



电子、语音版

·论著·

## 阿司匹林与颅内动脉瘤破裂的相关研究

杨倩, 李军荣, 张雪梅, 周淑宇, 陈季南

南京市江宁医院神经内科, 江苏 南京 211100

**摘要:**目的 探讨既往服用阿司匹林与颅内动脉瘤破裂的关系。方法 纳入 2019 年 1 月至 2023 年 4 月于南京市江宁医院神经内科住院的颅内动脉瘤患者 177 例。根据颅内动脉瘤是否破裂分为破裂组(59 例)和非破裂组(118 例);根据患者诊断为颅内动脉瘤时既往是否规律服用阿司匹林分为既往服药组(82 例)和既往未服药组(95 例)。收集患者一般临床资料和颅内动脉瘤资料。通过单变量分析及多因素 Logistic 回归分析探讨既往服用阿司匹林对颅内动脉瘤破裂的影响。结果 破裂组患者高脂血症、既往服用他汀类药物和既往服用阿司匹林的比例与未破裂组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。采用多因素 Logistic 回归校正年龄、性别、高血压、吸烟、高脂血症、既往服用他汀类药物等因素后发现,既往服用阿司匹林是颅内动脉瘤破裂的保护因素( $OR=0.235$ ,  $95\%CI:0.102\sim0.541$ ,  $P=0.001$ )。既往服药组患者炎症因子(C 反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值)的水平、动脉瘤破裂比例均明显低于既往未服药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。既往服用阿司匹林 $>1$  年的患者发生颅内动脉瘤破裂的比例明显低于服用阿司匹林 $\leq 1$  年的患者( $P<0.05$ )。结论 既往服用阿司匹林与颅内动脉瘤破裂密切相关,是颅内动脉瘤破裂的保护因素,考虑与阿司匹林的抗炎作用有关,且这种保护因素在既往服用阿司匹林 $>1$  年的患者中更为显著。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 24-28]

**关键词:**颅内动脉瘤破裂;阿司匹林;保护因素

中图分类号:R743.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.005

## Association between aspirin and ruptured intracranial aneurysms

YANG Qian, LI Junrong, ZHANG Xuemei, ZHOU Shuyu, CHEN Jinan

Department of Neurology, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing, Jiangsu 211100, China

Corresponding author: CHEN Jinan, Email: cjn1523@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the association between the history of using aspirin and the occurrence of ruptured intracranial aneurysms. **Methods** A total of 177 patients with intracranial aneurysms who were hospitalized in Department of Neurology, Nanjing Jiangning Hospital, from January 2019 to April 2023 were enrolled. According to the presence or absence of ruptured intracranial aneurysms, the patients were divided into rupture group with 59 patients and non-rupture group with 118 patients; according to whether the patient took aspirin regularly before the diagnosis of intracranial aneurysms, they were divided into medication group with 82 patients and non-medication group with 95 patients. General clinical data and the data on intracranial aneurysms were collected, and the univariate analysis and the multivariate logistic regression analysis were used to investigate the impact of aspirin on the rupture of intracranial aneurysms. **Results** There were significant differences between the rupture group and the non-rupture group in the proportion of patients with hyperlipidemia or the history of using statins or aspirin ( $P<0.05$ ). After adjustment for age, gender, hypertension, smoking, hyperlipidemia, and history of using statin, the multivariate logistic regression analysis showed that history of using aspirin was a protective factor against ruptured intracranial aneurysms (odds ratio=0.235, 95% confidence interval:

基金项目:南京医科大学科技发展基金(NMUB20220160)。

收稿日期:2023-07-18;修回日期:2023-10-26

作者简介:杨倩(1991—),女,硕士,主治医师,研究方向:脑血管疾病方面的研究。

通信作者:陈季南(1982—),男,在读博士,副主任医师,研究方向:脑血管疾病方面的研究。Email:cjn1523@163.com。

0.102-0.541,  $P=0.001$ ). Compared with the non-medication group, the medication group had significantly lower levels of inflammatory factors (C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio) and a significantly lower proportion of patients with rupture of aneurysm ( $P<0.05$ ). The patients who had taken aspirin for  $>1$  year had a significantly lower proportion of patients with rupture of aneurysm than those who had taken it for  $\leq 1$  year ( $P<0.05$ ). **Conclusions** History of using aspirin is closely associated with the rupture of intracranial aneurysms and serves as a protective factor against such rupture, which is considered to be associated with the anti-inflammatory effect of aspirin, and such protective effect is more significant in patients who have been taking aspirin for over one year.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 24-28]

