

血流导向装置和弹簧圈栓塞对颅内动脉瘤影响的 Meta 分析

冯清林, 刘明冬*, 宋毅, 段国良, 吴瑶, 李骥
重庆三峡中心医院神经外科, 重庆 404000

摘要:目的 通过 meta 分析的方法, 比较血流导向装置(FDD)和弹簧圈栓塞治疗(CET)对颅内动脉瘤的临床疗效和安全性。方法 系统检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、中国知网和万方数据库, 并手工查阅相关文献的引文目录。检索时间截至 2017 年 3 月, 纳入符合入选标准的研究。疗效终点包括动脉瘤完全闭塞率和复发率, 安全性终点为并发症发生率。结果 最终纳入临床研究 14 项, 包括观察性研究 13 项和随机对照试验 1 项。总样本量为 1234 例, 其中 FDD 组 449 例, CET 组 785 例。Meta 分析结果提示, 与 CET 相比, FDD 能明显提高动脉瘤完全闭塞率($OR: 3.40, 95\% CI: 2.54 \sim 4.55; P < 0.01$)并降低术后复发率($OR: 0.12, 95\% CI: 0.06 \sim 0.24; P < 0.01$)。两组患者的总体并发症发生率并无显著差异($OR: 1.11, 95\% CI: 0.64 \sim 1.93; P = 0.72$)。结论 相比于 CET, FDD 治疗颅内动脉瘤的效果更佳, 且不增加并发症的发生率。

关键词: 血流导向装置; 弹簧圈栓塞; 颅内动脉瘤; Meta 分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.011

Clinical effect of flow diversion device versus coil embolization in treatment of intracranial aneurysm: a meta-analysis

FENG Qing-ling, LIU Ming-dong, SONG Yi, DUAN Guo-liang, WU Yao, LI Ji. Department of Neurosurgery, Sanxia Central Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of flow diversion device (FDD) versus coil embolization therapy (CET) in the treatment of intracranial aneurysm through a meta-analysis. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, and Wanfang Data were searched for studies which were published up to March 2017 and met the inclusion criteria, and the reference lists of related articles were checked manually. The efficacy endpoints were complete occlusion rate and recurrence rate of intracranial aneurysm, and the safety endpoint was the incidence rate of complications. **Results** A total of 14 clinical studies were included, i. e., 13 observational studies and 1 randomized controlled trial. There were 1234 patients in total, with 449 in the FDD group and 785 in the CET group. The meta-analysis showed that compared with CET, FDD significantly increased the complete occlusion rate of intracranial aneurysm (odds ratio [OR] = 3.40, 95% confidence interval [CI]: 2.54 - 4.55, $P < 0.01$) and reduced postoperative recurrence rate ($OR = 0.12, 95\% CI: 0.06 - 0.24, P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence rate of complications between the two groups ($OR = 1.11, 95\% CI: 0.64 - 1.93, P = 0.72$). **Conclusions** Compared with CET, FDD shows a better clinical effect in the treatment of intracranial aneurysm and does not increase the incidence rate of complications.

Key words: Flow diversion device; Coil embolization; Intracranial aneurysm; Meta-analysis

颅内动脉瘤是各种原因造成的颅内动脉血管壁异常瘤样突起, 其发病率大约为 5% ~ 10%^[1]。该病亦是蛛网膜下腔出血的主要原因之一, 后者一

旦发生, 若未予治疗其死亡率高达 50%, 而治疗后的致残率也接近 60%^[2]。目前颅内动脉瘤的处理方法包括外科手术夹闭、介入治疗和药物保守治疗

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科科研项目(编号: 2016MSXM121)

收稿日期: 2017-06-19; 修回日期: 2017-10-22

作者简介: 冯清林(1982-), 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 功能神经外科疾病和颅内动脉瘤的诊治。

