

· 论 著 ·

动脉局部应用替罗非班治疗颅内动脉瘤介入术中急性血栓形成的临床分析

许晓川 李志清 高 旭 王晓刚 梁国标

【摘要】目的 探讨动脉局部应用盐酸替罗非班治疗颅内动脉瘤介入术中急性血栓形成的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 2 月至 2019 年 6 月栓塞治疗 551 例颅内动脉瘤的临床资料。对于术中血栓形成,在动脉瘤致密堵塞后,经微导管局部灌注盐酸替罗非班 0.5~1.25 mg。**结果** 551 例中,20 例出现急性血栓形成,其中 13 例术中即出现,7 例术后 0.5~3 h 内出现症状行 DSA 发现动脉闭塞。20 例均实现完全血运重建,TICI 分级 3 级;其中 16 例恢复良好,4 例出现不同程度的神经功能障碍;出院后随访 2~18 个月,平均 10.7 个月;16 例无新增出血及并发症;1 例神经功能障碍恢复正常,3 例神经功能障碍有不同程度好转。**结论** 盐酸替罗非班经动脉局部应用对治疗颅内破裂动脉瘤栓塞术中急性血栓形成安全、有效。

【关键词】 颅内破裂动脉瘤;血管内栓塞;术中血栓形成;替罗非班;动脉局部应用

【文章编号】 1009-153X(2020)11-0740-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 815.2

Topical intra-arterial infusion of tirofiban for treatment of acute thromboembolism during embolization of intracranial aneurysms

XU Xiao-chuan¹, LI Zhi-qing², GAO Xu¹, WANG Xiao-gang¹, LIANG Guo-biao¹. 1. Department of Neurosurgery, General Hospital of Northern Theater Command, PLA, Shenyang 110840, China; 2. Department of Neurosurgery, Shengjing Hospital of Capital Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of topical intra-arterial infusion of tirofiban for treatment of acute thromboembolism during the embolization of intracranial aneurysms. **Methods** The clinical data of 551 patients with intracranial aneurysm who received endovascular embolization from February 2018 to June 2019 were retrospectively analyzed. For the patients who had acute thromboembolism, the tirofiban (0.5~1.25 mg) was topical infused to the artery through a micro-catheter after dense embolization of the aneurysmal body. **Results** Of 551 patients with intracranial aneurysm, 20 patients had acute thromboembolism, 13 patients of whom developed acute thromboembolism during the operation and 7 within 0.5 to 3 hours after the operation. The complete revascularization and TICI grade 3 were achieved in 20 patients, 16 patients of whom were recovered well and 4 left neurological dysfunction in different degrees. All the patients were followed up for 2~18 months, with an average of 10.7 months. Sixteen patients had no new bleeding or complications, 1 patient with neurological dysfunction was returned to normal, and 3 with neurological dysfunction were improved. **Conclusion** After dense embolization of the aneurysmal body, topical infusion of tirofiban is a safe and effective method for treatment of acute thromboembolism during the embolization of intracranial aneurysms.

【Key words】 Intracranial aneurysm; Embolization; Acute thromboembolism; Tirofiban; Topical intra-arterial infusion

急性血栓形成是颅内动脉瘤栓塞术中,尤其是应用支架辅助时,较常见的严重并发症,是导致病人残疾、死亡的最主要原因之一。Workman 等^[1]报道在血栓形成的早期准确识别并进行适当的药物治疗可以有效避免潜在并发症。尿激酶是治疗血栓形成的传统药物,但高出血率严重制约其在颅内动脉瘤栓塞术中的广泛应用^[2]。替罗非班为一种可逆性非

肽类血小板表面糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂,致出血率低,目前在急性冠状动脉综合征和冠状动脉内介入治疗方面已得到广泛应用。2018 年 2 月至 2019 年 6 月栓塞治疗颅内动脉瘤 551 例,术中发生急性血栓形成 20 例,动脉局部应用替罗非班治疗,取得良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 20 例中,男 9 例,女 11 例;年龄 28~70 岁,平均 56.3 岁。术前 Hunt-Hess 分级 I 级 4 例,Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 5 例,Ⅳ级 2 例。12 例合并高血压,5 例合并糖尿病。

1.2 影像学检查 入院头部CT检查显示蛛网膜下腔出血,改良Fisher分级Ⅰ级2例,Ⅱ级8例,Ⅲ级9例,Ⅳ级1例。术前CTA或DSA检查,共发现动脉瘤23枚(3例多发),位于后交通动脉6枚、眼动脉4枚、颈内动脉床突上段4枚、前交通动脉3枚、大脑中动脉2枚、椎-基底动脉3枚、小脑上动脉1枚。

