



电子、语音版

·论著·

替罗非班治疗急性缺血性脑卒中疗效及安全性的荟萃分析

郭欣雨¹, 梁晨¹, 徐培域¹, 戴昕好², 李云涛²

1. 南京医科大学第二附属医院神经内科, 江苏南京 210003

2. 南京医科大学第二附属医院全科医学科, 江苏南京 210003

摘要:目的 系统评价血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班治疗急性缺血性脑卒中(AIS)患者的有效性和安全性。方法 系统检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、维普数据库和万方数据库中关于替罗非班与传统抗血小板药物[阿司匹林和(或)氯吡格雷]治疗 AIS 患者的安全性和有效性的结果。检索时限为从建库起至 2024 年 6 月。结果 共纳入 12 篇文献的 1 948 例患者。与传统抗血小板药物相比,替罗非班降低了患者 24~72 h 的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分[SMD(95%CI)=-1.58(-2.29, -0.86), P<0.001]、7~14 d 的 NIHSS 评分[SMD(95%CI)=-1.53(-2.24, -0.82), P<0.001],以及 90 d 的改良 Rankin 量表(mRS)评分[WMD(95%CI)=-0.96(-1.45, -0.47), P<0.001],增加了 90 d 后预后良好(mRS 评分 0~2 分)的患者比例[RR(95%CI)=1.12(1.02, 1.23), P<0.001]。根据桥接传统抗血小板药物的时间,将其分为 24 h、48 h 和 72 h 进行亚组分析,结果显示,替罗非班治疗 72 h 后桥接传统抗血小板药物虽然在神经功能结局上优于对照组,但差异无统计学意义。两组患者的脑出血发生率、其他出血发生率、血小板减少发生率和病死率均无统计学意义。结论 与传统抗血小板药物相比,替罗非班能改善患者的神经功能预后,且不增加患者不良事件的发生。

关键词:急性缺血性脑卒中;替罗非班;阿司匹林;氯吡格雷;荟萃分析

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.004

Efficacy and safety of tirofiban for acute ischemic stroke: a meta-analysis

GUO Xinyu¹, LIANG Chen¹, XU Peiyu¹, DAI Xinyu², LI Yuntao²

1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210003, China

2. Department of General Practice, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210003, China

Corresponding author: LI Yuntao, Email: liyuntao@njmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of the platelet GP II b/III a receptor antagonist tirofiban in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A systematic search was conducted across PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, VIP, and Wanfang databases for studies comparing the safety and efficacy of tirofiban versus conventional antiplatelet agents (aspirin and/or clopidogrel) for treating patients with AIS. The search covered the period from inception to June 2024. **Results** A total of 1 948 patients from 12 publications were included. Compared with conventional antiplatelet agents, tirofiban reduced the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores at 24-72 hours [SMD (95%CI)=-1.58 (-2.29, -0.86), P<0.001], NIHSS scores at 7-14 days [SMD (95%CI)=-1.53 (-2.24, -0.82), P<0.001], and modified Rankin Scale (mRS) scores at 90 days [WMD (95%CI)=-0.96 (-1.45, -0.47), P<0.001], while increased the proportion of patients with a favorable prognosis (mRS scores of 0 to 2) at

基金项目:江苏省医院管理创新研究项目(JSYGY-3-2024-669);江苏省卫生健康委员会医学研究项目(M2022045)。

收稿日期:2025-03-05;修回日期:2025-07-31

作者简介:郭欣雨(1999—),女,硕士研究生,主要从事脑血管病、中枢神经系统肿瘤的研究。Email:15169491956@163.com。

通信作者:李云涛(1978—),男,副教授,硕士生导师,主要从事脑血管病、中枢神经系统肿瘤的研究。Email:liyuntao@njmu.edu.cn。

90 days [RR (95% CI)=1.12 (1.02, 1.23), $P<0.001$]. Subgroup analysis based on the timing (24, 48, and 72 hours) of bridging to conventional antiplatelet therapy showed that although bridging conventional antiplatelet drugs after 72 hours of tirofiban treatment was superior to the control group in neurological outcomes, the differences were not statistically significant. There were no statistically significant differences in the incidence of cerebral hemorrhage, other bleeding events, thrombocytopenia, or mortality between the two groups. **Conclusions** Compared with conventional antiplatelet agents, tirofiban can improve the neurologic prognosis of patients without increasing their incidence of adverse events.

