

The Clinical Application of Percutaneous Mechanical Thrombectomy and Continuous Contact Thrombolysis in Acute In-Stent Thrombosis as Well as Literature Review

Heping Yang, Zhenhu Qiao, Guiqiang Zhang, Wangxing Lu, Xiangxiang Cui

Department of Neurology, Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital, Nanning Guangxi
Email: fenlenteng2004@126.com

Received: Dec. 3rd, 2017; accepted: Dec. 20th, 2017; published: Dec. 27th, 2017

Abstract

Objective: To explore the treatment of Acute in-stent thrombosis (AIST) after Carotid artery stenting (CAS). **Methods:** The characteristics of 1 cases of acute ischemic stroke (AIS) presented with AIST after emergency left internal CAS which was successfully treated with the percutaneous mechanical thrombectomy (PMT) following continuous contact thrombolysis (CCT) technique were discussed with review of literatures. **Results:** The patients with AIS were in hypercoagulable state. AIST could occur after CAS without adequate antiplatelet or anticoagulant therapy. PMT combined with CCT could maintain revascularization and accelerate the recovery. Related literature shows that AIST occurs after CAS, but most can achieve good results by timely and appropriate treatment. **Conclusion:** Hypercoagulable state and inadequate antiplatelet as well as anticoagulant therapy is the main causes of AIST after emergency CAS. Timely and appropriate treatment after AIST is the key to reduce disability and promote the recovery of neurological function. PMT combined with CCT are effective methods for revascularization and worthy of further exploration.

Keywords

Acute Ischemic Stroke (AIS), Carotid Artery Stenting (CAS), Acute In-Stent Thrombosis (AIST), Percutaneous Mechanical Thrombectomy (PMT), Continuous Contact Thrombolysis (CCT)

取栓持续溶栓治疗支架内血栓形成及文献分析

杨和平, 乔振虎, 张贵强, 陆婉杏, 崔香香

广西壮族自治区民族医院神经内科, 广西 南宁
Email: fenlenteng2004@126.com

收稿日期：2017年12月3日；录用日期：2017年12月20日；发布日期：2017年12月27日

摘要

目的：探索颈内动脉支架置入术后急性支架内血栓形成的治疗方法。方法：回顾性分析1例急性脑梗死患者颈内动脉支架置入术后急性支架内血栓形成经机械取栓后续持续接触性溶栓治疗经过并复习相关文献。结果：急性脑梗死患者处于高凝状态、未经充分抗血小板或抗凝治疗者经颈内动脉支架置入术后易形成急性支架内血栓，经机械取栓后联合持续接触性溶栓治疗及其他措施可促使血管再通，加速恢复。相关文献显示颈内动脉支架置入术后急性支架内血栓形成经及时恰当的治疗多数能获得良好疗效。结论：高凝状态及抗血小板、抗凝治疗不充分是颈内动脉支架置入术后急性支架内血栓形成的重要原因，及时恰当的血管再通措施是关键，机械取栓联合持续接触性溶栓治疗是促使血管再通的有效方法，值得进一步探索。

关键词

急性缺血性中风，颈动脉支架置入，急性支架内血栓形成，经皮机械取栓，持续接触性溶栓

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

颈内动脉粥样硬化斑块所致的狭窄或闭塞是缺血性脑卒中的重要原因，现有治疗方法中血管内介入治疗是快速有效的疗法，颈动脉支架置入(Carotid artery stenting, CAS)已成为脑血管重建术的主导技术，被越来越多地用于治疗颅外段颈内动脉中重度狭窄，据报道其对于中风的防治和风险与颈动脉内膜剥脱术相当[1] [2]。然而 CAS 后并发症—支架内血栓形成一旦发生若不及时采取措施使血管再通将产生严重后果，尤其是急性支架内血栓形成(Acute in-stent thrombosis, AIST)不及时使血管再通，将导致非死即重残的结局。为了探索 CAS 术后并发症的防治方法，我们回顾性分析 1 例反复短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)的患者经 CAS 术后 AIST 临床特点及治疗经过(此病例已经隐去患者姓名，不涉及隐私，且事前已经得其同意)，并复习相关文献，探讨最佳治疗方法。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

65 岁女患，因“发作性头晕伴右侧肢体麻木、乏力 20 天”于 2017 年 4 月 24 日入住我科。患者入院前 20 天内突发发作性头晕、右侧肢体麻木、乏力，每次持续几分钟后恢复，无头痛、抽搐及意识障碍，反复发作多次，曾到某市中医院住院，查头 CT 显示“左侧顶枕叶区域稍低密度影”，住院治疗后仍反复发作而转我院神经内科。既往有高血压病史 7 年余，不规则服用降压药；有“带状疱疹”病史已治愈；否认心脏病及糖尿病病史。入院查体神清合作，BP182/104 mmHg，心肺腹及神经系统查体均无异常。入院诊断：1) TIA，2) 高血压病 3 级，极高危组。入院后：血常规、心肝肾功能、血糖、凝血功能均正常，血钠 147 mmol/L ↑(参考值 135~145 mmol/L)、肌酸激酶 234 U/L ↑(参考值 26~145U/L)、乳酸脱氢酶 209

U/L ↑(参考值 114~162U/L)、总胆固醇 7.31 mmol/L ↑(参考值 3.60~5.20 mmol/L)、甘油三酯 5.38 mmol/L ↑(参考值 0.23~1.23 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 4.16 mmol/L ↑(参考值 2.70~3.10 mmol/L)。入院后即服阿司匹林肠溶片 0.1 g/d、硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d 双联抗血小板聚集(简称双抗)及阿托伐他汀钙片 10mg/d 降脂稳定斑块等治疗。患者 4 月 25 日 6:30 突发失语, 右侧上下肢肌力 0 级, 右侧巴氏征阳性, 余神经无异常, 持续约半小时后恢复正常, 考虑 TIA 再次发作, 此后连续发作 TIA 3 次, 查头 CT(图 1(A))排除脑出血后加用低分子肝素钙 5000 IU (H) bid 抗凝治疗, 拟行全脑血管造影术(Digital subtraction angiography, DSA)。

