

替罗非班对急性脑梗死静脉溶栓后24 h内神经功能恶化患者临床预后的影响

王济德^{1,2}, 刘媛媛³, 康海^{3*}

¹青岛大学医学部急诊科, 山东 青岛

²临沭县中医医院, 山东 临沂

³青岛大学附属烟台毓璜顶医院急诊科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

目的: 研究在急性脑梗死静脉溶栓后24 h神经功能恶化患者采用替罗非班治疗的效果。方法: 选择2019年1月至2021年12月于烟台毓璜顶医院神经内科以及急诊内科住院经阿替普酶溶栓治疗后发生神经功能恶化脑梗死病患(纳入例数为122例), 将其视为本研究观察对象, 按照有无应用药物替罗非班进行分组, 其中观察组(应用药物替罗非班进行治疗, 62例)、对照组(未应用药物替罗非班进行治疗, 60例), 分析两组患者治疗前后各项指标的变化情况。结果: 在经过治疗4 w、12 w后, 观察组的神经功能缺损评分(NIHSS)均低于对照组, 4 w后 $t = 14.751$, 12 w后 $t = 11.953$, ($P < 0.05$); 观察组的改良Rankin量表(mRS)评分情况优于对照组($P < 0.05$); 观察组的日常生活活动功能(ADL)评分高于对照组($P < 0.05$); 观察组的临床治疗效果高于对照组($P < 0.05$); 并且出血转化、血小板减少情况较之对照组更低, 无统计学差异($P > 0.05$)。结论: 针对经过阿替普酶溶栓治疗后24 h出现神经功能恶化的脑梗死患者而言, 采用替罗非班治疗能够有效改善其神经缺损情况, 并减轻其功能障碍, 加强活动功能的同时, 维持良好的治疗效果, 且用药安全可靠, 值得研究和借鉴。

关键词

替罗非班, 阿替普酶, 静脉溶栓, 神经功能恶化

Effect of Tirofiban on Clinical Prognosis of Patients with Neurological Deterioration within 24 Hours after Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction

*通讯作者。

文章引用: 王济德, 刘媛媛, 康海. 替罗非班对急性脑梗死静脉溶栓后 24 h 内神经功能恶化患者临床预后的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6865-6871. DOI: 10.12677/acm.2023.134960

Jide Wang^{1,2}, Yuanyuan Liu³, Hai Kang^{3*}

¹Emergency Department, Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Linshu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi Shandong

³Emergency Department, Yuhuangding Hospital, Yantai Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Objective: To study the effect of tirofiban on patients with neurological deterioration in 24 hours after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction. **Methods:** From January 2019 to December 2021, 122 patients with cerebral infarction with neurological deterioration who were hospitalized in the Department of Neurology and the Department of Emergency Medicine of Yantai Yuhuangding Hospital and treated with alteplase thrombolysis were selected as the study subjects. They were divided into the observation group and the control group according to whether tirofiban was used, which were 62 cases and 60 cases, respectively. The observation group was treated with Tirofiban, while the control group was not, the changes of various indexes of the two groups before and after treatment were analyzed. **Results:** After 4 and 12 weeks of treatment, the neurological deficit score (NIHSS) of the observation group was lower than that of the control group, with $t = 14.751$ after 4 weeks and $t = 11.953$ after 12 weeks ($P < 0.05$); The grading of the modified Rankin scale (mRS) in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$); The score of ADL in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$); The clinical treatment effect of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); The bleeding transformation and thrombocytopenia were lower than those in the control group, with no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** For the patients with cerebral infarction whose neurological function deteriorated 24 hours after the treatment of alteplase thrombolysis, the treatment of tirofiban can effectively improve their neurological deficit, reduce their dysfunction, enhance their activity function, maintain good therapeutic effect, and the drug is safe and reliable, which is worth studying and drawing lessons from.