Keywords: acute ischemic stroke; tirofiban; aspirin; clopidogrel; meta-analysis

2021年全球疾病负担研究指出,在前10年间,卒中一直是全球伤残调整生命年的第三大原因^[1],具有高病死率、高致残率、高复发率的特点。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床上常见的卒中类型。在AIS的治疗中,抗血小板治疗能有效改善患者预后,减少复发。对于超过溶栓时间窗、拒绝或无法进行血管内溶栓或取栓的患者来说,尽早应用抗血小板药物治疗至关重要。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023》推荐的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛和替罗非班等^[2]。然而,常用药物(如阿司匹林、氯吡格雷)面临出血风险、药物抵抗和预后不良等问题。替罗非班作为一种新型抗血小板药物受到关注,替罗非班是一种血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗剂,通过阻止血小板整合素 α II b β 3与纤维蛋白原结合,抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集^[3]。目前,替罗非班已被推荐用于经皮冠状动脉介入治疗术中出现无复流或急性血栓并发症等紧急情况,以及冠状动脉旁路移植术的过渡性治疗^[4]。近年来,替罗非班在AIS中的应用也逐渐增多,但多局限于溶栓/取栓治疗前后的辅助治疗,其在安全的前提下改善患者神经功能结局的效果仍有争议^[5-9]。对于未接受血管内溶栓/取栓治疗的患者,替罗非班的早期使用能否提供更大的获益,尚缺乏相应的证据。因此,本文通过荟萃分析评估AIS患者早期应用替罗非班与传统抗血小板药物的有效性和安全性,以探索更优的抗血小板策略。

1 资料与方法

1.1 信息来源及检索策略

系统检索从建库起至2024年6月在PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库中发表的文章。英文检索的主题词包括tirofiban、acute ischemic stroke、aspirin、clopidogrel等,自由词从PubMed或Embase中获取。中文检索词包括替罗非班、急性缺血性脑卒中、阿司匹林、氯吡格雷,同义词分别从各个数据库中获取。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型

研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

1.2.2 研究对象

纳入的患者均为临床上明确诊断为AIS的患者;发病至入院治疗时间 <72 h,且未经过静脉溶栓/取栓治疗;年龄 ≥ 18 岁,种族、性别等不设限。

1.2.3 干预措施

替罗非班组:入院后立即予替罗非班治疗,之后桥接阿司匹林肠溶片和(或)氯吡格雷强化抗血小板聚集治疗。替罗非班治疗剂量为:每分钟 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$,静脉输注30 min,后以每分钟 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 输注,治疗时间为24 h、48 h或72 h;后桥接阿司匹林($100 \text{ mg}/\text{d}$)和(或)氯吡格雷(首日剂量300 mg,后75 mg/d或75 mg/d)。

对照组:予以阿司匹林肠溶片和(或)氯吡格雷片治疗。阿司匹林肠溶片首日剂量300 mg(或无首日剂量);以后为 $100 \text{ mg}/\text{d}$;氯吡格雷片首日剂量300 mg(或100 mg或无首日剂量);以后为75 mg/d。

1.2.4 结局指标

本研究的结局指标有:①早期神经功能改善情况,包括治疗后24~72 h、7~14 d美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分;②神经功能恢复情况,即90 d患者的改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分;③90 d患者的预后良好(mRS评分0~2分)率;④安全性评价,包括脑出血发生率、其他系统出血发生率、血小板减少发生率以及病死率。

1.3 排除标准

①纳入了接受血管内溶栓、血管内血栓切除术以及支架植入术等一系列血管内治疗;②药物使用剂量及治疗时间未明确;③在收集患者NIHSS评分时仅有以下1种情况:24~72 h的NIHSS评分;7~14 d的NIHSS评分。

1.4 文献筛选与数据提取

由2名研究人员独立对文献进行筛选。提取的数据包括文章的第一作者和发表年份、基线特征、干预措施、结局指标和安全性指标。每个阶段均由2名研究者独立筛选提取,若有分歧则由第3名研究者协助解决。

1.5 偏倚风险评价

采用Review Manager 5.4软件中的Cochrane偏倚风险评价工具对纳入研究进行偏倚风险评价。当2名研究员

风险评价不一致时,请第3名研究员进行评价。对于发表偏倚,由于每项结局指标纳入的文献数量有限(<10),不适合使用 Egger 检验及 meta 回归评估发表偏倚。

1.6 统计学方法

采用 Review Manager 5.4 和 Stata 18 软件进行统计学分析。连续型变量采用标准化均数差(standardized mean difference, *SMD*)或加权均数差(weighted mean difference, *WMD*)及其95%置信区间(confidence interval, *CI*)表示;二分类变量采用相对危险度(relative risk, *RR*)及其95%*CI*表示。当文献中的连续型变量使用中位数和四分位间距时,采用分位数估计方法来确定平均值和标

准差。各研究结果间的异质性通过 χ^2 检验进行分析,通过 I^2 对异质性进行定量分析。当 $I^2 < 50\%$, $P \geq 0.1$ 时,表明各研究结果间无显著异质性,采用固定效应模型进行荟萃分析;反之,采用随机效应模型进行荟萃分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到相关文献1 202篇,排除重复文献735篇,阅读标题和摘要后排除198篇,根据纳入和排除标准,阅读全文后排除257篇,最终纳入12篇文献^[10-21]。文献筛选流程见图1。

