

中图分类号: R969.3; R973 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)04-0106-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.025



替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全性及有效性 Meta 分析*

刘惠莲, 王 菊, 王源江, 王 琰[△]

(海南医学院第一附属医院神经内科, 海南海口 570102)

摘要:目的 评价替罗非班治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的安全性及有效性。方法 计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science 数据库, 检索时间为各数据库自建库起至2022年2月18日。收集替罗非班(试验组)对比常规治疗方案(对照组)治疗 AIS 的随机对照试验(RCT)文献, 按 Cochrane 系统评价员手册评价文献质量, 采用 RevMan 5.3 统计学软件对治疗的安全性及有效性进行 Meta 分析。结果 共纳入 5 篇文献, 涉及 1 095 例患者。试验组患者颅内出血发生率[OR = 1.08, 95%CI(0.72, 1.62), P = 0.72]和症状性出血转化发生率[OR = 0.80, 95%CI(0.21, 3.01), P = 0.74]均与对照组相当, 但死亡率显著低于对照组[OR = 0.46, 95%CI(0.24, 0.88), P = 0.02]; 试验组患者 90 d 预后良好率显著高于对照组[OR = 1.37, 95%CI(1.02, 1.85), P = 0.03]。结论 替罗非班治疗 AIS 安全性良好, 不会升高患者颅内出血及症状性出血转化的发生率, 可显著降低死亡率, 改善患者的长期预后。

关键词: 替罗非班; 急性缺血性脑卒中; 安全性; 有效性; Meta 分析

Safety and Efficacy of Tirofiban in the Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis

LIU Huilian, WANG Ju, WANG Yuanjiang, WANG Tan

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China 570102)

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of tirofiban in the treatment of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** The randomized controlled trial (RCT) of tirofiban (test group) versus the conventional treatment scheme (control group) in the treatment of AIS were searched from the PubMed, Embase, The Cochrane Library and Web of Science databases from the inception of each database to February 18, 2022. The quality of the extracted data was evaluated according to the Cochrane system evaluator manual, and the safety and effectiveness of the treatment were analyzed by the RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of five articles were included, involving 1 095 patients. The incidence of intracranial hemorrhage [OR = 1.08, 95% CI (0.72, 1.62), P =

* 基金项目: 海南省高等学校科学研究项目[Hnky2019-49]; 海南省临床医学中心建设项目[琼卫医函[2021]276号]。

第一作者: 刘惠莲, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为脑血管病, (电子信箱)745026333@qq.com。

[△]通信作者: 王琰, 女, 博士研究生, 主任医师, 研究方向为帕金森及脑血管病, (电子信箱)wangtan19681111@sina.com。

- [14] BÖHM R, VON HEHN L, HERDEGEN T, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American Adverse Drug Events Pharmacovigilance Data and Novel Clinical Applications [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157753.
- [15] VAN PUIJENBROEK E, DIEMONT W, VAN GROOTHEEST K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions [J]. Drug Safety, 2003, 26(5): 293-301.
- [16] BATES DW, CULLEN DJ, LAIRD N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group [J]. JAMA, 1995, 274(1): 29-34.
- [17] 彭 媛, 王程程, 唐 利, 等. 西格列汀上市后安全警戒信号的挖掘与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(1): 33-36.
- [18] 谢 偲. 浅析 MedDRA 标准化查询在安全数据检索和报告方面的应用[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(8): 426-429.
- [19] BOUSQUET C, LAGIER G, LILLO - LE LOUËT A, et al. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions [J]. Drug Safety, 2005, 28(1): 19-34.
- [20] PEARSON RK, HAUBEN M, GOLDSMITH DI, et al. Influence of the MedDRA hierarchy on pharmacovigilance data mining results [J]. International Journal of Medical Informatics, 2009, 78(12): e97-e103.
- [21] 季欢欢, 霍本念, 张 妮, 等. 基于比值失衡法对利拉鲁肽上市后安全信号的检测与评价[J]. 医药导报, 2022, 41(1): 48-53.
- [22] SHAH J, LIU S, YU W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines [J]. Stroke and Vascular Neurology, 2022, 7(5): 406-414.
- [23] 傅 亮, 史济华, 罗庆锋, 等. 老年急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗住院期间合并上消化道出血的危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(7): 863-867.
- [24] LAITINEN JT, URI A, RAIDARU G, et al. [(35)S]GTPgammaS autoradiography reveals a wide distribution of G(i/o)-linked ADP receptors in the nervous system: close similarities with the platelet P2Y(ADP) receptor [J]. J Neurochem, 2001, 77(2): 505-518.
- [25] 黎雨珊, 张东威, 刘跃辉, 等. 血管内皮细胞与脑缺血[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2019, 34(2): 171-175.

