

颅内动脉瘤破裂的影响因素分析

李不言, 袁盾*, 姜维喜, 刘琚宇, 徐璐, 李毅锋

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

摘要: **目的** 研究颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 破裂的影响因素, 为临床治疗方案的制定提供参考。 **方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2017 年 12 月期间湖南省长沙市湘雅医院收治的 474 名颅内动脉瘤患者的临床资料, 使用单因素、多因素分析等方法对性别、年龄、多发性动脉瘤、既往患病史、吸烟、饮酒、形态学特征等颅内动脉瘤破裂的可能影响因素进行了分析。 **结果** 多因素回归分析结果提示: 单发动脉瘤以及既不吸烟也不饮酒人群常见于女性 ($OR = 2.16$, 95% CI : 1.40, 3.34)、多发性动脉瘤 ($OR = 2.18$, 95% CI : 1.34, 3.56) 以及既往既吸烟又饮酒 ($OR = 5.01$, 95% CI : 1.96, 12.83) 人群是动脉瘤破裂的危险因素。动脉瘤形态学特征自身对照配对 t 检验分析: 动脉瘤高度、动脉瘤横径、动脉瘤高度/横径、最大瘤颈、最小瘤颈、最小瘤颈/载瘤动脉直径、动脉瘤角度、存在子囊或分叶是动脉瘤破裂的危险因素。 **结论** 综合各类可能影响动脉瘤破裂的因素, 制定最佳治疗方案以保证患者的生命安全。

关键词: 颅内动脉瘤; 蛛网膜下腔出血; 影响因素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.003

An analysis of influencing factors for intracranial aneurysm rupture

LI Bu-Yan, YUAN Dun*, JIANG Wei-Xi, LIU Jun-Yu, XU Lu, LI Yi-Feng. Department of neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: YUAN Dun, Email: 122503796@qq.com

Abstract: **Objective** To study the influencing factors for intracranial aneurysm (IA) rupture and to provide a reference for the development of clinical treatment strategies. **Methods** The clinical data of 474 patients with intracranial aneurysm admitted to Xiangya Hospital in Changsha, Hunan Province, from January to December, 2017 were retrospectively analyzed. The possible influencing factors for IA rupture, such as sex, age, multiple aneurysms, previous medical history, smoking, drinking, and morphological characteristics, were analyzed by univariate and multivariate analyses. **Results** Multivariate analysis showed that compared with males, patients with non-multiple aneurysms, and patients who neither smoked nor drank alcohol, female sex (odds ratio [OR] = 2.16, 95% confidence interval [CI]: 1.40–3.34), multiple aneurysms ($OR = 2.18$, 95% CI : 1.34–3.56), and previous smoking and drinking ($OR = 5.01$, 95% CI : 1.96–12.83) were risk factors for aneurysm rupture. However, additional univariate analysis for morphological characteristics suggested that aneurysm height, aneurysm transverse diameter, aneurysm height-to-transverse diameter ratio, maximum tumor neck, minimal tumor neck, minimum tumor neck-to-parent artery diameter ratio, aneurysm angle, and the presence of aneurysm or lobulation were risk factors for aneurysm rupture. **Conclusions** Hospitals should strengthen the observation of patients with high risk of IA rupture. Treatment strategies should be developed based on the multiple factors that may lead to aneurysm rupture to ensure the safety of patients.

Key words: Intracranial aneurysm; Subarachnoid hemorrhage; Influencing factors

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 是指由于动脉壁的病变或损伤, 颅内动脉内腔形成的局限性异常扩大, 是神经外科常见的疾病之一。颅内动脉瘤患病率较高, 人群患病率约为 2% ~ 5%, 其

基金项目: 辅助性双微导管在颅内动脉瘤血管内介入治疗中的应用。项目编号: 湘财企指(2016)62 号-3 号。

收稿日期: 2019-03-28; **修回日期:** 2019-05-05

作者简介: 李不言, 男, 中南大学湘雅医院神经外科在读研究生, 研究方向: 颅内动脉瘤。

通信作者: 袁盾, 神经外科副教授。博士学位, 研究方向: 神经外科脑血管病。邮箱: 122503796@qq.com

中,约有 0.7% ~ 1.9% 的病例会发生动脉瘤破裂而导致蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH)^[1,2]。虽然总体来看,蛛网膜下腔出血的年发生率仅为 8/10 万人到 9/10 万人之间,但由于其患病后死亡率和致残风险极高,且主要发生于 40 ~ 65 岁人群,给家庭和社会带来了严重的负担^[1]。

