

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.02.015

❖ 临床研究 ❖

# 急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的疗效及对血小板相关参数的影响

孙宜飞, 张辉, 刘彬, 王荣, 宋丹丹, 何钱富  
(宿州市第一人民医院神经内科, 安徽 宿州 234000)

**【摘要】目的:** 探讨急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的疗效及对血小板相关参数的影响。**方法:** 收集105例急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓患者病历资料,尿激酶溶栓后应用替罗非班治疗者为试验组( $n=35$ ),仅尿激酶溶栓治疗者为对照组( $n=70$ )。观察两组第7天的疗效,入院时及治疗第7天血小板压积(PCT)、血小板平均分布宽度(PDW),及入院时、治疗第7天和第30天Barthel指数。**结果:** 与对照组相比,治疗第7天试验组治愈率和总有效率明显升高( $P<0.05$ ),无效率明显降低( $P<0.05$ )。治疗第7天两组患者的PCT较入院时明显上升,PDW较入院时明显降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且试验组患者的PCT高于对照组,PDW低于对照组( $P<0.05$ )。治疗第7天、30天两组患者Barthel指数较入院时均显著提升( $P<0.05$ ),治疗第30天两组患者Barthel指数较治疗第7天显著提升( $P<0.05$ ),试验组患者治疗第7天、30天Barthel指数高于对照组( $P<0.05$ )。**结论:** 急性缺血性卒中患者尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的疗效良好,可明显改善患者的血小板功能,提高患者的日常生活活动能力。

**【关键词】** 急性缺血性卒中;尿激酶;替罗非班;血小板相关参数;疗效

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A

## Effect of tirofiban on acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis with urokinase and its effect on platelet related parameters

SUN Yi-fei, ZHANG Hui, LIU Bin, WANG Rong, SONG Dan-dan, HE Qian-fu  
(Department of Neurology, Suzhou First People's Hospital, Suzhou 234000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effect of tirofiban on acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis with urokinase and its effect on platelet related parameters. **Methods:** 105 cases of acute ischemic stroke patients as the research object, including urokinase thrombolysis after the application of tirofiban treatment of patients as the experimental group ( $n=35$ ), the application of urokinase thrombolytic treatment of patients as the control group ( $n=70$ ). The curative effect of the two groups on the 7th day of treatment was compared. The changes of platelet related parameters such as platelet hematocrit (PCT) and mean platelet distribution width (PDW) levels were compared between the two groups at admission and on the 7th day of treatment. The differences of Barthel index were compared between the two groups at admission, on the 7th day and the 30th day. **Results:** Compared with the control group, the cure rate and total effective rate of the experimental group were significantly increased ( $P<0.05$ ), the ineffective rate was significantly decreased ( $P<0.05$ ). On the 7th day of treatment, the PCT of the two groups were significantly higher than those at admission, and the PDW was lower than that at admission ( $P<0.05$ ), and the PCT of the experimental group was higher and the PDW was lower than those of the control group ( $P<0.05$ ). The Barthel index of the two groups on the 7th and 30th day of treatment was significantly higher than that at admission ( $P<0.05$ ). Barthel index of the two patients on the 30th day of treatment was significantly higher than that on the 7th day ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the Barthel index of the experimental group was higher on the 7th and 30th day of treatment ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Early application of tirofiban in patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis with urokinase has a good effect, which can significantly improve the platelet function and activities of daily living of patients.

**【Key words】** Acute ischemic stroke; Urokinase; Tirofiban; Platelet related parameters; Efficacy

缺血性卒中是指各种原因造成的脑血液循环障碍,尤其是脑血管狭窄或闭塞,随后出现脑组织的缺血坏死,进而出现相应的临床症状<sup>[1]</sup>。急性缺血性脑卒中最常见的卒中类型,占全部脑卒中的60%

