

替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入治疗术中预防性应用研究

梁晓东, 王子亮, 李天晓, 贺迎坤, 赵同源, 许岗勤, 汪勇锋, 周腾飞, 邵秋季

【摘要】目的 探讨替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入栓塞治疗术中应用的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2014 年 11 月因颅内动脉瘤破裂在河南省人民医院接受介入栓塞治疗且术中应用替罗非班患者的临床资料。替罗非班应用方案: 支架释放前或单纯弹簧圈栓塞完成时经静脉给予负荷剂量($8.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, 3 min 内推注完毕), 继而维持剂量($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)至术后 24 h, 撤药前 2 h 给予负荷剂量抗血小板口服药物替换。观察分析替罗非班相关颅内出血和血栓栓塞事件。**结果** 入组 208 例患者中支架辅助栓塞 166 例(79.81%), 单纯弹簧圈栓塞 42 例(20.19%)。替罗非班相关颅内出血 4 例(1.92%, 均发生在支架辅助栓塞队列), 其中术中 3 例(1.44%), 术后 1 例(0.48%); 血栓栓塞事件 6 例(2.88%, 支架辅助栓塞 5 例, 单纯弹簧圈栓塞 1 例), 其中术中支架内血栓形成 1 例(0.48%), 术后维持用药期间血栓栓塞相关症状 5 例(2.40%)。**结论** 经静脉负荷剂量继而维持剂量替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入栓塞治疗术中预防性应用是安全、有效的。

【关键词】 替罗非班; 颅内动脉瘤; 破裂; 预防; 抗血小板; 出血; 血栓栓塞

中图分类号: R743.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2015)-12-1034-05

The prophylactic application of tirofiban in interventional treatment for ruptured intracranial aneurysms: a clinical research LIANG Xiao-dong, WANG Zi-liang, LI Tian-xiao, HE Ying-kun, ZHAO Tong-yuan, XU Gang-qin, WANG Yong-feng, ZHOU Teng-fei, SHAO Qiu-ji. *Interventional Therapy Center, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450003, China*

Corresponding author: LI Tian-xiao, E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of the prophylactic use of tirofiban in endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. **Methods** The clinical data of 208 patients with ruptured intracranial aneurysm, who were admitted to Henan Provincial People's Hospital during the period from January 2012 to November 2014 to receive interventional embolization therapy and intra-operative infusion of tirofiban, were retrospectively analyzed. The application scheme of tirofiban was as follows: before the deployment of stent or after the complete of simple coil embolization, a load dose of tirofiban was intravenously administrated ($8.0 \mu\text{g}/\text{kg}$, injection in 3 min), which was followed by a maintenance dose ($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) lasting for 24 hours. Loading dose of antiplatelet drugs was orally given two hours before the cessation of tirofiban infusion. Events of intracranial hemorrhage and thromboembolism related to tirofiban were recorded and the results were analyzed. **Results** Of the 208 patients, stent-assisted coil embolization was performed in 166 (79.81%) and simple coil embolization in 42 (20.19%). Tirofiban-related intracranial hemorrhage occurred in 4 patients (1.92%), all of the 4 patients received stent-assisted coil embolization; during the operation hemorrhage occurred in 3 patients (1.44%) and after the operation in 1 patients (0.48%). Thromboembolic events occurred in 6 patients (2.88%), among them stent-assisted coil embolization was employed in 5 patients and simple coil embolization in one patient; the thromboembolic events occurred during the operation in one patient (0.48%) and after the operation when postoperative use of tirofiban was

still maintained in 5 patients (2.40%). **Conclusion** In interventional embolization treatment for ruptured intracranial aneurysms, intravenous infusion of a load dose of tirofiban followed by a maintenance dose of tirofiban is safe and effective. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 1034-1038)

【Key words】 tirofiban; intracranial aneurysm; rupture; prophylaxis; antiplatelet; hemorrhage; thromboembolism