通信作者: 刘明冬(1966-), 学士, 主任医师, 主要研究方向: 脑血管疾病的介入治疗。

等。随着介入神经放射学的发展和介入技术材料的改进,颅内动脉瘤的介入治疗不断完善,已成为多数情况下该病首选的治疗手段。弹簧圈栓塞治疗(coil embolization therapy, CET)是颅内动脉瘤介入治疗发展过程中的重大突破,加之支架和球囊辅助技术的出现,CET日趋成熟,其临床疗效也得到了充分肯定^[3]。但CET仍存在动脉瘤闭塞不全和高复发率的问题,特别是在治疗大型或巨型颅内动脉瘤时^[4]。在这种情况下,血流导向装置(flow diversion device, FDD)应运而生,从而改变了颅内动脉瘤血管内介入治疗的理念,将之前的瘤囊内栓塞转向载瘤动脉重建。然而,目前比较FDD与CET对颅内动脉瘤疗效的研究得出的结论并不一致。因此,有必要采用Meta分析的方法汇总各研究结果,为颅内动脉瘤最佳治疗方案的决策提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

本研究遵循PRISMA声明^[5],以“flow diversion” or “flow divert*”、“coil*” or “stent” or “intervention”、“aneurysm”为英文检索词,检索PubMed、Cochrane图书馆和Embase等英文数据库;以“血流导向装置”、“栓塞”或“支架”或“介入”、“动脉瘤”为中文检索词,检索中国知网和万方数据库,并手工查阅相关文献的引文目录。文献检索时间截至2017年3月31日,无发表语言限制。

1.2 纳入排除标准

纳入研究需符合以下条件:(1)比较FDD和CET对颅内动脉瘤疗效和安全性的临床研究;(2)总样本量不低于10例,随访时间不少于6个月;(3)至少提供以下一项临床终点的数据,包括疗效终点(完全闭塞率、复发率)和安全性终点(并发症发生率)。排除综述、社论、个案报道、重复研究、动物实验等。

1.3 数据收集与质量评价

由两位评论员独立提取研究数据,包括作者、发表年份、研究设计、地区、样本量、年龄、性别、动脉瘤大小及破裂情况、FDD类型、随访时间和应用支架辅助CET(stent-assisted CET, saCET)的患者比例。同时,记录上述各临床终点的发生情况。采用NOS量表^[6]评价观察性研究的方法学质量,主要包括研究人群选择、组间可比性和结果测量等3个方面,评分>6分者视为高质量研究。而随机对照试

验的方法学质量采用Jadad量表进行评价,包括随机序列产生、分配隐藏、盲法和失访与退出等4个方面,评分≥4分提示研究质量较高^[7]。

1.4 统计方法

采用Review Manager 5.3和Stata 12.0软件进行统计分析。因所有临床终点均为分类变量,故以比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)作为效应指标。采用随机效应模型合并各研究终点数据,研究间的异质性以 χ^2 检验进行评价,其 P 值<0.1表明存在明显异质性。同时,以 I^2 值衡量异质性大小, $I^2 > 50%$ 提示异质性较大。采用单次排除一个研究、排除低质量研究、排除未行匹配的观察性研究等方式进行敏感性分析。发表偏倚采用漏斗图直观评价,并以Egger检验定量分析。当 $P < 0.05$ 时,认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究基本特征

初检得到文献985篇,经阅读题目和摘要后排除文献818篇。剩余文献经阅读全文后最终纳入14篇^[8-21],包括观察性研究13项和随机对照试验1项(图1)。总样本量为1234例,其中FDD组449例,CET组785例。患者的平均年龄范围为48~73岁,男性约占17%。动脉瘤的平均大小范围为4.0~16.8 mm,其中仅3%为破裂动脉瘤。在纳入研究中,FDD组应用最多的是Pipeline装置,而CET组中saCET占71%。研究的平均随访之间为6~26个月。除2项研究^[15,17]外,其余观察性研究的NOS评分均大于6分,而Raymond等人的随机试验^[18]的Jadad评分为5分,提示纳入研究整体质量较高(表1)。