1.3 治疗方法 急诊拟行支架辅助病人,术前即刻口服阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg;择期病人,术前 3 d 开始口服阿司匹林片 100 mg+氯吡格雷 75 mg。全麻后,采用Seldinger穿刺技术穿刺股动脉,行全脑血管造影,明确动脉瘤位置、形态、大小、数量及其与载瘤动脉的关系。术中全身肝素化。20 例中,13 例术中即出现动脉血栓形成,尽快完成动脉瘤致密栓塞;7 例术中血管通畅,术后 0.5~3 h 内出现偏瘫或意识不清症状,复查CT未见颅内出血,DSA见颈内动脉闭塞6例、大脑中动脉闭塞1例。将微导管头端放置于血栓远端,开始缓慢注入盐酸替罗非班(0.05 mg/ml),并阶段性回撤微导管至血栓近端,持续灌注 0.5~1.25 mg,平均 0.83 mg,速度在 2~5 ml/min,间断造影,直至载瘤动脉通畅,管腔规则。3 例辅以微导丝进行机械碎栓,加速血栓溶解;5 例辅助以尿激酶接触溶栓(20~50 W 缓慢灌注)。若灌注 30 min 后血管未再通,将停止动脉灌注。同时,以 0.15 μg/(kg·min)的速率维持静脉滴注盐酸替罗非班 24~36 h。对于支架辅助栓塞的病人,需继续口服阿司匹林 100 mg/d(长期服用)+氯吡格雷 75 mg/d(持续6个月)。

2 结果

20 例造影见血管栓塞段均完全再通,TICI 血管再通分级均达到三级(图 1)。术后即刻头颅CT扫描均无出血,48 h 后再次复查,1 例出现少量皮层出血,2 例出现进行性脑水肿行去骨瓣减压术。4 例遗留功能障碍,其中 1 例遗留右瞳孔扩大、右眼外展位;3 例遗留对侧肢体瘫痪(1 例合并言语迟钝症状)。出院后随访 2~18 个月,平均 10.7 月;16 例无新增出血及并发症;1 例右瞳孔扩大、外展位病人,双侧瞳孔等大等圆,眼球活动自如;3 例遗留功能障碍病人也有不同程度好转。

3 讨论

颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓形成是介入治疗的一种常见并发症,原因主要有:①术前、术中抗凝、抗血小板不充分,全身肝素化不足,是诱发急性血栓

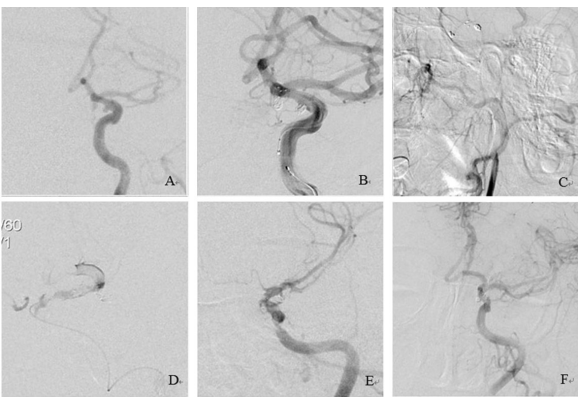


图1 替罗非班治疗动脉瘤栓塞术中血栓形成前后影像
A. 术前DSA;B. 栓塞后DSA;C. 栓塞后3 h 造影显示颈内动脉急性血栓形成;D. 微导管造影显示动脉内血栓形成;E. 动脉局部应用替罗非班后造影;F. 术后半年复查DSA显示动脉再通良好

形成的重要因素;②手术过程中损伤血管内皮,使内皮下胶原及血小板粘附蛋白暴露,促进血小板黏附聚集;③蛛网膜下腔出血及长时间的手术操作,导管、导丝的机械刺激引起的血管痉挛,导致血流缓慢,可引起血栓栓塞;④颅内支架置入,局部血流动力学改变,亦可诱发血栓形成,对于网孔密集,金属含量高的支架,血栓发生概率更高^[3]。本文 20 例急性血栓形成主要发生在支架辅助栓塞的病人,考虑急性血小板聚集是主要诱发因素,其中 5 例曾有微导管或支架的移位,可能造成附加的血管内皮损伤。对于急性期使用支架的病人,虽然已经给予负荷量的阿司匹林和硫酸氢氯吡格雷,但限于药物的起效时间,以及部分病人可能存在药物抵抗的情况,所以不能完全避免围手术期血栓形成。

对于急性血栓形成,根本的治疗措施在于恢复病变血管的通畅,恢复缺血的脑组织灌注,改善神经功能^[4]。目前,溶栓治疗成为治疗急性血栓形成的首选方法,常用的溶栓药物包括人重组纤溶酶原激活物、链激酶、尿激酶等,但普遍存在出血率高的缺点,严重制约了它们在颅内动脉瘤栓塞术中的广泛应用^[5]。替罗非班能够阻止纤维蛋白原与血小板表面活化的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体结合,进而阻断血小板的交联及聚集,有利于局部新鲜血栓的溶解,使血流恢复,减少远端微血管栓塞;还能分解新鲜血栓簇。另外,替罗非班半衰期短,仅 1.4~1.8 h;起效快,可快速达到近乎最大程度抑制;对全身纤溶系统影响小,停药 2~4 h,血小板功能迅速恢复到基线水准。因此,替罗非班可作为颅内动脉瘤介入术中急性血栓形成后抗血小板聚集用药^[6]。李曦铭等^[7]发现替罗非班可以改善新鲜梗死组织的微循环,抑制微循环血栓形

