

替罗非班用于治疗颅内动脉瘤栓塞期间的血栓栓塞的临床疗效观察

刘明,李永奇,李凯,刘志强

(皖北煤电集团总医院神经外科,安徽宿州 233004)

摘要: 旨在评价替罗非班用于治疗颅内动脉瘤血栓栓塞的临床疗效和安全性。选取 289 例经颅内动脉瘤采用微弹簧圈栓塞治疗后发生血栓栓塞 76 个患者,其中 48 个进行替罗非班治疗和 28 个阿司匹林治疗。结果显示,与阿司匹林治疗患者比较,用药治疗 1 天、3 个月、6 个月,替罗非班用药患者血栓栓塞完全或部分溶解率显著增高,分别为(10.71% vs 66.67%),(21.43% vs 83.33%),(55.56% vs 95.83%)。结果表明,替罗非班能有效地解决血栓栓塞症,并且具有较高的安全性和再通率。

关键词: 替罗非班; 动脉瘤; 血栓栓塞; 安全性; 再通

中图分类号:R743.35 文献标识码:A

Clinical efficacy and safety of tirofiban in the treatment of thromboembolism during intracranial aneurysm embolization

LIU Ming, LI Yongqi, LI Kai, LIU Zhiqiang

(Department of Neurosurgery, General Hospital of Weibei Coal and Electricity Group, Suzhou 233004, Anhui, China)

Abstract: To evaluate the clinical efficacy and safety of tirofiban in the treatment of thromboembolism, 76 cases of thromboembolism found in 289 cases of intracranial aneurysms whom were treated with microcoil embolization were treated with tirofiban(48 cases) and aspirin (28 cases). Results show, compared to the aspirin treatment group, the rate of thromboembolism completely or partially dissolved in the tirofiban treatment group at the day 1, 3 months, 6 months follow-up were significant increased (10.71% vs 66.67%),(21.43% vs 83.33%),(55.56% vs 95.83%), respectively. These results indicate that tirofiban can effectively resolve thromboembolism, and has a high safety and recanalization rate.

Key words: tirofiban; aneurysm; thromboembolism; safety; recanalization

糖蛋白 IIb/IIIa 受体在生理止血和病理血栓形成中起关键作用^[1]。糖蛋白 IIb/IIIa 受体是几种药物的靶标,包括阿昔单抗,依替巴肽和替罗非班^[2-3]。支架辅助弹簧圈栓塞技术越来越多地应用于颅内宽颈、复杂动脉瘤的治疗中,为预防支架内血栓形成及继发的缺血事件发生,不同抗血小板治疗方案被应用于临床中。然而,文献报道抗血小板治疗(阿司匹林与氯吡格雷)后血小板高反应患者中有 7%~40% 的发生血栓栓塞事件^[4]。替罗非班因其给药后起效速度快、撤药后恢复快等优点,被广泛地应用于神经介入术中^[5]。但是,替罗非班是否会增加颅内出血风险、其安全性和再通率如何?

这是一直争论的焦点^[6-7]。因此,本次研究旨在评价替罗非班用于治疗血栓栓塞的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 3 月至 2018 年 12 月,本院 289 例动脉瘤采用弹簧圈栓塞治疗患者,通过血管造影证实出现 76 例血栓栓塞,其中,动脉内使用替罗非班治疗血栓栓塞 48 例,其中男性 31 人,女性 17 人;平均年龄为(59.23±3.21)岁;其余 28 例采用口服阿司匹林治疗,其中,男性 18 人,女性 10 人,平均年龄为(57.21±3.77)岁;两组一般资料差异无统计学意义

($P>0.05$)。需要溶栓的血栓栓塞定义为:血栓或顺行血流受到血栓产生的干扰,并通过血管造影术判定。血栓的位置可分为近端血栓和远端血栓。血管再通程度采用 Mori 分级,血管造影再通被归类为完全再通,部分再通,或溶栓后流量不变。脑 CT 通常在几小时后进行评估脑梗塞或出血程度。常规血管造影术进行评估术后 3 天内血栓消退的程度。蛛网膜下腔出血患者的临床严重程度使用 Hunt 和 Hess 量表进行分类出院时的临床结果用 Modified 评估成果量表评估^[8-9]。

1.2 治疗方法

为了最大限度地减少栓塞引起的血栓栓塞性损伤,通过股动脉穿刺后立即静脉内注射 3000 IU 肝素来抗凝。在该注射之后每小时间歇性推注 1000 IU 肝素,以将活化的凝血时间保持在基线水平的约两倍。在手术前至少 7 天,未患有脑动脉瘤的患者服用阿司匹林(100 mg)和氯吡格雷(75 mg);脑动脉瘤破裂的患者,手术后立即通过鼻胃管给予 300 mg 阿司匹林和氯吡格雷。

