

# 替罗非班动静脉联合序贯治疗大脑中动脉支架内急性血栓形成效果观察

苏旭东, 姚冬静, 刘增品, 周存河, 刘桂元, 于江华

**【摘要】目的** 探讨动静脉联合序贯应用替罗非班治疗大脑中动脉支架内急性血栓形成的效果。**方法** 对 11 例大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形成但未造成血管闭塞患者经动静脉联合序贯应用替罗非班治疗, 观察患者血栓形成部位前向血流变化, 是否出现治疗后新发梗死灶和新发临床症状。**结果** 11 例患者治疗后前向血流均有所恢复。5 例恢复正常前向血流患者中有 2 例出现新发神经系统症状并伴有支架相关区域新发梗死灶, 6 例未能恢复正常血流患者中有 5 例出现新发神经系统症状并伴有支架相关区域新发梗死灶。**结论** 替罗非班动静脉联合序贯应用可有效治疗大脑中动脉支架内急性血栓形成。

**【关键词】** 替罗非班; 大脑中动脉支架; 急性血栓形成; 溶栓

中图分类号: R743.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2021)-01-0005-04

**Sequential arterial-venous therapy by using tirofiban hydrochloride for acute thrombosis within the middle cerebral artery stent: observation of its curative effect** SU Xudong, YAO Dongjing, LIU Zengpin, ZHOU Cunhe, LIU Guiyuan, YU Jianghua. Department of Neurology, Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Provincial Key Laboratory of Neurology, Shijiazhuang, Hebei Province 050000, China

Corresponding author: YU Jianghua, E-mail: yujianghaiua321@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the curative effect of sequential arterial-venous therapy by using tirofiban hydrochloride in treating acute thrombosis within the middle cerebral artery stent. **Methods** Sequential arterial-venous therapy by using tirofiban hydrochloride was carried out in 11 patients with acute thrombosis within the middle cerebral artery stent but with no vascular occlusion, which occurred during the performance of stent dilatation angioplasty of middle cerebral artery. The changes in forward blood flow at the site of the thrombosis, the postoperative newly-developed cerebral infarction focus and the new clinical symptoms were recorded. **Results** The postoperative forward blood flow at the site of the thrombosis was improved to some extent in all the 11 patients. Of the 5 patients in whom the forward blood flow restored to normal, 2 developed new neurological symptoms associated with newly-developed cerebral infarction foci in stent-related region, while in the 6 patients in whom the forward blood flow did not regain normal status, 5 developed new neurological symptoms associated with newly-developed cerebral infarction foci in stent-related region. **Conclusion** Sequential arterial-venous therapy by using tirofiban hydrochloride can effectively treat acute thrombosis within the middle cerebral artery stent. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 5-8)

**【Key words】** tirofiban hydrochloride; middle cerebral artery stent; acute thrombosis; thrombolysis

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.002

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20160553)

作者单位: 050000 石家庄 河北医科大学第二医院神经内科、河北省神经病学重点实验室(苏旭东、刘增品、周存河、于江华); 河北省人民医院(姚冬静); 衡水市阜城县人民医院(刘桂元)

通信作者: 于江华 E-mail: yujianghaiua321@163.com

随着神经介入技术发展,支架植入术已成为大脑中动脉狭窄病变不可或缺的治疗手段<sup>[1-2]</sup>。但有文献报道大脑中动脉也是血管内治疗手术并发症发生率较高的部位<sup>[3]</sup>。支架内急性血栓形成是一种少见但进展迅速、致死致残率很高的严重并发症<sup>[4-5]</sup>。河北医科大学第二医院总结分析 6 年余采用替罗非班治疗大脑中动脉支架内急性血栓形成患者的效果,现将结果报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 患者资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 5 月收治的 11 例大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形