未破裂颅内动脉瘤的治疗时机及方案选择是有争议的,往往要求治疗可能的好处应超过并发症的潜在风险^[3]。破裂颅内动脉瘤患者,若条件允许均建议手术治疗,但手术治疗时机及方式选择一直存在争议。根据 2012 年美国动脉瘤性 SAH 治疗指南及 2013 年欧洲颅内动脉瘤及 SAH 治疗指南,出血小于 3 天者,建议尽早手术,3 ~ 14 天者无统一论。而手术方式两个指南均建议多学科综合讨论决定,综合患者神经功能状况等临床资料、动脉瘤形态及部位、医院及医生水平决定。可夹闭可介入者优先选择介入治疗^[4,5]。而当前国内医院血管内介入治疗的设施及水平参差不齐,且多数无急诊行 DSA 检查及血管内介入治疗条件。故国内当前对患者是否需急诊手术、是否需转院治疗以及手术方式选择,常常受限于医院条件及医生经验,而无明确循证医学证据指导决策。了解颅内动脉瘤破裂的影响因素,及在检查发现未破裂、症状较轻或出血量较小的动脉瘤患者之后,评估其破裂或再破裂的风险,分析其短期和长期风险并快速做出最佳诊疗决策,是降低动脉瘤治疗相关不良风险及减轻其疾病负担的重要内容之一^[6]。因此,本研究将就患者性别、年龄、多发性动脉瘤、既往患病情况等临床因素以及动脉瘤形态对颅内动脉瘤破裂的影响进行分析,旨在为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取中南大学湘雅医院神经外科 2017 年 1 月至 2017 年 12 月期间收治的 474 名颅内动脉瘤患者为研究对象,其中,男性患者 196 人 (41.4%),女性患者 278 人 (58.6%),年龄在 15 岁到 91 岁之间,平均年龄为 57 岁。

病例纳入排除标准:(1)纳入标准:经影像学检查 CTA 或 DSA 首次确诊颅内动脉瘤者。(2)排除标准:①既往颅脑手术史、颅脑外伤史;②确诊为外伤性动脉瘤、感染性脑动脉瘤;③伴发颅内动静脉畸形等其它颅内出血性脑血管病、脑肿瘤、恶性肿瘤脑转移、严重全身性疾病。

1.2 颅内动脉瘤患者观察指标

本研究收集了患者的基本情况和临床资料,包括性别、年龄、多发性颅内动脉瘤、高血压、糖尿病、高血脂、冠心病和脑动脉硬化的患病情况、吸烟以及饮酒情况。除此之外,考虑到动脉瘤的形态学特征也可能影响动脉瘤破裂,为排除其他因素的影响,本研究还对多发动脉瘤患者中同时存在破裂与非破裂动脉瘤者进行了形态学指标数据收集。

颅内动脉瘤形态学结果通过美国 GE 高端 RevolutionCT 设备 CTA 成像。造影剂使用碘海醇,扫描层厚 0.6 mm,到达阈值时螺旋 CT 进行增强扫描并采集数据,传入工作站,使用 GE 后处理软件,选取 CTA 三维数据的多个平面,传至医学影像信息系统测量基本数据。并在该系统上测量动脉瘤的二维参数:动脉瘤高度(瘤颈中心到瘤顶的最大距离)、动脉瘤横径(垂直于瘤高的动脉瘤最大横径)、最大瘤颈、最小瘤颈、载瘤动脉直径、动脉瘤角度(动脉瘤与血流方向的夹角),并计算动脉瘤高度/横径、最大瘤颈/载瘤动脉直径、最小瘤颈/载瘤动脉直径比值。

1.3 统计学分析

通过 Epidata 3.1 进行患者资料的双人双录入和整理,采用 SPSS 19 软件进行数据的分析采用 Kolmogorov-Smirnov (K-S) 检验对数据进行正态性检验。由于吸烟和饮酒之间存在较强的关联性,故在分析过程中将吸烟与饮酒结合来看,分为 3 类,既不喝酒也不抽烟、喝酒或者抽烟、既喝酒又抽烟。

计量资料以均值 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数间距) 表示,计数资料以例数 (百分比) 表示。用 χ^2 检验比较不同因素间是否有差异,当理论频数小于 5 时则使用连续性矫正 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验法。采用配对 t 检验比较同一个体中破裂与未破裂动脉瘤之间的形态学差异,当某一个体中不止患一个破裂/未破裂动脉瘤时,求平均值后再进行分析。所有检验均为双侧,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。影响动脉瘤破裂因素的分析采用二分类 logistic 回归分析方法,按 $\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.10$,运用逐步回归法进行分析。

