

超选择注射替罗非班治疗颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓形成的临床疗效

李捷 龙霄翱 李丽球 梁远生

【摘要】 目的 探讨经动脉超选择注射替罗非班治疗颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓形成的临床疗效及安全性。**方法** 将 23 例在进行介入栓塞动脉瘤时出现急性血栓形成的患者分成 2 组,替罗非班组 13 例,在发现血栓形成后立即将微导管头端送到血栓形成部位,通过微导管缓慢注入替罗非班溶解血栓;尿激酶组 10 例,在发现血栓后同样通过微导管缓慢注入尿激酶溶解血栓;术后 2 组患者治疗方案基本一致,记录及对比术中治疗后闭塞血管的再通情况、术后出现缺血及出血等并发症的情况,并在治疗 3 个月 after 使用格拉斯哥预后评分对比 2 组患者的预后。**结果** 2 组患者治疗后 DSA 显示动脉瘤均被致密栓塞,血栓形成的血管均再通良好,替罗非班组平均再通时间(35 ± 7)min 明显短于尿激酶组的(52 ± 14)min;术后 2 组患者均无颅内出血事件发生,替罗非班组出现 1 例迟发性脑缺血,尿激酶组出现 3 例迟发性脑缺血,2 组比较有明显差异($P = 0.012$);2 组患者治疗 3 个月后的改良 mRS 评分比较无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 在介入栓塞动脉瘤出现急性血栓形成时使用微导管靶向注射替罗非班溶栓是一种有效及安全的治疗方法。

【关键词】 颅内动脉瘤 动脉瘤栓塞术 急性血栓形成 替罗非班 超选择注射

【中图分类号】 R743.32 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0055-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.013

Clinical efficacy of superselective Tirofiban injection in the thrombosis treatment during intracranial aneurysm embolization Li Jie, Long Xiaobao, Li Liqiu, et al. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and the safety of transarterial superselective Tirofiban injection in acute thrombosis treatment during intracranial aneurysm embolization. **Methods** 23 cases of patients with acute thrombosis during interventional aneurysm embolization were divided into two groups. In the 13 cases of Tirofiban group when thrombus formatted the head ends of the micro catheter was immediately sent to the formation site, then Tirofiban was slowly injected to dissolve the thrombus through the catheter. In the 10 cases of Urokinase group other operation was the same as the former group, only Urokinase instead of Tirofiban. The postoperative schemes of the two groups were basically the same. The recanalization of the obliterans and the complications such as ischemia and bleeding after operation were recorded, and the prognosis of the two groups was compared by the Glasgow prognosis score after 3 months. **Results** After the treatment of the two groups, DSA showed that all the aneurysms were dense embolism, the blood vessels formed in the thrombus were recanalized well, the average recanalization time of the Tirofiban group was (35 ± 7)min, shorter than that of the Urokinase group(52 ± 14)min. There were no intracranial hemorrhage in the two groups after operation, 1 case emerged delayed cerebral ischemia in the Tirofiban group, and 3 cases emerged the same in the Urokinase group. The difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.012$). There was no significant difference in the modified mRS score between the two groups after 3 months ($P > 0.05$). **Conclusion** It was effective and safe to inject Tirofiban to dissolve the thrombus through micro catheter when acute thrombus formatted during intracranial aneurysm embolization.

【Key words】 Intracranial aneurysm Aneurysm embolization Acute thrombosis Tirofiban Superselective injection

