



电子、语音版

·论著·

## 血流导向装置治疗 Willis 环远端动脉瘤对侧支血管的影响

张鸿浩, 珍美尼布, 姜维喜

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 探究血流导向装置(FDSs)治疗 Willis 环远端颅内动脉瘤对被覆盖侧支动脉的影响。方法 系统检索 Pubmed, Embase, Web of Science, 以及 Cochrane central database 共 4 个数据库中截止至 2022 年 7 月之前发表的论文, 收集应用 FDSs 治疗位于 Willis 环远端颅内动脉瘤, 并评价 FDSs 覆盖的侧支血管的通畅率、侧支血管闭塞相关并发症发生率和颅内动脉瘤治愈率的原发性研究。应用 STATA 14.0, 在随机效应模型下估计合并的率及 95% 置信区间。结果 共 7 项研究被纳入分析。分析结果显示, 在 Willis 环远端颅内动脉瘤经 FDSs 治疗后的随访过程中, 34% (95%CI, 22%—46%) 的侧支血管在仍保持通畅; 10% (95%CI, 5%—16%) 的患者在术后出现了侧支血管闭塞相关并发症; 82% (95%CI, 69%—95%) 的患者颅内动脉瘤被完全治愈, 尤其中长期随访治愈率可达 88% (95%CI, 75%—100%)。结论 FDSs 治疗 Willis 环远端动脉瘤效率高, 但在手术过程中应尽量避免覆盖侧支血管, 以免相关并发症的发生。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 35–39]

**关键词:** 颅内动脉瘤; 血流导向装置; Willis 环; 侧支血管; meta 分析

中图分类号: R651.12

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.007

## Influence of flow diverter stents on collateral vessels in treatment of aneurysms distal to the circle of Willis

ZHANG Hong-Hao, ZHENMEI Ni-Bu, JIANG Wei-Xi

Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: JIANG Wei-Xi, Email: jwx8878@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the influence of flow diverter stents (FDSs) on the covered collateral arteries in the treatment of intracranial aneurysms distal to the circle of Willis. **Methods** PubMed, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Central Database were searched for the articles published up to July 2022 to collect the original studies on the application of FDSs in the treatment of intracranial aneurysms distal to the circle of Willis and the evaluation of the patency rate of collateral vessels covered by FDSs, the incidence rate of complications associated with collateral vessel occlusion, and the cure rate of intracranial aneurysms. Stata 14.0 was used to estimate the pooled rate and 95% confidence interval under the random effects model. **Results** A total of 7 studies were included in the analysis. The results showed that during follow-up after the treatment of intracranial aneurysms distal to the circle of Willis with FDSs, 34% (95% confidence interval [CI]: 22%–46%) of the collateral vessels remained unobstructed; 10% (95% CI: 5%–16%) of the patients developed the complications associated with collateral vessel occlusion after surgery; intracranial aneurysms were completely cured in 82% (95% CI: 69%–95%) of the patients, with a cure rate of 88% (95% CI: 75%–100%) in the medium- and long-term follow-up. **Conclusions** FDSs are highly effective in the treatment of aneurysms distal to the circle of Willis, but collateral vessels should not be covered during surgery to avoid related complications.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 35–39]

**Keywords:** intracranial aneurysms; flow-diverter stents; circle of Willis; collateral vessels; meta-analysis

收稿日期: 2022-08-16; 修回日期: 2022-10-15

通信作者: 姜维喜, Email: jwx8878@163.com。

近年来,作为一种血管内治疗颅内动脉瘤的新技术,血流导向装置(flow-diverter stents, FDSs)得到广泛的应用,尤其在治疗宽颈、巨大颅内动脉瘤过程中。其能有效地提高随访过程中颅内动脉瘤的治愈率<sup>[1]</sup>。这主要是由于通过 FDSs 在血管内更高的金属覆盖率调节血流方向,同时支架就如同骨架一般,供内皮细胞增生贴附,最终使载瘤动脉重塑、动脉瘤瘤颈闭合<sup>[2]</sup>。然而,相比于传统血管内介入治疗手段,FDSs 治疗颅内动脉瘤可能存在较高的并发症发生率<sup>[1]</sup>。FDSs 在覆盖动脉瘤瘤颈的同时,也同时可能覆盖其他载瘤动脉上的侧支血管,使其闭塞并导致相关并发症的发生。较多研究发现,当 FDSs 覆盖眼动脉时,68.0%~97.0% 眼动脉仍保持通畅,而包含视网膜栓塞、视野缺损和黑蒙等在内的相关并发症发生率为 0.0%~39.1%<sup>[3]</sup>。

