

# 替罗非班在急性缺血性脑卒中的应用进展

冯鑫慧

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月13日; 发布日期: 2021年11月26日

## 摘要

据统计我国缺血性脑卒中的治疗仍以抗血小板聚集为主, 但多数此类病人急性期存在饮水呛咳, 抗血小板聚集药物口服困难, 早期静脉给予抗血小板药物(GP) IIb/IIIa受体拮抗剂具有重要的临床意义。以替罗非班为代表的(GP) IIb/IIIa受体拮抗剂起效快, 半衰期较短, 停止用药后血小板功能能迅速恢复, 此药在心脏疾病方面的应用中已相对成熟, 大量的研究已经证实了其治疗心脏疾病的有效性及其安全性。然而替罗非班用于缺血性脑卒中治疗的相关研究及临床经验较匮乏, 本文主要通过归纳替罗非班在缺血性脑卒中方面的应用, 阐述替罗非班在急性缺血性脑卒中的临床价值, 为后期脑梗死的治疗提供理论依据。

## 关键词

抗血小板聚集药物, (GP) IIb/IIIa受体拮抗剂, 缺血性脑卒中

# Progress in the Application of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke

Xinhui Feng

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Nov. 13<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

According to statistics, the treatment of ischemic stroke in China is still mainly on platelet aggregation, but most of these patients have difficulty in drinking water and oral administration of anti-platelet aggregation drugs in the acute stage, and early intravenous administration of anti-platelet drug (GP) IIb/IIIa receptor antagonist has important clinical significance. However, the (GP) IIb/IIIa receptor antagonist represented by tirofiban has fast onset and short half-life, and

the platelet function can be rapidly recovered after discontinuation of medication. This drug has been relatively mature in the application of heart disease, and a large number of studies have confirmed its effectiveness and safety in the treatment of heart disease. However, the related research and clinical experience of tirofiban in the treatment of ischemic stroke are relatively scarce. This paper mainly summarized the application of tirofiban in ischemic stroke, elaborated the clinical value of tirofiban in acute ischemic stroke, and provided a theoretical basis for the treatment of later cerebral infarction.

## Keywords

Platelet Aggregation Drugs, (GP) IIb/IIIa Receptor Antagonist, Ischemic Stroke

Copyright © 2021 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

缺血性脑卒中的高致残率、高致死率严重增加了患者日后的疾病负担，如何更有效地提高急性脑梗死的疗效，成为目前临床研究的热点[1] [2] [3]。溶栓治疗是目前缺血性脑卒中患者早期治疗最重要的治疗措施，但由于溶栓知识的知晓率太低，大多数患者很难在溶栓时间窗内入院接受正规治疗，因此阿司匹林和氯吡格雷仍在缺血性脑梗死的治疗中占有主旋律，由于其起效较慢，且大多数患者存在咽反射减退，口服药物容易发生呛咳，需要一种起效快、方便治疗的药物来替代，替罗非班就成为潜在的选择。替罗非班是目前最常用的糖蛋白(GP) IIb/IIIa 受体拮抗剂，能有效减轻全身炎症反应，阻止血小板再次聚集，进一步加速了神经功能的恢复[4]，目前的研究结果显示替罗非班可单独或联合用于急性缺血性脑卒中[5]。替罗非班对心脏疾病的有效性及其安全性已有明确的循证医学证据[6]。不同的卒中中心进行的一些初步研究证实，替罗非班扩展到急性脑血管病，似乎也是一种可行的治疗方法[5] [7] [8] [9]。在临床前和临床研究中，替罗非班在进展性卒中、联合静脉溶栓(IVT)和血管内治疗(EVT)中的辅助使用已被广泛评估[10] [11] [12]。目前已经积累了大量关于替罗非班在预防卒中进展、支架血栓形成、改善神经功能及死亡率风险和益处的证据，特别是在高风险缺血性卒中患者中作为常规治疗的进一步策略。总的来说，替罗非班在抗血小板聚集和长期神经功能预后方面具有良好的耐受性和疗效，虽然其最理想剂量、应用时间节点和具体适应患者尚未可知。作为最广泛使用的 GP IIb/IIIa 抑制剂之一，在缺血性脑卒中的治疗中具有不可限量的潜力。随着我们对替罗非班作用机制和药理作用理解的提高，可能会有实质性的进展。因此，我们对替罗非班应用于缺血性脑卒中的现有研究成果进行分类和总结，以促进和指导进一步的研究和临床实践。

