

# 血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中的多中心前瞻性研究

胡小雁 罗煜岐 苗妍 高峰 马宁 孙瑄

**【摘要】** 目的 探讨血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中的有效性和安全性。方法 纳入 2019 年 4 月至 2020 年 3 月我国 15 所医疗中心收治的 102 例急性缺血性卒中患者,均接受血管内治疗联合依替巴肽治疗。以治疗后 24 h 内血管再通率[改良脑梗死溶栓血流分级(mTICI)  $\geq 2$ b 级]为主要有效性结局,治疗后 24 h 内血管完全再通率(mTICI 分级 3 级)及治疗后 3 个月神经功能预后(改良 Rankin 量表评分  $\leq 2$  分)为次要有效性结局;以治疗后 48 h 内症状性颅内出血发生率为主要安全性结局,治疗后 48 h 内颅内出血、脑实质血肿、出血性梗死、远隔部位出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血发生率及治疗后 3 个月病死率为次要安全性结局。单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析筛查急性缺血性卒中血管内治疗联合依替巴肽治疗预后影响因素。结果 治疗后 24 h 内血管再通率和血管完全再通率分别为 86.27%(88/102)和 68.63%(70/102),治疗后 3 个月预后良好率为 54.90%(56/102);治疗后 48 h 内症状性颅内出血发生率为 4.90%(5/102),颅内出血为 19.61%(20/102)、脑实质血肿为 11.76%(12/102)、出血性梗死为 5.88%(6/102)、远隔部位出血为 1.96%(2/102)、脑室内出血为 3.92%(4/102),未发生蛛网膜下腔出血,治疗后 3 个月病死率为 16.67%(17/102)。Logistic 回归分析显示,入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分  $> 15$  分是急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后不良的危险因素( $OR = 0.118, 95\%CI: 0.046 \sim 0.307; P = 0.000$ ),术前 Alberta 脑卒中计划早期 CT 评分  $\geq 6$  分是预后良好的保护因素( $OR = 5.871, 95\%CI: 1.812 \sim 19.020; P = 0.003$ )。结论 血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中安全、有效,但尚待针对最佳给药方式的随机对照试验进一步验证。

**【关键词】** 缺血性卒中; 血栓切除术; 依替巴肽; 危险因素; Logistic 模型; 前瞻性研究

## Endovascular treatment combined with eptifibatide in patients with acute ischemic stroke: a prospective, multicenter study

HU Xiao-yan<sup>1</sup>, LUO Yu-qi<sup>2</sup>, MIAO Yan<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1</sup>, MA Ning<sup>1</sup>, SUN Xuan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Interventional Neuroradiology, <sup>2</sup>Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: SUN Xuan (Email: 13810926284@163.com)

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy and safety of endovascular treatment (EVT) combined with eptifibatide in the treatment of acute ischemic stroke. **Methods** This study enrolled the 102 acute ischemic stroke patients at 15 centers in China received EVT combined with eptifibatide from April 2019 to March 2020. The primary efficacy outcome was the reperfusion rate of blood vessels within 24 h after treatment [modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) grade  $\geq 2$ b], while the secondary efficacy outcomes were the complete reperfusion (mTICI grade 3) rate of blood vessels within 24 h after treatment and the 3-month neurological function prognosis [modified Rankin Scale (mRS) score  $\leq 2$ ]; the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (sICH) within 48 h after treatment was the primary safety outcome, while the incidence of intracranial hemorrhage (ICH), parenchymal hemorrhage (PH), hemorrhagic

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.11.007

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC1301500);国家重点研发计划项目(项目编号:2021YFB3200600)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院介入神经病学科(胡小雁、苗妍、高峰、马宁、孙瑄),放射科(罗煜岐)