**Keywords:** ruptured intracranial aneurysms; aspirin; protective factor

蛛网膜下腔出血是脑底部或脑表面血管破裂后,血液流入蛛网膜下腔引起相应临床症状的一种脑卒中<sup>[1]</sup>。尽管蛛网膜下腔出血仅占有脑卒中的5%~10%<sup>[2]</sup>,但其总体预后差,病死率和致残率高。而颅内动脉瘤破裂是原发性蛛网膜下腔出血最常见的病因,约占85%<sup>[3]</sup>。颅内动脉瘤多是由于血管壁薄弱而不能抵抗血流动力学应力,从而薄弱段缓慢向外扩张而形成的<sup>[4]</sup>。随着心脑血管疾病发病率的提高,越来越多的患者需要口服抗血小板聚集药物(如阿司匹林等)积极预防相关疾病,阿司匹林是否会增加颅内动脉瘤破裂出血的风险,不同的研究结果也不完全一致<sup>[2, 5-6]</sup>。同时具有心脑血管疾病和颅内动脉瘤的患者,是否应服用抗血小板聚集药物,目前尚没有统一的指南。因此,本研究旨在探讨既往服用阿司匹林与颅内动脉瘤破裂的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入2019年1月至2023年4月于南京市江宁医院神经内科住院的颅内动脉瘤患者177例,其中男性65例,女性112例;平均年龄(69.04±5.28)岁。根据颅内动脉瘤是否破裂分为破裂组(59例)和非破裂组(118例)。根据患者诊断为颅内动脉瘤时既往是否规律服用阿司匹林分为既往服药组(82例)和既往未服药组(95例)。既往服药组患者规律服用阿司匹林的时间在10 d~10年之间,其中服用时间 $<3$ 月的10例,3月~1年的8例,1~3年的27例, $>3$ 年的37例,服用剂量均为100 mg/d。

纳入标准:①所有患者均经脑血管造影诊断为颅内动脉瘤<sup>[7]</sup>;②颅内动脉瘤均为单发动脉瘤;③破裂组均为首次动脉瘤破裂的患者。

排除标准:①有颅内动脉瘤家族史;②有脑血管畸形史;③影像学检查提示有颅内肿瘤、脑积水、高血压脑出血;④患者诊断为颅内动脉瘤时既往服用氯吡格雷、吲哚布芬、替格瑞洛等其他抗血小板聚集药物或华法林、利伐沙班、达比加群等抗凝药物。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集入组患者一般临床资

料,包括:年龄、性别、既往史(高血压病、糖尿病、冠心病、高脂血症、脑卒中、吸烟、饮酒等)、诊断为颅内动脉瘤时既往规律服用药物史(高血压药物、他汀类药物、阿司匹林等)、住院期间血液学检查(血小板、D-二聚体、C反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值等)。所有入组患者均于入院第2天留取空腹血标本。

1.2.2 收集颅内动脉瘤资料 根据颅内动脉瘤发生部位分为前循环动脉瘤和后循环动脉瘤。根据颅内动脉瘤最大直径分为4类: $<3.0$  mm、3.0~4.9 mm、5.0~9.9 mm、 $\geq 10.0$  mm。同时根据脑血管造影检查结果,观察颅内动脉瘤形态是否规则,是否有子囊等情况。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。计数资料以例和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两样本 $t$ 检验。采用多因素Logistic回归分析探讨影响颅内动脉瘤破裂的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 破裂组和未破裂组一般临床资料及动脉瘤资料比较

2组患者年龄、男性、高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中、吸烟、饮酒、既往服用高血压药物、动脉瘤形态规则、动脉瘤有子囊、动脉瘤大小和动脉瘤位置比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。2组患者高脂血症、既往服用他汀类药物和既往服用阿司匹林的比例比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 颅内动脉瘤破裂的多因素Logistic回归分析

