

## 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

陆新宇, 李巧玉, 陈波

江苏大学附属人民医院神经外科, 江苏 镇江 212001

**摘要:**目的 探讨动脉内灌注盐酸替罗非班在处理支架辅助弹簧圈栓塞颅内动脉瘤时术中急性血栓的有效性及其安全性。方法 收集2013年1月至2017年6月11例行颅内动脉瘤栓塞术中发生血栓患者,发生血栓后,均于微导管内靶向灌注盐酸替罗非班6ml,同时静脉泵注5ml/h,然后每5~10分钟造影观察血管溶通情况,直至血栓消失或血管开通。术后进行CT或MRI随访,观察有无脑梗塞或脑出血。结果 11例术中造影血管均完全再通,术后第1天、第7天及术后1月行头颅CT或MRI检查,均未发现与手术相关脑梗塞和脑出血的发生。结论 支架辅助弹簧圈栓塞颅内动脉瘤时,术中出现急性血栓并发症时,经动脉靶向灌注盐酸替罗非班是一种安全、有效的方法。

**关键词:** 颅内动脉瘤; 支架; 血栓; 替罗非班; 动脉内灌注

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.006

## Intra-arterial tirofiban thrombolysis for acute thromboembolism during stent-assisted coil embolization for ruptured intracranial aneurysms

LU Xin-yu, LI Qiao-yu, CHEN Bo, Department of neurosurgery, the People's Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of intra-arterial infusion of tirofiban hydrochloride in managing acute thromboembolism occurring during stent-assisted coil embolization for ruptured intracranial aneurysms. **Methods** A total of 11 patients who developed acute thromboembolism during embolization for intracranial aneurysms from January 2013 to June 2017 were enrolled in this study. After thromboembolism occurred, targeted infusion of tirofiban hydrochloride (6 ml) was carried out using a microcatheter; meanwhile, tirofiban hydrochloride was given by intravenous pumping at 5 ml/h. Then, the recanalization of the vessels was assessed by angiography every 5–10 minutes until the thrombus disappeared or the vessels were recanalized. Computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) follow-up was performed postoperatively to observe the presence or absence of cerebral infarction or hemorrhage. **Results** Angiography performed during the procedure showed that all the diseased vessels of the 11 patients were recanalized, and no cerebral infarction or hemorrhage associated with the operation was detected on brain CT or MRI at 1 and 7 days and a month after the operation. **Conclusions** For acute thromboembolism occurring during stent-assisted coil embolization for ruptured intracranial aneurysms, intra-arterial infusion of tirofiban is a safe and effective treatment.

**Key words:** Intracranial aneurysm; Stent; Thrombus; Tirofiban; Intra-arterial infusion

近二十年来,随着神经介入技术与理念、介入材料的更新与发展,介入栓塞治疗颅内动脉瘤已广泛运用,成为动脉瘤治疗中不可或缺的治疗手段,在复杂颅内动脉瘤和宽颈动脉瘤的治疗过程中,支架辅助弹簧圈栓塞也运用得越来越广泛<sup>[1]</sup>。但栓塞术中由于各种原因常易导致的血栓形成或血栓

栓塞等并发症,其发生率可达2%~15%,而且3.8%的患者可能死亡或残留永久神经功能障碍<sup>[2,3]</sup>。我院在2013年1月至2017年6月运用盐酸替罗非班氯化钠注射液(欣维宁、远大医药中国有限公司,5mg/100ml/瓶)治疗支架辅助弹簧圈栓塞颅内动脉瘤术中发生血栓的11例,取得了较