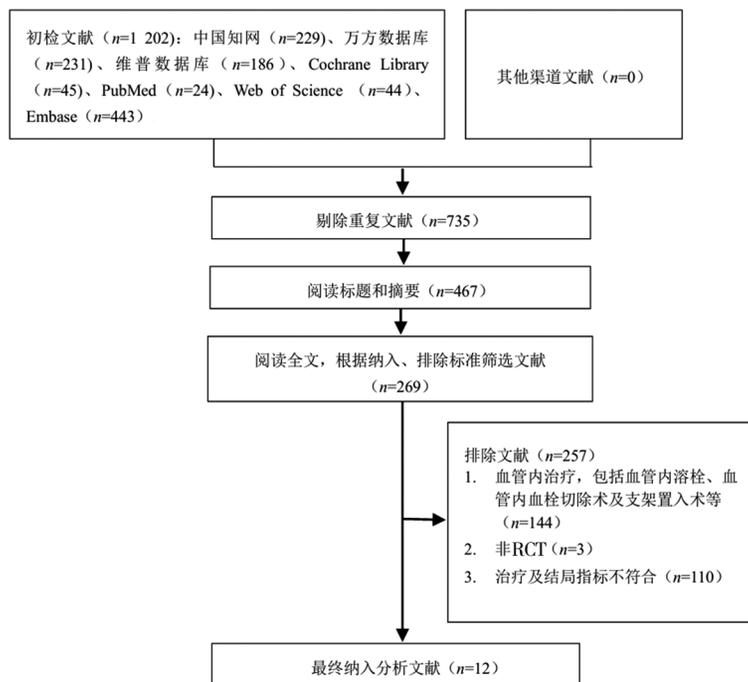


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征

纳入12项RCT,共1 948例受试者,其中990例接受替罗非班治疗,958例接受传统抗血小板药物[阿司匹林和(或)氯吡格雷]治疗。在12篇文献中,替罗非班静脉输入的初始剂量均为每分钟0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 维持30 min,随后以每分钟0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续输注。其中,3项研究^[10,14,18]输注至24 h,5项研究^[11-13,17,20]输注至48 h,4项研究^[15-16,19,21]输注至72 h;有3项研究^[17,19-20]的传统抗血小板药物为单用阿司匹林治疗,其余均采用双联抗血小板(阿司匹林和氯吡格雷)治疗,药物剂量略有差异。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

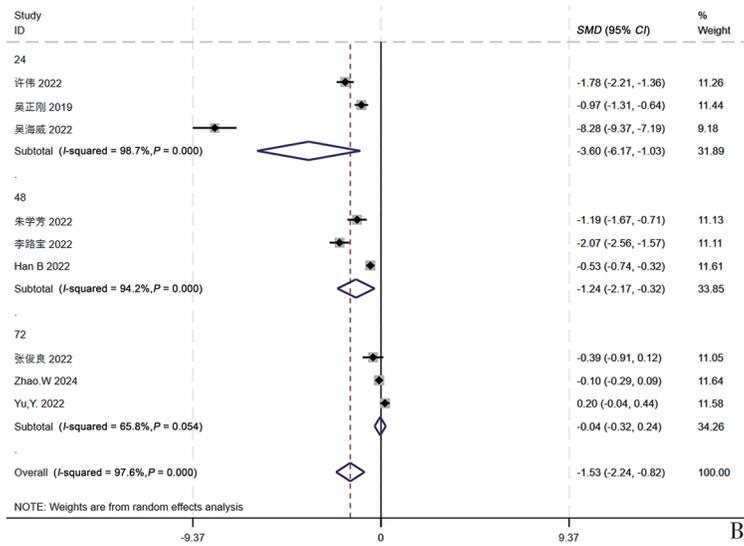
对于偏倚风险评估,本次纳入的12项研究均为随机分组,2项研究提及随机化序列产生方式;3篇文献采用单盲法进行研究;12篇文献均无随访偏倚以及选择性报告偏倚,未提及是否存在其他偏倚。风险评估显示,偏倚风

险的来源主要是实施偏倚(盲法),其余偏倚低风险占比较多,风险不明占比较少。见图2、图3。

2.4 荟萃分析

2.4.1 NIHSS评分

9项研究^[10-12,14,16,18-21]报道了患者24~72 h、7~14 d的NIHSS评分。随机效应模型分析显示,替罗非班组较对照组NIHSS评分显著降低[24~72 h: *SMD* (95%*CI*) = -1.58 (-2.29, -0.86), $P < 0.001$, $I^2 = 97.7\%$; 7~14 d: *SMD* (95%*CI*) = -1.53 (-2.24, -0.82), $P < 0.001$, $I^2 = 97.6\%$] (图4A、图4B)。在对数据进行初步分析之后,为探究异质性来源,将9项研究根据替罗非班的桥接时间不同进行亚组分析,在24 h的3项研究^[10,14,18]中,替罗非班组较对照组NIHSS评分降低[24~72 h: *SMD* (95%*CI*) = -4.91 (-7.85, -1.97), $P = 0.001$; 7~14 d: *SMD* (95%*CI*) = -3.60 (-6.17, -1.03), $P = 0.006$]; 48 h的3项研究^[11-12,20]的结果



A: 24 ~ 72 h; B: 7 ~ 14 d.

