

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

冯学问^{1,2}, 陈智才¹, 钟根龙¹, 楼敏¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 杭州 310009

2. 温岭市第一人民医院神经内科, 浙江 温岭 317500

[摘要] **目的:**探讨急性缺血性卒中患者血管内治疗后使用替罗非班的安全性及预后分析。**方法:**回顾性分析2013年10月至2017年4月在浙江大学医学院附属第二医院接受静脉溶栓桥接动脉取栓或直接动脉取栓的急性缺血性卒中患者115例的临床资料。根据患者术后24 h内是否使用替罗非班治疗分为替罗非班组(30例)和对照组(85例)。参照欧洲协作性急性卒中研究(ECASS) II标准评估24 h内的出血转化,治疗后3个月时改良Rankin量表(mRS)超过2分定义为预后不优。采用二元logistic回归分析治疗后使用替罗非班是否独立影响患者出血转化和3个月临床预后。**结果:**二元logistic回归分析提示,替罗非班治疗不增加出血转化的风险($OR=0.437, 95\% CI:0.168 \sim 1.132, P>0.05$);患者基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分($OR=1.136, 95\% CI:1.014 \sim 1.273, P<0.05$)、血管再通($OR=0.060, 95\% CI:0.010 \sim 0.365, P<0.01$)、高血压($OR=4.233, 95\% CI:1.320 \sim 13.570, P<0.05$)和起病至治疗时间($OR=1.006, 95\% CI:1.001 \sim 1.011, P<0.05$)与临床预后不优独立相关,而替罗非班治疗与临床预后不优无独立相关性($OR=1.923, 95\% CI:0.536 \sim 6.568, P>0.05$)。**结论:**急性缺血性卒中患者血管内治疗后使用替罗非班不会增加出血转化的风险。



[关键词] 动脉闭塞性疾病/药物治疗;脑缺血/治疗;血栓溶解疗法;酪氨酸/类似物和衍生物;血小板膜糖蛋白类/拮抗剂和抑制剂;出血/预防和控制;预后

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A

Safety of tirofiban in patients with acute cerebral infarct receiving endovascular therapy

FENG Xuewen^{1,2}, CHEN Zhicai¹, ZHONG Genlong¹, LOU Min¹ (1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Neurology, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, China)

收稿日期:2017-03-17 接受日期:2017-06-20

基金项目:国家自然科学基金(81471170,81622017)

第一作者:冯学问(1978—),男,硕士研究生,副主任医师,主要从事神经病学研究;E-mail: wlyyfxw@163.com; http://orcid.org/0000-0001-7281-2970

通讯作者:楼敏(1976—),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事神经病学研究;E-mail: lm99@zju.edu.cn; http://orcid.org/0000-0002-6627-064X

Corresponding author: LOU Min, E-mail: lm99@zju.edu.cn, <http://orcid.org/0000-0002-6627-064X>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the effect of tirofiban on hemorrhagic transformation and neurological outcome in patients with acute cerebral infarct treated with endovascular therapy. **Methods:** One hundred and fifteen patients with acute cerebral infarct who received endovascular stent mechanical thrombectomy in the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine during October 2013 and April 2017 were included in the study. Among 115 patients, 30 received tirofiban treatment. Hemorrhagic transformation and neurological outcomes were assessed using the ECASS II criteria and modified Rankin scale (mRS), respectively. Unfavorable outcome was defined as mRS > 2. Binary logistic regression model was used to analyze the independent predictors of hemorrhagic transformation and neurological outcome. **Results:** Binary logistic regression analysis showed that tirofiban treatment did not increase the risk of hemorrhagic transformation ($OR = 0.437$, 95% CI : $0.168 - 1.132$, $P > 0.05$); baseline NIHSS ($OR = 1.136$, 95% CI : $1.014 - 1.273$, $P < 0.05$), recanalization ($OR = 0.060$, 95% CI : $0.010 - 0.365$, $P < 0.01$), hypertension ($OR = 4.233$, 95% CI : $1.320 - 13.570$, $P < 0.05$) and onset to treatment time ($OR = 1.006$, 95% CI : $1.001 - 1.011$, $P < 0.05$) were independently associated with unfavorable outcome, while such association was not observed in tirofiban treatment ($OR = 1.923$, 95% CI : $0.536 - 6.568$, $P > 0.05$). **Conclusion:** Tirofiban appears to be safe for patients with acute cerebral infarct receiving endovascular therapy.

