



电子版



语音版

·论著·

## 血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔治疗脑动脉瘤的效果及对免疫功能和血清MMP-9、Caspase-3的影响

张希阳, 梁正业, 王瀛漪

沈阳市第五人民医院神经外科, 辽宁 沈阳 110023

**摘要:**目的 探讨血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔治疗脑动脉瘤的效果及对免疫功能和血清基质金属蛋白激酶-9(MMP-9)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的影响。方法 选取该院2015年1月—2021年1月收治的74例脑动脉瘤患者,随机数字表法分为对照组( $n=37$ )、观察组( $n=37$ ),两组患者均采用血管栓塞术治疗,术后对照组患者给与常规治疗,观察组在对照组基础上给与盐酸法舒地尔治疗。比较两组经颅多普勒指标、免疫功能、血清MMP-9、Caspase-3水平、术后并发症等情况。结果 治疗后两组患者前、中、后动脉血流速度较治疗前均升高( $P<0.05$ ),且观察组前、中、后动脉血流速度高于对照组( $P<0.05$ );治疗后两组患者IgA、IgM水平升高( $P<0.05$ ),IgG水平降低( $P<0.05$ ),观察组IgA、IgM、IgG水平高于对照组( $P<0.05$ );治疗后两组患者MMP-9、Caspase-3水平均降低( $P<0.05$ ),且观察组MMP-9、Caspase-3水平低于对照组( $P<0.05$ );观察组并发症发生率13.51%,低于对照组37.84%( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔治疗脑动脉瘤可有效防治脑血管痉挛,提高患者免疫功能,降低MMP-9、Caspase-3水平,且安全性较高。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 542-545.]

关键词:脑动脉瘤;血管内栓塞术;盐酸法舒地尔;免疫功能

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.010

## Effect of endovascular embolization combined with fasudil hydrochloride in treatment of cerebral aneurysms and its influence on immune function and serum levels of matrix metalloproteinase-9 and caspase-3

ZHANG Xi-Yang, LIANG Zheng-Ye, WANG Ying-Yi

Department of Neurosurgery, Shenyang Fifth People's Hospital, Shengyang, Liaoning 110023, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of endovascular embolization combined with fasudil hydrochloride in the treatment of cerebral aneurysms and its influence on immune function and serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and caspase-3. **Methods** A total of 74 patients with cerebral aneurysms who were admitted to our hospital from January 2015 to January 2021 were enrolled and randomly divided into control group and observation group, with 37 patients in each group. The patients in the control group were given endovascular embolization and conventional treatment, and those in the observation group were given fasudil hydrochloride in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of transcranial Doppler findings, immune function, serum levels of MMP-9 and caspase-3, and postoperative complications. **Results** After treatment, both groups had significant increases in the blood flow velocity of the anterior, middle, and posterior cerebral arteries ( $P<0.05$ ), and the observation group had a significantly higher blood flow velocity than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, both groups had significant increases in the levels of IgA and IgM ( $P<0.05$ ) and a significant reduction in the level of IgG ( $P<0.05$ ), and the observation had significantly higher levels of IgA, IgM, and IgG than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, both groups had significant reductions in the levels of MMP-9 and caspase-3 ( $P<0.05$ ), and the observation group had significantly lower levels of MMP-9 and caspase-3 than

the control group ( $P < 0.05$ ). The observation group had a significantly lower incidence rate of complications than the control group (13.51% vs 37.84%,  $P < 0.05$ ). The observation group had a slightly higher incidence rate of adverse reactions than the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** In the treatment of cerebral aneurysms, endovascular embolization combined with fasudil hydrochloride shows good safety and can effectively prevent cerebral vasospasm, improve immune function, and reduce the levels of MMP-9 and caspase-3.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 542–545.]

