

· 指南与共识 ·

替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识

■ 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会
卒中预防与控制专业委员会介入学组



通信作者单位

100070 北京
首都医科大学附属北京
天坛医院神经介入中心
(缪中荣)

首都医科大学附属北京
天坛医院神经病学中心
(王拥军)

通信作者

缪中荣
zhongrongm@163.com
王拥军
yongjunwang111@aliyun.com

【关键词】 替罗非班; 缺血性卒中; 脑动脉瘤

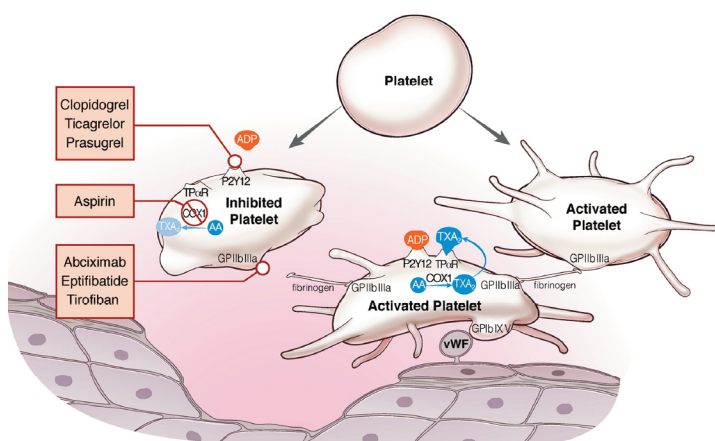
【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.10.013

抗血小板治疗是血栓栓塞性疾病如急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和缺血性卒中的基本治疗策略。现有的抗血小板药物中 (表1), 阿司匹林通过抑制环氧合酶和血栓素A₂的合成发挥抗血小板聚集的作用, 噻吩吡啶类 (氯吡格雷、替格瑞洛) 通过抑制血小板ADP受体而减少ADP介导的血小板激活和聚集, 但阿司匹林和噻吩吡啶类的作用机制并未完全覆盖所有导致血小板聚集的信号通路。血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a受体是血小板聚集、血栓形成的最终共同通路, 其拮抗剂可通过占据受体的结合位点, 使之不能与黏附蛋白相结合, 从

表1 不同抗血小板药物的分类

分类	药物	给药方式
血栓素抑制剂	阿司匹林	口服/注射
ADP受体抑制剂	氯吡格雷	口服
	替格瑞洛	
	普拉格雷	
	噻氯匹啶	注射
	坎格雷洛	
GP II b/III a受体抑制剂	依利格雷	口服/注射
	替罗非班	注射
	依替巴肽	
	阿昔单抗	

注: ADP: 二磷酸腺苷; GP: 糖蛋白。



P2Y12受体抑制剂 (氯吡格雷、替卡格雷、普拉格雷) 有效地抑制ADP启动血小板活化的能力。阿司匹林对COX-1的抑制作用减少了AA产生的TXA₂, 限制了其通过TPαR激活血小板的能力。GP IIb/IIIa抑制剂 (阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班) 阻断血小板-血小板与纤维蛋白原的相互作用。血小板黏附到内皮表面的关键起始步骤是通过血小板膜GP IIb/IIIa和vWF的相互作用发生的。ADP: 二磷酸腺苷; COX: 环氧合酶; AA: 花生四烯酸; TXA₂: 血栓素A₂; TPαR: 血栓素受体; GP: 糖蛋白; vWF: 血管性血友病因子。

图1 不同抗血小板药物的作用机制示意图^[1]

而特异且快速地抑制血小板聚集 (图1)^[1]。目前国内应用最主要的GP IIb/IIIa受体拮抗剂 (GP IIb/IIIa inhibitor, GPI) 是替罗非班, 其他GPI尚需进口。目前替罗非班已广泛应用于冠状动脉硬化性心脏病及经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary interventions, PCI), 国内外均积累了丰富的临床研究证据^[2-11], 并已得到2018年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC)/欧洲心胸外科协会 (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)《心肌血运重建指南》、中国《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)》、2019年《急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南 (第2版)》等国内外冠状动脉粥样硬化性心脏病权威指南的推荐: 对于行直接PCI的ST段抬高型心肌梗死 (ST-elevation

myocardial infarction, STEMI) 患者, 若血栓负荷重、冠状动脉造影出现血流慢或无复流、存在呕吐或处于无法进食的状态、双联抗血小板药物服用时间距直接PCI时间间隔较短或存在氯吡格雷抵抗等情况时, 推荐使用替罗非班, 10~25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉推注, 随后0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 滴注18~36 h, 可根据患者年龄、性别、体重等因素个体化调整替罗非班用量(分层剂量: 半量或减量); 对具有高危因素且没有预先给予足够P2Y₁₂受体拮抗剂抗血小板药物治疗, 或接受双联抗血小板药物治疗且合并缺血高危因素的非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 患者, 介入治疗中可考虑应用替罗非班^[12-14]。

