

动静脉联合灌注替罗非班在非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者中的应用

刘 强, 王永利, 王征宇, 彭志清, 相建峰, 陈 亮

【摘要】 目的 探讨动静脉联合灌注替罗非班治疗非大血管闭塞急性缺血性脑卒中(AIS)患者的价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 3 月 1 日至 2018 年 5 月 1 日收治的非大血管闭塞 AIS 患者 34 例。根据是否行急诊脑血管造影和替罗非班治疗,分为研究组(15 例)和对照组(19 例)。两组患者入院前、治疗后 24 h、治疗后 7 d 评估美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,治疗后 90 d 评估改良 Rankin 量表(mRS)评分。**结果** 两组患者治疗后均无脑出血发生,无药物不良反应。研究组 1 例出现腹股沟穿刺点皮下瘀血,对症处理 1 个月后基本吸收。研究组患者治疗后 NIHSS 评分显著低于治疗前($P<0.05$);7 d NIHSS 评分显著低于对照组($P<0.05$);90 d mRS 评分 ≤ 2 患者比例显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 对于急诊脑血管造影排除大血管闭塞的 AIS 患者,动静脉联合灌注替罗非班是一种安全有效的治疗方法。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;替罗非班;大血管闭塞

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-012-1131-05

The application of intravenous and intra-arterial combined perfusion of tirofiban in treating acute ischemic stroke patients with no large vessel occlusion LIU Qiang, WANG Yongli, WANG Zhengyu, PENG Zhiqing, XIANG Jianfeng, CHEN Liang. Department of Interventional Radiology, South Branch of Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201499, China

Corresponding author: WANG Yongli, E-mail: yongliwang2008@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the application of intravenous and intra-arterial combined perfusion of tirofiban in treating acute ischemic stroke(AIS) patients with no large vessel occlusion. **Methods** The clinical data of a total of 34 AIS patients with no large vessel occlusion, who were admitted to authors' hospital during the period from March 1, 2017 to May 1, 2018, were retrospectively analyzed. According to whether emergency cerebral angiography and tirofiban therapy were adopted, the patients were divided into the study group($n=15$) and the control group($n=19$). National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score was used to evaluate the curative effects in all patients of both groups before admission, as well as at 24 hours and at 7 days after treatment. Modified Rankin Scale(mRS) score was used to assess the curative effect at 90 days after the treatment. **Results** After treatment, no intracerebral hemorrhage or drug adverse reaction occurred in both groups. In the study group, one patient developed subcutaneous congestion of inguinal puncture site, which was basically absorbed after symptomatic treatment in one month. In the study group, the postoperative NIHSS score was remarkably lower than the preoperative one($P<0.05$), the 7-day postoperative NIHSS score was significantly lower than that in the control group($P<0.05$), and the proportion of patients with 90-day mRS score ≤ 2 was obviously higher than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion** For AIS patients, in whom large vessel occlusion has been excluded by emergency cerebral angiography, intravenous and intra-arterial combined perfusion of tirofiban is a safe and effective therapy. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 1131-1135)

【Key words】 acute ischemic stroke; tirofiban; large vessel occlusion

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.012.003

作者单位: 200031 上海 复旦大学附属耳鼻喉科医院放射科(刘 强);上海交通大学附属第六人民医院神经内科(王永利、王征宇、彭志清、相建峰、陈 亮)

通信作者: 王永利 E-mail: yongliwang2008@163.com

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)致死率和致残率高。文献报道对发病 4.5 h 内患者建议静脉溶栓治疗,若有大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)建议直接桥接机械取栓治疗;发病 4.5~6 h 或 ≤ 4.5 h 伴有静脉溶栓禁忌患者,若有 LVO 建议予以机械取栓为主的血管内治疗;发病 6~24 h 患者,若符合 DAWN、DEFUSE-3 两项临床试验研究筛选标准,可行机械取栓治疗^[1-2]。快速评估是否存在 LVO,对于 AIS 患者治疗方案选择十分重要,评估方法首选 CTA 和 MRA。现阶段我国仍有许多医院不具备急性 CTA 和 MRA 条件。《AIS 血管内治疗中国指南 2018》明确指出,头颅 CT 平扫排除颅内出血后无法实施无创血管影像评估时,若考虑有 LVO,可快速行脑血管造影评估病情,有选择地行血管内治疗^[2]。然而纵观国内外指南,对于发病 4.5 h 内存在静脉溶栓禁忌的非 LVO 患者、发病 4.5~6 h 非 LVO 患者及发病 6~24 h 无法评估是否符合 DAWN 或 DEFUSE-3 研究筛选标准患者,均无相应治疗建议。