~80%<sup>[2]</sup>。急性缺血性卒中具有发病率高、复发率高、致残率高的特点<sup>[3]</sup>,给家庭和社会带来沉重的经济和心理负担。静脉溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施,然而尿激酶静脉溶栓后有14.67%的患者在溶栓治疗1d左右再次发生瘫痪<sup>[4]</sup>。因此,在尿激酶静脉溶栓治疗后选用恰当的治疗方式进行有效干预意义重大。替罗非班是一种可逆性非肽类血小板受体IIb/IIIa拮抗剂,可抑制血小板聚集和血栓形成<sup>[5-6]</sup>。文献<sup>[7]</sup>报道阿替普酶溶栓后早期应用替罗非班治疗急性缺血性卒中安全有效。关于尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班治疗效果鲜有报道,本研究探讨急性缺血性卒中尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的疗效及对血小板相关参数的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

表1 两组患者一般资料 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	基础疾病			TOAST分型			
			高血压	糖尿病	心房颤动	大动脉硬化型	心源性	小血管闭塞型	其他原因型
试验组( $n=35$ )	19/16	63.28 ± 11.14	18(51.43)	8(22.86)	7(20.00)	16(45.71)	7(20.00)	10(28.57)	2(0.57)
对照组( $n=70$ )	41/29	62.47 ± 10.23	38(54.29)	17(24.29)	15(21.43)	31(44.29)	15(21.43)	19(27.14)	5(7.14)
$\chi^2$ 值	0.175	0.371	0.077	0.026	0.029	0.019	0.029	0.024	0.077
$P$ 值	0.676	0.356	0.782	0.871	0.865	0.890	0.865	0.877	0.782

### 1.2 治疗方法

所有患者均给予尿激酶静脉溶栓治疗,尿激酶100万IU溶于生理盐水100mL,持续静脉滴注30min,尿激酶静脉溶栓治疗后立即复查头颅CT或MRI,如无脑出血及其它系统性出血。对照组予以常规尿激酶静脉溶栓治疗护理。试验组在常规尿激酶静脉溶栓治疗护理后给予替罗非班规范化治疗,0.4  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,持续30min;后续0.1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,共持续48h。

### 1.3 疗效评价标准

两组患者在治疗第7天对其疗效进行评价,疗效评价标准<sup>[8]</sup>。治愈:头部CT检查显示脑组织损伤明显减轻,脑动脉再通,语言及肢体功能明显改善或接近正常;有效:头部CT检查显示脑组织损伤减轻,脑动脉再通,语言及肢体功能有所改善;无效:头部CT检查显示脑组织损伤未减轻,脑动脉未通,语言及肢体功能无改善或加重。

### 1.4 血小板相关参数检测

采集入院时及治疗第7天两组患者晨起空腹外周静脉血2mL,血样本置于含乙二胺四乙酸(EDTA-K2)的抗凝试管混匀后立即送检,于2h内完成

本研究纳入2017年2月至2020年4月宿州市第一人民医院收治的105例急性缺血性卒中患者为研究对象,尿激酶溶栓后应用替罗非班治疗的患者为试验组( $n=35$ ),应用尿激酶溶栓治疗的患者为对照组( $n=70$ )。纳入标准:(1)符合急性缺血性卒中诊断标准,出现神经功能缺损相关症状;(2)头颅CT或磁共振成像(MRI)确诊为急性缺血性卒中,但大血管未见闭塞;(3)年龄 $\geq 18$ 岁;(4)发病时间 $< 6$ h,符合尿激酶静脉溶栓治疗相关标准;(5)家属签署知情同意书。排除标准:(1)脑卒中史或其他疾病遗留后遗症者;(2)伴有脑出血者,严重血液系统疾病者;(3)大面积脑梗死者(低密度影 $> 1/3$ 大脑半球);(4)严重肝肾功能障碍。两组患者在性别、年龄、基础疾病、TOAST分型等一般资料相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

检测,采用全自动血液分析仪检测血小板压积(PCT)、血小板平均分布宽度(PDW)。

### 1.5 日常生活活动能力评价

分别于入院时、治疗第7天、治疗第30天采用Barthel指数评定量表评估两组患者日常生活活动能力,分别从进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、平底行走、上下楼梯10个方面进行评价,总分100分,分数越高则生活活动能力越强。

### 1.6 统计学分析

应用SPSS 20.00分析结果。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验或秩和检验,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的疗效