FDSs 也因其技术的便利性和高效性逐步应用到 Willis 环远端动脉瘤的治疗中,目前已有研究团队报道了其各自的经验。然而,由于其样本量较小,不同团队之间存在技术差异,该治疗的安全性和有效性仍有待考究。本研究通过系统综述和荟萃分析目前已报道的相关研究,探讨 FDSs 治疗 Willis 环远端动脉瘤时对侧支血管的影响,同时明确治疗的安全性和有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索与信息收集

本研究遵循系统评价和 Meta 分析优先报告条目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)指南,在 Pubmed, Embase, Web of Science, 以及 Cochrane central database 数据库中检索关于 FDSs 治疗 Willis 环远端动脉瘤的研究,收集发表于 2022 年 7 月之前的原创性研究。

文献的纳入标准包括:①应用 FDSs 治疗颅内动脉瘤的病例系列研究、病例对照研究、队列研究活临床试验;②颅内动脉瘤位于 Willis 环的远心端;③使用的 FDSs 包括:Pipeline Embolization Devices (PED, Medtronic, Dublin, Ireland)、Pipeline flex (Covidien, Minneapolis, Minnesota)、Silk Flow Diverter (SFD, Balt, Montmorency, France)、Flow Redirection Endoluminal Device (FRED, Microvention, Tustin, California), 或 Tubridge (MicroPort, NeuroTech, Shanghai, China);④所有纳入的研究应包含侧支血管的通畅率、侧支血管闭塞相关并发症发生率和颅内动脉瘤治愈率等相关资料。

文献的排除标准包括:①应用 FDSs 以外的其他介入材料治疗颅内动脉瘤的病例系列研究、病例对照研究、队列研究活临床试验;②病例报道;③颅内动脉瘤位于 Willis 环上或 Willis 环的近心端;④所有纳入的研究不应含侧支血管的通畅率、侧支血管闭塞相关并发症发生率,或颅内动脉瘤治愈率等相关资料。

研究数据由 2 名该文作者独自提取,当提取数据出现分歧时,由第 3 名作者进行再评估并共同讨论决定。提取的信息包括:作者、发表时间、研究国别、病例收集的时间、纳入病例数、使用的 FDSs 类型、围手术期抗血小板药物的应用策略、随访率(随访病例数/纳入总病例数)、平均影像学随访时间、侧支血管的通畅率(通畅的侧支血管数/被覆盖总侧支血管数)、侧支血管闭塞相关并发症发生率(侧支血管闭塞相关并发症发生病例数/纳入总病例数)及颅内动脉瘤治愈率(治愈病例数/随访病例数)等。

### 1.2 统计学方法

本研究使用 STATA 14.0 进行统计学分析。荟萃分析使用随机效应模型,得到率及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI),并绘制森林图。不同研究之间的异质性通过 Cochran Q 检验和 Higgins  $I^2$  统计进行定量评估。当  $I^2 > 50\%$  或  $P < 0.05$  时,提示异质性显著。为评估分析结果的稳健性,本研究通过逐一去除每个研究,并使用剩余研究获得合并的率和 95% CI,来进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及纳入文献的基本特征

本研究共检出文献 687 篇,去重后剩余 563 篇,通过阅读文章标题和摘要排除 518 篇后,剩余 45 篇进行全文阅读。最终,共有 7 篇文献纳入,并进行了质量评估。具体的文献筛选流程见图 1。