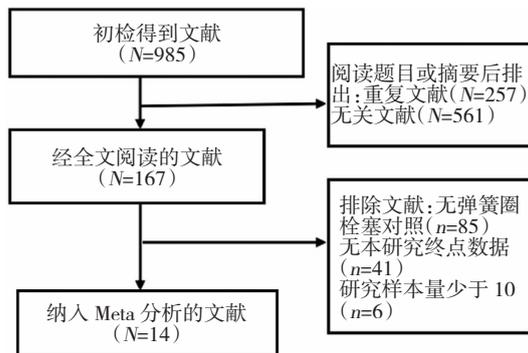


图1 文献检索流程图

表1 纳入研究基本资料

作者	年份	研究设计	地区	样本量	年龄 (岁)	男性 (%)	动脉瘤参数		FDD 类型	saCET (%)	随访时间 (月)	质量 评价
							大小(mm)	破裂(%)				
Chalouhi 等 ^[8]	2013	回顾性匹配	美国	40/120	61/60	18/14	14.9/14.9	0/0	Pipeline	43	10.8	NOS 7
Chalouhi 等 ^[9]	2014	回顾性匹配	美国	40/160	52/53	15/15	6.2/6.0	0/0	Pipeline	100	13.4	NOS 9
Chalouhi 等 ^[10]	2017	回顾性匹配	美国	40/40	55/55	10/10	6.3/6.3	0/0	Pipeline	NS	16	NOS 9
Di Maria 等 ^[11]	2015	回顾性	法国	77/61	50/49	22/16	8.7/6.7	0/0	Pipeline, Silk	15	21.7	NOS 7
Durst 等 ^[12]	2016	回顾性匹配	美国	19/38	53/57	16/11	10.5/9.6	0/0	Pipeline	18	12	NOS 8
Kim 等 ^[13]	2014	回顾性	美国	23/38	53/56	39/8	10.2/8.4	0/0	Pipeline	100	16.7	NOS 7
Lanzino 等 ^[14]	2012	回顾性匹配	美国	21/21	58/51	9/14	13.9/14.9	NS	Pipeline	9	≥6	NOS 8
Lin 等 ^[15]	2015	回顾性	美国	6/7	62/59	0/14	8.1/8.6	0/8	Pipeline	100	26.1	NOS 6
Miller 等 ^[16]	2014	回顾性	美国	20/20	53/56	10/15	7.0/4.0	0/10	Pipeline	100	12	NOS 7
Miyachi 等 ^[17]	2017	回顾性	日本	9/18	73/62	0/20	16.6/14.6	0/0	Pipeline, Covidien	100	6	NOS 6
Raymond 等 ^[18]	2016	随机试验	加拿大	25/26	59/57	18/13	16.0/16.0	3/8	Pipeline, Silk	NS	9.1	Jadad 5
Zanaty 等 ^[19]	2014	回顾性	美国	59/93	63/60	7/6	16.8/14.3	NS	Pipeline	76	22.9	NOS 7
Zhang 等 ^[20]	2016	回顾性匹配	中国	45/45	NS	27/22	NS	0/0	Tubridge	100	6	NOS 8
陈岩等 ^[21]	2013	回顾性	中国	25/98	48/50	36/44	NS	4/26	Tubridge	80	≥6	NOS 7

注: FDD, 血流导向装置; saCET, 支架辅助弹簧圈栓塞治疗; NS, 未报道数据。

2.2 完全闭塞率的 Meta 分析

所有研究均提供了完全闭塞率的数据, 研究间无明显异质性 ($I^2 = 5\%$, $P = 0.40$)。其中, FDD 组的完全闭塞率为 76.2% (327/429), 而 CET 组的完全闭塞率为 50.4% (370/734)。Meta 分析结果表明, 与 CET 相比, FDD 能明显提高动脉瘤完全闭塞率 ($OR: 3.40$, 95% $CI: 2.54 \sim 4.55$; $P < 0.01$, 图 2)。此外, 共有 9 项研究报道了 FDD 与 saCET 比较的结果。Meta 分析表明, FDD 相比于 saCET 也能明显增加动脉瘤的完全闭塞率 ($OR: 2.75$, 95% $CI: 1.84 \sim 4.12$; $P < 0.01$)。