卒中是导致人类高残疾率和高死亡率的主要疾病之一, 且复发率高, 疾病负担沉重。中国国家卒中登记(China National Stroke Registry, CNSR) 数据显示, 我国缺血性卒中患者1年内复发率为14.7%, 有并发症的患者复发率可达28.8%^[15]。对氯吡格雷联合阿司匹林与阿司匹林单独治疗急性非致残性脑血管事件高危人群研究(Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events, CHANCE) 和新发TIA和轻型缺血性卒中血小板抑制研究(The Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke, POINT) 进行的一项汇总分析结果显示, 即使使用双抗治疗, 仍有6.3%的患者发生卒中复发^[16]。静脉溶栓是早期(4.5 h内) 再灌注的首选方法^[17]。有多中心研究表明, 静脉溶栓后约11.8%的患者可能出现临床恶化(NIHSS评分 ≥ 4 分), 其中82%患者发生持续闭塞或再闭塞^[18]。溶栓联合抗血小板治疗可能会减少再闭塞的发生^[19]。近些年来, 越来越多的研究证据支持替罗非班可作为缺血性卒中、颅内动脉瘤等动脉粥样硬化性心脑血管疾病血管内治疗的辅助治疗选择, 《急性

缺血性卒中血管内治疗中国指南2018》、2019年《中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理》也推荐桥接治疗或血管内治疗围手术期使用替罗非班安全性较好^[17-19], 但临床实际中的使用经验仍相对不足, 对于给药方式、剂量和疗程仍缺乏治疗标准。为促进临床医师更加合理、规范地使用替罗非班, 中国卒中学会组织国内相关专家成立《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》编写委员会, 参考国内外抗血小板治疗相关指南与专家共识, 全面复习替罗非班相关最新文献, 结合中国替罗非班的实际应用情况, 特编写本专家共识。本指南采用的推荐级别和证据分类采用美国心脏学会(American Heart Association, AHA) 和美国卒中学会(American Stroke Association, ASA) 的统一方法。

1 替罗非班的药理机制和药代动力学

GPⅡb/Ⅲa受体是一种原型整合蛋白, 仅表达于血小板及巨核细胞表面^[20]。在被激活后, 血小板表面的GPⅡb/Ⅲa受体数量可增加至80 000~90 000^[21], 并通过与纤维蛋白原的结合使相邻的血小板连在一起, 这一步骤被认为是血小板聚集过程的最终通路^[22]。替罗非班属于小分子非肽类络氨酸衍生物, 分子量为495.08, 其对GPⅡb/Ⅲa受体的抑制作用属于选择性竞争抑制, 呈剂量依赖性, 并且与GPⅡb/Ⅲa受体的结合模式也是可逆的^[23], 可灵活应用, 安全性较高。

替罗非班在静脉注射后5 min内即可达到抑制血小板聚集的作用, 达峰时间 < 30 min, 1 h内即可达到稳态血浆浓度。因半衰期短(1.4~1.8 h), 需要持续给药, 大约50%的患者在停药4 h后血小板聚集功能恢复。因此, 替罗非班具有使用后迅速起效的抗血小板聚集作用及停用后血小板功能快速恢复的特点, 在防止血栓形成的同时未显著增加出血事件的发生

风险。

替罗非班在体内的代谢路径非常有限,主要从尿路及胆道排出。在健康人群中,其血浆蛋白结合率为65%,肾脏清除率占血浆清除率的39%~69%;因此,肾功能不全的患者需调整剂量,肌酐清除率<30 mL/min的患者,替罗非班的半衰期可延长3倍,此类患者出血风险明显增加,剂量应减半。

2 替罗非班的给药途径和剂量

替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病治疗中的推荐给药途径包括静脉内给药和动脉内给药,应根据患者具体的出血和缺血风险负荷选择剂量。

治疗急性缺血性卒中时,替罗非班推荐的给药剂量和方式:静脉给药或联合导管内给药。静脉内给予负荷剂量 $0.4\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续30 min(总剂量不超过1 mg),后静脉泵入 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持24 h。《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018》推荐替罗非班在桥接治疗或血管内治疗围手术期使用的剂量为 $0.1\sim 0.2\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,持续泵入不超过24 h(IIa级推荐, B级证据)^[19]。脑血管疾病相关文献报道的常用静脉给药剂量为:负荷剂量 $0.4\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 输注30 min,随后 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 连续滴注维持12 h或适当延长^[24-25];动脉内给药剂量为0.2~1.0 mg,以1 mL/min替罗非班的速度输注,每2~3 min增加0.1 mg,根据血栓负荷而定,直至血管造影检查提示血栓溶解^[26];或通过微导管注射每分钟总剂量 $0.2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$,15 min后如血管开通,则通过静脉继续注射 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[27]。

