

· 临床研究 ·

支架辅助栓塞破裂动脉瘤后小剂量替罗非班抗血小板治疗

沈晔辰, 贾振宇, 赵林波, 曹月洲, 刘 圣, 施海彬*

南京医科大学第一附属医院介入放射科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨小剂量替罗非班用于支架辅助栓塞破裂动脉瘤后抗血小板治疗的安全性及有效性。方法:回顾性分析2017年1月—2018年9月采用支架辅助弹簧圈栓塞治疗破裂动脉瘤且术中应用替罗非班患者95例(动脉瘤99个)。替罗非班应用方法为支架半释放前1 min以内以5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷剂量静脉推注,后以0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持量持续静脉泵入并维持12~24 h,撤药前4 h给予负荷剂量抗血小板口服药物交替。术后根据患者症状变化及MR或CT复查,观察有无缺血性事件或脑出血发生。术后3个月改良Rankin量表评分(modified Rankin scale score, mRS) <3 分定义为预后良好。结果:缺血性事件(包括术中、术后血栓栓塞事件及迟发性脑血管痉挛等)12例(13%),脑出血3例(3%),3个月良好预后85例(90%),死亡6例(6%)。结论:经静脉维持小剂量替罗非班作为颅内破裂动脉瘤介入栓塞治疗术后抗血小板过渡治疗是安全且有效的。

[关键字] 替罗非班;小剂量;颅内动脉瘤破裂;出血;缺血

[中图分类号] R651.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)08-1210-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200824

动脉瘤性蛛网膜下腔出血具有较高的致残率及致死率。国际蛛网膜下腔出血颅内动脉瘤研究(International Subarachnoid Aneurysm Trial, ISAT)结果显示,血管内介入治疗较外科手术夹闭治疗有更低的并发症发生率及更好的临床结局^[1],血管内治疗已经成为大多数动脉瘤首选的治疗方式。但是,蛛网膜下腔出血患者血液常呈高凝状态,导致支架辅助弹簧圈栓塞动脉瘤具有较高的血栓形成风险。

目前,支架辅助栓塞破裂动脉瘤术后抗血小板治疗尚无统一方案。通常采用口服、鼻饲或者纳肛等方式于手术前负荷量双抗给药,但是,这几种给药方式药物吸收及药物浓度达峰时间均难以得到保证,并且由于个体差异,氯吡格雷抵抗发生率较高^[2]。替罗非班属于非肽类血小板表面糖蛋白II b/III a受体拮抗剂,静脉给药后起效速度快,在心脏介入领域已常规应用双抗负荷量,近几年有文章推荐在冠脉成形术中3 min内推注负荷量剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的替罗非班,维持剂量为0.15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[3-4]。但是,其在神经介入领域应用的安全剂量及有效剂量仍需进一步探讨。

既往已有动脉内使用替罗非班处理术中急性血栓形成的报道^[5],但是静脉内持续输注替罗非班

用于支架辅助弹簧圈栓塞破裂动脉瘤后的抗血小板治疗少有报道。本研究拟回顾性分析我中心支架辅助破裂动脉瘤栓塞术后,低剂量替罗非班持续静脉泵入抗血小板治疗的安全性及有效性。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究回顾了2017年1月—2018年9月在本中心行支架辅助下颅内破裂动脉瘤栓塞的病例,介入手术中及术后接受静脉替罗非班作为抗血小板药物的患者被纳入到本研究中。所有患者的手术方案均基于患者的危险因素,神经介入医生和神经外科医生讨论后制定。患者术前签署知情同意。本研究获得我院伦理委员会审核批准。

收集患者的基本临床信息、动脉瘤破裂危险因素、动脉瘤信息及手术信息。应用Hunt-Hess分级评估蛛网膜下腔出血严重程度,应用Fisher分级评估颅内血管痉挛风险。

1.2 方法

所有患者均在动脉瘤破裂出血急性期内(72 h内)全麻下接受手术治疗。根据术中三维血管造影,评估动脉瘤形态决定是否使用支架辅助栓塞治疗。在导引导管头端置于颈内动脉后,行全身肝素化(70 U/kg),维持活化凝血酶原时间(ACT)250~

[基金项目] 国家自然科学基金(81571777,81771794)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shihb@njmu.edu.cn