(收稿日期: 2022-07-09; 修回日期: 2022-09-30)

0.72] and the conversion rate of symptomatic hemorrhage [$OR = 0.80, 95\% CI (0.21, 3.01), P = 0.74$] in the test group were similar to those in the control group, but the death rate [$OR = 0.46, 95\% CI (0.24, 0.88), P = 0.02$] was significantly lower than that in the control group. The 90-day good prognosis rate [$OR = 1.37, 95\% CI (1.02, 1.85), P = 0.03$] in the test group was significantly higher than that in the control group. **Conclusion** Tirofiban is safe in the treatment of AIS. It will not increase the incidence of intracranial hemorrhage and symptomatic hemorrhage in patients, and can significantly reduce mortality and improve the long-term prognosis of patients.

Key words: tirofiban; acute ischemic stroke; safety; effectiveness; Meta-analysis

急性缺血性脑卒中(AIS)占我国脑卒中的69.6%~70.8%^[1],且脑卒中患者数量在未来可能会进一步增加^[2],会引起患者生存质量及其家庭生活水平下降,社会医保负担加重等问题。因此,降低脑卒中发病率、致死率及致残率刻不容缓。替罗非班是目前最常见的血小板糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,通过与该受体结合,可有效抑制纤维蛋白原与血小板结合及动脉粥样硬化部位的血小板聚集^[3]。替罗非班在用于缺血性脑卒中前,已广泛运用于急性冠脉综合征的治疗,且安全有效^[4-5]。但其用于治疗急性脑梗死的安全性及有效性尚存争议。2020年,GONG等^[6]的研究表明,替罗非班治疗AIS会升高致命性出血转化的发生率,且不能改善预后,而同年李海洋^[7]的研究结果表明,替罗非班治疗不仅不会增加颅内出血等不良事件的发生,还可改善预后。为全面评价替罗非班用于AIS的有效性与安全性,选择相关随机对照试验(RCT)进行Meta分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索The Cochrane Library, Embase, Web of Science, PubMed, 检索时限为各数据库自建库起至2022年2月18日。英文检索词为“cerebral infarction(s)”“ischemic stroke(s)”“brain infarction(s)”“tirofiban”“aggrastat”,以主题词+自由词(未完全列出)进行检索。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:文献研究类型为RCT,语种仅限英文;符合中华医学会神经病学分会历年AIS诊治指南诊断标准;试验组予替罗非班治疗,对照组予常规药物治疗、静脉溶栓治疗或血管内治疗;结局指标包括颅内出血、症状性出血转化、90 d预后良好[改良Rankin量表(mRS)评分 ≤ 2 分认为预后良好]、死亡。

排除标准:RCT方法有误或Jadad评分 < 4 分;重复发表文献;研究数据缺失或无法提取出且无法与原作者联系;综述类、回顾性研究、个案报道、动物实验、单臂研究等。

1.3 资料提取及质量评价

2名研究者通过阅读标题、摘要及全文筛选文献,

当遇到有争议文献时,请第3名研究者评判是否纳入研究,利用Excel表格收集纳入文献以下资料:作者、发表年份、国家、研究方法、治疗剂量及给药方式、是否盲法、是否分配隐藏、试验组及对照组样本量、分组依据、结局指标等。采用Jadad评分评价文献质量,并评估其偏倚风险。

1.4 统计学处理

采用Cochrane协作网的RevMan 5.3软件进行统计学处理,异质性分析采用 χ^2 检验(检验水准为 $P = 0.01$),同时结合 I^2 定量来判断异质性大小。当 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$ 时异质性较大,采用随机效应模型;当 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ 时异质性较小,采用固定效应模型。计数资料根据Mantel-Haenszel方法计算合并优势比(OR)和95%置信区间(CI)。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索获得437篇文献,最终纳入5篇^[8-12]。文献筛选流程及结果见图1。