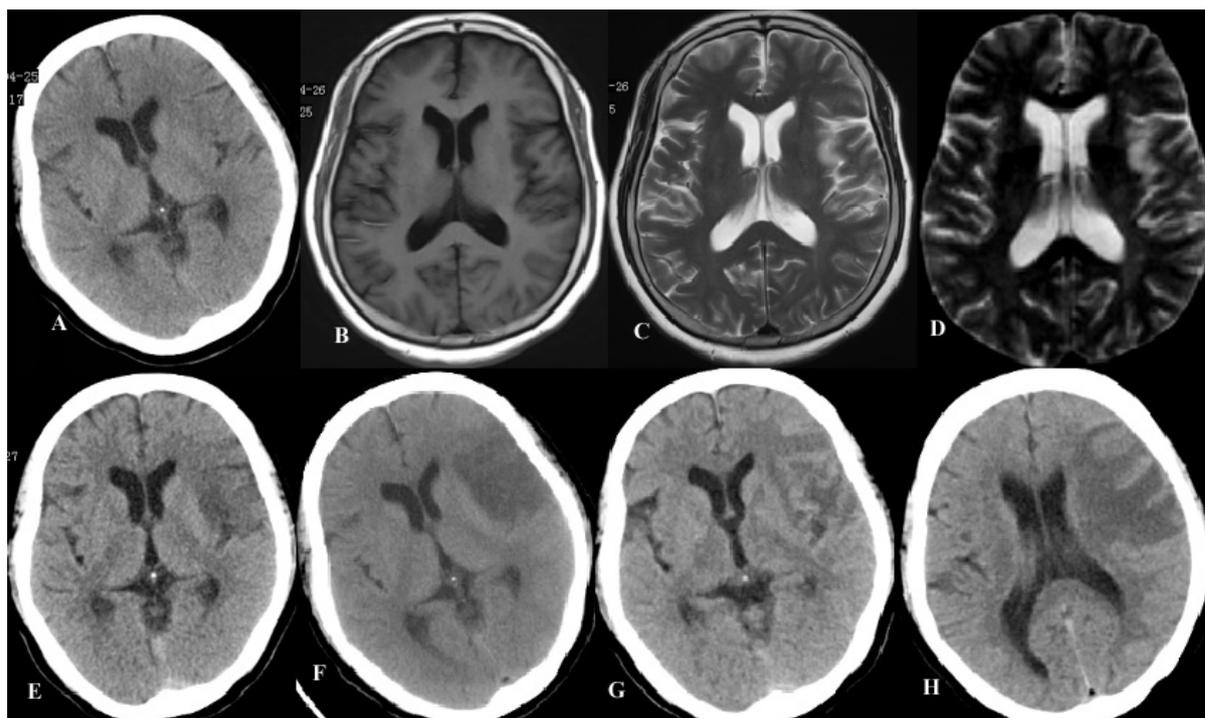
2.2. 方法

2.2.1. 术前准备

术前常规检查血尿便常规、凝血功能、心肝肾功能、血糖、心电图、胸片、经颅多普勒、颈部超声均符合 DSA 要求。DSA 包括主动脉弓、双侧颈总动脉、双侧椎动脉造影, 术后神经系统未见异常体征。拟择期行 CAS 治疗。4 月 26 日上午 10 时查头 MR 显示左侧基底节区缺血性病灶(图 1(B)~(D)), 当日 16:00 患者再次突发失语并意识模糊, 瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 右侧上下肢肌力 0 级, 右侧巴氏征阳性, 长达 2 小时仍无恢复, 考虑为左侧颈内动脉急性闭塞所致的急性缺血性中风(Acute ischemic stroke, AIS), NIHSS 评分 16 分, 拟急诊动脉溶栓及 CAS 治疗。

2.2.2. CAS 手术过程

CAS 于 4 月 26 日 19:00 开始, 手术后在台上观察 30 分钟, 21:20 下手术台, 21:40 回到病房。其过程如下① 镇静、局麻后予 3000IU 肝素全身肝素化; ② 右股动脉穿刺, 置入 8F 动脉鞘。③ 将 90 cm 的



A 为 TIA 后头 CT, B、C、D 为 AIS 前 MRI 显示腔隙性脑梗死, E 为 PMT 术前头 CT 示基底节区低密度影, F 为 PMT + CCT 术 48 h 后头 CT 示左侧颞额顶叶、岛叶急性脑梗死, G、H 为术后 12 天头 CT 示左侧颞额顶叶、左侧岛叶脑梗死范围较之前缩小

