

急性前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞血管内治疗联合应用抗血小板药物的安全性研究

张利军¹, 惠鑫², 田大臣¹, 陈旺¹, 王贤军³

摘要 **目的:**探讨血管内治疗急性动脉粥样硬化性颅内前循环大血管闭塞患者早期应用抗血小板药物的安全性。**方法:**回顾性纳入因动脉粥样硬化性颅内前循环大血管闭塞引起的急性缺血性卒中(AIS)予以重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓桥接血管内治疗的患者56例。所有患者均于术中启用标准剂量替罗非班,负荷剂量10 μg/kg静脉推注3 min,后以0.15 μg/(kg·min)持续泵至术后24 h。术后复查头颅CT排除出血后给予口服阿司匹林100 mg联合氯吡格雷75 mg抗血小板聚集治疗。采用改良脑梗死溶栓分级(mTICI)评估血管再通情况;参照ECASS II标准评估颅内出血转化,观察3 d内颅内出血(ICH)、症状性颅内出血(sICH)、其他系统出血发生率;观察患者术后3 d内、3月后死亡率;依据3月后患者改良Rankin评分(mRS)评估日常独立生活能力。**结果:**56例急性前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞患者中,术中实现血管成功再通51例;3 d内发生ICH10例,其中sICH4例,无其他系统出血;出现血小板减少2例,无颅内出血转化;术后3 d内死亡2例,分别死于严重脑疝、重症肺炎。所有出院患者3月后均得到随访,mRS≤2分29例;术后3月死亡7例。**结论:**对急性颅内前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞接受静脉溶栓桥接血管内治疗的患者,术中联用替罗非班治疗安全。

关键词 急性缺血性卒中;动脉粥样硬化;替罗非班;安全性

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190163

本文引用格式:张利军,惠鑫,田大臣,等.急性前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞血管内治疗联合应用抗血小板药物的安全性研究[J].神经损伤与功能重建,2020,15(5):259-262.

Safety of Intravascular Therapy for Acute Atherosclerotic Large Artery Occlusion in Anterior Circulation Combined with Antiplatelet Agents ZHANG Li-jun¹, HUI Xin², TIAN Da-chen¹, CHEN Wang¹, WANG Xian-jun³. 1. Department of Neurology, The Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, Shandong 276000, China; 2. Clinical Neurology, Taishan Medical University, Shandong 271000, China; 3. Department of Neurology, People's Hospital of Linyi, Shandong 276000, China

Abstract Objective: To explore the safety of early administration of platelet aggregation inhibitors in acute ischemic stroke patients who received endovascular intervention due to intracranial atherosclerotic large artery occlusion in the anterior circulation. **Methods:** This retrospective study included 56 acute ischemic stroke patients who received recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis (IVT) bridging endovascular treatment for atherosclerotic large vessel occlusion in the anterior circulation. During the procedure, all patients were treated with tirofiban with an intravenous bolus (10 μg/kg), followed by continuous IV application [0.15 μg/(kg·min)] for up to 24 h post-procedure and bridged with 100 mg aspirin and 75 mg clopidogrel dual oral antiplatelet treatment if the follow-up CT found no obvious hemorrhage. Recanalization result was assessed by catheter angiography according to the modified Thrombolysis in Cerebral Ischemia (mTICI) scale. Intracerebral hemorrhage was assessed for each patient using the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II criteria, and the incidence of intracerebral hemorrhage (ICH), symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), and systemic bleedings was recorded. Patient death 3 days and 3 months after surgery were recorded; 3-month functional outcomes were assessed by the modified Rankin scale (mRS). **Results:** Among the 56 patients with large artery occlusion in the anterior circulation due to intracranial atherosclerotic disease, 51 patients received successful intraoperative recanalization; 10 subjects showed ICH in 3 days, 4 of which were sICH, and no patient experienced systemic bleedings. Thrombocytopenia occurred in 2 patients, neither of which had ICH. Within 3 days after operation, 2 patients died, one from cerebral hernia and the other from severe pneumonia. All patients were followed up for 3 months during which 7 patients died and 29 patients achieved a ≤2 mRS score. **Conclusion:** The use of tirofiban in intravenous thrombolysis bridging endovascular therapy in acute ischemic stroke patients with anterior circulation atherosclerotic large artery occlusion is safe.

