99±0.62	2.01±0.61	0.145	0.885

续表 4 治疗前后两组免疫功能比较($n=40, \bar{x} \pm s$)

项目	替罗非班组	常规治疗组	t	P
治疗后	1.52±0.33 ^a	1.77±0.39 ^a	3.095	<0.001
C4(IU/mL)				
治疗前	0.36±0.09	0.37±0.10	0.470	0.639
治疗后	0.29±0.07 ^a	0.33±0.08 ^a	2.380	0.020

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.5 两组不良事件发生情况比较

两组治疗期间出血不良事件的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组不良事件发生情况比较($n=40, n$)

项目	替罗非班组	常规治疗组	χ^2	P
脑出血	2	1	1.000	<0.001
全身出血	4	4	1.000	<0.001

3 讨论

糖蛋白 II b / III a 抑制剂是高度选择性的血小板拮抗剂,可逆地阻断血纤蛋白结合受体,并有效防止血小板聚集。替罗非班是一种速效、高度选择性的非肽 GP II b / III a 拮抗剂,用于在发病后 48 h 内治疗急性冠状动脉综合征,其在急性冠状动脉综合征中的确切作用已得到广泛认可。抗血小板疗法是急性脑梗死的重要疗法之一^[6]。阿司匹林和氯吡格雷是最常用的口服抗血小板药物,但它们的作用缓慢^[7]。而静脉注射替罗非班是快速抗血小板的有效疗法。

骆志坚等^[8]研究证实其在急性脑梗死患者中确定良好疗效,且替罗非班治疗急性脑梗死可改善患者预后,提高神经功能恢复情况,但也有研究认为替罗非班不能改善急性脑梗死临床结局,且可能增加出血风险^[9]。研究结果的差异可能与替罗非班受到病情严重度、治疗方案影响有关,因此替罗非班在急性脑梗死中的应用仍存在较大争议,且其并发症、有症状或无症状的出血发生率、长期结果目前尚不清楚,临床实践仍需要进一步的证据。本研究选取患者时排除溶栓及血管内治疗患者,除替罗非班外,尽量使两组治疗方法统一,以缩小不同治疗方案对研究的影响。本研究结果显示,治疗后替罗非班组 NIHSS 评分低于常规治疗组,BI 指数高于常规治疗组,提示替罗非班治疗可改善患者神经功能,提高日常生活能力。本研究证实,相比阿司匹林和氯吡格雷方案,治疗后替罗非班组血小板黏附率、血小板聚集率明显改善,证实使用替罗非班桥接阿司匹林和氯吡格雷方案进行抗血小板治疗,明显改善了血小板功能,与既往研究结果相符^[10]。

本研究中,两组治疗期间出血不良事件(脑出血及全身出血)的发生率比较,差异无统计学意义($P>$

0.05),均无因出血导致的死亡病例,提示替罗非班在急性脑梗死患者中的安全性较高。出血等并发症是抗血小板药物常见并发症,一项荟萃分析结果显示,静脉注射替罗非班治疗急性脑梗死不会增加出血和死亡风险^[11],表明静脉输注替罗非班治疗急性脑梗死安全性高。

炎症反应和免疫功能异常是急性脑梗死病情进展的重要机制^[12-13],本研究结果证实,替罗非班组 CRP、IL-6、TNF- α 明显低于常规治疗组,且替罗非班组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显高于常规治疗组,C3、C4 明显低于常规治疗组,提示替罗非班可提高免疫功能、降低炎症反应。研究显示,替罗非班能通过降低血小板膜内能量代谢利用率避免血小板过度激活从而降低脑血管内皮细胞损伤程度,从而避免或减轻炎症因子富集及炎症因子的释放^[12];还有研究显示,替罗非班能降低脑组织缺氧性损伤,避免神经元裂解导致的炎症因子富集^[14]。大量研究证实免疫功能异常可促进急性脑梗死病情发展,在急性脑梗死发病早期存在免疫功能紊乱^[15]。C3、C4 是急性脑梗死发生的重要因子,且其水平变化与凝血功能密切相关,研究认为 C3、C4 是凝血因素中确定脑梗死发病的免疫因素,此外补体激活与急性脑梗死缺血再灌注损伤机制密切相关^[16]。本研究证实替罗非班治疗可提高患者免疫功能,可能与替罗非班通过血小板抑制降低脑血管内皮细胞损伤、缺血再灌注损伤有关。

综上所述,替罗非班应用于脑梗死不仅可改善神经功能和血小板功能,还可提高免疫功能、降低炎症反应。

参考文献

[1] 于青云,丁晶,汪昕. 无症状性脑梗死研究进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):211-213.

[2] 郭平平,陈晓霞,王晓蓉,等. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床治疗研究进展[J]. 中国临床神经科学,2019,27(3):321-328.

[3] 崔凡凡,靳奥洁,李艳玲,等. 替罗非班联合双抗治疗进展性脑卒中的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(16):69-74.

[4] 何明峰,王婷婷,高飞,等. 替罗非班治疗进展性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(20):2249-2253.

[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治

指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

- [6] 龙章玲,胡晓. 阿司匹林和氯吡格雷在急性脑梗死中的应用进展[J]. 中国医药,2019,14(8):1262-1265.
- [7] 李雪梅,赵志鸿. 急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗 24 h 内血小板活化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(5):445-450.
- [8] 骆志坚,闵杰. 替罗非班桥接双联抗血小板治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(15):1656-1661.
- [9] 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.
- [10] 刘深龙,辛立建,马媛媛,等. 替罗非班在进展性脑梗死治疗中的应用效果及对患者血清炎症因子、血小板功能的影响[J]. 山东医药,2019,59(17):44-46.
- [11] NIU J, DING Y, ZHAI T, et al. The efficacy and safety of tirofiban for patients with acute ischemic stroke: a protocol for systematic review and a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(9):e14673.
- [12] 王子溪,钱凯,王勋,等. S100B 蛋白与脑梗死研究进展[J]. 医学综述,2019,25(23):4626-4630.
- [13] 周翠萍,刘佳琪,高岱佳,等. 微生态制剂干预对重症脑梗死患者肠道微生态免疫功能及炎症指标的影响[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(11):1247-1250.
- [14] 高志芳,陈坚华,潘燕芳,等. 炎症因子表达及凝血相关指标在急性进展性脑梗死中的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(8):44-45.
- [15] LI Q, LIU M, FU R, et al. Alteration of circulating innate lymphoid cells in patients with atherosclerotic cerebral infarction [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12):4322-4330.
- [16] 任丽,黄铭娜,冯季灵,等. 脑梗死患者的细胞免疫与体液免疫的变化规律研究[J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版),2018,8(6):343-347.