

## ·病例报告·

替罗非班治疗急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓后  
早期神经功能恶化 2 例郑剑华\*<sup>✉</sup> 崔燕玲\* 胡函文\* 曹莹\* 戴建武\*

【摘要】急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者经阿替普酶(recombinant tissue-plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓后发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END),严重影响患者的预后甚至引起死亡,但尚无有效治疗措施。本文报道 2 例发病 4.5 h 内、表现为右侧肢体乏力,头颅 CT 排除脑出血,诊断为 AIS。患者经 rt-PA 静脉溶栓后 24 h 内发生 END,复查头部 CT 未见脑出血,予替罗非班持续泵入 48 h、分别与口服抗血小板聚集药物重叠 4 h、6 h 后,停用替罗非班,患者无再出现神经功能恶化。出院后 3 个月随访,患者无复发,改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分分别为 1 分、3 分。本文通过分享两例病例诊疗过程,为类似病例的临床诊治提供参考。

【关键词】急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓 替罗非班 阿司匹林 氯吡格雷

【中图分类号】R743

【文献标识码】A

**Tirofiban treatment in two cases of acute ischemic stroke with early neurological deterioration after intravenous thrombolysis with rt-PA.** ZHENG Jianhua, CUI Yanling, HU Hanwen, CAO Ying, DAI Jianwu. Department of Neurology, Guangzhou Twelfth People's Hospital, No.1 Tianqiang Road, Huangpu Dadao Xi, Guangzhou 510620, China. Tel: 020-38661781.

【Abstract】 Early neurological deterioration (END) occurs in patients with acute cerebral infarction after recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis, which seriously affects the prognosis of patients and even causes death. However, there is no effective treatment. This report describes two patients with acute ischemic stroke presenting with right-sided limb weakness within 4.5 hours of onset. Brain CT ruled out cerebral hemorrhage and both patients were diagnosed with acute ischemic stroke. END occurred within 24 hours after intravenous thrombolysis with rt-PA. Reexamine Brain CT showed no evidence of cerebral hemorrhage. The patients were treated with continuous tirofiban infusion for 48 hours, overlapping with oral antiplatelet therapy for 4 hours and 6 hours, respectively. After discontinuation of tirofiban, no further neurological deterioration was observed. At the 3-month follow-up, there was no recurrence, and the modified Rankin scale (mRS) scores were 1 and 3, respectively. This study delineates the diagnostic and therapeutic trajectories of two paradigmatic cases to inform clinical decision-making for analogous presentations, thereby contributing to evidence-based management strategies.

【Keywords】 Acute ischemic stroke rt-PA Intravenous thrombolysis Tirofiban Aspirin Clopidogrel

尽管多数急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者经阿替普酶(recombinant tissue-plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗后神经功能缺损症状有所缓解<sup>[1-2]</sup>,但仍有部分患者发生早期神经功能恶化(early neurological de-

terioration, END)<sup>[3-4]</sup>,有较高致残率和死亡率<sup>[3, 5-6]</sup>,临床上针对这类患者缺乏有效的治疗方法。本文分享 2 例替罗非班治疗 rt-PA 静脉溶栓后 24 h 内发生 END 的诊疗经验。

## 1 临床资料

病例 1,女,57 岁,体质量 67.5 kg,因“右侧肢体乏力、言语含糊不清 125 min”就诊。患者 2022 年 9 月 20 日 11:30 出现右侧肢体乏力伴言语含糊。高血压病 10 年,服用硝苯地

平控释片(30 mg, 每天1次);2型糖尿病6年,未予治疗,未规律监测血压血糖。入院查体:血压138 mmHg/81 mmHg,心肺腹查体未见明显异常。神经系统查体:神清,言语含糊;双侧瞳孔等大,直径2.5 mm,对光反射灵敏,双眼眼动充分,右侧鼻唇沟变浅,示齿口角向左侧歪斜,伸舌偏右,右上肢肌力3级,右下肢肌力4级,左侧肌力正常,四肢肌张力正常。双侧感觉正常。双侧腱反射正常,右侧 Babinski 征阳性。脑膜刺激征阴性。美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分5分(面瘫1分,右上肢3分,构音障碍1分)。13:35到达急诊,测血糖11.9 mmol/L,头颅CT未见明确急性脑梗死病灶(图1A),脑血管成像未见大血管狭窄或闭塞(图1C),诊断AIS,符合静脉溶栓适应证。经同意后于13:56启动rt-PA静脉溶栓(总剂量60 mg,其中6 mg 1 min内静注,54 mg静脉滴注维持1 h),溶栓后15~60 min NIHSS评分均为5分,120 min NIHSS 0分。21:39再次出现右上肢乏力、言语含糊,查体右上肢肌力2级,NIHSS评分5分(面瘫1分,右上肢3分,构音障碍1分)。复查头颅CT较前无明显变化(图1B),考虑发生END,予替罗非班 $0.07 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入。9月21日 NIHSS评分4分(面瘫2分,上肢运动2分);9月22日 NIHSS评分3分(面瘫2分,上肢运动1分)。替罗非班静脉持续泵入48 h,与“阿司匹林(100 mg,每日1次)+硫酸氢氯吡格雷(75 mg,每日1次)”重叠4 h后,停用替罗非班,病情稳定。荧光原位杂交测序检测:患者对阿司匹林抗血小板应答较差,发生缺血事件风险较高;患者为氯吡格雷慢代谢型,使用氯吡格雷无法达到目标药效。改为“替格瑞洛(90 mg,每天2次)”。出院时查体:右侧鼻唇沟浅,四肢肌力正常,NIHSS评分1分(面瘫1分),mRS评分1分。出院后3个月随访,无复发,生活完全自理,mRS评分1分。

