

急性缺血性脑卒中机械取栓术中应用替罗非班效果的 Meta 分析

黄昌恒 于耀宇 姚自同

【摘要】目的 系统评价急性缺血性脑卒中机械取栓术中应用替罗非班的安全性及疗效。**方法** 计算机检索中国知网、PubMed、Embase、Cochrane 等数据库,检索急性缺血性脑卒中取栓术中机械使用替罗非班的随机对照试验,试验组机械取栓术中应用替罗非班,对照组术中不应用替罗非班。结局指标为治疗后血管再通率、出血率、3 个月预后。采用 ReVMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 纳入的 6 篇文献中,3 篇为英文,3 篇中文,共计 642 例,试验组 266 例,对照组 376 例。Meta 分析结果显示,两组血管再通率、出血风险以及 3 个月预后良好率均无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 急性缺血性脑卒中取栓术中应用替罗非班并不能显著提升血管再通率,但也未明显增加出血风险,对 3 个月预后也无显著影响,因此,不建议急性缺血性脑卒中取机械取栓术中常规使用替罗非班。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;替罗非班;机械取栓术;Meta 分析;安全性;疗效

【文章编号】 1009-153X(2019)09-0527-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.3; R 815.2

Meta-analysis of impact of tirofiban on clinical effect of mechanical thrombectomy on acute ischemic stroke

HUANG Chang-heng, YU Yao-yu, YAO Zi-tong. Department of Neurosurgery, Characteristic Medical Center, People's Armed Police Force; Tianjin 300162, China

【Abstract】Objective To investigate the safety of tirofiban and its effects on the patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. **Methods** The database CNKI, PubMed, Embase, and Cochrane were searched for the randomized controlled trials of effects of tirofiban on the patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. Meta-analysis of the vascular recanalization rate, bleeding rate and prognosis 3 months after the treatment was performed by ReVMan5.3 statistical software. **Results** A total of 6 studies were included and 376 patients were enrolled. Meta-analysis showed that there was insignificant effects of tirofiban on the revascularization rate, bleeding rate and prognosis 3 months after the treatment in the patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. **Conclusion** It is suggested that it is unnecessary for the patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy to be treated by tirofiban because tirofiban does not enhanced the cerebral hemorrhage, but also it is not helpful to the improvement of the patients' prognosis.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Tirofiban; Mechanical thrombectomy; Meta analysis

急性缺血性脑卒中发病率逐年升高,致残率高,病死率高^[1,2]。血小板活化导致血栓形成并阻塞血管是急性缺血性脑卒中主要发病机制之一。替罗非班是一种选择性非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,可直接抑制血小板聚集而防止血栓形成^[3]。机械取栓术是急性缺血性脑卒最重要的治疗手段^[4,5],但术中存在血管再闭塞的风险,因此术中应用替罗非班也越来越普遍。近年来,一些临床试验就常规应用替罗非班,其疗效和安全性存在颇多争议。本文采用 Meta 分析方法系统评价急性缺血性脑卒中

机械取栓术中应用替罗非班的安全性及疗效。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索中国知网、PubMed、Embase、Cochrane 等数据库,包括替罗非班在急性缺血性脑卒中机械取栓术中应用的文献资料,试验组机械取栓术中应用替罗非班,对照组术中不应用替罗非班。时间限定 2013~2019 年。中文检索词为替罗非班、欣维宁、缺血性脑卒中、支架取栓或机械取栓。英文检索 cerebral infarction 与其自由词、thrombectomy 与其自由词、tirofiban 以及所有已知商品名称和其他名称,并追查已纳入文献的参考文献,筛选其间发表的文献和评论文章以及会议记录文集。

1.2 文献纳入及剔除标准 文献纳入标准:①研究对象为急性缺血性脑卒中,并实施机械取栓术;②语言

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.09.005
作者单位:300162 天津,武警特色医学中心神经外科(黄昌恒、于耀宇、姚自同)
通讯作者:于耀宇, E-mail: yuyaoyu666@aliyun.com

