

- [8] Rabinstein AA, Wijdicks EF. Cerebral Vasospasm in Sub-arachnoid Hemorrhage. Curr Treat Options Neurol, 2005, 7(2):99-107.
- [9] 陈绍华. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. 临床合理用药, 2010, 3(12): 52-53.
- [10] 欧明辉. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效观察. 华夏医学, 2009, 22(2): 237-238.
- [11] 李玉香. 尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 36 例疗效观察. 山东医药, 2009, 49(40): 18.
- [12] 李益华. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察. 中国民康医学, 2011, 23(3): 270-273.
- [13] Cho WS, Kang HS, Kim JE, et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences, 2011, 17(2): 169-178.
- [14] 刘学文, 田步先, 蔡爱民, 等. 尼莫地平 2 种给药途径治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. 中国药房, 2010, 21(16): 1490-1492.
- [15] 祁文君, 张义, 罗亨勤, 等. 持续泵入尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效研究. 西南军医, 2010, 12(4): 708-709.
- [16] Hnggi D, Beseoglu K, Turowski B, et al. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(8): 784-790.
- [17] 陈劲草, 夏涛, 刘斌, 等. 脑池内灌注尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效分析. 华中科技大学学报(医学版), 2009, 38(3): 317-320.
- [18] 向建国, 路巍. 脑脊液置换联合尼莫地平、地塞米松鞘内注射治疗蛛网膜下腔出血的疗效分析. 中国实用医药, 2010, 5(6): 47-49.
- [19] Oran I, Cinar C. Continuous intra2arterial infusion of nimodipine during embolization of cerebral aneurysms associated with vasospasm. Am J Neuroradiol, 2008, 20(2): 291-295.
- [20] Hui C, Lau KP. Efficacy of intra arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage Clin Ra-dio, 2005, 60(9): 1030-10361.
- [21] Hanggi D, Turowski B, Beseoglu K, et al. Intra2 Arterial nimodipine for severe cerebral Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion1 Am J Neuro Radiol, 2008, 29(6): 1053-10601.
- [22] 徐建华, 吴江虹, 陈军华, 等. 超选择性动脉内灌注尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛. 现代诊断与治疗, 2005, 16(1): 13-14.
- [23] 许春萍, 冯素枝. 尼莫地平的不良反应. 医药论坛杂志, 2005, 26(5): 78-79.
- [24] 王海兵, 李成建, 金淑萍. 尼莫地平不良反应. 中国误诊学杂志, 2010, 9(33): 8303.
- [25] 王一扬, 高振英. 尼莫地平不良反应的研究. 北方药学, 2011, 8(6): 8.

颅内动脉瘤的流行病学研究现状

袁陆涛¹ 综述 陈世文^{1*}、李明华² 审校

1. 上海交通大学附属第六人民医院神经外科, 上海市 200233

2. 上海交通大学附属第六人民医院放射科, 上海市 200233

摘要: 颅内动脉瘤发生率居于脑血管意外中的第三位, 致残、致死率均很高。吸烟、高血压等是发生颅内动脉瘤的主要危险因素。颅内动脉瘤多发生于动脉分叉部位, 以前交通动脉处最多见。其高峰年龄为 40~60 岁, 多见于中老年女性, 有一定的家族聚集性, 以囊性动脉瘤最常见, 20% 左右为多发, 一旦破裂, 预后凶险。3T 3D-TOF-MRA 具有非侵入性、无放射性、检查时间短等特点, 适于进行颅内动脉瘤的流行病学研究。

关键词: 颅内动脉瘤; 流行病学; MRA; DSA

基金项目: 1 上海市科委重点项目: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 课题编号 074119505

2 上海市博士后基金: 颅内动脉瘤流行病学特征的 3T 3D-TOF-MRA 研究, 课题编号: 07R214136

收稿日期: 2011-10-08; **修回日期:** 2011-12-06

作者简介: 袁陆涛(1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 颅脑损伤的基础及临床研究。

通讯作者: 陈世文(1971-), 男, 博士(后), 副教授, 副主任医师, 主要研究方向: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 颅脑损伤的基础及临床研究。

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 是由于局部血管异常扩张产生的脑血管瘤样突起, 其主要症状多由动脉瘤破裂所致蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 引起, 部分因占位效应、动脉痉挛、附壁血栓脱落致栓塞等造成。动脉瘤破裂出血常致病人残废或死亡, 因此, 研究颅内动脉瘤的发病率、发病特点具有重要意义。

