

未破裂颅内动脉瘤的研究进展

魏社鹏¹ 综述 赵继宗² 审校

1. 上海市杨浦区市东医院神经外科,上海 200438

2. 首都医科大学天坛医院神经外科,北京 100050

摘要:大部分自发性蛛网膜下腔出血是由颅内囊性动脉瘤破裂所致。动脉瘤性蛛网膜下腔出血的发病率约为6~16/10万。大部分动脉瘤,尤其是小的动脉瘤并不破裂。现有的证据强调,需要对每例动脉瘤患者进行个体化评估,全面考虑共存疾病、病人年龄、动脉瘤大小、位置以及治疗带来的危险。不推荐对小的、偶发的颈内动脉系统动脉瘤进行治疗。大的症状性的动脉瘤,治疗应当依据病人年龄、症状的严重性和进展性以及供选的治疗方案而进行个体化的选择。对于年长、高危险的患者治疗能延长多长时间应纳入考虑范围。无症状老年患者的动脉瘤适合观察随访。有症状的、硬脑膜内的、所有大小动脉瘤都应考虑限期治疗。如果选择随访,应当考虑阶段性的CTA/MRA或DSA复查,同时需要对检查的技术因素进行周密考虑,优化这些检查措施的安全性。

关键词:未破裂颅内动脉瘤;夹闭;血管内治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.020

大部分自发性蛛网膜下腔出血(SAH)是由颅内囊性动脉瘤破裂所致。在人类所有死亡病例中,颅内动脉瘤破裂导致的死亡占同期人数的0.4%~0.6%。大约10%的患者死于来院之前,且只有1/3的病人在治疗之后预后良好。

1 流行病学

影像和尸检发现,无合并症的颅内囊性动脉瘤的患病率是3.2%,平均年龄50岁,男女比例1:1^[1,2]。20%~30%的颅内动脉瘤是多发性的,动脉瘤性SAH的发病率约为6~16/10万,大部分动脉瘤并不破裂,尤其是小的动脉瘤^[3]。大部分颅内动脉瘤(约85%)位于前循环,主要是Willis环附近。常见的部位包括前交通和大脑前动脉连接处、后交通和颈内动脉连接处、大脑中动脉分叉处。后循环动脉瘤包括位于基底动脉顶端的、基底动脉和小脑上或小脑前下动脉连接处的、椎动脉和小脑后下动脉连接处的动脉瘤。54%~61%的动脉瘤患者多见于女性,大于50岁的人群中女性和男性的比例可能要 ≥ 2 ^[3]。

2 危险因素

2.1 遗传因素

2.1.1 遗传综合症 和颅内动脉瘤相关的遗传性疾病包括:结缔组织病,例如Ehlers-Danlos综合症(先天性结缔组织发育不全综合征)和弹力纤维

性假黄瘤(Pseudoxanthoma elasticum)都和颅内动脉瘤相关,但并不包括马凡综合征^[4]。结缔组织病患者可能因为先天性薄弱的动脉管壁暴露于非层流的血液流动,继而持续受制于剪切力的作用而容易罹患动脉瘤。糖皮质激素可治疗的醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism)患者动脉瘤的形成,可能是因为在脑血管发育早期的持续高血压所导致;和普通人群相比,常染色体显性多囊肾病患者罹患动脉瘤的可能性是变通人群的6.9倍^[5]。

2.1.2 家族性动脉瘤 研究者发现,经过年龄调整之后的动脉瘤患者一级亲属中动脉瘤的发病率是9%,和普通人群相比这个数字显著增高。在这些家族当中,只有一少部分存在可辨认的遗传综合症。和散发动脉瘤相比,家族性动脉瘤更倾向于在直径较小和年轻时候破裂,此外家族动脉瘤通常会在同一个年龄段破裂,还倾向于在同一个位置生长,暗示特定解剖位置的脆弱性有遗传的可能性^[6]。

2.2 其它因素

由于动脉瘤破裂是SAH的主要原因,所以罹患SAH的危险因素同样也是颅内动脉瘤的危险因素。这些因素包括高血压、吸烟和饮酒、高胆固醇血症,另外规律的体育锻炼似乎能降低动脉瘤形成的危险^[7]。