替罗非班是一种特异性较高的非肽类可逆性抗血小板聚集药物。SaTIS 试验研究中 AIS 患者经静脉注射替罗非班的安全性已得到证实^[3]。另有多篇文献证实了经动脉应用替罗非班在预防和治疗 AIS 和颅内动脉瘤介入术中急性血栓形成的安全性和有效性^[4-8]。替罗非班不仅能预防血栓形成,甚至有一定程度的溶栓作用^[9-10]。基于此,本研究自 2017 年开始,针对上述无相应治疗建议的 AIS 患者,采用造影后经动静脉联合灌注替罗非班治疗,取得了良好效果,现总结如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 3 月 1 日至 2018 年 5 月 1 日上海市第六人民医院南院收治的 AIS 患者 34 例,均为首次发病。其中男 20 例,女 14 例,平均年龄 68 岁;均经脑血管造影、头颅 CTA 或 MRA 排除 LVO;发病时间 1.5~17 h;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 3~10 分,平均 5 分;发病时间 ≤ 4.5 h、有溶栓禁忌 5 例,发病 ≥ 4.5 h 29 例。所有患者均签署治疗知情同意书。

1.2 药物与仪器

盐酸替罗非班注射液(50 mL:12.5 mg/瓶,鲁南贝特制药公司),阿司匹林肠溶片(100 mg/片,德国 Bayer 公司),硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/片,法国

Sanofi 制药公司),阿托伐他汀钙片(20 mg/片,美国 Pfizer 制药公司),盐酸右美托咪定注射液(2 mL:200 μ g/支,江苏恒瑞医药公司);AXIOM Artis dTA 型 DSA 系统(德国 Siemens 公司)用于脑血管造影。

1.3 治疗分组

根据患者是否行急性脑血管造影和应用替罗非班,分为研究组(15 例)和对照组(19 例)。研究组为发病 4.5~6 h 或发病 4.5 h 内存在静脉溶栓禁忌的非 LVO 的 AIS 患者,排除脑血管造影和替罗非班应用禁忌;对照组为未行静脉溶栓、血管内治疗及未应用替罗非班治疗的 AIS 患者。

1.4 治疗方案

研究组患者行急性脑血管造影,根据一般情况及配合程度,采用局部麻醉、右美托咪定镇静或全身麻醉;经股动脉穿刺,主动脉弓造影后造影导管直接超选至患侧颈总动脉或椎动脉,若未发现 LVO,则经导管灌注替罗非班(如考虑为前循环脑梗死,造影导管进一步超选至颈内动脉作灌注)——抽取 5/10 mL 替罗非班原液(颈内动脉 10 mL,椎动脉 5 mL),经导管直接灌注于动脉内,灌注速度 1 mL/min;灌注结束后剩余替罗非班以“原液 10 mL+0.9%氯化钠溶液 40 mL”配比混匀,用微量输液泵以 0.15 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 速度经静脉持续注射 24 h;替罗非班灌注前后导管处于同一位置作造影对比,灌注后继续完成其余血管造影。术毕患者返回病房,24 h 后复查头颅 CT 平扫,若无出血,在停用替罗非班前 4 h 改口服双抗血小板聚集药物(阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d)。所有患者均予口服阿托伐他汀钙片(20 mg/d)治疗。

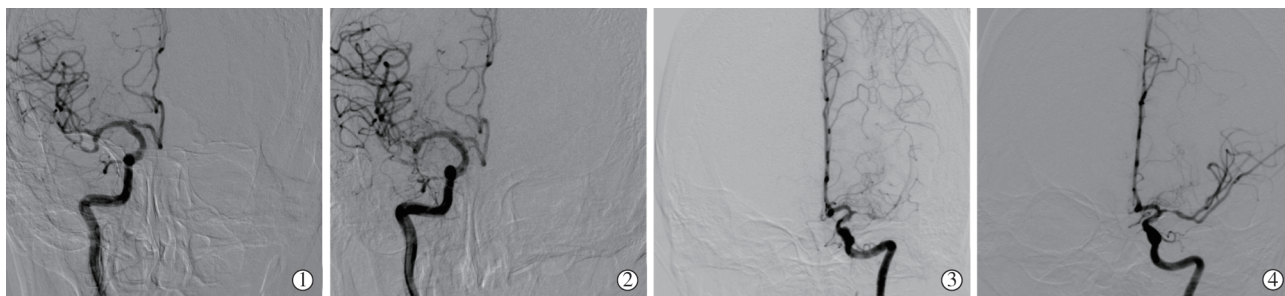
对照组患者入院排除相关禁忌后,给予口服双抗血小板聚集药物(阿司匹林 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d)、阿托伐他汀钙片(20 mg/d)治疗。