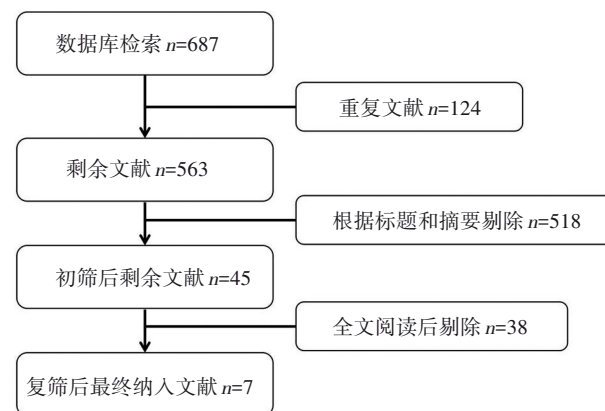


图 1 文献筛选流程

在纳入的 7 个研究中,共纳入了 Willis 环远端颅内动脉瘤 177 名患者,共随访评估了 175 支侧支血管在 FDSs 置入后的通畅情况,及其闭塞后相关并发症的发生率。仅 Li 等的研究没有汇报随访后颅内动脉瘤的治愈率。纳入文献基本特征见表 1。

### 2.2 荟萃分析结果

2.2.1 侧支血管的通畅率 在随机效应模型分析下,置入 FDSs 后,44%(95%CI, 21%—66%)的侧支血管在术后的影像学随访时仍保持通畅(图 2A),异质性检验发现  $I^2 = 92.3\%$ , 且  $P < 0.001$ ,提示不同研究之前存在高度异质性。

表1 纳入研究的基本特征

作者	年份	国别	病例收集时间	纳入病例数	FDSs 使用种类	随访率 /%	平均影像学随访时间/月	侧支血管通畅率 /%	侧支血管闭塞相关并发症发生率 /%	治愈率 /%
Pistocchi 等 <sup>[4]</sup>	2012	法国	2008—2011	25	PED, SED	20/25 (75.0)	13.0	8/21 (38.1)	1/26 (3.8)	15/19 (78.9)
Martinez-Galdamez 等 <sup>[5]</sup>	2014	西班牙 美国	NR	25	PED	22/25 (88.0)	6.0	11/17 (64.7)	0/17 (0.0)	14/22 (63.6)
Saleme 等 <sup>[6]</sup>	2014	法国	2011—2013	32	PED	32/32 (100.0)	≥18.0	10/37 (27.0)	5/37 (13.5)	36/37 (97.3)
Gawlitza 等 <sup>[7]</sup>	2015	法国	2010—2014	17	PED, SFD, FRED	17/17 (100.0)	7.6	8/19 (42.1)	3/17 (17.6)	6/18 (33.3)
Lin 等 <sup>[8]</sup>	2016	美国	2011—2013	28	PED	27/28 (96.4)	7.7	3/27 (11.1)	0/27 (0.0)	21/27 (77.8)
Michelozzi 等 <sup>[9]</sup>	2019	法国	2010—2017	29	PED, SFD, FRED	28/29 (96.6)	21.0	10/35 (28.5)	4/29 (13.8)	23/28 (82.1)
Li 等 <sup>[10]</sup>	2022	中国	2017—2020	21	PED, Tur-bridge	19/21 (90.5)	10.5	3/19 (15.8)	3/19 (15.8)	NR

注:NR:未报道;PED: pipeline embolization device;SFD: Silk Flow Diverter;FRED: Flow-Redirection Endoluminal Device;UIA:未破裂颅内动脉瘤;RIA:破裂颅内动脉瘤。

随后的敏感性分析(图3A)发现,可能是Lin等的研究导致荟萃分析纳入研究的高度异质性。因此,去除Lin等的研究后,重新进行荟萃分析发现,34%(95%CI, 22%—46%)的侧支血管仍保持通畅(图2B),且异质性明显得到改善( $I^2=63.0\%$ ,  $p^0=0.019$ ),但仍存在中度异质性。

