

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.023

替罗非班序贯双抗治疗急性非房颤醒后缺血性
脑卒中的临床效果*

周长青, 韩裕富, 高 唱

(重庆医科大学附属璧山医院神经内科 402760)

[摘要] **目的** 探讨替罗非班序贯阿司匹林联合氯吡格雷在治疗急性非房颤醒后缺血性脑卒中(WUIS)患者中的有效性和安全性。**方法** 选取该院2020年3月至2021年12月急性非房颤WUIS患者90例,随机分为替罗非班序贯治疗组(治疗组)和双抗(阿司匹林和氯吡格雷)治疗组(对照组),各45例。治疗组患者先给予替罗非班治疗48 h,之后换用阿司匹林100 mg联合氯吡格雷75 mg序贯治疗19 d,最后改单抗(阿司匹林或氯吡格雷)治疗;对照组患者入组后接受阿司匹林100 mg联合氯吡格雷75 mg治疗21 d,之后改单抗治疗。比较治疗组和对照组患者神经功能缺损恢复情况和2组临床疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗组患者在治疗后7、14、30 d,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分明显低于对照组($P<0.05$);治疗后90 d的改良Rankin量表(mRS)评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组总有效率为77.78%,对照组为57.78%,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者在试验期间出血等不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替罗非班联合双抗(阿司匹林和氯吡格雷)能够降低急性非房颤WUIS患者神经功能缺损程度和致残率,且不增加不良反应。

[关键词] 醒后脑卒中;非房颤;缺血性脑卒中;替罗非班;双抗**[中图分类号]** R743.32**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3899-04Clinical effect of tirofiban sequential dual antiplatelet in treatment of acute
wake-up ischemic stroke of patients without atrial fibrillation*

ZHOU Changqing, HAN Yufu, GAO Chang

(Department of Neurology, Affiliated Bishan Hospital of Chongqing Medical
University, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effectiveness and safety of tirofiban sequential dual antiplatelet in-treatment of acute wake-up ischemic stroke (WUIS) of the patients without atrial fibrillation. **Methods** A total of 90 cases of atrial fibrillation WUIS in this hospital from March 2020 to December 2021 were selected and randomly divided into the tirofiban group (treatment group) and dual antiplatelet treatment group (aspirin combined with clopidogrel, control group), 45 cases in each group. The treatment group was treated with tirofiban for 48 h bridging aspirin, then changed to the sequential treatment of 100 mg aspirin combined with 75 mg of clopidogrel for 19 d and finally changed to monoclonal antibody treatment (aspirin or clopidogrel). The control group received the treatment of 100 mg of aspirin combined with 25 mg of clopidogrel for 21 d, then changed to monoclonal antibody treatment. After treatment, the recovery situation of neurologic impairment, clinical effects and adverse reactions occurrence were compared between the two groups. **Results** The NIHSS scores on 7, 14 and 30 d after treatment in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$); the mRS scores on 90 d after treatment in the treatment group were significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of the treatment group was 77.78%, which was significantly higher than 57.78% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The occurrence rate of adverse reactions such as hemorrhage had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tirofiban combined with dual antiplatelet (aspirin and clopidogrel) could decrease the degree of neurological deficit and disability rate without increasing the adverse reactions in the patients without atrial fibrillation WUIS.

[Key words] wake-up ischemic stroke; without atrial fibrillation; tirofiban; dual antiplatelet

* 基金项目:重庆市璧山区科技局计划项目(Bskj2020017)。 作者简介:周长青(1982—),副主任医师,博士,主要从脑血管疾病及神经变性疾病相关研究。

醒后缺血性脑卒中(wake-up ischemic stroke, WUIS)指患者在睡觉前无新发脑卒中症状,在觉醒后患者本人或别人发现其出现言语不利、肢体无力和麻木、昏迷等新发脑卒中症状,CT 未见出血^[1]。有报道发现,WUIS 的患者临床症状重或预后差,容易发生病情进展^[2]。因 WUIS 患者确切的发病时间无法确定,目前将“最后看起来正常”的时间作为此类患者的起病时间(通常是患者开始睡觉的时间)。按上述方法计算,多数 WUIS 患者的发病时间窗大于 6 h,在没有高级神经影像评估之前就错过了溶栓或者取栓的时间窗。

