

## 支架辅助栓塞颅内动脉瘤相关抗血小板药物治疗的研究进展

王孟泽<sup>1,2</sup> 综述 鲍娟<sup>2</sup>, 曹毅<sup>2\*</sup> 审校

1. 昆明医科大学研究生院, 云南 昆明 650000

2. 昆明医科大学第二附属医院脑血管病科, 云南 昆明 650000

**摘 要:** 支架辅助栓塞术(stent assisted coiling, SAC)近年来广泛用于特殊及复杂颅内动脉瘤的治疗, 支架内狭窄和血栓栓塞是颅内支架植入术后的主要并发症, 严重影响患者的预后。血管内治疗过程中, 支架释放损伤血管内膜、支架贴壁不全、蛛网膜下腔出血后血管痉挛及炎症反应等是支架内血栓形成的主要机制。早期停用双抗治疗与颅内缺血事件的发生存在关联。无论颅内动脉瘤破裂与否, 在 SAC 术中适时使用替罗非班, 术后阿司匹林、氯吡格雷等口服抗血小板药物的联合应用均可降低动脉瘤 SAC 术后颅内缺血事件的发生率, 同时并不增加颅内出血风险。抗血小板药物的具体使用方案还有待形成进一步共识。

**关键词:** 颅内动脉瘤; 支架辅助栓塞; 抗血小板药物; 迟发性脑缺血

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.027

随着神经介入技术及材料学的发展, 支架辅助栓塞术(stent assisted coiling, SAC)广泛应用于颅内宽颈、巨大、梭形动脉瘤及其他复杂颅内动脉瘤的血管内治疗。而颅内支架的使用, 也可能导致血栓栓塞、动脉瘤破裂、支架内狭窄或闭塞、支架移位等一些相关并发症的发生。受颅内动脉瘤性因素影响, SAC 不同于单纯支架置入, 动脉瘤的不完全性栓塞会增加迟发性脑缺血卒中发生的风险<sup>[1]</sup>, 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH), 刺激血管发生痉挛、凝血机制激活、炎症反应及微血栓形成也使缺血事件更易发生<sup>[2,3]</sup>。相关研究统计, 与 SAC 相关的缺血事件发生率达 7% ~ 20%<sup>[4,5]</sup>, 支架内血栓形成发生率达 4.6%<sup>[6]</sup>。抗血小板药物已被证实可预防支架内血栓的形成, 减少缺血性卒中等不良脑血管事件的发生, 但与 SAC 相关抗血小板药物治疗方案多是基于心脏血管内治疗的经验, 目前临床中尚未有明确共识。另一方面, 长期的抗血小板药物治疗, 存在着出血风险, 如颅内出血、消化道出血等, 严重影响动脉瘤患者的获益。本文旨在探讨支架内血栓形成的病理生理学机制、抗血小板药物的药理学机制及 SAC 相关抗血小板药物治疗的最新进展。

## 1 支架内血栓形成的病理生理学机制

正常的血管内皮层是循环血液与血管壁内皮下组织间的天然屏障。在血管内治疗中, 支架释放过程常导致血管内膜的损伤。损伤的内皮细胞合成分泌 NO 减少, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增多, 内皮细胞相关的组织因子途径抑制物减少, 失去对组织因子-因子 VIIa-依赖性 FXa 介导的血栓抑制作用<sup>[7]</sup>。另外, 内皮下胶原暴露, 促使循环血液中的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)与暴露的胶原结合, 使 vWF 结构发生改变, 进而能够与血小板表面的膜糖蛋白 Ib(GP Ib)结合, 激活血小板, 使纤维蛋白原受体 GPIIb-IIIa 构象发生改变, 构象改变后的 GPIIb-IIIa 易与纤维蛋白原结合, 促进血栓形成<sup>[8]</sup>。有研究表明在支架展开过程中没有受到损伤的健康非粥样硬化血管具有较低的支架内再狭窄率<sup>[9]</sup>。

Parodi 等<sup>[10]</sup>通过前瞻性、多中心研究证实, 晚期或者极晚期支架内血栓形成组中存在裸露支架梁和贴壁不良的支架数目更多、支架梁异位距离较大, 由此说明裸露支架梁和支架梁异位与晚期或者极晚期支架内血栓形成之间存在紧密联系。在支架血管段横截面中, 与贴壁较好的支架相比, 支架贴壁不全(incomplete stent apposition, ISA)发生支架