**2.2.2 侧支血管闭塞相关并发症发生率** 在荟萃分析过程中,由于Martinez-Galdamez等和Lin等2项研究中并未发现有侧支血管闭塞相关并发症发生的相关病例,因此在后续过程中仅对其余5项研究进行分析。在随机效应模型下,10%(95%CI, 5%—16%)的患者在术后的随访过程中出现了侧支血管闭塞相关并发症(图2C),且异质性检验提示,不同研究之间的异质性较低( $I^2=12.0\%$ ,  $p^0=0.337$ )。针对纳入文献进行敏感性分析,未发现文献明显干扰本次荟萃分析的结论(图3B)。

**2.2.3 颅内动脉瘤治愈率** 由于Li等的研究没有汇报随访过程中颅内动脉瘤的治愈率,因此仅纳入其余6项研究,在随机效应模型下进行荟萃分析。分析后发现(图2D),颅内动脉瘤的治愈率达74%(95%CI, 57%—91%)。然而,异质性检验提示不同研究之间存在高度异质性( $I^2=88.9\%$ ,  $p^0<0.001$ )。随后的敏感性分析(图3C)发现,可能由于Gawlitza等的研究导致此次分析存在异质性。通过去除Gawlitza等的研究后重新荟萃分析,发现82%(95%CI, 69%—95%)的患者在随访过程中,颅内动脉瘤完全闭塞并被治愈,但不同研究之间仍然存在中—高度异质性( $I^2=78.4\%$ ,  $p^0=0.001$ , 图2E)。根据随访时间的长短进行亚组分析发现,随着随访时间的延长,颅内动脉瘤的治愈率也逐步提高[短期随访治愈率,72%(95%CI, 59%—86%);中长期随访治愈率,88%(95%CI, 75%—100%)]。

### 3 讨论

FDSs作为一种新的血管内治疗工具,能明显提高颅内动脉瘤,尤其是巨大的颈内动脉海绵窦段及交通段动

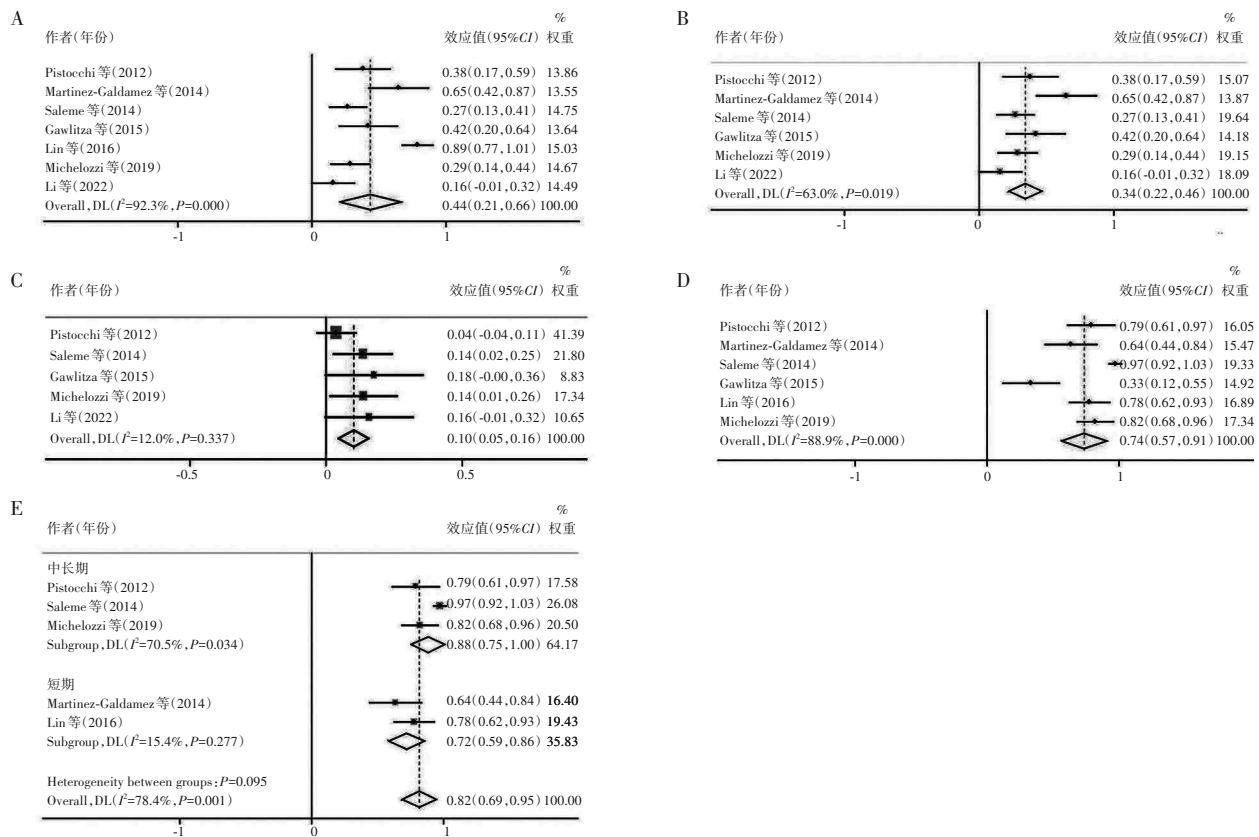
脉瘤,的治愈率,同时患者在围手术期相对安全<sup>[1,11]</sup>。然而,其在Willis环远端动脉瘤的治疗中安全性的研究鲜有汇总报道。本研究发现,被FDSs覆盖的侧支血管在随访过程中,34%(95%CI, 22%—46%)仍保持通畅。但相比于出现侧支血管血流量减少或闭塞的患者而言,仅10%(95%CI, 5%—16%)患者存在新发的相关并发症。82%(95%CI, 69%—95%)的患者在影像学随访过程中,发现颅内动脉瘤被完全治愈。