替罗非班治疗组患者,脑动脉瘤栓塞期间血栓栓塞的治疗策略包括动脉内替罗非班输注,在手术过程中无需辅助纤维蛋白溶解或抗血小板药物治疗。间歇性手动注射替罗非班(维持剂量:100~1000 $\mu\text{g}/\text{天}$,每次 50 μg)。一旦动脉血流恢复或达到剂量上限(1000 μg)时停止输注。对于阿司匹林治疗组的患者,术后口服阿司匹林(100~300 mg/天),持续至动脉血流恢复。

1.3 统计分析

使用 SPSS 19.0 软件进行数据统计和处理,计量资料均以平均值 \pm 标准偏差表示;完全或部分溶栓个数等计数资料采用频数表示。率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有显著统计学意义。

2 结 果

2.1 48 例脑动脉瘤和血栓栓塞患者动脉瘤分布

48 例患者,HH 等级中包含 0 级 19 人,1 级 12 人,2 级 8 人,3 级 6 人,4 级 3 人;动脉瘤破裂患者 32 例,16 例未破裂;动脉瘤位置包括 21 例前大脑动脉(前交通动脉 6 例;大脑近端动脉 2 例;远端前方脑动脉 13 例),颈内动脉分叉 5 例,脉络膜前动脉 7 例,副颈动脉 3 例,基底分叉 12 例;动脉瘤平均体积 $21.36\pm 6.85 \text{ mm}^3$;替罗非班用量在 100~200 μg 之间。(详见表 1)。

表 1 替罗非班组的解剖学和临床数据的总结

临床资料	
性别(男/女)	31/17
年龄(岁)	59.23 \pm 3.21
HH 等级	0 级 19;1 级 12;2 级 8;3 级 6;4 级 3
破裂与否	32(未破裂)/16(破裂)
动脉瘤位置	21 例前大脑动脉;颈内动脉分叉 5 例;脉络膜前动脉 7 例;副颈动脉 3 例;基底分叉 12 例
体积(mm^3)	21.36 \pm 6.85
替罗非班剂量(μg)	100~200
评估	
终末血管造影术	无变化(38);部分消退(10)
随访血管造影术	部分消退(10);完全消退(36)

2.2 替罗非班临床疗效

48 例患者在采用替罗非班治疗当天,血栓栓塞完全($n=14$)或部分($n=18$)溶解,共 32 例(66.67%)。治疗后随访 3 个月血栓栓塞完全 18 例或部分溶解 22 例,共 40 例(83.33%),6 个月随访,血栓栓塞完全 19 例或部分溶解 27 例,共 46 例(95.83%)。阿司匹林治疗的 28 例患者对照相比,经卡方检验分析,差异有统计学意义($P<0.01$), (详见表 2)。治疗和随访过程未发生与手术相关的脑出血事件,其中,两例典型病例见图 1,图 2。

表 2 使用替罗非班和未经替罗非班治疗溶栓比较

	(例,%)			
	替罗非班 治疗组溶栓	阿司匹林 治疗组溶栓	χ^2	P
用药当天	32(66.67)	3(10.71)	22.284	<0.01
3 个月	40(83.33)	6(21.43)	34.587	<0.01
6 个月	46(95.83)	10(55.56)	45.124	<0.01

3 讨 论

在颅内动脉瘤介入栓塞手术中,血栓栓塞是一种常见的并发症,然而因为血栓栓塞会破坏血流并可能导致内膜损伤^[10],因此,血栓栓塞的预防和治疗是与脑动脉瘤介入栓塞手术使用相关的重要问题。常见治疗栓塞血栓的有多种药物,如纤维蛋白溶解药物,替罗非班等,且已经被临床用于静脉内或动脉内治疗脑动脉瘤因介入栓塞手术引起的血栓栓塞;血栓栓塞一般的共识是纤维蛋白溶解剂不应该被用于溶栓,因为具有显著的脑出血风险^[11]。然而,替罗非班作为一种相对短效且可逆的糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂,现已频繁地被用来治疗脑动脉瘤介入栓塞手术中的血栓栓塞^[12]。本次研究对替