以颅内动脉瘤破裂为因变量,将颅内动脉瘤破裂有关的高危因素(年龄、男性、高血压、吸烟)和单因素分析中 $P<0.05$ 的一般临床资料(高脂血症、既往服用他汀类药物、既往服用阿司匹林)作为自变量,进行多因素Logistic回归分析。校正年龄、男性、高血压、吸烟、高脂血症、既往服用他汀类药物等因素后结果发现,既往服用阿司匹林是颅内动脉瘤破裂的保护因素( $P=0.010$ )。见表2。

表1 2组患者一般临床资料及动脉瘤资料比较

项目	破裂组(n=59)	未破裂组(n=118)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	69.95±5.28	68.58±5.24	1.629	0.105
男性[n(%)]	25(42.4)	40(33.4)	1.216	0.270
高血压[n(%)]	46(78.0)	83(70.3)	1.158	0.282
糖尿病[n(%)]	13(22.0)	32(27.1)	0.536	0.464
冠心病[n(%)]	12(20.3)	22(18.6)	0.073	0.787
高脂血症[n(%)]	7(11.9)	29(24.6)	3.923	0.048
脑卒中[n(%)]	14(23.7)	36(30.5)	0.829	0.345
吸烟[n(%)]	18(30.5)	26(22.0)	1.512	0.219
饮酒[n(%)]	16(27.1)	20(16.9)	2.511	0.113
既往服用高血压药物[n(%)]	36(61.0)	75(63.6)	0.109	0.742
既往服用他汀类药物[n(%)]	14(23.7)	46(39.0)	4.085	0.043
既往服用阿司匹林[n(%)]	19(32.2)	63(53.4)	7.100	0.008
动脉瘤形态规则[n(%)]	42(71.2)	95(80.5)	1.954	0.162
动脉瘤有子囊[n(%)]	13(22.0)	17(14.4)	1.626	0.202
动脉瘤平均大小/mm; $(\bar{x}\pm s)$	4.93±2.43	4.33±2.35	1.549	0.124
动脉瘤大小[n(%)]			5.864	0.118
<3.0 mm	13(22.0)	25(21.2)		
3.0~4.9 mm	23(39.0)	60(50.8)		
5.0~9.9 mm	17(28.8)	30(25.4)		
≥10.0 mm	6(10.2)	3(2.5)		
动脉瘤位置[n(%)]			2.567	0.109
前循环	46(78.0)	103(87.3)		
后循环	13(22.0)	15(12.7)		

表2 颅内动脉瘤破裂的多因素 Logistic 回归分析

因素	b 值	$S_b$ 值	Wald $\chi^2$	OR 值	95%CI	P 值
年龄	-0.057	0.035	2.659	0.945	0.882~1.012	0.103
男性	-0.073	0.474	0.024	0.930	0.367~2.354	0.878
高血压	0.846	0.437	3.754	2.331	0.990~5.488	0.053
吸烟	0.285	0.514	0.309	1.330	0.486~3.640	0.578
高脂血症	-0.951	0.528	3.235	0.387	0.137~1.089	0.072
既往服用他汀类药物	-0.032	0.427	0.006	0.968	0.419~2.237	0.940
既往服用阿司匹林	-1.450	0.426	11.571	0.235	0.102~0.541	0.001

2.3 既往服药组和既往未服药组血液学检查和颅内动脉瘤破裂情况比较

2 组血小板和 D-二聚体比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。既往服药组炎症因子(C 反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值)的水平、动脉瘤破裂比例均明显低于既往未服用阿司匹林组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),

见表 3。

既往服用阿司匹林>1 年的患者发生颅内动脉瘤破裂的比例(17.2%, 11/64)明显低于服用阿司匹林≤1 年的患者(44.4%, 8/18),差异有统计学意义( $\chi^2=4.432$ ,  $P=0.035$ )。