为中文或英语;③干预措施为是否应用替罗非班治疗,剂型、剂量不限;④结局指标为血管再通[改良脑梗死溶栓(modified thrombolysis in cerebral infarction, mTICI)分级≥2b级]、出血(包括颅内血肿、症状性或无症状出血)、3个月预后良好[改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分≤2分];⑤可直接计算或可获取的四格表数据。文献排除:①重复发表或仅有摘要的会议论文;②病例报道、系统评价和荟萃分析;③急性心肌梗死;④数据有误的文献。

1.3 资料提取及偏倚评价 创建数据提取表格,由黄昌恒和姚自同根据纳入文献独立提取 Meta 分析所需要的信息,内容包括排除标准、作者姓名、文献发表时间、研究人群、受试对象分组和例数、年龄、干预措施、结局指标等。对于有争议数据,经过讨论后仍无法确定,则请第3位作者(于耀宇)提取数据并进行评价。按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.6 要求进行质量标准评价^[6]。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Rev-Man5.3 软件进行 Meta 分析;结局指标为二分类变量,采用优势比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间

(confidence interval, CI)表示,并对结果进行异质性检验,当 $P>0.1$, $I^2<50\%$,采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献特征 搜索数据库共获得文献 152 篇,通过阅读文献题目和摘要,排除重复与研究问题不相关的文献 107 篇,无对照研究 20 篇,综述和荟萃分析 9 篇,病案报道和会议论文 7 篇,动脉瘤出血 2 篇,数据有误 1 篇,最终纳入 6 篇^[7-12],其中 3 篇为英文,3 篇中文,共计 642 例,试验组 266 例,对照组 376 例。纳入文献资料特征见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 血管再通成功率 异质性检验显示 $P=0.63$, $I^2=0\%$,采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两组血管再通成功率无统计学差异($OR=0.97$; 95% CI: 0.66~1.42; $P=0.88$;图 1)。

2.2.2 出血风险 异质性检验显示 $P=0.02$, $I^2=64\%$,采用随机效应模型。Meta 分析结果显示两组出血并发症发生率无统计学差异($OR=1.05$; 95% CI 0.51~

表 1 纳入的 6 篇文献的基本特征

研究	发表年份	种族	病人数量(例)		平均年龄(岁)		替罗非班用法、用量
			试验组	对照组	试验组	对照组	
Kellert ^[7]	2013	Caucasian	50	112	64.5	67.3	NA
Zhao 等 ^[8]	2017	Asian	90	90	61.8	60.8	首次 0.25~0.5 mg, 0.2~0.25 mg/h 维持 12~24 h
冯学问 ^[9]	2017	Asian	32	85	68.5	70.0	首次 55~62 kg 静推 12 ml 标准剂型, (0.12×体质量) ml/h 或减半维持 24 h
蒋锋等 ^[10]	2017	Asian	34	29	62.8	62.0	首次 8 μg/kg, 0.1 μg/(kg·min)维持 24 h
李长青等 ^[11]	2018	Asian	34	32	67.9	66.2	首次 8 μg/kg, 0.1 μg/(kg·min)维持 24 h
Yu 等 ^[12]	2018	Asian	26	28	70.3	67.8	首次 0.2~0.5 mg