**Keywords:** cerebral aneurysm; endovascular embolization; fasudil hydrochloride; immune function

脑动脉瘤是脑外伤、动脉硬化或脑内动脉壁结构发育不良导致的囊状瘤体,极易在疲劳、紧张时突发破裂,造成血液聚集于蛛网膜下腔,形成颅内血肿等严重并发症,威胁患者生命安全。目前临床主要采用血管内栓塞术治疗该病,具有微创、定位准确、术中破裂率低等优势。但临床数据显示<sup>[1]</sup>,脑动脉瘤栓塞术后发生脑血管痉挛的概率可达35%。松弛血管平滑肌,缓解脑血管痉挛是脑动脉瘤患者血管内栓塞术后治疗的关键所在。相关研究指出<sup>[2]</sup>,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和脑血管痉挛的发生密切相关。盐酸法舒地尔可抑制平滑肌收缩终末阶段的肌球蛋白轻链磷酸化,使血管扩张,发挥舒缓血管痉挛作用<sup>[3]</sup>。但其在脑动脉瘤患者血管内栓塞术后防治脑血管痉挛的效果及对MMP-9、Caspase-3、免疫功能的影响有待进一步证实,本研究对此展开研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取沈阳市第五人民医院院2015年1月—2021年1月收治的74例脑动脉瘤患者,随机数字表法分为对照组( $n=37$ )、观察组( $n=37$ )。诊断标准:参照《颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)》<sup>[4]</sup>。纳入标准:①经影像学确诊脑动脉瘤且须行血管内栓塞术治疗者;②年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女;②合并严重肝、肾功能障碍;③合并凝血功能、免疫功能异常、严重感染或恶性肿瘤者;④术前伴随脑积水。对照组患者中男21例,女16例;年龄28~75岁,平均(62.06 $\pm$ 9.10)岁;后交通动脉瘤19例,前交通动脉瘤18例;动脉瘤大小3~15 mm,平均(10.20 $\pm$ 4.05)mm。观察组患者中男20例,女17例;年龄26~73岁,平均(61.89 $\pm$ 9.02)岁;后交通动脉瘤17例,前交通动脉瘤20例;动脉瘤大小4~17 mm,平均(10.28 $\pm$ 4.11)mm。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

血管内栓塞术:两组患者均给予血管内栓塞术,步骤具体为:气管插管全身麻醉后行肝素化处理,采用全脑血管造影观察患者动脉瘤大小、颈宽、穿支血管等情况。借助路图指引,置入微导丝至载瘤动脉内,并送入动脉瘤内,确定微导管头瘤位置,选取合适弹簧圈,将弹簧圈盘

绕后连接解脱装置正极,造影显示弹簧圈稳定,术中根据造影显示瘤囊不再显影且弹簧圈有一定阻力后结束栓塞,退出导管。术中给予患者阿司匹林及氢氯吡格雷治疗。

术后给药:两组患者均给予常规脱水、降压、预防感染治疗。对照组患者给予丁苯酚注射液(规格:25 mg:100 mL,批准文号:国药准字H20100041,厂家:石药集团恩必普药业有限公司)100 mL静脉滴注,1次/d。观察组在对照组联合盐酸法舒地尔(规格:30 mg,批准文号:国药准字H20123343,厂家:山东罗欣药业集团股份有限公司)30 mg溶于5%葡萄糖注射液40 mL,3次/d,持续静脉输注。均给药14 d。

### 1.3 评价指标

经颅多普勒指标:于治疗前、后采用超声经颅多普勒测量患者双侧大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉血流速度,测量3次取均值。免疫功能:于治疗前、后采集两组患者清晨空腹静脉血5 mL,2 500 r/min离心10 min,取上层血清置于-70℃环境中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)水平。试剂盒购买于上海江莱生物科技有限公司。血清MMP-9、Caspase-3水平:取治疗前、后待测血清,采用美联免疫吸附法检测血清MMP-9、Caspase-3水平,试剂盒均购买于上海将来实业股份有限公司。

术后并发症情况:记录两组患者术后脑出血、脑积水、脑血管痉挛、颅内感染等并发症发生情况。并发症发生率=并发症发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 经颅多普勒指标

治疗后两组患者前、中、后动脉血流速度较治疗前均升高( $P < 0.05$ ),且观察组前、中、后动脉血流速度高于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组双侧大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉血流速度 ( $n=37$ , cm/s)

组别	前动脉		中动脉		后动脉	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	88.30±7.20	110.29±10.06*	86.05±6.87	105.60±9.90*	77.91±5.91	91.33±7.15*
观察组	89.12±7.05	125.61±12.67*	86.14±6.96	121.62±13.01*	78.20±6.02	101.23±9.60*
<i>t</i> 值	0.495	5.760	0.056	5.961	0.209	5.031
<i>P</i> 值	0.622	0.000	0.956	0.000	0.835	0.000