收稿日期:2017-10-17;修回日期:2017-12-08

作者简介:陆新宇(1973-),男,主任医师,博士,研究方向:脑血管病的外科治疗

好的疗效,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本组患者 11 例,其中男性 6 例,女性 5 例,年龄 34 ~ 72 岁,平均年龄 55.2 岁。术前经 CT 证实为自发性蛛网膜下腔出血,其中 Hunt-Hess 分级 II 级 5 例,III 级 4 例,IV 级 2 例。术中常规行头颅 DSA 及 3D-DSA 检查。明确动脉瘤位置、形态、大小以及与邻近血管的关系。术中共发现动脉瘤 11 个,均为宽颈动脉瘤,其中前交通动脉 3 个,大脑中动脉 M1 段 2 个,颈内动脉 6 个。决定术中行支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤后,口服阿司匹林 300mg,氯吡格雷 300mg。术中造影 9 例发现载瘤动脉管腔内不规则形态充盈缺损,显示血管不同程度流通受阻,明确动脉内急性血栓形成,2 例载瘤血管完全闭塞。

### 1.2 治疗方法

11 例患者均采用 Seldinger 穿刺技术经股动脉入路,术中明确动脉瘤位置、形态、大小以及与邻近血管的关系后行支架辅助弹簧圈栓塞术,其中 8 例释放支架后在继续填塞弹簧圈过程中造影发现载瘤动脉内出现血栓,其中 1 例前交通动脉瘤发现同侧 A1 段闭塞,另一例大脑中动脉分叉部动脉瘤发现其下干闭塞,3 例患者手术结束时造影发现载瘤动脉内出现血栓影。术中造影发现急性血栓栓塞后,即停止手术,同时加大肝素用量(即刻静脉推注 1 000 u),迅速将神经微导管头端放置于血栓近端,微导管内 5 分钟内灌注替罗非班 6ml,微导管灌注结束后继续静脉泵注替罗非班 24 小时(5ml/h)。每隔 5min 行血管造影了解血流状态,直至确认血流通畅,管腔内充盈缺损消失。11 例患者使用替罗非班动脉内灌注后,30min 左右血管均完全再通,随即行头颅 CT 扫描,并与治疗前 CT 比较,观察有无新增出血征象。并于术后 1 天、7 天、30 天行 CT 或 MRI 检查观察有无与血栓形成血管相关的脑梗塞。

## 2 结果

本组 11 例患者血栓栓塞段血管均完全再通,TICI(thrombolysis in cerebral infarction)血管再通分级标准<sup>[4]</sup>均达到 3 级,11 例患者治疗前后头颅 CT 比较无确切新增出血。术后第 1 天、第 7 天、及术后 1 月行头颅 CT 或 MRI 检查,均未发现与载瘤动脉相关脑梗塞的发生。

## 3 讨论

血栓形成是支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤时的主要并发症,处理不当或不及时能严重影响患者的治疗效果及生存质量。破裂出血动脉瘤急性期机体处于高凝状态,相对未破动脉瘤介入治疗时缺血事件发生率更高,另当支架植入血管内,作为异物持续存在,容易导致凝血机制启动,促进血栓形成。同时放置支架过程中对血管壁的损伤、突出血管内弹簧圈而促进局部血栓的形成等因素都是支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤时血栓形成的可能因素。另一方面,对于自发性蛛网膜下腔出血患者,由于担心出血风险,在行介入栓塞前并未常规口服抗血小板药物或仅在术前顿服负荷剂量的抗血小板药物,这在一定程度上使得术前抗血小板准备不充分,术中血栓形成风险增加。另外由于阿司匹林与氯吡格雷基因多态性在人群中个体差异较大,文献报道氯吡格雷及阿司匹林药物抵抗率发生率分别为 6% 及 11%<sup>[5]</sup>,这部分患者术前抗血小板严重不足,术中支架植入术后极易发生血栓等并发症。