治疗第7天,试验组治愈率和总有效率高与对照组( $P < 0.05$ ),无效率低于对照组( $P < 0.05$ ),两组有效率相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	治愈	有效	无效	总有效率
试验组(n=35)	20(57.14)	13(37.14)	2(5.71)	33(94.29)
对照组(n=70)	19(27.14)	34(48.57)	17(24.29)	53(75.71)
$\chi^2$ 值	8.995	1.233	5.430	5.430
P 值	0.003	0.267	0.020	0.020

## 2.2 两组患者的血小板相关参数

入院时两组患者的血小板相关参数 PCT 和 PDW 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗第7天两组 PCT 均较入院时明显上升( $P < 0.05$ ),PDW 较入院时明显降低( $P < 0.05$ ),且试验组 PCT 高于对照组( $P < 0.05$ ),PDW 低于对照组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组患者的血小板相关参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT(%)	PDW(fl)
试验组(n=35)		
入院时	0.22 ± 0.06	16.62 ± 2.01
治疗第7天	0.34 ± 0.07*#	12.03 ± 1.51*#
对照组(n=70)		
入院时	0.23 ± 0.08	16.71 ± 1.68
治疗第7天	0.30 ± 0.09*	13.96 ± 2.04*

\* $P < 0.05$ ,与同组入院时相比;# $P < 0.05$ ,与对照组治疗第7天相比。

## 2.3 两组患者的 Barthel 指数

入院时两组患者 Barthel 指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗第7天和第30天两组患者 Barthel 指数较入院时均显著提升( $P < 0.05$ ),治疗第30天两组患者 Barthel 指数较治疗第7天显著提升( $P < 0.05$ ),试验组患者治疗第7天和30天 Barthel 指数高于对照组( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患者的 Barthel 指数比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	入院时	治疗第7天	治疗第30天
试验组(n=35)	41.64 ± 5.94	59.47 ± 3.79*	74.56 ± 2.82*#
对照组(n=70)	42.09 ± 6.25	51.86 ± 3.86*	63.14 ± 2.32*#
t 值	0.353	9.580	11.822
P 值	0.362	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与同组入院时相比;# $P < 0.05$ ,与同组治疗第7天相比。

## 3 讨论

急性缺血性脑卒中指因脑血液供应障碍缺血缺氧引起的局限性脑组织的缺血坏死或软化,具有较高的病死率和致残率<sup>[8]</sup>。急性缺血性脑卒中的救

治需尽快将梗塞的脑动脉打通,可通过介入技术可将血栓取出,但技术要求较高;除此之外,还可以通过溶栓进行治疗,其治疗时间要求越早越好<sup>[9-10]</sup>。静脉溶栓治疗是目前最重要的恢复血流措施,然而随着溶栓结束,因纤溶酶活性降低及凝血酶活性增强,而形成新的血栓,故在尿激酶静脉溶栓治疗后选用恰当的治疗方式进行有效干预意义重大<sup>[11-12]</sup>。

替罗非班对血小板 GPIIb/IIIa 受体具有高度的选择性和特异性,能够可逆性抑制血小板聚集,半衰期短,停药4h内延长的出血时间可恢复正常<sup>[13]</sup>。替罗非班可以阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 结合,阻断血小板的交联,特异性抑制血小板聚集、抑制血栓形成<sup>[14-15]</sup>。尽管近年有研究<sup>[16-17]</sup>证实了急性缺血性卒中应用替罗非班的安全性,但关于尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的研究少见有报道。本研究结果显示,尿激酶溶栓后应用替罗非班的患者治愈率和总有效率显著高于单独应用尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班治疗具有良好疗效。

血小板异常激活是导致血栓形成的主要原因之一<sup>[18]</sup>,PCT 可反映血小板数量和体积,PDW 可反映血小板体积的均一性,均为评价血小板聚集和粘附的常用指标<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,治疗第7天两组患者的 PCT 较入院时明显上升,PDW 较入院时明显降低,且尿激酶溶栓后应用替罗非班的患者的 PCT 高于对照组,PDW 低于对照组,提示急性缺血性卒中患者尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班可有效改善血小板粘附作用。本研究结果还显示,尿激酶溶栓后应用替罗非班的患者在治疗第7天、30天的 Barthel 指数高于对照组,表明早期应用替罗非班可有效提高患者的日常生活活动能力更利于改善预后。

