

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0905.005.html\(2022-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220223.0905.005.html(2022-02-23))

## 颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中替罗非班 不同给药方式的比较研究\*

冯丽<sup>1</sup>,熊海兵<sup>1△</sup>,陈志<sup>2</sup>,霍建宏<sup>1</sup>,唐政恒<sup>1</sup>,程强<sup>1</sup>

(1.重庆医科大学附属巴南医院神经外科 401320;2.陆军军医大学附属第一医院神经外科,重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 比较在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中动脉和静脉途径推注替罗非班的安全性和有效性。**方法** 回顾性纳入 2015 年 2 月至 2020 年 10 月巴南区人民医院行支架辅助栓塞治疗颅内动脉瘤的 62 例患者,根据术中替罗非班给药途径分为动脉组 38 例和静脉组 24 例。比较 2 组围术期缺血、出血并发症及 2 组患者的预后。**结果** 动脉组围术期出血并发症 3 例,静脉组 1 例,2 组出血并发症发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );动脉组围术期缺血并发症 4 例,静脉组 3 例,2 组缺血并发症发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );动脉组预后良好 21 例,死亡 4 例;静脉组预后良好 12 例,死亡 1 例,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中替罗非班 2 种给药途径均安全有效,动脉注射替罗非班也可作为 1 种安全有效的替代方案。

**[关键词]** 替罗非班;颅内动脉瘤;支架;动脉注射;静脉注射**[中图分类号]** R651.1+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)08-1340-04

### A comparative study of different administration modes of tirofiban in stent-assisted embolization of intracranial aneurysms\*

FENG Li<sup>1</sup>, XIONG Haibing<sup>1△</sup>, CHEN Zhi<sup>2</sup>, HUO Jianhong<sup>1</sup>, TANG Zhengheng<sup>1</sup>, CHENG Qiang<sup>1</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Banan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401320, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the safety and effectiveness of intra-arterial and intravenous tirofiban in stent-assisted embolization of intracranial aneurysms. **Methods** A total of 62 patients with intracranial aneurysm treated by stent-assisted embolization from February 2015 to May 2020 in Banan District People's hospital were retrospectively included. According to the way of infusion tirofiban during operation, they were divided into the arterial group (38 cases) and the venous group (24 cases). The perioperative ischemic complications, bleeding complications and prognosis were compared between the two groups. **Results** There were three cases of perioperative bleeding complications in the arterial group and one case in the venous group, with no statistical significant difference ( $P > 0.05$ ); Four case of perioperative ischemic complications in the arterial group and three cases in the venous group, with no statistical significant difference ( $P > 0.05$ ); 21 cases of patients had good prognosis and four cases died in the arterial group; 12 cases of patients had good prognosis and one case died in the venous group, with no statistical significant difference ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both infusion ways of tirofiban during stent-assisted embolization of intracranial aneurysms are safe and effective, and intra-arterial injection of tirofiban can also be used as a safe and effective alternative.

**[Key words]** tirofiban; intracranial aneurysms; stent; intra-arterial infusion; intravenous infusion

颅内动脉瘤治疗难度大, 优先推荐血管内介入栓塞治疗<sup>[1]</sup>。因为宽径及血管重建等原因, 大多数颅内动脉瘤均需要使用支架辅助栓塞术, 无论动脉瘤有无破裂<sup>[2]</sup>。为防止支架引起的缺血事件, 术中均需要抗

血小板治疗<sup>[3]</sup>。替罗非班起效快, 可在术中使用, 且可紧急溶栓, 目前已成为颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中的主流抗血小板药物<sup>[4-6]</sup>。目前大多数研究都是术中支架植入后再经静脉推注替罗非班<sup>[7-8]</sup>。在笔者实

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM261);重庆市临床重点专科建设项目[渝卫医发[2015]517号]。 作者简介:冯丽(1986—), 主治医师, 本科, 主要从事重症临床工作。 △ 通信作者, E-mail: xhb222xhb@163.com。

际工作中发现经动脉推注替罗非班更加直接快速,安全性好。本文收集近 5 年的相关临床病例,总结经验,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月至 2020 年 10 月在重庆市巴南区人民医院行颅内动脉瘤支架辅助栓塞术的 63 例患者,排除 1 例因术中动脉瘤破裂后未使用替罗非班的患者后共有 62 例患者。根据术中替罗非班给药途径分组,术中通过动脉导管给药的患者列入动脉组,静脉留置针给药的患者列入静脉组。动脉组 38 例,其中男 15 例,女 23 例,平均年龄(60.6±6.4)岁,年龄 60~80 岁 15 例,40~<60 岁 22 例,<40 岁 1 例;