通讯作者:孙瑄,Email:13810926284@163.com

infarction (HI), remote parenchymal hemorrhage (rPH), intraventricular hemorrhage (IVH), and subarachnoid hemorrhage (SAH) within 48 h, and 3-month mortality after treatment were secondary safety outcomes. Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analyses were used to screen for the influencing factors of prognosis after EVT combined with eptifibatide for acute ischemic stroke. **Results** The successful reperfusion (mTICI grade  $\geq 2b$ ) rate and complete reperfusion (mTICI grade 3) rate of blood vessels within 24 h after treatment were 86.27% (88/102) and 68.63% (70/102), respectively. The good prognosis (mRS score  $\leq 2$ ) rate at 3-month after treatment was 54.90% (56/102). The incidence of sICH within 48 h after treatment was 4.90% (5/102). The incidence of ICH was 19.61% (20/102), PH was 11.76% (12/102), HI was 5.88% (6/102), rPH was 1.96% (2/102), IVH was 3.92% (4/102), and there was no SAH within 48 h after treatment. The mortality rate at 3-month after treatment was 16.67% (17/102). Logistic regression analysis showed that an admission National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of  $> 15$  was a risk factor for poor prognosis in patients with acute ischemic stroke after EVT combined with eptifibatide ( $OR = 0.118$ , 95%CI: 0.046–0.307;  $P = 0.000$ ), while an Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) of  $\geq 6$  was a protective factor for good prognosis ( $OR = 5.871$ , 95%CI: 1.812–19.020;  $P = 0.003$ ). **Conclusions** The combined regimen of eptifibatide and EVT studied in this trial was effective and safe. Optimal administration method and randomized controlled trial are need to be further justified.

**【Key words】** Ischemic stroke; Thrombectomy; Eptifibatide; Risk factors; Logistic models; Prospective studies

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1301500, 2021YFB3200600).

**Conflicts of interest:** none declared

血管内治疗(EVT)可以有效改善急性缺血性卒中患者功能结局并降低病死率<sup>[1]</sup>。然而血管再通后早期再闭塞发生率为3%~9%<sup>[2]</sup>,且多伴发严重颅内动脉粥样硬化性狭窄或血管内皮损伤<sup>[3-4]</sup>。术中辅助抗栓治疗可以改善再灌注损伤,减少远端栓塞和再闭塞风险;亦可能如MR CLEAN - MED (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: The Effect of Periprocedural Medication)试验结果,静脉注射肝素或阿司匹林不仅未获益,还增加颅内出血(ICH)风险<sup>[5-6]</sup>。血管内治疗联合应用的糖蛋白II b/III a抑制剂(GPIs)具有短效、可逆、选择性抑制血栓生长和防止血栓再形成的药理学特点,已经多项临床试验证实其有效性和安全性<sup>[7]</sup>。CLEAR (The Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and Recombinant Tissue - type Plasminogen Activator)研究证实静脉溶栓联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中的安全性<sup>[8-10]</sup>,RESCUE BT (Efficacy and Safety of Tirofiban Compared with Aspirin in the Treatment of Acute Ischemic Stroke)试验证实血管内治疗联合替罗非班的有效性和安全性<sup>[11]</sup>。然而,鉴于目前治疗方案和剂量的异质性,依替巴肽在血管内治疗中的有效性和安全性尚未达成一致意见。基于此,首都医科大学附属北京

天坛医院开展一项多中心、前瞻性、终点盲法、单臂临床试验[依替巴肽在急性缺血性卒中血管内治疗中的应用(EPOCH),临床试验注册号:NCT03844594],以探讨急性缺血性卒中血管内治疗联合依替巴肽的有效性和安全性,以为急性缺血性卒中患者血管内治疗的联合用药提供更多的循证医学证据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)纳入病例均来自EPOCH试验数据库。(2)急性缺血性卒中的诊断符合《中国卒中协会缺血性脑血管病临床管理指南》<sup>[12]</sup>,并经头部MRA、CTA或DSA证实为颅内大血管闭塞。(3)均接受血管内治疗(包括但不限于机械取栓、动脉溶栓、球囊扩张和支架植入)联合依替巴肽。(4)年龄 $\geq 18$ 岁。(5)本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理审查委员会审核批准(审批号:KY 2019-002-02),并通过各合作医疗中心伦理审查委员会批准。(6)所有患者或其家属均对治疗方案知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)脑出血或有出血倾向。(2)正在应用或即将应用其他GPIs。(3)合并高血压及严重肝、肾功能障碍。(4)既往有凝血功能障碍和血小

板异常病史。(5)既往有药物或食物过敏史,或已知对本研究药物成分过敏。(6)对含碘对比剂过敏。(7)临床资料不完整。

3. 一般资料 选择 EPOCH 数据库 2019 年 4 月至 2020 年 3 月在我国 15 所医疗中心接受血管内治疗联合依替巴肽的急性缺血性卒中患者共 102 例,男性 82 例,女性 20 例;年龄 34~83 岁,中位年龄 65(56,68)岁;发病至入院时间为 0~1730 min,中位时间为 235(129,374)min;既往有高血压占 55.88%(57/102)、冠心病占 20.59%(21/102)、糖尿病占 26.47%(27/102)、高脂血症占 18.63%(19/102),吸烟占 64.71%(66/102)、饮酒占 66.67%(68/102);其中 28 例(27.45%)既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史。