颅内动脉瘤介入栓塞治疗多采用电解脱弹簧圈及支架植入术^[1-3],血栓栓塞成为术后主要并发症之一^[4],而动脉瘤破裂时血管痉挛、炎症及凝血机制激活使血栓事件更易发生^[5-7],术中快速起效的抗血小板药物就成为近年研究热点。替罗非班是一种非肽类、可逆性血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂,具有静脉给药后起效快、血浆半衰期短(约 2 h)^[8]、撤药后、膜修复等优点^[10],受到越来越多神经介入医师青睐。替罗非班在冠状动脉成形术中的应用的安全性和有效性已得到证实^[11],但在脑血管介入治疗术中如何应用尚无统一标准。本文就负荷剂量继而维持剂量替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入栓塞术中预防性应用的安全有效性进行回顾分析。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2012 年 1 月至 2014 年 11 月在河南省人民医院接受介入栓塞术且术中负荷剂量继而维持剂量应用替罗非班的 208 例颅内破裂动脉瘤患者临床资料,其中男 67 例,女 141 例;平均年龄(56 ± 11)岁(16~81 岁);伴有高血压病 100 例(48.08%),糖尿病 13 例(6.25%),高脂血症 5 例(2.40%)。支架辅助栓塞 166 例(79.81%),单纯弹簧圈栓塞 42 例(20.19%)。术前 Hunt-Hess 分级:Ⅰ级 25 例(12.02%),Ⅱ级 90 例(43.27%),Ⅲ级 72 例(34.62%),Ⅳ级 21 例(10.09%)。纳入标准:①发现蛛网膜下腔出血至介入手术治疗间隔时间 ≤ 1 个月;②术中负荷剂量继而维持剂量替罗非班应用者;③术前影像检查证实颅内动脉瘤破裂。排除标准:①术中血栓形成后急救性应用者;②术中应用抗血小板口服药物者;③术后应用肝素者;④术前血小板计数 $<90 \times 10^9/L$;⑤严重肾功能不全(肌酐清除率 $<30 \text{ ml/min}$);⑥术前 Hunt-Hess 分级 $>IV$ 级。

1.2 介入手术治疗过程及用药方案

对入院时病情较重患者,先稳定病情。所有患者术前均接受头颅 CTA 或 DSA 造影明确动脉瘤形态、大小、位置、解剖关系,治疗组内讨论后确定治疗方案;对复杂动脉瘤、手术风险极高者,全科医师

集体讨论后拟定最佳手术方案;若需急诊手术,则 DSA 造影与手术治疗一次性完成。无论是 DSA 造影还是动脉瘤介入栓塞术,术前均取得患者或授权委托人知情同意。

介入栓塞术在全身麻醉下进行,经股动脉穿刺入路,术中依据体重给予负荷剂量肝素 50~70 U/kg,继而 1 000 U/h 静脉维持。在支架释放前或单纯弹簧圈栓塞完成时,给予负荷剂量替罗非班 $8.0 \mu\text{g/kg}$,3 min 内静脉推注完毕,继而静脉维持剂量 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 至术后 24 h;替罗非班停用前 2 h 给予负荷剂量氯吡格雷 300 mg+肠溶阿司匹林 100 mg 或 300 mg,同时替罗非班静脉维持剂量减半;术后 2 d 起每天给予常规剂量氯吡格雷 75 mg+肠溶阿司匹林 100 mg,行抗血小板聚集治疗。弹簧圈或支架植入后每隔 5~10 min 作一次局部脑血管造影,查看载瘤动脉近端及远端前向血流状态。手术结束前在 DSA 下行头颅 CT 平扫,查看颅内是否有新发出血。若术中造影发现出血,即刻对出血部位行弹簧圈栓塞,同时给予鱼精蛋白(5 mg:1 000 U 肝素);若术中发现血栓,再次给予负荷剂量替罗非班并密切观察 30 min,前向血流状态未改善或加重则辅以机械方式开通。鉴于术后额外应用肝素抗凝可能增加颅内出血风险^[12-13],我们自 2012 年 1 月起对破裂动脉瘤介入栓塞术后仅给予维持剂量替罗非班,未常规应用肝素。