#### 3.1 FDSs对被覆盖侧支血管血流动力学的影响

大多数研究表明,被FDSs覆盖的侧支血管引起的临床神经症状多为暂时性的。既往有研究报道,患者对低孔隙率支架系统覆盖大皮质支的耐受性良好<sup>[4,12-13]</sup>。这可能是由于软脑膜侧支可以通过逆行充盈接管被覆盖分支的供应,或如果存在高血流量的需求,则会有更高的压力梯度介导来保证侧支血管的长期通畅。尽管新生内膜倾向于部分覆盖被覆盖的侧支血管的开口,但其通常会保持开放长达12h<sup>[12,14]</sup>。另一项应用计算流体力学的研究认为,FDSs导致侧支血管闭塞似乎是安全的<sup>[15]</sup>。本研究同样也发现,在随访过程中,仅有34%左右的分支血流或直径维持不变,而多数分支随后将经历血管直径缩小、血流量减少,或出现无症状闭塞,而出现临床相关症状的患者仅占到10%左右。通常,无症状性脑梗死是由穿支动脉闭塞引起的腔隙性病变,由于其并不导致神经功能症状,临床医生在手术决策过程中常将其摆在次要位置。然而,本荟萃分析发现,仍有10%左右的患者因侧支血管被FDSs覆盖而出现临床神经功能症状,即使大多数为可逆性的,也不容忽视。

