

急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期补救性应用替罗非班的疗效及安全性研究

刘 姣 宋敏敏

咸阳市中心医院 陕西 咸阳 712000

摘要：目的：探讨急性缺血性脑卒中患者在静脉溶栓治疗后早期应用替罗非班的临床疗效及安全性。方法：选取2022年1月至2023年12月在我院神经内科就诊的急性缺血性脑卒中患者240例，采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组各120例。对照组给予常规静脉溶栓治疗，观察组在静脉溶栓治疗后2小时内给予替罗非班治疗。比较两组患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、改良Rankin量表（mRS）评分、血小板聚集率以及不良反应发生情况。结果：治疗后，观察组NIHSS评分、mRS评分及血小板聚集率较对照组显著降低（ $P < 0.05$ ）；观察组临床疗效总有效率（92.5%）显著高于对照组（78.3%）（ $P < 0.05$ ）；两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。结论：溶栓后及时使用替罗非班（一种选择性血小板糖蛋白受体拮抗药物）能有效改善神经功能。鉴于脑卒中在我国发病率逐年攀升，该治疗方案具有重要临床价值。

关键词：急性缺血性脑卒中；静脉溶栓；替罗非班；临床疗效；安全性

作为一种威胁生命的神经系统疾病，缺血性脑卒中（AIS）在国内呈现出发病率持续增长的态势。静脉溶栓是目前公认的最有效治疗手段，但约40%-50%的患者在溶栓治疗后仍可能存在神经功能缺损，其主要原因包括再灌注损伤、血管再闭塞及微循环障碍等^[1]。血小板活化和聚集在脑缺血再灌注损伤过程中起关键作用。替罗非班是一种高选择性血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂，能迅速、可逆地抑制血小板聚集。近年来研究表明^[2]，替罗非班可能通过抑制血小板活化、改善微循环及保护血管内皮等机制在脑卒中治疗中发挥作用，但其在静脉溶栓后早期应用的有效性和安全性尚缺乏系统评价。本研究旨在探讨替罗非班在静脉溶栓后早期补救性应用的临床价值，为优化脑卒中治疗策略提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入某三级医院神经内科2022年初至2023年末收治的240位缺血性卒中患者。纳入标准：（1）研究对象需符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准，并经影像学确诊；（2）发病至就诊时间 ≤ 4.5 h；（3）年龄18-80岁；（4）NIHSS评分4-25分；（5）患者或家属签署知情同意书。排除标准：（1）有严重出血倾向或活动性出血；（2）近3个月内有重大手术史或严重创伤史；（3）合并严重心、肝、肾功能不全；（4）既往有

脑出血病史；（5）患有严重精神疾病或认知功能障碍；（6）妊娠或哺乳期妇女。通过随机分组方法将患者平均分配至两组。试验组（ $n = 120$ ）中男女比例为68:52，年龄分布45-78岁，均龄 64.5 ± 8.2 岁；合并高血压86例、糖尿病42例及房颤26例。常规组（ $n = 120$ ）男女比为65:55，年龄46-77岁，均龄 63.8 ± 8.5 岁；伴发高血压82例、糖尿病45例及房颤28例。基线资料组间对比显示 P 值均 > 0.05 。

1.2 治疗方法

两组患者入院后均给予常规治疗，包括吸氧、降颅压、神经保护等基础治疗。同时积极控制血压、血糖，维持水电解质平衡。常规组给予rt-PA（0.9mg/kg，上限90mg）静脉溶栓，首剂10%推注，余量1小时滴注完毕。观察组在完成相同方案静脉溶栓治疗后2小时内，给予替罗非班治疗：首先以 $10 \mu\text{g/kg}$ 负荷剂量缓慢静脉推注（时间不少于3分钟），随后以 $0.15 \mu\text{g/kg/min}$ 的速度持续静脉泵入24h。治疗期间密切监测生命体征、神经系统症状、出血并发症等情况，同时注意观察不良反应。两组患者均都在治疗过程中根据病情变化适时调整治疗方案。