Key words acute ischemic stroke; atherosclerosis; tirofiban; safety

作者单位

1. 青岛大学第十一附属医院神经内科
山东 临沂 276000

2. 泰山医学院临床神经病学

山东 泰安 271000

3. 临沂市人民医院神经内科

山东 临沂 276000

基金项目

山东省临沂市科技发展计划项目
(No.201717005)

收稿日期

2019-02-16

通讯作者

王贤军

wangxianjun008

@163.com

最新指南推荐急性颅内大血管闭塞患者应接受静脉溶栓桥接血管内治疗^[1]。亚洲人群颅内血管动脉粥样硬化性病变较欧美人群更为普遍,且大部分合并较重的原位狭窄^[2],可能需辅助血管扩张或支架植入以实现血流充分再通。为防止术中继发性血栓形成,需应用抗血小板治疗。选择性血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂替罗非班可有效抑制血栓形成^[3]。但对于急性缺血性卒中介入治疗前已接受静脉溶栓的患者,早期应用替罗非班可能增加颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的风险^[4],其安全性尚存争议。本文回顾性分析因急性颅内前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞行静脉溶栓桥接血管内治疗患者的临床资料,探究早期应用抗血小板药物的安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性纳入2016年1月至2018年8月因急性颅内前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞接受重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓桥接血管内治疗的患者56例。纳入标准:年龄≥18岁;发病时间<4.5 h;美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分6~28分;经计算机层析血管成像(Computed tomography angiography, CTA)、磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA)或数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, DSA)证实颅内前循环大血管闭塞;术前经头颅计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查排除ICH;患者或家属知情同意并签署同意书。排除标准:有出血性脑血管病史或有出血倾向;6月内有严重卒中史;证实为其他非动脉硬化性原因导致的大血管闭塞;存在重要脏器功能障碍或衰竭;预期生存时间<90 d。

1.2 方法

分析患者的相关资料,包括年龄构成、性别比例、血管危险因素(高血压病史、冠心病史、糖尿病病史、心房纤颤病史、总胆固醇水平、吸烟史)、入院NIHSS评分、发病至股动脉穿刺成功时间、发病至血管完全再通时间、血管内治疗方式等基线资料;血管再通程度、围手术期并发症及术后神经功能改善状况等临床资料。

1.2.1 静脉溶栓 对所有在治疗时间窗内且符合静脉溶栓适应证^[5]的患者行rt-PA(商品名爱通立,购于德国勃林格殷格翰公司,国药准字S20020034)静脉溶栓治疗。

溶栓方法:rt-PA 0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,先静脉推注10%,剩余90%持续静脉泵入60 min。

1.2.2 血管内治疗 局麻或全麻下,行DSA脑血管造影明确血管闭塞部位及长度、合并狭窄及侧支代偿情况,然后选择治疗方式。使用的血管内治疗方法有动脉内溶栓、可回收支架取栓、血栓抽吸系统吸栓、球囊扩张、支架植入等。对于合并有原位严重狭窄不能维持前向血流的患者,可直接使用球囊成形术或支架植入术。术中给予标准剂量替罗非班(商品名欣维宁,购于武汉远大医药有限公司,国药准字H20041165),10 μg/kg 负荷剂量3 min内静脉推注,后以0.15 μg/(kg·min)持续泵至术后24 h。术后20 h复查头颅CT排除ICH,给予口服阿司匹林100 mg和氯吡格雷75 mg,与替罗非班重叠使用4 h后停止泵入替罗非班。双重抗血小板药物维持至术后3月^[6],随后单独应用阿司匹林。术中及术后密切观察患者生命体征及临床症状。必要时复查头颅CT以排除新发脑梗死或ICH。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性 血管再通情况:采用改良脑梗死溶栓分级(modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score, mTICI)评估责任血管术后再通情况。mTICI≥2b/3级为成功再通。临床预后:术后3月对所有出院患者门诊或电话随访,行改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分判断预后, mRS≤2分为预后良好。

1.3.2 安全性 观察患者术后3 d内ICH、症状性颅内出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)、其他系统出血等不良事件发生率及3 d内、3月的死亡率。按照欧洲协作性急性卒中研究ECASS^[7]Ⅱ标准分类ICH:①出血性脑梗死(HI1/HI2):梗死灶边缘少量渗血或梗死范围内片状出血灶,但无占位效应;②脑实质血肿(PH1/PH2):有血肿伴明显占位效应。sICH定义为任何引起神经系统功能恶化(NIHSS评分增加≥4分)的ICH。其他不良事件:其他系统出血及血小板降低等药物不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以(平均值±标准差)表示,不符合正态分布的计量资料以中位数表示;计数资料以例(百分数)表示;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

共纳入 56 例患者,男 43 例,女 13 例;平均年龄 (58.93 ± 13.30) 岁;吸烟 18 例 (32.1%);高血压 33 例 (58.9%),糖尿病 12 例 (21.4%),高胆固醇 16 例 (28.6%),房颤 7 例 (12.5%),脑梗死病史 7 例 (12.5%);入院时 NIHSS 评分 18 分;发病至股动脉穿刺成功时间 242.5 min;发病至血管完全再通时间 330 min;行可回收支架取栓术 37 例 (66.1%),行支架植入术 31 例 (55.4%),血管成形术 34 例 (60.7%)。

