



急性缺血性卒中早期抗栓治疗

郭昌伟¹, 杨清武^{1*}, 胡波^{2*}

1. 陆军军医大学第二附属医院新桥医院神经内科, 重庆 400037;

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科, 武汉 430022

* 联系人, E-mail: yangqwmls@163.com; hubo@mail.hust.edu.cn

Early anti-thrombotic therapy for acute ischemic stroke

Changwei Guo¹, Qingwu Yang^{1*} & Bo Hu^{2*}

¹ Department of Neurology, Xinqiao Hospital and The Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China;

² Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

* Corresponding authors, E-mail: yangqwmls@163.com; hubo@mail.hust.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2023-0878

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是危及我国居民健康的重要致残、致死原因^[1]。目前,快速血管再通恢复血供是缺血性脑卒中治疗的基石。自1995年起,急性缺血性卒中救治相继取得革命性突破,包括静脉溶栓及血管内治疗^[2-6]。从适用的颅内血管来看,静脉溶栓适用于各直径闭塞的急性缺血性卒中急性期治疗,而血管内治疗目前仅在急性颅内大血管闭塞性卒中确立其有效性及安全性。然而,由于静脉溶栓狭窄的治疗时间窗(发病4.5 h内)及禁忌症,我国静脉溶栓率不足10%^[7]。此外,即使进行静脉溶栓,仍有约2/3患者无法获益^[2,3]。对于占比更高的非大血管闭塞性卒中,尤其是其中临床症状较重的患者,常因超过静脉溶栓时间窗、溶栓禁忌又不能采用血管内治疗而缺乏有效的治疗手段,中远期预后较差,成为患者长期致残的主要原因^[8,9]。进一步探索有效的治疗方法、减少此类患者的致死致残,既是一个关键的科学问题,又是一个重大的社会经济问题。

抗血小板药物由于其有效性及易得性,被广泛用于卒中管理。此前发表的CHANCE研究、随后发表的POINT研究以及CHANCE2研究,提出了阿司匹林联合氯吡格雷(或替格瑞洛)双通道联合抗血小板用于预防非致残性非大血管闭塞性脑卒中患者及高危TIA患者复发的新策略,并证明双联抗血小板疗法可以在不额外增加出血风险的基础上显著降低卒中复发风险^[10-12]。近期在JAMA上发表的ARAMIS试验表明,对于非致残性轻型卒中,氯吡格雷联合阿司匹林治疗非劣于静脉溶栓治疗。然而,对于临床症状更重的致残性非大血管卒中患者,更加积极的抗血小板治疗是否能改善患者预后尚不明确^[13]。

2023年6月, *N Eng J Med*上发表的一项名为“Tirofiban for

stroke without large or medium-sized vessel occlusion”(RES-CUE BT2)随机对照试验回答了这一关键问题^[14]。该研究探讨了一类血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a受体拮抗剂替罗非班在中度至重度致残且无大血管闭塞性卒中患者中的有效性与安全性。该研究在中国的117个中心进行,共计纳入了1177名发病24 h内的致残性非大血管闭塞性卒中患者(图1)。入组患者按照1:1随机进入替罗非班或阿司匹林组。两组间基线资料均衡,其中位发病到随机化时间约为11 h,研究人群存在小梗死(基线中位ASPECTS评分为9分)、重症状(基线中位NIHSS评分为9分)的临床特点。其研究结果显示,替罗非班组和阿司匹林组分别有29.1%和22.2%的患者获得极佳功能预后(矫正相对风险1.26, 95% CI 1.04~1.53, $P=0.02$)。在安全性方面,该研究发现,尽管替罗非班组症状性脑出血发生率略高于阿司匹林组(1.0% vs. 0%),两组死亡率无显著差异(3.8% vs. 2.6%)。该研究为急性致残性非大血管闭塞性卒中患者提供了有效的治疗手段,是近年来缺血性卒中领域除静脉溶栓、血管内治疗外的又一重要进展,首次证明了静脉积极抗栓治疗对脑卒中的治疗效应,也为缺血性卒中静脉溶栓后早期抗栓治疗提供了有益的探索。

急性非大血管闭塞性卒中在急性期存在着局部斑块不稳定、穿支损害、低灌注、血栓清除能力下降及微循环障碍等急剧变化的病理生理学特征^[9,15]。而当前指南推荐的抗血小板药物,如阿司匹林和氯吡格雷(或替格瑞洛),由于其并未完全覆盖所有导致血小板聚集的作用机制,难以快速阻断上述病理过程,并增加出血风险^[16]。这可能是既往其他抗栓药物无效的重要因素。广泛用于由动脉粥样硬化导致的心血管及脑血管治疗的血小板糖蛋白(glycoprotein, GP) II b/III a受



图1 (网络版彩色)RESCUE-BT2研究的示意图。该研究在中国的117家分中心共计招募患者1177名, 结果显示, 替罗非班组取得极佳功能预后(定义为改良Rankin量表0~1分, 即无明显残疾, 可以参加工作、休闲等活动)的比例高于阿司匹林组。

Figure 1 (Color online) Summary of the RESCUE BT2 Trial. A total of 1177 subjects were enrolled from 117 centers in China. The results showed that the proportion of excellent outcomes (defined as a modified Rankin scale score of 0–1, indicating no significant disability and ability to participate in work, leisure activities, etc.) was higher in the tirofiban group than in the aspirin group.