注:\*与治疗前比较,  $P<0.05$ 

## 2.2 免疫功能

治疗后两组患者 IgA、IgM 水平升高 ( $P<0.05$ ), IgG 水

平水平降低 ( $P<0.05$ ), 观察组 IgA、IgM、IgG 水平高于对照组 ( $P<0.05$ )。见表2。

表2 免疫功能 ( $n=37$ , g/L)

组别	IgA		IgM		IgG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.40±0.41	2.77±0.30*	1.50±0.31	1.71±0.42*	11.65±2.69	8.65±1.88*
观察组	2.38±0.40	2.98±0.36*	1.49±0.30	1.95±0.51*	11.58±2.72	9.86±2.46*
<i>t</i> 值	0.212	2.725	0.141	2.210	0.111	2.377
<i>P</i> 值	0.832	0.008	0.888	0.030	0.912	0.020

注:\*与治疗前比较,  $P<0.05$ 

## 2.3 两组血清 MMP-9、Caspase-3 水平

治疗后两组患者 MMP-9、Caspase-3 水平均降低 ( $P<0.05$ ), 且观察组 MMP-9、Caspase-3 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。见表3。

表3 血清 MMP-9、Caspase-3 水平 ( $n=37$ )

组别	MMP-9/( $\mu$ mol/L)		Caspase-3/( $\mu$ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	25.12±4.61	17.38±3.40*	458.31±30.69	295.31±24.59*
观察组	25.20±4.57	13.58±2.78*	456.28±31.01	231.60±19.11*
<i>t</i> 值	0.075	5.263	0.283	12.444
<i>P</i> 值	0.941	0.000	0.778	0.000

注:\*与治疗前比较,  $P<0.05$ 

## 2.4 两组并发症发生情况

观察组并发症发生率 5/37 (13.51%), 低于对照组 14/37 (37.84%) ( $\chi^2=5.658$ ,  $P=0.017$ )。见表4。

表4 并发症发生情况 ( $n=37$ )

组别	脑出血 例 (%)	脑积水 例 (%)	脑血管痉挛 例 (%)	颅内感染 例 (%)	并发症发生率 /%
对照组	2(5.41)	3(8.11)	7(18.92)	2(5.41)	14(37.84)
观察组	1(2.70)	1(2.70)	2(5.41)	1(2.70)	5(13.51)

## 2.5 不良反应情况

对照组患者出现恶心、呕吐 1 例, 头痛 1 例, 共 2 例, 不良反应发生率为 5.41%, 观察组患者出现低血压 2 例, 皮疹 1 例, 恶心、呕吐 1 例, 共 4 例, 不良反应发生率为 10.82%, 两组比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.181$ ,  $P=0.670$ )。

## 3 讨论

脑动脉瘤是常见脑血管疾病, 临床既往常通过夹闭术治疗脑动脉瘤, 能有效防止脑动脉瘤破裂出血并清除蛛网膜下腔积血及脑水肿, 但是创伤相对较大, 有一定术后脑积水、颅内感染风险<sup>[5]</sup>。随着血管内栓塞技术迅速发展, 血管内栓塞术逐渐成为临床治疗脑动脉瘤的主要手段, 具有创伤小、术中破裂率低、术后恢复快、住院时间短等优势<sup>[6]</sup>。研究表明<sup>[7]</sup>, 同时具有血管内栓塞和显微手术夹闭指征的脑动脉瘤, 采用血管内栓塞术治疗的风险有所降低。另有报道显示<sup>[8]</sup>, 血管内栓塞术弹簧圈可充分填塞动脉瘤腔, 迅速阻断动脉瘤内血流, 使瘤腔内血栓机化以及瘤颈内膜化, 疗效确切, 临床总有效率明显高于开颅夹闭治疗患者。

相关文献报道<sup>[9]</sup>, 部分脑动脉瘤患者因术中瘤体破裂、继发性脑组织损伤以及血管内栓塞术操作时间过长可能引起术后脑血管痉挛的发生, 表现出意识障碍及神经定位缺失等, 严重影响预后。因此预防血管内栓塞术后脑血管痉挛的发生具有重要意义。盐酸法舒地尔是 Rho 激酶抑制物, 能消除 Rho 激酶干扰肌球蛋白轻链磷酸酯酶活性, 进而对钙离子敏化效应产生拮抗作用, 发挥舒张血管平滑肌和扩张血管效果<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 治疗后两组患者前、中、后动脉血流速度较治疗前均升高, 且观察组升高更多, 提示血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔更能改善脑动脉瘤患者脑动脉血流灌注。