1.3 观察指标

（1）神经功能缺损评分：研究采用NIHSS评估神经功能损害程度，包含意识、视觉、运动、语言等11个维度；同时采用改良Rankin量表（mRS）评估患者的功能残疾程度，分别于治疗前、治疗后24h、7d和14d进行评估。（2）血小板功能指标：使用血小板聚集仪检测二磷酸腺苷（ADP）诱导的最大血小板聚集率，检测时间为

通信作者：宋敏敏，出生于1993年，女，汉，陕西咸阳人，本科，护师，脑卒中患者康复方向

治疗前和治疗后24h。(3)临床疗效评定:参照《中国脑血管病防治指南》疗效评定标准,将疗效分为显效、有效和无效三个等级。显效:神经功能缺损评分减少 $\geq 90\%$;有效:神经功能缺损评分减少 $46\% \sim 89\%$;无效:神经功能缺损评分减少 $< 46\%$ 。(4)不良反应观察:详细记录治疗过程中出现的所有不良反应,包括但不限于出血事件(颅内出血、消化道出血、皮肤黏膜出血等)、血小板减少、过敏反应等,并记录其发生时间、严重程度和处理措施。

1.4 统计学方法

数据处理采用SPSS 26.0软件,计量指标以均数 $\pm$ 标准差描述并行 t 检验,计数指标以百分比表达并行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 具有统计学差异。

2 结果

2.1 神经功能评分比较

两组患者在治疗前后的NIHSS评分和mRS评分比较见表1。结果表明,干预前两组评分相当($P > 0.05$);干预后试验组NIHSS、mRS评分优于常规组。

组别	<i>n</i>	时间点	NIHSS评分	mRS评分	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	120	治疗前	18.5 $\pm$ 4.2	4.2 $\pm$ 0.8	0.342	> 0.05
		治疗后24h	12.3 $\pm$ 3.2*	3.6 $\pm$ 0.7*	4.526	< 0.05
		治疗后7d	8.5 $\pm$ 2.4*	2.8 $\pm$ 0.6*	5.138	< 0.05
		治疗后14d	5.2 $\pm$ 1.8*	2.1 $\pm$ 0.5*	5.947	< 0.05
对照组	120	治疗前	18.3 $\pm$ 4.1	4.1 $\pm$ 0.7	0.356	> 0.05
		治疗后24h	15.6 $\pm$ 3.5	3.9 $\pm$ 0.8	-	-
		治疗后7d	11.2 $\pm$ 2.8	3.3 $\pm$ 0.7	-	-
		治疗后14d	7.8 $\pm$ 2.1	2.6 $\pm$ 0.6	-	-

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中的不良反应发生情况见表2。不良反应发生率组间无显著差异($P > 0.05$),且均为可逆性轻微反应。

表2 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

不良反应类型	观察组(<i>n</i> = 120)	对照组(<i>n</i> = 120)	χ^2 值	<i>P</i> 值
轻微出血	7(5.8)	6(5.0)	0.089	> 0.05
血小板减少	4(3.3)	3(2.5)	0.147	> 0.05
过敏反应	2(1.7)	1(0.8)	0.338	> 0.05
总发生率	13(10.8)	10(8.3)	0.425	> 0.05

2.3 血小板聚集率比较

治疗前两组血小板聚集率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗24h后,观察组血小板聚集率(45.2 $\pm$ 8.6)%显著低于对照组(62.4 $\pm$ 9.3)%($P < 0.05$)。

2.4 临床疗效比较

观察组总有效率92.5%(111/120)显著高于对照组78.3%(94/120)($P < 0.05$)。其中观察组显效54例,有效57例,无效9例;对照组显效42例,有效52例,无效26例。

2.5 安全性评价

观察组出现轻微出血7例(5.8%),血小板减少4例(3.3%),过敏反应2例(1.7%);对照组出现轻微出血6例(5.0%),血小板减少3例(2.5%),过敏反应1例(0.8%)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义

($P > 0.05$),且均为轻微可逆性改变。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是目前我国最主要的致残致死原因之一^[3],其病理生理机制复杂,涉及血栓形成、炎症反应、氧化应激和神经细胞凋亡等多个环节。虽然静脉溶栓是目前公认的最有效治疗手段,但临床实践中发现,单纯溶栓治疗仍存在一些局限性:第一再灌注损伤可能导致神经功能进一步恶化;第二部分患者可能出现动脉再闭塞;第三约40-50%的患者即使在治疗时间窗内接受规范溶栓治疗,预后仍不理想^[4]。因此,寻找能够改善溶栓治疗效果的辅助治疗方案具有重要临床意义。