## 二、研究方法

1. 临床资料采集 详细记录患者性别、年龄、发病至入院时间、既往史(主要包括高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、脑卒中或短暂性脑缺血发作)、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和改良 Rankin 量表(mRS)评分、血管闭塞部位、术前 Alberta 脑卒中计划早期 CT 评分(ASPECTS)、TOAST 分型[大动脉粥样硬化型(LAA 型)、心源性栓塞型(CE 型)、其他明确病因型(SOE 型)、不明原因型(SUE 型)]、潜在颅内动脉粥样硬化性狭窄、静脉溶栓桥接血管内治疗、血管内治疗方式(机械取栓、动脉溶栓、球囊扩张、支架植入)、依替巴肽给药方式(动脉注射、静脉注射)、发病至穿刺时间、发病至血管再通时间、穿刺至血管再通时间。

2. 血管内治疗联合依替巴肽 若无相关禁忌证,“时间窗”内(<4.50 h)患者先行静脉溶栓;再经股动脉穿刺,行脑血管造影,术者根据病变特点自行决定治疗策略,包括支架取栓、抽吸取栓、支架取栓联合抽吸取栓,若取栓成功后原位仍存在狭窄,可予球囊扩张或支架植入进行补救治疗。股动脉穿刺后即予依替巴肽(山西德元堂药业有限公司;规格:20 mg/10 ml),5 min 内静脉或动脉注射 135~180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,随后 0.75~2.00  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续 24 h 静脉滴注。术后即刻复查脑血管造影,未实现血管再通[改良脑梗死溶栓血流分级(mTICI)<2b 级]者,可再次予以依替巴肽 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脉或动脉注射。治疗过程中禁止全身肝素化或额外术中抗血小板治疗,可间歇性肝素冲洗(10 IU/ml)以维持通路导

管通畅。治疗后 48 h 内复查头部 CT 排除颅内出血,开始服用抗血小板药物(阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d,3 个月后改为阿司匹林 100 mg/d 长期维持)。

3. 有效性及安全性评价 (1)有效性:治疗后 24 h 内血管再通率为主要有效性结局,治疗后 24 h 内血管完全再通率以及治疗后 3 个月神经功能预后为次要有效性结局。①血管再通率。治疗后 24 h 内复查 CTA 或 MRA,采用 mTICI 评估血管再通情况,0 级,无血流灌注;1 级,仅有微量血流通过闭塞段;2a 级,远端缺血区灌注 <50%;2b 级,远端缺血区灌注  $\geq 50\%$ ;3 级,远端缺血区完全恢复灌注。以 mTICI 分级  $\geq 2b$  级为血管再通,3 级为血管完全再通。②神经功能预后。治疗后 3 个月采用 mRS 量表评估神经功能预后,0 分,无症状;1 分,尽管有症状但无明显功能障碍,可完成所有日常活动;2 分,轻残,无法完成发病前所有活动,但可处理个人事务,无需他人帮助;3 分,中残,需他人帮助,但可独立行走;4 分,重残,无法独立行走,日常生活需他人帮助;5 分,严重残疾,卧床、大小便失禁,需他人持续护理和照料;6 分,死亡。mRS 评分  $\leq 2$  分为预后良好、>2 分为预后不良<sup>[13]</sup>。(2)安全性:治疗后 48 h 内症状性颅内出血(sICH)发生率作为主要安全性结局指标,治疗后 48 h 内颅内出血、脑实质血肿(PH)、出血性梗死(HI)、远隔部位出血(rPH)、脑室内出血(IVH)、蛛网膜下腔出血(SAH)发生率及治疗后 3 个月病死率为次要安全性结局指标。其中,症状性颅内出血定义为,血管内治疗后 48 h 内经头部 CT 或 MRI 证实存在任意形式的颅内出血;临床症状恶化(治疗后 48 h 内 NIHSS 评分增加  $\geq 4$  分或单项评分增加  $\geq 2$  分,或者需行气管插管、去骨瓣减压术、脑室外引流术或其他重大外科干预)且除颅内出血外无其他原因可以解释。

4. 统计分析方法 采用 SAS 9.4 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示;采用 Kolmogorov-Smirnov 检验验证数据是否符合正态分布,呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后影响因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析( $\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$ ),以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 结 果