1 颅内动脉瘤的发生率

颅内动脉瘤发生率居于脑血管意外病人中的第三位, 仅次于脑血栓形成及高血压脑出血, 传统的流行病学研究主要从尸检和临床两方面进行。Rinkel 等^[1]对颅内动脉瘤发病率的尸检及影像学研究进行了系列系统回顾及 Meta 分析, 发现早期尸检研究的发现率较低, 在回顾性研究中为 0.4%, 前瞻性研究中为 3.6%。但尸检难以发现小型动脉瘤且有些研究未采用灌注充盈脑血管和解剖显微镜, 使其结果难免较真实情况为低。自数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)、磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 及计算机断层扫描血管造影 (computed tomographic angiography, CTA) 等应用后, 其发现率明显上升, 在回顾性研究中为 3.7%, 前瞻性研究中为 6.0%, 统计发现: 颅内动脉瘤在平均年龄 50 岁的人群中总发病率为 3.2%, 50% 为男性, 随着年龄增加, 发病率升高, 女性所占比例增加^[2]。

自发性蛛网膜下腔出血常是颅内动脉瘤患者就诊原因。2000 年, WHO 研究表明^[3], 动脉瘤性蛛网膜下腔出血发病率在 11 个人群中差异可达 10 倍, 最低的是北京 (2.0 [95% CI 1.6 ~ 2.4]), 最高的是芬兰 (22.5 [95% CI 20.9 ~ 24.1])。2007 年, Rinkel、Roos 等^[4]进行的系统回顾发现, 日本和芬兰为高发地区, 分别为 22.7/10 万 (95% CI 21.9 ~ 23.5) 和 19.7 (95% CI 18.1 ~ 21.3), 南美、中美为 4.2/10 万 (95% CI 3.1 ~ 5.7), 其他地区 9.1/10 万 (95% CI 8.8 ~ 9.5), 也同样发现了发病率随年龄增长而增加的趋势, 且女性发病率为男性的 1.24 倍。

2 颅内动脉瘤的年龄、性别分布

颅内动脉瘤可发生于任何年龄, 但其高峰年龄为 40 ~ 60 岁, 在这一年龄范围中的动脉瘤约占有颅内动脉瘤的 60%, 30 岁以下者较少, 只占 10% 左右。儿童颅内动脉瘤更是罕见, 只占有颅内动脉瘤的 0.5% ~ 4%, 其病因、临床表现及预

后与成人相比有许多特点^[5]: ①多为先天性因素所致, 后天因素如外伤、真菌感染也占较大比重; ②占位效应引起的神经系统异常更为常见; ③男女比例与成人相反, 男孩占 66%; ④40% ~ 45% 位于后循环, 而成人主要见于前循环; ⑤30% 为巨大动脉瘤, 为成人的 2 倍; ⑥多发性动脉瘤更为常见, 可能与先天性血管发育不良有关; ⑦预后较成人好。

根据大宗流行病学调查统计发现^[6], 女性占有颅内动脉瘤患者的 55%, 且在不同年龄组两性的分布也不同, 在 30 岁之前, 男性发病率稍高, 在 41 ~ 50 岁时男女发病率相等, 此后女性发病率渐占优。这可能与女性特有生理状态, 如绝经后雌激素水平下降丧失对血管的保护作用有关。

3 部位分布及形态特征

颅内动脉瘤好发于脑底动脉环的大动脉分支或分叉处且多发生于近侧的大动脉上, 少数位于动脉的周围支上。前循环动脉瘤显著多于后循环 (75% vs 25%)^[2, 7]。最常见的部位是前交通动脉 (30%), 后交通动脉 (25%) 以及大脑中动脉 (14%), 眼动脉、脉络丛前动脉、大脑前动脉远端、颈内动脉分支所占比例较少, 15% 位于椎基底动脉系统^[6]。

临床上, 颅内动脉瘤按其大小可分为小型 (直径 ≤ 10 mm)、大型 (直径 11 ~ 24 mm)、巨大型 (直径 ≥ 25 mm), 但大多数研究并不采用这一分类方法。据 Rinkel 等^[2]统计, < 5 mm 的动脉瘤所占比例最大, 为 66%, 5 ~ 9 mm 者占 27%, 而 ≥ 10 mm 者仅占 7%, 其他研究亦有类似发现。颅内动脉瘤的形态一般可分为^[6]: 囊状动脉瘤、夹层动脉瘤和梭状动脉瘤, 以囊状者最多见, 占 66% ~ 98%。新近研究发现, 只有尺寸比率 (Size Ratio, SR 即动脉瘤的最大直径除以载瘤动脉的平均直径) 能独立预测破裂的发生^[8]。