表3 2组血液学检查和颅内动脉瘤破裂情况比较

项目	既往服药组(n=82)	既往未服药组(n=95)	$t/\chi^2$ 值	P 值
血小板/ $(\times 10^9/L)$ ; $(\bar{x}\pm s)$	171.00±35.65	177.14±43.56	-1.015	0.311
D-二聚体/(mg/L); $(\bar{x}\pm s)$	0.55±0.83	0.69±0.65	-1.251	0.213
C 反应蛋白/(mg/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.36±1.61	2.13±3.10	-2.115	0.036
中性粒细胞与淋巴细胞比值 $(\bar{x}\pm s)$	4.53±7.08	6.91±7.80	-2.127	0.035
动脉瘤破裂[n(%)]	19(23.2)	40(42.1)	7.100	0.008

### 3 讨论

未破裂颅内动脉瘤的平均患病率为2.0%~3.0%<sup>[8]</sup>。目前由于检测技术的提高,未破裂动脉瘤的检测率较前有所增加<sup>[9]</sup>。因此尽早发现、尽早干预治疗未破裂颅内动脉瘤是避免致命和致残性蛛网膜下腔出血的关键方法<sup>[10]</sup>。颅内动脉瘤的破裂机制非常复杂,炎症细胞浸润血管壁是颅内动脉瘤的普遍特征。目前研究认为,炎症在动脉瘤的形成、生长、破裂等方面是一个关键因素<sup>[11-12]</sup>。这也为抗炎药物的潜在应用提供了理论依据。阿司匹林作为典型的非甾体抗炎药,近年来受到非常多的关注<sup>[13]</sup>。

然而,目前关于阿司匹林是否与颅内动脉瘤破裂出血相关,还没有达成共识<sup>[14]</sup>。本研究中颅内动脉瘤未破裂组既往服用阿司匹林比例明显高于破裂组,且通过多因素 Logistic 回归分析发现,既往服用阿司匹林是颅内动脉瘤破裂的保护因素。颅内动脉瘤破裂的炎症过程由血流动力学损伤启动,涉及多种炎症细胞和介质,并导致蛋白酶降解细胞外基质和血管平滑肌细胞凋亡。这些过程共同削弱血管壁,使得薄弱段血管壁扩张、动脉瘤形成,甚至最终导致破裂<sup>[15]</sup>。C反应蛋白属于急性时相蛋白,能够反映体内的炎症反应情况。中性粒细胞与淋巴细胞比值亦可反映全身炎症程度,且目前被认为是一种有效的炎症标志物<sup>[16]</sup>。故本研究选取C反应蛋白及中性粒细胞与淋巴细胞比值作为反映体内炎症状态的因子。通过分析发现,既往服用阿司匹林患者的炎症因子水平较既往未服用阿司匹林的患者明显偏低,考虑阿司匹林通过其抗炎作用<sup>[17]</sup>,抑制血栓形成、内皮损伤、动脉瘤血管壁炎症<sup>[18]</sup>,抑制与颅内动脉瘤的形成和破裂有关的炎症级联反应,从而可以降低颅内动脉瘤破裂的风险。

本研究结果发现,既往服用阿司匹林>1年的患者发生颅内动脉瘤破裂的比例明显低于服用阿司匹林≤1年的患者。这与 García-Rodríguez 等<sup>[19]</sup>研究结果一致。Roa 等<sup>[20]</sup>发现,高分辨率血管壁成像可能是评估动脉瘤壁炎症和颅内动脉瘤破裂的一种有价值的无创方法。在今后的研究中可进一步通过影像学方法(如高分辨率血管壁成像)来探讨既往服用阿司匹林的时间长短对颅内动脉瘤血管壁炎症的影响。

在本研究中,颅内动脉瘤破裂组和未破裂组高脂血症和既往服用他汀类药物比例的比较差异有统计学意义,这是因为高脂血症患者会更倾向于正规服用他汀类药物,而他汀类药物可通过刺激血管生成和血管完整性起到抗炎作用,从而预防动脉瘤的破裂<sup>[21]</sup>。高血压、吸烟目前多认为是影响颅内动脉瘤破裂的危险因素,而在本研究中,颅内动脉瘤破裂组和未破裂组高血压、吸烟等因素比例的比较无明显差异,考虑与本研究高血压患者可能经过正规服用抗高血压药物,从而已控制好血压有关。