本组 102 例患者入院时 NIHSS 评分 2~40 分,中位评分 15(10,20)分;入院时 mRS 评分 0~5 分,中位评分 0(0,0)分;经头部 CTA 或 MRA 和 DSA 检查,最终确认为前循环闭塞[颈内动脉(ICA)、大脑中动脉(MCA) M1 段或 M2 段、大脑前动脉(ACA)]73 例(71.57%),后循环闭塞[椎动脉(VA)、基底动脉(BA)和大脑后动脉(PCA)]29 例(28.43%);术前 ASPECTS 评分 0~10 分,中位评分 7(6,8)分;TOAST 分型 LAA 型 79 例(77.45%),CE 型 12 例(11.76%),SOE 型或 SUE 型 11 例(10.78%);35 例(34.31%)潜在颅内动脉粥样硬化性狭窄;27 例(26.47%)行静脉溶栓桥接血管内治疗;血管内治疗方式为支架取栓 53 例(51.96%),抽吸取栓 19 例(18.63%),动脉溶栓 4 例(3.92%),球囊扩张 26 例(25.49%);动脉注射依替巴肽 66 例(64.71%),静脉注射 36 例(35.29%);发病至穿刺时间 85~1880 min,中位时间 400(290,545) min;发病至血管再通时间 94~2035 min,中位时间 484(355,645) min;穿刺至血管再通时间 5~1460 min,中位时间 80(46,110) min。

治疗后 24 h 内的血管再通率和血管完全再通率分别为 86.27%(88/102)和 68.63%(70/102);治疗后 3 个月 mRS 评分 0~6 分,中位评分 2(1,4)分,其中,0 分 19 例(18.63%)、1 分 25 例(24.51%)、2 分 12 例(11.76%)、3 分 7 例(6.86%)、4 分 16 例(15.69%)、5 分 6 例(5.88%)、6 分 17 例(16.67%),预后良好(mRS 评分 ≤ 2 分)率为 54.90%(56/102)。治疗后 48 h 内发生颅内出血 20 例(19.61%),其中 5 例(4.90%)为症状性颅内出血;发生脑实质血肿 12 例(11.76%),其中 5 例(4.90%)为脑实质血肿 2 型;发生出血性梗死 6 例(5.88%);远隔部位出血 2 例(1.96%);脑室内出血 4 例(3.92%);均未发生蛛网膜下腔出血。治疗后 3 个月病死率为 16.67%(17/102)。

根据临床经验和既往文献<sup>[5-10]</sup>,纳入 Logistic 回归分析的因素包括性别、年龄、入院时 NIHSS 评分、术前 ASPECTS 评分、发病至穿刺时间、血管闭塞部位、潜在颅内动脉粥样硬化性狭窄和依替巴肽给药方式。由表 1,2 所见,单因素 Logistic 回归分析显示,入院时 NIHSS 评分( $P=0.000$ )和术前 ASPECTS 评分( $P=0.003$ )是急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后的影响因素。将单因素 Logistic 回归分析有统计学意义的因素纳入多因素

**表 1** 急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后影响因素的变量赋值表

**Table 1.** The variables assignment of influencing factors for prognosis after EVT combined with eptifibatide in patients with acute ischemic stroke

变量	赋值	
	0	1
预后	预后不良	预后良好
性别	男性	女性
年龄(岁)	<65	≥65
入院时 NIHSS(评分)	≤15	>15
术前 ASPECTS(评分)	<6	≥6
发病至穿刺时间(min)	≤360	>360
血管闭塞部位	前循环	后循环
潜在颅内动脉粥样硬化性狭窄	否	是
依替巴肽给药方式	动脉注射	静脉注射

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表;ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score, Alberta 脑卒中计划早期 CT 评分。The same for tables below

**表 2** 急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后影响因素的单因素 Logistic 回归分析

**Table 2.** Univariate Logistic regression analysis of influencing factors for prognosis after EVT combined with eptifibatide in patients with acute ischemic stroke

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	-0.123	0.250	0.241	0.624	0.783	0.294~2.083
年龄	-0.100	0.200	0.252	0.616	0.818	0.374~1.792
入院时 NIHSS	-1.012	0.225	20.173	0.000	0.132	0.055~0.320
术前 ASPECTS	0.793	0.265	8.987	0.003	4.885	1.732~13.780
发病至穿刺时间	-0.113	0.202	0.314	0.575	0.797	0.361~1.761
血管闭塞部位	-0.383	0.223	2.937	0.087	0.465	0.194~1.116
潜在颅内动脉粥样硬化性狭窄	0.019	0.210	0.008	0.928	1.039	0.457~2.361
依替巴肽给药方式	-0.327	0.210	2.430	0.119	0.520	0.229~1.183