Keywords

Tirofiban, Alteplase, Intravenous Thrombolysis, Neurological Deterioration

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在脑梗死急性期患者中，静脉溶栓作为首选且有效的治疗措施，随着静脉溶栓技术在广泛开展以及应用，更多存在溶栓时间窗内的患者得到了及时的治疗，挽救了患者的生命[1]。但早期神经功能恶化的发生率呈现上升趋势，同时该症状也成为了影响溶栓治疗效果的主要原因，和患者的预后具有密切联系[2]。当下针对静脉溶栓后出现的神经功能恶化评估标准为以国际卒中量表(NIHSS)评分为主，该评分共计15个项目总分0~42分，分数越高证明患者的神经功能缺损程度约严重，而经过静脉溶栓治疗后24h，患者的NIHSS评分增加 ≥ 4 分，通过对症治疗后，神经功能缺损情况以及体征在发病后依旧呈现出加重的

情况。例如出血转化、血小板减少等常见表现之外，还有再发缺血性脑卒中、早期痫性发作等。依旧存在部分患者的神经功能恶化因素尚不明确，因为该症状会对患者的预后造成严重影响，所以有效的治疗措施对患者的预后具有重要意义。故本文为研究替罗非班在经阿替普酶静脉溶栓 24 h 后神经功能恶化脑梗死患者中的应用效果，现选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于烟台毓璜顶医院神经内科以及急诊内科的 60 例患者纳入研究，现对本研究结果进行规范化说明与讲解。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

随机选取三年内(纳入时间为 2019.01~2021.12)于烟台毓璜顶医院神经内科以及急诊内科住院经阿替普酶溶栓治疗后发生神经功能恶化脑梗死病患(纳入例数为 122 例)，将其视为本研究观察对象，按照有无应用药物替罗非班进行观察小组划分，其中观察组(应用药物替罗非班进行治疗，62 例)、对照组(未应用药物替罗非班进行治疗，60 例)，其中对照组男性 37 例，女性 23 例，年龄 61~70 岁，平均(68.69 ± 1.26) 岁，合并高血压 21 例、冠心病 22 例、糖尿病 17 例；观察组男性 39 例，女性 23 例，年龄 60~71 岁，平均(68.24 ± 2.21)岁，合并高血压 10 例、冠心病 27 例、糖尿病 25 例，上述指标[性别(男性/女性)、年龄(年龄平均值)、合并疾病(高血压、冠心病及糖尿病)]均无统计学差异($P > 0.05$)，值得对比与分析。本研究所选病例经我院伦理委员会批准并通过。

2.2. 纳入和排除标准

纳入标准：与急性脑梗死临床诊断相关指标完全符合(以《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》(2018 年)为主要参考依据)；发病后 4.5 h 内接受阿替普酶静脉溶栓治疗；静脉溶栓治疗 24 h 后出现神经功能恶化；所有患者均经过阿替普酶溶栓后 24 h 出现神经功能恶化，且 NIHSS 评分上升 ≥ 4 分；患者以及家属签署知情同意并配合本次研究完成后续随访。

排除标准：存在静脉溶栓禁忌证者；阿替普酶静脉溶栓治疗后神经恶化同时经颅脑 CT 发现脑出血者；静脉溶栓治疗后行血管内治疗者。

2.3. 方法

静脉溶栓治疗：选择阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 生产，国药准字 SJ20160054)行标准剂量静脉溶栓治疗，即为根据 0.9 mg/kg 总量行溶栓治疗，最大剂量应 < 90 mg，起始剂量使用 10%阿替普酶静脉注射，后续 90%均在 1 h 内静脉滴注完成。

对照组在溶栓 24 h 复查 CT 无出血后，使用阿司匹林(临汾宝珠制药有限公司生产，国药准字 H14023070) 100 mg 口服、氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司生产，国药准字 H20000542) 75 mg 口服。

观察组使用替罗非班进行治疗，起始剂量根据 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 的剂量静脉滴注 30 min，后以 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 剂量持续泵入 24~48 h，再使用序贯阿司匹林联合氯吡格雷治疗，阿司匹林、氯吡格雷使用方法以及剂量同对照组。