动脉瘤形成已知和可能的危险因素如下:①吸烟 吸烟的重要性可以通过一个病例对照研究

收稿日期:2017-03-05;修回日期:2017-05-18

作者简介:魏社鹏(1970-),男,医学博士,神经外科主任,研究方向:神经外科常见疾病的精准和微创治疗。

分析来说明:此研究对象是SAH患者,包括45例男性和70例女性,年龄分布为35~64岁;和对照人群相比,吸烟人群SAH危险显著增高;男性和女性人群相对的危险分别是3.0倍和4.7倍,随着吸烟数量的增加,危险也在增加^[8]。和非高血压以及非吸烟人群相比,有高血压的吸烟者的SAH危险增加了15倍;其它研究也显示了这种高血压和吸烟的叠加作用^[7]。②高血压 高血压和动脉瘤形成、破裂的关联是具有争议的,尽管平衡后的证据提示高血压是罹患动脉瘤的危险因素^[7]。③雌激素缺乏 绝经后雌激素缺乏导致了组织中胶原成分的减少,胶原的消耗可能有助于绝经后妇女动脉瘤的发展,类似于结缔组织病患者的处境。最新的病例对照研究发现,无吸烟史或高血压病史的绝经前妇女和年龄调整过的绝经后妇女相比,罹患SAH的危险降低(比值=0.24);给予雌激素替代治疗的绝经后妇女与降低的SAH危险相关(比值=0.47)^[9]。

3 动脉瘤的形成机制

囊性动脉瘤是颅内动脉管壁菲薄的突出而形成,由纤薄的或缺乏血管中膜的、以及严重碎片化或缺失的内弹力膜所组成。梭形动脉瘤是指受累血管全层的增大或扩张,部分原因是由于动脉粥样硬化所致。霉菌性动脉瘤常常是感染性心内膜炎后感染的栓子所导致。

囊性动脉瘤的形成是多因素共同作用的结果。过度的血流动力学应激使得内弹力膜断裂。当血液湍流和血管壁的共振频率相一致时,则会导致结构裂纹(fatigue)。异常旁路或其它高流量状态能导致病人出现高动力学状态的血流,后者倾向于加速血管壁的变性改变和动脉瘤的形成^[10]。

高血压、吸烟和结缔组织病可能起到一个助推而不是决定性的作用。有部分证据支持炎症在颅内动脉瘤的发病和进展中产生着不可或缺的作用^[11]。

来自一组66例颅内动脉瘤(42例破裂,24例未破裂)瘤壁的病理切片分析,总共确定了4种类型的瘤壁,这些类型可能反映了从变性到破裂的连续过程^[12]:A型:内皮化瘤壁,有线性组织的平滑肌细胞,17例中有7例破裂(41%);B型:增厚的瘤壁,具有无序排列的平滑肌细胞;20例中11例破裂;C型:细胞过少的瘤壁,不是内膜增生,就是存在腔内血栓,14例中9例破裂;D型:菲薄的、有血栓排列的、细胞过少的瘤壁,15例,全部破裂。

弹力膜缺乏是破裂和未破裂动脉瘤的共同特

点。和未破裂动脉瘤相比,破裂动脉瘤的瘤壁很有可能完全缺乏内皮层,且有炎性的证据,同时存在T细胞和巨噬细胞的浸润^[12]。

4 临床表现

大部分颅内动脉瘤是无症状的,除非它们破裂。有些未破裂动脉瘤也可以有症状。这些症状包括头痛(程度上可以是严重的以及和SAH头痛相当的)、视敏度丧失、颅神经麻痹(尤其是第3对颅神经)、锥体束功能障碍和面痛。这些症状通常被认为是由于动脉瘤的占位效应所导致。通常情况下治愈动脉瘤可使这些症状缓解。

5 诊断

大部分颅内动脉瘤因为SAH而被发现或偶然发现、或筛查时被发现。MRA和CTA能检测出 ≥ 5 mm的动脉瘤。小的动脉瘤(5~2mm)难以检出,或可能在和DSA对比后的回顾性分析中被发现。2011年的meta分析发现,与单探测器的CTA相比,多探测器的CTA发现动脉瘤的敏感性和特异性均大幅增加(均超过97%),而且小的动脉瘤(直径 ≤ 4 mm)的检出也有明显改善^[13]。另一项研究在检查了246例病人中的307例动脉瘤后发现,采用3.0T核磁共振的3D飞行时间(TOF 3D)体积扫描法,检出动脉瘤的特异性和敏感性分别能够达到97%和99%,而不论动脉瘤直径的大小^[14]。