替罗非班是一种血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,作用于血小板聚集过程的最终通路而发挥抗血小板作用^[3]。其主要机制是通过占据受体的结合位点,阻止血小板与黏附蛋白相结合,实现特异且快速地抑制血小板聚集。替罗非班目前已经广泛应用于心肌梗死等心血管疾病^[4-5]。2019 年中国脑卒中协会发布了《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》,规范了其在缺血性脑血管疾病中的应用^[6]。醒后脑卒中是一类特殊类型的脑卒中,多为动脉粥样硬化所致的缺血性脑卒中。近年来,有较多临床研究发现替罗非班在动脉粥样硬化脑血管疾病中的有效性。因此,本研究拟针对急性非房颤 WUIS 患者,通过早期使用替罗非班,探索其有效性和安全性,为非房颤 WUIS 患者的治疗提供新的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会审查批准,选取本院 2020 年 3 月至 2021 年 12 月急性非房颤 WUIS 患者 90 例为研究对象,且均经头 CT 检查排除出血或头颅核磁共振(MRI)明确为缺血性脑卒中。纳入标准:年龄为 45~74 岁;患者均在睡眠中发病,而且符合 2018 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》标准^[7];从“最后看起来正常”的时间算起,发病不超过 12 h;美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分 4~25 分;既往脑梗死改良 Rankin 量表(mRS)评分<2 分;告知患者本人及家属本临床研究目的及意义,并且签署同意书。排除标准:年龄>74 岁或<45 岁患者;既往有房颤病史或者入院时诊断为房颤的患者;行血管内治疗、静脉溶栓治疗;既往脑出血病史者、既往脑梗死(mRS≥2 分);头颈 CT 血管造影(CTA)提示为大血管病变,或头 MRI 提示为大面积脑梗死患者;存在严重全身合并症者、颅内肿瘤的患者。2 组患者的一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

通过随机数字表方法对入组患者进行随机分组,分为替罗非班序贯治疗组(治疗组)和双抗(阿司匹林和氯吡格雷)治疗组(对照组),各 45 例。治疗组患者首先给予替罗非班治疗 48 h,之后换用双抗(阿司匹林联合氯吡格雷)序贯疗法进行治疗 19 d,再之后改单抗维持(阿司匹林或氯吡格雷)治疗。替罗非班(山

东新时代药业有限公司生产)按以下方案给药:先静脉注射 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,维持 30 min,之后改为以 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉泵维持,共持续 48 h。替罗非班结束前 4 h 时,开始服用双抗。双抗定义为:阿司匹林肠溶片(100 mg)联合硫酸氢氯吡格雷(75 mg)。对照组患者入组后首先接受阿司匹林 100 mg 联合氯吡格雷 75 mg 治疗 21 d,之后改为单抗维持治疗。2 组患者中使用的阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷均为拜耳有限公司生产,且每天服用 1 次。2 组患者均同时接受一般治疗,包括神经保护剂、改善侧支循环药物、他汀类药物、神经康复等治疗。治疗期间同时监测患者血常规、凝血功能、血糖、肝肾功能等指标变化情况,若有异常积极给予相应处理。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性指标

分别对入组时,治疗 7、14、30 d 分别对患者进行 NIHSS 评估,运用 mRS 在治疗第 90 天时评价患者神经功能恢复情况。

1.3.2 有效性指标判断

2 组临床疗效判定参照 NIHSS 评分标准:(1)基本治愈:NIHSS 评分减少 91%~100%,病残程度 0 级;(2)显著进步:NIHSS 评分减少 46%~90%,病残程度 1~3 级;(3)进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;(4)无变化:NIHSS 评分减少<17%或增加<18%;(5)恶化:NIHSS 评分增加≥18%,包括死亡。显效=基本治愈+显著进步,有效=进步,总有效=基本治愈+显著进步+进步,无效=无变化+恶化。

1.3.3 安全性指标

统计 2 组患者颅内出血转化、血小板减少、胃肠道出血、皮下出血、牙龈出血等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 NIHSS 评分及 mRS 评分比较

治疗前 2 组患者 NIHSS 评分及 mRS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 7、14、30 d,2 组患者 NIHSS 评分均有所下降,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 90 d 治疗组患者 mRS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 有效性评估