2.4. 观察指标

1) 统计两组患者治疗前、治疗后 1 w、治疗后 4 w 以及治疗后 12 w 的美国国立卫生研究院中风量表(NIHSS)评分，评分内容：包括视野、凝视以及语言等十个评估项目，分数在 0 分至 42 分，伴随着分数明显上升，反映神经功能缺损程度更加严重。2) 分析两组患者治疗前后的改良 Rankin 量表(mRS)评分，评分内容：0 级，患者无功能残疾；1 级，患者存在相关症状，但不影响生活。2 级，患者存在轻度残障，无需

他人帮助和完成自我事务,但无法完成所有日常工作以及活动,3级,患者中度残障,需他人帮助可完成个人事务,4级患者重度残障,需他人帮助。5级,患者严重残障,卧床不起,大小便失禁。6级,死亡。0~6级分别对应0~6分。3)评估两组患者治疗前后的日常生活能力评定量表(ADL)评分,分数内容主要涉及进食、洗漱以及穿衣等多项评估项目,上述评估项目分数分别以0分、5分以及15分进行判断,总评分范围1~100分。伴随着分数明显增加,反映生活能力改善效果愈加良好。4)记录临床治疗效果,评价标准:基本治愈,患者的NIHSS评分下降>90%,且患者无病残;明显有所改善,NIHSS分数下降幅度大约在46%至90%之间,疾病残疾大约在3级之下;治疗进步,NIHSS分数下降幅度大约在18%至45%之间;无变化,NIHSS评分下降17%以下。恶化,NIHSS评分上升。记录出血转化、血小板减少的发生率。

2.5. 统计学方法

本研究数据采取统计学软件SPSS021.0进行分析,对计量资料(呈现正态分布)、计数资料分别采取均值±均数差($\bar{x} \pm s$)、百分数(%)进行表示,使用t与卡方(χ^2)进行验证, $P < 0.05$,具备统计学差异。

3. 结果

3.1. 治疗前、治疗后的NIHSS评分

观察组治疗后4w(14.21 ± 1.04 分 Vs 17.22 ± 1.21 分)、治疗后12w(8.01 ± 2.45 分 Vs 12.37 ± 1.43 分)NIHSS评分均远远低于对照组($P < 0.05$),如表1。

Table 1. NIHSS scores before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)

表 1. 治疗前、治疗后的NIHSS评分($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗 1 w | 治疗 4 w | 治疗 12 w |
|----------|----|------------------|------------------|------------------|
| 观察组 | 62 | 18.59 ± 2.57 | 14.21 ± 1.04 | 8.01 ± 2.45 |
| 对照组 | 60 | 18.57 ± 2.52 | 17.22 ± 1.21 | 12.37 ± 1.43 |
| <i>t</i> | | 0.043 | 14.751 | 11.953 |
| <i>P</i> | | 0.965 | <0.001 | <0.001 |

3.2. 两组患者治疗前后的mRS评分

治疗后,观察组的mRS低于对照组($P < 0.05$),详见表2。

Table 2. mRS scores of patients in both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)

表 2. 两组患者治疗前后的mRS评分($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 |
|----------|----|-----------------|-----------------|
| 观察组 | 62 | 3.72 ± 1.31 | 2.11 ± 0.33 |
| 对照组 | 60 | 3.69 ± 1.24 | 2.79 ± 0.45 |
| <i>t</i> | | 0.130 | 9.540 |
| <i>P</i> | | 0.897 | <0.001 |

3.3. 两组患者治疗前后的ADL评分

治疗后,观察组的ADL评分高于对照组($P < 0.05$),详见表3。

Table 3. ADL scores of patients in both groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, scores)**表 3.** 两组患者治疗前后的 ADL 评分($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗 1 w | 治疗 4 w | 治疗 12 w |
|----------|----|---------------|--------------|--------------|
| 观察组 | 62 | 76.37 ± 16.88 | 82.23 ± 9.22 | 86.19 ± 9.07 |
| 对照组 | 60 | 75.09 ± 13.26 | 76.88 ± 9.42 | 80.23 ± 9.16 |
| <i>t</i> | | 0.464 | 3.170 | 3.611 |
| <i>P</i> | | 0.643 | 0.001 | <0.001 |

3.4. 两组患者的临床治疗效果

与对照组(未使用药物替罗非班)相比, 观察组(使用药物替罗非班)临床治疗总有效率(93.54% Vs 70.00%)更高, 两组对比差异明显($P < 0.05$), 如表 4:

Table 4. Clinical treatment effect of two groups of patients [n (%)]**表 4.** 两组患者的临床治疗效果[n (%)]

| 组别 | 例数 | 基本治愈 | 显著进步 | 治疗进步 | 无变化 | 恶化 | 总有效 |
|----------|----|-----------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 62 | 9 (14.51) | 32 (51.61) | 17 (27.41) | 3 (4.83) | 1 (1.61) | 58 (93.54) |
| 对照组 | 60 | 5 (8.33) | 24 (40.00) | 13 (21.67) | 9 (15.00) | 9 (15.33) | 42 (70.00) |
| χ^2 | | | | | | | 11.439 |
| <i>P</i> | | | | | | | <0.001 |

3.5. 两组不良反应发生情况

在观察组中共发生 1 例出血转化, 1 例血小板减少, 对照组发生 4 例出血转化, 3 例血小板减少, 两组患者的不良反应发生率对比无明显差异($P > 0.05$)。

4. 讨论

脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的机制在于侧支循环障碍、血管再闭塞以及出血转化等, 病因机制相对复杂。在相关研究中显示, 发生神经功能恶化的主要原因在于卒中亚型、当疾病发生时病情严重且 NIHSS 评分 ≥ 7 分、伴有发热、血压不稳以及血糖控制不佳等。针对此类情况, 临床治疗重点在再灌注时间窗内完成闭塞动脉血流恢复, 改善血管再通, 开展抗血小板聚集治疗, 防止动脉血内血栓的发生, 缓解脑水肿症状, 积极控制血压, 促进斑块稳定, 以此方式起到保护血管内皮的作用, 避免出血性转化的发生。根据以往的治疗经验, 阿司匹林联合氯吡格雷能够发挥理想的治疗作用, 预防血栓发展的同时, 避免梗死范围扩大, 以此方式改善患者的预后[3] [4] [5]。针对在经过溶栓治疗后, 神经功能继续恶化的患者, 则需要寻找一种有效可靠的治疗方案。

在动脉内血栓形成的过程中, 血小板聚集在其中发挥了重要作用, 在该过程中, GPIIb/IIIa 受体成为最终效应受体, 替罗非班作为 GPIIb/IIIa 受体抑制剂, 具有较高的亲和性, 可以竞争性阻断纤维蛋白原和 GPIIb/IIIa 受体结合, 促进内源性血栓的分解以及预防血栓产生的作用, 在抗血小板聚集方面, 替罗非班的作用更为明显, 且存在特异性, 能够引起超急性血栓溶解, 而非绝对溶栓。在相关研究中显示, 替罗非班可以促进梗死灶缩小, 预防血小板启动, 控制炎症因子以及促进血管收缩因子的产生, 可对血管内皮发挥保护作用, 加强舒血管效果, 调节机体微循环, 加快梗死位置细胞功能的改善, 从而达到治疗缺

血半暗带组织的作用,缓解神经损伤,且安全可靠,不会提高颅内出血的发生率[6][7]。结合本研究结果显示,观察组在经过替罗非班治疗后,患者的NIHSS评分、ADL分级、mRS评分以及临床治疗效果均得到了明显改善,并且患者的不良反应情况较少。由此说明,替罗非班在调节脑部血液循环的同时,可降低神经功能的损伤,改善残疾,综合发挥治疗作用,且用药方案安全可靠[8][9]。大动脉粥样硬化的病理机制主要是随着大动脉粥样硬化的发生,引起脑供血动脉闭塞以及狭窄,从而延长了患者的临床治疗时间、延缓其身体恢复速度。如果病患在二十四小时内发生暂时性脑缺血临床症状(频率超过3次),且合并发生内囊预警综合征表现,病患运动功能与感觉功能也会随之出现障碍情况,此种现象可能会引发急性脑梗死疾病,特别是对于人体神经功能而言,可能会发生严重缺损(永久性)[10][11]。急性脑梗死患者主要以轻型卒中为主,在相关资料中显示,在轻型脑卒中病患治疗环节中,不宜采取静脉溶栓治疗方式,将药物替罗非班联合阿司匹林治疗,能够明显改善病患神经功能缺损程度。所以在对此类急性脑梗死病患进行临床治疗时,应该对其采取抗血小板疗法,应用药物替罗非班治疗(用药方式为静脉输注),能够有效改善此类患者的预后[12][13][14]。在安小峰[15]等人的研究中,在经过替罗非班静脉溶栓治疗4周后,观察组患者的NIHSS评分为(5.28 ± 2.11),12周后,观察组的mRS评分为(1.30 ± 0.24),NIHSS评分和mRS评分均明显低于对照组, $P < 0.05$,与本研究结果一致,进一步说明了替罗非班在改善神经缺损以及预后方面的应用价值。另外本研究的局限性在于样本量较少,结果的普遍性方面可能存在差异,同时,在随访疗效方面,最长随访时间为12w,对于阿替普酶在脑梗死静脉溶栓后24h出现神经功能恶化患者的远期疗效评估具有一定局限性。