2 结果

2.1 颅内动脉瘤破裂基本情况分析

在本研究纳入的 474 名颅内动脉瘤患者中,其中,304 人颅内动脉瘤发生破裂 (64.8%)。按性别、年龄组、是否为多发性动脉瘤、既往患病情况

等因素进行单因素分析。结果显示,女性的动脉瘤破裂率显著高于男性($\chi^2 = 6.104, P = 0.013$)、多发性动脉瘤高于单发性动脉瘤($\chi^2 = 11.514, P = 0.001$)、吸烟且饮酒人群高于不吸烟且不饮酒人群($\chi^2 = 7.429, P = 0.024$)(表1)。

2.2 颅内动脉瘤破裂多因素分析

虽然在单因素分析显示仅性别、多发性动脉瘤以及吸烟*饮酒是颅内动脉瘤破裂的影响因素,但考虑到既往有研究显示年龄、高血压也是颅内动脉瘤的影响因素^[7,8],故将性别、多发性动脉瘤、年龄分组、高血压患病情况、吸烟*饮酒情况引入非条件 logistic 回归分析(Wald 向后逐步法),其中 $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ 。

结果显示,最终进入模型的影响因素有3个,分别是性别、是否为多发性动脉瘤、既往吸烟*饮酒史,在 $\alpha = 0.05$ 的检验水准上,女性($OR = 2.16, P = 0.001$)、多发性动脉瘤、既往既吸烟又饮酒是颅内动脉瘤破裂的危险因素($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 颅内动脉瘤破裂的形态学分析

在纳入的474名患者中,共有33名多发颅内动脉瘤患者经我院CTA检查确诊发现多发动脉瘤,且经CT平扫等其余检查或术中资料明确出血责任动脉瘤,确认该33例患者中均同时存在破裂与未破裂的动脉瘤。配对t检验结果显示,在所有形态学变量中,动脉瘤高度、动脉瘤横径、动脉瘤高度/横径、最大瘤颈、最小瘤颈、最小瘤颈/载瘤动脉直径以及动脉瘤角度与动脉瘤破裂显著相关($P < 0.005$)(见表3)。

表1 颅内动脉瘤破裂影响因素的单因素分析

变量	动脉瘤破裂	动脉瘤未破裂	破裂率(%)	χ^2 值	P 值
合计	304	170	64.8	-	-
性别					
男性	113	83	58.7	6.104	0.013 *
女性	191	87	68.0		
年龄分组					
<60 岁	175	90	66.0	0.946	0.331
≥60 岁	129	80	61.7		
多发性					
否	213	143	59.8	11.514	0.001 *
是	91	27	77.1		
高血压					
未患病	145	91	61.4	1.483	0.223
患病	159	79	66.8		
糖尿病					
未患病	289	158	64.7	0.916	0.338
患病	15	12	55.6		
高血脂					
未患病	275	153	64.3	0.026	0.871
患病	29	17	63.0		
冠心病					
未患病	288	155	65.0	2.261	0.133
患病	16	15	51.6		
脑动脉硬化					
否	231	130	64.0	0.014	0.906
是	73	40	64.6		
吸烟*饮酒					
不吸烟且不饮酒	233	144	61.8	7.429	0.024 *
吸烟或饮酒	40	20	66.7		
吸烟并饮酒	31	6	83.8		

注: *: $P < 0.05$ 。

表2 颅内动脉瘤破裂的多因素 logistic 回归分析

变量名	b	Sb	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
常数项	-0.218	0.189	1.322	0.250	-	-
性别(以男性为对照)						
女性	0.770	0.223	11.948	0.001	2.16	(1.40, 3.34)
多发性(以非多发为对照)						
多发性动脉瘤	0.781	0.249	9.849	0.002	2.18	(1.34, 3.56)
吸烟*饮酒 (以既不吸烟、不饮酒为对照)						
吸烟或饮酒	0.625	0.326	3.685	0.055	1.87	(0.99, 3.54)
既吸烟又饮酒	1.611	0.480	11.284	0.001	5.01	(1.96, 12.83)

注: *: $P < 0.05$ 。

另外,针对有无子囊或分叶情况,动脉瘤破裂的患者中存在子囊或分叶的情况显著高于未破裂患者,分别为39.3%和3.0%(连续矫正 $\chi^2 = 10.970, P = 0.001$)。大脑前动脉(ACA)、颈内动