1.5 疗效评价

评估两组患者入院前、治疗后 24 h、治疗后 7 d NIHSS 评分,治疗后 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分(≤ 2 分为预后良好, > 2 分为预后不佳)。

1.6 统计学分析

采用 SAS 9.4 统计学软件对数据资料进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,重复评估数据用混合线性模型进行分析,两两比较用 Bonferroni 法校正;治疗前后比较用配对 t 检验;计数资料两组比较用 χ^2 检验,如理论频数过小用 Fisher 确切概率法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。



▲患者男,71岁:①治疗前右侧豆纹动脉显影稀疏;②治疗后右侧豆纹动脉显影改善 ▲患者女,38岁:③治疗前左侧大脑中动脉重度狭窄;④治疗后左侧大脑中动脉狭窄程度改善

图1 经动静脉联合灌注替罗非班治疗非大血管闭塞 AIS 影像

2 结果

两组患者治疗后均无脑出血发生,无药物不良反应。研究组1例出现腹股沟穿刺点皮下瘀血,考虑与替罗非班应用有关,彩色超声下排出瘀血1个月后基本吸收。研究组部分患者经动脉灌注替罗非班治疗后可见患侧小血管显影有较明显改善(图1①②),其中1例治疗前左侧大脑中动脉重度狭窄接近闭塞,治疗后狭窄程度明显改善,远端动脉显影明显增加(图1③④),提示血栓溶解,血管再通。

两组患者治疗前后NIHSS评分,见图2。治疗前后NIHSS评分重复评估比较结果显示,两组间不同时间点、组间与时间交互作用差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。两两比较结果显示,研究组7d NIHSS评分显著低于对照组($P<0.05$);研究组7d NIHSS评分低于24h评分和治疗前评分($P<0.05$);对照组7d NIHSS评分显著低于24h评分和治疗前评分($P<0.05$),但24h评分与治疗前评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。研究组患者治疗前后NIHSS评分比较结果显示,治疗后评分显著低

于治疗前($P<0.05$),见表3。两组患者90d mRS评分比较结果显示,研究组显著高于对照组($P<0.05$),见表4。

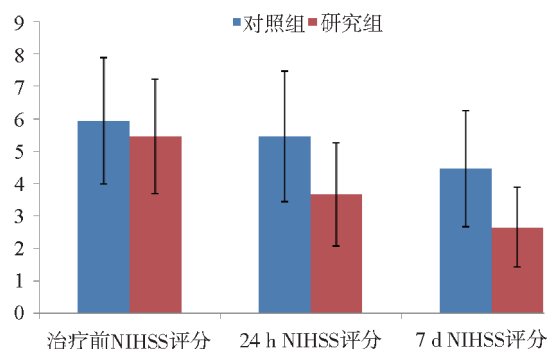


图2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较

表1 两组治疗前后 NIHSS 评分重复评估结果比较

分组	治疗前评分	24 h 评分	7 d 评分
对照组(n=19)	5.95±1.96	5.47±2.01	4.47±1.78
研究组(n=15)	5.47±1.77	3.67±1.59	2.67±1.23
组间	F=69.78	P<0.000 1	
时间	F=5.46	P=0.026	
组间与时间交互	F=12.36	P<0.000 1	

表2 两两比较 NIHSS 评分结果

比较分组	比较时间	被比较分组	被比较时间	t 值	P 值	校正	校正 P 值
对照组	24 h 评分	对照组	治疗前评分	-2.67	0.012	Bonferroni 法	0.177
对照组	7 d 评分	对照组	治疗前评分	-6.13	<0.000 1	Bonferroni 法	<0.000 1
对照组	24 h 评分	对照组	7 d 评分	5.81	<0.000 1	Bonferroni 法	<0.000 1
研究组	24 h 评分	研究组	治疗前评分	-9.01	<0.000 1	Bonferroni 法	<0.000 1
研究组	7 d 评分	研究组	治疗前评分	-10.35	<0.000 1	Bonferroni 法	<0.000 1
研究组	24 h 评分	研究组	7 d 评分	5.16	<0.000 1	Bonferroni 法	<0.000 1
研究组	治疗前评分	对照组	治疗前评分	-0.74	0.464	Bonferroni 法	1.000
研究组	24 h 评分	对照组	24 h 评分	-2.85	0.008	Bonferroni 法	0.115
研究组	7 d 评分	对照组	7 d 评分	-3.35	0.002	Bonferroni 法	0.031