[**Key words**] Arterial occlusive diseases/drug therapy; Brain ischemia/therapy; Thrombolytic therapy; Tyrosine/analogs & derivatives; Platelet membrane glycoproteins/antagonists & inhibitors; Hemorrhage/prevention & control; Prognosis

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017, 46(4): 397-404.]

急性缺血性卒中是临床上致死率和致残率高、预后差的疾病之一。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[1] (简称“指南”)推荐 4.5 h 内静脉溶栓,但对于大血管闭塞的患者,其再通率有限。静脉溶栓桥接动脉取栓作为一种治疗急性缺血性卒中的新方法,可以提高闭塞血管的再通率^[2-3],但取栓后往往存在血管内皮损伤,尤其对于开通不完全或者留置支架的患者,可能需要使用抗栓药物,如糖蛋白-Ⅱb/Ⅲa 抑制剂替罗非班等来避免再通血管发生再闭塞^[4]。然而,该观点目前建立于治疗心肌缺血和心肌梗死的基础研究上,缺乏足够的临床研究支持。也有学者担心糖蛋白-Ⅱb/Ⅲa 抑制剂应用在急性缺血性卒中患者行机械取栓后会增加患者出血的风险^[5-8],尤其是目前尚缺少其在静脉溶栓桥接动脉取栓患者中应用的安全性评估。基于此,本研究回顾性分析

一组急性缺血性卒中患者静脉溶栓桥接动脉取栓时使用替罗非班的临床资料,观察患者发生出血转化及临床预后,为急性缺血性卒中血管内治疗的临床决策提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 10 月至 2017 年 4 月浙江大学医学院附属第二医院神经内科收治的急性缺血性卒中接受急诊再灌注治疗(包括静脉溶栓桥接动脉取栓和直接动脉取栓)的患者 115 例。患者平均年龄(67 ± 13)岁,其中男性 70 例,女性 45 例,起病至治疗时间为(365 ± 146)min。115 例患者中,静脉溶栓桥接动脉取栓 92 例,直接动脉取栓 23 例;预后良好 39 例(33.9%),预后不良 76 例(66.1%),3 个月内死亡 18 例(15.6%)。

所有患者具备完整的资料,包括年龄、性别、吸烟史、血压、血糖、既往史(如冠心病、心房颤动、高血压病、糖尿病、卒中史等)、溶栓前使用抗栓药物史[规律服用阿司匹林和(或)华法林药物,且再灌注治疗前一周以内未停药]^[9]、起病至治疗时间、治疗前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血管再通、出血转化以及治疗后3个月改良Rankin量表(mRS)评分等^[10]。溶栓治疗适宜人群均未设置年龄上限,其他适应证和禁忌证参考《指南》^[11]。本研究经浙江大学医学院附属第二医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 分组情况

若治疗中存在支架放置、球囊扩张、大血管狭窄、血管夹层等再闭塞风险高等情况,则治疗开始予替罗非班。负荷量按3 min内导管内静脉推注10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,之后改为0.12 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持剂量,严重肾功能不全的患者负荷剂量和维持剂量均减半,维持24 h(20 h复查未出血,则予阿司匹林300 mg和硫酸氢氯吡格雷片300 mg,与替罗非班桥接4 h)。如无特殊情况,则24 h复查头颅CT或MR后给予口服抗血小板凝聚药物。按照患者是否使用替罗非班分为两组,即替罗非班组(30例)和对照组(85例)。