300 s,后每隔1 h静脉追加1 000 U肝素。针对术中血栓形成的患者,通过导管进行动脉内局部灌注替罗非班或者尿激酶溶栓;针对术中破裂的患者,一般采取加快弹簧圈填塞,达到快速止血的目的。

动脉瘤栓塞过程采用支架半释放技术^[6],先将支架微导管送至动脉瘤以远2~3 cm处,再将弹簧圈导管超选入动脉瘤囊腔内,以1枚弹簧圈在瘤腔内部分成篮后,将支架系统输送至动脉瘤颈处,释放部分支架至覆盖动脉瘤瘤颈,然后继续栓塞弹簧圈至动脉瘤完全栓塞,后完全释放支架。Raymond分级评估动脉瘤术后即刻栓塞结果。

术中及术后替罗非班给药方案,参照既往静脉使用替罗非班剂量^[7-8],降低替罗非班的负荷量及静脉用药持续时间,但不低于最低有效药物浓度,在支架半释放前1 min内以5 μg/kg的负荷剂量静脉推注,后以0.1 μg/(kg·min)维持量持续静脉泵入并维持12~24 h。在停用替罗非班4 h之前,交替双抗血小板治疗(口服或者鼻饲阿司匹林300 mg,氯吡格雷300 mg),之后每日给予维持剂量(阿司匹林100 mg/d,氯吡格雷75 mg/d),3个月后改为阿司匹林单抗血小板治疗(服用1年以上)。如术后5~7 d血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)检查提示氯吡格雷或阿司匹林抵抗,则停用相应药物,改为替格瑞洛90 mg,2次/d。

所有患者常规于术后3 d及7 d CT复查评估出血吸收情况。如果患者出现症状变化,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分≥4分,急诊行头颅CT,排除脑出血,必要时行全脑血管造影评估有无支架内血栓形成或脑血管痉挛,患者条件允许的情况下行头颅MRI检查。术后脑出血定义为:术后复查CT显示颅内出血较术前增多;术后脑梗死定义为:头颅MRI检查DWI序列显示高信号病灶,或头颅CT显示明确低密度新发病灶。为判断患者的恢复情况,术后3个月行改良Rankin量表评分(modified Rankin scale score, mRS),分为预后良好组(0~2分)和预后不良组(3~6分)。术后6个月行造影复查,评估动脉瘤栓塞情况及载瘤动脉通畅情况。

2 结果

95例患者(共99个动脉瘤)接受支架辅助下颅内破裂动脉瘤栓塞术。术中共使用105枚支架,其中Solitaire支架7枚,Neuroform支架38枚,LVIS支架19枚,Enterprise支架41枚,有6个动脉瘤置入2

枚支架。术后即刻造影显示,43个动脉瘤栓塞结果达到Raymond分级1级(表1)。

表1 患者基本资料

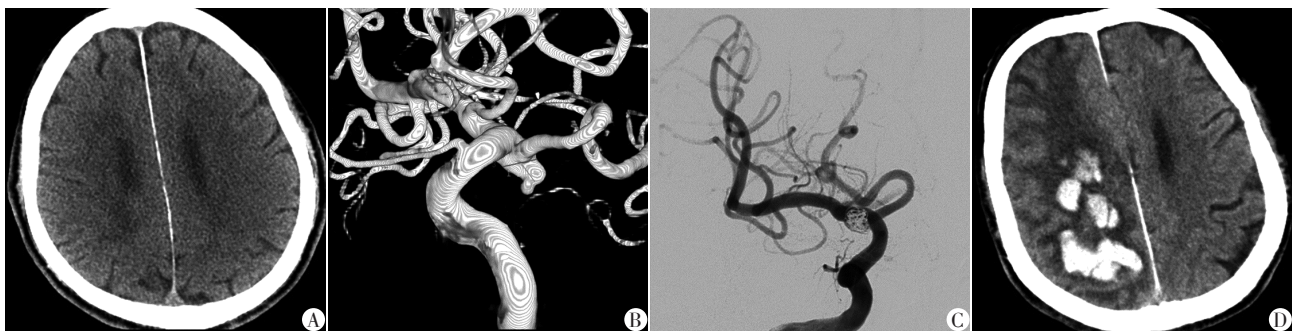
基体情况	数值
年龄(岁)	59.8 ± 10.7
性别(男/女)	27/68
Hunt-Hess分级[n(%)]	
1级	4(4.2)
2级	70(73.7)
3级	12(12.6)
4级	9(9.5)
Fisher分级[n(%)]	
1级	2(2.1)
2级	55(57.9)
3级	24(25.3)
4级	14(14.7)
动脉瘤破裂危险因素[n(%)]	
高血压	54(56.8)
吸烟	14(14.7)
糖尿病	7(7.4)
动脉瘤部位[n(%)]	
颈内动脉	18(18.2)
前交通动脉瘤	16(16.2)
后交通动脉瘤	36(36.4)
大脑中动脉	18(18.2)
椎基底动脉	11(11.1)
即刻造影结果(Raymond)[n(%)]	
1级	43(43.4)
2级	44(44.4)
3级	12(12.1)
术后6个月造影结果(Raymond)[n(%)]	
1级	75(75.8)
2级	8(8.1)
3级	2(2.0)
未复查	14(14.1)
临床结果(术后3个月mRS)[n(%)]	
≤2分	85(89.5)
≥3分	4(4.2)
死亡	6(6.3)