成但未造成血管闭塞患者临床资料。其中男 7 例,女 4 例,年龄 37~76 岁。纳入标准:①接受大脑中动脉水平段支架植入治疗;②术中支架内急性血栓形成;③经动脉途径血栓局部应用替罗非班治疗。排除标准:①同时应用尿激酶或阿替普酶溶栓;②既往有颅内出血性疾病史;③有消化道出血等其他脏器出血性疾病;④脑血管狭窄病变内或远端有动脉瘤;⑤伴有严重的心脏、肝脏、肾脏功能不全。患者临床表现、支架类型和型号、支架处前向血流变化情况临床资料见表 1。

### 1.2 治疗方法

所有患者均在全身麻醉下接受大脑中动脉支架扩张成形术,并接受血栓局部盐酸替罗非班治

表 1 11 例患者临床资料

患者	年龄/性别	临床表现	术前 NIHSS 评分	狭窄 率/%	狭窄 长度 /mm	参考血 管直径 /mm	伴发 夹层	支架及 型号/mm	支架植 入前前 向血流	支架植 入后前 向血流	血栓形 成后前 向血流	替罗非 班后前 向血流	出院时 NIHSS 评分
1	63/女	右肢无力伴失语	5	95	8	2.5	否	Wingspan2.5×9.0	1	2b	2a	2b	5
2	72/男	左肢无力	3	90	4	2.5	否	Apollo2.5×8.0	2a	3	1	2b	5
3	63/女	言语不清 2 d	1	80	5	3.0	否	Wingspan3.0×15.0	2b	3	2a	3	6
4	37/男	右偏身麻木	1	90	9	3.0	否	Enterprise4.5×22.0	2a	2b	1	2b	3
5	64/男	言语不利	2	90	6	2.5	否	Apollo2.5×8.0	2a	3	2a	2b	6
6	59/男	左上肢无力伴麻木	1	85	6	3.0	否	Apollo3.0×8.0	2a	3	3	3	1
7	76/女	左肢体无力伴口角歪斜	4	90	5	2.5	否	Apollo2.5×8.0	2a	3	2a	3	4
8	70/男	言语不利伴右上肢无力	3	85	9	3.0	否	Enterprise4.5×22.0	2a	3	2a	2b	5
9	68/男	发作性左肢体麻木无力	0	90	9	2.5	否	Wingspan2.5×9.0	2a	3	3	3	0
10	51/男	右上肢无力伴口角歪斜	2	90	7	2.5	否	Wingspan2.5×9.0	1	3	1	2b	5
11	55/女	发作性言语不利	0	90	6	2.5	否	Apollo2.5×8.0	2a	3	1	3	3

$P=0.01^*$

前向血流评估采用溶栓治疗脑梗死(TICI)血流分级<sup>[5]</sup>; \*替罗非班应用前后前向血流比较,差异有显著统计学意义

疗:经动脉途径,微导管置于血栓形成部位,经微导管快速注入盐酸替罗非班(100 mL:5 mg,远大医药中国公司)2~3 mL,以达到局部药物浓度;1 mL/min 速率动脉内局部缓慢注入替罗非班,同时间断造影观察前向血流变化情况,待前向血流稳定停止应用(替罗非班局部最大用量不超过 15 mL)。术后替罗非班 3~5 mL/h 持续静脉内泵入维持 48 h,监测血小板计数(术后即刻开始每 24 小时 1 次,共 3 次)和血小板聚集率(术后即刻开始每 12 小时 1 次,共 5 次)。

### 1.3 观察指标

观察患者血栓形成部位前向血流变化,是否出现治疗后新发脑梗死灶和新发临床症状。

## 2 结果

11 例患者均为大脑中动脉水平段狭窄(长度为 4~9 mm),参考血管直径 2.5~3.0 mm,均未伴发夹层。支架(Apollo 球囊扩张式支架、Wingspan 自膨式