Figure 1. Patient' head CT and MRI

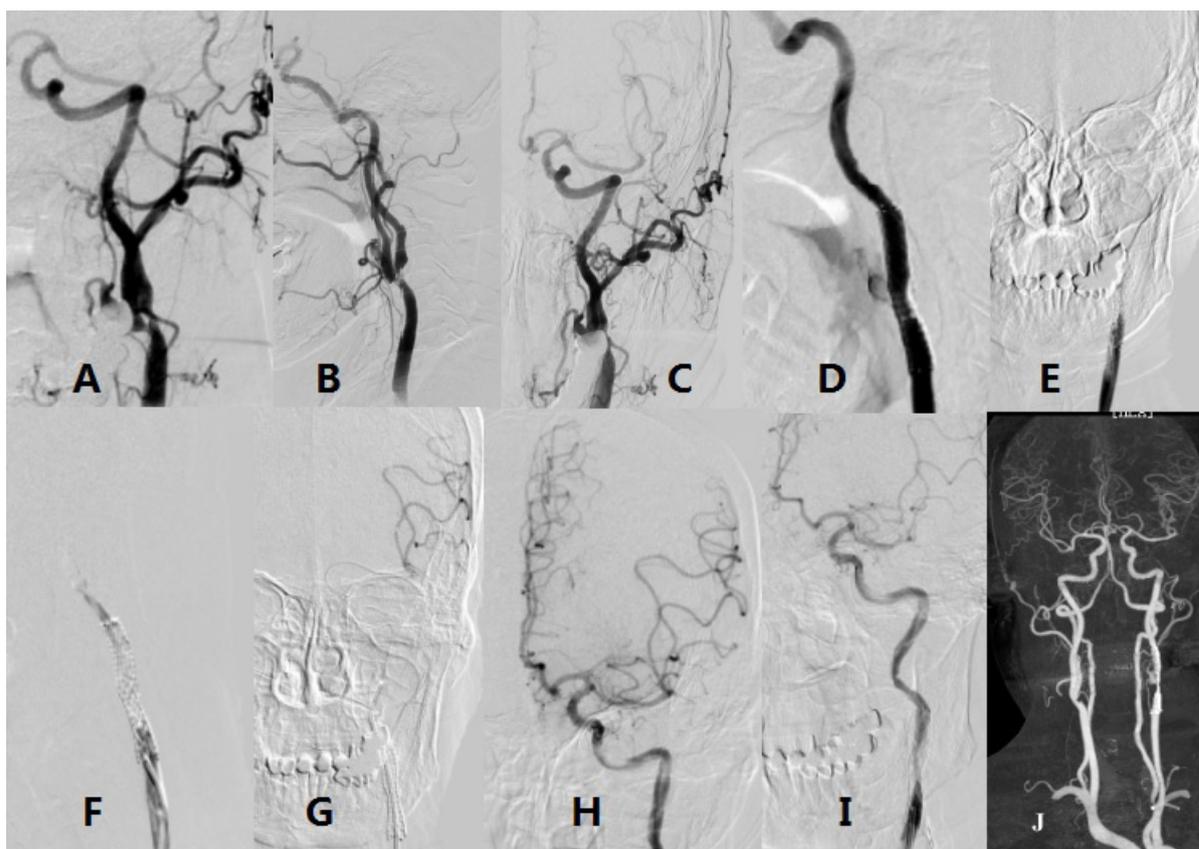
图 1. 患者头 CT 与 MRI 表现

8F 波士顿科学导引导管(MP XF 90 cm)、长 100 cm 的 5F 日本 TERUMO 椎动脉造影管及长 260 cm 的交换导丝进行组合,将导引导管送入左颈总动脉上段,DSA 显示左侧颈内动脉 C1 段重度狭窄并次全闭塞(图 2(C))致左侧颈内动脉供血区缺血。④ 在侧位路径图引导下将保护伞装置通过狭窄段,并置于狭窄段上方至少距离 2 cm 的直段,打开保护伞,造影证实保护伞与颈内动脉壁完全贴合。⑤ 用球囊(3.0 × 20 mm)预扩狭窄段。⑥ 撤出球囊导管,在路径图指引下沿保护伞导丝将美国 EV3 锥形支架(8-6 × 40 mm)输送系统准确跨狭窄段释放支架。⑦ 造影复查支架成形效果及保护伞的前向血流情况。⑧ 支架成形术效果良好(残余狭窄 < 20%,管腔直径较术前增加 76%) (图 2(D)),保护伞外无充盈缺损,回收保护伞。⑨ 造影检查颅内血管情况。⑩ 撤出导引导管,保留动脉鞘,包扎好回病房。

2.2.3. 术后处理

1) 常规处理及观察

术后 NIHSS 评分 8 分,意识恢复,但不能言语。继续补液及抗凝治疗,由于出现颈动脉窦反应,心率 62 次/分, BP80/50 mmHg,以小剂量多巴胺维持血压至略高于正常水平。术后 2 小时即 4 月 26 日 23:50 患者烦躁,浅昏迷,双侧瞳孔不等大,右侧直径约 1.5 mm,左侧直径约 2.0 mm,直接、间接对光反射迟钝,部分恢复的右侧上下肢肌力降至 0 级,NIHSS 评分 23 分。急查头 CT 无出血,但有低密度影(图 1(E)),提示左侧颈内动脉 AIST 并闭塞,尽管 CT 已有低密度影,但尚在时间窗内,拟立即行左侧颈内动脉溶栓取栓术治疗。



A、B 为术前左侧颈内动脉 C1 段重度狭窄, C 为术前左侧颈内动脉 C1 段重度狭窄并次全闭塞, D 为 CAS 术后左侧颈内动脉 C1 段成形效果, E、F 示左侧颈内动脉 C1~7 段巨大血栓形成, G 示左侧大脑中动脉 M1 段远端通畅, H 示 PMT 术后血管再通, I 示 CCT 导管放置于支架内, J 为术后 12 天头颈 CTA 示 CAS 处仍有狭窄,但血流通畅

Figure 2. DSA findings of the left carotid artery of the patient before and after operation

图 2. 患者术前术后左侧颈动脉 DSA 表现

2) 动脉溶栓及经皮机械取栓(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT)

4月27日1:20 DSA显示左侧颈内动脉C1-7段巨大血栓形成(图2(E)(F)),左侧大脑半球缺血。立即经椎动脉管分5次予血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂替罗非班(50 μg/ml) 50 ml进行接触性动脉溶栓,每次间隔5分钟后造影,半小时后见左颈内动脉仅有模糊显影(图2(F)),动脉溶栓不成功。立即进行经PMT治疗,沿椎动脉管送入微导丝微导管至左侧大脑中动脉M1段造影见远端通畅(图2(G)),撤出微导丝微导管,沿椎动脉管送入Solitair取栓器(6×20 mm)至左侧大脑中动脉M1段处取出血栓,时间已是凌晨2:20,左侧颈内动脉全段完全通畅,左侧大脑前动脉、大脑中动脉及其分支显影良好(图2(H)),但见支架内有不规则白色血栓(图2(I))。

3) 持续接触性溶栓(Continuous contact thrombolysis, CCT)

为防止血栓继续扩大再次闭塞血管,将较柔软的TERUMO椎动脉管(微导管留置于颈内动脉起始段易滑脱移位)置于左侧颈内动脉支架内血栓处持续泵入替罗非班(50 μg/ml) 3 ml/h进行CCT治疗(图2(I)),并带管返回病房,NIHSS评分18分,双侧瞳孔等大等圆,直径约3.0 mm,给予清除氧自由基、脱水降颅压、改善脑代谢、营养神经及对症支持治疗,CCT持续26小时后复查经颅多普勒提示左颈内动脉通畅,停止CCT,撤出导管,拔除动脉鞘并加压包扎,恢复双抗治疗。