Hunt-Hess 分级 I~III 级 32 例,IV~V 级 6 例;前循环动脉瘤 29 例,后循环动脉瘤 11 例;破裂动脉瘤 33 例,未破裂动脉瘤 5 例。静脉组 24 例,其中男 9 例,女 15 例,平均年龄(59.30±8.9)岁;60~80 岁 11 例,40~<60 岁 13 例,Hunt-Hess 分级 I~III 级 22 例,IV~V 级 2 例;前循环动脉瘤 21 例,后循环动脉瘤 3 例;破裂动脉瘤 24 例,无未破裂动脉瘤。纳入标准:(1)术前影像学检查证实存在颅内动脉瘤;(2)行颅内动脉瘤支架辅助栓塞术;(3)术中通过静脉或动脉途径注射替罗非班。排除标准:(1)严重基础疾病影响疗效者;(2)资料不完整者;(3)因各种原因未能完成手术者。2 组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 动脉组与静脉组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> )	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	Hunt-Hess 分级 (I~III/IV~V, <i>n</i> )	动脉瘤部位 (前/后循环, <i>n</i> )	破裂动脉瘤 ( <i>n</i> )
动脉组	38	15/23	60.6±6.4	32/6	29/11	33
静脉组	24	9/15	59.3±8.9	22/2	21/3	24
<i>P</i>		0.91	0.72	0.39	0.16	0.06

### 1.2 方法

所有患者入院后均由 2 名以上脑血管专业医生共同制订手术方案。未破裂动脉瘤患者术前 3~5 d 每天口服阿司匹林 100 mg 及氯吡格雷 75 mg;破裂动脉瘤术前止血、脱水及抗血管痉挛等治疗,不给予抗血小板准备。术中根据动脉瘤形态选取合适的支架植入方案。动脉组患者术中在植入支架时通过支架所在动脉中间导管缓慢推注替罗非班[山东新时代药业,国药准字 H20090227,规格为每支 12.5 mg],3~5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3~5 min 推注完毕。每隔 1 h 再用同样方法推注半量替罗非班。静脉组患者术中在植入支架时通过静脉留置针缓慢推注替罗非班 5~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3 min 内推注完毕,再以 0.07~0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率泵入。2 组患者术后均以 0.07~0.15  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率静脉泵入替罗非班,根据病情替罗非班持续泵入 6~24 h,再桥接替换阿司匹林和氯吡格雷抗血小板治疗。术后 24 h 内复查头颅 CT 或者 MRI。

### 1.3 相关标准

术中经造影证实动脉瘤破裂出血或者术后 24 h 内影像学检查提示出血增加定义为围术期出血并发症,其中因术中明确所见因操作各种材料导致动脉瘤或血管破裂出血定义为操作所致出血;术中经造影证实载瘤动脉及其分支血栓形成定义为术中血栓形成。术中血栓形成和术后 24 h 内影像学检查提示手术相关区域缺血病灶均定义为围术期缺血并发症;以国际格拉斯哥预后评分(GOS)标准评价预后,分为良好、

轻残、重残和死亡 4 个等级。收集 2 组患者一般资料、手术情况、用药情况、围术期并发症和预后等资料。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件分析数据,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确检验,等级资料采用秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 围术期出血并发症

2 组患者共有 62 例患者成功行颅内动脉瘤支架辅助栓塞术,围术期发生出血并发症 4 例(6.5%),其中动脉组 3 例,静脉组 1 例,2 组发生出血并发症发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。动脉组 2 例和静脉组 1 例因操作至术中动脉瘤破裂出血,动脉组 1 例是术后早期再出血,剔除操作所致后 2 组差异仍无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 动脉组与静脉组缺血并发症的比较[*n*(%)]

症状	动脉组( <i>n</i> =38)	静脉组( <i>n</i> =24)	<i>P</i>
缺血并发症	3(7.9)	1(4.2)	0.56
剔除操作所致出血	1(2.6)	0	0.42

### 2.2 围术期缺血并发症

2 组患者围术期出现缺血并发症 7 例(11.3%),动脉组 4 例,静脉组 3 例,2 组缺血并发症发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。其中动脉组 2 例和静脉组 2 例均是术中支架内血栓形成,及时发现后选择性动脉注射替罗非班溶栓均成功,但最终 2 组共有 2 例