1.3 药物、仪器和试剂

重组组织型纤溶酶原激活剂(商品名爱通立)由德国勃林格英格翰公司生产,为规格50 mg/支和20 mg/支的干粉制剂;替罗非班购自远大医药(中国)有限公司(每支100 mL,包含盐酸替罗非班5 mg和氯化钠0.9 g);阿司匹林为德国拜耳公司产品,100 mg/片;硫酸氢氯吡格雷片(商品名波立维)为法国赛诺菲公司产品,75 mg/片。SolitaireTM FR血流重建装置由美国美敦力公司生产;64排螺旋CT扫描仪(型号:SOMATOM Definition Flash)为德国西门子公司产品。CT灌注增强对比剂为上海博莱科信谊药业有限公司产品。

1.4 静脉溶栓和动脉取栓方法

溶栓剂量按照《指南》^[11]要求的0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,10%剂量先予静脉推注,其余90%持续静脉微泵60 min。

动脉取栓^[3]:通过全脑血管造影检查,如果造影中发现责任动脉未再通,将微导丝、微导管通过指引导管过血栓远端,反复输送SolitaireTM FR

血流重建装置至血栓远端打开、收回至体外,将血栓整块或分块取出,整个过程反复行血管造影确认动脉闭塞情况,直至闭塞血管开通为止,但一般不超过五次。治疗过程中密切监测患者的生命体征、瞳孔、意识、语言、四肢活动等情况,如有出血,则立即停止操作。术后注意护理,密切观察,避免手术相关并发症发生,治疗后24 h抗栓治疗同静脉溶栓患者。入组病例收入卒中单元,病情危重者入住重症监护病房,所有患者病情稳定后开展康复功能训练。

1.5 出血转化评价

溶栓后24 h常规复查CT或MRI,出血转化评估参照欧洲协作性急性卒中研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)II标准分为两类^[11]:①出血性脑梗死:梗死灶边缘少量渗血或梗死范围内片状出血灶,但无占位效应;②脑实质血肿:有血肿伴明显占位效应。症状性出血定义为24 h内存在神经系统功能恶化(NIHSS增加4分或以上)的颅内出血,且出血与症状恶化存在相关性。

1.6 CT灌注检查及影像学处理

CT扫描检查序列包括CT扫描、全脑容积灌注CT扫描(volumetric perfusion CT)。以6 mL/s的速度经肘静脉注射60 mL对比剂(碘帕醇注射液),后续以6 mL/s的速度推注20 mL等渗氯化钠溶液。扫描参数:z轴100 mm,80 kV,120 mAs,延迟4 s开始,扫描总时间为67.98 s,共采集26个时间点,层厚1.5 mm,准直32 mm $\times$ 1.2 mm。影像处理采用容积重建技术和最大密度投影重建动态CT血管造影。重建图像包括轴位、冠状位和矢状位三相图,投影厚度为15 mm,时间包括整个动脉期和静脉期。基线低灌注体积和梗死体积由MISar软件(Apollo医学影像技术,澳大利亚)重建灌注图像所得,应用校正动脉延迟、分散效应的单值去卷积算法自动计算,生成脑血流图,选择不校正延迟的奇异值分解(SVD)算法,得到脑血流达峰时间图。用阈值过滤法显示脑血流达峰时间超过6 s区域定义为低灌注区,脑血流图上病灶侧较正常侧减少30%及以上的体积作为核心梗死体积^[12]。

1.7 术后血管再通评定

责任血管术后再通评定主要通过对比患者机械取栓前后的脑血管造影影像,采用前向血流评定脑梗死溶栓(TICI)血流分级,该分级可用脑血

管造影方法评价脑动脉急性闭塞和(或)再灌注,分为0级(无灌注):血管闭塞远端无前向血流;1级(渗透而无灌注):造影剂部分通过闭塞部位,但不能充盈远端血管;2级(部分灌注):造影剂可完全充盈脑动脉远端,但造影剂充盈及清除的速度较正常脑动脉延缓;2a级:闭塞远端血管仅部分充盈(2/3以下);2b级:闭塞远端血能完全充盈,但灌注速度小于正常;3级(完全灌注):造影剂完全、迅速充盈远端血管并迅速清除。TICI 0级、1级、2a级表明动脉未再通;TICI 2b级和3级表明动脉再通。