2.2.4. 国内外文献检索

以“颈动脉支架置入术(Carotid artery stenting, CAS)”、“急性支架内血栓形成(Acute in-stent thrombosis, AIST)”、持续接触性溶栓(Continuous contact thrombolysis, CCT)或置管溶栓(Catheter-directed thrombolysis, CDT)检索1960年至2017年10月期间的国内维普中文生物医学期刊、CHKD数字图书馆期刊数据库、万方数据库及美国国立图书馆(PubMed)相关文献报道。

3. 结果

3.1. CAS术前结果

4月25日DSA:右侧颈内动脉C1段狭窄约65%,左侧颈内动脉C1段狭窄约90%(图2(A)和图2(B)),左侧椎动脉开口狭窄约60%。4月26日上午脑MRI提示左侧额颞顶叶多发急性腔隙性脑梗塞(图1(B)~(D));CAS术前左侧颈内动脉供血区缺血(图2(C)),NIHSS评分16分。

3.2. CAS术后结果

4月26日21:10见CAS成形术效果良好(残余狭窄<20%,管腔直径较术前增加76%)(图2(D)),血流通畅,支架贴壁良好,未见造影剂外渗。21:40患者神清,运动性失语,右上肢肌力0级,右下肢肌力2级,NIHSS评分8分。4月26日23:50患者神志不清,躁动。查体:BP190/110mmHg,浅昏迷,双侧瞳孔不等大,右侧直径约1.5 mm,左侧直径约2.0 mm,直接、间接对光反射迟钝,右侧上下肢肌力0级,右侧巴氏征阳性,NIHSS评分23分。头CT未见出血(图1(E)),DSA显示左侧颈内动脉AIST,C1-7段巨大血栓形成并闭塞,动脉溶栓失败(图2(E)~(G))。

3.3. PMT结果

PMT术后左侧颈内动脉全段完全通畅,左侧大脑前动脉、大脑中动脉及其分支显影良好,未见造影剂外渗,血管再通达到TIMI3级(图2(H))。支架内可见不规则白色血栓(图2(I))。

3.4. CCT结果

将TERUMO椎动脉管放置于左侧颈内动脉支架内血栓处持续泵入替罗非班(50 μg/ml) 3 ml/h进行

CCT 治疗(图 2(I)), 带管返回病房。术后患者清醒, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约 3.0 mm, 直接、间接对光反射灵敏, 右上肢肌力 0 级, 右下肢肌力 3 级, NIHSS 评分 18 分。CCT 持续 26 小时后经颅多普勒提示: 左侧颈内动脉及左侧大脑前动脉、大脑中动脉血流通畅, 流速正常。

3.5. 后续治疗结果

经双抗、清除氧自由基、脱水降颅压、改善脑代谢、营养神经及对症支持治疗后病情稳定好转。2017 年 4 月 28 日头部 CT 见左侧颞额顶叶、岛叶急性脑梗死(图 1(F))。术后 5 天患者血压稳定于正常范围, 语言及右下肢肌力均开始恢复, 于 2017 年 5 月 8 日复查头 CT 显示: 左侧颞额顶叶、左侧岛叶脑梗死较之前范围缩小(图 1(G)和图 1(H)); 多层三维螺旋计算机断层扫描血管成像(Multidetector three-dimensional computed tomography angiography, 3D CTA)显示左侧 CAS 处仍有狭窄, 但血流通畅(图 2(J))。当时患者能说部分单词, 右上肢肌力 1 级, 右下肢肌力 4 级, 左侧肢体肌力 5 级。术后第 12 天, 患者能说部分句子, 理解他人语言, 右上肢肌力 2 级, 右下肢肌力 4+级, NIHSS 评分 5 分, 出院回当地治疗。随访 6 个月, 患者仅右上肢肌力恢复至 4+级, 右下肢肌力 5-级, 生活基本自理。

3.6. 国内外文献检索结果

3.6.1. 国内文献检索结果

以“颈动脉支架置入”及“急性支架内血栓形成”检索国内各大数据库, 内共检索到 7 篇索相关论文, 其中 5 篇出现了 AIST 并发症。增加持续接触性溶栓或置管溶栓检索词则无相关报道。

2011 年赵星辉等[3]报道 59 例 2006 年 4 月~2011 年 3 月间的 CAS 高危病例, 置入 65 枚颈动脉支架, 发生术中栓塞事件 3 例, 均经微导管及时动脉溶栓开通闭塞血管, 2 例痊愈, 1 例因严重肺部感染死亡。2013 年陈英道等[4]报道 1 例 78 岁男患 CAS 术后并发 AIST, 虽经术前双抗治疗 3 天后行 CAS 治疗, 但术后 20 分钟即出现 AIST 并闭塞, 于术后 1 小时 10 分经微导管动脉溶栓开通闭塞血管, 因患者家属不同意再置入支架, 再次发生 AIST 导致了大面积梗死, 重度残疾。伍建军等[5]分析 2003~2013 年间 156 例 CAS 患者的临床及 DSA 资料, 其中 7 例术中发生了 AIST, 发生率为 4.5%。7 例 AIST 患者均为男性, 年龄 41~81 岁, 平均年龄 68 岁; 其中 6 例颈内动脉重度狭窄近乎闭塞, 1 例颈内动脉中度狭窄; 5 例术中仅单次出现颈内动脉闭塞, 另 2 例术中反复出现 AIST (1 例 2 次; 1 例 3 次), 共 10 次 AIST 需紧急处理。2014 年张汉义等[6]分析 12 例 AIS 患者急诊 CAS 加局部溶栓治疗, 其中 1 例出现 AIST 致大面积脑梗死而死亡。2016 年胡伟等[7]回顾分析 5 例患者均在术前用双抗加阿托伐他汀 20 mg 治疗 5 天后行 CAS 治疗, 均在 CAS 后 6 分钟内发生 AIST, 进行性加重。其中 4 例经过球囊扩张治疗后血栓消失, 1 例经过动脉溶栓治疗后再通。