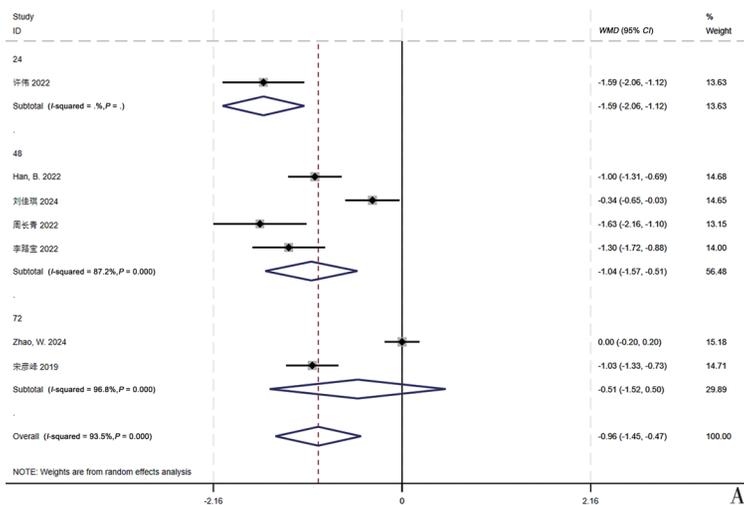
图4 NIHSS评分森林图

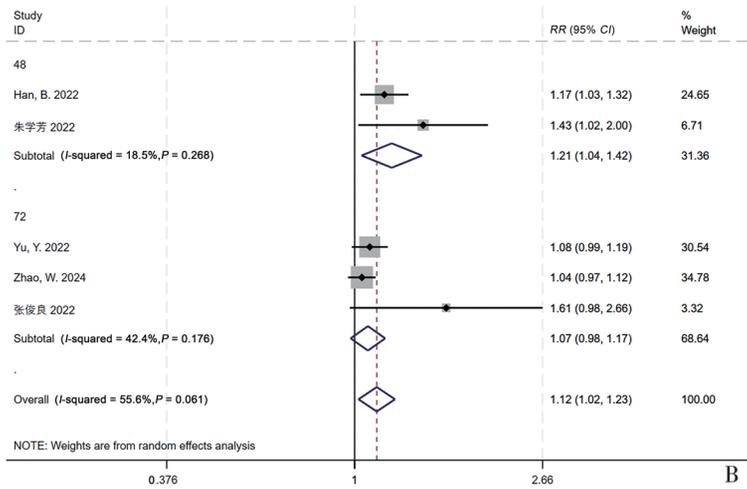
2.4.2 90 d的mRS评分及预后良好率

共7项研究^[11,13,15,17-20]报道了患者90 d的mRS评分情况,随机效应模型分析显示,替罗非班组患者90 d的mRS评分低于对照组,差异有统计学意义[WMD(95%CI)=-0.96(-1.45,-0.47),P<0.001,I²=93.5%](图5A)。为探究异质性来源,根据替罗非班桥接时间不同进行亚组分析,结果显示,在桥接时间为24 h^[18]以及48 h^[11,13,17,20]的研究中,替罗非班组患者90 d的mRS评分低于对照组[24 h:WMD(95%CI)=-1.59(-2.06,-1.12),P<0.001;48 h:WMD(95%CI)=-1.04(-1.57,-0.51),P<0.001]。然而,在72 h的研究^[15,19]中,差异无统计学意义[WMD

(95%CI)=-0.51(-1.52,0.50),P=0.323]。

共5项研究^[12,16,19-21]被纳入评价患者90 d预后良好(mRS评分0~2分)的情况,各研究间有轻度异质性(I²=55.6%),采用随机效应模型进行分析。结果显示,替罗非班组患者预后良好情况优于对照组[RR(95%CI)=1.12(1.02,1.23),P<0.001](图5B)。亚组分析显示,48 h的2项研究^[12,20]表明,替罗非班组有更好的预后[RR(95%CI)=1.21(1.04,1.42),P=0.002],而72 h的3项研究^[16,19,21]尽管替罗非班组优于对照组,但差异无统计学意义[RR(95%CI)=1.07(0.98,1.17),P=0.132]。





A: 90 d 的 mRS 评分; B: 预后良好率。

图5 90 d 的 mRS 评分和预后良好率森林图

2.4.3 安全性评价

脑出血发生率:共7项研究^[10,12-13,16,18-20]报道了替罗非班组与对照组治疗后90 d内发生脑出血的情况。各研究间无异质性(I²=0.0%,P=0.864)。结果显示,两组患者脑出血发生率的比较,差异无统计学意义[RR(95%CI)=0.98(0.40,2.42),P=0.966]。见图6A。

其他系统出血发生率:共9项研究^[10-16,18,20]报道了替罗非班组与对照组治疗后90 d内其他系统发生出血的情况。结果显示,两组患者其他系统发生出血的风险比较,差异无统计学意义[RR(95%CI)=1.17(0.72,1.89),P=0.522,I²=0.0%]。见图6B。