## 2. 替罗非班的发展

近年来，三高问题接踵而来，缺血性脑卒中的发生率逐年升高，抗血小板药物在脑梗死的治疗和预防中发挥着至关重要的作用。由于其高致残率、高复发率严重增加了患者的日后疾病负担，如何更有效的提高急性脑梗死的疗效，成为目前临床研究的热点。

由于传统的抗血小板药物起效时间较慢，且都为口服片剂，需要一种静脉注射制剂且起效较快的抗血小板药物替代，替罗非班就称为近年来研究热点，血小板聚集过程在血栓形成、动静脉溶栓及血

管内治疗的血管再闭塞中是关键, 血小板聚集就形成了新鲜血栓(白色血栓)。而抗凝剂和溶栓药均不能抑制血小板聚集和阻止血栓形成, 各种因素导致的血栓形成及血管再闭塞均通过血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体这一最后通路, 因此理论上, 阻止该受体更具有抗血小板聚集的作用。Jinhong Gong 等人分析了替罗非班应用于缺血性脑卒中的安全性及有效性, 共纳入了 2914 例 AIS 患者, 结果提示: AIS 患者接受替罗非班治疗并没有增加此类脑出血的风险或死亡率。然而, 替罗非班治疗组致死性脑出血显著增加(OR, 2.84; 95%置信区间, 1.38~5.85;  $p = 0.005$ ), 亚组分析显示动脉内(IA)给药替罗非班与致死性脑出血风险增加相关(OR, 2.90; 95%置信区间, 1.12~7.55;  $p = 0.03$ ), 而静脉给药未见(OR, 2.75; 95%置信区间, 0.92~8.20;  $p = 0.07$ )。此外, 替罗非班对功能转归无明显改善(mRS 0~2) (OR, 1.29; 95%置信区间, 0.97~1.71;  $p = 0.08$ )。得出替罗非班在全身治疗中似乎是安全的, 可能是一种潜在的治疗 AIS 的选择[13]。然而, 动脉内给药需要进一步充分的对照研究, 以制定一个适当的方案, 类似于心脏病学。

### 3. 替罗非班的药理学及药代动力学机制

在血小板激活、黏附、聚集的信号传导通路中, 国际指南中推荐的抗血小板药物(阿司匹林肠溶片、硫酸氯吡格雷片)只能不可逆的作用于其中一条通路, 且对已经被激活的血小板并没有抑制作用。糖蛋白(GP) IIb/IIIa 受体当血小板被激活后, 所有糖蛋白(GP) IIb/IIIa 受体都会表达于血小板细胞膜上, 立即与纤维蛋白的结合, 使相邻血小板聚集在一起。因此从血小板聚集的原理上, 阻断该受体更能抗血小板活化。替罗非班属于小分子非肽类酪氨酸衍生物, 对(GP) IIb/IIIa 受体具有极高的亲和力(占据 80%受体), 可选择性竞争性抑制(GP) IIb/IIIa 受体, 且与受体的结合可逆的, 抗血小板聚集效果呈依赖性。

替罗非班起效迅速, 达峰时间较短, 约 30 min, 1 小时即可到达稳态血浆浓度, 半衰期较短, 约 2 小时, 需要静脉持续输注, 停药后 4 小时左右药效消失。在体内主要从尿道及胆道排泄, 肾功能损伤者慎用。

替罗非班最常见的不良反应是微出血及血小板减少。若出现轻微出血, 可继续输液不必停药, 密切观察。如果出现重度出血, 应该立即停止输注替罗非班, 并且马上对症处理。若血小板计数低于  $10 \times 10^9/L$ , 立即停止输注, 输注血小板能改善症状, 如病情仍不能改善, 免疫球蛋白可考虑静脉输注。