4 颅内动脉瘤发生及破裂的危险因素

颅内动脉瘤的发生及破裂的危险因素一直是该疾病的研究热点。吸烟、高血压、女性是目前较为公认的颅内动脉瘤发生的主要危险因素^[9], 其他危险因素包括: 家族史、常染色体显性多囊肾病、动脉粥样硬化、一些遗传性结缔组织病 (Ehler-Danlos 综合征、马凡综合征、弹力纤维性假黄瘤、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏)、酗酒及吸毒等。动脉瘤大小和部位是预测其破裂的独立危险因子, 较大的和位于后循环者破裂风险较高, 总的破裂率随着随访年限而

变化^[10],随访<5年者为1.2%,随访5~10年者为0.6%,随访>10年者为1.3%。此外,女性、有症状、年龄>60岁、芬兰和日本人群与动脉瘤的破裂显著相关^[11]。国际未破裂颅内动脉瘤研究组织进行的多中心、前瞻性研究表明^[11],直径<10 mm的小型未破裂动脉瘤,破裂概率极低,约为每年0.05%,既往有破裂史的相同尺寸未破裂动脉瘤,其破裂概率为无蛛血史者的11倍(每年0.5%),而无论是否有破裂史,直径在10~25 mm者每年破裂概率均<1%,但巨型动脉瘤(直径 \geq 25 mm)第一年破裂率就可达6%。同时,有证据表明遗传和环境在动脉瘤破裂中具有交互作用,吸烟和家族史同时存在时显著增加动脉瘤破裂风险^[12]。

5 家族性动脉瘤

家族性动脉瘤是指一个家庭里面一至三代之间,同时有2个及以上的成员患有颅内动脉瘤。Antti等^[13]通过检测颅内动脉瘤患者 \geq 30岁的一级亲属中颅内动脉瘤的发病率,结果发现其患动脉瘤危险性为一般人群的4倍。与散发性相比,家族性动脉瘤破裂更早,破裂时尺寸更大,多位于大脑中动脉,更有可能多发^[14]。此外,许多研究发现家族性动脉瘤具有“遗传早现”现象,即子代发生颅内动脉瘤较亲代更早,破裂也更早,可能是由于家族性成员更早的进行筛查且对于子代随访年限不足所致。动脉瘤的基因易感性研究已取得初步成果^[15]。

6 合并血管畸形的颅内动脉瘤

颅内动脉瘤与血管畸形常同时存在,动脉瘤可位于邻近或远离动静脉畸形的供血动脉上,也可由动静脉畸形的某一部分扩张成动脉瘤,多数为一个动脉瘤,也可能多发。Suzuki(1979)报道脑动静脉畸形病人合并有动脉瘤的占2.7%~8.7%,78例颅内动脉瘤伴有动静脉畸形的病人中,56例(71.8%)有一个动脉瘤,22例(28.2%)有多发动脉瘤。动脉分叉、开窗畸形也易合并动脉瘤^[16],开窗畸形血管的内侧壁往往发生结构缺陷使弹力纤维缺失,是动脉瘤发生的结构基础,且近端更易发生。众所周知,血管畸形的存在会使脑血流动力学产生严重紊乱,湍流更易产生,对脑血管壁的压力更大,这也是血管畸形患者更易发生脑动脉瘤的原因。

7 多发性动脉瘤

指颅内同时有两个或两个以上的动脉瘤。多发动脉瘤约占颅内动脉瘤的18%~30%^[17]。有关

多发动脉瘤形成、破裂的危险因素研究中,较为著名的是Juvela等^[18]在2000年进行的一项病例对照研究,他们提出吸烟是多发动脉瘤发生和破裂的最主要的危险因素,除此之外,还有高血压、年龄和女性。多发动脉瘤倾向于发生在两侧及对称的部位上,特别是颈内动脉及大脑中动脉上^[17],即镜像颅内多发动脉瘤(Mirror Multiple Intracranial Aneurysms),Miguel等^[19]通过对比镜像和非镜像多发动脉瘤发生的危险因素,发现镜像颅内动脉瘤<40岁患者中,约80%无已知的外部危险因素(如吸烟、高血压等),推测其发生原因更多的具有先天倾向。