收稿日期:2018-05-25;修回日期:2018-07-19

作者简介:王孟泽(1990-),男,在读硕士研究生,主要研究方向为脑脊髓血管疾病。

通信作者:曹毅(1964-),男,主任医师,硕士生导师,脑血管病科主任,主要从事脑、脊髓血管疾病的诊断及显微手术治疗、神经介入治疗。

E-mail:yicao64@126.com

内血栓的风险明显升高,而持续性ISA形成的主要机制与支架血管段内皮修复延迟相关<sup>[11]</sup>。活化的炎症细胞经分泌细胞因子促进黏附分子表达和平滑肌细胞迁移,诱导血管壁动脉瘤样扩张,引发或加重晚期获得性ISA或血栓形成<sup>[12]</sup>。

对于aSAH患者,SAH刺激脑血管发生痉挛,以及相关炎症机制,使缺血事件更易发生<sup>[3]</sup>,凝血机制激活致微血栓形成、微循环障碍也是发生缺血事件的重要因素<sup>[2]</sup>,相关回顾性研究报道,支架辅助栓塞颅内破裂动脉瘤患者发生术后缺血并发症的风险明显高于未破瘤动脉瘤患者<sup>[13-15]</sup>。

## 2 SAC相关抗血小板药物治疗的最新进展

目前常用的抗血小板药物包括血小板环氧化酶(COX)抑制剂(如阿司匹林等)、TXA<sub>2</sub>合成酶抑制剂(奥扎格雷、达唑氧苯等)、磷酸二酯酶(ADP)受体拮抗剂(氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛)、血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂(阿昔单抗、替罗非班)、磷酸二酯酶(ADP)抑制剂(双嘧达莫、西洛他唑等)。

包括阿司匹林和氯吡格雷在内的抗血小板药物能够有效预防支架内血栓形成并减少不良脑血管事件的发生<sup>[16]</sup>,但与SAC相关抗血小板药物治疗方案仍在临床探索中,尚未有明确共识。

有研究表明,发生颅内缺血性事件更可能在SAC术后的早期,同时与抗血小板药物治疗存在密切的联系,术后早期停用双抗可能是颅内支架内血栓形成和发生缺血性卒中的重要危险因素。Hwang等<sup>[1]</sup>的临床研究,纳入395例接受SAC治疗的颅内动脉瘤患者,根据双重抗血小板治疗改为单抗治疗的时间分为1个月、3个月、6个月、9个月四组,相应迟发性缺血性卒中的发生率呈逐渐降低趋势。结论得出,至少9个月的双抗治疗,晚期改单抗能有效减少迟发性脑缺血卒中的发生,而动脉瘤不完全栓塞则是迟发性缺血性卒中的危险因素(危险比RR=6.68)。更多相关研究中得出相似的结论,Mocco等<sup>[17]</sup>一项多中心队列研究中报道3%的SAC术后患者发生迟发性脑缺血卒中,这些缺血事件与停用双抗治疗密切相关。Rossen等<sup>[18]</sup>报道5%的缺血事件在术后双抗治疗6周停用氯吡格雷后出现。Matsumoto等<sup>[19]</sup>回顾性研究中有9例患者在术后发生缺血事件,其中5例患者在术后40天内接受双抗治疗的同时仍在发作短暂性脑缺血发作(TIA)。Kanaan等<sup>[9]</sup>报道133例患者中有9例

