

· 论 著 ·

# 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

廖旭兴 钟伟健 董安石 梁铭钦 周思捷 邓其峻 王 辉 马廉亭

**【摘要】目的** 探讨在颅内动脉瘤破裂出血急性期支架辅助弹簧圈栓塞术中应用替罗非班的安全性和可行性。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 6 月收治的 36 例颅内破裂动脉瘤的临床资料。均在急性期应用支架辅助弹簧圈栓塞治疗,支架释放前 15 min 静脉推注替罗非班,1 h 后持续静脉泵入,并维持 12~18 h。**结果** 术中出现动脉瘤破裂 2 例,支架内急性血栓形成 2 例。栓塞前后行侧脑室钻孔外引流术 4 例,替罗非班使用期间未见出血,后期穿刺道出血 2 例,未见大血肿。术后维持用药期间发生急性脑梗死 4 例。出院时,GOS 评分 5 分 29 例,4 分 1 例,3 分 5 例,2 分 1 例。**结论** 在颅内动脉瘤破裂出血急性期,需要支架辅助弹簧圈栓塞时,静脉应用替罗非班抗血小板聚集是安全、有效的。

**【关键词】** 颅内破裂动脉瘤;急性期;血管内栓塞;支架;替罗非班;可行性

**【文章编号】** 1009-153X(2019)11-0672-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 815.2

## Application of tirofiban in stent-assisted coil embolization of ruptured intracranial aneurysms in acute phase

LIAO Xu-xing<sup>1,2</sup>, ZHONG Wei-jian<sup>2</sup>, DONG An-shi<sup>2</sup>, LIANG Ming-qin<sup>2</sup>, ZHOU Si-jie<sup>2</sup>, DENG Qi-jun<sup>2</sup>, WANG Hui<sup>2</sup>, MA Lian-ting<sup>1</sup>.

1. Department of Neurosurgery, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China; 2. Department of Vascular and Interventional Neurosurgery, The First People's Hospital of Foshan City, Foshan 528000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the safety and feasibility of tirofiban in stent-assisted coil embolization in acute stage of ruptured intracranial aneurysms. **Methods** The clinical data of 36 patients with ruptured intracranial aneurysm who were admitted to our hospital from January 2016 to June 2018 were analyzed retrospectively. All the patients were treated with stent-assisted coil embolization in the acute phase. The tirofiban was injected intravenously 15 minutes before the stent release, and continued to be injected intravenously 1 hour later, and then maintained for 12 to 18 hours. **Results** The aneurysm rupture occurred in 2 patients during the embolization. The acute thrombosis in stent occurred in 2 patients after the embolization. The lateral ventricular drainages were performed in 4 patients who had no bleeding during the use of tirofiban, but the puncture passage bleeding after stopping the use of tirofiban occurred in 2 patients who had no large hematomas. Acute cerebral infarction occurred in 4 patients during the use of tirofiban. According the GOS score at discharge, 29 patients were rated with 5 points, 1 with 4 points, 5 with 3 points and 1 with 2 points. **Conclusions** In the acute stage of ruptured intracranial aneurysm, it is safe and effective to apply tirofiban intravenously to prevent platelet aggregation when the stent-assisted coil embolization is needed.

**【Key words】** Intracranial ruptured aneurysm; Tirofiban; Stent-assisted coil embolization; Acute stage; Safety; Feasibility

目前,颅内破裂动脉瘤出血急性期介入栓塞治疗往往需要支架辅助,其所面临的主要问题是支架置入导致的血栓事件,而阿司匹林和氯吡格雷等药物存在潜在出血及缺血风险,一旦发生,往往是灾难性事件。2016 年 1 月至 2018 年 6 月在颅内破裂动脉

瘤出血急性期行支架辅助弹簧圈栓塞治疗 36 例,术中使用替罗非班抗血小板聚集治疗,效果满意,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 36 例中,男 12 例,女 24 例;年龄 29~80 岁,平均(57.5±11.7)岁。动脉瘤位于椎动脉 5 例(左侧 2 例,右侧 3 例)、基底动脉 4 例、前交通动脉 9 例、后交通动脉 16 例(左侧 10 例,右侧 6 例)、左侧颈内动脉眼动脉段 1 例、大脑中动脉 3 例(左侧 2 例,右侧 1 例)。夹层动脉瘤 6 例,其中 5 例位于椎动脉,1 例位于基底动脉;其余 30 例均为宽颈囊性动脉瘤。术前 Hunt-Hess 分级 I 级 17 例,II 级 10 例,III 级 5

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.11.011

基金项目:佛山市医学科技攻关项目(201308089;20151020138);佛山市医学科研立项课题(20180051);佛山市“十三·五”医学重点专科基金资助(2016906);佛山市杰出青年医学人才基金(2018132)

作者单位:430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(廖旭兴、马廉亭)528000 广东,佛山市第一人民医院血管及介入神经外科(廖旭兴、钟伟健、董安石、梁铭钦、周思捷、邓其峻、王 辉)