脉(ICA)、大脑中动脉(MCA)以及椎基动脉处动脉瘤的破裂率分别为33.3%、47.8%、33.3%以及100%(仅2例),动脉瘤破裂率间的差异无统计学意义(Fisher's 精确检验, $P = 0.294$)。

表 3 多发颅内动脉瘤自身对照配对 *t* 检验分析

变量	动脉瘤破裂	动脉瘤未破裂	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
动脉瘤高度	0.60 ± 0.28	0.25 ± 0.11	8.333	<0.001 *
动脉瘤横径	0.57 ± 0.35	0.28 ± 0.12	5.732	<0.001 *
动脉瘤高度/横径	1.13 ± 0.35	0.92 ± 0.27	2.780	0.009 *
最大瘤颈	0.43 ± 0.22	0.32 ± 0.13	3.788	0.001 *
最小瘤颈	0.28 ± 0.10	0.20 ± 0.07	4.655	<0.001 *
最大瘤颈/载瘤动脉直径	1.89 ± 0.83	1.68 ± 1.13	0.919	0.365
最小瘤颈/载瘤动脉直径	1.23 ± 0.41	1.00 ± 0.35	2.384	0.023 *
动脉瘤角度	138.97 ± 22.79	109.88 ± 27.03	5.054	<0.001 *
载瘤动脉直径	0.23 ± 0.07	0.21 ± 0.07	1.281	0.209

注: *: *P* < 0.05。

3 讨论

颅内动脉瘤出血是临床常见的疾病之一,病情危重,病死率和致残率极高^[9]。当前迫切需要颅内动脉瘤破裂风险及短期内再破裂风险的综合性评价,并以此指导医生和患者做出合适的医疗决策。

本研究结果显示女性、吸烟且饮酒是颅内动脉瘤破裂的危险因素,这与既往多项研究结果一致^[10-14]。一系统综述研究显示女性,尤其是绝经后女性的动脉瘤破裂风险明显高于男性^[10],这可能与性激素的保护性作用有一定关系。就吸烟与饮酒而言,尚无研究证明有明显的协同作用,但两者均可能提高颅内动脉瘤的破裂风险。Can 等^[14]发现目前吸烟以及既往吸烟(已戒烟)均是颅内动脉瘤破裂的危险因素,危险比(OR 值)分别为2.21(95% *CI*: 1.89 ~ 2.59)和 1.56(95% *CI*: 1.31 ~ 1.86)。一般而言,吸烟者的血压会高于不吸烟者,并且吸烟会导致血压在 3 小时内急剧升高,更易导致动脉瘤的破裂^[15,16]。也有研究者通过病例对照研究^[17],发现长期过量饮酒对血管内皮损伤较大,并使血管壁的回弹能力下降和僵硬程度增高,是心脑血管疾病发生和死亡的独立危险因素。颅内动脉瘤的形成与破裂因素类似,若患者有多发动脉瘤则往往提示该患者存在较多的危险因素,导致动脉瘤容易发生、发展,而这些因素往往又更容易导致动脉瘤的破裂。同时随着动脉瘤数量的增加,其破裂的总风险自然有所增加。

本文高血压及年龄无明显统计学差异,但当前大部分研究均提示高龄和高血压是颅内动脉瘤的破裂风险因素。高龄患者颅内血管条件往往较差,易出现高血压、动脉硬化等等情况,破裂风险更高。本文研究发现 < 60 岁年龄组的动脉瘤破裂略多于 ≥ 60 岁人群,尽管并无统计学差异,这与

Juvela 等^[11]学者的老年人破裂风险更低的结果相似。Nehed 等^[12]曾报道,对于颅内小动脉瘤患者,同时患高血压的人群的破裂风险是未患高血压人群的 2.6 倍(*P* < 0.05),Zhang 等人^[13]也发现,高血压与动脉瘤蛛网膜下腔出血的出血量以及再次出血明显相关,这可能是因为血压过高时会对动脉壁造成损伤有关。