**表 3** 急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

**Table 3.** Multivariate stepwise Logistic regression analysis of influencing factors for prognosis after EVT combined with eptifibatide in the patients with acute ischemic stroke

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
入院时 NIHSS	-1.067	0.243	19.309	0.000	0.118	0.046~0.307
术前 ASPECTS	0.885	0.300	8.711	0.003	5.871	1.812~19.020
常数项	-0.385	0.296	1.689	0.194		

Logistic 回归分析,表 3 结果显示,入院时 NIHSS 评分 > 15 分是急性缺血性卒中患者血管内治疗联合依替巴肽治疗预后不良的危险因素( $OR=0.118$ , 95%CI: 0.046~0.307;  $P=0.000$ ),术前 ASPECTS 评

表 4 血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中相关文献总结

Table 4. Literature review of EVT combined with eptifibatide in the treatment of acute ischemic stroke

文献来源	研究类型	例数	动脉或静脉注射剂量	动脉或静脉滴注剂量/持续时间	sICH [例(%)]	3个月死亡 [例(%)]	3个月预后良好 [例(%)]	血管再通 [例(%)]
Qureshi等 <sup>[17]</sup> (2001)	回顾性	10	135 μg/kg	0.50 μg/(kg·min);20~24 h	0(0/10)	—	—	—
Qureshi等 <sup>[18]</sup> (2004)	回顾性	26	180 μg/kg(2次), 其中1次在CAS前	2 μg/(kg·min);20~24 h	0(0.00)	1(3.85)	—	—
Deshmukh等 <sup>[19]</sup> (2005)	回顾性	9	无	动脉滴注1~4.50 mg,静脉滴注6~10 mg	0(0/9)	1(1/9)	6(6/9)	7(7/9)
Sauvageau等 <sup>[20]</sup> (2007)	回顾性	10	180 μg/kg	无	6(6/10)	4(4/10)	1(1/10)	9(9/10)
Qureshi等 <sup>[21]</sup> (2008)	回顾性	20	135 μg/kg	0.50 μg/(kg·min);20~24 h	0(0/20)	4(4/20)	6(6/20)	8(8/20)
Memon等 <sup>[22]</sup> (2011)	回顾性	35	180 μg/kg	无	5(14.29)	8(22.86)	15(42.86)	27(77.14)
本研究	前瞻性	102	135~180 μg/kg	静脉滴注0.75~2.00 μg/(kg·min);24 h	5(4.90)	17(16.67)	56(54.90)	88(86.27)

—, not reported, 未报道。CAS, carotid artery stenting, 颈动脉支架成形术; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage, 症状性颅内出血

分 ≥ 6 分是预后良好的保护因素 ( $OR = 5.871$ ,  $95\%CI: 1.812 \sim 19.020$ ;  $P = 0.003$ )。

## 讨 论

EPOCH 试验是迄今首个、最大规模应用第二代取栓装置行血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中的多中心、前瞻性、单臂试验, 本研究结果显示, 血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中具有良好的有效性和安全性, 治疗后 24 小时内血管再通率达 86.27% (88/102), 治疗后 48 小时内症状性颅内出血发生率低至 4.90% (5/102), 治疗后 3 个月病死率为 16.67% (17/102)。

药物治疗和静脉溶栓曾是急性缺血性卒中的主要治疗方法。辅助抗栓治疗通过减少远端栓塞和再闭塞风险, 改善血流再灌注, 但传统抗血小板药物如阿司匹林可能增加颅内出血风险<sup>[5-6]</sup>, 此外, 不完全微血管再灌注 (IMR) 是快速和完全近端血管再通后仍结局不良 (mRS 评分 > 2 分) 的原因<sup>[14]</sup>。GPIs 因其可逆性和高效阻断活化血小板聚集和血栓形成而受到广泛关注, 既往研究证实, 静脉溶栓联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中的安全性<sup>[8-10]</sup>。与传统 GPIs (如替罗非班) 相比, 依替巴肽具有特异性高、效能强、半衰期短、血小板抑制效果更稳定等优势<sup>[15]</sup>, 与阿昔单抗具有类似的血管再通率, 但颅内出血和血小板减少症发生率更低<sup>[16]</sup>, 可降低不完全微血管再灌注风险, 成为血管内治疗中和治疗后血栓栓塞和缺血性事件并发症的理想补救方法。然而, 血管内治疗联合依替巴肽治疗急性缺血性卒中有效性和安全性的高质量回顾性或前瞻性研究较少 (表 4)<sup>[17-22]</sup>。第一代取栓装置 (Merci retriever)