## 4. 观察替罗非班用于急性缺血性脑卒中的疗效

### 4.1. 替罗非班在 TIA 中的应用

短暂性脑缺血发作(TIA)患者发生卒中的概率明显高于一般人群, 对于非心源性 TIA 传统的治疗方法为阿司匹林肠溶片联合氯吡格雷加他汀类药物联合治疗, 赵明明等人的研究共纳入 84 名 TIA 患者, 采用随机数字表法, 将纳入的患者随机分为观察组(抗血小板药联合替罗非班)及对照组(单纯抗血小板药), 旨在观察替罗非班联合抗血小板药物治疗 TIA 的临床疗效, 研究表明替罗非班联合抗血小板药治疗 TIA 的效果较单纯抗血小板药治疗 TIA 的效果好(观察组优于对照组( $p < 0.01$ )), 值得临床借鉴应用[14]。

### 4.2. 替罗非班联合静脉溶栓药物在 AIS 的应用

再灌注治疗为缺血性脑卒中急性期神经功能恢复的最重要的治疗措施, 溶栓治疗是目前首选的方法, 多数临床研究指出静脉溶栓后可能会出现原有病情进一步加重或各种卒中预警综合征的发生, 考虑可能余血小板不断聚集于原位血栓, 导致管腔持续或再次闭塞, 适时给予微泵输注替罗非班, 阻止血小板的进一步聚集, 减少闭塞的发生。某研究者发现替罗非班和静脉溶栓药同时给药, 能有效减少脑梗死区周围缺血半暗带的体积, 替罗非班联合溶栓药较单纯溶栓药能更好的改善患者三个月的神经功能预后。

近年来越来越多的研究中心将研究热点转到替罗非班在缺血性脑卒中的辅助治疗上。

#### 4.2.1. 替罗非班在阿替普酶静脉溶栓后的序贯治疗

Liu J 等人观察了关于阿替普酶溶栓后不同时间段序贯替罗非班疗效的研究中, 将符合纳入标准的患者分为 A 组(2 h), B 组(2~12 h), C 组(12~24 h)和 D 组(对照)。结果显示: 在  $7 \pm 1$  天时, A 组和 B 组优于 C 组( $p = 0.006$ )和 D 组的疗效( $p = 0.001$ ), A、B 两组之间的疗效无明显差距( $P > 0.05$ )。同样  $14 \pm 2$  d 时, A、B 两组的疗效仍优于 C、D 组, 且两组间的疗效相差无几, 依据改良 Rankin 量表评估 A、B 和 C 组的预后好于 D 组(分别为  $p = 0.042$ ,  $0.008$  和  $0.027$ ), 结果表明替罗非班在阿替普酶静脉溶栓后序贯治疗急性缺血性脑卒中是有效的, 提示阿替普酶溶栓后的 2 小时和 2~12 小时微泵输注替罗非班能有效改善患者的临床疗效[15]。

Wu C 等人探讨了低剂量替罗非班用于静脉溶栓(IVT)后 1 天内出现的病情加重的病例, 表明早期使用小剂量替罗非班与症状性颅内出血和疾病的死亡率无明显相关性, 但能显著改善患者神经功能缺损症状。亚组分析表明替罗非班的疗效对时间有依赖性, 对早期接受替罗非班治疗的患者效果更明显[16]。

#### 4.2.2. 替罗非班辅助尿激酶治疗急性缺血性脑卒中

Liu B 等人的研究显示: 静脉尿激酶溶栓治疗可在短时间内改善分支动脉瘤病(BAD)患者的神经功能缺损, 但很快出现神经功能恶化(END)。然而尿激酶联合替罗非班导致神经功能在较长时间内持续改善。因此两药早期联合应用对于降低 BAD 患者发生 END 的风险至关重要。两组之间的预后也存在显著差异, 这表明尿激酶联合替罗非班也可以改善 BAD 患者的长期预后[17]。

### 4.3. 替罗非班单药治疗 AIS

替罗非班治疗 AIS 的安全性(SaTIS)研究中, Siebler 随机选择了 260 名 AIS 患者(发病 3~22 h、NIHSS 评分 4~18 分), 并将其分为实验组(静脉内泵入替罗非班, 前 30 min 以  $0.4 \text{ ug/kg}\cdot\text{min}$  速度泵入, 之后以  $0.1 \text{ ug/kg}\cdot\text{min}$  持续 48 h)和对照组, 提示试验组 5 个月后病死率明显较对照组降低, 但 1 周后和 5 个月后神经功能预后无统计学意义。两组出血转化和脑实质出血无差别[5]。