表3 研究组治疗前后 NIHSS 评分结果比较 n=15

NIHSS 评分	均值	配对 t 值	P 值
治疗前	5.47±1.78	7.64	<0.000 1
治疗后	4.00±1.61		

表4 两组 90 d mRS 评分结果比较 n(%)

分组	评分≤2	评分>2	P 值
对照组(n=19)	9(47.37)	10(52.63)	0.030
研究组(n=15)	13(86.67)	2(13.33)	

采用 Fisher 确切概率法

3 讨论

文献报道 AIS 发病时间超过 4.5 h,或有溶栓药物应用禁忌,不推荐静脉溶栓治疗;发病时间仍在血管内治疗时间窗(4.5~6 h)内,推荐血管内治疗,但仅限于考虑是 LVO 患者^[12]。因此,如何快速有效地评估 LVO 十分重要。目前国内外最新指南推荐在血管内治疗前作无创血管影像(CTA、MRA)评估有无 LVO。但并非所有医疗中心均具备急性 CTA 或 MRA 筛查 LVO 的条件,也并非所有患者均为心源性栓子所致 LVO,部分患者可能是大动脉粥样硬化(LAA)型或穿支动脉疾病(PAD)型脑梗死,前者通常伴有管腔狭窄,但尚未完全闭塞。在不具备急性 CTA 或 MRA 条件下,指南推荐可直接行急性脑血管造影^[2]。若造影发现 LVO,可随即行机械取栓为主的血管内治疗;若造影未见 LVO,或仅见大动脉狭窄或穿支显影减少(考虑为 LAA 或 PAD 型脑梗死),则不适合机械取栓,且有部分患者因超出时间窗或有溶栓禁忌,也不适合动脉溶栓。以往遇到此类情况的处理办法是造影后返回病房予口服抗血小板、活血化瘀、改善脑代谢及他汀类等药物进行保守治疗,但疗效一般。

替罗非班是高特异性非肽类可逆性抗血小板聚集药物,可竞争性抑制纤维蛋白原和血小板糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体结合,抗血小板交联和聚集作用较强,能有效抑制血栓形成。首先,其作用在血小板聚集的最后环节,理论上是最快速、最直接、最完全的抗血小板药物^[11],故所需剂量低;其次,其分子量小、半衰期短(2 h),对血小板功能影响小,停药后血小板功能可快速恢复正常^[12],因此不良反应少。不仅如此,替罗非班还能通过强效抗血小板作用抑制血小板激活过程中微血栓脱落和微栓塞发生。Seitz 等^[9]认为替罗非班可使聚集的血小板解聚,使血栓发生内源性溶栓过程。Cloft 等^[10]分析替罗非班具有溶栓作用,其原理:①阻止血小板聚集,抑制凝血酶产生;②阻止血小板释放血栓溶解抑制因子;③使聚集的血小板解聚,血栓发生裂解;④减小血小板介导的血凝块收缩,降低凝胶弹性系数。既往研究表明,AIS 患者阿替普酶静脉溶栓后给予替罗非班不增加脑出血发生率和病死率,与单用阿替普酶溶栓治疗比较,应用替罗非班患者血管再闭塞比例更低,出院时 NIHSS 评分和 mRS 评分更低^[13]。《AIS 血管内治疗术后监护与管理中国专家共识》建议,为减少再闭塞风险,术中至术后可静脉推注替罗非班^[14]。