2.3 复发率的 Meta 分析

共计 10 项研究提供了动脉瘤复发率的数据, 研究间无明显异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.82$)。其中, FDD 组的复发率为 1.8% (5/276), 而 CET 组的复发率为 22.7% (122/537)。Meta 分析结果表明, 与 CET 组相比, FDD 组的复发率明显降低 ($OR: 0.12$, 95% $CI: 0.06 \sim 0.24$; $P < 0.01$, 图 3)。此外, FDD 与 saCET 比较的 Meta 分析结果也表明 FDD 能显著降低复发率 ($OR: 0.15$, 95% $CI: 0.07 \sim 0.34$; $P < 0.01$)。

2.4 并发症的 Meta 分析

所有研究均报道了总体并发症的发生情况, 研究间无显著异质性 ($I^2 = 16\%$, $P = 0.28$)。其中, FDD 组的并发症发生率为 8.0% (36/450), 而 CET 组并发症的发生率为 7.7% (61/788)。Meta 分析结果提示, FDD 组与 CET 组的总体并发症发生率并无显著差异 ($OR: 1.11$, 95% $CI: 0.64 \sim$

1.93; $P = 0.72$, 图 4)。此外, 共有 9 项研究报道了 FDD 与 saCET 相比较的结果。Meta 分析表明, FDD 的总体并发症发生率也与 saCET 相似 ($OR: 0.87$, 95% $CI: 0.42 \sim 1.79$; $P = 0.70$)。在具体并发症方面, FDD 与 CET 相比也不显著增加缺血性并发症 ($OR: 0.71$, 95% $CI: 0.37 \sim 1.36$; $P = 0.30$) 和出血性并发症 ($OR: 1.57$, 95% $CI: 0.64 \sim 3.83$; $P = 0.32$) 的发生率。

2.5 敏感性分析和发表偏倚

单次排除一个研究、排除低质量研究以及排除未行匹配的观察性研究均对以上 3 个临床终点的合并结果无明显影响。所有终点的漏斗图均直观对称, 经 Egger 检验提示不存在发表偏倚 (完全闭塞率: $P = 0.81$; 复发率: $P = 0.50$; 总体并发症: $P = 0.32$)。

3 讨论

近十年来, 随着载瘤动脉重建治疗理念的提出, 一种新型介入装置即 FDD 应运而生, 其被视为是目前颅内动脉瘤最具前景的治疗方式^[22]。FDD 本身是一种低网孔率支架, 可对载瘤动脉进行血流动力学重建, 从而诱发瘤体内自发性血栓的形成, 以达到治愈颅内动脉瘤的目的。既往 Meta 分析已证实 FDD 具有良好的疗效及安全性^[23], 但尚不能明确 FDD 在颅内动脉瘤的治疗中是否优于 CET。因此, 本研究纳入 14 项临床研究进行 Meta 分析, 其结果表明 FDD 相比于 CET 能明显提高动脉瘤的完全闭塞率和降低术后复发率, 且不增加并发症的发生率。