3 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的应用

3.1 替罗非班单药治疗急性缺血性卒中患者

目前评估替罗非班单独(不与溶栓药物或

其他抗血小板药物联合)用于急性缺血性卒中治疗的研究大多数都是前瞻性研究并且研究的样本量有限,相应研究结果显示替罗非班单独用于缺血性卒中可能是有效的,但不同研究中使用的剂量并不一致,因此需要更大样本量、设计良好的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进一步评估。基于现有证据,急性缺血性卒中患者早期使用替罗非班是安全的,未增加颅内出血风险^[24]。替罗非班治疗急性缺血性卒中的安全性(Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke, SaTIS)研究中,将260例急性脑梗死患者进行随机安慰剂对照分组,对发病时间在3~22 h、NIHSS评分在4~18分的患者静脉内分别使用替罗非班[静脉注射 $0.4\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,维持30 min,注射结束后以 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉泵维持,持续48 h]和安慰剂治疗,结果显示,替罗非班治疗组5个月后病死率明显低于对照组,并且两组间在出血转化和脑实质出血发生率上差异无统计学意义^[24]。

在进展性卒中患者中进行的研究结果显示,替罗非班 $[0.4\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉推注,维持30 min,注射结束后以 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉泵维持至少24 h]仅在小动脉闭塞型的亚组患者中显著改善神经功能症状^[28-29]。此外,随机、双盲对照试验比较静脉使用替罗非班 $[0.6\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,维持30 min静脉推注,注射结束后以 $0.15\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉泵维持,持续72 h]和口服阿司匹林(300 mg/d)治疗缺血性卒中的短期和长期疗效,结果表明,替罗非班组症状性颅内出血发生率与阿司匹林无显著性差异^[30]。

推荐意见:

•对于小动脉闭塞型的进展性卒中患者,使用替罗非班 $0.4\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉输注30 min,然后连续静脉输注 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持至少24 h是合理的(IIb级推荐, B级证据)。

3.2 替罗非班与静脉溶栓联合应用于急性缺血性卒中

对于发病时间处于溶栓时间窗内的急性缺血性卒中患者,初步研究结果显示替罗非班联合静脉溶栓药物治疗可减小患者颅内病灶的体积,较单用静脉溶栓药物可更好地改善患者的神经功能缺损症状,且联合用药患者较单用静脉溶栓药物患者的长期神经功能结局也更好^[31-33]。国内一项研究评估低剂量替罗非班(0.25~0.5 mg以1 mL/min速度静脉输注,随后0.25~0.5 mg/h持续静脉输注)治疗静脉溶栓后24 h内出现早期神经功能恶化的急性缺血性卒中溶栓患者的疗效和安全性,结果表明,早期应用替罗非班与神经功能结局改善(mRS评分 ≤ 2 分)显著相关,但与症状性颅内出血和死亡率均无关^[34]。阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中后不同时间点应用替罗非班的疗效观察显示,静脉溶栓后2~12 h期间应用替罗非班神经功能改善获益最大^[35]。

尽管目前仍然缺少设计良好的大型RCT研究的验证,但现有的初步研究证据支持替罗非班与静脉溶栓联合使用的有效性与安全性。基于替罗非班与溶栓药物的作用机制,替罗非班联合溶栓可能对于富含红细胞的血栓性卒中中具有更好的效果,但目前仍需要临床试验进行进一步的验证。

推荐意见:

- 对于发病时间处于溶栓时间窗内的急性缺血性卒中患者,使用替罗非班作为静脉溶栓的辅助治疗是合理的。推荐的用法用量为在静脉溶栓后2~12 h期间以0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率输注30 min,然后以0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 速率连续静脉输注24~72 h,并根据肌酐清除率进行调整(IIa级推荐, C级证据)。

3.3 替罗非班在脑血管疾病血管内治疗中的应用

3.3.1 急性大动脉闭塞血管内治疗围术期

急性缺血性卒中的血管内治疗技术包

括支架取栓、抽吸取栓、动脉溶栓、血管成形等。《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018》推荐,明确串联病变或原位狭窄病变,需要进行血管成形术时,可术中使用GPI(替罗非班或依替巴肽),如使用替罗非班时,可首先通过静脉给药或联合导管内给药给予负荷剂量0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续30 min(总剂量不超过1 mg),后静脉泵入0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持24 h^[17]。国外小型研究评估过替罗非班在急性缺血性卒中血管内治疗围术期使用替罗非班的疗效与安全性,结果显示使用替罗非班的患者可获得更好的再通率,但部分患者出现了颅内出血不良反应^[36-37]。与之不同的是,几项国内研究表明,急性卒中患者血管内治疗术后使用替罗非班并不会增加出血风险^[25, 27, 38]。现有研究证据支持血管内治疗围术期使用替罗非班有助于改善大血管闭塞性卒中患者的血管再通,但出于安全性考虑应谨慎使用。国内一项观察性研究评估了替罗非班在应用血管内治疗急性缺血性卒中患者中的安全性和有效性,共纳入180例患者,其中90例在术中动脉内应用替罗非班(0.25~0.5 mg,以1 mL/min速度输注),随后继续静脉滴注4~5 mL/h(如0.2~0.25 mg/h),维持12~24 h,结果表明,使用替罗非班患者的症状性颅内出血率相比未使用替罗非班者增加,但长期随访结果提示替罗非班治疗后死亡率更低(23% vs 44%, $P=0.005$)^[39]。