近年随着介入技术发展,经动脉局部灌注药物对某些疾病进行治疗日益受到重视。这种方法可将药物直接送达病变部位,具有用药少、作用强、精度高、不良反应小等优点。在该背景下,经动脉灌注替罗非班越来越多地应用于神经血管介入手术。对于那些急性脑血管造影未见 LVO 的 AIS 患者,或超出血管内治疗时间窗的有 LVO 的 AIS 患者,或在经动脉阿替普酶溶栓禁忌情况下,均可考虑经动脉灌注替罗非班治疗。研究表明,动脉内低剂量替罗非班治疗效果与静脉内较高剂量替罗非班相似,但能一定程度上降低出血并发症风险^[4]。动脉内灌注替罗非班对颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓形成是一种安全有效的方法^[5]。急性脑梗死机械取栓术中及术后,动脉内灌注替罗非班并未增加出血风险,且远期功能独立的可能性增加^[6-7]。对于原发性闭塞性脑血管事件及动脉溶栓联合支架植入后急性血栓形成患者,可考虑超选择动脉给予替罗非班,有助于在病变区保持溶栓药高浓度,提高闭塞血管再通率,缓解症状,降低致死率和致残率^[8]。本研究在急性脑血管造影后,选择那些不适合静脉溶栓及血管内治疗的 AIS 患者经动脉灌注替罗非班后继续经静脉注射替罗非班治疗,结果显示研究组患者治疗后 24 h NIHSS 评分及治疗后 7 d NIHSS 评分均显著低于治疗前($P<0.05$),治疗前后 NIHSS 评分下降幅度均优于对照组,治疗后 3 个月 mRS 评分好于对照组($P<0.05$);两组患者均无脑出血发生,无其它药物不良反应。为此分析认为,脑血管造影明确无需机械取栓等治疗后随即给予替罗非班灌注,可在最短时间内对血栓进行治疗,与直接经静脉应用替罗非班或口服抗血小板药物相比,缩短了发病至治疗时间,可挽救更多脑组织,获得更优的预后。

本研究中研究组有 1 例出现腹股沟穿刺点皮下瘀血,考虑替罗非班应用有关。这提醒对急性脑血管造影和血管内治疗患者,若术中或术后要用替罗非班,动脉穿刺点应适当延长压迫时间,部分患者甚至可使用血管封合器。

综上,动静脉联合灌注替罗非班是治疗急性脑血管造影排除 LVO 的 AIS 患者的安全有效方法。

[参考文献]

- [1] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49:

- E46-E110.
- [2] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. AIS 血管内治疗中国指南 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13: 706-729.
- [3] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of Tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial[J]. Stroke, 2011, 42: 2388-2392.
- [4] Baik SK, Oh SJ, Park KP, et al. Intra-arterial tirofiban infusion for partial recanalization with stagnant flow in hyperacute cerebral ischemic stroke[J]. Interv Neuroradiol, 2011, 17: 442-451.
- [5] 田红岸, 赵卫, 易根发. 动脉灌注替罗非班在处理颅内动脉瘤栓塞术中急性血栓栓塞的研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 718-721.
- [6] Zhao W, Che R, Shang S, et al. Low-dose tirofiban improves functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy[J]. Stroke, 2017, 48: 3289-3294.
- [7] Zhao H, Zhang J, Gu D, et al. Tirofiban facilitates the reperfusion process during endovascular thrombectomy in ICAS[J]. Exp Ther Med, 2017, 14: 3314-3318.
- [8] Rohde S, Haehnel S, Herweh C, et al. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke preliminary results with the revive device[J]. Stroke, 2011, 42: 2954-2956.
- [9] Seitz RJ, Meisel S, Moll M, et al. The effect of combined thrombolysis with rt-PA and tirofiban on ischemic brain lesions[J]. Neurology, 2004, 62: 2110-2112.
- [10] Cloft HJ, Samuels OB, Tong FC, et al. Use of abciximab for mediation of thromboembolic complications of endovascular therapy[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22: 1764-1767.
- [11] De Vita M, Coluccia V, Burzotta F, et al. Intracoronary use of GP IIb/IIIa inhibitors in percutaneous coronary interventions[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10: 448-453.
- [12] 李珂, 张继中, 张钦昌. 国产替罗非班在急性进展性脑梗死治疗中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 117-118.
- [13] Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients[J]. Stroke, 2016, 47: 2649-2651.
- [14] 中国卒中学会重症脑血管病分会专家撰写组. AIS 血管内治疗后监护与管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97: 162-172.
- (收稿日期:2018-09-30)
(本文编辑:边 倩)

·消 息·

郑重声明

近期我社频繁接到举报电话,有虚假网站、不良机构及个人,假借《介入医学杂志》(中文版)名义收取版面费、合作费等,欺诈广大作者及读者,并且侵害了同济大学出版社的利益。同济大学出版社保留追诉权利。特此声明:

1. 我社没有《介入医学杂志》(中文版)一刊,且国内也无该刊。
2. 我社拥有《介入医学杂志》(英文版)(Journal of Interventional Medicine)期刊,刊号:ISSN 2096-3602, CN31-2138/R。
3. 《介入医学杂志》(英文版)从不收取任何形式的编辑费、代理费、版面费和刊载费。
4. 《介入医学杂志》(英文版)唯一投稿网址:www.keaipublishing.com/JIM, E-mail:j_intervent_med@163.com。希望广大作者及读者明晰,切勿理睬,以免上当受骗。

同济大学出版社
2019 年 12 月 4 日