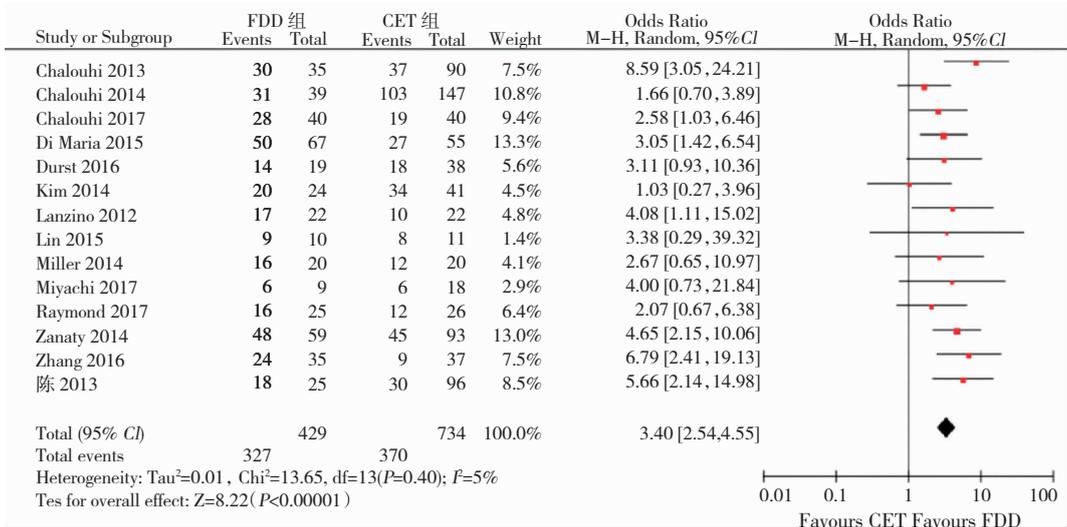


图2 动脉瘤完全闭塞率的 Meta 分析结果

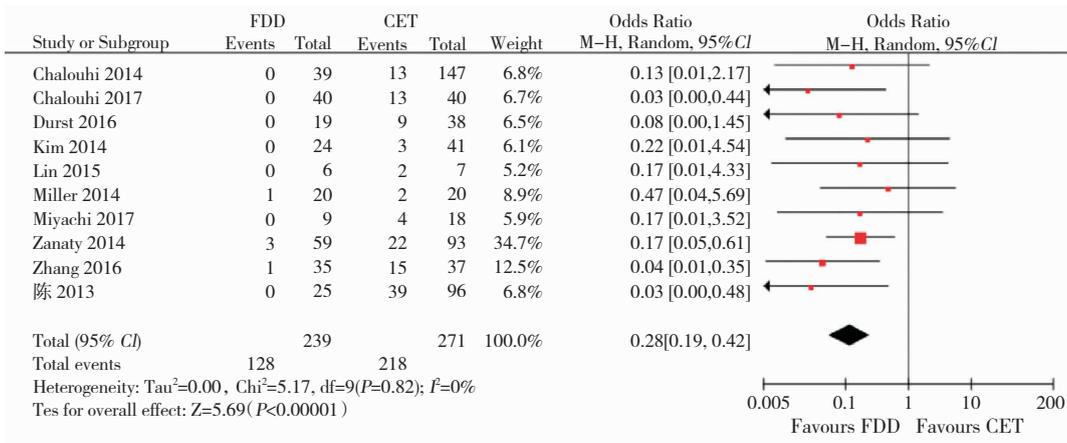


图3 复发率的 Meta 分析结果

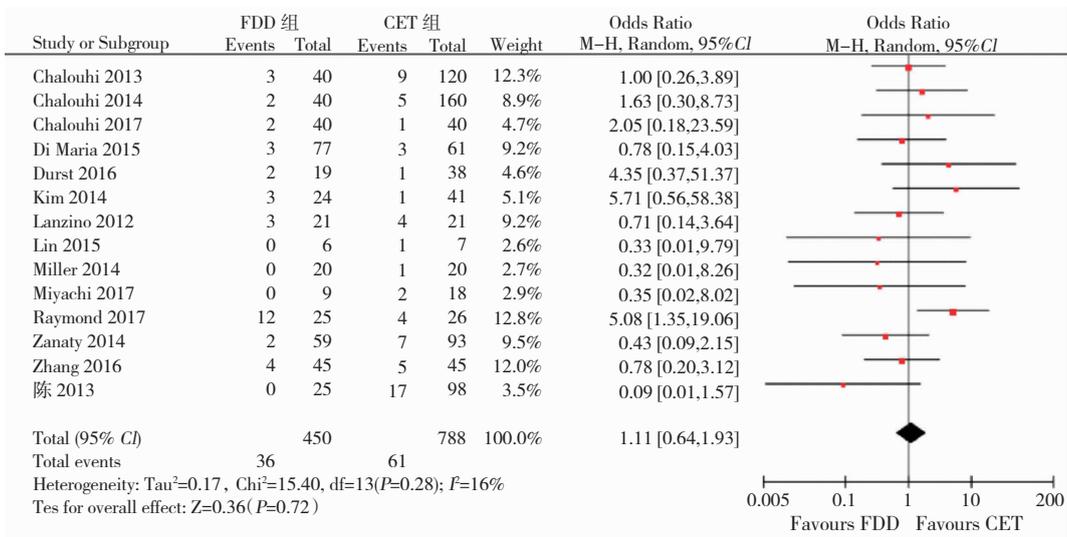


图4 总体并发症的 Meta 分析结果

动脉瘤闭塞不全和术后高复发率一直是 CET 的主要缺陷。随着 saCET 技术的应用,这些缺陷虽较前有所改善,但仍难以令人满意,尤其是在治疗大型或巨型动脉瘤时^[4]。而 FDD 主要通过载瘤动脉重建发挥作用,而非瘤体内直接栓塞,因此在这方面可能具有一定优势。在 FDD 置入载瘤动脉后,动脉瘤体与载瘤动脉的血液交换减少,使瘤内血流逐渐停滞,从而对瘤体内自发性血栓的形成产生较强的刺激作用,达到动脉瘤消退的目的^[2]。此外,FDD 可完全覆盖动脉瘤颈部,促进该部位血管内膜的增生以达到对载瘤动脉重建的作用,从而降低栓塞动脉瘤的再通率^[24]。在本研究中,FDD 组的动脉瘤闭塞率和复发率分别为 76.2% 和 1.8%,明显优于 CET 组的 50.4% 和 22.7%。此外,FDD 治疗的闭塞率和复发率较 saCET 也有明显改善,进一步支持 FDD 对颅内动脉瘤的临床疗效。