血管造影为有创性检查,具有较高的并发症,应当仅被用于临床上高度怀疑动脉瘤存在时(即使无创检查为阴性)。非常小的动脉瘤(小于MRA和CTA实际检出的动脉瘤的最小直径)偶尔会表现为动眼神经麻痹。

6 动脉瘤破裂的危险因素

两组大的前瞻性研究报道了未破裂动脉瘤的自然史。未破裂动脉瘤的国际研究(ISUIA)小组评估了1692例病人中的2686例未破裂动脉瘤,未破裂动脉瘤研究日本小组(UCAS)评估随访了5720例病人中的6697个动脉瘤的自然史后均发现动脉瘤的大小、位置和破裂的危险性密切相关。

6.1 大小

ISUIA和UCAS肯定了以往的研究结果:动脉瘤破裂率在小的动脉瘤中较低^[15,16]。两组所认同的动脉瘤大小的分界点是7mm;超过7mm后,随着直径的增加,破裂的可能性也相应增加^[15,16]。例如在ISUIA小组中,直径为7~12mm的前循环动脉瘤5年的破裂率为2.6%;而大小为13~24mm的

动脉瘤,5年破裂率则为14.5%,而那些>25mm的动脉瘤,则5年的破裂率为40%^[15]。动脉瘤生长更有可能发生在大的动脉瘤中。在165例病人的191个动脉瘤中,随访47个月,不同大小的动脉瘤如<8mm、8~12mm、>13mm,各自增大的频率分别为7%、25%、83%^[17]。

6.2 生长和破裂的假设

对于未破裂的、<7mm的动脉瘤具有更低的破裂危险的这个论据,很多研究者持担忧态度^[15]。因为很大一部分SAH的病人中破裂的动脉瘤直径均<10mm,且一大半的动脉瘤直径都<7mm^[18]。依据现有的临床和自然史以及病理生理学证据,特提出下述的动脉瘤生长和破裂的假设作为这个明显偏差的解释:颅内动脉瘤是获得性疾病,而非先天性的疾病。大部分动脉瘤经过数小时、数天、数周的发育,达到一个动脉瘤壁所能承受的弹性变的尺寸。此刻,动脉瘤要么破裂、要么稳定和硬化。那些没有破裂的动脉瘤可能因为有过度的胶原形成导致了补偿性的硬化从而获得了显著的抗张强度。因而破裂的可能性减低了,除非动脉瘤在初始稳定时的尺寸相当大。 $\geq 1\text{cm}$ 的动脉瘤在初始稳定之后相当容易经历进一步的生长和破裂,因为随着直径的扩大,瘤壁应激也在增加了(Laplace's law)^[10,19]。

6.3 位置

ISUIA和UCAS以及其它研究都发现,动脉瘤破裂的风险因其位置不同而不同^[15,16,20]。

ISUIA的研究认为,不同位置的破裂率不同:海绵窦段动脉瘤具有最低的破裂率;涉及前交通、大脑前或颈内动脉的前循环动脉瘤具有中等的破裂危险;涉及椎基底动脉、大脑后动脉或后交通动脉的后循环动脉瘤具有最高的破裂危险^[15]。来自于UCAS的数据认为,前交通和后交通的动脉瘤,和大脑中的动脉瘤相比,更容易破裂。以大脑中动脉瘤作为参照,则后交通和前交通的动脉瘤的危害比分别为1.9和2.0^[16]。

6.4 既往出血史

有动脉瘤性SAH病史的和那些既往无类似病史的动脉瘤患者相比,动脉瘤破裂的危险要高很多。ISUIA的研究认为,<7mm的动脉瘤患者,既往有动脉瘤性SAH和既往无SAH的年破裂率分别为0.5%和0.1%^[15]。

6.5 家族史

家族型动脉瘤和散发的动脉瘤相比,倾向于在

很小直径以及较小年龄时破裂。在一项研究中,家族型动脉瘤的年破裂率是1.2%,和ISUIA同样大小和位置的动脉瘤相比,破裂率高出17倍^[15]。

6.6 其它

UCAS的结果认为,动脉瘤子瘤的出现预示着有较高的破裂率(HR=1.6),血栓或钙化的出现并没有影响破裂风险^[16]。有研究认为,多发动脉瘤和单发动脉瘤相比,更倾向于生长^[20]。高端影像技术的研究带来了一个希望,即新技术能够识别高风险动脉瘤的其它特点,例如动脉瘤壁内的炎症^[21]。病例对照研究比较了破裂和未破裂动脉瘤患者的数据后发现,吸烟和偏头痛增加了破裂的风险,而高胆固醇血症却具有保护作用^[22]。