所有患者术后均在本中心神经科重症监护病房停留至少 24 h,由专业医护人员密切观察患者生命体征,注意穿刺部位有无皮下淤血、渗血。术后及时复查头颅 CT 或 MRI,查看是否有新发出血或血栓栓塞事件。对术中支架辅助栓塞者,术后 2 d 起常规剂量氯吡格雷 75 mg 和肠溶阿司匹林 100 mg 联用 3~6 个月,之后长期口服肠溶阿司匹林或氯吡格雷;对单纯弹簧圈栓塞者,术后 2 d 起氯吡格雷 75 mg 和肠溶阿司匹林 100 mg 联用 2~4 周,之后口服其中一种 1~3 个月。

1.3 出血与血栓栓塞事件定义

替罗非班相关出血事件包括以下两方面:①术中相关出血,即替罗非班应用后 DSA 发现对比剂外

溢,伴或不伴栓塞材料突出瘤体之外;②术后维持用药期间及替罗非班停用后 4 h 内头颅 CT 证实颅内新发出血。血栓栓塞事件包括术中 DSA 发现血管内充盈缺损与术后维持用药期间出现血栓栓塞相关症状(经 CT 或 MRI 证实)。本研究中所有患者临床、影像学资料均由 2 位具有 10 年以上工作经验的神经介入放射学医师分别查阅并分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉瘤影像学特点

208 例入组患者共有 257 枚动脉瘤,其中介入干预 228 枚(表 1);37 例患者为多发动脉瘤,171 例为单发动脉瘤。动脉瘤大小(按照瘤体最大直径计算):1.3~16.0 mm,中位值 5.0 mm;形态:每例患者至少有 1 个动脉瘤形态不规则。

表 1 介入栓塞 228 枚破裂动脉瘤信息汇总

动脉瘤位置	枚数	百分率/%
颈内动脉终末段(C7)	78	34.21
前交通动脉(ACoA)	33	14.47
后交通动脉(PCoA)	23	10.09
基底动脉(BA)	22	9.65
颈内动脉眼段(C6)	21	9.21
大脑中动脉(MCA)	16	7.02
大脑前动脉(ACA)	9	3.95
椎动脉动脉(VA)	9	3.95
脉络膜前动脉(AChA)	6	2.63
大脑后动脉(PCA)	5	2.19
小脑后下动脉(PICA)	3	1.32
小脑前下动脉(AICA)	2	0.88
颈内动脉床突上段(C5)	1	0.44
总计	228	100.00

注:按百分率由高到低依次排列

2.2 栓塞材料

本组 166 例患者辅助使用支架(Enterprise 支架 93 例,Solitaire 支架 60 例,Neuroform 支架 10 例,Enterprise 支架+Solitaire 支架 1 例,Neuroform 支架+Enterprise 支架 1 例,LVIS 支架 1 例),42 例患者单纯使用弹簧圈。

2.3 出血及血栓栓塞事件

本研究中替罗非班相关颅内出血 4 例(1.92%),均为支架辅助栓塞患者,其中术中出血 3 例(1.44%),术后致死性出血 1 例(0.48%);未发现替罗非班相关血小板减少患者,亦未发现腹膜后、胃肠道、泌尿

系统出血患者。发现血栓栓塞事件 6 例(2.88%),其中术中 1 例(0.48%),术后 5 例(2.40%,其中 1 例经单纯弹簧圈栓塞)。

3 讨论

3.1 应用方案

血栓事件是颅内破裂动脉瘤介入治疗术中主要并发症之一^[1-7],为预防术中及术后血栓相关并发症发生,最大限度减低致死、致残率,替罗非班被越来越多地应用于神经介入领域。然而迄今尚无统一的临床应用标准。本中心参照替罗非班治疗预后和再狭窄随机疗效研究(RESTORE)试验方案(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,推注时间持续 3 min,继而维持剂量 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 至术后 36 h),在支架植入前或单纯弹簧圈栓塞完成后,经静脉给予负荷剂量替罗非班 8.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,3 min 内推注完毕,继而静脉维持剂量 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 至术后 24 h。

研究表明,替罗非班经静脉负荷剂量继而维持剂量应用后 5~10 min 即可达到较高血小板抑制率^[14-15],且负荷剂量后 10 min 检测点抑制率低于 95%患者似乎更易于发生主要不良事件(心肌梗死、心肌缺血及急性靶血管血运重建)^[14]。负荷剂量氯吡格雷 300 mg 在 2~4 h 内即可达到 38%~54%抑制率^[16-17],为确保撤药后血小板功能处于较好抑制状态,在替罗非班停用前 2 h 给予氯吡格雷 300 mg+肠溶阿司匹林 100 mg 或 300 mg,同时替罗非班维持量减半。