#### 4.4. 替罗非班在超时间窗非大动脉闭塞中的应用

有研究显示超时间窗非大血管闭塞性 AIS 患者发病 24 小时内给予替罗非班联合抗血小板药, 1 周后神经功能评分及预后明显优于单纯抗血小板药。周星辰等人探讨了替罗非班在超时间窗非大动脉闭塞的 AIS 的临床价值, 结果显示: 静脉应用替罗非班( $0.4 \text{ ug/kg}\cdot\text{min}$ , 30 min 后改为  $0.1 \text{ ug/kg}\cdot\text{min}$ , 持续 24 小时)能显著改善患者的神经功能、提高日常生活能力及有良好的安全性[18]。

#### 4.5. 替罗非班在 AIS 血管内治疗(ET)中的应用

一项荟萃分析纳入了总共 2028 名患者的 11 项研究。总共 704 例(34.7%)患者接受替罗非班联合 ET 治疗。荟萃分析表明替罗非班不会增加 sICH 的风险( $p > 0.05$ ), 但死亡率显著降低( $p < 0.05$ )。替罗非班与再通率( $p > 0.05$ )、良好的功能结局( $p > 0.05$ )之间没有关联。亚组分析表明, 术前替罗非班显著提高了再通率( $p < 0.005$ )并改善了良好的功能预后( $p < 0.05$ )。该项荟萃分析提示替罗非班在 AIS 合并 ET 的患者中是安全的, 可以大大降低死亡率。术前替罗非班可能有效, 但需要进一步研究以确认疗效[19]。

##### 4.5.1. 替罗非班用于急性大动脉闭塞血管内治疗

Yang J 等人回顾了 503 例在 24 小时内接受了血管内取栓术的 AIS 并伴有大血管阻塞的患者, 随机分为三组: 非替罗非班 A 组( $n = 354$ ), 动脉内替罗非班 B 组( $n = 79$ )和静脉内替罗非班 C 组( $n = 70$ )。研究



结果显示:与 A 组相比, C 组增加了再通(96.7% vs 64.1%,  $p < 0.001$ )及三个月的好转率(69.5% vs 51.2%,  $p = 0.034$ ), 并且降低了 3 个月不良结局发生率(12.2% vs 41.4%,  $p < 0.001$ )。在有症状的脑出血方面, C 组和非替罗非班 A 组之间无显著差异(2.2% vs 0%,  $p = 1.000$ )。然而,与 A 组相比, B 组的症状性脑出血(19.1% vs 0%,  $p < 0.001$ )、院内死亡率(23.6% vs 0%,  $p < 0.001$ ), 及 3 个月死亡率增加(26.8% vs 11.1%,  $p = 0.021$ )。B 组和 A 组在再通率上无显著差异(66.3% vs 64.1%,  $p = 1.000$ )。提示:作为血管内取栓术的辅助手段, 静脉用替罗非班具有较高的再通率和良好的预后, 而动脉内用替罗非班具有较高的出血率和死亡率[20]。

评估在因前脑循环大动脉闭塞而导致的缺血性卒中患者中, 未成功进行机械血栓切除术后低剂量动脉内(TI)替罗非班推注的安全性。

回顾了 632 例病历, 其中 154 名(24.4%)患者接受了动脉内推注替罗非班治疗。接受替罗非班治疗的患者 SICH 率为 13.6% (21/154), 而未接受替罗非班治疗的患者 SICH 发生率为 16.7% (80/478) ( $p = 0.36$ )。可理解为动脉内应用替罗非班不会增加发生 SICH 的风险(比值比[OR]为 0.69; 95% 置信区间[CI]为 0.36~1.31;  $p = 0.26$ ), 并与卒中 90 天后的死亡风险无明显相关性(95% CI 为 0.36~1.31;  $p = 0.15$ )。与未接受替罗非班治疗的患者相比, 接受替罗非班治疗的大动脉粥样硬化卒中患者的死亡风险降低(OR, 11.3% vs 23.4%;  $p = 0.042$ )。提示对再通不成功的缺血性脑卒中患者, 低剂量替罗非班可能是安全的[21]。