图 1 典型病例一——名 44 岁的男性脑血管造影

A: 栓塞血管造影显示再通左侧 paraclinoid 动脉瘤; B: Postembolization 血管造影显示良好闭塞的动脉瘤, 左侧大脑前动脉段阻滞血流; C: 最终血管造影显示在超选择性动脉内输注替罗非班(0.2 mg)后完全再通闭塞分支。

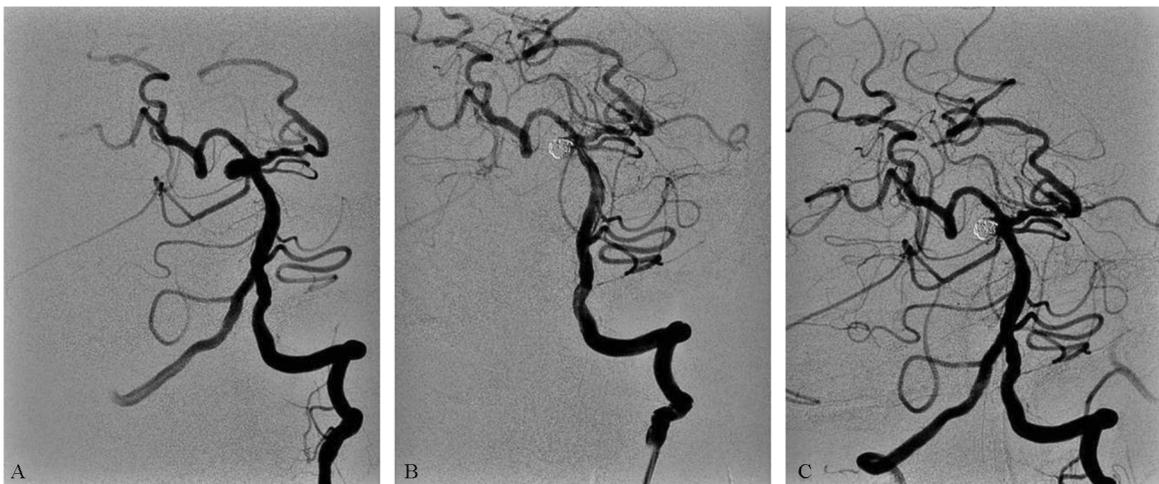


图 2 典型病例二——一名 46 岁的女性脑血管造影

A: 栓塞血管造影显示右侧小脑上动脉起源处的囊状动脉瘤; B: Postembolization 血管造影显示良好闭塞的动脉瘤; C: 最终血管造影显示超选择性动脉内输注替罗非班(0.2mg)后闭塞的右小脑上动脉完全再通。

替罗非班提供了有关治疗脑动脉瘤栓塞期间发生的血栓栓塞的有价值信息。

替罗非班用于治疗脑动脉瘤栓塞期间血栓栓塞的剂量和给药方法完全基于药物用于脑动脉瘤的标准应用^[13]。因为动脉内通路最接近血栓, 采取动脉给药, 且有效的预期药物的总剂量较小, 因此可以减少诸如脑出血的剂量依赖性并发症^[14]。研究报道指出, 替罗非班的平均剂量为 470 μ g, 对于 70kg 患者, 推荐的替罗非班负荷(负荷剂量: 0.4 μ g/kg/min, 30 分钟)的约 56%。6 名患者接受了推荐的负荷剂量替罗非班的 50% 的剂量进行治疗。根据常用的替罗非班剂量, 本研究中, 替罗非班剂量可能相对低于其他文献所报的剂量。因此, 对于更高剂量的替罗非班的安全性和有效性如何, 本次研

究并未涉及。

本次研究发现, 替罗非班治疗后, 在破裂的脑动脉瘤中均未显示脑出血。与常用剂量相比, 可能与本次使用相对较低剂量替罗非班有关。替罗非班治疗组的当天再通率(66.67%), 6 个月随访再通率为 95.83%, 无脑出血。与急性冠状动脉综合征的治疗不同, 在治疗脑动脉瘤栓塞期间血栓栓塞的疗效和安全性中, 替罗非班的疗效和安全性均比较可靠。因此, 具有短血浆半衰期并且是糖蛋白 IIb/IIIa 的竞争性抑制剂的替罗非班在临床上适合治疗脑动脉瘤的栓塞期间的血栓栓塞^[15]。

总之, 临床上替罗非班能有效的治疗脑动脉瘤引起的血栓栓塞, 安全性高, 没有诱导与手术相关的脑出血等危险。

参考文献:

- [1] 李盼, 乔建林, 徐开林. 血小板受体 GPVI 作为抗血栓靶点的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 264-9.
- [2] 郭静莹, 张福春. 冠心病抗血小板治疗的进展(4) 抗血小板药物在外周血管疾病中的应用[J]. 中国循环杂志, 2004, 19(4): 245-6.
- [3] JANG IK, LEWIS BE, MATTHAI WH, et al. Combination of a direct thrombin inhibitor, argatroban, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor is effective and safe in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. J American College of Cardiology, 2003, 41(6): 68-8.
- [4] 尚忠学. 盐酸替罗非班治疗急性冠状动脉综合症的临床效果评价[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(23): 97-8.
- [5] 杨波, 杨树森. 血栓抽吸与替罗非班在急诊冠状动脉介入慢血流/无复流中的作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(11): 1406-8.
- [6] 侯延伟. 血管内栓塞术治疗颅内动脉瘤临床治疗进展[J]. 淮海医药, 2016, 34(6): 762-3.
- [7] 刘晓月, 王玉芹, 郑雯, 等. 颅内动脉瘤介入治疗术后常见并发症的观察及护理[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(3): 230-2.
- [8] 卢洪流. 中英对照 GOS 评分[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(5): 537-7.
- [9] 刘飞蛟. Hunt-Hess III-IV 级颅内动脉瘤的超早期和早期手术治疗[J]. 淮海医药, 2017, 35(6): 678-80.
- [10] 肖锦容, 吴黄辉, 陈国忠. 手术中急性肺血栓栓塞的麻醉诊疗策略[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(8): 825-8.
- [11] 沈彦祥, 孙智睿, 苍春阳. 替罗非班注射剂对氯吡格雷抵抗性急性冠状动脉综合征患者介入治疗的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(3): 206-8.
- [12] 杜崇颖, 朱迪, 梁旭光. 替罗非班在支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤术中应用的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2018, 12(12): 123-7.
- [13] 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术中预防性应用研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(12): 1034-8.
- [14] 钱咏梅. 动静脉内瘘血栓形成危险因素与护理[J]. 中西医结合护理(中英文), 2017, 3(9): 191-4.
- [15] 张佑生. 冠脉内注射血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂对急性心肌梗死再灌注的影响[J]. 大连医科大学, 2011, 3(9): 19-24.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 526 页)

- [2] 梁兴龙, 郭庆争. 内镜下不同电切疗法治疗胃结肠息肉的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 112-3.
- [3] 薛建波, 陈娟, 仝建军, 等. 内镜下氩离子凝固术治疗胃息肉临床疗效观察及与多项因子水平相关性研究[J]. 河北医学, 2017, 23(1): 138-41.
- [4] 姚礼庆, 徐美东. 实用消化内镜手术学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2013: 297-8.
- [5] 李旭颖. 胃息肉合并肠息肉发生的相关因素及病理特点分析[M]. 上海: 第二军医大学, 2015: 13-21.
- [6] LIN D, SOETIKNO RM, MCQUAID K, et al. Risk factors for post-polypectomy bleeding in patients receiving anticoagulation or antiplatelet medications [J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(4): 1106-37.
- [7] 张少锋, 向治纬. 175 例结肠镜诊断和治疗结肠息肉的临床分析[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(2): 42-8.
- [8] MOUCHLI MA, OUK L, SCHEITEL MR, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(8): 905-16.
- [9] MLYNARSKY L, ZELBERSAGI S, MILLER E, et al. Endoscopic resection of large colorectal adenomas clinical experience of a tertiary referral centre[J]. Colorectal Dis, 2018, 20(5): 391-8.
- [10] YAMASHINA T, FUKUHARA M, MARUO T, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis [J]. Endoscopy International Open, 2017, 12(5): E587-94.
- [11] PARK SK, SEO JY, LEE MG, et al. Prospective analysis of delayed colorectal post polypectomy bleeding [J]. Surg Endosc, 2018, 32(7): 3282-9.
- [12] FERLITSCH M, MOSS A, HASSAN C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): european society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline [J]. Endoscopy, 2017, 49(3): 270-97.
- [13] 彭琴. 结肠息肉经内镜摘除术后并发出血的危险因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2017, 23(2): 62-5.
- [14] PENG Q. Analysis of the risk factors of bleeding after endoscopic resection of colorectal polyps [J]. China Journal of Endoscopy, 2017, 23(2): 62-5.
- [15] LEE HS, PARK JJ, KIM SU, et al. Incidence and risk factors of delayed postpolypectomy bleeding in patients with chronic liver disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(5): 618-24.

(本文编辑:秦旭平)