3.2 并发症

本研究中替罗非班相关颅内出血共 4 例(1.92%),均发生在支架辅助栓塞队列中,且主要发生在术中(3 例,均与操作技术相关)。替罗非班应用期间出现 6 例(2.88%)血栓栓塞事件,其中 5 例发生在支架辅助栓塞队列中,1 例发生在非支架辅助栓塞队列中,这表明即使支架植入前给予快速抗血小板药物替罗非班,支架辅助栓塞患者仍易出现血栓栓塞并发症。

对比 Chalouhi 等^[18]报道的颅内动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞治疗起始方案,两者均为负荷剂量继而维持剂量,但本研究负荷剂量及给药时间与之不同(8.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,3 min 内静脉推注对 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,30 min 内静脉维持),且本研究替罗非班相关颅内出血率较低(1.92%=4/208 对 18.8%=3/16),相关致死性出血率亦低于其起始方案(0.48%=1/208 对 12.5%=2/16)。分析原因,Chalouhi 等起始方案中较高颅内

出血率可能与其术中同时给予负荷剂量氯吡格雷 600 mg+肠溶阿司匹林 325 mg 抗血小板药物有关。Yi 等^[8]报道在颅内动脉瘤介入治疗术中应用负荷剂量依替非巴肽 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 结果破裂动脉瘤队列表现出较高相关出血率(6.3%)。同样, Walsh 等^[19]多中心研究显示, 动脉瘤介入治疗术中经不同途径使用阿昔单抗后出现较高的相关出血率(17.65%)和致死性出血率(7.84%); 与依替非巴肽、阿昔单抗较高出血率相比, 静脉应用替罗非班似乎较为安全。对比 Amenta 等^[20]研究(在破裂宽颈动脉瘤支架辅助栓塞术中给予负荷剂量氯吡格雷 600 mg)结果, 本研究药物相关颅内出血率、致死性出血率均较低, 分别为 1.92%对 7.7%、0.48%对 4.6%。综上所述可知, 负荷剂量继而维持剂量替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入栓塞术中预防性应用是安全的。

Ries 等^[21]研究发现颅内破裂动脉瘤术中肝素化后辅以静脉维持阿司匹林, 可降低血栓事件发生率(10.09%对 20.00%, $P=0.047$)。本研究中术前、术中均未口服氯吡格雷或肠溶阿司匹林等抗血小板药物, 而是将负荷剂量替罗非班作为术中负荷剂量氯吡格雷+阿司匹林的一种替代性药物应用, 与 Ries 等颅内动脉瘤破裂组(术中肝素+阿司匹林, $n=109$, 血栓率为 10.09%)相比, 表现出较低血栓事件发生率(术中肝素+替罗非班, $n=208$, 血栓率为 2.88%)。对比 Amenta 等^[20]研究结果, 本研究血栓事件发生率亦较低(2.88%对 7.7%)。

近年来, 各种支架辅助栓塞技术在颅内动脉瘤介入治疗术中应用的可行性已得到肯定^[22-23], 但并发症亦随之而来。余天奎等^[3]纳入 Enterprise 支架与 Solitaire 支架辅助栓塞颅内复杂动脉瘤患者 108 例, 术前 5 d 给予肠溶阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 75 mg 或鼻饲给予肠溶阿司匹林 300 mg+氯吡格雷 300 mg(急症手术患者), 术后 30 d 出血、血栓事件总并发症发生率高达 11.72%(出血率 2.34%, 血栓率 9.38%), 而本研究中总并发症发生率为 4.81%(出血率 1.92%, 血栓率 2.88%)。

综上所述, 对于颅内破裂动脉瘤, 术中应用肝素+负荷剂量氯吡格雷或阿司匹林维持可明显降低血栓事件发生率^[20-21], 但本研究中术中肝素+负荷剂量替罗非班应用则表现出更低血栓事件发生率, 且未增加颅内出血事件发生率, 这说明负荷剂量继而维持剂量替罗非班作为术中负荷剂量抗血小板口服药物的一种替代性选择, 是安全、有效且可行的。