注:NA. 未注明;标准剂型. 100 ml 盐酸替罗非班(按 C₂₂H₃₆N₂O₅S 计)5 mg 与氯化钠 0.9 g

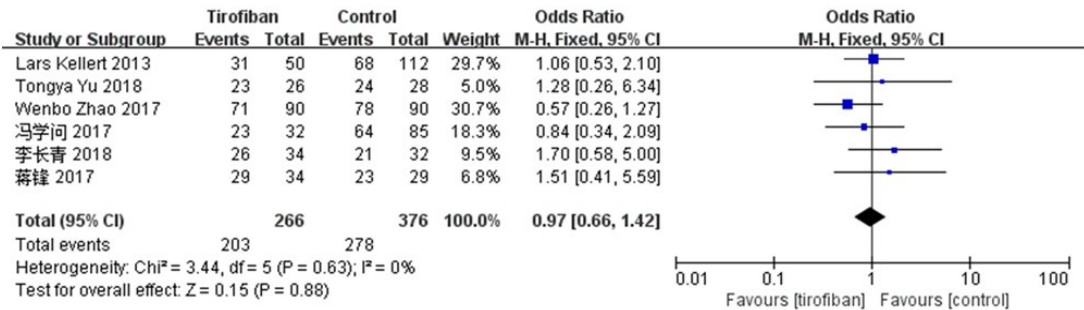


图 1 急性缺血性脑卒中机械取栓术中应用替罗非班对血管再通率的影响

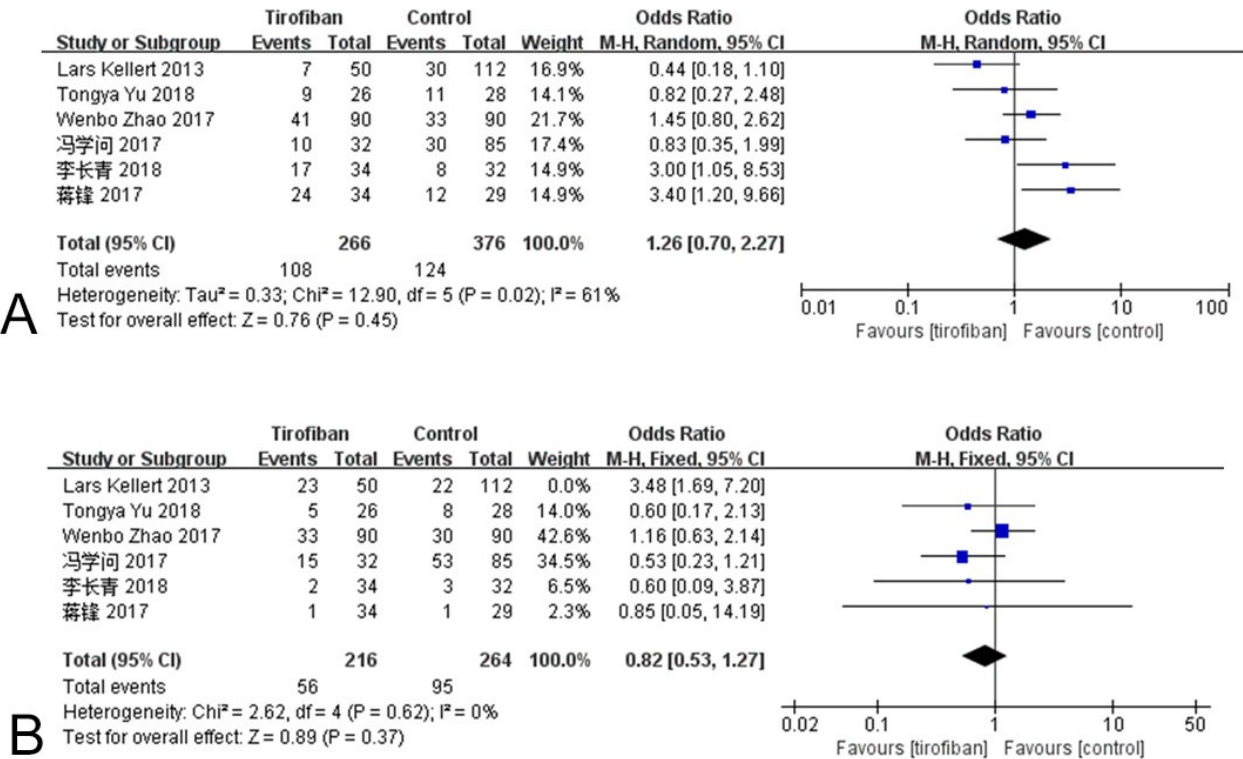


图2 急性缺血性脑卒中中机械取栓术中应用替罗非班对颅内出血风险的影响
A. 纳入6篇文献进行Meta分析;B. 剔除Kellert等研究进行敏感性分析

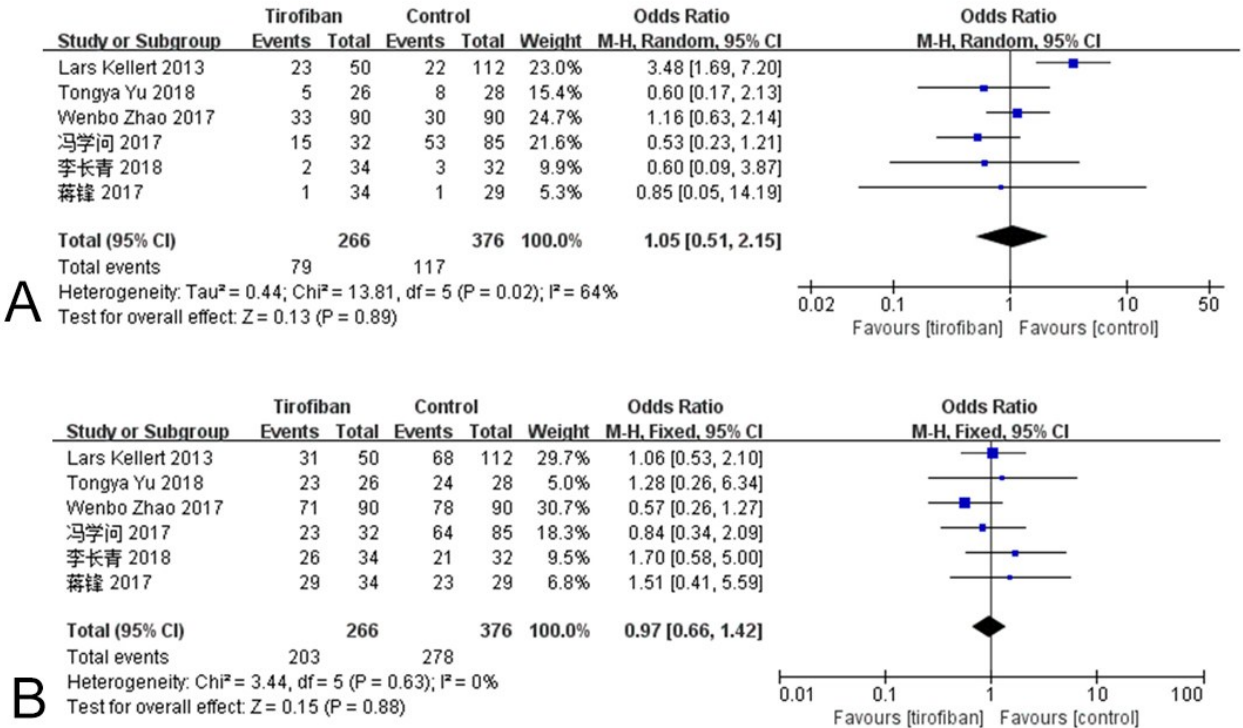


图3 急性缺血性脑卒中中机械取栓术中应用替罗非班对3个月预后良好率的影响
A. 纳入6篇文献进行Meta分析;B. 剔除Kellert等研究进行敏感性分析

2.15; $P=0.89$; 图 2A)。敏感性分析显示, 当 Kellert 等^[4]的研究剔除后, $P=0.62$, $I^2=0\%$, 剩余研究无异质性, 采用固定效应模型分析颅内出血发生率仍无统计学差异($OR=0.82$; 95% CI 0.53~1.27; $P=0.38$; 图 2B)。

2.2.3 3 个月良好预后 异质性检验显示 $P=0.02$, $I^2=61\%$, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示两组 3 个月良好预后率无统计学差异($OR=1.26$; 95% CI: 0.70~2.27; $P=0.45$; 图 3A)。敏感性分析显示, 当 Kellert 等^[4]的研究剔除后, $P=0.14$, $I^2=43\%$, 剩余研究异质性明显降低, 采用固定效应模型分析 3 个月预后良好率差异有统计学意义($OR=1.50$; 95% CI 1.03~2.19; $P=0.03$; 图 3B)。