成,间接增加微循环灌注,促进神经功能恢复。

替罗非班多经静脉给药,缺点是局部药物浓度低,而全身用量较大,即使动脉瘤致密栓塞,仍有潜在的动脉瘤再出血风险。颅内动脉瘤围手术期应尽量避免大剂量的静脉使用替罗非班。我们采用动脉局部灌注盐酸替罗非班 0.5~1.25 mg,平均 0.83 mg,远低于静脉用药剂量,术后造影显示血管均再通,取得良好效果。刘明等^[8]总结 76 例颅内动脉瘤治疗中出现血栓形成的不同处理方式,结果表明替罗非班能有效地解决急性血栓形成,并且具有较高的安全性和再通率。尿激酶是常用的溶栓剂,作用于内源性纤维蛋白溶解系统,替罗非班联合尿激酶处理冠状动脉支架内血栓得到公认的疗效及安全性。近年来,国内外学者开始研究两者联合使用治疗急性脑梗死,认为尿激酶可以加强替罗非班溶栓作用,两者药效可以相互叠加和互补,并不会增加再出血。冯雷等^[9]采用兔自体血栓栓塞大脑中动脉制成急性脑梗死模型,研究结果表明,替罗非班与尿激酶联合应用进行动脉内溶栓,血管再通率都远大于单纯应用替罗非班或尿激酶。因此,本文 5 例替罗非班局部应用后血流仍不满意,辅以尿激酶局部灌注接触溶栓,取得较为满意的血管再通效果;术后即刻及术后 24 h 头部 CT 均未见出血,提示联合应用替罗非班和尿激酶动脉局部灌注是安全的。

本文 16 例均在围手术期恢复神经系统功能,提示替罗非班不仅可以在短时间内取得满意的血管再通效果,并且由于灌注的迅速恢复最大限度的保护了神经系统功能。本文 20 例均为急性期出血,7 例 Hunt-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级,改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级,术前即有严重脑水肿,其中 2 例因脑水肿持续加重导致恶性颅内压枕骨行去骨瓣减压术,系病情进展所致。替罗非班在临床上主要不良反应为各器官脏器出血及血小板减少症,主要发生在大剂量静脉给药,且与肝素和阿司匹林联合用药时,包括颅内出血、腹膜后出血、心包积血、肺(肺泡)出血和脊柱硬膜外血肿等,但致死性出血较为罕见。Huxtable 等^[10]认为血小板减少的原因与自身免疫反应相关,有些病例甚至伴有严重的血小板减少症(血小板 $<10\ 000/\text{mm}^3$)。这种下降在中断替罗非班治疗后是可以逆转的,提示可能与剂量相关。本文仅有 1 例 48 h 后出现无症状的皮层少量出血,考虑与缺血后血管再通,再灌注损伤有关,并非药物的直接作用。本文术后血小板监测均未发现明显的血小板减少,这也显

示出动脉局部应用替罗非班由于使用剂量小、作用时间短,较静脉使用有更高的安全性。

总之,在颅内动脉瘤的介入治疗中,盐酸替罗非班可有效实现围手术期血栓形成后的血管再通,有助于神经系统功能的保护,尤其结合尿激酶的局部应用是治疗围手术期急性血栓形成的安全有效的治疗方法。

【参考文献】

- [1] Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, *et al.* Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils [J]. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23: 1568-1576.
- [2] 李 捷,龙霄翱,李丽球,等.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[J].*卒中与神经疾病*,2019,26(1):57-61.
- [3] 赵香梅,高传玉,张 宾,等.替罗非班对急性心肌梗死患者高水平血小板聚集率和预后的影响[J].*中国实用医刊*,2010,37(4):145-148.
- [4] 梁晓东,王子亮,李天晓,等.盐酸替罗非班在颅内动脉瘤介入治疗中的应用进展[J].*中华介入放射学电子杂志*,2016,4(1):44-47.
- [5] Amaral-Silva A, Pineiro S, Molina CA. Sonothrombolysis for the treatment of acute stroke: current concepts and future directions [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(2): 265-273.
- [6] 廖旭兴,钟伟健,董安石,等.替罗非班在颅内破裂动脉瘤急性期支架辅助弹簧圈栓塞中的应用[J].*中国临床神经外科杂志*,2019,24(11):672-674.
- [7] 李曦铭,柴仁贵,丛洪良,等.替罗非班对急性心肌梗死再灌注模型猪的梗死区微血管的保护作用[J].*中华老年医学杂志*,2012,31:63-67.
- [8] 刘 明,李永奇,李 凯,等.替罗非班用于治疗颅内动脉瘤栓塞期间的血栓栓塞的临床疗效观察[J].*中南医学科学杂志*,2019(5):527-530.
- [9] 冯 雷,潘 力,冯 光,等.替罗非班联合尿激酶超选择动脉溶栓治疗急性大脑中动脉栓塞的实验研究[J].*天津医药*,2011,39(12):1150-1152.
- [10] Huxtable LM, Mohammad JT, Rakkar AS. Frequency and management of thrombocytopenia with the glycoprotein II b/III a receptor antagonists [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 426-429.

(2020-05-20 收稿,2020-08-04 修回)