对于血管再通后闭塞多因术中血管内膜损伤诱发的急性血栓形成,目前仍然缺乏统一的处理标准。2015年《中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南》推荐可根据情况选择下列两种方法:①动脉或静脉途径使用GPI;②有条件可紧急行支架置入术,亦可与GPI联合治疗^[40]。在机械取栓患者中进行的研究显示,如血管再通后发生原位血栓形成导致再闭塞,则再次机械取栓时联合动脉内使用低剂量替罗非班(0.5~1.0 mg,以1 mL/min速度输注)可使85.7% (30/35) 患者最终实现脑梗死溶栓

分级 (thrombolysis in cerebral infarction, TICI) 2b/3 血管再通, 并且术后未出现症状性颅内出血^[41]。小样本研究显示替罗非班作为机械取栓失败的补救措施是有效的^[42-43]。18 例机械取栓失败患者通过使用支架联合动脉内注入替罗非班平均用量 0.33 mg (范围 0.20~0.75 mg) 治疗, 17 例 (94.4%) 最终实现了血管再通, 有 9 例 (50%) 患者在 3 个月时神经功能结局良好 (mRS 评分 ≤ 2 分)^[43]。总之, 现有的研究证据支持适宜剂量的替罗非班用于血管再通失败或再闭塞患者是安全有效的, 并且可以有效改善最终血管再通率和患者神经功能预后, 尤其适用于有原位血栓形成的患者。

推荐意见:

- 对于接受血管内治疗的急性缺血性卒中患者, 预防性使用替罗非班目前仍存争议, 可考虑术中动脉内使用小剂量替罗非班 0.25~0.5 mg, 以 1 mL/min 速度输注, 随后静脉滴注 0.2~0.25 mg/h 维持 12~24 h, 并严格监测出血 (IIb 级推荐, B 级证据)。

- 对于急性缺血性卒中血管成形或取栓后内皮损伤反复闭塞的患者, 可以考虑使用替罗非班作为血管内治疗的辅助治疗。目前推荐的剂量方案为联合导管内动脉给药给予负荷剂量 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续 30 min (总剂量不超过 1 mg), 随后静脉泵入 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持 24~48 h, 并结合 CT 复查结果调整用药 (IIa 级推荐, B 级证据)。

- 替罗非班用药后桥接口服抗血小板治疗时, 建议复查影像学检查排除出血, 可以考虑重叠 4~6 h (IIb 级推荐, B 级证据)。

3.3.2 非急性期大动脉闭塞血管内治疗术中的应用

对于动脉粥样硬化性颈动脉、颅外段椎动脉病、颅内动脉狭窄等非急性病变行择期血管内介入治疗的患者, 血栓形成是常见并发症, 一般推荐术前和术后口服抗血小板药物^[44]。症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄介入治疗围手术

期也可选择性应用 GPI 减少操作所致的血栓栓塞并发症^[45]。目前, 罕有关于非急性颅内大动脉闭塞药物治疗的研究。国内一项研究结果显示, 在术前予以口服双联抗血小板药物治疗和术中抗凝治疗的基础上, 术中静脉滴注替罗非班 [0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 并持续 36 h] 可明显提高支架置入术治疗颅内动脉狭窄的临床疗效, 改善术后中枢神经系统功能, 脑出血发生率与未使用替罗非班患者无显著性差异^[46]。目前关于颈动脉狭窄血管内治疗术中使用包括替罗非班在内的 GPI 的研究有限, 并且在有效性和安全性方面结果也不一致^[47-49]。

推荐意见:

- 对于动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄病变, 围手术期预防性使用替罗非班 0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持 36 h 对减少操作所致的血栓栓塞并发症可能有益 (IIb 级推荐, C 级证据)。

3.3.3 替罗非班在颅内动脉瘤血管内治疗中的应用

替罗非班既可用于血栓形成后的补救治疗, 也可用于术前预防性使用。GPI 不会影响动脉瘤破裂处形成亚急性的由纤维蛋白构成的稳定血栓, 同时可以抑制血小板聚集和超急性血栓形成, 因此对于急诊手术准备不充分的破裂动脉瘤中尤为重要。

关于使用 GPI 作为颅内动脉瘤血管内治疗期间的挽救性治疗, 一项共包括 23 项研究的荟萃分析显示, 与使用溶栓药物相比, 使用 GPI 可显著降低围手术期卒中/出血的发生率和长期死亡率, 血管再通率也有增加趋势, 并且在不同的 GPI 中替罗非班或依替巴肽的再通率高于阿昔单抗^[50]。一项包括 14 例未破裂和 11 例破裂颅内动脉瘤患者的研究中, 根据血栓负荷在动脉内通过血栓附近的微导管注入替罗非班 (0.2~0.5 mg, 每 2~3 min 增加 0.1 mg 直至血凝块溶解) 后, 96% 的病例血栓均被清除, 实现动脉再通, 并且未发生出血并发症^[26]。替罗非班作为颅内动脉瘤血管内治疗时血栓栓塞的