1.8 随访和结局事件

结局事件定义为急性缺血性卒中患者治疗后3个月预后优或不优。mRS不超过2分定义为预后优,mRS超过2分为预后不优。

1.9 统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。利用Shapiro-Wilk检验数据的正态性,符合正态分布的计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组

间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布则用中位数(四分数区间)[$M(Q_1 \sim Q_3)$]表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney U 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行卡方或Fisher's精确法检验。将单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量作为自变量纳入二元logistic回归分析模型,分析出血转化和预后的独立预测因素,以优势比(odds ratio, OR)及其95% CI表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 替罗非班治疗对患者发生出血转化的影响

单因素分析发现,基线血小板计数和基线NIHSS评分在是否发生出血转化患者间差异具有统计学意义,而治疗后使用替罗非班则在两组间差异无统计学意义,见表1。二元logistic回归分析进一步证实,替罗非班治疗不会增加患者出血转化的风险($OR = 0.437, 95\% CI: 0.168 \sim 1.132, P > 0.05$),见表2。

表1 急性缺血性卒中患者治疗后发生出血转化的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of risk factors for hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarct after treatment
[$M(Q_1 \sim Q_3)$ 或 $n(\%)$ 或 $(\bar{x} \pm s)$]

相关因素	发生出血转化组($n = 69$)	未发生出血转化组($n = 46$)	检验值	P 值
年龄(岁)	67.0(59.5~76.0)	70.0(58.0~78.0)	-0.825	>0.10
男性	46(66.7)	24(52.2)	2.434	>0.10
高血压	48(69.6)	26(56.5)	2.047	>0.10
糖尿病	14(20.3)	7(15.2)	0.476	>0.10
心房颤动	33(47.8)	24(52.2)	0.209	>0.10
卒中史	14(20.3)	8(17.4)	0.150	>0.10
冠心病*	8(11.6)	4(8.7)	—	>0.10
吸烟	19(27.5)	11(23.9)	0.188	>0.10
既往阿司匹林应用史	8(11.6)	8(17.4)	0.774	>0.10
既往华法林应用史	6(8.7)	7(15.2)	1.171	>0.10
基线收缩压(mmHg)	151±20	149±19	0.554	>0.10
基线舒张压(mmHg)	82±11	79±13	1.221	>0.10
基线血糖(mmol/L)	6.89(6.40~8.30)	6.79(5.85~8.28)	-0.363	>0.10
基线国际标准化比值	1.02(0.98~1.07)	1.01(0.97~1.10)	-0.240	>0.10
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	176(144,220)	206(155~250)	-2.072	<0.05
基线凝血酶原时间(s)	13.2(12.9~13.8)	13.3(12.8~14.3)	-0.177	>0.10
基线活化部分凝血活酶时间(s)	34.5(31.1~37.3)	33.5(31.5~35.5)	-0.508	>0.10
基线梗死体积(mL)	46.2(23.9,84.8)	37.8(17.7~61.5)	-1.330	>0.10
基线低灌注体积(mL)	119.5(88.8~163.0)	101.8(66.6~164.9)	-1.045	>0.10
基线NIHSS评分	16(12~19)	13(10~18)	-2.060	<0.05
起病至治疗时间(min)	329±122	298±132	1.291	>0.10
血管再通	47(68.1)	38(82.6)	3.007	<0.10
使用替罗非班治疗	15(21.7)	15(32.6)	1.691	>0.10

“—”无相关数据; * Fisher 精确检验. NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表. 1 mmHg = 0.133 kPa.