发生血栓事件和支架内狭窄或闭塞。其中6例患者在术后35天内发生急性或亚急性的血栓形成事件,6例中的2例在使用抗血小板治疗后缺血性事件减少。

目前与SAC相关的最佳抗血小板药物治疗方案仍在积极探索中。Sedat等<sup>[20]</sup>比较氯吡格雷组(阿司匹林联合氯吡格雷)和普拉格雷组(阿司匹林联合普拉格雷)在术后6个月内缺血及出血并发症的发生率,研究结果表明30天内普拉格雷组并发症发生率显著低于氯吡格雷组,而出血风险并未增加。Matsumoto等<sup>[21]</sup>对比分析三抗(阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑)和双抗(阿司匹林和氯吡格雷、阿司匹林和西洛他唑、氯吡格雷和西洛他唑)在SAC术后治疗的有效性和安全性,与双抗相比,术后140天内三抗治疗出血风险未见增加,而缺血事件的发生率显著降低。Zhang等<sup>[22]</sup>纳入41例SAC治疗患者,评估与抗血小板药物使用相关的出血风险,研究结论表明在SAC术前口服抗血小板药物可能会增加颅内出血的风险,但仍需进一步的临床证实。虽然与SAC相关的抗血小板药物治疗方案仍缺少大型的临床研究,但目前针对脑卒中和TIA患者的抗血小板药物治疗已经有相对明确共识,两个代表性的大型临床随机对照研究:POINT研究<sup>[23]</sup>和CHANCE<sup>[24]</sup>研究结果均表明,对于小卒中和高危TIA患者使用双抗治疗比单抗能更有效降低早期卒中复发的风险。由此我们得到更多启示,与SAC相关的抗血小板药物治疗在排除出血风险的情况下,早期双抗或者多抗治疗对预防支架内血栓形成、减少迟发性脑缺血卒中等不良脑血管事件的发生可能有更高的有效性,但应注意部分患者存在阿司匹林抵抗和氯吡格雷CYP2C19基因多态性等个体差异问题。

对于突发颅内动脉瘤破裂患者,术中依据动脉瘤形态及部位合理选择SAC治疗,由于替罗非班、依替巴肽和阿昔单抗等静脉使用药物可快速达到抑制血小板聚集的作用,在围手术期中的优势逐渐显现。Wang等<sup>[25]</sup>纳入281例患者,比较围手术期中替罗非班与负荷剂量氯吡格雷治疗的相关并发症发生率,结果显示替罗非班组中缺血事件发生率更低,颅内出血风险未增加,并且在破裂动脉瘤亚组中,替罗非班组中的缺血事件明显少于氯吡格雷组,颅内出血风险未增加。Kim等<sup>[26]</sup>、Sedat等<sup>[27]</sup>研究结果也证实,对于SAC治疗颅内破裂动脉瘤患

者,围手术期中使用替罗非班和依替巴肽有更高的有效性,且不增加出血的风险。

关于抗血小板药物在颅内破裂动脉瘤( ruptured intracranial aneurysm, RIA) 和颅内未破裂动脉瘤( unruptured intracranial aneurysm, UIA) 患者中使用的安全性和有效性, Ryu 等<sup>[28]</sup> 纳入 33 项临床研究进行荟萃分析,统计结果显示 SAC 治疗 RIA 的缺血事件总体发生率高于 UIA, RIA 术中出血风险和死亡率也高于 UIA。在术前及改良的抗血小板治疗亚组中, RIA 与 UIA 两者缺血事件发生率无显著差异,在常规术后抗血小板治疗亚组中, RIA 缺血事件发生率显著高于 UIA。该荟萃分析结论表明, SAC 治疗 RIA 较 UIA 有更高的并发症和死亡率,而抗血小板药物的预给药可能减少支架辅助栓塞治疗 RIA 缺血事件的发生。

综上所述, SAC 治疗颅内动脉瘤中支架的使用增加了术后不良脑血管事件的发生,支架损伤血管壁的病理机制及动脉瘤性因素的影响导致支架内血栓形成和迟发性脑缺血卒中严重影响患者的预后,目前抗血小板药物通过作用血小板形成血栓的不同环节干扰血小板活化或聚集,发挥抗血栓的作用。与 SAC 相关抗血小板药物的使用方案尚未有明确临床共识,但早期双抗或多抗治疗对预防支架内血栓形成、减少迟发性脑缺血卒中等不良脑血管事件的发生可能有更高的有效性。由于 RIA 的特殊性,使用抗血小板药物时应更加慎重,围手术期中替罗非班、依替巴肽和阿昔单抗等静脉抗血小板药物的使用具有更高的有效性和安全性,但仍需大样本多中心的临床研究进一步证实。