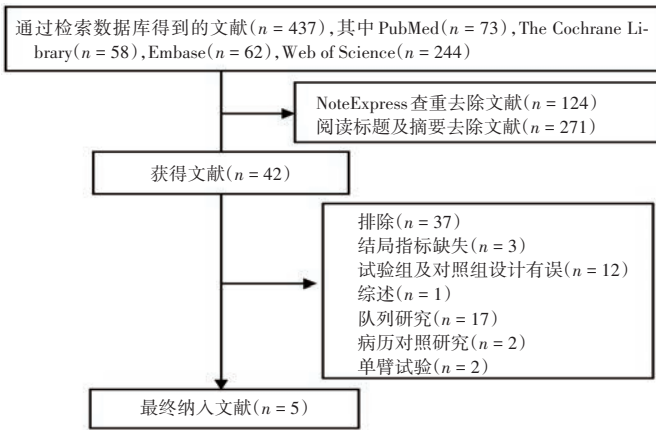


图1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

2.2 纳入文献基本特征

结果见表1。纳入文献发表于2010年至2022年,涉及患者1 095例,其中试验组542例,对照组553例;有2篇^[9,11]来自欧美国家,3篇^[8,10,12]来自中国;描述随机分配方法的有4篇^[8-10,12],主要为随机数字表法和计算机生成法,有2篇^[9-10]使用双盲法,2篇^[8,11]使用结果判读盲法,2篇^[10-11]进行分配隐藏;所有文献结局指标数据完

表 1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 The basic characteristics of the included studies

第一作者及发表年份	国家	研究方法	治疗剂量及给药方式	分配隐藏	盲法	例数(试验组/对照组,例)	结局指标
HAN 2022 ^[8]	中国	多中心随机对照(计算机生成)	试验组替罗非班 0.4 μg/(kg·min) 静脉滴注 30 min, 再以 0.1 μg/(kg·min) 持续 48 h, 输注完成前 4 h, 阿司匹林 100 mg 口服; 对照组阿司匹林 100 mg 口服	无	结果盲法	177/180	②③④
TORGANO 2010 ^[9]	意大利	随机对照(随机数字表)	替罗非班(试验组)/精氨酸阿司匹林(对照组) 0.6 μg/(kg·min) 静脉滴注 30 min, 再以 0.15 μg/(kg·min) 持续 72 h	无	有	75/75	①②③④
ZHANG 2021 ^[10]	中国	随机对照试验(计算机生成)	替罗非班(试验组)/奥扎格雷(对照组) 0.4 μg/(kg·min) 静脉滴注 30 min, 再以 0.1 g/(kg·min) 持续 47.5 h	有	有	110/114	①③
SIEBLER 2011 ^[11]	美国	多中心随机对照	替罗非班(试验组)/安慰剂(对照组) 0.4 μg/(kg·min) 静脉滴注 30 min, 再以 0.1 μg/(kg·min) 持续 48 h	信封法	结果盲法	120/124	①④
ZHANG 2019 ^[12]	中国	随机对照(随机数字表)	试验组动脉内注射替罗非班 0.2 mg/(kg·min) 15 min, 再以 0.1 μg/(kg·min) 持续静脉滴注; 对照组行血管内治疗	无	无	60/60	①②③④

整,详见表1(①为颅内出血,②为症状性出血转化,③为 90 d 预后良好,④为死亡)。纳入的 RCT 均符合随机对照原则,文献质量较高,详见表2。根据 Cochrane 系统评价员手册对 RCT 文献质量进行评价,所纳入文献总体风险水平较低,详见图2(图中“+”为低风险,“?”为未知风险,余为高风险)。

表 2 纳入 RCT 文献的 Jadad 评分(分)

Tab. 2 Jadad score of included RCTs (point)

第一作者及发表年份	随机序列产生方法	随机化隐藏	盲法	退出与失访	总分
HAN 2022 ^[8]	2	1	1	1	5
TORGANO 2010 ^[9]	2	1	2	1	6
ZHANG 2021 ^[10]	2	2	2	1	7
SIEBLER 2011 ^[11]	1	2	2	0	5
ZHANG 2019 ^[12]	2	1	0	1	4

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 安全性

颅内出血:有 4 篇文献^[9-12]报道,共纳入 738 例患者。异质性检验结果, $P = 0.94$, $I^2 = 0$,采用固定效应模型。结果显示,试验组与对照组颅内出血发生率相当 $[OR = 1.08, 95\%CI(0.72, 1.62), P = 0.72]$,详见图3。

症状性出血转化:有 3 篇文献^[8-9,12]报道,共纳入 627 例患者。异质性检验结果, $P = 0.55$, $I^2 = 0$,采用固定效应模型。结果显示,试验组与对照组症状性出血转