2.2 替罗非班治疗对患者治疗后 3 个月预后的影响

随访 3 个月,39 例患者的 mRS 评分为 0~2 分。预后优和预后不优患者在基线 NIHSS 评分、梗死体积、低灌注体积、发生出血转化等方面差异均有统计学意义,而在使用替罗非班治疗的比例差异无统计学意义,见表 3。二元 logistic 回归分析进一步证实,使用替罗非班治疗对患者治疗后

3 个月的预后没有显著影响,见表 4。

3 讨论

急性大血管闭塞患者进行静脉溶栓桥接动脉取栓具有高再通率的优点^[2,13],但存在局限性,如机械性损伤血管内皮、重组组织型纤溶酶原激活剂对血管内皮细胞的毒性作用,以及开通的血管再闭塞等。急性缺血性卒中患者静脉溶栓后血管

表 2 急性缺血性卒中患者血管内治疗后发生出血转化的二元 logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of risk factors for hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarct after treatment

自变量	β 值	SE	OR 值(95% CI)	P 值
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	-0.007	0.003	0.993(0.987~1.000)	<0.05
基线 NIHSS 评分	0.049	0.030	1.050(0.990~1.114)	>0.05
起病至治疗时间(min)*	0.003	0.002	1.003(1.000~1.007)	>0.05
血管再通	0.458	0.479	1.581(0.618~4.041)	>0.05
使用替罗非班治疗	-0.829	0.486	0.437(0.168~1.132)	>0.05

* 文献报道起病至治疗时间与患者出血转化关系密切^[2],遂作为自变量纳入回归分析。NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。

表 3 影响急性缺血性卒中患者治疗后 3 个月预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of risk factors for neurologic outcome 3 months after treatment in patients with acute cerebral infarct after treatment

[$M(Q_1 \sim Q_3)$ 或 $n(\%)$ 或 $(\bar{x} \pm s)$]				
相关因素	预后不优($n=76$)	预后优($n=39$)	检验值	P 值
年龄(岁)	70.0(60.3~78.0)	69.0(58.0~74.0)	-1.247	>0.10
男性	47(61.8)	22(56.4)	0.317	>0.10
高血压	55(72.4)	19(48.7)	6.284	<0.05
糖尿病	14(18.4)	7(17.9)	0.004	>0.10
心房颤动	39(51.3)	18(46.2)	0.275	>0.10
卒中史	17(22.4)	5(12.8)	1.519	>0.10
冠心病*	11(14.5)	1(2.6)	—	<0.10
吸烟	19(25.0)	11(28.2)	0.137	>0.10
基线血糖(mmol/L)	6.80(6.28~8.30)	6.95(6.02~8.14)	-0.248	>0.10
基线收缩压(mmHg)	152 $\pm$ 22	147 $\pm$ 15	1.162	>0.10
基线舒张压(mmHg)	80 $\pm$ 12	81 $\pm$ 10	-0.022	>0.10
使用替罗非班治疗	21(27.6)	9(23.1)	0.277	>0.10
既往阿司匹林应用史	11(14.5)	5(12.8)	0.059	>0.10
既往华法林应用史	8(10.5)	5(12.8)	0.135	>0.10
基线国际标准化比值	1.04(0.98,1.11)	0.99(0.96,1.06)	-1.864	<0.10
基线血小板计数($\times 10^9/L$)	182(145~224)	204(145~233)	-1.593	>0.10
基线梗死体积(mL)	44.8(23.8~85.9)	37.1(18.2~54.0)	-1.923	<0.10
基线低灌注体积(mL)	133.4(90.7~172.5)	94.2(51.1~130.9)	2.768	<0.01
基线凝血酶原时间(s)	13.4(12.9~14.3)	13.0(12.7~13.8)	-1.674	<0.10
基线活化部分凝血活酶时间(s)	34.3(31.3~36.9)	33.3(30.9~35.6)	0.962	>0.10
基线 NIHSS 评分	16(12~19)	11(9~17)	-3.554	<0.01
起病至治疗时间(min)	330 $\pm$ 132	290 $\pm$ 113	1.618	>0.10
发生出血转化	51(67.1)	18(46.2)	4.714	<0.05
血管再通	53(69.7)	32(82.1)	2.027	>0.10

“—”无相关数据; * Fisher 精确检验。NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。1 mmHg=0.133 kPa。