#### 参 考 文 献

- [1] Hwang G, Kim JG, Song KS, et al. Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: Characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy [J]. *Radiology*, 2014, 273(1): 194-201.
- [2] Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, et al. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 253746.
- [3] Miller BA, Turan N, Chau M, et al. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 384342.
- [4] Nishido H, Pötin M, Bartolini B, et al. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique [J]. *AJNR*, 2014, 35(2): 339-344.
- [5] Heller RS, Dandamudi V, Lanfranchi M, et al. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolism after flow diversion with the pipeline embolization device [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(6): 1603-1610.
- [6] Martin N, McLaughlin N, McArthur D. Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: A systematic review [J]. *Surg Neurol Int*, 2013, 4(1): 43.
- [7] Juni RP, Duckers HJ, Vanhoutte PM, et al. Oxidative stress and pathological changes after coronary artery interventions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(14): 1471-1481.
- [8] Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease [J]. *Blood*, 2000, 95(5): 1517-1532.
- [9] Kanaan H, Jankowitz B, Aleu A, et al. In-stent thrombosis and stenosis after neck-remodeling device-assisted coil embolization of intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(6): 1523-1532.
- [10] Parodi G, La Manna A, Di Vito L, et al. Stent-related defects in patients presenting with stent thrombosis: Differences at optical coherence tomography between subacute and late/very late thrombosis in the mechanism of stent thrombosis (most) study [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(8): 936-944.
- [11] Brener SJ, Prasad AJ, Khan Z, et al. The relationship between late lumen loss and restenosis among various drug-eluting stents: A systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 158-162.
- [12] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: Strut coverage as a marker of endothelialization [J]. *Circulation*, 2007, 115(18): 2435-2441.
- [13] Geyik S, Yavuz K, Yurttutan N, et al. Stent-assisted coiling in endovascular treatment of 500 consecutive cerebral aneurysms with long-term follow-up [J]. *AJNR*, 2013, 34(11): 2157-2162.
- [14] Lee SJ, Cho YD, Kang HS, et al. Coil embolization using the self-expandable closed-cell stent for intracranial saccular aneurysm: A single-center experience of 289 consecutive aneurysms [J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(3): 256-263.
- [15] Mine B, Aljishi A, D'Harcour JB, et al. Stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: Long-term follow-up in 164 patients with 183 aneurysms [J]. *J Neuroradiol*, 2014, 41(5): 322-328.
- [16] Ge H, Lv X, Ren H, et al. Influence of cyp2c19 genetic polymorphisms on clinical outcomes of intracranial aneurysms

- treated with stent-assisted coiling [J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(10): 958-962.
- [17] Mocco J, Fargen KM, Albuquerque FC, et al. Delayed thrombosis or stenosis following enterprise-assisted stent-coiling: Is it safe? Midterm results of the interstate collaboration of enterprise stent coiling [J]. Neurosurgery, 2011, 69(4): 908-913.
- [18] Rossen JD, Chalouhi N, Wassef SN, et al. Incidence of cerebral ischemic events after discontinuation of clopidogrel in patients with intracranial aneurysms treated with stent-assisted techniques [J]. J Neurosurg, 2012, 117(5): 929-933.
- [19] Matsumoto Y, Nakai K, Tsutsumi M, et al. Onset time of ischemic events and antiplatelet therapy after intracranial stent-assisted coil embolization [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(4): 771-777.
- [20] Sedat J, Chau Y, Gaudart J, et al. Prasugrel versus clopidogrel in stent-assisted coil embolization of unruptured intracranial aneurysms [J]. Interv Neuroradiol, 2017, 23(1): 52-59.
- [21] Matsumoto Y, Iko M, Tsutsumi M, et al. The safety and efficacy of triple antiplatelet therapy after intracranial stent-assisted coil embolization [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(7): 1513-1519.
- [22] Zhang X-d, Wu H-t, Zhu J, et al. Delayed intracranial hemorrhage associated with antiplatelet therapy in stent-assisted coil embolized cerebral aneurysms [J]. Acta Neurochir Suppl. 2011, 110(Pt 2): 133-139.
- [23] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk tia [J]. N Engl J Med, 2018. 379(3): 215-225.
- [24] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19.
- [25] Zi-Liang W, Xiao-Dong L, Tian-Xiao L, et al. Intravenous administration of tirofiban versus loading dose of oral clopidogrel for preventing thromboembolism in stent-assisted coiling of intracranial aneurysms [J]. Int J Stroke, 2017, 12(5): 553-559.
- [26] Kim S, Choi JH, Kang M, et al. Safety and efficacy of intravenous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms [J]. AJNR, 2016, 37(3): 508-514.
- [27] Sedat J, Chau Y, Mondot L, et al. Is eptifibatide a safe and effective rescue therapy in thromboembolic events complicating cerebral aneurysm coil embolization? Single-center experience in 42 cases and review of the literature [J]. Neuro-radiology, 2014, 56(2): 145-153.
- [28] Ryu CW, Park S, Shin HS, et al. Complications in stent-assisted endovascular therapy of ruptured intracranial aneurysms and relevance to antiplatelet administration: A systematic review [J]. AJNR, 2015, 36(9): 1682-1688.