3.6.2. 国外文献检索结果

在美国国立图书馆(PubMed)以 Carotid artery stenting (CAS) + Acute in-stent thrombosis (AIST)检索共查到 18 篇相关文献, 而以 Carotid artery stenting (CAS) + Continuous contact thrombolysis (CCT)或置管溶栓(Catheter-directed thrombolysis, CDT)均未查到相关报道。

早在 2001 年 Chaturvedi 等[8]报告了男女各 1 例均因 CAS 术前术后未使用抗血小板药物治疗, 发生 AIST 而死亡。其中 63 岁女患 8 年前有过左侧大脑后动脉卒中, 术前服用阿司匹林(剂量范围从 81 mg 到 1300 mg), 左侧颈动脉内膜剥脱术后 11 天出现右侧偏身瘫痪, DSA 发现内膜剥脱部位出现狭窄, 行 CAS 后发生 AIST, 立即给予 75 万单位尿激酶溶栓不成功, 阿司匹林也未再使用, 病情加重, 12 小时后头 CT 显示大量的出血性转化而死亡。另外 1 例 57 岁男患有高血压、糖尿病、冠心病、充血性心力衰竭和病态肥胖症, 左眼反复发作性失明, 予肝素治疗, DSA 时停用肝素, DSA 见左侧颈内动脉起始段严重狭窄。

由于患者患有充血性心力衰竭和病态肥胖症而不能进行颈动脉内膜剥脱术,以 CAS 代之,支架置入顺利,左侧颈内动脉起始段重构完美。术前无抗血小板药物治疗,术后继续亚治疗量肝素治疗。术后 2 天部分凝血活酶时间 32.7 秒,术后 3 天出现右侧肢体乏力,患者开始服用阿司匹林,DSA 见 AIST 已致颈动脉闭塞。当时认为溶栓治疗无效,没有用血小板糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂。随后患者出现弛缓性右侧偏瘫和意识障碍,CT 显示巨大的左侧大脑中动脉区域梗死并产生占位效应,死于 CAS 术后 11 天。2005 年 Okazaki 等[9]报道左侧颈内动脉 C3 段闭塞的 45 岁女患在 CAS 术后 4 小时后出现 AIST,立即再次行 CAS 治疗,局部注射尿激酶 24 万单位,置入冠脉支架 S670 并后扩成形,经此处理后逆转了该次中风。术后给予肝素、噻氯匹啶治疗,7 天后仍然出现病情恶化,脑血管造影显示左侧颈内动脉 C3 段再次发生 AIST。经过多次再开通努力: CAS、输注肝素、奥扎格雷钠都没有成功,之后使用自膨式冠脉支架与第一次的支架重叠 70%放置并再次后扩方达到再通目的。2006 年 Masuo 等[10]报道 1 例 71 岁男患因左侧颈内动脉严重狭窄 CAS 术后 3 天后突然出现右侧偏瘫并失语,急诊 DSA 显示 AIST 并完全闭塞,立即行 CAS 获得再通,但残留少量血栓,经过后续治疗其右侧偏瘫和失语完全恢复。2007 年 Iancu 等[11]报道了 1 例左侧颈动脉闭塞且右侧颈内动脉狭窄 90%的 70 岁男患在 CAS 后发生了支架内再狭窄,再次行 CAS 治疗,置入药物洗脱支架过程中出现了 AIST,经过局部溶栓和球囊扩张后很快恢复。同年 Kurisu 等[12]报道 1 例 72 岁男患右侧 CAS 术后 7 天突发左侧偏瘫,急诊 DSA 显示右侧颈内动脉 AIST 致完全闭塞,通过经静脉注射组织型纤溶酶原激活剂(1300,000 IU)并再次 CAS 后血管恢复再通。2008 年 Duk 等[13]报道 1 例 64 岁男患经双抗 15 天并充分术前准备后行左颈总动脉 CAS 术中 AIST,立即局部注射替罗非班 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,持续 30 min 后血栓消失。随后静脉给予 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 维持治疗。Miyakoshi 等[14] 2009 年采用 3D CTA 随访 23 例 CAS 术后支架内血栓形成情况,随访时间为 2, 4, 8、12 周、6, 12 个月,发现 10 例(43.5%)患者于 2 周时可见支架内亚急性血栓形成,到 12 周时逐渐消失,提示小血栓的形成可以逐渐化解。2010 年 Iancu 等[15]再次报道 2 例 CAS 术中快速 AIST 导致血流动力学及神经功能改变,通过血栓内溶栓而再通,其中 1 例还再次进行了 CAS 治疗。2012 年 Stotts 等[16]于报道 1 例因肝素诱发血小板减少症而致 AIST。2013 年 Park 等[17]报道 1 例 67 岁男患因右侧颈内动脉起始部 70%狭窄合并同侧眼段未破裂动脉瘤,经 CAS 及动脉瘤栓塞后出现 AIST,经动脉内注射阿昔单抗 10mg 后血栓消失。2013 年 Kanemaru 等[18]报道 1 例 77 岁的膀胱癌男患经保护性三联抗血小板治疗(简称三抗, triple antiplatelet therapy, TAPT),即阿司匹林 + 氯吡格雷 + 西洛他唑三药组合,后行 CAS,无任何围手术期并发症,然而 6 天后出现无症状性支架内血栓。在抗血小板治疗基础上增加阿加曲班抗凝治疗,血栓逐渐变小消失,没有出现血栓性症状。同一年 Nii 等[19]于报道 1 例男性 64 岁的 AIS 患者在经过充分双抗治疗行右侧颈内动脉 CAS 术后 12 天后再次出现左侧肢体瘫痪加重,急诊 DSA 发现右侧颈内动脉亚急性支架内血栓形成,立即采用抽吸导管抽吸后再通。2017 年初 Miyakoshi 等[20]报道了 1 例 84 岁的 AIS 男患在经过双抗加阿加曲班及他汀类药物 15 天后行右颈内动脉 CAS,次日 B 超发现较小的 AIST,第 7 天发现该血栓增大,因此于当天进行第二次 CAS,此后 TAPT,支架内血栓仍然在增大,连续输注肝素后使凝血酶原时间延长到 50 到 65 秒才使血栓停止增长,14 天后停用肝素,继续观察血栓没有进一步发展。现将 2001~2017 年在美国国立图书馆(PubMed)检索到的文献总结如表 1。