2 组治疗后均有一定疗效,治疗组显效、有效、总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不良反应

治疗期间,2 组均无死亡病例。治疗组中,1 例患者出现无症状性出血转化(入组 NIHSS 评分>20 分),2 例患者出现少许牙龈出血;对照组中,1 例患者

出现少许牙龈出血,1 例出现非大量的消化道出血,2 组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者均未出现明显血小板减少、肝肾功能异常等不良反应。

表 1 2 组患者 NIHSS 评分及 mRS 评分比较
($\bar{x}\pm s$,分, $n=45$)

项目	治疗组	对照组	P
NIHSS 评分			
治疗前	12.04 \pm 4.64	12.26 \pm 4.83	>0.05
治疗后 7 d	8.37 \pm 4.35	10.65 \pm 3.92	<0.05
治疗后 14 d	6.74 \pm 3.98	9.35 \pm 3.68	<0.05
治疗后 30 d	4.59 \pm 4.19	7.33 \pm 5.05	<0.05
mRS 评分			
治疗前	0	0	
治疗后 90 d	1.02 \pm 1.37	2.65 \pm 1.21	<0.05

表 2 2 组临床疗效比较[$n(\%)$], $n=45$]

疗效	治疗组	对照组	P
显效	16(35.56)	12(26.67)	<0.05
有效	19(42.22)	14(31.11)	<0.05
无效	10(22.22)	19(42.22)	<0.05
总有效	35(77.78)	26(57.78)	<0.05

3 讨 论

WUIS 是发病时间无法确定的一类特殊类型脑卒中。因患者确切的发病时间无法确定,因此部分患者可能在溶栓时间窗之内,有报道使用小剂量的阿替普酶进行溶栓治疗,但因实验组与对照组比较结果无明显的差异,试验提前终止^[8]。另有研究使用血管内支架取栓治疗 WUIS,但大部分基层医院还不能实现术前缺血半暗带的评估和急诊介入手术治疗^[9]。还有研究提出针对 WUIS 患者采用 MRI 的 DWI 和 FLAIR 的不匹配作为溶栓的指征^[10-11]。但部分基础医院没有 MRI,部分三甲医院也没有开展急诊 MRI,而且其中还有一部分 WUIS 患者可能是房颤引起的脑栓塞,溶栓效果可能较差。因此,目前临床上尚无一种针对急性非房颤 WUIS 患者的有效的治疗手段。

急性非房颤 WUIS 是在睡眠中发病,大部分患者为动脉粥样硬化性所致,尤其是穿支动脉粥样硬化很常见。早期神经功能恶化(early neurological deterioration,END)^[12]也容易出现在这些患者中,进而增患者的致残率。替罗非班通过拮抗血小板糖蛋白 II b/III a 受体,发挥特异且快速的抑制血小板聚集作用^[13]。在 2019 年发布的《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》^[6]和 2021 年发布的《穿支动脉粥样硬化病中国专家共识》^[14]均提出早期使用替罗非班可改善进展性脑卒中和早期神经功能恶化及 3 个月预后。

本研究发现,通过早期使用替罗非班治疗并序贯

双抗治疗,急性非房颤 WUIS 患者的神经功能缺损症状得到了显著的改善。既往张学敏等^[14]和李艳玲等^[15]报道,替罗非班能够改善 WUIS 患者的预后,与本研究的结果基本一致,但这 2 个研究均未排除房颤所致的心源性脑卒中患者。因 WUIS 多为动脉粥样硬化性所致,但仍有部分患者为房颤所致的心源性脑栓塞。替罗非班为静脉使用的抗血小板药物,从药物作用机制推测其在心源性脑卒中中效果可能较差,目前专家共识未推荐替罗非班在房颤患者中使用^[6]。此外,该 2 个研究未排除重症患者,因重症患者可能存在阵发性房颤和较大粥样斑块脱落所致的动脉到动脉栓塞可能,而这类患者可能更适合机械取栓^[16]。因此,本研究排除存在房颤和重症患者(NIHSS 评分 >25 分)进行研究,针对性更强。本研究发现,治疗组较对照组并未增加颅内出血转化和消化道出血的发生。这与张学敏等^[14]和李艳玲等^[15]报道基本一致^[14-15]。最近发表的 meta 分析也发现,静脉持续给予替罗非班能够改善急性缺血性脑卒中患者的预后,不增加患者的出血风险^[17],与本研究的结果也基本一致。