术中支架内急性血栓形成3例,经替罗非班1 μg/kg微导管局部动脉内灌注后均成功再通。术后出现脑梗死症状9例,其中造影证实脑血管痉挛5例,动脉内灌注法舒地尔后,脑血管痉挛程度减轻,患者症状得到缓解;其他4例患者考虑支架诱导血栓形成后造成皮层梗死(图1)。另外,术后脑出血3例,均为远隔部位脑实质出血(图2)。



A: 右侧后交通宽颈动脉瘤; B: 使用 Neuroform 支架辅助弹簧圈栓塞; C: 术前 CT 提示蛛网膜下腔出血, 未见梗死灶; D: 术后复查 CT 示右侧枕叶脑梗死, 患者出现左侧肢体乏力, 经康复治疗 3 个月随访时患者 mRS 1 分。

图1 支架诱导血栓形成导致皮层梗死



A: 右侧后交通宽颈分叶状动脉瘤; B: 使用 Enterprise 支架辅助弹簧圈栓塞; C: 术前 CT 右侧额顶叶未见出血; D: 术后复查 CT 示右侧额顶叶脑出血, 予停用双抗, 脱水降颅压等对症处理, 后患者死亡。

图2 支架辅助栓塞后远隔部位出血

术后 3 个月随访显示临床良好预后率为 90% (85/95); 术后 6 个月随访, 死亡 6 例, 其中 1 例患者为因为脑室积水, 行脑室外引流后颅内感染死亡; 1 例为术前因动脉瘤再次破裂出血陷入昏迷, 术后因肺部感染死亡; 1 例为康复出院时突发肺栓塞死亡; 另外 3 例 3 个月随访时因其他疾病死亡; 均不考虑与替罗非班应用导致的出血或缺血性事件有关。未行脑血管造影复查 14 例, 81 例接受了脑血管造影复查, 结果显示 Raymond 分级 1 级 71 例, 2 级 8 例, 3 级 2 例。

3 讨论

本研究回顾性分析了 95 例支架辅助弹簧圈栓塞颅内破裂动脉瘤的患者, 结果显示静脉持续低剂量应用替罗非班抗血小板治疗的缺血性事件发生率为 13%, 脑出血发生率为 3%, 3 个月预后良好率为 90%, 病死率为 6%。

破裂动脉瘤一般需要急诊手术治疗, 虽然 CT 血管造影等无创检查能够敏感地发现此类病变, 但是受其分辨率限制, 尚不能精确评估动脉瘤形态。因此, 在需要支架辅助动脉瘤栓塞的情况下, 往往是

在脑血管造影评估后才通过鼻饲或者纳肛给予负荷剂量的抗血小板药物。这种情况下, 药物的吸收效率及药物浓度达到峰值的时间是难以控制的。替罗非班能阻止血小板表面的糖蛋白 II b/III a 受体与纤维蛋白原的结合, 从而抑制血小板聚集。替罗非班在静脉给药 5 min 后即可抑制 94% 的血小板聚集, 而停止输注后 30~90 min 血小板功能基本恢复^[9]。既往报道, 应用口服抗血小板药物预防支架辅助破裂动脉瘤的治疗缺血性事件(包括术中、术后血栓栓塞事件及迟发性脑血管痉挛等)的发生率在 5%~20%^[10]。在本研究中, 发生率缺血性事件 12 例(13%), 其中有 5 例患者的症状是脑血管痉挛导致的缺血性事件。因此, 在本研究中因血栓形成导致的脑缺血性事件发生率为 4.2%(4/95)。