通讯作者:马廉亭,E-mail:mlt1937@163.com

例,Ⅳ级4例。术前改良Fisher分级0级11例,2级18例,3级2例,4级5例。术前GCS评分5分2例,7分1例,8分1例,9分2例,12分1例,13分4例,14分10例,15分15例。

1.2 纳入标准 ①蛛网膜下腔出血至介入手术时间 $\leq$ 72 h;②术前影像学证实破裂动脉瘤;③术中需使用1个或多个支架;④术前血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$ 。排除替罗非班使用禁忌病人。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 药物使用方法 术中置入导引导管后即全身肝素化(初始833 IU/kg,后每小时追加417 IU/kg),术中支架释放或半释放后使用替罗非班,首先3 min内静脉团注 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷量,然后以 $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速率经静脉微泵注入。支架释放前15 min推注替罗非班,支架后释放或半释放,填塞满意后即刻行工作位、正侧位及3D造影评估动脉瘤栓塞效果及栓塞前后载瘤动脉及周围动脉情况。从静脉推注替罗非班开始计时,在替罗非班使用6~18 h后开始使用氯吡格雷300 mg顿服,重叠4 h后停用替罗非班。氯吡格雷300 mg顿服24 h后开始使用常规剂量双抗(每日口服阿司匹林100mg+氯吡格雷75 mg),阿司匹林持续口服1年,氯吡格雷持续3个月。

1.3.2 术后监测指标 术后18 h复查头CT并抽血常规、血栓弹力图,与术前对比了解血小板数量及聚集抑制情况。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 术后并发症 急性期支架内血栓形成2例,其中1例为右侧椎动脉夹层动脉瘤支架内血栓,支架打开后血栓逐步形成,应用替罗非班局部微导管持续推注6 ml后血栓溶解,近端再贴附1枚支架压迫夹层近端入口。术后发生急性新发脑梗死3例。术中发生脑出血2例,术后出现弥漫性脑肿胀1例。术后维持用药期间发生急性脑梗死4例。栓塞前脑室钻孔外引流1例,栓塞后立即钻孔3例,术后复查头CT未见穿刺道及脑室内出血,但后期服用双抗后穿刺道出血2例,分别为术前钻孔1例及术后钻孔1例。出血量均较少,进一步头CT均自行吸收。

术中急诊气管切开术2例,后期气管切开术2例。渗血较多,确切止血后均未出现大出血。1例住院过程中出现气管套内出现血性痰,给予止血对

症处理后好转,未见气管周围渗血。脑积水3例。腰大池外引流3例,腰椎穿刺术12例,最多1例腰椎穿刺术4次,均未见穿刺处瘀斑。

2.2 预后 出院时,GOS评分2分1例(术中动脉瘤破裂致双瞳孔散大),3分5例(1例术后急性脑干小脑梗死,4例术前均昏迷),4分1例,5分29例。

2.3 血小板监测结果 入院时,血小板计数 $(188 \sim 408) \times 10^9/L$ ,平均 $(257.03 \pm 64.49) \times 10^9/L$ 。应用替罗非班18 h,血小板计数 $(159 \sim 389) \times 10^9/L$ ,平均 $(247.86 \pm 58.28) \times 10^9/L$ 。应用替罗非班前后血小板计数无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

颅内动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞术前需应用抗血小板药物,以避免支架置入血栓事件及出血事件,但是,由于个体差异,目前,抗血小板聚集治疗没有统一的标准方案。

替罗非班作为一种高效可逆性非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,通过与血小板表面的Ⅱb/Ⅲa受体结合,竞争性抑制纤维蛋白原与Ⅱb/Ⅲa受体结合阻断最终共同通路,从而抑制血小板聚集。其抑制作用与剂量成正比。替罗非班静脉给药后15 min起效,30 min后抑制率高于90%,半衰期在1.4~1.8 h。其抑制血小板聚集作用具有可逆性,停用4 h后出血时间恢复正常,亦可经血液透析清除。但应用替罗非班可能存在术中出血等风险。

我们的体会是:动脉瘤术中破裂及时栓塞止血后仍然可继续使用替罗非班抗血小板聚集,未见支架内血栓,未增加颅内出血风险。Kim等<sup>[1]</sup>报道在40例颅内破裂动脉瘤急性期血管内栓塞术中静脉滴注替罗非班治疗,术中发生动脉瘤破裂2例。虽然替罗非班可能增加有创操作出血发生率,但本文术中急诊气管切开术2例未见明显出血。本文术前及术中钻孔外引流术4例,术后复查头CT均未见穿刺道及脑室内出血。这表明替罗非班并不增加术中穿刺及气管切开术等小伤口有创操作出血风险。