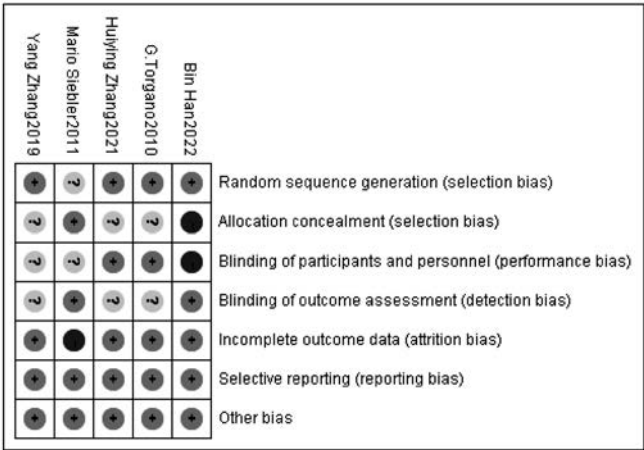


图 2 纳入研究偏倚风险评估图

Fig. 2 Bias risk assessment chart of the included studies

化发生率相当 $[OR = 0.80, 95\%CI(0.21, 3.01), P = 0.74]$,详见图4。

死亡:有 4 篇文献^[8-9,11-12]报道,共纳入 883 例患者。异质性检验结果, $P = 0.22$, $I^2 = 32\%$,采用固定效应模型。结果显示,试验组死亡率明显低于对照组 $[OR = 0.46, 95\%CI(0.24, 0.88), P = 0.02]$,详见图5。

2.3.2 有效性

有 4 篇文献^[8-10,12]报道,共纳入 851 例患者。异质性检验结果, $P = 0.18$, $I^2 = 38\%$,采用固定效应模型。结

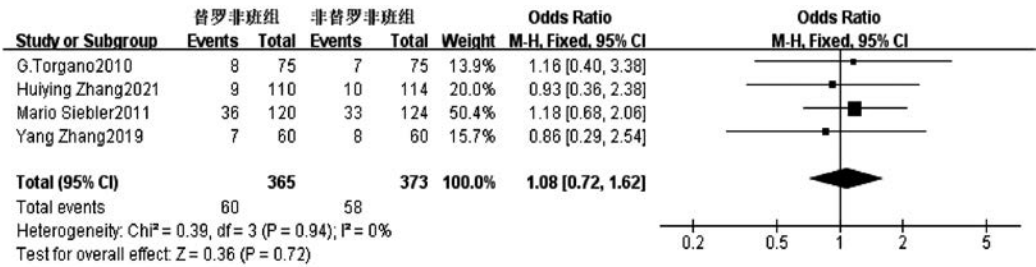


图 3 颅内出血的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Meta - analysis forest plots of intracerebral haemorrhage

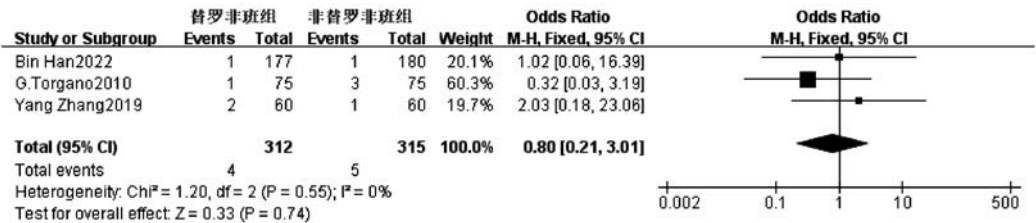


图4 症状性出血转化的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plots of symptomatic hemorrhage transformation