应用 FDD 治疗颅内动脉瘤时需充分权衡并发症的风险。在本研究中,FDD 组的总体并发症发生率为 8.0%,与 CET 组的 7.7% 无明显差异。缺血性并发症是 FDD 治疗颅内动脉瘤后最常见的并发症,可能与该装置置入载瘤动脉后支架内自发性血栓形成和分支、穿支动脉闭塞有关^[25]。此外,出血性并发症也是 FDD 治疗不可忽视的问题,包括脑实质内出血和动脉瘤破裂所致的蛛网膜下腔出血。前者一般被认为是 FDD 置入动脉远端梗死后出血转化的结果,而后者主要与 FDD 置入后瘤体内压力增加、炎症反应所致的瘤壁变薄等因素有关^[26]。Brinjikji 等^[27]的 Meta 分析结果表明,FDD 置入术后缺血性卒中的发生率为 6%,而脑实质和蛛网膜下腔出血的发生率均为 3%。本研究结果提示,FDD 的缺血和出血并发症的发生率和 CET 相似,提示 FDD 在颅内动脉瘤的治疗中具有相对较好的安全性。

本研究纳入目前所有比较 FDD 与 CET 对颅内动脉瘤影响的临床研究,但其中仅有一项随机试验,可能存在一定的选择偏倚,但排除未行匹配设计的研究并未影响本研究的结果。此外,目前正在进行的 LARGE 随机对照研究^[28]将比较 FDD 与 CET 治疗颅内动脉瘤的安全性与有效性。该研究拟纳入 316 例颅内动脉瘤患者,其结果值得期待。