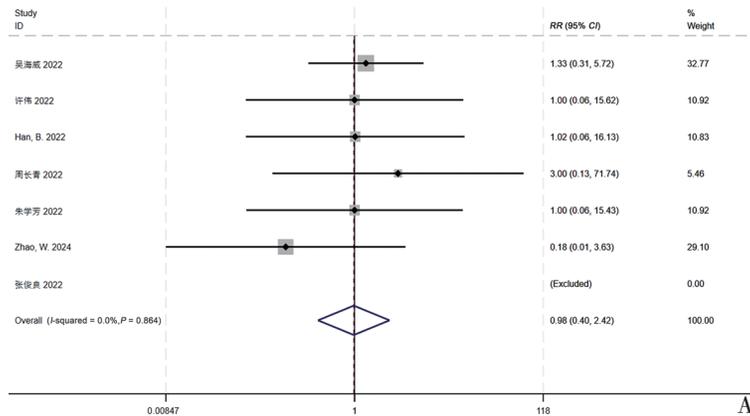
血小板减少发生率:共5项研究^[10-11,17-18,21]报道了替罗非班组与对照组治疗后90 d内血小板减少发生的情况。各项研究之间无异质性(I²=0.0%,P=0.620)。结果显

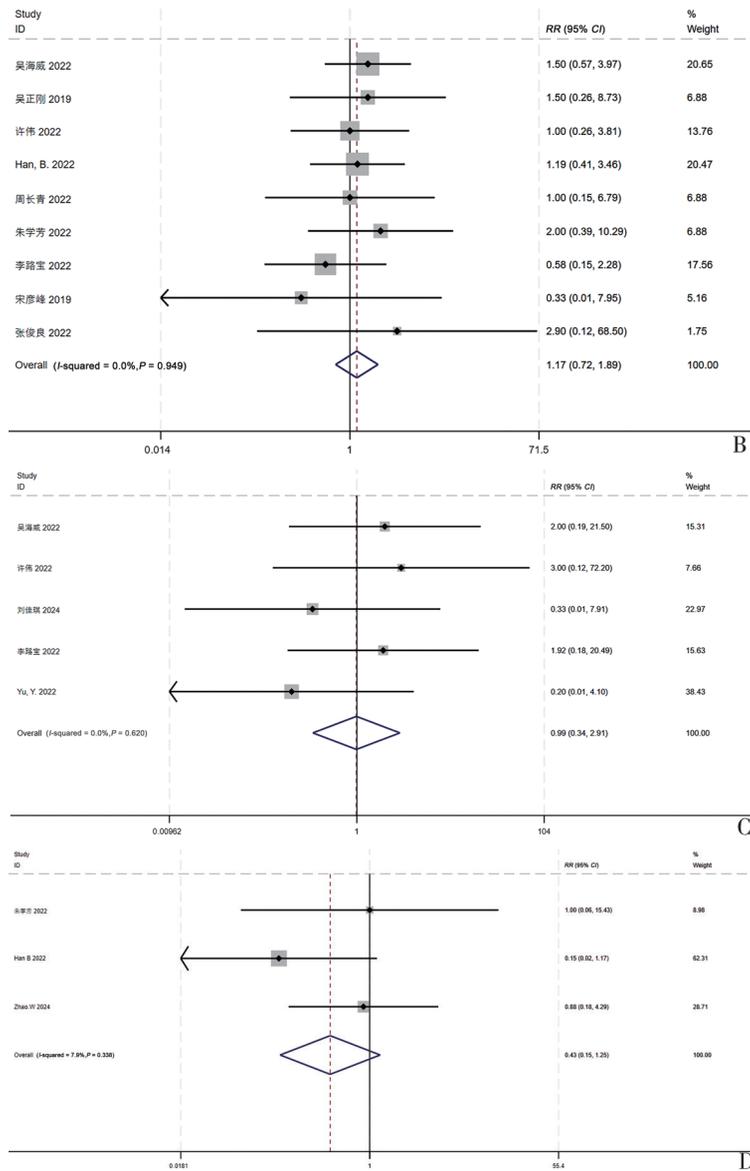
示,两组患者血小板减少发生的风险比较,差异无统计学意义[RR(95%CI)=0.99(0.34,2.91),P=0.984]。见图6C。

病死率:纳入研究中仅有3篇文献^[12,19-20]中入组患者出现死亡结局,各研究间无异质性。结果显示,两组患者病死率比较,差异无统计学意义[RR(95%CI)=0.43(0.15,1.25),P=0.122]。见图6D。

2.5 敏感性分析

通过上述分析发现,结局指标中均存在明显的异质性。对结局指标敏感性分析显示,患者预后良好率的差异在排除Han等^[20]的数据后,尽管替罗非班组的结局优于对照组,但差异并无统计学意义[RR(95%CI)=1.11(0.99,1.25),P=0.07],其余研究对各项指标的整体结果未产生明显影响。