4. 讨论

目前心血管介入方面根据支架置入术后至血栓发生的时间,将支架内血栓形成分为急性期(<24 hr)、亚急性期(24 hr~31 d)、晚期(31 d~1 年)和非常晚期(>1 年) [21],脑血管介入亦可沿用此分期,而常见且危害性大者以 AIST 为主。颈内动脉 C1 段狭窄或闭塞导致的 AIS 多发生在动脉粥样硬化已造成局部血管严重狭窄的基础上,临床上很难用药物溶栓再通,常需急诊 CAS 来治疗该部位的急性闭塞达到持续再通的

Table 1. CAS and the clinical features and perioperative period of thrombus formation in the stent
表 1. CAS 及支架内血栓形成病例临床特征及围手术期情况

时间	性别/年龄	部位	CAS 时血栓形成时间	治疗措施			结局
				术前	手术	术后	
2001 [8]	F/63	左侧颈内动脉 C1 段	术中	不规范服阿司匹林	动脉溶栓	-	脑出血死亡
2001 [8]	M/57	左侧颈内动脉 C1 段	术后 3 天	-	-	阿司匹林 + 肝素	死亡
2005 [9]	F/45	左侧颈内动脉 C3 段	术后 4 hr 及 7 天	肝素、噻氯匹啶	支架内 PTA	肝素 + 噻氯匹啶 + 奥扎格雷	成功
2006 [10]	M/71	左侧颈内动脉 C1 段	术后 3 天	噻氯匹啶 + 阿司匹林 + 肝素	再次 CAS	阿加曲班 + 噻氯匹啶 + 阿司匹林	成功
2007 [11]	M/70	右侧颈内动脉 C1 段	术中	双抗	动脉溶栓 + 再次 CAS	双抗	成功
2007 [12]	M/72	右侧颈内动脉 C1 段	术后 7 天	双抗	动脉溶栓 + 再次 CAS	双抗	成功
2008 [13]	M/64	左颈总动脉	术中	双抗	动脉溶栓	双抗	成功
2009 [14]	-	-	术后	双抗	-	双抗	成功
2010 [15]	-	-	术中	-	动脉溶栓 + 再次 CAS	双抗	成功
2013 [17]	M/67	右颈内动脉 C1 段	术中	双抗	动脉溶栓	双抗	成功
2013 [18]	M/77	颈动脉	术后 6 天	TAPT	-	TAPT + 阿加曲班	成功
2013 [19]	M/64	右颈内动脉 C1 段	术后 12 天	双抗	抽吸取栓	双抗	成功
2017 [20]	M/84	右颈内动脉 C1 段	术后 1 天	双抗 + 抗凝	再次 CAS	TAPT + 肝素	成功

效果。然而 AIS 患者往往处于高凝状态，我们报道的这例患者亦然，CAS 术中术后均可发生支架内血栓形成，尤其是 AIST 一旦发生会产生灾难性的后果，如何防止 AIST 的发生和发生后如何快速开通血管显得十分重要，涉及到术前预处理、术中操作及术后应对策略一系列问题。

4.1. AIST 产生的原因与术前药物治疗

众所周知血栓形成的三个主要因素是血管壁改变(内皮细胞损伤、抗栓功能减弱)，血液成分改变(血小板活化、凝血因子激活、纤维蛋白形成)，血流改变(血流缓慢、停滞、漩涡形成)。其中血液成分改变如血小板及血脂直接影响血液黏度，导致血流缓慢、停滞；CAS 术中术后出现的 AIST 主要是血管壁改变，内皮细胞损伤加上高凝状态导致抗栓功能减弱，形成易栓症。2016 年 Moulakakis 等[22]认为颈动脉 AIST 的主要原因有：抗血小板治疗终止或时间不够、抗血小板药物抵抗、遗传性和获得性血栓性疾病。从以上检索文献来看，抗血小板药物治疗终止或时间不够长确实是常见而首要考虑的因素，这对于择期手术是容易解决的问题，因为有足够的作详细的术前评估与预处理，有助于预防 AIST 的发生；而对于急诊手术者来说则无法做到，我院这例患者入院时总胆固醇 7.31 mmol/L ↑、甘油三酯 5.38 mmol/L ↑、低密度脂蛋白胆固醇 4.16 mmol/L ↑，高脂血症直接导致血液黏度增高，由于已经发生急性脑梗死，来不及充分抗血小板治疗，行急诊 CAS 后接着发生了 AIST。鉴于急诊手术的紧迫性和风险性，我国最近指南[23]要求急诊手术前给予负荷量双抗(即阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg)治疗以避免 AIST 的发生，术后每天双抗连续治疗至少 1 个月，甚至 3~6 个月，此后长期服用阿司匹林。本文所报道的病例由于 CAS 术前已用双抗 3 天并加用了肝素抗凝治疗 1 天，因此没有给予负荷量双抗治疗，术后 AIST 的

治疗积极取栓及采用血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班 CCT 治疗, 逆转了致死性结局, 不失为一种大胆的治疗策略。