术后早期出现症状性脑梗死;2 组术中血栓形成差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 动脉组与静脉组缺血并发症的比较[n(%)]

症状	动脉组(n=38)	静脉组(n=24)	P
缺血并发症	4(10.5)	3(12.5)	0.70
术中血栓形成	2(5.3)	2(8.3)	0.63

### 2.3 预后

动脉组预后良好 21 例,死亡 4 例;静脉组预后良好 12 例,死亡 1 例,预后良好率差异无统计学意义( $P=0.42$ ),见表 4。

表 4 动脉组与静脉组预后的比较[n(%)]

组别	良好	轻残	重残	死亡
动脉组	21(55.3)	11(28.9)	2(5.3)	4(10.5)
静脉组	12(50.0)	7(29.2)	4(16.7)	1(4.2)

## 3 讨论

随着神经介入的发展,颅内动脉瘤介入治疗的理念逐渐由栓塞动脉瘤向血流重建方向发展<sup>[9]</sup>。神经支架作为异物留置在血管内易形成血栓,需要抗血小板治疗。传统的抗血小板药物主要为阿司匹林和氯吡格雷<sup>[10]</sup>,但阿司匹林和氯吡格雷起效较慢,不能术中使用。只是单纯术前抗血小板药物会导致术中抗血小板不充分,有较高的缺血风险<sup>[11]</sup>。替罗非班主要拮抗非肽类血小板膜糖蛋白 II b/III a 介导的血小板聚集<sup>[12]</sup>,具有起效快,半衰期短及可逆转等特点,所以逐渐把替罗非班用在动脉瘤支架辅助栓塞术中及术后抗血小板治疗<sup>[7-8]</sup>。综合多项各种类型的研究发现,颅内动脉瘤栓塞术的出血并发症在 2%~8%,缺血并发症在 2.5%~14.0%<sup>[13-14]</sup>。重庆市巴南区人民医院神经外科在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术围术期应用替罗非班抗血小板,出血并发症发生率为 6.5%,缺血并发症发生率 11.3%。考虑该院大多数患者为破裂动脉瘤,所以患者出血并发症和缺血并发症并不高。应用替罗非班围术期抗血小板是安全有效的治疗措施。

但替罗非班围术期使用的途径和剂量目前尚无最优标准。目前国内外大多数医院术中采取静脉推注替罗非班<sup>[6,15]</sup>,但国外也有研究经动脉导管推注替罗非班取得较好的疗效<sup>[16]</sup>,理论上经动脉推注替罗非班可直接作用于动脉血内血小板膜糖蛋白 II b/III a,起到预防血栓和溶栓的作用。目前国内外替罗非班推荐剂量也各有不同。重庆市巴南区人民医院神经外科于 2015 年开始逐渐在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中使用替罗非班抗血小板,最开始采用静脉途径使用替罗非班,使用过程中总结经验发现动脉直接推注替罗非班更直接,起效更快,且用量更少,所以 2 种给药途径均有尝试。该院支架植入均采用半释放或后

释放技术,推注替罗非班的时机是支架植入后,那时无论支架是全释放还是半释放,手术出血的风险减少,而缺血风险增加。静脉给药的方案是在植入支架后即刻推注替罗非班,用药剂量根据贺晓武等<sup>[17]</sup>的研究选用 5~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3 min 内推注完毕,再以 0.07~0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率泵入<sup>[17]</sup>。动脉给药方案是植入支架后经支架所在动脉中间导管缓慢推注,因动脉推注起效更快,用药时机可适当推后,该院动脉推注患者最迟是支架植入后约 15 min 开始推注,剂量也可适当减少。结合国外研究和笔者经验替罗非班剂量选 3~5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,3~5 min 推注完毕<sup>[16]</sup>。2 组患者术后均以 0.07~0.15  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速率泵入替罗非班,2 组患者的围术期并发症和预后差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