7 未破裂动脉瘤的治疗

未破裂颅内动脉瘤的治疗是有争议的。尚没有随机试验提供的推荐,关于治疗的决定需要依据动脉瘤的自然史、干预的危险性和病人的倾向性而作综合分析。

7.1 干预的危险性

现有观察研究中系统回顾和meta分析的总数是60个,包括9845例病人和10845个动脉瘤。手术夹闭的总死亡率是1.7%,不良预后发生率为6.7%^[23]。对比了外科手术夹闭和血管内治疗的观察性研究认为,通常情况下,血管内修复具有很低的不良预后发生率。在ISUIA中,外科治疗和血管内治疗1年后的不良预后率分别为12.6%和9.8%^[15]。在另一个队列研究中,血管内治疗和外科手术夹闭相比具有更低的死亡率(0.6%相对于1.6%)和卒中发生率(4.3%对比于9.0%)^[24]。不良预后的危险因素包括老年、大的和后循环的动脉瘤,这些因素主要见于外科夹闭组而不是血管内治疗组^[15]。年龄是决定动脉瘤治疗一个关键因素。死亡率和致残率会随着年龄的增加而增长。例如开放手术的临界年龄是50岁,血管内治疗则是70岁。然而年龄对于未破裂动脉瘤的自然史影响不大^[20]。

7.2 干预的益处

研究者发现,特定的群体可能会从干预中获得最大的好处。例如<50岁的、后循环的、直径在7~24mm的动脉瘤会从开放手术中获得更大的益处。

7.3 特殊情况

最新研究发现,颅内动脉瘤似乎更常和症状性的颈动脉疾病相伴随,这可能是因为它们具有共同

的危险因素^[25]。症状性颈内动脉狭窄远端的动脉瘤可能会因为颈动脉内膜剥脱术后的血流动力学改变而破裂^[10]。在另一方面,外科夹闭狭窄的颈内动脉远端的动脉瘤也可能会增加缺血性卒中的危险。不幸的是,关于此种处境的证据有限,到底需要预先处理哪一种异常仍然未知。然而,此种状况下施行颈动脉内膜剥脱必须格外警惕,尤其是同侧的、未破裂的、直径 ≥ 7 mm的、或具有来自其它动脉瘤性SAH病史的患者。

8 建议

对于未破裂动脉瘤的推荐如下:不推荐对小的、偶然发现的颈内动脉系统动脉瘤进行治疗^[26]。大的症状性的动脉瘤,治疗应当依据病人的年龄、症状的严重性和进展性以及供选的治疗方案而进行个体化的选择。对于年长、高危险的患者治疗能延长多长时间应该纳入考虑范围。无症状老年患者的动脉瘤适合观察随访。有症状的、硬膜内的、所有大小的动脉瘤都应考虑限期进行治疗。对治疗过的动脉瘤性SAH病人中发现的共存的、或残留的任何大小的动脉瘤应进行积极治疗。基底动脉顶端动脉瘤具有相对较高的破裂危险。直径 $\geq 7 \sim 10$ mm的、无症状动脉瘤也应进行治疗。对既往无SAH的、偶发的、小的(< 7 mm)动脉瘤具有明显较低出血风险的患者要随访观察。然而此类群体中年轻的患者(< 50 岁)应当尽早接受特定的治疗。外科手术夹闭是动脉瘤治疗最常用的方法。在大量病例积累的临床治疗中心,血管内治疗和外科夹闭术相比,似乎具有更低的死亡率和致残率,且在未破裂动脉瘤的治疗中正在起到越来越多的作用^[27,28,29]。对于未破裂的、未治疗的颅内动脉瘤患者,我们建议采用CTA或MRA每年检查一次共2~3年。如果动脉瘤在临床和影像上均稳定,则每2~5年复查一次^[10]。新发的小动脉瘤在6个月时复查影像,如果没有变化,则延长随访间隔。病人应当避免吸烟、饮酒过量、服用刺激性的药物和违禁药物、过劳和瓦氏动作(Valsalva maneuvers:即堵住口鼻,用力呼气)。已经治疗过的动脉瘤病人有再次形成动脉瘤的危险,仍需监视随访。