但产生 AIST 的原因并非如此简单, 检索文献中部分 CAS 患者尽管术前用了双抗甚至三抗(TAPT)治疗, 且时间超过了两周, 仍然难以避免 AIST 的发生。因此, 抗血小板药物抵抗、遗传性和获得性血栓性疾病是不得不考虑的方面。为了及时判断双抗的疗效, 除了通过观察临床 AIST 事件, 还可以通过实验室检测有无阿司匹林或氯吡格雷抵抗, 或遗传性和获得性血栓性疾病(易栓症)。如通过检测阿司匹林对血小板聚集抑制率来判断是否存在阿司匹林抵抗: 常规服用阿司匹林 7 天后, 采用光学比浊法分别以二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)为诱导剂, 同时出现下述两项标准即是阿司匹林抵抗, 只符合一项则判定为阿司匹林半抵抗: ① 在 10 $\mu\text{mol/L}$ ADP 浓度下测定血小板最大聚集率 $\geq 70\%$; ② 在 0.5 mg/mLAA 浓度下测得血小板最大聚集率 $\geq 20\%$ 。阿司匹林抵抗除与年龄、性别、高血压、糖尿病、高血脂等因素有关外, 与基因多态性关系更为密切。氯吡格雷抵抗或称“治疗反应变异”, 除了外在因素, 如患者生活习惯(吸烟、饮酒)、用药依从性及药物相互作用等外, 还有内在因素, 主要是个体遗传差异所致。其中药物代谢酶的基因多态性是影响氯吡格雷药效的主要因素, 也是近年来国内外研究最多的热点课题[24]。有研究[25]显示抗血小板药物抵抗现象普遍存在, 抵抗的机制主要有反应途径中各代谢物及受体的基因多态性, 人体对药物吸收率的不同, 各种基础疾病的影响, 同时服用其他类型药物对抗血小板药物的影响等, 故根据个体化特征及疾病分层制定用药方案极其重要。增加阿司匹林剂量并未减少其抵抗的发生, 阿司匹林、氯吡格雷联用能达到更好抑制血小板聚集的效果。本文所报道的这例是否有阿司匹林和氯吡格雷抵抗, 因受条件限制没有进一步检测。

此除双抗外, 其他药物治疗也有助于预防 AIST 的产生, 如抗凝药物、补液治等。Stotts 等[16]于 2012 年报道 1 例肝素诱发血小板减少症和 AIST, 其治疗方法是对肾功能正常的患者应给予阿加曲班或来匹卢定或达那肝素治疗, 而对肾功能不全的患者应给予阿加曲班治疗[26]。Miyakoshi [20]等报道控制性抗凝治疗可以防止在 CAS 后的 AIST 复发。2014 年张汉义等[6]分析 12 例 AIS 患者急诊 CAS 加局部溶栓治疗, 其中 8 例术后第一个 24 h 给予替罗非班泵入, 同时给予双抗治疗, 未出现 AIST。张汉义等认为急诊 CAS 术后发生 AIST 的风险大, 主张除进行标准的肝素化治疗外, 术后一般持续使用替罗非班 24 小时, 并同时双抗治疗方可有效防止 AIST。Kanemaru K [18]报道 1 例 77 岁的膀胱癌男患经保护性 TAPT 后进行 CAS, 无任何围手术期并发症, 然而 6 天后出现无症状性颈内动脉支架内亚急性血栓形成。在抗血小板治疗基础上增加阿加曲班抗凝治疗, 随后血栓逐渐变小消失, 没有出现血栓性症状。恶性肿瘤被认为是一个获得性易栓状态与血栓形成风险显著相关, 对于有这些危险因素 CAS 病例, 应注意 AIST 的发生, 建议反复检查。本文病例术后使用替罗非班行 CCT 治疗 26 小时, 有效防止 AIST 的再发生, 进一步说明抗凝药物在 CAS 术后治疗的必要性。

4.2. AIST 的血管内治疗策略

国内资料[5]显示 CAS 术中术后 AIST 的发生率约为 4.5%, 且年龄跨度大, 中老年均可发生, 男性多见, 建议 CAS 术后 AIST 治疗策略为采用微导管溶栓 + 血栓抽吸术恢复血流。伍建军等[5]认为 CAS 术中 AIST 致颈内动脉闭塞不可避免, 特别是颈内动脉重度狭窄, 近乎闭塞病例, 熟练掌握急性颈内动脉闭塞的原因及相应治疗策略, 有助于减少 CAS 术后 AIST 的严重并发症, 提高 CAS 术的安全性。但临床上处于高凝状态的患者即使经动脉溶栓及抽吸血栓术暂时恢复了血流, 往往会再次发生 AIST 致颈内动脉闭塞[4] [5] [6] [8] [9] [15] [20]。

国外有资料显示[14] CAS 术后 2 周时支架内亚急性血栓形成发生率约 43.5%, 比国内发生率更高, 12 周时逐渐消失, 提示形成的小血栓经治疗后可以逐渐化解。国外专家[19]认为快速侵入性检查治疗是

防止灾难性事件发生的最佳措施,快速诊断和促进颈动脉再通才能减少脑梗死和获得近期远期较好神经功能结果。目前促进颈动脉快速再通的技术有 PMT 和血栓抽吸两种方法配合药物溶栓治疗,此外还有外科手术及血管再成形术,但往往不及 PMT 速度快。国内外多数 CAS 术后 AIST 病例的治疗是通过 CAS 术后再次 CAS 治疗[10][11][12][15][20],但这种方法不仅治疗费用高,而且有再次发生 AIST 的风险[9][11],对于我国普通百姓来说不仅难以承受高昂的费用,而且在心理上更难以接受再次 CAS 手术的风险。我们采取动脉内溶栓+PMT+CCT 的治疗方案快速开通颈内动脉,持续支架内抗凝治疗,防止了 AIST 的再发生,获得了近期远期较好疗效,随访 6 个月时患者仅遗留轻微的手指欠灵活后遗症,对生活影响较少,相对于 CAS 术后再次 CAS 治疗节省了一大笔费用,减轻了患者的负担,且达到了预期的疗效。因此,动脉内溶栓 + PMT + CCT 的治疗方案值得进一步探索与推广。

总之,CAS 治疗前预先进行抗血小板、抗凝治疗及术后发生并发症时选择恰当的术式对获得理想的预期结果起决定作用。血管内治疗技术性因素所致的 AIST 主要通过不断地实践、熟练掌握 CAS 技巧来解决。一旦发生 AIST,快速侵入性检查治疗是防止灾难性事件发生的最佳措施,动脉内溶栓 + PMT + CCT 不惜为一种好的治疗方案。

参考文献 (References)