4 结论

本研究的结果表明,应用 FDD 相比 CET 可明显提高颅内动脉瘤的完全闭塞率并降低术后复发

率,且不增加并发症的发生率。鉴于纳入研究的局限性,但该结论尚需更多的临床随机试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] Caranci F, Briganti F, Cirillo L, et al. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(10):1598-1605.
- [2] 蒋春雨, 王建波. 血流导向装置在颅内动脉瘤介入治疗中的应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23(3): 267-271.
- [3] 盛斌, 方兴根, 李真保, 等. LVIS 支架辅助栓塞治疗颅内动脉瘤 20 例的临床分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, 43(6):551-554.
- [4] Henkes H, Weber W. The Past, present and future of endovascular aneurysm treatment [J]. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(Suppl 2):317-324.
- [5] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *BMJ*, 2009, 339:b2535.
- [6] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- [7] 梁菁菁, 陈静芸, 杨艳, 等. 西格列汀与其他降糖药物对照治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析 [J]. *医学综述*, 2015, 21(5):886-892.
- [8] Chalouhi N, Tjoumakaris S, Starke RM, et al. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms [J]. *Stroke*, 2013, 44(8):2150-2154.
- [9] Chalouhi N, Starke RM, Yang S, et al. Extending the indications of flow diversion to small, unruptured, saccular aneurysms of the anterior circulation [J]. *Stroke*, 2014, 45(1):54-58.
- [10] Chalouhi N, Daou B, Barros G, et al. Matched comparison of flow diversion and coiling in small, noncomplex intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(1):92-97.
- [11] Di Maria F, Pistori S, Clarencon F, et al. Flow Diversion versus standard endovascular techniques for the treatment of unruptured carotid-ophthalmic aneurysms [J]. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(12):2325-2330.
- [12] Durst CR, Starke RM, Clopton D, et al. Endovascular treatment of ophthalmic artery aneurysms: ophthalmic artery patency following flow diversion versus coil embolization [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(9):919-922.
- [13] Kim LJ, Tariq F, Levitt M, et al. Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(1):51-61.

- [14] Lanzino G, Crobeddu E, Cloft HJ, et al. Efficacy and safety of flow diversion for paraclinoid aneurysms: a matched-pair analysis compared with standard endovascular approaches [J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(11):2158-2161.
- [15] Lin N, Brouillard AM, Xiang J, et al. Endovascular management of adjacent tandem intracranial aneurysms: utilization of stent-assisted coiling and flow diversion [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(3):379-387.
- [16] Miller TR, Jindal G, Krejza J, et al. Impact of endovascular technique on fluoroscopy usage: stent-assisted coiling versus flow diversion for paraclinoid internal carotid artery aneurysms [J]. *Neuroradiol J*, 2014, 27(6):725-731.
- [17] Miyachi S, Ohnishi H, Hiramatsu R, et al. Innovations in endovascular treatment strategies for large carotid cavernous aneurysms-the safety and efficacy of a flow diverter [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(5):1071-1080.
- [18] Raymond J, Gentric JC, Darsaut TE, et al. Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(3):454-462.
- [19] Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, et al. Flow diversion versus conventional treatment for carotid cavernous aneurysms [J]. *Stroke*, 2014, 45(9):2656-2661.
- [20] Zhang Y, Zhou Y, Yang P, et al. Comparison of the flow diverter and stent-assisted coiling in large and giant aneurysms: safety and efficacy based on a propensity score-matched analysis [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7):2369-2377.
- [21] 陈岩, 杨鹏飞, 周宇, 等. 不同介入方法治疗颅内大型或巨大型动脉瘤的单中心经验 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(11):868-874.
- [22] Zhou G, Yin Y, Li M. Flow diversion for cerebral aneurysms: a promising therapy needs full evaluation [J]. *World Neurosurg*, 2016, 91:626-627.
- [23] Zhou G, Su M, Zhu YQ, et al. Efficacy of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2016, 85:252-262.
- [24] Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al. A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms [J]. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(6):1153-1158.
- [25] 李鑫, 陈旭东. 血流导向装置治疗颅内动脉瘤的最新进展 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 20(5):238-240.
- [26] 张建忠, 肖丽鸿, 刘信龙, 等. 血流导向装置治疗颅内动脉瘤的现状与发展方向 [J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(9):966-969.
- [27] Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2013, 44(2):442-447.
- [28] Turk AS 3rd, Martin RH, Fiorella D, et al. Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial [J]. *Am J Neuroradiol*, 2014, 35(7):1341-1345.