综上所述,本研究针对急性非房颤 WUIS 患者,通过早期使用替罗非班治疗并序贯双抗治疗,结果发现患者的神经功能缺损症状得到了有效改善,而且不增加出血风险等不良事件发生,为非房颤 WUIS 患者的治疗提供新临床证据。该治疗方案具有潜在的临床推广价值,但本研究为单中心研究,且入组患者的样本量相对有限、未进行前后循环的亚组分析,今后还需要更大样本量、设计更加严格、随访时间更长的临床研究来进一步验证本研究的结果。

参考文献

- [1] ZHANG Y L,ZHANG J F,WANG X X, et al. Wake-up stroke:imaging-based diagnosis and recanalization therapy [J]. J Neurol, 2021, 268 (1):4002-4012.
- [2] PETER-DEREX L,DEREX L. Wake-up stroke: from pathophysiology to management[J]. Sleep Med Rev,2019,48:101212.
- [3] DORNBOS D,KATZJ S,YOUSSEF P. 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.
- [4] NEUMANN F J,SOUSA-UVA M,AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J,2019,40 (2):87-165.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和

- 治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10):766-783.
- [6] 中国脑卒中学会, 中国脑卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国脑卒中杂志, 2019, 14(10):1034-1044.
- [7] 彭斌, 吴波. 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.
- [8] KOGA M, YAMAMOTO H, INOUE M, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1530-1538.
- [9] 吕燕, 赵丽丽, 潘宁, 等. 醒后脑卒中患者的临床诊断学特征及支架取栓技术的临床应用[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1):31-36.
- [10] WIŚNIEWSKI A. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic treatment in wake-up stroke: experiences from a single center[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(6):e02152.
- [11] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1):1-62.
- [12] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国脑卒中杂志, 2021, 16(5):508-514.
- [13] DORNBOS D 3RD, KATZ J S, YOUSSEF P, et al. Glycoprotein II b/III a inhibitors in prevention and rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular embolization of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(3):268-277.
- [14] 张学敏, 韩国胜, 孙兴盛, 等. 替罗非班桥接双抗治疗醒后脑卒中的疗效及安全性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(9):760-764.
- [15] 李艳玲, 崔凡凡, 张晓鹏, 等. 替罗非班治疗觉醒性脑卒中的有效性及安全性评估[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2020, 22(1):1-5.
- [16] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会, 中华医学会神经外科学分会神经介入学组, 中华医学会放射学分会介入学组, 等. 急性大血管闭塞性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识(2019年修订版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(9):868-879.
- [17] ZHANG A, WU N, LIU X, et al. Continuous intravenous tirofiban can improve the 90-day functional outcome and decrease 90-day mortality without increasing bleeding risk in acute ischemic stroke patients treated by endovascular therapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99:109-116.

(收稿日期:2022-06-29 修回日期:2022-08-25)

(上接第 3898 页)

- AGNELLI G, et al. Reversal of dabigatran-associated bleeding using idarucizumab: review of the current evidence[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(4):527-535.
- [9] 梁婷, 黄溯源, 吴建博, 等. 利伐沙班致出血风险因素分析及预测[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3):277-281.
- [10] 丁征, 王莹, 彭昆, 等. 抗凝门诊非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝药物出血发生情况分析[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(10):956-960.
- [11] TAMAYO S, FRANK PEACOCK W, PATEL M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. [J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(2):63-68.
- [12] ROBERT C G, DOROTHY M A, SHANNON M B, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3):437-450.
- [13] 张丹, 陈文倩, 秦伟, 等. 利伐沙班导致出血事件的群体药动学模型建立及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14):1446-1449.
- [14] BUNDHUN P K, SOOGUND M Z, TEELU CK A R, et al. Bleeding outcomes associated with rivaroxaban and dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):15.
- [15] 黄敏燕, 徐浩然, 陈霞. 临床药师对长期抗凝的心房纤颤患者的药学监护[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3):211-214.
- [16] 李舒悦, 回翔, 金远香, 等. 抗凝门诊临床药师管理的抗凝效果评价[J]. 中国药房, 2020, 31(18):2289-2293.

(收稿日期:2022-06-10 修回日期:2022-08-13)