表 4 影响急性缺血性卒中患者治疗后 3 个月预后的二元 logistic 回归分析

Table 4 Binary logistic regression analysis for unfavorable outcome 3 months after treatment in patients with acute cerebral infarct after treatment

自变量	β 值	SE	OR 值(95% CI)	P 值
基线 NIHSS 评分	0.128	0.058	1.136(1.014 ~ 1.273)	<0.05
高血压史	1.443	0.594	4.233(1.320 ~ 13.570)	<0.05
冠心病史	2.052	1.287	7.780(0.624 ~ 97.965)	>0.05
基线国际标准化比值	1.625	0.858	5.011(0.601 ~ 15.124)	>0.05
基线梗死体积(mL)	0	0.014	1.000(0.973 ~ 1.026)	>0.05
基线低灌注体积(mL)	0.009	0.009	1.009(0.992 ~ 1.027)	>0.05
基线凝血酶原时间(s)	-0.207	0.576	0.813(0.263 ~ 2.515)	>0.05
起病至治疗时间(min)*	0.006	0.003	1.006(1.001 ~ 1.011)	<0.05
发生出血转化	0.673	0.577	1.959(0.633 ~ 6.066)	>0.05
血管再通*	-2.814	0.922	0.060(0.010 ~ 0.365)	<0.01
使用替罗非班治疗	0.654	0.627	1.923(0.563 ~ 6.568)	>0.05

* 文献报道起病至治疗时间、血管再通与患者预后密切相关^[1-2],遂作为自变量纳入回归分析. NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表.

再通的患者中 14% ~ 34% 可在短时间内发生再闭塞,且早期再闭塞与远期预后不良密切相关^[14]。因而《急性缺血性脑卒中血管内治疗术后监护与管理中国专家共识》^[4]建议,为减少再闭塞风险,术中至术后可静脉推注替罗非班。然而,由于研究证据不足,上述专家共识同时也指出,替罗非班在机械取栓术中应用的安全性有待进一步研究。

替罗非班是一种非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂,特异性高,其主要作用环节在于血小板聚集的最后共同通路,即通过精氨酸拟甘氨酸拟门冬氨酸序列占据血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa的交联位点,竞争性地抑制纤维蛋白原或血管假血友病相关因子介导的血小板聚集,从而阻止动脉血栓形成。既往研究发现,替罗非班并不增加急性缺血性卒中患者的颅内出血率^[5-6]。也有研究报道,急性缺血性卒中患者在阿替普酶静脉溶栓后给予替罗非班,不增加症状性颅内出血、系统性出血或病死率^[14]。而且与单用阿替普酶溶栓治疗比较,使用替罗非班的患者发生再闭塞的比例更低,出院时具有更低的 NIHSS 评分和 mRS 评分^[14]。

本文资料显示,急性缺血性卒中患者动脉取栓后 24 h 内使用替罗非班并不增加出血转化的风险,推测可能与其独特的作用机制有关。首先,替罗非班作用于血小板Ⅱb/Ⅲa受体,是抑制血栓形成的关键步骤,其作用最直接、最强,因而所需剂量较低,不良反应也相应更少。其次,替罗非班的相对分子质量小、半衰期短,起效快,给药

5 min后对血小板的抑制率可达96%,且对血小板影响小,使用替罗非班后停药几小时其作用即可完全消失,故血小板功能也较快恢复正常^[15]。另外,替罗非班能有效通过强效抗血小板作用,抑制血小板激活过程中微血栓脱落和微栓塞的发生,推测替罗非班可使聚集的血小板解聚,改变血栓的结构,使血栓发生内源性溶栓过程^[16]。有学者认为,在溶栓联合支架成形术前避免使用替罗非班,只是术后应用替罗非班,颅内出血并发病明显减少^[17]。动脉内使用低剂量替罗非班治疗效果与静脉内使用较高剂量替罗非班的治疗效果相似,但能在一定程度上降低出血并发症的风险^[5]。故使用动脉负荷剂量,随后静脉低剂量维持可以减少出血的风险。