本研究样本量较少,且为单中心回顾性研究,这是本研究的局限性。今后可通过多中心、随机对照试验进一步探讨服用阿司匹林与颅内动脉瘤破裂的关系。

综上所述,本研究发现,既往服用阿司匹林与颅内动脉瘤破裂密切相关,是颅内动脉瘤破裂的保护因素,考虑与阿司匹林的抗炎作用有关,且这种保护因素在既往服用阿司匹林>1年的患者中更为显著。本研究为在临床工作中,遇到合并心脑血管疾病的颅内动脉瘤患者时,是否选择给予阿司匹林治疗及治疗的时间提供了依据和思路。

### 参 考 文 献

- [1] NISSON PL, MEYBODI T, SECOMB TW, et al. Patients taking antithrombotic medications present less frequently with ruptured aneurysms[J]. *World Neurosurg*, 2020, 136: e132-e140.
- [2] EWBANK F, BIRKS J, BULTERS D. A meta-analysis of aspirin and subarachnoid hemorrhage in patients with intracranial aneurysms yields different results to the general population[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(3): 341-353.
- [3] 胡泽军,陈贵杰,曹相军,等. 颅内动脉瘤介入术后预后不良的危险因素分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(3): 225-229.
- [4] RIKHTEGAR R, MOSIMANN PJ, ROTHaupt J, et al. Non-coding RNAs role in intracranial aneurysm: general principles with focus on inflammation[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119617.
- [5] WENG JC, WANG J, DU X, et al. Safety of aspirin use in patients with stroke and small unruptured aneurysms[J]. *Neurology*, 2021, 96(1): e19-e29.
- [6] CAN A, RUDY RF, CASTRO VM, et al. Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: a case-control study[J]. *Neurology*, 2018, 91(12): e1175-e1181.
- [7] HAINC N, MANNIL M, ANAGNOSTAKOU V, et al. Deep learning based detection of intracranial aneurysms on digital subtraction angiography: a feasibility study[J]. *Neuroradiol J*, 2020, 33(4): 311-317.
- [8] BACKES D, RINKEL GJE, GREVING JP, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurology*, 2017, 88(17): 1600-1606.
- [9] YANG SW, LIU TY, WU YH, et al. The role of aspirin in the management of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analyses[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 646613.
- [10] 王金娟,程格庆,杨倩,等. 老年颅内破裂动脉瘤患者介入治疗发生神经系统并发症的影响因素分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(3): 244-248.
- [11] HUDSON JS, MARINCOVICH AJ, ROA JA, et al. Aspirin and intracranial aneurysms[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2591-2596.
- [12] FISHER CL, DEMEL SL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a potential pharmacological treatment for intracranial aneurysm [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2019, 9(1): 31-45.

- [13] GUO Y, GUO XM, ZHAO K, et al. Aspirin and growth, rupture of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 209: 106949.
- [14] QIAN CS, HE YW, LI YH, et al. Association between aspirin use and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2020, 138: 299-308.
- [15] ZANATY M, ROA JA, NAKAGAWA D, et al. Aspirin associated with decreased rate of intracranial aneurysm growth [J]. J Neurosurg, 2019: 1-8.
- [16] HUANG ZW, FU ZY, HUANG WJ, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: a meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(3): 641-647.
- [17] SUZUKI T, KAMIO Y, MAKINO H, et al. Prevention effect of antiplatelets on aneurysm rupture in a mouse intracranial aneurysm model[J]. Cerebrovasc Dis, 2018, 45(3/4): 180-186.
- [18] GRASSO G, TORREGROSSA F. Is aspirin a worthy candidate in preventing intracranial aneurysm rupture? [J]. World Neurosurg, 2020, 136: 169-171.
- [19] GARCÍA-RODRÍGUEZ LA, GAIST D, MORTON J, et al. Anti-thrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population[J]. Neurology, 2013, 81(6): 566-574.
- [20] ROA JA, ZANATY M, ISHII D, et al. Decreased contrast enhancement on high - resolution vessel wall imaging of unruptured intracranial aneurysms in patients taking aspirin[J]. J Neurosurg, 2020, 134(3): 902-908.
- [21] LI WQ, ZHANG YS, TIAN ZB, et al. Statin treatment for unruptured intracranial aneurysms study: a study protocol for a double - blind, placebo - controlled trial[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(4): 410-415.

责任编辑:龚学民