手段^[1],但在进行动脉瘤血管内治疗时由于支架的放置、血管内操作导致血管内皮的损伤、血小板的活化等因素^[2],会导致在栓塞过程中出现急性血栓形成,从而导致血管栓塞,其发生率达 2%~18%^[3-4],且有超过 3% 的患者因此留下永久的神经功能障碍甚至死亡^[5]。因此,找到更好的治疗颅内动脉瘤介入栓塞时出现急性血栓形成的方法有十分重要的临床意义。替罗非班作为一种非肽类的可逆性血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,能够有效抑制血小板聚集,且其还具有起效快、半衰期短等特点^[6],在治疗血管内血栓形成方面越来越受到重视,但利用替罗非班治疗颅内动脉瘤介入术中急性血栓形成的疗效尚少有报道,具体的用药剂量也尚不统一,因此本研究分析对比了 2013 年 1 月-2018 年 1 月在本院进行动脉瘤栓塞治疗且术中出现急性血栓形成的 23 例患者的临床资料,从而进一步了解及探讨替罗非班在这方面的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月-2018 年 1 月在本院进行动脉瘤介入栓塞治疗且术中出现急性血栓形成事件,并在术中行溶栓治疗的 23 例患者,其中男 9 例,女 14 例,年龄 55~76 岁,平均年龄(65.7 ± 10.3)岁,所有患者均为破裂动脉瘤,有明确的蛛网膜下腔出血,前交通动脉瘤 10 例,大脑中动脉瘤 7 例,后交通动脉瘤 4 例,基底动脉瘤 1 例,多发动脉瘤(前交通及右侧大脑中动脉瘤)1 例;放置支架辅助栓塞 16 例,未放置支架 7 例;根据术中所选溶栓方法分为替罗非班组 13 例及尿激酶组 10 例。2 组患者在性别、年龄、支架放置等一般资料比较差异不显著($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗 所有患者均在入院后 48 h 内进行急诊介入栓塞动脉瘤治疗,术前均顿服波立维 300 mg,然后在全麻下采用 Seldinger 股动脉穿刺法进行全脑血管造影术,术中明确动脉瘤部位、形态、大小及载瘤动脉等情况后给予肝素化(首剂肝素为患者公斤体重的 1/2 mg,然后每小时追加初始剂量的 1/2),根据动脉瘤的具体情况决定是否选择支架辅助治疗,再进一步选择合适的弹簧圈及支架等对动脉瘤进行栓塞处理。当术中觉得需要使用支架辅助栓塞时,先将微导管到位动脉瘤腔内后,再上支架导管,根据情况释放或半释放支架,然后开始填塞弹簧圈,在填塞弹簧圈过程中会根据弹簧圈填塞情况随

时复查造影,了解动脉瘤栓塞情况,期间根据弹簧圈栓塞情况决定是否结束栓塞。23 例患者中有 3 例是在弹簧圈填塞过程中复查造影时发现急性血栓形成,有 8 例是在微导管及支架导管到位后未填塞弹簧圈,在打路途时发现的,有 12 例是在栓塞结束后发现的急性血栓形成。

8 例支架导管及微导管到位,但未填塞弹簧圈的患者,发现血栓形成后先迅速填塞 1~2 个弹簧圈,再静脉泵入替罗非班(替罗非班组直接持续泵注 5 mL/h,尿激酶组先静推 5 mL,再持续泵注 5 mL/h);然后从瘤腔撤出微导管,用微导丝辅助微导管到达血栓形成部位,根据分组情况使用替罗非班或尿激酶经微导管注入到血栓部位,替罗非班为 5 min 内缓慢推注 4 mL,尿激酶为 10 万单位稀释为 10 mL,10 min 推注完毕,等待 5 min,然后复查造影,如血管未恢复通畅,则继续重复各再推注 1 组,再复查造影,直至闭塞血管大部分或完全复通;然后再将微导管重新放置到动脉瘤腔内,重新栓塞弹簧圈直至致密填塞,再释放支架。

3 例在填塞过程中发现血栓形成,迅速如上述静脉泵入替罗非班,再将微导管从动脉瘤腔内撤出,到达血栓形成部位,再按上述方案通过微导管泵入替罗非班或尿激酶,每泵入 1 组复查造影 1 次,直至基本恢复通畅,再继续栓塞动脉瘤。

12 例填塞完毕后复查造影发现血栓形成,微泵注入替罗非班,然后将微导管上至血栓形成部位按上述方案通过微导管泵入替罗非班或尿激酶,每泵入 1 组复查造影 1 次,直至基本恢复通畅。