3 讨论

替罗非班作为高效可逆性新型非肽类血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 在急性冠状动脉综合征和行冠状动脉内介入治疗的病人中疗效显著且应用广泛^[13]。在缺血性脑卒中机械取栓中也被越来越多地使用, 但无明确证据证明替罗非班能改善病情和预后。替罗非班可逆性结合血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体, 抑制血小板聚集, 仅能预防血栓形成, 并没有明显溶栓开通血管的作用^[14]。替罗非班的说明书、应用指南, 均未提及替罗非班在急性缺血性脑卒中治疗中的作用。本文 Meta 分析结果显示在急性缺血性脑卒中机械取栓术中使用替罗非班并没有显著增加血管再通率和术后 3 个月预后良好率, 颅内出血并发症也无明显差异; 敏感性分析显示当剔除 Kellert 等^[7]研究后, 术后 3 个月预后得到改善。这可能因为其研究人群为白种人以及替罗非班使用剂型、剂量不同有关。

本研究存在一定局限性: 缺少多中心大样本随机对照研究, Meta 分析纳入的研究多为单中心回顾性研究, 部分病例数也较少。纳入病人是否患有其他基础疾病、入院时梗死情况、静脉溶栓情况等标准未统一, 均会对分析结果产生一定影响。

总之, 本文结果显示急性缺血性脑卒中机械取栓术中使用替罗非班, 血管再通成功率及 3 个月预后良好率并不优于常规抗血小板药物, 颅内出血发生率虽有增加趋势, 但无统计学差异; 所以不推荐在急性缺血性脑卒中机械取栓术中常规应用替罗非班。

【参考文献】

- [1] Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke [J]. Circ Res, 2017, 120(3): 439-448.
- [2] 袁 阳, 王家清, 王慧星, 等. 血管内支架成形术治疗缺血性脑血管病疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(11): 754-756.
- [3] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban [J]. Drugs, 1998, 56(6): 1067-1080.
- [4] 赵文可, 张鹏飞, 黄昌恒, 等. 支架取栓技术与接触抽吸技术治疗急性颅内大血管闭塞的 Meta 分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(6): 388-391.
- [5] 严志忠, 王玉海, 张春雷, 等. 急性前循环大血管闭塞性卒中 Solitaire 支架取栓术后预后危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(11): 724-726.
- [6] Higgins PT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 [M]. London: The Cochrane Collaboration, 2017. 186-258.
- [7] 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.
- [8] Zhao W, Che R, Shang S, et al. Low-dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy [J]. Stroke, 2017, 48(12): 3289-3294.
- [9] 冯学问. 替罗非班对急性缺血性卒中患者血管内治疗后出血转化影响的研究[D]. 浙江大学, 2017.
- [10] 蒋 锋, 王 莉, 袁 婕, 等. 替罗非班在急性脑梗死支架取栓术中的临床应用[J]. 现代医学, 2017, 45(9): 1247-1252.
- [11] 李长青, 柴尔青, 姜 蕾. 急性缺血性脑卒中患者支架取栓术中应用替罗非班的疗效及安全性[J]. 临床荟萃, 2018, 33(9): 787-791.
- [12] Yu T, Lin Y, Jin A, et al. Safety and efficiency of low dose intra-arterial tirofiban in mechanical thrombectomy during acute ischemic stroke [J]. Cur Neurovasc Res, 2018, 15(2): 145-150.
- [13] Hand FG, Anderson L, Antman EM, et al. A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 61(4): e78-e140.
- [14] Mousa SA. Antiplatelet therapies: from aspirin to GP II b/III a-receptor antagonists and beyond [J]. Drug Discov Today, 1999, 4(12): 552-561.

(2019-03-30 收稿, 2019-06-24 修回)