挽救性治疗, 国外既往研究中报告的用药方式包括术中动脉内输注或术中静脉推注联合术后滴注, 推注剂量为每次 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, 静脉推注 30 min (或无推注), 随后静脉滴注剂量为 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 持续 12 h ; 或动脉内推注用量范围 $0.3 \sim 0.71 \text{ mg}$, 随后可继续静脉滴注 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持 6 h 或 12 h 或不再静脉滴注^[1]。所有用药方式的有效性都尚可, 再通率为 $77.8\% \sim 96.0\%$ ^[26, 51-52]。国内多项回顾性研究显示, 颅内动脉瘤栓塞术中处理急性血栓栓塞并发症时, 经动脉靶向灌注替罗非班($0.5 \sim 1.0 \text{ mg}$, $1 \sim 5 \text{ mL}/\text{min}$) 或经静脉给予负荷剂量替罗非班($8 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$, 输注 3 min , 随后维持剂量为 $0.1 \sim 0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 至术后 $20 \sim 24 \text{ h}$)均为安全、有效的方法^[53-59]。提高局部替罗非班的浓度可以提高溶栓疗效, 但也可能增加出血风险, 尤其对于破裂动脉瘤。

在动脉瘤血管内治疗的预防性应用时, 现有的研究结果提示替罗非班静脉推注 $[0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 持续 $30 \text{ min}]$ 、然后静脉滴注维持 $[0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})]$ 的用法存在较大的致颅内出血风险, 而仅使用静脉滴注维持剂量的用法在安全性和有效性方面都获得了较好的结果^[60-62]。一项在动脉瘤支架介入术中和术后静脉使用替罗非班的研究中, 16例患者在介入治疗开始时使用 $0.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 负荷剂量静脉输注 30 min , 随后以 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持 12 h , 出血并发症发生率较高; 51例患者仅用 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注维持, 出血并发症发生率低, 并且未出现与替罗非班相关的死亡, 这提示大剂量静脉推注替罗非班随后予以维持剂量可能有脑出血的高风险, 而仅静脉滴

注维持剂量时脑出血风险较低, 且是安全有效的^[61]。有研究表明动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血患者在进行支架或血流导向装置介入治疗前时开始使用替罗非班 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ (无负荷剂量) 也较为安全, 须注意由于负荷剂量 600 mg 氯吡格雷在服药 2 h 后发挥血小板抑制作用, 因此应在停药前 2 h 给予口服负荷剂量双联抗血小板药物治疗^[62]。

推荐意见:

- 颅内动脉瘤患者行血管内治疗期间可以选择性使用替罗非班作为挽救性治疗, 推荐的用法用量为每次静脉推注 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, 推荐静脉滴注剂量为 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 持续 12 h (IIa级推荐, B级证据)。

- 颅内动脉瘤血管内治疗围术期预防性应用替罗非班推荐仅使用静脉滴注 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 维持 12 h (IIb级推荐, C级证据)。

- 破裂或者未破裂颅内宽颈或夹层动脉瘤临时决定需要采用支架的情况下静脉滴注替罗非班 $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$, 优于临时性口服负荷剂量抗血小板药物治疗 (IIb级推荐, C级证据)。

3.4 特殊情况下用药

3.4.1 替罗非班在老年患者中的应用

对于 >75 岁的老年患者, 因颅内出血风险明显增加, 不建议使用GPI (替罗非班)。

3.4.2 替罗非班在严重肾功能不全患者中的应用

对严重肾功能不全[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $<30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]患者, GPI剂需减量。接受透析治疗的患者, 禁用GPI (表2)。

表2 合并慢性肾脏病患者替罗非班的推荐剂量

CKD 1~3期 eGFR $\geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	CKD 4期 $15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$	CKD 5期 eGFR $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$
25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射, 随后 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注	25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射, 随后 $0.075 \sim 0.05 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注	不推荐

注: CKD: 慢性肾脏疾病; eGFR: 肾小球滤过率估计值。

3.4.3 替罗非班与抗凝药物的联用

目前关于替罗非班与抗凝药物在脑血管疾病中的联合应用研究较少,但在多项行PCI治疗的ACS患者相关的临床研究均表明低分子肝素与替罗非班联合应用是安全的^[63],而对于比伐卢定,荟萃分析结果显示比伐卢定与替罗非班联用较单用比伐卢定增加了出血风险^[64]。国内有小样本研究探讨替罗非班联合肝素/低分子肝素治疗进展性卒中或TIA的有效性和安全性,结果表明替罗非班联合肝素/低分子肝素治疗急性进展性卒中和TIA是有效的,且不增加出血风险^[65-66]。

4 替罗非班应用的不良反应及处理原则

替罗非班使用前应仔细评估患者的适应证、禁忌证及是否存在需谨慎用的情况,同时必须密切观察有无不良反应的出现,及时对症处理。不良反应主要为出血和血小板减少,还可能非出血性不良反应包括恶心、发热、头痛、过敏等。临床中需严密监测血小板计数。