限制了血管内治疗效果<sup>[23]</sup>; 一项纳入 5 项随机对照试验的 Meta 分析 (HERMES 试验) 确认了第二代取栓装置的临床价值, 可以获得更高的血管再通率和 3 个月预后良好率以及更低的 3 个月病死率<sup>[24]</sup>。因此本研究采用第二代取栓装置, 结果与预期相符, 在症状性颅内出血发生率较低的情况下 [EPOCH 为 4.90% (5/102), HERMES 为 4.42% (28/634)], 血管再通率有升高趋势 [EPOCH 为 86.27% (88/102), HERMES 为 50.20% (309/616)], 病死率有降低趋势 [EPOCH 为 16.67% (17/102), HERMES 为 15.30% (97/634)]。

本研究较低的症状性颅内出血发生率可从以下三方面进行解释: (1) 本研究为严格的前瞻性设计, 术前禁用抗栓药物, 并禁止全身肝素化或额外的术中抗血小板治疗, 有助于减少出血性结局。严格的肝素化有证据支持, 急性缺血性卒中患者 GPIs 与肝素联用略增加出血性结局风险<sup>[25]</sup>。(2) GPIs 动脉给药方式的动物实验和临床研究均表明, 低剂量 GPIs 更可靠<sup>[26-27]</sup>。因此, 多次临床实践后本研究选择依替巴肽基于体重的中等剂量动脉或静脉注射 (135~180 μg/kg) 联合低剂量持续静脉滴注 [0.75~2.00 μg/(kg·min)], 确保治疗效果并降低出血性结局风险。(3) 血管内治疗后高血管再通率与低出血性结局风险相关<sup>[28]</sup>。本研究较低的症状性颅内出血和颅内出血发生率以及较高的血管再通率趋势亦证实这一点。

关于血管内治疗联合 GPIs 的最佳给药方式, 目前证据有限。既往研究表明, GPIs 疗效依赖其给药途径, 静脉给药与高血管再通率和良好预后相关, 而动脉给药与高颅内出血发生率和病死率相关<sup>[29]</sup>。

本研究依替巴肽的给药方式由术者根据术中具体情况自行决定, Logistic 回归分析显示, 依替巴肽给药方式并非预后的影响因素, 究其原因, 可能部分归因于本研究严格的基于体重的中等剂量动脉或静脉注射联合低剂量持续静脉滴注的给药方式。与既往术后给药不同, 本研究推荐股动脉穿刺后立即予以依替巴肽, 术前即已发挥药效, 无需额外或大剂量给药, 可能提高静脉给药疗效, 但是数据有限, 可能降低统计效能, 尚待开展针对最佳给药方式的随机对照试验进一步验证。