盐酸替罗非班是一种可逆性的非肽类血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体的拮抗剂。其作用机制是通过阻止纤维蛋白原与血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体结合,阻断血小板的交联和聚集,从而在短时间内起到抑制血小板聚集的作用,防止血栓形成,在给药 5 分钟后对血小板的抑制作用可以达到 96%,从而有效抑制血栓的形成<sup>[6]</sup>。Kim 回顾了三年间介入治疗的 242 例共 264 个动脉瘤,术中 20 例(7.4%)发生了血栓栓塞,其中五例患者载瘤动脉完全闭塞,作者术中首先分别在 3 ~ 5 分钟内动脉和静脉各灌注 5  $\mu$ g/kg 替罗非班,接着以 0.08 $\mu$ g/kg 静脉维持 4 ~ 24 小时,术中间歇造影观察血栓消融情况,结果在 5 例血管闭塞患者中,4 例血管完全再通,TICI 分级达 3 级,另一例达部分再通,TICI 分级达 2a 级,其余部分血管堵塞的其余 15 例患者,应用替罗非班后,所有血管均再通,TICI 分级达 3 级。术后仅一例患者发生与手术无关部位出血 1 例,一例患者术后症状性脑梗塞<sup>[7]</sup>。Jin Sue Jeon 采用类似方法,对于颅内动脉瘤栓塞术中新发血栓行微导管内靶向灌注替罗非班 0.3 mg ~ 1.2mg。结果在 10 例血栓形成的患者中,4 例血管完全闭塞中的患者中 3 例血管均再通,TICI 分级达 3 级,另 1 例部分再通,TICI 分级达 1 级,其余部分血管堵塞的 6 例患者,应用替罗非班后,血管均再

通,5例TICI分级达3级,1例TICI分级达2a级。术后8例患者完全恢复,改良Rankin评分(modified Rankin Scale mRS)0分<sup>[8]</sup>。

目前有关替罗非班急救性应用的最佳时机、最佳剂量并没有明确的标准,各家报道不一。本组病例中,我们经验性在微导管内靶向灌注盐酸替罗非班6ml,同时静脉泵注5ml/h,每5~10分钟造影观察血管溶通情况,所有血管均再通,术后未发生再出血及脑梗塞,同时我们建议经微导管灌注而非导引导管灌注,这样可能使血栓局部药物达到最小有效剂量。同时血栓形成后,即停止手术,立刻灌注替罗非班,相比继续填塞,待填塞结束后再灌注药物,血管再通率可能更高,预后更好<sup>[9]</sup>。

介入术中发生的超急性血栓只是活化的血小板聚集,而没有纤维蛋白交联固定,因此,作为阻滞血小板聚集最后通路的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班较尿激酶、重组组织型纤溶酶原激活剂等溶栓药物具有更高的血管再通率及更高的安全性。Brinjikji等<sup>[10]</sup>应用大数据对行动脉瘤栓塞术的8831例患者在术中出现血栓的582例的术中急救处理分为三组:1)应用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂组;2)溶栓药物组;3)同时应用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂和溶栓药物组。结果在未破裂动脉瘤患者中,与溶栓药物组相比,Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂组患者出院时只有7.4%(15/201)的患者去了康复机构,而行溶栓药物组,约37.5%(9/24)患者出院时去了康复机构而没有直接出院回家。在破裂动脉瘤的患者中,Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂组患者出院时只有36.5%(88/241)的患者去了康复机构,而行溶栓药物组,约59.4%(41/69)患者出院时去了康复机构而没有直接出院回家,同时溶栓药物组的死亡率达26.0%(18/69),而Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂组只有14.5%(35/241)<sup>[10]</sup>。

#### 4 小结

临床经验表明,经微导管内灌注替罗非班治疗支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤时的急性血栓具有较高的血管再通率及较低的出血等并发症,但目前仍缺乏循证医学的证据,同时本组病例数较小,替罗非班的应用仍需大样本的随机对照试验进一步的

研究。

#### 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] Brinjikji W, Morales-Valero SF, Murad MH, et al. Rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular treatment of cerebral aneurysms: a meta-analysis [J]. AJNR, 2015,36(1):121-125.
- [3] Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, et al. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study) [J]. Radiology, 2010,256(3):916-923.
- [4] Jovin TG, Liebeskind DS, Gupta R, et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients [J]. Stroke, 2011,42(8):2206-2211.
- [5] 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.
- [6] 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]. 中华神经外科杂志,2017,33(4):349-353.
- [7] Kim SH, Kim TG, Kong MH. Intra-arterial and Intravenous Tirofiban Infusion for Thromboembolism during Endovascular Coil Embolization of Cerebral Aneurysm [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2017, 60(5):518-526.
- [8] Jeon JS, Sheen SH, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.