综上所述,在阿替普酶静脉溶栓后24h出现神经功能恶化的脑梗死患者中,替罗非班的应用能够发挥良好的抗血小板效果,在改善患者神经缺损的同时,可减轻残疾率,加强患者的日常活动功能,具有良好的治疗效果以及安全性,值得研究和借鉴。

基金项目

烟台市科技发展计划项目(2020MGY080)。

参考文献

- [1] 杨丽亚,张业敏,葛伟,等. rt-PA 和尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死安全性比较及对血栓弹力图的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(1): 43-45.
- [2] 田浩,张昊婕,左靖,等. 穿支动脉粥样硬化病溶栓后早期使用低剂量替罗非班的疗效及安全性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(4): 343-346.
- [3] 潘海燕,张涛. 超早期应用阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的疗效研究[J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 752-758.
- [4] 韦芳,张欢,路延丽. 阿替普酶联合替罗非班对老年急性心肌梗死患者凝血功能指标的影响分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1539-1540.
- [5] 石叶军,荆玉雷,李超生,等. 阿替普酶静脉溶栓后联合替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全性及有效性的Meta分析[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(1): 24-29.
- [6] 陈妍彤. 替罗非班对阿替普酶静脉溶栓治疗后再闭塞患者血液流变学与神经功能缺损的影响[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2021, 9(4): 89-91.
- [7] 曹志勇,丁妹,朱连海,等. 替罗非班治疗急性脑梗死静脉溶栓后24h内不明原因早期神经功能恶化的临床研究[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(1): 20-24.
- [8] 邹兴菊,谢雪梅,赵雪,等. 替罗非班治疗经阿替普酶静脉溶栓治疗后神经功能恶化的穿支动脉梗死患者的疗效及安全性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(11): 42-47.
- [9] Cai, L.X., Wang, T.T., Chen, A.Q., et al. (2022) Safety and Efficacy of Tirofiban in Severe Ischemic Stroke Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 9, 408.

<https://doi.org/10.3390/jcdd9110408>

- [10] 范凯婷, 赵洁, 常红, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能改善的影响因素分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3): 357-360, 373.
- [11] 刘娜. 替罗非班联合 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和安全性分析[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(24): 48-49.
- [12] Yu, Y.P., Zheng, Y.L., Dong, X., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Tirofiban in Patients with Acute Ischemic Stroke without Large-Vessel Occlusion and Not Receiving Intravenous Thrombolysis: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Journal of Neurorestoratology*, **10**, Article ID: 100026. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2022.100026>
- [13] 初志飞. 阿替普酶静脉溶栓联合替罗非班治疗急性脑梗死的临床效果评价[J]. 中国处方药, 2021, 19(10): 88-89.
- [14] 徐国强, 涂汉明, 程超婵. 替罗非班用于静脉溶栓桥接取栓治疗急性脑梗死的临床分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(3): 318-320.
- [15] 安小峰, 崔惠康. 阿替普酶联合替罗非班对急性脑梗死患者纤溶系统、神经功能及预后的影响[J]. 医学综述, 2021, 27(5): 1027-1031, 1036.