体作为血小板聚集、血栓形成的最终共同通路, 其拮抗剂可通过占据受体的结合位点来阻止其与黏附蛋白相结合, 以达到快速且特异地抑制血小板聚集^[16]。作为新一代小分子非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂, 替罗非班具有无抗原性、起效快、半衰期短、对血小板GPⅡb/Ⅲa受体具有高度的选择性和特异性以及经静脉给药有利于急救和调整剂量等诸多优势, 这也是该药对致残性急性非大血管闭塞性卒中有治疗效应的重要原因。

该团队在2022年发表的RESCUE BT研究提示, 尽管替罗非班不能改善进行血管内治疗的大血管闭塞总体人群的预后, 但是在血管再通良好的大动脉粥样硬化病变亚人群中, 替罗非班与良好预后相关^[17–19]。RESCUE-BT2研究进一步证实了替罗非班对具有相似特征的致残性急性非大血管闭塞性卒中患者治疗的有效性和安全性。该研究作为一项里程碑式随机对照研究, 以多中心、大样本证实了替罗非班针对致残性急性非大血管闭塞性卒中患者的有效性及安全性, 为目前尚缺乏有效治疗手段的这一类患者提供了一项易得、安全、有效的积极抗栓治疗新策略。《N Eng J Med》同期发表评述, 称该研究打开了GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂类药物在脑卒中领域研究的大门^[20]。

尽管RESCUE-BT2首次证明了替罗非班能显著提高致

残性急性非大血管闭塞性卒中患者的临床疗效, 但是该研究纳入了4类不同患者, 临床异质性较大, 同时纳入人群均是亚洲人群, 因此替罗非班对致残性急性非大血管闭塞性卒中患者的临床疗效还需要针对不同地域脑卒中患者开展临床研究证实。此外, 针对RESCUE-BT2研究的亚组分析显示, 该药对静脉溶栓后无神经功能改善患者的疗效更好。近年来的临床试验显示, 在使用静脉溶栓后, 仅有约10%的患者早期恢复闭塞血管再通, 迫切需要辅助药物治疗以提高静脉溶栓疗效^[21,22]。在该研究的静脉溶栓后无神经功能改善患者亚组中, 替罗非班组极佳预后患者的比例显著高于阿司匹林组(31.0% vs. 10.7%), 然而由于其样本量较少(58例), 未来需要更多大样本随机对照试验探寻静脉溶栓联合替罗非班治疗的有效性及其安全性。无独有偶, 一项名为“多臂卒中溶栓优化试验”(Multi-arm Optimization of Stroke Thrombolysis; ClinicalTrials.gov number, NCT03735979)的随机对照研究同样正在探索同属于糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂的依替巴肽及抗凝剂阿加曲班联合阿替普酶溶栓治疗缺血性卒中患者的有效性及安全性。同时, 近年来, 第三代溶栓药物替奈普酶由于其给药方式便捷、血管再通率较高及较好的安全性, 也逐渐进入了临床实践, 其与糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂联合使用同样值得期待。

参考文献

- 1 Tu W J, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020. *JAMA Netw Open*, 2023, 6: e231455

- 2 National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581–1587
- 3 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317–1329
- 4 Nogueira R G, Jadhav A P, Haussen D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*, 2018, 378: 11–21
- 5 Goyal M, Menon B K, van Zwam W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 2016, 387: 1723–1731
- 6 Albers G W, Marks M P, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*, 2018, 378: 708–718
- 7 Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in china: Advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 394–405
- 8 Ospel J M, Goyal M. A review of endovascular treatment for medium vessel occlusion stroke. *J NeuroIntervent Surg*, 2021, 13: 623–630
- 9 Yaghi S, Raz E, Yang D, et al. Lacunar stroke: Mechanisms and therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92: 823–830
- 10 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2013, 369: 11–19
- 11 Johnston S C, Easton J D, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*, 2018, 379: 215–225
- 12 Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in *CYP2C19* loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med*, 2021, 385: 2520–2530
- 13 Chen H S, Cui Y, Zhou Z H, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke. *JAMA*, 2023, 329: 2135–2144
- 14 Zi W, Song J, Kong W, et al. Tirofiban for stroke without large or medium-sized vessel occlusion. *N Engl J Med*, 2023, 388: 2025–2036
- 15 Gao S, Wang Y J, Xu A D, et al. Chinese Ischemic Stroke Subclassification. *Front Neur*, 2011, doi: 10.3389/fneur.2011.00006
- 16 Yang M, Huo X, Miao Z, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke. *Drugs*, 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01078-0
- 17 Shuai J, Gong Z, Huang L, et al. Effect of intravenous tirofiban vs placebo before endovascular thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke. *JAMA*, 2022, 328: 543–553
- 18 Huang J, Kong W, Liu C, et al. Intravenous tirofiban following successful reperfusion in intracranial large artery atherosclerotic stroke: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, doi: 10.1002/acn3.51891
- 19 Sang H, Xie D, Tian Y, et al. Association of tirofiban with functional outcomes after thrombectomy in acute ischemic stroke due to intracranial atherosclerotic disease. *Neurology*, 2023, 100: e1996–e2006
- 20 Romano J G, Rundek T. Expanding treatment for acute ischemic stroke beyond revascularization. *N Engl J Med*, 2023, 388: 2095–2096
- 21 Menon B K, Buck B H, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): A pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2022, 400: 161–169
- 22 Campbell B C V, Mitchell P J, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2018, 378: 1573–1582