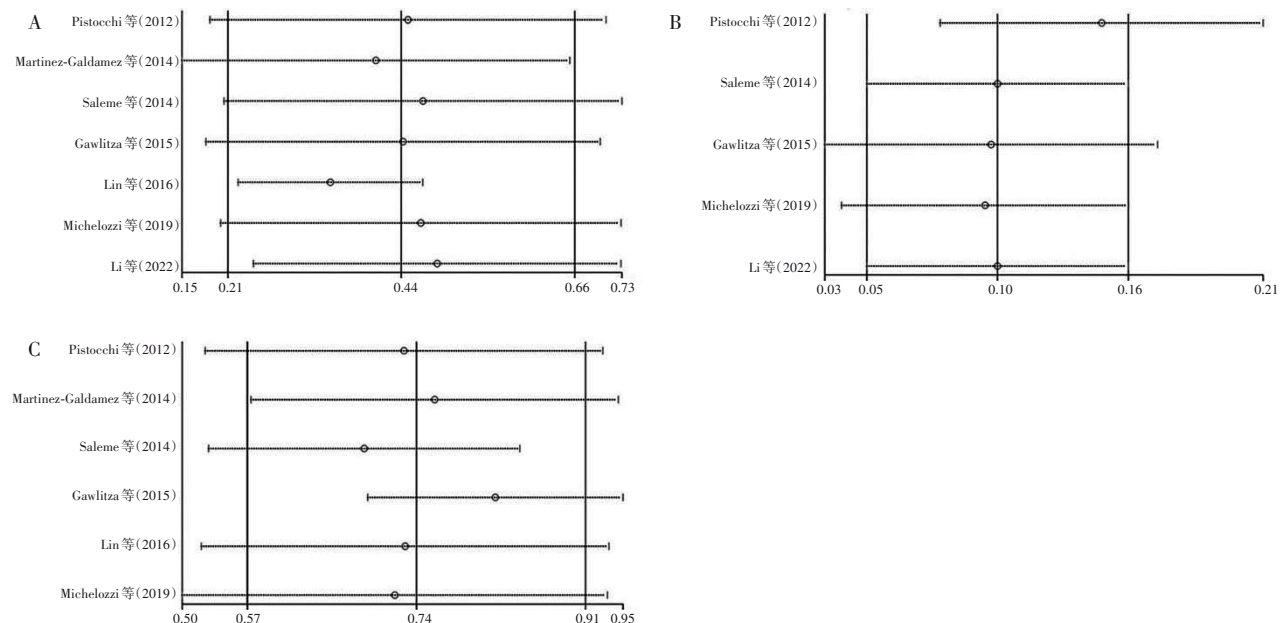
#### 3.2 FDSs治疗Willis环远端动脉瘤的有效性

多数研究发现,FDSs在治疗颅内动脉瘤过程中,早期动脉瘤的治愈率并不高,随着时间的推移,逐渐显示出较高的治愈率(>80%)<sup>[16-17]</sup>。Michelozzi等<sup>[9]</sup>也发现,在早期



A:侧支血管的通畅率;B:去除 Lin 等研究后的侧支血管通畅率;C:侧支血管闭塞相关并发症发生率;D:颅内动脉瘤治愈率;E:颅内动脉瘤治愈率(去除 Gawlitza 等研究后)

图2 FDSs 治疗 Willis 环远端颅内动脉瘤时,侧支血管通畅率的森林图



A:侧支血管通畅率;B:侧支血管闭塞相关并发症发生率;C:颅内动脉瘤治愈率

图3 FDSs 治疗 Willis 环远端颅内动脉瘤时的敏感性分析

影像学随访过程中,颅内动脉瘤的治愈率为 37.5%,而在长期随访过程中,治愈率提升至 91.7%。另一项研究也发现,FDSs 置入术后 1 年的血管造影随访检查显示颅内动

脉瘤总的闭塞率达 80% 左右<sup>[18]</sup>。相比之下,颅内动脉瘤经过普通支架辅助栓塞治疗,在最后随访时动脉瘤治愈率大约仅在 80% 左右<sup>[19]</sup>。因此,FDSs 在治疗 Willis 环远



端动脉瘤时,显示出明显的高效性。

### 3.3 局限性

本研究虽然制定了严格的纳入与排除标准,同时根据 STROBE 声明对纳入文献进行了详尽的质量评估,但仍然存在一定的局限性:①研究纳入的总样本量较少,且不足以进行亚组分析来降低不同研究间的异质性,仍需要通过进一步的大样本临床研究来提高证据的可靠性;②纳入的研究多为回顾性的非随机对照实验,不同术者的手术习惯、手术技巧及经验各不相同,这可能是导致研究结果异质性较大的来源之一。③本次检索纳入文献的语种为英文与中文,未对其他语种文献进行检索,存在一定的发表偏倚;且由于纳入研究较少,故本研究未进行发表偏倚的分析。

综上,此次系统综述与荟萃分析初步发现,FDSs 治疗 Willis 环远端动脉瘤的效率。尽管在被 FDSs 覆盖后,大多数的血管发生了闭塞或血流量减少但侧支血管并未引起临床上的神经功能障碍,但仍然有 10% 左右的患者在临床随访过程中出现了相关并发症。因此,在参与 Willis 环远端颅内动脉瘤患者手术计划及实施过程中,临床手术医生应意识到 FDSs 置入并覆盖侧支血管时的风险,慎重决策,尽量保全侧支血管的血流,以免相关并发症的发生。