- [1] Shawl, F.A. (2002) Carotid Artery Stenting: Acute and Long-Term Results. *Current Opinion in Cardiology*, **17**, 671. <https://doi.org/10.1097/00001573-200211000-00014>
- [2] Brown, M.M., Rogers, J. and Bland, J.M. (2001) Endovascular versus Surgical Treatment in Patients with Carotid Stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Trans Luminal Angioplasty Study (CAVATAS): A Randomised Trial. *Lancet*, **357**, 1729-1737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04893-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04893-5)
- [3] 赵星辉, 贺茂林, 黄栋. 高危患者颈动脉支架手术并发症的预防及临床分析[J]. 山东医药, 2011, 51(20): 52-53.
- [4] 陈英道, 石胜良. 颈内动脉支架植入后急性支架内血栓形成 1 例报告[J]. 中风与神经疾病, 2013, 30(3): 271-272.
- [5] 伍建军, 晁明, 张广强, 等. 颈动脉支架植入术中急性颈内动脉闭塞的治疗策略[C]//浙江省抗癌协会肿瘤介入诊疗专业委员会 2013 年学术年会论文集. 2013.
- [6] 张汉义, 胡雪峰, 申龙俊, 等. 急诊支架置入治疗颈内动脉起始段急性闭塞(附 12 例临床分析) [J]. 中风与神经疾病, 2014, 31(8): 730-731.
- [7] 胡伟, 任明山, 王国平. 球囊扩张术治疗颈动脉支架内急性血栓形成的临床分析[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(1): 83-86.
- [8] Chaturvedi, S., Sohrab, S. and Tselis, A. (2001) Carotid Stent Thrombosis: Report of 2 Fatal Cases. *Stroke*, **32**, 2700-2702.
- [9] Okazaki, T., Satomi, J., Satoh, K., Hirasawa, M. and Nagahiro, S. (2005) Rescue Revascularization Therapy with a Stent-in-Stent Technique for Acute Intracranial Internal Carotid Artery Occlusion. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **45**, 253-258. <https://doi.org/10.2176/nmc.45.253>
- [10] Masuo, O., Terada, T., Matsuda, Y., et al. (2006) Successful Recanalization by In-Stent Percutaneous Transluminal Angioplasty with Distal Protection for Acute Carotid Stent Thrombosis. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **46**, 495-499. <https://doi.org/10.2176/nmc.46.495>
- [11] Iancu, A. and Lazar, A. (2007) Carotid Artery In-Stent Restenosis in a Patient with Contralateral Total Occlusion, Resolved with Drug-Eluting Stenting. *Journal of Invasive Cardiology*, **19**, 275-279.
- [12] Kurisu, K., Manabe, H. and Ihara, T. (2007) [Case of Symptomatic Subacute In-Stent Thrombosis after Carotid Angioplasty and Stenting for Severe Carotid Stenosis]. *No Shinkei Geka*, **35**, 1001-1005.
- [13] Duk, S.K., Oog, L.K., Joon, K.D., et al. (2008) Rescue Use of Tirofiban for Acute Carotid In-Stent Thrombosis. *Yonsei Medical Journal*, **49**, 163-166. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.1.163>
- [14] Watarai, H., Kaku, Y.M., Kokuzawa, J., et al. (2009) Follow-Up Study on In-Stent Thrombosis after Carotid Stenting Using Multidetector CT Angiography. *Neuroradiology*, **51**, 243-251. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0498-7>
- [15] Iancu, A., Grosz, C. and Lazar, A. (2010) Acute Carotid Stent Thrombosis: Review of the Literature and Long-Term Follow-Up. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **11**, 110-113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2009.02.008>
- [16] Stotts, G., Skinner, C., Code, C., et al. (2012) Acute Stent Occlusion Due to Heparin Induced Thrombocytopenia and

Thrombosis during Carotid Artery Stenting. *Journal of Neurointerventional Surgery*, **4**, e34.

<https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010121>

- [17] Park, J.C., Kwon, B.J., Kang, H., *et al.* (2013) Single-Stage Extracranial Carotid Artery Stenting and Intracranial Aneurysm Coiling: Technical Feasibility and Clinical Outcome. *Interventional Neuroradiology Journal of Perithera-
peutic Neuroradiology Surgical Procedures & Related Neurosciences*, **19**, 228-234.
<https://doi.org/10.1177/159101991301900213>
- [18] Kanemaru, K., Nishiyama, Y., Yoshioka, H., *et al.* (2013) In-Stent Thrombosis after Carotid Artery Stenting despite Sufficient Antiplatelet Therapy in a Bladder Cancer Patient. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **22**, 1196-1200. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.015>
- [19] Nii, K., Etou, H., Abe, G., *et al.* (2013) [Revascularization with the Penumbra Aspiration System for Symptomatic Subacute In-Stent Occlusion after Carotid Artery Stenting: A Case Report.] *No Shinkei Geka*, **41**, 785-789.
- [20] Miyakoshi, A., Toda, H., Hayase, M., *et al.* (2017) Anticoagulant Therapy for Recurrent In-Stent Thrombosis following Carotid Artery Stenting: A Case Report. *Interventional Neuroradiology Journal of Perithera-
peutic Neuroradiology Surgical Procedures & Related Neurosciences*, **23**, 521-526.
- [21] 戴文龙, 赵全明. 冠状动脉支架内血栓形成[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2009, 3(7): 1089-1093.
- [22] Moulakakis, K.G., Mylonas, S.N., Lazaris, A., *et al.* (2016) Acute Carotid Stent Thrombosis: A Comprehensive Review. *Vascular & Endovascular Surgery*, **50**, 511. <https://doi.org/10.1177/1538574416665986>
- [23] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(5): 356-361.
- [24] 赖胜荣, 刘俊. 药物基因组学与抗血小板药物抵抗研究进展[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(2): 155-157.
- [25] 孙晓敏, 孙亚楠, 杨阳, 滕继军, 张晨. 大动脉粥样硬化型脑梗死急性期病人抗血小板药物抵抗的研究[J]. 青岛大学医学院学报, 2014, 50(2): 118-120.
- [26] 赵梦华, 石建平. 肝素诱导的血小板减少症并发血栓形成的治疗进展[J]. 中国急救医学, 2013, 33(4): 370-373.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org