本文术中发生支架内血栓形成2例,1例为术中异位斑块脱落,另1例为夹层动脉瘤支架进入假腔撕开内膜导致急性血栓形成,微导管内注射替罗非班后血栓消失;另外30例囊性动脉瘤均未发生支架内血栓形成。Lodi等<sup>[2]</sup>支架辅助弹簧圈栓塞治疗颅内破裂宽颈动脉瘤,术前急诊应用阿司匹林325 mg及波立维300 mg,术中支架内血栓形成发生率为9.1%。Muto等<sup>[3]</sup>在支架辅助弹簧圈栓塞治疗脑动脉

瘤破裂急性期的多中心经验中,7.5%应用双抗的病人发生支架闭塞。Wang 等<sup>[4]</sup>支架辅助弹簧圈栓塞治疗颅内破裂动脉瘤 281 例,与口服氯吡格雷(13.21%,7/53)相比,静脉滴注替罗非班(3.91%,5/128)血栓栓塞事件显着减少( $P=0.043$ )。


本文新发急性脑梗死 3 例,其中 1 例为术中动脉瘤破裂,2 为后循环夹层动脉瘤。这提示椎-基底动脉夹层动脉瘤术后容易引起急性脑梗死。

本文结果表明,使用替罗非班后血小板数目略有减少,但无统计学意义( $P>0.05$ ),表明替罗非班在抑制血小板聚集时并不减少血小板数量。

尽管有术中动脉瘤破裂出血及术后急性脑梗死等并发症,本文 36 例中,30 例(83.3%)栓塞后恢复良好(GOS 评分 4~5 分)。表明动脉瘤破裂急性期支架辅助弹簧圈栓塞术中应用替罗非班抗血小板聚集治疗效果良好<sup>[5-7]</sup>。

总之,颅内动脉瘤破裂急性期使用替罗非班,术中出血及血栓事件等发生率较低,因此,单一使用替罗非班可作为颅内动脉瘤破裂出血急性期支架辅助弹簧圈栓塞抗血小板预聚集用药是可行的方案。

【参考文献】

[1] Kim S, Choi JH, Kang M, *et al.* Safety and efficacy of intra-  

(上接第 671 页)

[6] 徐占义,张亚召,赵旺森,等.尼莫地平对高血压脑出血治疗的研究[J].检验医学与临床,2017,14(Z1):289-290.

[7] 张长福,谭占国,袁波,等.基底节区高血压性脑出血的临床治疗经验[J].中华神经外科杂志,2017,33(12):1266-1267.

[8] 李会兵,姚娟.高龄高血压小脑出血并脑积水病人手术疗效分析[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(24):64-66.

[9] 李雪,郭俊.内皮素多态性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后再出血关系研究[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(10):620-623.

[10] 刘川.瑞舒伐他汀对急性脑梗死病人血hsCRP及NO水平的影响[J].北华大学学报(自然科学版),2015,16(1):75-78.

[11] 朴永军,付素云,王垚,等.扩血管药物治疗高血压脑出血的临床效果分析[J].中国临床医生杂志,2017,45(11):50-52.

[12] Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, *et al.* Mixed-location

venous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37: 508-514.

[2] Lodi YM, Latorre JG, El-Zammar Z, *et al.* Stent assisted coiling of the ruptured wide necked intracranial aneurysm [J]. J Neurointerv Surg, 2012, 4(4): 281-286.

[3] Muto M, Giurazza F, Ambrosanio G, *et al.* Stent-assisted coiling in ruptured cerebral aneurysms: multi-center experience in acute phase [J]. Radiol Med, 2017, 122: 43-52.

[4] Wang ZL, Liang XD, Li XT, *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: 553-559.

[5] 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.

[6] 梁晓东,王子亮,李天晓,等.替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入治疗中预防性应用研究[J].介入放射学杂志,2015,24(12):1034-1038.

[7] 牟汝涛,刘一之,倪才方,等.替罗非班在支架辅助颅内动脉瘤栓塞中安全性和有效性[J].中国介入影像与治疗学,2017,14(3):129-133.

(2019-08-29 收稿,2019-10-29 修回)

cerebral hemorrhage/microbleeds [J]. Neurology, 2018, 90(2): e119-e126.

[13] Al-Kholy S, Kenawi M, Battah A, *et al.* Inflammatory markers and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Res Opinion Anesth Intensive Care, 2018, 5(2): 127-133.

[14] 邵正凯,刘爽,王雪峰,等.一氧化氮/环磷酸鸟苷信号与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛相关机制的研究进展[J].中国脑血管病杂志,2016,13(3):165-168.

[15] 王玉社,王勇,陈航,等.蛛网膜下腔出血病人 Hunt-Hess 分级与血清脑钠肽的关系[J].中华实验外科杂志,2016,33(9):2129-2131.

[16] 来海鸥,刘永宏,胡新永,等.脑血管结合 ESRS 对 NCE 病人再发的评估价值[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):16-18,19.

[17] 韩喜梅,姚刚,满玉红,等.都梁软胶囊对偏头痛模型大鼠中脑 CGRP 及 CCK 表达的影响[J].重庆医学,2016,45(27):3760-3762.

(2019-07-05 收稿,2019-09-09 修回)