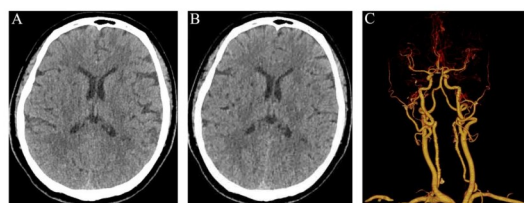


Fig.1 Head CT and cerebrovascular imaging of case 1

图1 病例1头颅CT及脑血管成像 A,发病当天头CT未见急性脑梗死病灶。B,阿替普酶静脉溶栓后8 h余发生早期神经功能恶化,复查头CT较前无明显改变。C,脑血管成像未见颅内大血管病变。

病例2,女,65岁,体质量40 kg,因“右侧肢体乏力伴麻木感52 min”就诊。患者2023年6月3日12:30如厕后突发右侧肢体乏力、麻木,有“2型糖尿病”病史,未予治疗。入院

时查体:血压131 mmHg/72 mmHg,心肺腹查体未见明显异常。神经系统查体:神清,双侧瞳孔等大,直径2.5 mm,对光反射灵敏,双眼动充分,右侧鼻唇沟变浅,伸舌居中,右侧肢体肌力2级,左侧肌力正常,四肢肌张力正常,右侧偏身痛温觉减退;四肢腱反射正常,右侧 Babinski 征阳性。脑膜刺激征阴性。NIHSS评分8分(面瘫1分,感觉1分,肢体运动:右上肢3分,右下肢3分)。13:22到达急诊,测血糖15.29 mmol/L,头CT检查未见出血病灶(图2A),脑血管成像示左侧大脑中动脉M2段中度狭窄。诊断AIS,符合静脉溶栓适应证;脑血管成像未见颅内大血管重度狭窄或闭塞(图2C),无介入治疗指征。经同意后于13:37启动rt-PA静脉溶栓(总剂量36 mg,其中3.6 mg 1 min内静注,32.4 mg静脉滴注维持1 h)。溶栓后15~60 min NIHSS评分均为8分,120 min NIHSS 2分(面瘫1分,感觉1分)。6月4日8:26再次出现右侧肢体无力,NIHSS评分9分(面瘫1分,感觉1分,肢体运动:右上肢4分,右下肢3分),复查头CT提示左侧基底节急性脑梗塞(图2B)。考虑发生END,予替罗非班 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续静脉泵入。6月5日 NIHSS评分7分(面瘫1分,感觉1分,肢体运动:右上肢3分,右下肢2分)。替罗非班静脉持续泵入48 h,与阿司匹林(100 mg,每天1次)重叠6 h后,停用替罗非班,病情稳定。出院时查体:右上肢肌力2级,右下肢肌力3级,NIHSS评分7分(面瘫1分,感觉1分,肢体运动:右上肢3分,右下肢2分),mRS评分4分。出院后3个月随访,无复发,mRS评分3分。

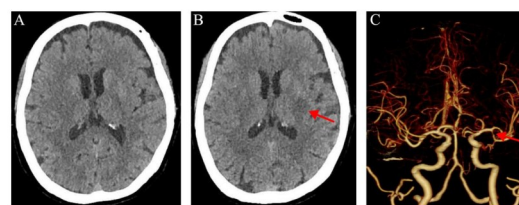


Fig.2 Head CT and cerebrovascular imaging of case 2

图2 病例2头颅CT及脑血管成像 A,发病当天头CT未见急性脑梗死病灶。B,阿替普酶静脉溶栓后17 h余发生早期神经功能恶化,复查头CT见左侧基底节区急性脑梗塞(如箭头所示)。C,脑血管成像提示左侧大脑中动脉M2段中度狭窄(如箭头所示)。