A:脑出血发生率; B:其他系统出血发生率; C:血小板减少发生率; D:病死率。
图6 脑出血发生率、其他系统出血发生率、血小板减少发生率和病死率森林图

3 讨论

本研究共纳入了12项RCT,共涉及1 948例患者,探究早期使用替罗非班治疗与使用传统抗血小板药物[阿司匹林和(或)氯吡格雷]治疗AIS的安全性以及早期神经功能改善和预后情况。其中,替罗非班组共990例,阿司匹林和(或)氯吡格雷组共958例。由于替罗非班桥接传统抗血小板药物的时间差异可能会对患者的神经功能结局造成影响,本研究根据其桥接时间的不同分为24 h、48 h和72 h进行亚组分析。结果显示,替罗非班不增加患者脑出血、全身其他系统出血、血小板减少发生率及病死率,在24 h或48 h后桥接传统抗血小板药物,不仅能显著降低患者治疗后早期NIHSS评分,且显著改善患者良好的神经功

能结局。这与先前的研究结果^[22]一致。然而,在替罗非班治疗72 h后桥接阿司匹林和(或)氯吡格雷,尽管患者的神经功能结局改善,但与对照组的差异无统计学意义。

抗血小板药物在AIS的防治中发挥着重要作用^[23],特别是对超溶栓时间窗或无法接受溶栓/取栓治疗的患者,抗血小板治疗是最佳选择。早期应用抗血小板药物可有效改善患者神经功能预后,降低病死率和残疾率。然而,抗血小板治疗也面临着出血风险上升、药物抵抗、预后不良等问题。替罗非班作为新型血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,具有起效迅速、作用可逆以及抑制微血栓形成的优势。其作用机制主要在于竞争结合糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体,阻断血小板聚集的共同最终途径,从

而有效抑制血栓形成及由止血过程诱导的凝血酶原激活,发挥抗血小板和抗凝作用^[24-25]。有研究发现,替罗非班还可以通过调节小胶质细胞状态和表型、降低炎症因子水平来减少炎症反应,为AIS提供神经保护^[26-27]。研究证实,无论单药治疗还是作为溶栓/取栓的辅助治疗,替罗非班应用于AIS时均能显著改善患者的神经功能预后^[7,28-29]。此外,在非大中血管闭塞的AIS患者中,替罗非班的总成本低于阿司匹林且有效性更高,主要因为替罗非班改善了患者的残疾程度^[30]。因此,从长远看,替罗非班在改善患者预后方面具有更高的性价比。

本研究通过24~72 h和7~14 d的NIHSS评分评估1 686例患者的早期神经功能变化,纳入了9项研究。结果显示,与传统抗血小板药物相比,替罗非班治疗后的NIHSS评分显著降低,表明其改善患者神经功能预后的效果更佳。对于长期预后,本研究采用90 d的mRS评分和预后良好率进行评估,分析涉及1 240例和1 186例患者,研究均显示替罗非班组的预后优于对照组。因此,早期应用替罗非班对AIS患者有益。

本研究通过亚组分析进一步探讨了替罗非班与传统抗血小板药物桥接时间对患者预后的影响。结果表明,桥接时间显著影响患者神经功能改善的程度。具体而言,在卒中发病后24 h或48 h桥接替罗非班至传统抗血小板治疗的患者,神经功能改善显著优于对照组。而在72 h后桥接的患者,虽然神经功能也有所改善,但与对照组相比差异无统计学意义。值得注意的是,现行指南仅推荐替罗非班需持续泵注至少24 h,但未明确其最佳治疗时长,导致不同研究中替罗非班使用时间存在显著异质性。各研究对替罗非班桥接时间(24 h、48 h和72 h)的选择,可能源于研究者对急性再闭塞风险、微循环障碍风险、早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)风险以及出血风险等关键因素的侧重不同。为明确替罗非班的最佳使用时长,仍需通过大样本、多中心RCT进行深入探究。

鉴于临床实践中AIS常采用双联抗血小板治疗,本研究进一步进行了双抗与单抗治疗的亚组分析。结果显示,在神经功能改善(NIHSS评分变化)和预后良好(mRS 0~2分)方面,替罗非班组与对照组的差异在双抗与单抗亚组中均具有统计学意义。然而,在预后良好率的亚组分析中,尽管整体分析显示,替罗非班组预后良好率显著高于对照组,但各亚组内差异未达统计学显著性。值得注意的是,在双抗亚组中,替罗非班相较于对照组的优势效应更为显著,提示早期使用替罗非班可能优于传统双抗治疗方案。然而,由于单抗亚组纳入的研究数量和样本量较小,两个亚组间疗效差异的可靠性尚需更大规模研究进一步验证。