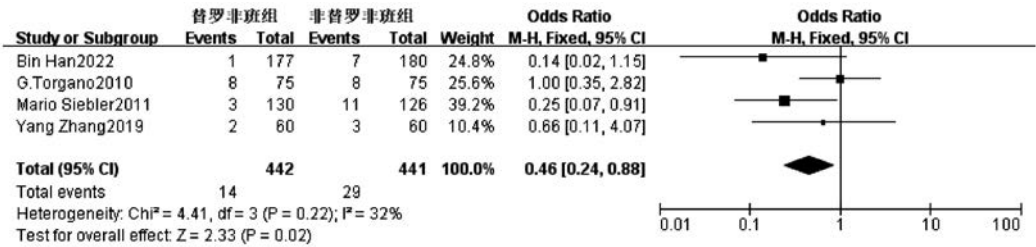


图5 死亡的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest plots of death

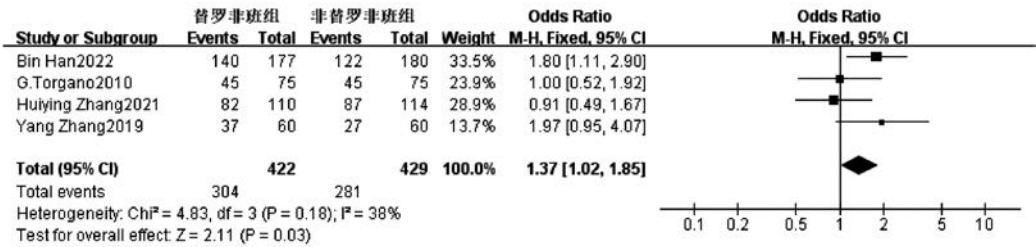


图6 90 d预后良好的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta - analysis forest plots of 90 - day good prognosis

果显示,试验组90 d预后良好的发生率明显高于对照组 [$OR = 1.37$, $95\%CI (1.02, 1.85)$, $P = 0.03$], 详见图6。

3 讨论

脑卒中是世界人口第二大死因,也是我国人口主要的死因,虽然近10年我国脑卒中的死亡率未升高,但患病率及发病率却在逐年升高。随着我国人口老龄化问题的进一步加重,我国卫生系统面临着巨大的压力^[2]。对AIS制订有效的治疗方案,降低脑卒中发病率、致死率及致残率刻不容缓。

目前,治疗AIS的有效药物为溶栓类药物,常见的代表药物为阿替普酶及尿激酶^[13-14],该类药物主要通过早期溶解纤维蛋白开通血管,但由于溶栓时间窗及各种禁忌证限制,能进行溶栓治疗的患者较少,即使进行溶栓治疗,其血管再通率也仅约为46%,其中还有14%~34%的患者会出现再闭塞^[15-16],且有颅内出血及其他部位出血等不良反应,但在时间窗内进行静脉溶栓患者的获益仍较未进行静脉溶栓患者大。脑血管介入治疗有多种术式,常见的有动脉溶栓术、机械取栓术、血管成形术、支架植入术等,可直接开通血管,但因上述术式

常引起内皮细胞损伤、斑块脱落,导致继发血栓形成,易引起血管再闭塞(发生率为22%~34%)^[17-18];动脉粥样硬化是急性脑梗死的主要病因,其发病机制与血小板聚集、内皮细胞破坏密切相关,使用抗血小板聚集药物可预防缺血性脑卒中的发生,我国主要使用阿司匹林肠溶片及盐酸氯吡格雷片治疗,但由于存在氯吡格雷抵抗,影响了疗效。

GP II b / III a受体大范围分布于血小板表面,在血小板聚集和血栓形成中不可或缺^[3]。替罗非班主要的作用靶点为该受体,因其具有高度特异性、高效性、半衰期短、可逆性抑制等特点,成为该类受体阻断剂最常见药物^[4]。有研究认为,替罗非班除抑制血小板聚集外,还能促使血管内皮细胞向其他损伤处迁移和增殖,从而修复损伤的血管^[19-20]。替罗非班最早应用于急性冠脉综合征,且已被证实安全有效,为能有更宽的时间窗、更好的疗效、更低的颅内出血风险来恢复脑灌注,一些探索性研究以替罗非班单独治疗或与静脉溶栓或血管内治疗联合治疗AIS。

有研究表明,替罗非班治疗AIS可提高患者3个月内的预后^[21],有研究表明,动脉粥样硬化性闭塞在成功

再通后可能更容易再闭塞^[22-23],在动脉粥样硬化性闭塞的患者中,炎症反应和血小板聚集可导致后续的缺血事件,替罗非班还有额外的抗炎作用,这可能有助于预防后续的缺血事件^[24]。SEITZ等^[25]也证明,替罗非班可减少AIS患者在阿替普酶诱导溶栓后脑梗死体积的50%。STRAUB等^[26]还报道,替罗非班可减少梗死体积,并可促进阿替普酶诱导溶栓后的有效再灌注。可见,替罗非班降低死亡率及改善预后可能与预防血管再闭塞及缩小梗死面积相关。