1.3 评价指标 2 组患者从微导管到达血栓部位开始计算时间,一直到血管恢复再通结束计时,对比 2 组患者的溶通时间。根据临床有无新发的神经功能缺损症状及在术后第 1、3、7 d 复查头颅 CT,了解评估有无新的出血或缺血病灶。术后 3 个月再通过电话随访或门诊复查根据改良 mRS 评分对比 2 组患者的预后,mRS 评分:5 分为重度残障,卧床不起,需持续要人照顾;4 分为重度残疾,不能独立行走,日常生活需人照顾;3 分为中度残疾,能独立行走,但部分复杂任务需别人协助才能完成;2 分为轻度残疾,能自理无需外人照顾,但不能完成自己以前所有能从事的活动;1 分为只有症状,但能完成所有日常生活及工作;0 分为完全没症状。评分 0~2 分为预后良好,3~5 分为预后不良^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2 组 23 例患者在治疗后即刻复查的 DSA 均显示动脉瘤被致密栓塞(图 1~3),血栓形成的血管均再通良好,替罗非班组需经微导管推注 2~4 组替罗非班(每组 4 mL),平均再通时间(35 ± 7)min;尿激酶组需经微导管推注 4~6 组(每组 10 万单位),平均再通时间(52 ± 14)min;2 组再通时间对比替罗非班组明显用时较短($t = -3.58, P < 0.05$);术后 2 组患者均无颅内出血事件发生,2 组患者术后均在第 1 d 起使用拜阿司匹林 0.1 qd 及波立维 75 mg qd,抗血小板聚集治疗,并使用尼膜同 100 mL 微泵注射 qd 预防脑血管痉挛;替罗非班组有 1 例患者在术后第 2 d 出现右侧肢体肌力由 4 级下降至 0 级,并出现完全性混合性失语,术后第 3 d 及第 7 d 复查 CT 均未见明显梗死灶,考虑脑血管痉挛,予扩容、升压等治疗,1 月后出院时肢体肌力完全恢复正常,仍有不完全性感觉性失语;尿激酶组出现 3 例迟发性脑缺血,均有肢体偏瘫,1 例合并失语,1 例 CT 未见明显梗死灶,2 例 CT 可见大脑皮层或基底节有散在腔隙性脑梗死灶,但经常规治疗后出院时基本恢复正常,在出现迟发性缺血病例上 2 组无明显差异($P = 0.012$),但 2 组患者 3 个月后随访的改良 mRS 评分发现,替罗非班组预后良好 12 例,预后不良 1 例;尿激酶组预后良好 9 例,预后不良 1 例;2 组均无死亡病例,2 组比较也无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。

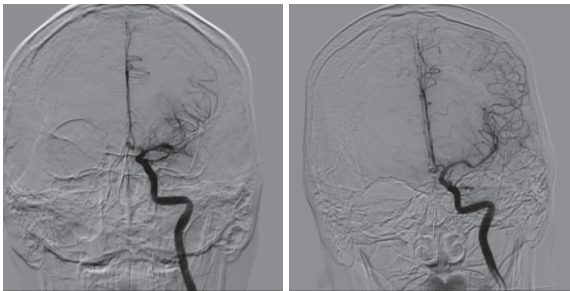


图 1 病例 1 为前交通动脉瘤,治疗过程中发现大脑中动脉 M2 段闭塞

表 1 2 组指标比较

组别	溶通时间 (min)	迟发性 缺血(例)	预后良好 (例)	预后不良 (例)
替罗非班组	$35 \pm 7^*$	1 [*]	12	1
尿激酶组	52 ± 14	3	10	1