4.1 出血

替罗非班导致的多为轻微出血,严重出血(颅内出血、腹膜后出血及心包积血等)极为罕见。血小板受体抑制剂治疗缺血性综合征患者-限有不稳定症状和体征的患者(Platelet Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms, PRISM-PLUS) 研究中替罗非班轻度出血的发生率为10.5%,按心肌梗死溶栓治疗临床试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 出血分级大出血的发生率为1.4%^[67]。中国多中心前瞻性登记研究显示,使用替罗非班的ACS患者住院期间大出血率为0.4%,小出血1.2%,其他出血(鼻出血、皮下瘀斑、穿刺点血肿等)为6.0%,随访30 d所有出血仅为0.4%;替罗非班用药时机的选择、是否采用规范剂量均没有对出血事件造成影响^[68]。对于微

出血[出血学术研究联合会出血分型(Bleeding Academic Research Consortium, BARC) 1~2型],可不必停药,应密切观察、进行积极的对症处理和治疗原发疾病,如发生消化道出血可使用质子泵抑制剂。对于重度出血,建议立即停用替罗非班,并马上对症处理,如输注血小板等。

4.2 血小板减少

血小板减少症的定义为血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 或较用药前下降50%以上。替罗非班导致血小板减少的可能机制如下^[69]:替罗非班可诱导血小板表面糖蛋白受体发生结构改变,导致产生新的抗原决定簇,从而被血液中存在的小血小板表面糖蛋白抗体识别,如患者血液中原有抗体和新抗原决定簇发生交叉反应,则血小板就会被免疫球蛋白包裹并自循环中被清除,或被肝脏识别,然后被肝脏摄取并自循环中清除。国内报道替罗非班引起血小板减少的发生率为0.5%~2.0%,一般出现在用药1~24 h内,停药1~6 d后(平均2.1 d)血小板计数即可恢复至正常范围^[70]。所有患者应在给药前、负荷剂量后6 h常规检测血常规,包括血小板计数、血红蛋白和红细胞压积,此后每天复查。

出血常常是血小板减少的唯一症状,证实出现血小板减少时建议首先停用替罗非班,然后根据患者有无出血并发症而调整阿司匹林、氯吡格雷和肝素等的使用,如血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 或发生严重出血时需输注血小板。对于严重血小板减少症患者,停药后血小板计数持续不恢复时可输注免疫球蛋白。停药后仍需每天监测,直至血小板计数恢复正常范围。

5 总结和展望

替罗非班通过选择性竞争抑制GPIIb/IIIa受体而作用于血小板聚集的最终环节,可快速、直接抑制血小板聚集。越来越多的临床研究证实替罗非班在ACS、缺血性卒中和颅内动脉瘤血管内治疗患者中的有效性,同时如何根据我

国心脑血管病的临床实际,评估出血和缺血风险,在最佳的时机选择最佳的剂量和用法等实际应用方面,也已在诸多研究中进行探讨。目前对于急性缺血性卒中,静脉溶栓后^[36-38]或血管内治疗术中辅助使用替罗非班,均已显示出良好的安全性和有效性^[13, 18, 43]。此外,替罗非班在颅内动脉瘤血管内栓塞术中预防和挽救性治疗血栓栓塞并发症中的作用也已得到初步证实^[58-65]。目前由首都医科大学附属北京天坛医院牵头的“替罗非班联合机械取栓治疗急性缺血性卒中”研究正在进行,旨在评价和验证替罗非班在血管内治疗中的安全性和有效性,期望能为替罗非班在急性缺血性卒中的应用提供更高级别的证据。

共识撰写委员会专家名单(按姓氏拼音排序)

陈会生 北部战区总医院
陈康宁 陆军军医大学西南医院
程道宾 广西医科大学第一附属医院
丛洪良 天津市胸科医院
董 强 复旦大学附属华山医院
傅向华 河北医科大学第二医院
高传玉 河南省人民医院
高连波 中国医科大学附属第四医院
韩 伟 首都医科大学附属北京安贞医院
何 萍 天津市胸科医院
洪 波 海军军医大学第一附属医院
(上海长海医院)
黄巧娟 广西医科大学第二附属医院
霍晓川 首都医科大学附属北京天坛医院
李春洁 天津市胸科医院
李俊峡 解放军总医院第七医学中心
李晓青 首都医科大学附属北京天坛医院
梁志坚 广西医科大学第一附属医院
林洪全 广西玉林市第一人民医院
刘建民 海军军医大学第一附属医院
(上海长海医院)
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院

刘亚杰 南方医科大学深圳医院
马高亭 首都医科大学附属北京天坛医院
缪中荣 首都医科大学附属北京天坛医院
秦 超 广西医科大学第一附属医院
帅 杰 陆军军医大学新桥医院
王伊龙 首都医科大学附属北京天坛医院
王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院
徐安定 暨南大学附属第一医院
许予明 郑州大学第一附属医院
张 猛 中国人民解放军陆军特色医学中心
(大坪医院)
赵性泉 首都医科大学附属北京天坛医院
赵迎新 首都医科大学附属北京安贞医院
赵振伟 空军军医大学唐都医院
郑洪波 四川大学华西医院
钟维章 广西壮族自治区人民医院