#### 4.5.2. 替罗非班在非急性期大动脉闭塞中的应用

非急性颅内大动脉狭窄最常见的病因为大动脉粥样硬化, 如果患者家属要求进行血管内介入治疗, 术前和术后分别给予负荷量抗血小板药物为指南的一级推荐[22]。对于患者存在颅内动脉粥样硬化性血管狭窄所致的缺血缺氧症状, 介入治疗术前可考虑应用替罗非班, 减少传统血管内治疗的血栓栓塞并发症[23]。截至目前为止, 关于药物治疗非急性颅内大动脉闭塞的研究极为少见。2013 年的症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识建议术中微泵输注替罗非班[0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , 持续 36 h]能显著改善支架置入术的临床疗效及术后中枢神经系统功能, 且未增加颅内出血的风险[24]。目前关于颈动脉狭窄血管内治疗中使用 GPI 的研究有限, 并且其有效性和安全性也不一致[25] [26] [27]。Huo X 等人探讨替罗非班治疗急性缺血性卒中(AIS)合并大动脉粥样硬化(LAA)卒中患者血管内治疗(EVT)的安全性和有效性, 表明替罗非班用于 LAA 患者进行 EVT 的 AIS 患者是安全的, 可能有利于前循环和重大卒中患者的功能结局, 并显示出降低死亡率的趋势[28]。

## 5. 总结与展望

近些年来, 越来越多的单中心研究表明替罗非班在 AIS 静脉溶栓及血管内治疗、颅内大动脉粥样硬化性狭窄围手术期、颅内动脉瘤等治疗中可作为辅助治疗选择[12] [29] [30]。在实际临床使用过程中, 对于给药方式、剂量、疗程及与其他药物合用方案仍缺乏统一标准。需要大量临床试验进一步探索。

## 参考文献

- [1] Dornbos, D., Katz, J.S., Youssef, P., *et al.* (2018) Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Prevention and Rescue Treatment of Thromboembolic Complications during Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, **82**, 268-277. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx170>
- [2] Hao, Z.L., Li, W., *et al.* (2011) Basic Characteristics and Functional Outcomes of Consecutive 3123 Patients in Chengdu Stroke Registry. *Chinese Journal of Neurology*, **44**, 826-831.
- [3] Wang, Z., Li, J., Wang, C., *et al.* (2013) Gender Differences in 1-Year Clinical Characteristics and Outcomes after Stroke: Results from the China National Stroke Registry. *PLoS ONE*, **8**, e56459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056459>
- [4] Siegler, J.E. and Martinschild, S. (2016) Intravenous Thrombolysis Attenuates Neurologic Deterioration after Ischemic Stroke. *Southern Medical Journal*, **109**, 661-667. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000539>