注:与尿激酶组比较,* $P < 0.05$

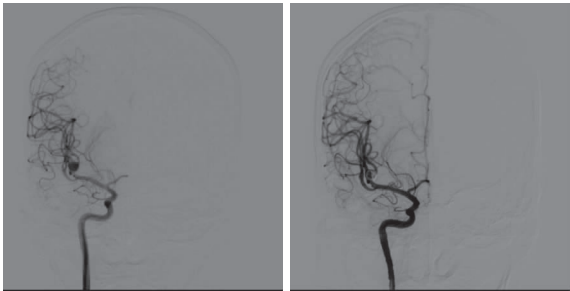


图 2 病例 2 为大脑中动脉瘤,治疗过程中发现大脑前动脉闭塞

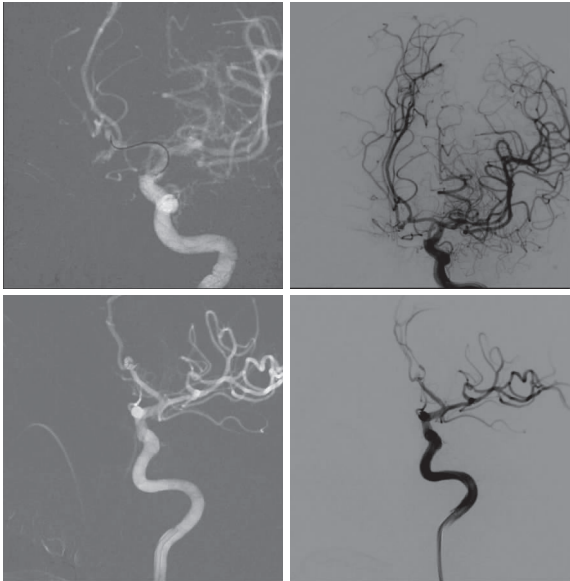


图 3 病例 3、4 为前交通动脉瘤,治疗过程中发现大脑前动脉 A2 段闭塞,均予替罗非班溶栓后再通,随后继续栓塞动脉瘤

3 讨 论

颅内动脉瘤是一种常见的脑血管疾病,一旦其破裂出血,就会导致超过 35% 的病死率,幸存者也有较多的神经功能后遗症^[8]。开颅夹闭或介入栓塞是目前主流的两种治疗颅内动脉瘤的有效方法,但越来越多的试验表明介入栓塞动脉瘤比开颅夹闭动脉瘤能更有效地改善患者的预后,降低致残及病死率^[9-10]。但尽管介入治疗已经能大大地降低了颅内动脉瘤患者破裂出血的风险,但仍有部分患者在介入过程中出现急性血栓形成等事件,导致术后脑梗死的发生,据统计有 2%~18% 的患者会在介入过程中出现血栓形成事件,导致预后变差^[3-4],2013 年 1 月~2018 年 1 月本院共进行介入栓塞治疗了 568 例动脉瘤患者,出现术中血栓形成有 23 例(4%)。

对于出现术中血栓形成的原因,2 组 23 例虽然

术前都有使用波立维抗血小板聚集治疗,但绝大多数都是年龄>60岁的高龄患者,脑血管迂曲硬化明显又或者有动脉瘤指向及瘤颈位置问题,导致微导管或支架导管到位困难,在血管内操作时间过长,因此容易损伤血管内膜或引起严重的脑血管痉挛,而血管内膜损伤往往就容易引起血小板聚集,导致出现局部血栓形成^[11],特别是当需要使用支架辅助栓塞时,由于支架的异物反应,更容易启动凝血机制,导致血栓形成。据试验表明,也有高达6%~11%的使用波立维及阿司匹林等抗血小板聚集药物的患者会出现药物抵抗现象^[12],此类患者就更容易出现术中血栓形成事件。

替罗非班作为一种可逆性的非肽类血小板膜表面糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的拮抗剂,它的作用机制是通过选择性阻断纤维蛋白原等配体与血小板膜上的Ⅱb/Ⅲa受体结合,在最后1个环节阻断血小板的粘附和聚集,在静脉给药5 min后就能对血小板聚集产生抑制作用,从而有效抑制血栓的形成及进一步溶解血栓^[13];且替罗非班具有半衰期短(1.6~2 h)的优点,停药4 h后血小板功能就基本恢复,对于一些动脉瘤破裂出血后合并脑积水或治疗时出现再出血,需介入后急诊手术治疗的患者就显得更加合适,能更早地恢复血小板功能,从而进行二次的脑室外引流或开颅血肿清除术治疗。目前替罗非班在急性冠脉综合征的支架置入术中已经得到广泛的使用,以防止术中血栓形成及预防术后血管的再狭窄^[14];替罗非班也开始应用在急性脑梗死等疾病的动脉内超选择溶栓治疗或作为机械取栓的辅助治疗,得到了提高血管再通率及减少溶栓并发症的发生率的效果^[15]。但在治疗动脉瘤介入术中血栓形成的应用上关于使用剂量、方式及效果等各中心的报道不一,仍无统一的方案。

研究替罗非班组13例患者经微导管靶向注入了0.4~0.8 mg的替罗非班,在术中、术后没有出现明显的出血性并发症,与尿激酶组患者相比,虽然2组患者血管都再次开通,但替罗非班组开通所需要的时间明显少于尿激酶组,这是由于急性血栓形成是以白色血栓为主,主要是由血小板活化后粘附聚集而形成,因此替罗非班有对抗血小板聚集的作用,比尿激酶更容易使血栓溶解,让闭塞血管再通,替罗非班组术后迟发性脑缺血发生率比尿激酶组低,也与溶栓时间更短,导致脑功能恢复更快有关,但由于2组患者均在血管闭塞早期就溶通血管,所以经过

积极治疗,最终的预后无明显差异。本研究中影响预后的更多可能与患者起病时的出血量及HUNT-HESS分级有关,2组患者中预后不良的患者起病时Hunt-Hess分级均为4级,但这不在本研究讨论范围。

本研究结果表明,替罗非班对动脉瘤栓塞时形成的急性血栓有良好及安全的溶栓作用,比目前常用的尿激酶能更快地溶解血栓,使血管更快的复通,对患者短期的预后有明显的帮助,但未能明显改善最终预后。