参 考 文 献

[1] Nasr DM, Brown RD. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(9):86-91.
 [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] Teo M, St George EJ. Radiologic Surveillance of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Single Surgeon's Experience. *World Neurosurg*. 2016, 90(1):20-28.
 [4] Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, 2000, 342(10):673-680.
 [5] Flahault A, Trystram D, Fouchard M, et al. Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease: a survey of 420 nephrologists. *PLoS One*, 2016, 11(4):153-176.
 [6] Mackey J, Brown RD Jr, Moomaw CJ, et al. Familial intracranial aneurysms: is anatomic vulnerability heritable? *Stroke*, 2013, 44(1):38-42.
 [7] Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*, 2013, 44(4):984-987.
 [8] Patel RL, Richards P, Chambers DJ, et al. Infective endocarditis complicated by ruptured cerebral mycotic aneurysm. *J R Soc Med*, 1991, 84(12):746-747.
 [9] Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med*, 1994, 121(3):168-173.
 [10] Matsukawa H, Kamiyama H, Tsuboi T, et al. Is age a risk factor for poor outcome of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms? *World Neurosurg*, 2016, 94(2):222-228.
 [11] Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, et al. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3):247-255.
 [12] Frisen J, Piippo A, Paetau A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke*, 2004, 35(10):2287-2293.
 [13] Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol* 2011, 69(4):646-654.
 [14] 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.
 [15] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003, 362(9378):103-110.
 [16] UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese

cohort. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2474-2482.

[17] Burns JD, Huston J 3rd, Layton KF, et al. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke*, 2009, 40(2):406-411.

[18] White PM, Wardlaw J. Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet*, 2003, 362(9378):90-91.

[19] Sato K, Yoshimoto Y. Risk profile of intracranial aneurysms: rupture rate is not constant after formation. *Stroke*, 2011, 42(12):3376-3381.

[20] Gillani RL, Podraza KM, Luthra N, et al. Factors influencing the management of unruptured intracranial aneurysms. *Cureus*, 2016, 8(5):601-606.

[21] Hasan D, Chalouhi N, Jabbour P, et al. Early change in ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging signal suggests unstable human cerebral aneurysm: a pilot study. *Stroke*, 2012, 43(12):3258-3265.

[22] Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: a case-control study. *Stroke*, 2013, 44(5):1256-1259.

[23] Ambekar S, Khandelwal P, Bhattacharya P, et al. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a review. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(10):1205-1216.

[24] Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, et al. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*, 2010, 41(7):1471-1476.

[25] Héman LM, Jongen LM, van der Worp HB, et al. Incidental intracranial aneurysms in patients with internal carotid artery stenosis: a CT angiography study and a metaanalysis. *Stroke*, 2009, 40(4):1341-1346.

[26] Aishima K, Shimizu T, Aihara M, et al. Lifetime Effects of Small Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*, 2016, 95(11):434-440.

[27] McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, et al. Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke*, 2013, 44(4):988-994.

[28] Flemming KD, Lanzino G. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms and Cerebrovascular Malformations. *Continuum (Minneapolis)*. *Cerebrovascular Disease*. 2017, 23(1):181-210.

[29] Mori K, Wada K, Otani N, et al. Validation of effectiveness of keyhole clipping in nonfrail elderly patients with unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 2017, 6(1):1-8.

脑动脉瘤壁差异表达基因研究进展

曾鸣 综述 陈风华 审校

中南大学湘雅医院神经外科,湖南 长沙 410008

摘要:脑动脉瘤作为一种高致残率和死亡率的疾病,一直是神经科研究的重点,其致病机制一直难以明确,而对术中的动脉瘤标本进行基因表达的测定并与正常血管进行差异比较研究成为探索其致病机制的新方法。本文回顾了近年来与血管壁重塑相关的差异表达基因(胶原蛋白基因、基质金属蛋白酶基因、金属蛋白酶组织抑制剂基因、细胞黏附分子基因等)及与免疫/炎症相关的差异表达基因(主要组织相容性复合体基因、S100 蛋白基因、Krüppel 样因子基因等)的相关研究结果并进行综述。

关键词:脑动脉瘤;基因表达;血管壁重塑;免疫;炎症

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.021

目前研究认为,遗传因素、血流动力学因素及动脉粥样硬化等各种致病因素作用于血管壁可引

起细胞基因表达和代谢的改变,继而出现细胞凋亡,导致血管壁强度变弱,在压力作用下形成动

收稿日期:2017-04-20;修回日期:2017-06-12

作者简介:曾鸣(1990-),男,硕士研究生,主要从事脑血管病基础与临床研究。

通讯作者:陈风华(1971-),男,医学博士,副教授,主要从事脑血管病基础与临床研究。