从形态学来看,大量研究显示,动脉瘤大小是未破裂动脉瘤患者出血最为重要的关键因素之一^[16,18],本研究结果再次佐证了这一发现,动脉瘤高度越高以及动脉瘤横径越大均是动脉瘤破裂的危险因素。动脉瘤为分叶动脉瘤及动脉瘤存在子囊情况等这些不规则动脉瘤更易破裂。而动脉瘤部位,大多数文献^[19]认为前交通动脉瘤和后循环动脉瘤最易破裂,但本文部位无显著差异,其中后循环动脉瘤破裂率为 100%,但仅有 2 个动脉瘤数据。本文研究的其他具有明显差异的形态学指标,则提示高窄形状、瘤颈较大、最小瘤颈仍比载瘤动脉大者、动脉瘤生长角度与血流接近 180°者往往更容易破裂。这些指标也与血流动力学及临床经验较为符合。Greving 等人^[20]通过一个 230 人的较大型的前瞻性队列研究,并提出了 PHASES 评分。用来预测未破裂动脉瘤患者的 5 年破裂率。其评分根据人群分布、年龄、动脉瘤破裂病史、动脉瘤大小及位置积分,根据评分查表,得出该评分 5 年破裂率。其中跟动脉瘤形态相关的项目仅为动脉瘤大小,故根据本文研究结果,建议可以考虑进一步加入动脉瘤形态的数据评分,进一步细化评分,制定出更准确灵敏的评分标准,评估动脉瘤患者的破裂风险。

本研究基于中南大学湘雅医院的病例资料,对颅内动脉瘤破裂的影响因素进行了单因素和多因

素分析,进一步确定了颅内动脉瘤破裂的可能影响因素,对颅内动脉瘤的破裂预测和治疗方案的选择提供了参考,但受限于病例数量较少、病人情况多为已破裂的动脉瘤患者为主等局限性,在进行影响因素分析时可能存在一定的偏倚,且危重病人往往无本院 CTA、DSA 三维数据,无法测量相关指标,期待将来联合更多的医疗中心进行多样本、更具代表性的研究来进一步的验证研究结果并尝试制定未破裂动脉瘤患者的破裂风险及破裂动脉瘤患者短期再破裂风险的评分量表。

参 考 文 献

- [1] Alg VS, Sofat R, Houlden H, et al. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals [J]. *Neurology*. 2013, 80 (23): 2154-2165.
- [2] Zabihiyan S, Etemadrezai H, Baharvahdat H, et al. What is the real incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Middle East? A preliminary multicenter study in Iran [J]. *World Neurosurg*. 2011, 76 (5): 372-373.
- [3] Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015, 46: 2368-2400.
- [4] Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*. 2013, 35 (2): 93-112.
- [5] Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*. 2012, 43 (6): 1711-1737.
- [6] Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening [J]. *Lancet Neurol*. 2014, 13 (4): 393-404.
- [7] 苏若为, 田新华. 颅内动脉瘤的流行病学研究进展 [J]. *国际脑血管病杂志*. 2008, 16 (5): 332-335.
- [8] 袁陆涛, 陈世文, 李明华. 颅内动脉瘤的流行病学研究现状 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*. 2011, 38 (6): 587-590.
- [9] Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH [J]. *Nat Rev Neurol*. 2016, 12 (1): 50-55.
- [10] Turan N, Heider RA, Zaharieva D, et al. Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies [J]. *Transl Stroke Res*. 2016, 7 (1): 12-19.
- [11] Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture [J]. *J Neurosurg*. 2000, 93 (3): 379-387.
- [12] Nahed BV, DiLuna ML, Morgan T, et al. Hypertension, age, and location predict rupture of small intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*. 2005, 57 (4): 676-683.
- [13] Zheng J, Xu R, Guo Z, et al. Small ruptured intracranial aneurysms: the risk of massive bleeding and rebleeding [J]. *Neurol Res*. 2019, 41 (4): 312-318.
- [14] Can A, Castro VM, Ozdemir YH, et al. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation [J]. *Neurology*. 2017, 89 (13): 1408-1415.
- [15] Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarettes smoking and stroke. *Br Med J*, 1989, 298: 789-794.
- [16] Lv N, Feng Z, Wang C, et al. Morphological Risk Factors for Rupture of Small (< 7 mm) Posterior Communicating Artery Aneurysms [J]. *World Neurosurg* 2016, 87: 311-315.
- [17] 王楠, 田燕, 姚方一, 礼广森. 长期饮酒者颈动脉弹性与肱动脉内皮功能的相关性研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18 (09): 601-604 + 607.
- [18] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment [J]. *Lancet Lond Engl* 2003, 362: 103-110.
- [19] 魏社鹏. 未破裂颅内动脉瘤的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44 (3): 311-315.
- [20] Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014, 13 (1): 59-66.