所以颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中替罗非班 2 种给药途径均安全有效,动脉注射替罗非班也可作为 1 种安全有效的替代方案。静脉推药方案中替罗非班的药物浓度持续平稳,经动脉导管给药方案可让替罗非班直接快速作用于支架,目前研究并不能提出更优化的方案,建议根据术中情况权衡选择。具体用药剂量需参考支架的金属覆盖率、支架贴壁情况、动脉瘤形态及栓塞程度等多个因素,总之需权衡出血和缺血的风险,如患者无特别的缺血风险建议使用偏低剂量。本研究也存在有一定局限性,首先本研究是单中心回顾性研究,其次纳入病例数相对较少,期待更多的多中心随机对照研究探讨颅内动脉瘤支架辅助栓塞术的最优抗血小板方案。

### 参考文献

- [1] VAN DONKELAAR C E,BAKKER N A,BIRKS J,et al. Impact of treatment delay on outcome in the International Subarachnoid Aneurysm Trial[J]. Stroke,2020,51(5):1600-1603.
- [2] BECHAN R S,SPRENGERS M E,MAJOIE C B,et al. Stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms: complications in acutely ruptured versus unruptured aneurysms [J]. AJNR Am J Neuroradiol,2016,37(3):502-507.
- [3] 廖付军,牛力,谢登海,等. 比伐卢定在高出血风险 ACS 患者 PCI 术中的应用研究[J]. 重庆医学,2021,50(4):5.
- [4] LIMAYE K,ZANATY M,HUDSON J,et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a mono antiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J]. Neurosurgery,2019,85(6):E1037-1042.

- [5] LIMAYE K, ZANATY M, HUDSON J, et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a monoantiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J]. *Neurosurgery*, 2020, 85(6):E351.
- [6] 赵宏峰, 徐晶, 熊莉君, 等. 机械取栓联合低剂量替罗非班治疗急性前循环脑梗死的效果分析[J]. *重庆医学*, 2020, 49(3):430-434.
- [7] FENG L, LIU J, LIU Y, et al. Tirofiban combined with urokinase selective intra-arterial thrombolysis for the treatment of middle cerebral artery occlusion[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3):1011-1016.
- [8] KIM S H, KIM T G, KONG M H. Intra-arterial and intravenous tirofiban infusion for thromboembolism during endovascular coil embolization of cerebral aneurysm[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2017, 60(5):518-526.
- [9] PALIWAI N, TUTIND V M, SHALLWAN H, et al. Ostium ratio and neck ratio could predict the outcome of sidewall intracranial aneurysms treated with flow diverters[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(2):288-294.
- [10] 刘洋, 陈奇, 刘恒亮. 三联抗血小板对女性糖尿病 ACS 患者的疗效和安全性探讨[J]. *重庆医学*, 2020, 49(5):7.
- [11] KAUSTUBH L, MARIO Z, JOSEPH H, et al. The safety and efficacy of continuous tirofiban as a monoantiplatelet therapy in the management of ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling or flow diversion and requiring ventricular drainage[J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(6):E1037-1042.
- [12] SHAO S J, ZHANG G Z, ZHAO L, et al. Microcatheter infusion of bolus-dose tirofiban for acute ischemic stroke due to distal intracranial artery occlusion[J]. *Medicine*, 2020, 99(30):e21366.
- [13] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组, 刘建民, 周定标. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2013(11):606-616.
- [14] OUSHY S, RINALDO L, BRINJIKJI W, et al. Recent advances in stent-assisted coiling of cerebral aneurysms[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2020, 17(6):519-532.
- [15] SAMANIEGO E A, GIBSON E, NAKAGAWA D, et al. Safety of tirofiban and dual antiplatelet therapy in treating intracranial aneurysms[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(1):36-42.
- [16] YOON C H, LEE H W, KIM Y S, et al. Preliminary study of tirofiban infusion in coil embolization of ruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(1):76-84.
- [17] 贺晓武, 左乔, 黄清海, 等. 不同剂量替罗非班在支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤中的应用比较[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(10):505-510.

(收稿日期:2021-11-31 修回日期:2022-01-18)

(上接第 1339 页)

- [17] BETANCOUT B Y, BIEHL A, KATZ J D, et al. Pharmacotherapy pearls in rheumatology for the care of older adult patient: focus on oral disease-modifying antirheumatic drugs and the newest small molecule inhibitors [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018, 44(3):371-391.
- [18] COHEN S B, TANAKA Y, MARIETTE X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(7):1253-1262.
- [19] NAM S H, OH J S, HONG S, et al. Early discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis co-treated with rifampin for latent tuberculosis[J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(5):475-479.
- [20] GÖTESTAM SKORPEN C, HOELTZENBEIN M, TINCANI A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5):795-810.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-02-08)