临床实践表明,在急性缺血性卒中患者的神经细胞遭受不可逆性缺血性损伤之前,快速、安全地恢复血流再灌注是改善急性缺血性卒中预后的关键。本研究也证实,血管再通是急性缺血性卒中患者获得良好功能预后的独立预测因素。临床研究提示,取栓后早期给予积极的抗血小板治疗可有效降低血管再闭塞的发生率^[18-19]。对于原发性闭塞性脑血管事件以及动脉溶栓联合支架治疗后新鲜血栓形成的患者,可考虑超选择动脉给予替罗非班,有助于在病变区保持溶栓药的高浓度,提高闭塞血管再通率,缓解症状,降低病死率及致残率^[13]。但是在本文资料中,使用替罗非班并没有提高急性缺血性卒中患者接受血管内治疗后预后优的比例,即替罗非班对患者的预后无明

显影响,考虑可能与样本量偏少有关,有待进一步积累样本量深入研究。

但是,本研究也存在一定的局限性:首先,本研究为单中心回顾性研究,未纳入非血管内治疗患者的信息,论证强度有所欠缺,有待将来前瞻性研究进一步证实;其次,本研究未将患者细分为静脉溶栓桥接动脉取栓与直接动脉取栓考察替罗非班对两组患者疗效的差异;最后,本研究中术后有残余血管狭窄的病例才给予替罗非班治疗,因而无法获得替罗非班可减少血管内治疗后早期再闭塞风险的结论。

综上所述,急性缺血性卒中患者行机械取栓后 24 h 内应用替罗非班抗血小板治疗并不会增加出血转化的风险。因此,对于临床表现提示可能存在大血管闭塞的急性缺血性卒中患者,一旦通过影像学检查明确存在大血管闭塞及较大的缺血半暗带,应积极争取开展多模式血管再通治疗,包括使用替罗非班等药物。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-153.
Chinese Medical Association Neurology Branch for Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2010, 43(2): 146-153. (in Chinese)
- [2] 赵伟,侯延伟,张合亮,等. 基底动脉闭塞患者静脉溶栓和联合机械取栓的差异性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(2): 179-181.
ZHAO Wei, HOU Yanwei, ZHANG Heliang, et al. Effect of intravenous thrombolysis and combined mechanical thrombectomy on basilar artery occlusion[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2016, 18(2): 179-181. (in Chinese)
- [3] CAMPBELL B C, MITCHELL P J, KLEINIG T J, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1009-1018.
- [4] 中国卒中学会重症脑血管病分会专家撰写组. 急性缺血性脑卒中血管内治疗术后监护与管理中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(3): 162-172.
Chinese Stroke Society of Critical Cerebrovascular Disease. Consultation and management of postoperative patients with acute ischemic stroke[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(3): 162-172. (in Chinese)
- [5] BAIK S K, OH S J, PARK K P, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for partial recanalization with stagnant flow in hyperacute cerebral ischemic stroke[J]. *Interv Neuroradiol*, 2011, 17(4): 442-451.
- [6] JUNG HANS U, SEITZ R J, AULICH A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GP II b/III a platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(4): 308-312.
- [7] SEO J H, JEONG H W, KIM S T, et al. Adjuvant tirofiban injection through deployed solitaire stent as a rescue technique after failed mechanical thrombectomy in acute stroke[J]. *Neurointervention*, 2015, 10(1): 22-27.
- [8] 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.
- [9] 严慎强,毛颖盈,钟根龙,等. 既往抗血小板治疗对合并颅内微出血急性缺血性卒中患者静脉溶栓的安全性分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44(6): 618-624.
YAN Shenqiang, MAO Yingying, ZHONG Genlong, et al. Safety of intravenous thrombolysis in cerebral microbleeds patients with prior antiplatelet therapy[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2015, 44(6): 618-624. (in Chinese)
- [10] VERGOUWEN M D, ALGRA A, PFEFFERKORN T, et al. Time is brain (stem) in basilar artery occlusion[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3003-3006.
- [11] LARRUE V, VON K R R, MÜLLER A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)[J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 438-441.
- [12] CAMPBELL B C, CHRISTENSEN S, LEVI C R, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2648-2653.
- [13] ROHDE S, HAEHNEL S, HERWEH C, et al. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the revive device[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2954-2956.
- [14] LI W, LIN L, ZHANG M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after