本研究结果显示,静脉溶栓后早期应用替罗非班能显著改善患者神经功能评分,降低血小板聚集率,提高临床疗效。这一结果与既往研究基本一致,其作用机制可能涉及以下几个方面:(1)替罗非班通过特异性结合血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体,阻断纤维蛋白原与活化血小板的结合,从而快速、持续抑制血小板聚集和微血栓形成;(2)通过改善微循环灌注,减轻再灌注损伤,这一点在动物实验中已得到证实;(3)研究表明,替罗非班还具有抑制炎症反应、保护血管内皮功能的作用,可能通过降低炎症因子水平和氧化应激反应来发挥神经保护作用。

值得注意的是,本研究中观察组患者在溶栓后2小时内即开始应用替罗非班,这一给药时机的选择基于以下

考虑：首先，溶栓后早期是血小板再活化和动脉再闭塞的高发时期，早期应用抗血小板药物可能更有利于预防这些并发症；其次，动物实验和临床研究均提示，脑缺血后4-6小时是神经细胞抢救的关键时间窗，在此期间给予药物干预可能获得更好的治疗效果；此外，替罗非班具有起效快、作用强的特点，早期应用可能有助于发挥其最佳药效^[5]。

本研究还发现，替罗非班的应用并未显著增加出血等不良反应的发生率，这与其独特的药理学特性密切相关。替罗非班具有半衰期短（约2小时）、可逆性强等特点，即使发生出血并发症，停药后血小板功能也能较快恢复，这些特性有利于出血风险的控制。但在临床应用中仍需注意以下几点：（1）严格掌握适应证和禁忌证，对于有活动性出血或出血倾向的患者应慎用；（2）建立规范的监测制度，定期检查血小板计数、凝血功能等指标；（3）根据患者年龄、体重、肾功能等因素个体化调整给药方案；（4）加强用药期间的护理管理，密切观察出血征象。

本研究在为临床实践提供参考依据的同时，也存在一些局限性需要在今后的研究中进一步完善：（1）样本量相对较小，可能影响研究结果的代表性；（2）随访时间为14天，未能评估患者的长期预后；（3）未进行药物经济学评价，难以全面衡量治疗方案的成本效益比；（4）本研究为单中心研究，结果的外部效度有待验证；（5）未对替罗非班不同给药时机和剂量方案进行对比研究。

基于以上局限性，建议在今后开展以下深入研究：

（1）设计大样本、多中心、随机对照研究，进一步验证

替罗非班的疗效和安全性；（2）延长随访时间至3-6个月，评估患者长期功能预后和生活质量；（3）开展药物经济学评价，为临床决策提供更全面的参考依据；（4）探索替罗非班的最佳给药时机、剂量及疗程；（5）深入研究替罗非班的作用机制，特别是其对炎症因子和氧化应激指标的影响。

综上所述，急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期应用替罗非班能显著改善患者神经功能缺损症状，提高临床疗效，且安全性良好。但临床应用时需要严格掌握适应证，加强监测，个体化治疗，以获得最佳治疗效果。

参考文献

- [1] 张之悦,徐艳,张蕾,等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期补救性应用替罗非班的疗效及安全性研究[J]. 卒中与神经疾病,2024,31(3):247-250,266.
- [2] 吕洋,李宏伟,柳燕,等. 替罗非班治疗高龄急性缺血性脑卒中患者经阿替普酶静脉溶栓后血管再闭塞的有效性 & 安全性[J]. 临床合理用药,2024,17(6):13-17.
- [3] 王超凡. 阿替普酶静脉溶栓联合序贯替罗非班治疗急性缺血性脑卒中患者的效果分析[J]. 中国伤残医学,2024,32(17):31-33,45.
- [4] 张莉,傅新民,智文虹,等. 静脉溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗急性缺血性脑卒中的安全性及有效性[J]. 神经损伤与功能重建,2024,19(2):77-80,108.
- [5] 梅永华,庞佃珍. 替罗非班在缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓患者中的应用效果[J]. 系统医学,2023,8(1):118-121.