研究指出<sup>[11]</sup>, 盐酸法舒地尔还可抑制炎症细胞浸润, 降低炎症介质合成、释放, 减轻神经阻滞继发性损伤。MMP-9 是一类明胶酶, 被证实脑卒中性疾病中作用关

键<sup>[12]</sup>。李继军<sup>[13]</sup>等研究发现,抑制Caspase-3表达水平能有效抑制血管内皮细胞凋亡,进而对脑血管组织发挥保护作用。本研究结果中,治疗后观察组患者血清MMP-9、Caspase-3水平降低且低于对照组,由此可知血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔能有效降低脑动脉瘤患者血清MMP-9、Caspase-3水平,进而保护脑血管。

从并发症发生情况看,观察组患者术后脑出血、脑积水、脑血管痉挛、颅内感染等并发症发生率低于对照组,尤其是脑血管痉挛差异明显,进一步说明盐酸法舒地尔对脑动脉瘤患者脑血管扩张有作用。两组患者免疫功能检测结果也显示,治疗后观察组IgA、IgM、IgG水平高于对照组,提示观察组患者免疫功能优于对照组,表明血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔更有利于脑动脉瘤患者免疫功能,但具体机制需进一步研究。

综上所述,血管内栓塞术联合盐酸法舒地尔治疗脑动脉瘤可有效防治脑血管痉挛,提高患者免疫功能,降低MMP-9、Caspase-3水平,且安全性较高。

#### 参 考 文 献

- [1] 刘建民. 颅内动脉瘤的血管内治疗——从血管重建到血流重构[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(9): 865-867.
- [2] 解新, 祝君, 沈稳, 等. CTA、MRA 分别联合 MMP-9、Caspase-3 对颅内动脉瘤的诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(4): 8-10.
- [3] SABRY HH, ABDEL RAHMAN SH, HUSSEIN MS, et al. The efficacy of combining fractional carbon dioxide laser with verapamil hydrochloride or 5-fluorouracil in the treatment of hypertrophic scars and keloids: a clinical and immunohistochemical study[J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(4): 536-546.
- [4] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(11): 606-616.
- [5] HOFFMAN H, PROTAS M, CHIN LS. Causes, predictors, and trends of unplanned readmissions after elective endovascular embolization of cerebral aneurysms[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104396.
- [6] 黄波, 刘耀华, 潘磊, 等. 颅内动脉瘤夹闭术、血管内栓塞术治疗颅内动脉瘤的疗效及安全性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1788-1792.
- [7] MURIAS QUINTANA E, GIL GARCÍA A, VEGA VALDÉS P, et al. Combined surgery and embolization to treat ruptured cerebral aneurysms with cerebral hematoma and intracranial hypertension: a retrospective analysis and review of the literature[J]. *Radiologia (Engl Ed)*, 2019, 61(1): 42-50.
- [8] 苏优勒, 张占普, 窦长武, 等. 血管内介入栓塞与开颅手术夹闭治疗破裂颅内动脉瘤的疗效及安全性比较[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(5): 455-458.
- [9] JANG LK, ALVARADO JA, PEPONA M, et al. Three-dimensional bioprinting of aneurysm-bearing tissue structure for endovascular deployment of embolization coils[J]. *Biofabrication*, 2020, 13(1): 015006.
- [10] 李捷, 龙霄翱, 梁远生, 等. 法舒地尔联合依达拉奉对颅内破裂动脉瘤术后脑血管痉挛患者血清SICAM-1及Caspase-3的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(6): 931-934.
- [11] 李捷, 龙霄翱, 梁远生, 等. 盐酸法舒地尔对脑动脉瘤模型大鼠的治疗效果及对血清TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、VEGF表达的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(9): 1313-1316.
- [12] CHOI HH, LEE SH, YEON EK, et al. Determination of aneurysm volume critical for stability after coil embolization: a retrospective study of 3530 aneurysms[J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: e766-e774.
- [13] 李继续, 夏利民, 宋凯, 等.  $\alpha$ -1抗胰蛋白酶在Stanford A型主动脉夹层血管重构中的作用及分子机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1870-1874.

责任编辑:王荣兵