参 考 文 献

- [1] 魏社鹏,赵继宗. 未破裂颅内动脉瘤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(3): 311-315.
- [2] Kim JS, Nah HW, Park SM, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke [J]. Stroke, 2012, 43(12): 3313.
- [3] Ryu CW, Park S, Shin HS, et al. Complications in Stent-Assisted endovascular therapy of ruptured intracranial aneurysms and relevance to antiplatelet administration: a systematic review[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(9): 1682-1688.
- [4] Derdeyn CP, Cross DT, Moran CJ, et al. Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils[J]. J Neurosurg, 2002, 96(5): 837-843.
- [5] Brinjikji W, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1343-1347.
- [6] Cho YD, Lee JY, Seo JH, 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.
- [7] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 11-20.
- [8] Gijn JV, Kerr RS, Rinkel GE. Subarachnoid haemorrhage. Lancet[J]. Lancet, 2007, 369(9558): 306-318.
- [9] Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)[J]. Lancet, 2015, 385(9969): 691-697.
- [10] Molyneux A, Kerr R, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2007, 11(6): 304-314.
- [11] Ciccone A, Santilli I. Glycoprotein IIb-IIIa inhibitors for acute ischemic stroke[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014, 3(8): CD005208.
- [12] Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical

impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(9):734-739.

- [13] Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management[J]. Stroke, 2001, 32(5):1176-1180.
- [14] Deshmukh VR, Fiorella DJ, Albuquerque FC, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: preliminary experi-

ence with platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors as adjunctive therapy[J]. Neurosurgery, 2005, 56(1):46-54; discussion 54-5.

- [15] 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.

(2018-07-25 收稿)

(上接第 50 页)

溶栓后脑组织缺血-再灌注损伤对血脑屏障的破坏,降低 MMP-9、c-Fn、GFAP 水平、NIHSS 评分,保护基底膜,减少 rt-PA 溶栓后 HT 的发生率。

参 考 文 献

- [1] Simão F, Ustunkaya T, Clermont AC, et al. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke[J]. Blood, 2017, 129(16):2280-2290.
- [2] Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(9):3087-3090.
- [3] Okamura K, Tsubokawa T, Johshita H, et al. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates cerebral infarction and hemorrhagic infarction in rats with hyperglycemia[J]. Neurol Res, 2014, 36(1):65-69.
- [4] 张鹏. 依达拉奉预处理提高急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓疗效及安全性的临床与基础研究[D]. 南京:南京医科大学, 2015:1-84.
- [5] 邓婷. 依达拉奉对大鼠脑出血后神经细胞凋亡及 Caspase-3、PARP-1 表达影响的实验研究[D]. 出版地:成都. 四川医科大学, 2015:1-69.
- [6] 张岩. 立体定向注射依达拉奉对脑出血大鼠免疫炎症反应和凋亡的调节作用[D]. 重庆:第三军医大学, 2016:1-127.
- [7] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [8] 薛静, 王昊, 高培毅, 等. 脑微出血与急性缺血性卒中溶栓后出血转化的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6):477-483.
- [9] 孙瑞, 朱武生. 缺血性卒中溶栓后出血转化发生机制的研究进

展[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(1):52-56.

- [10] Sifat AE, Vaidya B, Abbruscato TJ. Blood-Brain barrier protection as a therapeutic strategy for acute ischemic stroke[J]. AAPS J, 2017, 19(4):957-972.
- [11] Wang L, Wei C, Deng L, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(6):1653-1665.
- [12] Dang B, Duan X, Wang Z, et al. A therapeutic target of cerebral hemorrhagic stroke: matrix metalloproteinase-9[J]. Curr Drug Targets, 2017, 18(12):1358-1366.
- [13] Kuroki T, Tanaka R, Shimada Y, et al. Exendin-4 inhibits matrix metalloproteinase-9 activation and reduces infarct growth after focal cerebral ischemia in hyperglycemic mice[J]. Stroke, 2016, 47(5):1328-1335.
- [14] 何金邦, 赵晓萍, 赵秀欣, 等. 老年脑出血患者血清 cFN 水平变化及其临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(2):67-70.
- [15] 陈瑶枝. 脑出血早期血肿扩大的影像学 and 生物学预测指标研究[D]. 北京:首都医科大学, 2016:1-55.
- [16] Yang Z, Wang KK. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker[J]. Trends Neurosci, 2015, 38(6):364-374.
- [17] 刘娜, 徐树军, 王淑荣, 等. MMP-9、GFAP 和 FN 浓度与脑梗死后出血转化的预测作用[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(16):41-45.
- [18] 杨雪, 王丽华. 依达拉奉联合 rt-PA 超时间窗治疗脑梗死的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(2):145-146.
- [19] 张莉峰, 肖悠美, 王爱丽. 依达拉奉对急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后 MMP-9 表达及出血性转化的影响[J]. 中国急救医学, 2016, 36(10):913-917.
- [20] 杜敢琴, 杨晓莉, 邓旻南. 依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性卒中中的汇总分析[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24(9):794-800.

(2018-06-08 收稿)