## 2 讨论

END与脑卒中后3个月的死亡率密切相关<sup>[3, 5-6]</sup>,早期准确识别END并及时有效治疗,对改善患者的预后、降低死亡率具有重要意义。目前研究多将END定义为溶栓后24 h内 NIHSS评分增加 $\geq 4$ 分<sup>[3, 7-9]</sup>。本文中2例患者均在rt-PA静脉溶栓后24 h内发生END,NIHSS评分增加 $>4$ 分,与目前的

研究一致。

END发病机制尚不完全明确,可能与缺血进展<sup>[10]</sup>、颅内出血、脑水肿<sup>[5]</sup>等因素有关。本文2例患者在END后复查头CT,均未见颅内出血或脑水肿等病变,其中病例2 CT结果较前出现梗死灶改变,考虑责任血管发生狭窄加重或闭塞,脑组织缺血进展引起END可能性大。对于缺血进展引起的END,有研究<sup>[11]</sup>建议通过溶栓后早期应用抗栓药物,降低END发生率。一项多中心研究认为AIS患者rt-PA静脉溶栓后90 min内加用阿司匹林并不能改善3个月的预后<sup>[12]</sup>,但会增加颅内出血风险<sup>[13]</sup>,也没有证据<sup>[14]</sup>表明溶栓后90 min内使用阿司匹林具有早期抗血栓作用。但在本文中患者发生END后予替罗非班治疗,神经功能缺损症状得以控制,且未出现颅内出血等不良反应。AIS患者在rt-PA静脉溶栓后早期使用替罗非班,是否有预防END的效果?这可能是未来的研究思路。

目前临床常用的抗血小板聚集药物中,氯吡格雷等P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂和阿司匹林的作用机制并未完全覆盖所有导致血小板聚集的信号通路,这可能是AIS患者抗血小板聚集治疗效果不佳的原因之一。血小板聚集、血栓形成的最终共同通路是血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a受体,GP II b/III a受体拮抗剂(GP II b/III a inhibitor, GPI)(如替罗非班)通过竞争性占据GP II b/III a受体的结合位点,使后者不能与黏附蛋白相结合,从而达到快速特异抗血小板聚集的目的<sup>[15]</sup>。小剂量rt-PA(0.6 mg/kg)联合替罗非班[以0.4 μg/(kg·min)维持30 min,再以0.1 μg/(kg·min)维持24 h]治疗非心源性AIS不增加脑出血风险和死亡率,且与神经功能改善相关<sup>[16]</sup>。对发病时间处于溶栓时间窗内的AIS患者,使用替罗非班作为静脉溶栓的辅助治疗是合理的<sup>[15]</sup>。本文2例发生END后,根据NIHSS评分高低,分别予替罗非班0.07 μg/(kg·min)、0.15 μg/(kg·min)静脉持续泵入48 h(无使用负荷剂量推注),与“阿司匹林(100 mg,每日1次)+氯吡格雷(75 mg,每日1次)”重叠4 h、“阿司匹林(100 mg,每日1次)”重叠6 h后,停用替罗非班,END无再加重,出院后3个月随访无复发。目前缺乏替罗非班治疗rt-PA静脉溶栓后24 h内END相关指南,需进一步临床研究探讨。此外,病例1荧光原位杂交测序检测结果表明患者对阿司匹林或氯吡格雷效果不佳,再次发生缺血事件风险较高,建议AIS患者完善用药相关基因检测,指导溶栓后用药方案。

综上,替罗非班可能是治疗rt-PA静脉溶栓后24 h内因缺血进展发生END患者的有效措施,但存在出血风险,最佳应用时机、使用剂量和使用方法用法也未明确,未来仍需大