参考文献

- [1] DORNBOS D 3rd, KATZ J S, YOUSSEF P, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in prevention and rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular embolization of intracranial aneurysms[J]. Neurosurgery, 2018, 82 (3) : 268-277.
- [2] VAN'T HOF A W J, TEN BERG J, HEESTERMANS T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2) : a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2008, 372 (9638) : 537-546.
- [3] DE LUCA G, NAVARESE E, MARINO P. Risk profile and benefits from GP IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials[J]. Eur Heart J, 2009, 30 (22) : 2705-2713.
- [4] TEN BERG J M, VAN 'T HOF A W, DILL T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (22) : 2446-2455.
- [5] AKPEK M, SAHIN O, SARLI B, et al. Acute effects of intracoronary tirofiban on no-reflow phenomena in patients with ST-segment elevated

- myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Angiology*, 2015, 66 (6) : 560-567.
- [6] WANG H L, XING S Y, DONG P S, et al. Safety and efficacy of intracoronary tirofiban administration in patients with serious thrombus burden and ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (23) : 3690-3695.
- [7] 徐立, 杨新春, 王乐丰, 等. 提前应用替罗非班对急性ST段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗疗效的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34 (11) : 983-986.
- [8] DE LUCA G, BELLANDI F, HUBER K, et al. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 (12) : 2361-2370.
- [9] ROFFI M, CHEW D P, MUKHERJEE D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23 (18) : 1441-1448.
- [10] 张优, 高传玉, 朱中玉, 等. 中高危非ST段抬高型急性冠状动脉综合征患者成功介入治疗后即刻应用替罗非班的疗效和安全性[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41 (9) : 731-735.
- [11] GIUGLIANO R P, WHITE J A, BODE C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (21) : 2176-2190.
- [12] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (2) : 87-165.
- [13] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (10) : 766-783.
- [14] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南(第2版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11 (1) : 44-65.
- [15] WANG P, WANG Y, ZHAO X, et al. In-hospital medical complications associated with stroke recurrence after initial ischemic stroke: a prospective cohort study from the China National Stroke Registry[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (37) : e4929. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004929>.
- [16] PAN Y, ELM J J, LI H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials[J/OL]. *JAMA Neurol*, 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2531>.
- [17] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14 (7) : 709-726.
- [18] SAQQUR M, MOLINA CA, SALAM A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study[J]. *Stroke*, 2007, 38 (1) : 69-74.
- [19] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13 (7) : 706-729.
- [20] PEERLINCK K, DE LEPELEIRE I, GOLDBERG M, et al. MK-383 (L-700, 462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man[J]. *Circulation*, 1993, 88 (4 Pt 1) : 1512-1517.
- [21] PHILLIPS D R, CHARO I F, PARISE L V, et al. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex[J]. *Blood*, 1988, 71 (4) : 831-843.
- [22] SCHWARZ M, MEADE G, STOLL P, et al. Conformation-specific blockade of the integrin GPIIb/IIIa: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets[J]. *Circ Res*, 2006, 99 (1) : 25-33.
- [23] COLLIER B S. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (1) : 427-443.
- [24] SIEBLER M, HENNERICI M G, SCHNEIDER D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial[J]. *Stroke*, 2011, 42 (9) : 2388-2392.
- [25] CHENG Z, GENG X, GAO J, et al. Intravenous administration of standard dose tirofiban after mechanical arterial recanalization is safe and relatively effective in acute ischemic stroke[J]. *Aging Dis*, 2019, 10 (5) : 1049-1057.
- [26] KANG H S, KWON B J, ROH H G, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63 (2) : 230-237; discussion 237-238.
- [27] ZHANG Y, ZHANG Q Q, FU C, et al. Clinical efficacy of tirofiban combined with a Solitaire stent in treating acute ischemic stroke[J/OL]. *Braz*

- J Med Biol Res, 2019, 52 (10) : e8396. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198396>.
- [28] JUNGHANS U, SEITZ R J, AULICH A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GP IIb/IIIa platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12 (4) : 308-312.
- [29] PHILIPPS J, THOMALLA G, GLAHN J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban--experience in 35 patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28 (5) : 435-438.
- [30] 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]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29 (3) : 275-281.
- [31] 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) : 2649-2651.
- [32] SEITZ R J, MEISEL S, MOLL M, et al. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions[J]. Neurology, 2004, 62 (11) : 2110-2112.
- [33] STRAUB S, JUNGHANS U, JOVANOVIĆ V, et al. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke, 2004, 35 (3) : 705-709.
- [34] WU C, SUN C, WANG L, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis[J]. Stroke, 2019, 50 (12) : 3481-3487.
- [35] 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]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (4) : 1126-1132.
- [36] MANGIAFICO S, CELLERINI M, NENCINI P, et al. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (tirofiban) followed by intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26 (10) : 2595-2601.
- [37] IHN Y K, SUNG J H, KIM B S. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (tirofiban) followed by low-dose intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis for the treatment of acute stroke[J]. Neuroradiol J, 2011, 24 (6) : 907-913.
- [38] 冯学问, 陈智才, 钟根龙, 等. 急性缺血性卒中患者血管内治疗后应用替罗非班的安全性及预后分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46 (4) : 397-404.
- [39] 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.
- [40] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南撰写组. 中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (5) : 356-361.
- [41] KANG D H, KIM Y W, HWANG Y H, et al. Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37 (5) : 350-355.
- [42] ZHAO H, ZHANG J, GU D, et al. Tirofiban facilitates the reperfusion process during endovascular thrombectomy in ICAS[J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (4) : 3314-3318.
- [43] SEO J H, JEONG H W, KIM S T, et al. Adjuvant tirofiban injection through deployed Solitaire stent as a rescue technique after failed mechanical thrombectomy in acute stroke[J]. Neurointervention, 2015, 10 (1) : 22-27.
- [44] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国缺血性脑血管病血管内介入诊疗指南2015[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (10) : 830-837.
- [45] 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗专家共识组. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (3) : 371-375.
- [46] 王育斌, 刘佩军. 替罗非班在颅内动脉狭窄支架置入术中的应用[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2012, 26 (5) : 388-391.
- [47] ZAHN R, ISCHINGER T, HOCHADEL M, et al. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists during carotid artery stenting: results from the carotid artery stenting (CAS) registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) [J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96 (10) : 730-737.
- [48] VAN DELLEN D, THIVAS C A, JARVI K, et al. Transcranial Doppler ultrasonography-directed intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist therapy to control transient cerebral microemboli before and after carotid endarterectomy[J]. Br J Surg, 2008, 95 (6) : 709-713.
- [49] WHOLEY M H, WHOLEY M H, ELES G, et al. Evaluation of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in carotid angioplasty and stenting[J]. J Endovasc Ther, 2003, 10 (1) : 33-41.