支架、Enterprise 自膨式支架)均成功植入狭窄病变且张开良好。术中有 1 例患者出现局部夹层形成(图 1)。急性血栓形成均于支架植入后出现并及时发现,未造成血管闭塞,第一时间给予局部盐酸替罗非班动静脉联合序贯治疗,支架处前向血流有不同程度改善,治疗前后前向血流程度比较(两相关样本秩和检验),差异有显著统计学意义( $P=0.01$ )(表 1)。结果显示,5 例患者恢复正常前向血流,但其中 2 例术后仍出现支架相关区域新发脑梗死灶,伴有相应神经系统新发症状;6 例患者未能恢复正常前向血流,其中 5 例术后出现新发神经系统症状,伴有支架相关区域新发脑梗死灶。

## 3 讨论

替罗非班在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)及颅内动脉瘤介入栓塞手术中的应用较多,许多研究表明可有效降低血栓风险,减少手术相关并发症<sup>[6-8]</sup>。



患者女, 63 岁: ①术前 DSA 造影显示左大脑中动脉狭窄; ②大脑中动脉支架植入后狭窄解除, 支架远心端出现动脉夹层伴血栓形成; ③急性血栓形成影响前向血流(TICI 血流分级 2a 级); ④应用替罗非班治疗后, 前向血流恢复过程中; ⑤大脑中动脉血栓溶解, 恢复正常前向血流

图 1 大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形成经替罗非班治疗后前向血流恢复过程

但是替罗非班应用于大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形成的报道很少, 且大多同时应用阿替普酶等溶栓药物, 难以客观评价替罗非班单独作用。本研究从 6 年相关病例中筛选出 11 例, 以求客观评价替罗非班在大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形成治疗中的应用价值。

替罗非班是一种可逆性血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 各种途径所致血小板活化过程均需通过糖蛋白 II b/III a 受体这一最终途径。替罗非班阻止纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 结合, 因此阻断血小板交联和血小板聚集。相关研究表明替罗非班对糖蛋白 II b/III a 受体具有高亲和力, 可竞争性结合超过 80% 受体, 因此其抑制血小板聚集的作用强于传统抗血小板聚集药物<sup>[9-10]</sup>。支架内急性血栓形成是颅内介入支架手术少见但灾难性并发症, 致残率很高。多个 PCI 研究报道显示, 支架内急性血栓成分主要是聚集的血小板(白色血栓), 抗血小板聚集药可降低其发生概率; 对于已形成的支架内急性血栓, 肝素等术中常用抗凝剂无法溶解和抑制血小板凝聚<sup>[11]</sup>。理论上, 替罗非班可通过抑制新的血小板凝集起到预防新的血栓形成或延缓血栓生长的作用。支架内急性血栓形成其实是一快速“瀑布式”血栓生长过程, 替罗非班可有效阻止这一进程的恶性循环, 同时在内源性纤溶系统作用下, 刚形成的松散血栓得以快速溶解, 进而恢复前向血流<sup>[11]</sup>。本研究结果显示支架内急性血栓形成患者接受替罗非班治疗, 可阻止血栓生长, 部分或完全恢复前向血流。一项含 23 个临床研究 516 例患者的 meta 分析显示, 颅内动脉瘤栓塞术中并发急性血栓形成患者接受糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂可有效增加血管再通率, 降低死亡率, 且较之其他纤维蛋白溶解药物更具优势<sup>[12]</sup>。