在Zhao等^[19]的研究中,除了比较NIHSS评分变化以

及90 d预后良好率外,还通过END的发生率评估替罗非班与阿司匹林的有效性。END定义为患者在72 h内NIHSS评分增加 ≥ 4 分。尽管两组NIHSS评分差异不显著,但END发生率差异存在统计学意义,即替罗非班组9/213例(4.2%),阿司匹林组28/212例(13.2%)。张俊良等^[16]的研究结果也支持这一结论,即替罗非班组END发生率(6.7%)低于阿司匹林和氯吡格雷组(24.1%),显示替罗非班组的神经功能预后更佳。

然而,在本研究的亚组分析中,尽管纳入72 h亚组的3篇文献均报告了替罗非班的疗效优于传统抗血小板药物,但该亚组整体与对照组的神经功能预后差异未达到统计学显著性。本研究认为这一矛盾现象可能源于以下统计学因素:①纳入文献及样本量有限,同时亚组内研究间异质性较高,可能未能检测出真实的组间差异,结果易受个别研究影响;②各研究采用的统计学方法存在差异,可能影响合并分析结果;③END的定义与时间范围尚未统一,且目前探讨替罗非班治疗AIS患者后END发生的研究较少,因此难以确定桥接时间差异对END发生率及神经功能预后的影响。这为未来深入探究替罗非班在AIS患者中的有效性指明了方向。

本研究通过随访患者发生脑出血、其他系统出血、血小板减少的事件数及病死率来评价替罗非班治疗AIS的安全性。结果显示,两组患者在这些不良事件发生率上无显著差异,表明替罗非班治疗AIS相对安全,不增加不良事件的发生率。

替罗非班作为一种新型抗血小板药物,已逐渐应用于AIS患者的治疗。然而,替罗非班在非溶栓/取栓患者中的适用性仍存在争议。Zhao等^[19]的研究发现,早期使用替罗非班可提高非溶栓/取栓AIS患者的早期神经功能改善率,且不增加不良反应发生率。本研究通过荟萃分析得到的结论与其相似,提示替罗非班在这类患者的抗血小板治疗中有良好前景,能有效改善神经功能预后。然而,纳入研究的地域限制(大多数为中国人)影响了研究结果的普遍性。因此,尚不明确在外国人群中替罗非班治疗AIS患者是否有更大的潜力。

针对研究结果的异质性,本研究通过敏感性分析,逐一排除研究以观察异质性对整体结果的影响。结果显示,当排除Han等^[20]的研究后,两组患者间预后良好率的差异变为无统计学意义,但其异质性却从56%升高到58%。这可能由于纳入研究的数量较少,个别研究的规模较小。其他研究的增减并未对整体结果产生影响。本研究的敏感性分析未能解决异质性较高的问题,分析异质性的来源可能如下:首先,各研究间患者的基线资料、样本数量、研究的统计学方法上存在差异;其次,纳入的各研究中发病到治疗时间、替罗非班与传统抗血小板药物的桥接时间、阿司匹林和氯吡格雷的使用剂量以及患

者入院时的NIHSS评分等因素存在差异,可能会对结果产生一定的影响。

本研究分析了替罗非班治疗AIS的安全性及有效性,并进行了亚组分析,但仍存在局限性。首先,纳入数据存在显著异质性,尽管进行了亚组分析和敏感性分析,异质性仍较高,且各亚组纳入研究数量有限,可能因统计效力不足而未能检出真实的组间差异,结果也易受个别研究影响。因此,当前亚组分析发现的组间差异应视为探索性发现,未来仍需通过针对各亚组的大样本RCT验证,或通过个体患者数据荟萃分析提高统计效力,并控制偏倚。其次,尽管分析结果显示,替罗非班在72 h桥接传统抗血小板药物未显著改善神经功能结局,但在本研究纳入的两项研究^[16,19]中,患者的END发生率相较对照组均有减少。然而,由于报道END的研究较少,尚无法分析替罗非班桥接时间对患者END发生情况的影响。此外,本研究仅分析了90 d内患者的安全性及预后情况,未能进行更长时间的随访,存在一定的局限性。因此,未来仍需通过更多的RCT来探索替罗非班对AIS患者END发生情况及长期预后的影响。本研究提示,替罗非班治疗AIS有良好的安全性和有效性,并对桥接药物的时间节点进行亚组分析,但由于各亚组患者数量和研究质量的不一致,尚无法确定最佳桥接药物时间节点,仍需大量研究进一步探索和验证。最后,纳入的12项研究中11项是在中国注册、入组和进行的,这限制了结果的可推广性,未来仍需纳入更多国外研究进行补充。

综上所述,替罗非班在72 h内应用于未接受静脉溶栓/取栓治疗的AIS患者,有助于早期神经功能恢复及长期预后,且不增加90 d内不良事件发生率。未来仍需更多临床试验进一步探索替罗非班治疗的最佳桥接时间、对END发生的影响,以及其在不同国家AIS人群中的治疗潜力。