2.2 临床结果评估

2.2.1 有效性 实现术中血管再通 (mTICI 2b/3) 51 例 (91.1%)。术后 3 月随访, mRS ≤ 2 分 29 例 (51.8%), 平均 mRS 评分 (2.93 ± 1.95) 分。

2.2.2 安全性 术后 20 h 内复查头颅 CT 显示,发生 ICH 10 例 (17.9%), HI1 4 例 (7.1%), HI2 2 例 (3.6%), PH1 0 例, PH2 4 例 (7.1%), 其中 sICH 4 例 (7.1%);死亡 2 例 (3.6%), 分别死于严重脑疝、重症肺炎。术后 3 月死亡 7 例 (12.5%)。无其他系统出血发生;血小板降低 2 例 (3.6%), 无颅内出血转化。

3 讨论

动脉粥样硬化性血管狭窄和心源性栓塞是导致颅内急性大血管闭塞的重要原因。动脉粥样硬化基础上原位血栓形成及斑块破裂引起远端动脉栓塞是引起颅内急性大血管闭塞的主要机制。与西方国家相比,亚洲人群中颅内动脉粥样硬化性狭窄引起的缺血性卒中更常见,其中男性、合并高血压病、糖尿病、高胆固醇血症及颅外动脉狭窄患者所占比例较高^[8,9]。本研究中 76.8% 的患者为男性, 58.9% 的患者合并高血压病, 但合并糖尿病、高脂血症及吸烟史的患者比例不高, 考虑与纳入研究的样本量少有关。

急性脑梗死发病后 3~4.5 h 内尽早静脉给予 rt-PA 可有效开通闭塞血管^[10]。在发达国家,临床上接受静脉溶栓的比例不足 10%,在我国,时间窗内接受静脉溶栓的比例仅 1.6%^[11]。颅内动脉粥样硬化性大血管闭塞合并严重原位狭窄,静脉溶栓血管开通率有限,溶栓后仍有较高的致残致死率^[12]。最新指南指出血管内治疗是颅内大血管闭塞患者的标准治疗方式^[1]。本研究中, 66.1% 的患者行可回收支架取栓术, 55.4% 的患者术中植入支架, 60.7% 的患者使用血管成形术。为实现闭塞血管充分再通,血管扩张或支架植入术在急性颅内动脉粥样硬化性大血管闭塞的治疗中所占比例较高。反复机械操作损伤血管内皮、破碎的栓子进入远端小血管、支架内急性血栓形成等可致开通的血管再闭塞。因此,

需早期应用抗血小板药物防止血管再闭塞。替罗非班是一种非肽类选择性血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂,其主要作用环节为血小板聚集的最后共同通路,可有效阻止血栓形成。为减少再闭塞的发生,术中和术后可经静脉推注替罗非班^[13]。本研究中,接受可回收支架取栓、血管扩张及支架植入术的患者比例较高,术中联用替罗非班抗血小板聚集治疗, 91.1% 的患者术中实现血管成功再通,高于相关文献中 47%~85% 的血管再通率^[14-16]。1 例患者术中出现支架内急性血栓形成,予以静脉推注替罗非班, 20 min 后再观察,前向血流实现 mTICI 3 级再通。

颅内出血为急性缺血性卒中静脉溶栓或血管内治疗的主要并发症之一,与患者预后紧密相关。可能与再灌注损伤、血管内机械操作损伤血管壁及联合应用抗栓抗凝药物有关。因此,目前指南仍推荐静脉溶栓 24 h 后使用抗血小板药物^[1]。2012 年发表的 ARTIS 研究指出, rt-PA 静脉溶栓后 90 min 内加用阿司匹林显著增加 ICH 风险^[17]。该研究对接受溶栓的患者给予阿司匹林治疗时未排除发生颅内出血风险高的患者,导致 sICH 的增加,因此并不能完全消除静脉溶栓后早期应用阿司匹林所带来的获益。与阿司匹林不同,新型抗血小板药物替罗非班为可逆性血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂,作用强而直接,所需剂量低,副作用少,输注 5 min 即起效,半衰期短,停药 4 h 后血小板功能恢复。Siebler 等^[18]通过 SATIS 研究发现,静脉内应用替罗非班未增加颅内出血率,急性缺血性卒中应用替罗非班是安全的。近来研究进一步证实,足量 rt-PA 静脉溶栓后对于颅内出血风险低的患者,术后 24 h 内应用替罗非班未增加 ICH 及其他部位出血的发生,同时降低溶栓后血管再闭塞的发生^[14,15],且在 rt-PA 溶栓后 2 h 和 2~12 h 静脉给予替罗非班能改善早期临床症状、降低致残率、改善患者预后^[14]。