8 颅内动脉瘤的预后

颅内动脉瘤一旦破裂,其预后凶险,病死率可达40%,幸存者若再次破裂,其预后更差,病死率可达58%^[20]。随着开颅夹闭及介入治疗手段的飞速进步,破裂幸存者的预后得到极大改善,大样本研究显示^[21],术后一年病死率约为10%,此后逐年降低。正是由于颅内动脉瘤破裂的巨大危害性,使得找寻可适用于普通人群的动脉瘤筛选方法成为防治动脉瘤的重要课题。

9 颅内动脉瘤的诊断方法

数字减影血管造影(DSA)长期以来一直作为颅内动脉瘤检测的金标准,但一定概率发生的严重并发症制约了其使用。CTA作为一种非侵入性、快速的检查方法,自出现以来便被广泛用于脑血管病的检测,但也同样存在放射性损伤问题。继CTA之后,MRA的出现又为颅内动脉瘤检测手段提供了新的选择。研究表明,3.0T 3D-TOF-MRA检测颅内动脉瘤的准确性达98.3%,敏感性达99.3%,特异性达96.9%,阳性预测值达97.8%,阴性预测值99.1%^[22]。3D-TOF-MRA可显示整个脑血管系统,不需要注射任何造影剂,可显示脑血管结构而不被脑或脑脊液所掩盖。作为一种无创性检查近年来已广泛用于临床,与DSA相比,3D-TOF-MRA具有非侵入性、无损伤、不需碘造影、检查时间短而更适用于老年人及儿童,故可作为脑血管病及其高危人群的筛选、随访项目,具有光明的应用前景。

10 总结及展望

以往的颅内动脉瘤流行病学研究受限于方法的掣肘,无法代表正常人群中的发病特点。因而以此为基础的流行病学资料难免产生偏倚。3.0T

3D-TOF-MRA 因具有非侵入性、无损伤、无放射,普通人群更易于接受,使其成为探究普通人群颅内动脉瘤发病规律的理想手段。我国尚无颅内动脉瘤流行病学的大宗调查,利用 3.0T 3D-TOF-MRA 进行颅内动脉瘤流行病学调查具有重大意义。

参 考 文 献

- [1] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*, 1998, 29(1):251-256.
- [2] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626-636.
- [3] Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 2000, 31(5): 1054-1061.
- [4] de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12):1365-1372.
- [5] Huang J, McGirt MJ, Gailloud P, et al. Intracranial aneurysms in the pediatric population: case series and literature review. *Surg Neurol*, 2005, 63(5):424-432.
- [6] Macdonald R. Intracranial aneurysms. *Neurosurgery Quarterly*, 2001, 11(3):181-198.
- [7] Shiue I, Arima H, Hankey GJ, et al. Location and size of ruptured intracranial aneurysm and serious clinical outcomes early after subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Australasia. *Cerebrovasc Dis*, 2011;31(6):573-579.
- [8] Rahman M, Smietana J, Hauck E, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*, 2010, 41(5):916-920.
- [9] Nguyen TV, Chandrashekar K, Qin Z, et al. Epidemiology of intracranial aneurysms of Mississippi: a 10-year (1997-2007) retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(5):374-380.
- [10] Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, et al. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*, 2007, 38(4):1404-1410.
- [11] Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 339(24):1725-1733.
- [12] Woo D, Khoury J, Haverbusch MM, et al. Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2009, 72(1):69-72.
- [13] Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet*, 1997, 349(9049):380-384.
- [14] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, et al. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2004, 62(6):891-894.
- [15] Ruigrok YM, Wijmenga C, Rinkel GJ, et al. Genomewide linkage in a large Dutch family with intracranial aneurysms: replication of 2 loci for intracranial aneurysms to chromosome 1p36.11-p36.13 and Xp22.2-p22.32. *Stroke*, 2008, 39(4):1096-1102.
- [16] Bentura JE, Figueiredo EG, de Monaco BA, et al. Vertebrobasilar artery junction aneurysm associated with fenestration. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(2):312-314.
- [17] Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke*, 2003, 34(1):16-21.
- [18] Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*, 2000, 31(2):392-377.
- [19] Casimiro MV, McEvoy AW, Watkins LD, et al. A comparison of risk factors in the etiology of mirror and nonmirror multiple intracranial aneurysms. *Surg Neurol*, 2004, 61(6):541-545.
- [20] Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*, 2008, 39(1):120-125.
- [21] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 2005, 366(9488):809-817.
- [22] Li MH, Li YD, Tan HQ, et al. Contrast-free MRA at 3.0 T for the detection of intracranial aneurysms. *Neurology*, 2011, 77(7):667-676.