- [5] Siebler, M., Hennerici, M.G., Schneider, D., *et al.* (2011) Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke: The SaTIS Trial. *Stroke*, **42**, 2388-2392. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599662>
- [6] Baxter Healthcare Corporation (2019) AGGRASTAT® (tirofiban hydro\_x0002\_chloride) Injection, for Intravenous Use.
- [7] Torgano, G., Zecca, B., Monzani, V., Maestroni, A., Rossi, P., Cazzaniga, M., Manganaro, D., Boiti, C., Zilioli, E., Borutti, G., Falaschi, F. and Mandelli, C. (2010) 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. *Cerebrovascular Diseases*, **29**, 275-281. <https://doi.org/10.1159/000275503>
- [8] Seitz, R.J., Hamzavi, M., Junghans, U., Ringleb, P.A., Schranz, C. and Siebler, M. (2003) Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Tirofiban in Stroke: Preliminary Observations. *Stroke*, **34**, 1932-1935. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080535.61188.A6>
- [9] Junghans, U., Seitz, R.J., Aulich, A., Freund, H.J. and Siebler, M. (2001) Bleeding Risk of Tirofiban, a Nonpeptide GP IIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist in Progressive Stroke: An Open Pilot Study. *Cerebrovascular Diseases*, **12**, 308-312. <https://doi.org/10.1159/000047726>
- [10] 冯学问, 陈奇才, 钟根龙, 等. 急性缺血性卒中患者血管内治疗后应用替罗非班的安全性及预后分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(4): 397-404.
- [11] Seo, J.H., Jeong, H.W., Kim, S.T., *et al.* (2015) Adjuvant Tirofiban Injection through Deployed Solitaire Stent as a Rescue Technique after Failed Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke. *Neurointervention*, **10**, 22-27. <https://doi.org/10.5469/neuroint.2015.10.1.22>
- [12] Saqqur, M., Molina, C.A., Salam, A., *et al.* (2007) Clinical Deterioration after Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment: A Multicenter Transcranial Doppler Study. *Stroke*, **38**, 69-74. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251800.01964.f6>
- [13] Gong, J., Shang, J., Yu, H., Wan, Q., Su, D., Sun, Z. and Liu, G. (2020) Tirofiban for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **76**, 475-481. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02817-8>
- [14] 赵明明, 富奇志. 替罗非班联合抗血小板药物治疗短暂性脑缺血发作的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(8): 31-32.
- [15] Liu, J., Shi, Q., Sun, Y., He, J., Yang, B., Zhang, C. and Guo, R. (2019) Efficacy of Tirofiban Administered at Different Time Points after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, 1126-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.044>
- [16] Wu, C., Sun, C., Wang, L., Lian, Y., Xie, N., Huang, S., Zhao, W., Ren, M., Wu, D., Ding, J., Song, H., Wang, Y., Ma, Q. and Ji, X. (2019) Low-Dose Tirofiban Treatment Improves Neurological Deterioration Outcome after Intravenous Thrombolysis. *Stroke*, **50**, 3481-3487. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026240>
- [17] Liu, B., Zhang, H., Wang, R., Qu, H., Sun, Y., Zhang, W. and Zhang, S. (2020) Early Administration of Tirofiban after Urokinase-Mediated Intravenous Thrombolysis Reduces Early Neurological Deterioration in Patients with Branch Atheromatous Disease. *Journal of International Medical Research*, **48**, 300060520926298. <https://doi.org/10.1177/0300060520926298>
- [18] 周星辰, 束汉生, 王大巍, 张辉, 王昊, 杨光, 闵敬亮. 替罗非班在超时间窗非大血管闭塞性缺血性卒中中的应用价值[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(8): 740-745.
- [19] Fu, Z., Xu, C., Liu, X., Wang, Z. and Gao, L. (2020) Safety and Efficacy of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Endovascular Treatment: A Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*, **49**, 442-450. <https://doi.org/10.1159/000509054>
- [20] Yang, J., Wu, Y., Gao, X., Bivard, A., Levi, C.R., Parsons, M.W., Lin, L. and INSPIRE Study Group (2020) Intraarterial versus Intravenous Tirofiban as an Adjunct to Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **51**, 2925-2933. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029994>
- [21] Zhang, S., Hao, Y., Tian, X., Zi, W., Wang, H., Yang, D., Zhang, M., Zhang, X., Bai, Y., Li, Z., Sun, B., Li, S., Fan, X., Liu, X. and Xu, G. (2019) Safety of Intra-Arterial Tirofiban Administration in Ischemic Stroke Patients after Unsuccessful Mechanical Thrombectomy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **30**, 141-147.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.08.021>
- [22] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 830-837.
- [23] 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗专家共识组. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 371-375.

- 
- [24] 王育斌, 刘佩军. 替罗非班在颅内动脉狭窄支架置入术中的应用[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2012, 26(5): 388-391.
- [25] Zahn, R., Ischinger, T., Hochadel, M., *et al.* (2007) Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists during Carotid Artery Stenting: Results from the Carotid Artery Stenting (CAS) Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Clinical Research in Cardiology*, **96**, 730-737. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0551-7>
- [26] Van Dellen, D., Tiivas, C.A., Jarvi, K., *et al.* (2008) Transcranial Doppler Ultrasonography-Directed Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonist Therapy to Control Transient Cerebral Microemboli before and after Carotid Endarterectomy. *British Journal of Surgery*, **95**, 709-713. <https://doi.org/10.1002/bjs.6204>
- [27] Wholey, M.H., Wholey, M.H., Eles, G., *et al.* (2003) Evaluation of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Carotid Angioplasty and Stenting. *Journal of Endovascular Therapy*, **10**, 33-41. <https://doi.org/10.1177/152660280301000108>
- [28] Huo, X., Wang, A., Mo, D., Gao, F., Ma, N., Wang, Y., Wang, Y. and Miao, Z. (2021) Safety and Efficacy of Tirofiban for Acute Ischemic Stroke Patients with Large Artery Atherosclerosis Stroke Etiology Undergoing Endovascular Therapy. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 630301. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.630301>
- [29] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 709-726.
- [30] 中国卒中学会, 中国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. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706-729.