然而, 本研究为回顾性研究, 缺乏随机、对照等

特性; 未对用药前后血小板抑制率进行定点监测, 因此不能对其抑制率与出血、血栓事件相关性进行分析。对替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入治疗术中预防性应用进行前瞻性、多中心随机对照试验研究, 则显得更有临床意义。

本研究结论认为, 经静脉 3 min 内给予负荷剂量替罗非班 8.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 继而维持剂量 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 至术后 24 h 方案, 在颅内破裂动脉瘤介入治疗术中预防性应用是安全、有效的, 也许可作为术中负荷剂量抗血小板口服药物的一种替代方案。

[参考文献]

- [1] Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysms: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. 1997[J]. J Neurosurg, 2008, 108: 832-839.
- [2] Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, et al. Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23: 1568-1576.
- [3] 余天奎, 于耀宇, 李延良, 等. Enterprise 支架与 Solitaire 支架辅助弹簧圈栓塞治疗颅内复杂动脉瘤疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19: 651-653.
- [4] Baptista T, Braz A, Patricio M, et al. Thromboembolic complications during endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms - prevention and therapy[J]. Acta Med Port, 2012, 25: 25-29.
- [5] Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation[J]. Neurosurgery, 2003, 53: 123-133.
- [6] Ikeda K, Asakura H, Futami K, et al. Coagulative and fibrinolytic activation in cerebrospinal fluid and plasma after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 1997, 41: 344-349.
- [7] Vermeulen M, Van Vliet HH, Lindsay KW, et al. Source of fibrin/fibrinogen degradation products in the CSF after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 1985, 63: 573-577.
- [8] Yi HJ, Gupta R, Jovin TG, et al. Initial experience with the use of intravenous eptifibatide bolus during endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27: 1856-1860.
- [9] Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43: 963-981.
- [10] Giordano A, D'angelillo A, Romano S, et al. Tirofiban induces VEGF production and stimulates migration and proliferation of endothelial cells[J]. Vascu Pharmacol, 2014, 61: 63-71.
- [11] No authors listed. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary

- angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis[J]. *Circulation*, 1997, 96: 1445-1453.
- [12] Geeganage CM, Sprigg N, Bath MW, et al. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22: 1018-1027.
- [13] Kwiatk ME, Patel MS, Ross SE, et al. Is low-molecular-weight heparin safe for venous thromboembolism prophylaxis in patients with traumatic brain injury? A Western Trauma Association multicenter study[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73: 625-628.
- [14] Steinhubl SR, Talley DJ, Braden BA. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the Gold (AU-Assessing Ultegra) multicenter study[J]. *ACC Curr J Rev*, 2001, 10: 59-60.
- [15] McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes[J]. *Drugs*, 1998, 56: 1067-1080.
- [16] Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement[J]. *Heart*, 2001, 85: 92-93.
- [17] Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 82-90.
- [18] Chalouhi N, Jabbour P, Kung D, et al. Safety and efficacy of tirofiban in stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71: 710-714.
- [19] Walsh RD, Barrett KM, Aguilar MI, et al. Intracranial hemorrhage following neuroendovascular procedures with abciximab is associated with high mortality: a multicenter series[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15: 85-95.
- [20] Amenta PS, Dalyai RT, Kung D, et al. Stent-assisted coiling of wide-necked aneurysms in the setting of acute subarachnoid hemorrhage: experience in 65 patients[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 1415-1429.
- [21] Ries T, Buhk JH, Kucinski T, et al. Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1816-1821.
- [22] 崔艳峰, 徐浩, 祖茂衡, 等. Solitaire AB 支架在辅助栓塞颅内宽颈动脉瘤中的临床应用[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 617-620.
- [23] 黄志伟, 李学东, 覃军, 等. Solitaire AB 支架辅助栓塞颅内动脉瘤临床随访研究[J]. *介入放射学杂志*, 2015, 24: 282-286.

(收稿日期:2015-05-22)

(本文编辑:边 佶)