- [50] BRINJIKJI W, MORALES-VALERO S F, MURAD M H, et al. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms; a meta-analysis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36 (1) : 121-125.
- [51] JEON J S, SHEEN S H, HWANG G, et al. Intraarterial tirofiban thrombolysis for thromboembolisms during coil embolization for ruptured intracranial aneurysms[J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2012, 14 (1) : 5-10.
- [52] CHO Y D, LEE J Y, SEO J H, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for thromboembolic complication during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81 (10) : 2833-2838.
- [53] 田红岸, 赵卫, 易根发. 动脉灌注替罗非班在处理颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓栓塞的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21 (9) : 718-721.
- [54] 冯雷, 冯光, 陈剑, 等. 替罗非班联合尿激酶治疗破裂动脉瘤弹簧圈栓塞过程中急性血栓形成[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12 (5) : 490-493.
- [55] 梁晓东, 王子亮, 李天晓, 等. 替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入治疗术中预防性应用研究[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24 (12) : 1034-1038.
- [56] 丁明祥, 刘俊秀, 谢兵, 等. 替罗非班在颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓形成的应用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22 (3) : 101-104.
- [57] 金二亮, 祝源, 杨李, 等. 替罗非班在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中抗血小板聚集的临床研究[J]. *中国神经外科杂志*, 2017, 33 (4) : 349-353.
- [58] 牟汝涛, 刘一之, 倪才方, 等. 替罗非班在支架辅助颅内动脉瘤栓塞中的安全性及有效性[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2017, 14 (3) : 129-133.
- [59] 陆新宇, 李巧玉, 陈波. 替罗非班治疗支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤术中急性血栓形成[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45 (1) : 22-24.
- [60] LIANG X D, WANG Z L, LI T X, et al. Safety and efficacy of a new prophylactic tirofiban protocol without oral intraoperative antiplatelet therapy for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8 (11) : 1148-1153.
- [61] CHALOUHI N, JABBOUR P, KUNG D, et al. Safety and efficacy of tirofiban in stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71 (3) : 710-714; discussion 714.
- [62] LIMAYE K, ZANATY M, HUDSON J, et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a monoantiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J/OL]. *Neurosurgery*, 2019, 85 (6) : E1037-E1042. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz226>.
- [63] TCHENG J E. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment[J]. *Am Heart J*, 2000, 139 (2 Pt 2) : S38-45.
- [64] LI J, YU S, QIAN D, et al. Bivalirudin anticoagulant therapy with or without platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during transcatheter coronary interventional procedures; a meta-analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (32) : e1067. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001067>.
- [65] 吕宪民, 陈丽丽, 曹亦宾, 等. 替罗非班治疗进展性卒中的疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (30) : 3376-3377.
- [66] 杨勇. 盐酸替罗非班联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (19) : 5578-5579.
- [67] HUYNH T, THEROUX P, SNAPINN S, et al. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban on adverse cardiac events in women with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (PRISM-PLUS Study) [J]. *Am Heart J*, 2003, 146 (4) : 668-673.
- [68] 董蔚, 陈韵岱, 钱庚, 等. 国产替罗非班在急性冠状动脉综合征应用注册研究[J]. *中华科杂志*, 2013, 52 (10) : 815-818.
- [69] 李晓辉, 蔡映云, 吕迁洲. 肝素与替罗非班导致的血小板减少的鉴别[J]. *上海医药*, 2015, 36 (9) : 75-76.
- [70] 刘晓丽, 彭萍安, 程宇婧. 血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识 (2016) [J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35 (12) : 923-932.

(收稿日期: 2019-10-10)