本研究中有 7 例患者术中造影虽显示前向血流得以改善, 但术后出现与支架内急性血栓形成相关的新发症状性脑梗死。其中 1 例为基底节区腔隙性梗死, 按照 ORG10172 急性脑卒中治疗试验研究 (TOAST) 分型属大动脉粥样硬化穿支闭塞型; 6 例在基底节区及大脑中动脉供血区远端均有小面积梗死灶, 按照 TOAST 分型属大动脉粥样硬化穿支闭塞型加动脉-动脉栓塞混合型。分析可能的原因: ①支架内急性血栓形成过程中除有支架内血栓生长, 还可能伴有周围穿支动脉内血栓生长, 而闭塞的穿支动脉内替罗非班药物浓度不足可能造成穿支动脉无法再通, 从而引起基底节腔隙性梗死; ②支架内急性血栓形成的血栓在溶解过程中裂解, 从而逃逸至动脉远端或大脑中动脉穿支内, 而这些细小动脉急性闭塞后局部药物浓度较低, 无法实现再通, 从而引起散在梗死。Arkuszewski 等<sup>[13]</sup>报道 1 例大脑中动脉支架扩张成形术后急性血栓形成患者, 经动脉途径应用阿替普酶并口服氯吡格雷后患者支架内前向血流恢复, 但术后有新发梗死灶。杜志华等<sup>[14]</sup>也报道 2 例大脑中动脉支架扩张成形术中急性血栓形成患者应用替罗非班治疗后前向血流得以恢复, 但术后存在新发梗死灶。虽然部分患者术后有症状性新发脑梗死, 但相对于支架内急性血栓形成后大脑中动脉供血区大面积缺血状况, 这些患者还是获益的。

本组患者支架内急性血栓形成后经积极处理, 前向血流均有所改善。动静脉序贯应用替罗非班的有效率较高。但本研究为分析替罗非班疗效, 剔除了同时应用尿激酶和阿替普酶患者, 结果可能存在偏倚。对于血栓负荷较重、引起血管闭塞患者往往需要结合应用溶栓药物, 对于一些应用替罗非班后未能阻止血栓进展患者也需要结合应用溶栓药物

治疗。本研究仅初步论证替罗非班治疗大脑中动脉支架内急性血栓形成的有效性。下一步需设计更大样本的对照研究,进一步论证替罗非班在颅内支架内急性血栓形成并发症处理中的作用。对于支架内急性血栓形成这一发生率很低的术中并发症,单中心研究很难满足设计要求,期待多中心合作研究进一步加以论证。

#### [参 考 文 献]

- [1] 苏旭东,刘增品,周存河,等. 临床随访观察支架治疗青年卒中合并大脑中动脉狭窄[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16: 451-454.
- [2] 高红华,高连波. 支架成形术及药物治疗症状性大脑中动脉狭窄的随机对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22:89-92.
- [3] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. N Engl J Med, 2011, 355: 993-1003.
- [4] 苏旭东,刘增品,周存河,等. 球囊扩张式支架治疗大脑中动脉狭窄 67 例临床随访研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39: 456-459.
- [5] 姜卫剑. 缺血性脑血管病血管内治疗手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:153-153.
- [6] 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.
- [7] Amabile N, Cayla G, Motreff P, et al. Antiplatelet drug regimen in patients with stent thrombosis- insights from the PESTO French optical coherence tomography registry[J]. Circ J, 2017, 81: 1469-1476.
- [8] Singh K, Rashid M, So DY, et al. Incidence, predictors, and clinical outcomes of early stent thrombosis in acute myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary angioplasty[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 91:842-848.
- [9] 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.
- [10] 黄 石,周 峰,张颖冬. 替罗非班在急性缺血性卒中中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15:601-606.
- [11] Junghans U, Seitz RJ, Aulich A, et al. Bleeding risk of tirofiban, a nonpeptide GP II b/III a platelet receptor antagonist in progressive stroke: an open pilot study[J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12: 308-312.
- [12] 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 Am J Neuroradiol, 2015, 36: 121-125.
- [13] Arkuszewski M, Targosz - Gajniak M, Swiat M, et al. Acute intracranial in-stent thrombosis after angioplasty of middle cerebral artery symptomatic stenosis: a case report[J]. Neurologist, 2012, 18: 290-295.
- [14] 杜志华,王 君,莽 靖,等. 大脑中动脉支架内急性血栓形成应用替罗非班治疗后再狭窄 2 例[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13: 872-876.

(收稿日期:2019-12-18)

(本文编辑:边 伟)