此外, 在 3 例术中出现支架内的急性血栓形成的患者中, 通过动脉内额外灌注替罗非班, 血管再通良好。针对这类事件, 尚不能确定术中支架内血栓形成是否与替罗非班剂量偏小有关; 但是, 因为术中常规应用低剂量的替罗非班抗血小板治疗, 所以即使动脉内额外再灌注一定剂量的替罗非班, 药物的总量依然没有超过冠脉介入治疗手术中的推荐剂量。

虽然低剂量的替罗非班抗血小板治疗能够降低脑出血的发生风险,但是仍有3例患者术后出现新发脑出血,且均为动脉瘤远隔部位出血。目前对于远隔部位出血的定义尚不明确,关于远隔部位出血原因,多数归于颅内压变化学说、凝血功能异常和导致血脑屏障破坏等学说^[11-12],同时远隔部位出血可能与老年人血管脆弱、血管的自我调节能力减弱有关。

术后3个月随访结果显示,患者总体预后良好率为90%(85/95)。另外本研究中初始Hunt-Hess 4级的病例为9.5%(9/95),初始为Fisher 4级的病例为14.7%(14/95),患者初始症状过于严重会影响不良临床结局的发生,因此,在进一步的研究中排除这类患者(如Hunt-Hess 4级)可能更有利于临床结果的评估。

本研究尚存在一些不足之处。首先,我们只单纯回顾了使用替罗非班的病例,未将常规双抗药物(阿司匹林及氯吡格雷)与糖蛋白受体拮抗剂疗效进行比较,无法明确替罗非班较常规双抗血小板药物治疗是否存在优势。其次,没有对不同剂量的替罗非班的药物效果进行对比。另外,仅对口服双抗血小板药物后3d予以行血栓弹力图检查,并未对替罗非班应用期间的血小板功能进行评估,这部分内容尚需进一步研究。

综上,替罗非班是一种起效快、代谢快、特异性高的糖蛋白受体拮抗剂,支架辅助破裂动脉瘤栓塞术后,静脉短期应用低剂量替罗非班抗血小板过渡治疗是安全且有效的。

[参考文献]

- [1] MOLYNEUX A, KERR R, STRATTON I, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2 143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9342): 1267-1274
- [2] LEVITT M R, MOON K, ALBUQUERQUE F C, et al. Intraprocedural abciximab bolus versus pretreatment oral dual antiplatelet medication for endovascular stenting of unruptured intracranial aneurysms [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(9): 909-912
- [3] 罗丹, 马根山, 冯毅, 等. II b/III a受体拮抗剂在急性冠脉综合征患者介入治疗中疗效及安全性的探讨[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(12): 1732-1735
- [4] 杨璐, 王飞, 李济民, 等. 不同强化抗血小板治疗对冠状动脉支架植入后氯吡格雷低反应患者的近期疗效及安全性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(6): 697-702
- [5] 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
- [6] 杨鹏飞, 刘建民, 洪波, 等. 支架半释放技术辅助栓塞颅内复杂动脉瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2009, 18(10): 723-726
- [7] KIM S, CHOI J H, KANG M, et al. Safety and efficacy of intravenous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(3): 508-514
- [8] WANG Z L, LIANG X D, LI T X, et al. Intravenous administration of tirofiban versus loading dose of oral clopidogrel for preventing thromboembolism in stent-assisted coiling of intracranial aneurysms. [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(5): 553-559
- [9] 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
- [10] COHEN J E, GOMORI J M, LEKER R R, et al. Stent and flow diverter assisted treatment of acutely ruptured brain aneurysms [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(9): 851-858
- [11] PRASAD G L. Remote site hemorrhage after intracranial surgeries: is it really benign? [J]. *Br J Neurosurg*, 2016, 30(6): 689-690
- [12] SALUNKE P, MALIK V, KOVAI P, et al. Delayed supratentorial intracerebral hemorrhage following posterior fossa surgery [J]. *Asian J Neurosurg*, 2016, 11(3): 315

[收稿日期] 2019-11-04