替罗非班在缺血性卒中介入治疗中的安全性存在争议。Kellert 等^[4]研究显示,在溶栓联合支架植入术治疗时应用替罗非班会增加致死性颅内出血和预后不良的风险。但陈帆等研究者指出,急性缺血性卒中静脉溶栓后桥接机械取栓治疗时应用替罗非班是安全有效的^[19]。Zhao 等通过研究指出,对于接受机械取栓的急性缺血性卒中患者,术后早期给予小剂量替罗非班 (4~5 mL/h 或 0.2~0.25 mg/h 静脉内滴注至术后 24 h), 未增加 ICH (37%)、sICH (11%) 及 3 月后死亡率 (23%), 并且提高患者长期独立性生活能力^[16]。Gruber 等^[20]在 32 例行急性颈动脉支架植入术患者的研究中,

18例患者早期应用替罗非班, ICH发生率50%, sICH发生率22%, 术后90 d死亡率18%;指出起效快、半衰期短的替罗非班可替代阿司匹林应用于急性颈动脉支架植入术的治疗中。本研究的ICH发生率为17.9%, 其中7.1%为sICH, 术后3 d内、3月死亡率分别为3.6%、12.5%, 与以上研究的ICH、sICH发生率及死亡率相一致^[16,20]。可认为基于文献中ICH、sICH发生率、死亡率以及替罗非班的应用剂量的统计学分析, 对于急性动脉粥样硬化性颅内前循环大血管闭塞患者行静脉溶栓桥接血管内治疗, 术中联用标准剂量替罗非班未增加ICH的风险, 也未增加术后早期及90 d的死亡率。

替罗非班诱导血小板减少症发生的概率很低^[21], 一旦发生, 出血的风险极大, 严重者可危及生命。本研究中2例患者出现血小板减少, 经发现后立即停用替罗非班, 复查血常规观察血小板恢复情况, 2例患者均于术后4~5 d血小板恢复正常。复查头颅CT未见颅内出血发生, 同时未见身体其他部位出血。

综上所述, 急性颅内前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞行静脉溶栓桥接血管内治疗的患者, 术中启用标准剂量替罗非班, 持续泵入24 h后桥接双重抗血小板聚集药物可能是安全的。然而, 本研究为单中心小样本回顾性研究, 仍需要多中心大样本前瞻性研究进一步加以证实。

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] Kim JS, Bonovich D. Research on intracranial atherosclerosis from the East and west: why are the results different? [J]. J stroke, 2014, 16: 105-113.
[3] 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: 601-605.
[4] Kellert L, Hametner C, Rohde S, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome[J]. Stroke, 2013, 44: 1453-1455.

[5] 中国卒中学会科学声明专家组. 急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12: 267-284.
[6] 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. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识2018[J]. Chin J Stroke, 2018, 13: 594-604.
[7] Larrue V, Kummer Rv, Muller A, et al. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator : A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study [J]. Stroke, 2001, 32: 438-441.
[8] Horie N, Tateishi Y, Morikawa M, et al. Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: Characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion [J]. J Clin Neurosci, 2016, 32: 24-29.
[9] De Silva DA, Woon FP, Lee MP, et al. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease [J]. Stroke, 2007, 38: 2592-2594.
[10] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2012, 379: 2364-2372.
[11] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry [J]. Stroke, 2011, 42: 1658-1664.
[12] Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length [J]. Stroke, 2011, 42: 1775-1777.
[13] 中国卒中学会重症脑血管病分会专家撰写组. 急性缺血性脑卒中血管内治疗术后监护与管理中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97: 162-172.
[14] Liu J, Shi Q, Sun Y, et al. Efficacy of Tirofiban Administered at Different Time Points after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28: 1126-1132.
[15] 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.
[16] 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.
[17] Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380: 731-737.
[18] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial [J]. Stroke, 2011, 42: 2388-2392.
[19] 陈帆, 李志勇, 杨华林, 等. 替罗非班在急性缺血性卒中静脉溶栓后桥接机械取栓临床价值研究[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36: 994-996.
[20] Gruber P, Hlavica M, Berberat J, et al. Acute administration of tirofiban versus aspirin in emergent carotid artery stenting[J]. Interv neuroradiol, 2019, 25: 219-224.
[21] 徐立, 杨新春, 王乐丰, 等. 急性心肌梗死急诊介入治疗联合应用替罗非班发生血小板减少症的临床分析—替罗非班可能的副作用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2008, 16: 5-7.

(本文编辑:王晶)