本研究结果显示, 急性缺血性卒中血管内治疗联合依替巴肽安全、有效, 然而尚存一定的局限性: (1) EPOCH 为前瞻性研究, 所有患者均连续入组, 且纳入标准中未明确限制入院时 NIHSS 评分。研究对象不仅包括前循环闭塞患者还包括后循环闭塞患者, 后者 NIHSS 评分通常较高, 使得本研究入院时 NIHSS 评分可能较高。(2) EPOCH 为非随机对照试验。为推广本研究结果的临床应用, 尚待进行完整剂量方案的随机对照试验, 对比血管内治疗联合依替巴肽与安慰剂的疗效。(3) 样本量仍相对不足。Logistic 回归分析中将血管闭塞部位分为前循环或后循环不够精确, 未来将纳入更多患者, 将对具体闭塞部位(如颈内动脉、大脑中动脉 M1 段、基底动脉等)进一步分析。(4) 依替巴肽给药方式由术者根据术中具体情况自行决定, 存在选择偏倚。(5) 本研究患者均来自国人, 我国颅内动脉粥样硬化性狭窄患病率较高, 可能导致研究结果的临床推广受到限制, 有待在其他人群中进一步验证。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie - Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50: e344-e418.
- [2] Li X, Gu F, Ding J, Bian J, Wang N, Shu R, Li Q, Xu X. The predictors and prognosis for unexpected reocclusion after mechanical thrombectomy: a meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8:1566.
- [3] Teng D, Pannell JS, Rennert RC, Li J, Li YS, Wong VW, Chien S, Khalessi AA. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: in vitro live-cell platform with animal validation [J]. *Stroke*, 2015, 46:1099-1106.
- [4] Marto JP, Strambo D, Hajdu SD, Eskandari A, Nannoni S, Sirimarco G, Bartolini B, Puccinelli F, Maeder P, Saliou G, Michel P. Twenty - four - hour reocclusion after successful mechanical thrombectomy: associated factors and long - term prognosis [J]. *Stroke*, 2019, 50:2960-2963.
- [5] Chalos V, A van de Graaf R, Roozenbeek B, C G M van Es A, M den Hertog H, Staals J, van Dijk L, F M Jenniskens S, J van Oostenbrugge R, H van Zwam W, B W E M Roos Y, B L M Majoie C, F Lingsma H, van der Lugt A, W J Dippel D; MR CLEAN - MED Investigators. Multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke. The effect of periprocedural medication: acetylsalicylic acid, unfractionated heparin, both, or neither (MR CLEAN - MED). Rationale and study design [J]. *Trials*, 2020, 21:644.
- [6] van de Graaf RA, Zinkstok SM, Chalos V, Goldhoorn RB, Majoie CB, van Oostenbrugge RJ, van der Lugt A, Dippel DW, Roos YB, Lingsma HF, van Es AC, Roozenbeek B; MR CLEAN Registry Investigators. Prior antiplatelet therapy in patients undergoing endovascular treatment for acute ischemic stroke: results from the MR CLEAN Registry [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16: 476-485.
- [7] Tong X, Wang Y, Fiehler J, Bauer CT, Jia B, Zhang X, Huo X, Luo G, Wang A, Pan Y, Ma N, Gao F, Mo D, Song L, Sun X, Liu L, Deng Y, Li X, Wang B, Ma G, Wang Y, Ren Z, Miao Z; ANGEL - ACT Study Group. Thrombectomy versus combined thrombolysis and thrombectomy in patients with acute stroke: a matched-control study [J]. *Stroke*, 2021, 52:1589-1600.
- [8] Pancioli AM, Broderick J, Brott T, Tomsick T, Khoury J, Bean J, del Zoppo G, Kleindorfer D, Woo D, Khatri P, Castaldo J, Frey J, Gebel J Jr, Kasner S, Kidwell C, Kwiatkowski T, Libman R, Mackenzie R, Scott P, Starkman S, Thurman RJ; CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatide and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR Stroke Trial [J]. *Stroke*, 2008, 39:3268-3276.
- [9] Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, Khoury J, Levine SR, Tomsick TA, Sucharew H, Brooks CE, Crocco TJ, Gutmann L, Hemmen TM, Kasner SE, Kleindorfer D, Knight WA, Martini S, McKinney JS, Meurer WJ, Meyer BC, Schneider A, Scott PA, Starkman S, Warach S, Broderick JP; CLEAR - ER Investigators. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke - enhanced regimen stroke trial [J]. *Stroke*, 2013, 44:2381-2387.
- [10] Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, Vagal A, Schmit PA, Ewing I, Levine SR, Demel S, Eckerle B, Katz B, Kleindorfer D, Stettler B, Woo D, Khatri P, Broderick JP, Pancioli AM. Combined approach to lysis utilizing eptifibatide and recombinant tissue - type plasminogen activator in acute ischemic stroke - full dose regimen stroke trial [J]. *Stroke*, 2015, 46:2529-2533.
- [11] Zi W, Song J, Kong W, Huang J, Guo C, He W, Yu Y, Zhang B, Geng W, Tan X, Tian Y, Liu Z, Cao M, Cheng D, Li B, Huang W, Liu J, Wang P, Yu Z, Liang H, Yang S, Tang M, Liu W, Huang X, Liu S, Tang Y, Wu Y, Yao L, Shi Z, He P, Zhao H, Chen Z, Luo J, Wan Y, Shi Q, Wang M, Yang D, Chen X, Huang F, Mu J, Li H, Li Z, Zheng J, Xie S, Cai T, Peng Y, Xie W, Qiu Z, Liu C, Yue C, Li L, Tian Y, Yang D, Miao J, Yang J, Hu J, Nogueira RG, Wang D, Saver JL, Li F, Yang Q; RESCUE BT2 Investigators. Tirofiban for stroke without large or medium - sized vessel occlusion [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388: 2025-2036.
- [12] Liu L, Li Z, Zhou H, Duan W, Huo X, Xu W, Li S, Nie X, Liu H, Liu J, Sun D, Wei Y, Zhang G, Yuan W, Zheng L, Liu J, Wang D, Miao Z, Wang Y. Chinese Stroke Association