参 考 文 献

- [1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability - adjusted life - years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161.
- [2] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559.
- [3] 刘茹慧,梁志刚,徐璐瑶,等. 血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂在AIS中的应用进展[J]. *山东医药*, 2024, 64(13): 107-110.
- [4] 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. 非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(6): 615-646.
- [5] LIU QQ, LU XF, YANG H, et al. Early tirofiban administration for patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis or bridging therapy: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 222: 107449.
- [6] LIU JT, YANG YH, LIU HB. Efficacy outcomes and safety measures of intravenous tirofiban or eptifibatid for patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(4): 898-910.
- [7] ZHANG PF, GUO YT, SHEN J, et al. Efficacy and safety of tirofiban therapy in patients receiving endovascular treatment after large vessel ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 80: 112-120.
- [8] WANG MM, LI J, ZHANG LY, et al. The efficacy and safety of continuous intravenous tirofiban for acute ischemic stroke patients treated by endovascular therapy: a meta - analysis[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1286079.
- [9] ZHANG J, HUANG X, WANG GQ, et al. Efficacy and safety of tirofiban before stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: a randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 2024, 102(7): e209217.
- [10] 吴海威,隋丽,吴萌萌. 超溶栓时间窗进展性卒中患者应用替罗非班治疗的有效性安全性研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(5): 747-750.
- [11] 李路宝. 替罗非班联合阿司匹林、氯吡格雷治疗脑梗死患者的临床疗效观察[J]. *中国老年保健医学*, 2022, 20(2): 60-62.
- [12] 朱学芳,朱建建,韩鲜艳. 替罗非班桥接拜阿司匹林和氯吡格雷双抗对超时间窗急性脑梗死患者血小板活化的影响研究[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56(4): 363-367.
- [13] 周长青,韩裕富,高唱. 替罗非班序贯双抗治疗急性非房颤醒后缺血性脑卒中的临床效果[J]. *重庆医学*, 2022, 51(22): 3899-3902.
- [14] 吴正刚,刘颖,黄晶,等. 替罗非班治疗急性穿支动脉型脑梗死患者的临床研究[J]. *中国保健营养*, 2019, 29(23): 126.
- [15] 宋彦峰,李璐,刘伟伟. 替罗非班治疗急性进展性脑梗死患者的疗效及对炎性因子的影响[J]. *大医生*, 2019, 4(5): 115-116.
- [16] 张俊良,黄双凤,徐璐瑶,等. 替罗非班治疗MRI筛选的轻中度非心源性缺血性卒中的安全性和有效性研究[J]. *中国卒中杂志*, 2022, 17(1): 66-72.
- [17] 刘佳琪,米玉霞,侯志刚,等. 依达拉奉右莰醇治疗急性脑卒中临床观察[J]. *中国药业*, 2024, 33(3): 101-104.
- [18] 许伟,刘元君,罗玉秀. 早期应用替罗非班对24 h内非大血管病变的急性缺血性卒中患者临床疗效及安全性的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(24): 63-66.
- [19] ZHAO WB, LI SJ, LI CH, et al. Effects of tirofiban on neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(6): 594-602.
- [20] HAN B, MA T, LIU ZD, et al. Efficacy and safety of tirofiban in clinical patients with acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*,

- 2022, 12: 785836.
- [21] YU YP, ZHENG YL, DONG X, et al. Efficacy and safety of tirofiban in patients with acute ischemic stroke without large-vessel occlusion and not receiving intravenous thrombolysis: a randomized controlled open-label trial[J]. *J Neurorestorol*, 2022, 10(4): 100026.
- [22] XU DJ, YANG C, CAO W, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists in ischemic stroke patients without endovascular therapy: a meta-analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(8): 675-691.
- [23] 唐春花,张莉莉. 急性缺血性卒中急性期药物治疗进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(5): 508-514.
- [24] LAZAROVICI P, MARCINKIEWICZ C, LELKES PI. from snake venom's disintegrins and C-type lectins to anti-platelet drugs[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(5): 303.
- [25] SHARIFI-RAD J, SHAROPOV F, EZZAT SM, et al. An updated review on glycoprotein IIb/IIIa inhibitors as antiplatelet agents: basic and clinical perspectives[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2023, 30(2): 93-107.
- [26] LIU W, MAN X, WANG YB, et al. Tirofiban mediates neuroprotective effects in acute ischemic stroke by reducing inflammatory response[J]. *Neuroscience*, 2024, 555: 32-40.
- [27] 马瑜,代全德,刘琴,等. 替罗非班对急性脑梗死患者神经功能损伤及炎症介质、免疫功能的影响研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(20): 94-95.
- [28] LIU CX, YANG X, LIU MS, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adjunctive use of tirofiban in patients treated with endovascular therapy for acute ischemic stroke at different embolic sites[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(40): e35091.
- [29] AL-SALIHI MM, AYYAD A, AL-JEBUR MS, et al. Safety and efficacy of tirofiban in the management of stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 232: 107867.
- [30] WANG L, ZENG YH, ZHOU LM, et al. Cost-effectiveness of tirofiban for acute ischemic stroke without large or medium-sized vessel occlusion: a Markov modelling analysis from the Chinese and United States perspectives[J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0297939.

责任编辑:龚学民