综上所述,急性缺血性卒中患者尿激酶静脉溶栓后早期应用替罗非班的疗效良好,可明显改善血小板功能,提高日常生活活动能力,对改善患者预后意义重大。

## 参考文献

- [1] Harrar DB, Salussolia CL, Kapur K, et al. A Stroke Alert Protocol Decreases the Time to Diagnosis of Brain Attack Symptoms in a Pediatric Emergency Department [J]. The Journal of Pediatrics, 2020, 216(17): 136-141.
- [2] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193-197.
- [3] Marzia B, Daniela B, Valeria DF, et al. Administrative data underestimate acute ischemic stroke events and thrombolysis treatments: Data from a multicenter validation survey in Italy [J]. Plos One,

2018,13(3):e0193776.

- [4] 呼小龙,陆荣荣.瑞替普酶及尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死的疗效分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(4):94.
- [5] Zhao L, Jian Y, Li T, et al. The Safety and Efficiency of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Mechanical Thrombectomy: A Multicenter Retrospective Cohort Study[J]. Biochemistry Research International, 2020, 2020(2): 1-8.
- [6] Lee SH, Park IS, Lee JM, et al. Stent-Assisted Coil Embolization Using Only a Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor (Tirofiban) for Ruptured Wide-Necked Aneurysm Repair[J]. Journal of Cerebrovascular & Endovascular Neurosurgery, 2018, 20(10): 288-293.
- [7] 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): 264-257.
- [8] Flottmann F, Leischner H, Brooks G, et al. Recanalization Rate per Retrieval Attempt in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(10): 2523-2525.
- [9] AMM Boers, IGH Jansen, LFM Beenen, et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials[J]. Stroke, 2018, 48(7): 1862.
- [10] 高凡,陈晨,韩建峰.机械取栓和静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床效果[J].山西医科大学学报,2018,303(1):68-72.
- [11] Wang G, Zhou Y, Bu X, et al. Antiphospholipid antibodies predict post-stroke depression after acute ischemic stroke[J]. Journal of Affective Disorders, 2019, 257(18): 160-165.
- [12] Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir, AÖ, et al. Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Frequent Systemic Problems and Solutions[J]. Turk Noroloji Dergisi, 2018, 20(11): 13-25.
- [13] Xinmin F, Yang Z, Lei W, et al. Clinical efficacy of tirofiban combined with Solitaire stent in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Trends in Medicine, 2018, 18(2): 119-124.
- [14] Liu J, Shi Q, Sun Y, et al. Efficacy of Tirofiban Administered at Different Time Points after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2019, 15(27): 386-390.
- [15] Wang H, Feng M. Influences of different dose of tirofiban for acute ST elevation myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. Medicine, 2020, 99(23): e20402.
- [16] Che R, Zhao W, Jiang F, et al. Abstract WP18: Tirofiban Cannot Prevent the Early Re-Occlusion After Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. Stroke, 2018, 49(Suppl 1): 278-283.
- [17] Lin L, Li W, Liu CC, et al. Safety and preliminary efficacy of intravenous tirofiban in acute ischemic stroke patient without arterial occlusion on neurovascular imaging studies[J]. Journal of the Neurological sciences, 2017, 9(12): 175-179.
- [18] Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin[J]. Blood, 2019, 134(22): 1912-1918.
- [19] 沈亚迪,辛振,高涌,等.红细胞分布宽度与血小板计数比值在下肢深静脉血栓形成中的诊断价值分析[J].包头医学院学报,2019,35(1):11-13.
- [20] 张立芳,李博.丁苯酞联合替罗非班治疗进展性脑卒中的临床疗效及对血小板的影响[J].广西医科大学学报,2019,36(3): 399-403.

(收稿日期:2020-08-17

修回日期:2020-09-28)