本研究结果显示,替罗非班治疗AIS不会升高患者颅内出血及症状性出血转化的发生率,且可显著降低死亡率,还可改善患者的长期预后。本研究纳入文献质量较高,异质性较低,结果较稳健。但仍存在一些局限性,在检索数据库时可能存在检索策略不完善,导致部分文献缺漏,可能引起文献纳入偏倚;本研究中纳入文献过少,偏倚风险评估结果欠准确,可能导致异质性增加影响结论。因此,上述结论尚需更多高质量研究进一步验证。

参考文献

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population - Based Survey of 480 687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759 - 771.
- [2] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394 - 405.
- [3] SCHWARZ M, MEADE G, STOLL P, et al. Conformation - specific blockade of the integrin GP II b / III a: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets [J]. *Circ Res*, 2006, 99(1): 25 - 33.
- [4] KING S, SHORT M, HARMON C. Glycoprotein II b / III a inhibitors: The resurgence of tirofiban [J]. *Vascular Pharmacology*, 2016, 78: 10 - 16.
- [5] WANG K, ZUO G, ZHENG L, et al. Effects of Tirofiban on Platelet Activation and Endothelial Function in Patients with ST - Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015, 71(1): 135 - 142.
- [6] GONG J, SHANG J, YU H, et al. Tirofiban for acute ischemic stroke: systematic review and meta - analysis [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 76(4): 475 - 481.
- [7] 李海洋. 盐酸替罗非班在急性缺血性脑卒中应用的 meta 分析 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.
- [8] HAN B, MA T, LIU ZD, et al. Efficacy and safety of tirofiban in clinical patients with acute ischemic stroke [J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 12: 785836.
- [9] TORGANO G, ZECCA B, MONZANI V, et al. Effect of intravenous tirofiban and aspirin in reducing short - term and long - term neurologic deficit in patients with ischemic stroke: A double - blind randomized trial [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2010, 29(3): 275 - 281.
- [10] ZHANG HY, ZHENG L. Statistical analysis for efficacy of tirofiban combined with ozagrel in the treatment of progressive cerebral infarction patients out of thrombolytic therapy time window [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2728.
- [11] SIEBLER M, HENNERICI MG, SCHNEIDER D, et al. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: The SaTIS trial [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2388 - 2392.
- [12] ZHANG Y, ZHANG QQ, FU C, et al. Clinical efficacy of tirofiban combined with a Solitaire stent in treating acute ischemic stroke [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(10): e8396.
- [13] NESSELROTH D, GILAD R, NAMNEH M, et al. Estimation of seizures prevalence in ischemic strokes after thrombolytic therapy [J]. *Seizure*, 2018, 62: 91 - 94.
- [14] DAMANI RH, ANAND S, ASGARISABET P, et al. Regional Intervention of Stroke Care to Increase Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(8): 2008 - 2010.
- [15] SAQQUR M, MOLINA CA, SALAM A, et al. Clinical Deterioration After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Treatment [J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 69 - 74.
- [16] RUBIERA M, ALVAREZ - SABÍN J, RIBO M, et al. Predictors of Early Arterial Reocclusion After Tissue Plasminogen Activator - Induced Recanalization in Acute Ischemic Stroke [J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1452 - 1456.
- [17] TENG D, PANNELL JS, RENNERT RC, et al. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: *in vitro* live - cell platform with animal validation [J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1099 - 1106.
- [18] HEO JH, LEE KY, KIM SH, et al. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: a pilot study [J]. *Neurology*, 2003, 60(10): 1684 - 1687.
- [19] GIORDANO A, D'ANGELILLO A, ROMANO S, et al. Tirofiban induces VEGF production and stimulates migration and proliferation of endothelial cells [J]. *Vascular Pharmacology*, 2014, 61(2 - 3): 63 - 71.
- [20] KNOTTNERUS ILH, GOVERS - RIEMSLAG JWP, HAMULYAK K, et al. Endothelial Activation in Lacunar Stroke Subtypes [J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1617 - 1622.
- [21] KIM Y, SOHN S, YOO J, et al. Local tirofiban infusion for remnant stenosis in large vessel occlusion: tirofiban ASSIST study [J]. *BMC Neurology*, 2020, 20(1): 1 - 9.
- [22] SAVER JL, GOYAL M, BONAFE A, et al. Stent - retriever thrombectomy after intravenous t - PA *vs.* t - PA alone in stroke [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2285 - 2295.
- [23] KANG D, KIM Y, HWANG Y, et al. Instant Reocclusion fol-