### 参 考 文 献

- [1] ZHOU G, ZHU YQ, SU M, et al. Flow-diverting devices versus coil embolization for intracranial aneurysms: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2016, 88: 640-645.
- [2] KADIRVEL R, DING YH, DAI DY, et al. Cellular mechanisms of aneurysm occlusion after treatment with a flow diverter[J]. *Radiology*, 2014, 270(2): 394-399.
- [3] TOUZÉ R, GRAVELIER B, ROLLA-BIGLIANI C, et al. Occlusion rate and visual complications with flow-diverter stent placed across the ophthalmic artery's origin for carotid-ophthalmic aneurysms: a meta-analysis[J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(4): 455-463.
- [4] PISTOCCHI S, BLANC R, BARTOLINI B, et al. Flow diverters at and beyond the level of the circle of Willis for the treatment of intracranial aneurysms[J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1032-1038.
- [5] MARTÍNEZ-GALDÁMEZ M, ROMANCE A, VEGA P, et al. Pipeline endovascular device for the treatment of intracranial aneurysms at the level of the circle of Willis and beyond: multicenter experience[J]. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7(11): 816-823.
- [6] SALEME S, IOSIF C, PONOMARJOVA S, et al. Flow-diverting stents for intracranial bifurcation aneurysm treatment[J]. *Neurosurgery*, 2014, 75(6): 623-631.
- [7] GAWLITZA M, JANUEL AC, TALL P, et al. Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: a single-center series with special emphasis on covered cortical branches and perforating arteries[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(5): 481-487.
- [8] LIN N, LANZINO G, LOPES DK, et al. Treatment of distal anterior circulation aneurysms with the pipeline embolization device: a US multicenter experience[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(1): 14-22.
- [9] MICHELOZZI C, DARCOURT J, GUENEGO A, et al. Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: complications, aneurysm sac occlusion, reabsorption, recurrence, and jailed branch modification at follow-up[J]. *J Neurosurg*, 2018, 131(6): 1751-1762.
- [10] LI SS, LU ZW, TANG HS, et al. Flow diversion for aneurysms beyond the circle of Willis: a preliminary experience[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 95: 63-69.
- [11] SILVA MA, SEE AP, DASENBROCK HH, et al. Vision outcomes in patients with paraclinoid aneurysms treated with clipping, coiling, or flow diversion: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 42(6): E15.
- [12] YAVUZ K, GEYIK S, SAATCI I, et al. Endovascular treatment of middle cerebral artery aneurysms with flow modification with the use of the pipeline embolization device[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(3): 529-535.
- [13] ZANATY M, CHALOUHI N, TJOU MAKARIS SI, et al. Flow diversion for complex middle cerebral artery aneurysms[J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(5): 381-387.
- [14] SAATCI I, YAVUZ K, OZER C, et al. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(8): 1436-1446.
- [15] CEBRAL JR, RASCHI M, MUT F, et al. Analysis of flow changes in side branches jailed by flow diverters in rabbit models[J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2014, 30(10): 988-999.
- [16] COLBY GP, BENDER MT, LIN LM, et al. Endovascular flow diversion for treatment of anterior communicating artery region cerebral aneurysms: a single-center cohort of 50 cases[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(7): 679-685.
- [17] IOSIF C, MOUNAYER C, YAVUZ K, et al. Middle cerebral artery bifurcation aneurysms treated by extrasaccular flow diverters: midterm angiographic evolution and clinical outcome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(2): 310-316.
- [18] AYDIN K, BARBUROGLU M, SENCER S, et al. Flow diversion with low-profile braided stents for the treatment of very small or uncoilable intracranial aneurysms at or distal to the circle of willis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(11): 2131-2137.
- [19] ZHANG LH, CHEN XH, DONG LG, et al. Clinical and angiographic outcomes after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms with laser-cut and braided stents: a comparative analysis of the literatures[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 666481.

责任编辑:王荣兵