- guidelines for clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases: executive summary and 2023 update[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8:e3.
- [13] Han B, Ma T, Liu Z, Wu Y, Tan W, Sun S, Li X, Shao C, Tang D, Sun J. Efficacy and safety of tirofiban in clinical patients with acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2022, 12:785836.
- [14] Dalkara T, Arsava EM. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis [J]? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32:2091-2099.
- [15] Stangl PA, Lewis S. Review of currently available GP II b/III a inhibitors and their role in peripheral vascular interventions[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2010, 27:412-421.
- [16] Gurm HS, Smith DE, Collins JS, Share D, Riba A, Carter AJ, LaLonde T, Kline-Rogers E, O'Donnell M, Changezi H, Zughaim M, Safian R, Moscucci M; Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatid in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from a large regional registry of contemporary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51:529-535.
- [17] Qureshi AI, Ali Z, Suri MF, Kim SH, Fessler RD, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Open-label phase I clinical study to assess the safety of intravenous eptifibatid in patients undergoing internal carotid artery angioplasty and stent placement[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48:998-1005.
- [18] Qureshi AI, Siddiqui AM, Hanel RA, Xavier AR, Kim SH, Kirmani JF, Boulos AS, Hopkins LN. Safety of high - dose intravenous eptifibatid as an adjunct to internal carotid artery angioplasty and stent placement: a prospective registry [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54:307-317.
- [19] Deshmukh VR, Fiorella DJ, Albuquerque FC, Frey J, Flaster M, Wallace RC, Spetzler RF, McDougall CG. Intra - arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: preliminary experience with platelet glycoprotein II b/III a inhibitors as adjunctive therapy[J]. *Neurosurgery*, 2005, 56:46-55.
- [20] Sauvageau E, Samuelson RM, Levy EI, Jeziorski AM, Mehta RA, Hopkins LN. Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful Merci retrieval [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60:701-706.
- [21] Qureshi AI, Hussein HM, Janjua N, Harris-Lane P, Ezzedine MA. Postprocedure intravenous eptifibatid following intra - arterial reteplase in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18:50-55.
- [22] Memon MZ, Natarajan SK, Sharma J, Mathews MS, Snyder KV, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Safety and feasibility of intraarterial eptifibatid as a revascularization tool in acute ischemic stroke[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114:1008-1013.
- [23] Alsheklee A, Pandya DJ, English J, Zaidat OO, Mueller N, Gupta R, Nogueira RG. Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: literature review[J]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1):S126-S134.
- [24] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majoie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large - vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387:1723-1731.
- [25] Qiu T, Li C, Huang L, Xiao H, Deng X, Dai X, Fu S, Wang J, Gong Q, Luo Q, Wang M, He W, Chen M. Tirofiban combined with heparin's effect and safety in the treatment of mild to moderate acute ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2021, 43:220-224.
- [26] Kleinschnitz C, Pozgajova M, Pham M, Bendszus M, Nieswandt B, Stoll G. Targeting platelets in acute experimental stroke: impact of glycoprotein I b, VI, and II b/III a blockade on infarct size, functional outcome, and intracranial bleeding [J]. *Circulation*, 2007, 115:2323-2330.
- [27] Strbian D, Tsvigoulis G, Ospel J, Rätty S, Cimflova P, Georgiopoulos G, Ullberg T, Arquizan C, Gralla J, Zelenak K, Hussain S, Fiehler J, Michel P, Turc G, van Zwam WH. European Stroke Organisation (ESO) and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) guideline on acute management of basilar artery occlusion [J]. *J Neurointerv Surg*, 2024, 16:e7.
- [28] Desai SM, Tonetti DA, Morrison AA, Gross BA, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Relationship between reperfusion and intracranial hemorrhage after thrombectomy [J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12:448-453.
- [29] Yang J, Wu Y, Gao X, Bivard A, Levi CR, Parsons MW, Lin L; INSPIRE Study Group. Intraarterial versus intravenous tirofiban as an adjunct to endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51:2925-2933.

(收稿日期:2024-10-08)

(本文编辑:吴春蕊)

## 欢迎订阅 2025 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、技术与方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)、2020年版(即第9版)和2023年版(即第10版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2025年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjenn.org(英文)。