量临床试验评估替罗非班治疗END。

## 参 考 文 献

- [1] 曾进胜, 于生元, 谢鹏. 重视急性脑梗死后缺血半暗带的临床评估和治疗[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021,47(6):321-323.
- [2] 中国医师协会神经内科医师分会脑血管病学组. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021,47(6):324-335.
- [3] YU W M, ABDUL-RAHIM A H, CAMERON A C, et al. The Incidence and Associated Factors of Early Neurological Deterioration After Thrombolysis: Results From SITS Registry[J]. Stroke, 2020, 51(9): 2705-2714.
- [4] CHE F, WANG A, JU Y, et al. Early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis with alteplase predicts poor 3-month functional prognosis - data from the Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China)[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 212.
- [5] SENERS P, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94.
- [6] MITSIAS P D. Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Still No End in Sight in the Quest for Understanding END[J]. Stroke, 2020, 51(9): 2615-2617.
- [7] JIN H, BI R, ZHOU Y, et al. CNS-LAND score: predicting early neurological deterioration after intravenous thrombolysis based on systemic responses and injury[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1266526.
- [8] SENERS P, BEN H W, LAPERGUE B, et al. Prediction of Early Neurological Deterioration in Individuals With Minor Stroke and Large Vessel Occlusion Intended for Intravenous Thrombolysis Alone[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(3): 321-328.
- [9] SHAH K, CLARK A, DESAI S M, et al. Causes, Predictors, and Timing of Early Neurological Deterioration and Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Administration of IV tPA[J]. Neurocrit Care, 2022, 36(1): 123-129.
- [10] 王鑫丽, 王刚, 王彬, 等. 单侧丘脑-中脑结合部梗死致垂直一个半综合征1例[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2022, 48(8): 486-488.
- [11] SENERS P, HURFORD R, TISSERAND M, et al. Is Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis Associated With Thrombus Extension?[J]. Stroke,

- 2017, 48(2): 348–352.
- [12] ZINKSTOK S M, ROOS Y B. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9843): 731–737.
- [13] 王闯, 于正涛, 陈伟明. 脑梗死静脉溶栓后颅内出血风险列线图预测模型建立[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(8): 449–453.
- [14] ZINKSTOK S M, BEENEN L F, MAJOIE C B, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080–3082.
- [15] 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. 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]. 中国卒中杂志, 2019, (10): 1034–1044.
- [16] LIANG Z, ZHANG J, HUANG S, et al. Safety and efficacy of low-dose rt-PA with tirofiban to treat acute non-cardiogenic stroke: a single-center randomized controlled study[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 280.
- (收稿日期: 2024-06-27 录用日期: 2025-04-27)  
(责任编辑: 甘章平)

## ·病例报告·

## 椎动脉起始部腔内血栓 1 例

丁杨\* 陈艺婕\* 郑续<sup>△</sup> 陈毅刚<sup>△</sup> 张锦华<sup>△✉</sup>

【摘要】椎动脉起始部腔内血栓(intraluminal thrombus, ILT)临床少见,因症状不典型易漏诊,但其动脉-动脉栓塞风险可致严重后循环缺血。本文报道 1 例漏诊 ILT 病例,旨在提升临床识别能力。患者,男,49 岁,2023 年 6 月 25 日因“突发头晕伴恶心 12 h”急诊就诊,头颅 CT 提示后循环缺血,予阿司匹林 0.2 g/d、阿托伐他汀 20 mg/d 口服后离院。次日门诊头颅 MRI 示右侧小脑半球新近梗死灶。28 日再发头晕,伴行走不稳、右侧偏身麻木,持续不好转,于 29 日入院。颈部 CTA 示右椎动脉开口重度狭窄、远端管腔内充盈缺损合并 Donut 征,确诊 ILT。调整药物治疗方案为阿司匹林 100 mg/d 联合氯吡格雷 75 mg/d,共 15 周。门诊颈部血管高分辨 MRI 示右椎动脉 V1~V2 段闭塞。11 月 2 日在局麻下行血管内治疗,术后 90 d 及 6 个月随访,无脑缺血事件复发, mRS 评分 0 分。本例患者提示,对后循环缺血患者,若初诊影像未明确责任病灶,需警惕 ILT 可能;药物治疗联合早期(5~7 d) CTA 动态评估可有效逆转血栓进展,改善预后。

【关键词】椎动脉 腔内血栓 抗血小板 椎动脉开口狭窄 椎动脉开口支架植入术 血管内治疗

【中图分类号】R651

【文献标识码】A

**A case report of intraluminal thrombus in proximal vertebral artery.** DING Yang, CHEN Yijie, ZHENG Xu, CHEN Yigang, ZHANG Jinhua. Nursing department, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310018, China; Neurology department, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310018, China. Tel: 0571-87887812.

【Abstract】 Intraluminal thrombus (ILT) at the vertebral artery origin is rare and often missed due to atypical symptoms. However, it poses a high risk of artery-to-artery embolism and severe posterior circulation ischemia. This article reports a case of missed diagnosis of ILT to improve the diagnostic ability. The patient, a 49-year-old male was admitted to emergency department with sudden dizziness accompanied by nausea for 12 hours. Head CT suggested posterior circulation ischemia. Patient was given aspirin 0.2 g/d and atorvastatin 20 mg/d orally and discharged from the

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2025.04.007

\* 浙江大学医学院附属邵逸夫医院护理部(杭州 310018)

<sup>△</sup> 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科

✉ 通信作者(E-mail: zhangjinhua@zju.edu.cn)