- alteplase in acute ischemic stroke patients [J]. *Stroke*, 2016, 47(10):2649-2651.
- [15] 李珂, 张继中, 张钦昌. 国产替罗非班在急性进展性缺血性卒中治疗中的应用[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(1):117-118.
- LI Ke, ZHANG Jizhong, ZHANG Qinchang. Application of domestic tirofiban in the treatment of acute progressive cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2017, 20(1):117-118. (in Chinese)
- [16] SEITZ R J, MEISEL S, MOLL M, et al. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions [J]. *Neurology*, 2004, 62(11):2110-2112.
- [17] MALIK A M, VORA N A, LIN R, et al. Endovascular treatment of tandem extracranial/intracranial anterior circulation occlusions: preliminary single-center experience [J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1653-1657.
- [18] 张全新. 急性缺血性卒中动脉溶栓与机械取栓后 24 h 内应用低分子肝素抗凝治疗的临床研究[J]. *泰山医学院学报*, 2014, 35(6):485-488.
- ZHANG Quanxin. Clinical research of the effect of low molecule weight heparin anticoagulation within 24h on acute cerebral infarction patients treated with arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy [J]. *Journal of Taishan Medical College*, 2014, 35(6):485-488. (in Chinese)
- [19] 杜娟, 崔永强, 吴铮, 等. 急性缺血性卒中动脉内机械取栓困难的临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(5):335-339.
- DU Juan, CUI Yonqiang, WU Zheng, et al. Clinical analysis of difficult intraarterial mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2016, 54(5):335-339. (in Chinese)

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

叶明舟博士构建新型级联放大纳米药物输送体系

2017年8月21日,《先进材料》(*Advanced Materials*)在线发表了浙江大学药学院药物制剂研究所叶明舟博士的论文“A tumor-specific cascade amplification drug release nanoparticle for overcoming multidrug resistance in cancers”(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.201702342/full),报道了一种新型级联放大纳米药物输送系统,实现药物在肿瘤细胞中的精准释放,同时抑制肿瘤细胞的多药耐药性,为今后智能纳米药物输送系统提供了指导和借鉴。

化学治疗是人类对抗肿瘤的重要治疗手段,因其巨大的毒副作用和多药耐药的产生,往往导致治疗失败。刺激响应型纳米药物输送系统能够通过超通透与滞留效应被动或主动地靶向肿瘤组织,实现选择性地释放药物,从而增加疗效并降低毒副作用。然而传统纳米药物输送系统选择性和灵敏度常常不足,对正常组织毒性依然较大。叶明舟博士利用肿瘤特异性活性氧诱导剂拉帕醌,以及活性氧响应前药 BDox,构成了一种新型级联放大纳米药物输送系统。该系统在血清中稳定,并在进入细胞后逐渐释放出拉帕醌。拉帕醌能够在肿瘤细胞内高度表达的 NQO1 酶作用下,通过氧化还原循环反应产生大量的活性氧,并反馈回纳米粒子,迅速激活前药 BDox,实现药物的级联放大释放过程。正常细胞中 NQO1 酶的表达水平较低,毒性远低于肿瘤细胞。另外,拉帕醌在产生活性氧的同时,大量消耗细胞内 NAD(P)H 和 ATP,切断了肿瘤外排药物的能量供给,并下调 P-糖蛋白等一系列肿瘤耐药性相关蛋白的表达,从而抑制了肿瘤的多药耐药性。

论文第一作者叶明舟博士 2015 年进入浙江大学博士后工作站,合作导师为高建青教授和唐建斌教授,得到了美国斯坦福大学饶江洪教授的指导。该研究获得国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)、中央高校基本科研专项资金以及中国博士后科学基金资助。