

对比一期与分期治疗颅内多发动脉瘤预后并分析 动脉瘤破裂原因

孙阳阳¹, 冯进², 朱辰路³, 杨振兴², 李宗正², 黄德俊²

1. 宁夏医科大学, 宁夏银川 750042

2. 宁夏医科大学总医院 神经外科, 宁夏银川 750004

3. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730030

摘要:目的 探讨一期治疗全部动脉瘤与仅治疗责任动脉瘤的安全性和二期治疗动脉瘤破裂的危险因素。方法 纳入214例颅内多发动脉瘤破裂的瘤患者,一期治疗全部动脉瘤48例,一期仅治疗责任动脉瘤166例,二期治疗36例。临床预后通过改良Rankin量表(MRS)进行评估。结果 一期手术与动脉瘤破裂密切相关的因素为动脉瘤形态、瘤颈大小和纵横比值。对于非责任动脉瘤破裂率而言,仅治疗责任动脉瘤组高于一期治疗全部动脉瘤组($P=0.037$)。回归分析提示纵横比值增加与动脉瘤破裂密切相关($P=0.022$)。结论 一期手术中全部治疗动脉瘤与仅治疗责任动脉瘤最终的预后无差异,但一期未处理的非责任动脉瘤破裂率较高,非责任动脉瘤破裂风险与其高度与瘤颈比值增加密切相关,且两次手术间隔长短无正相关。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 171-175]

关键词:蛛网膜下腔出血;颅内多发动脉瘤;治疗策略;预后

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.015

Comparative prognosis and analysis of rupture factors in single-stage and multi-stage treatments of multiple intracranial aneurysms

SUN Yang-Yang¹, FENG Jin², ZHU Chen-Lu³, YANG Zhen-Xing², LI Zong-Zheng², HUANG De-Jun²

1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750042, China

2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

3. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: HUANG De-Jun (1968-), Male, Master degree candidate, Chief physician, Research interests: cerebrovascular disease. Email: hdj1225@163.com

Abstract: Objective To investigate the safety of one-stage treatment of all aneurysms and only responsible aneurysms and the risk factors for aneurysm rupture in two-stage treatment. **Methods** A total of 214 patients with multiple intracranial artery rupture were involved, including 48 cases of one-stage treatment of all aneurysms, 166 cases of one-stage treatment of only responsible aneurysms, and 36 cases of two-stage treatment. Clinical outcomes were assessed by the modified Rankin Scale. **Results** The factors closely associated with aneurysm rupture in one-stage surgery were shape, aneurysmal neck diameter, and aspect ratio. The rupture rate of non-responsible aneurysms was significantly higher in the group with treatment of only responsible aneurysms than in the group with one-stage treatment of all aneurysms ($P=0.037$). Multivariate logistic regression analysis suggested that increased aspect ratio was closely associated with aneurysm rupture ($P=0.022$). **Conclusions** There is no difference in the final prognosis between one-stage treatment of all aneurysms and only responsible aneurysms, but the non-responsible aneurysms untreated in the one-stage surgery has a high rupture rate, the

收稿日期:2020-10-14;修回日期:2021-03-09

作者简介:孙阳阳(1990-),男,在读硕士,脑血管疾病基础与临床方向,Email: 61669829@qq.com。

通信作者:黄德俊(1968-),男,硕士,主任医师,主要研究脑血管疾病,Email: hdj1225@163.com。

risk of non-responsible aneurysm rupture is closely related to the increased aneurysmal height/neck width ratio, and there is no positive correlation with the interval between two surgeries.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 171-175]

Keywords: subarachnoid hemorrhage; multiple intracranial aneurysms; treatment strategy; prognosis

颅内多发动脉瘤(multiple intracranial aneurysms, MIAs)系颅内同时存在2个或更多的动脉瘤,约占颅内动脉瘤的15%~45%^[1],随着影像技术的发展,其检测率呈上升趋势^[2]。MIAs的发病机制不详,其中高血压是其后天形成的重要因素之一,雌激素缺乏可致血管壁胶原蛋白减少^[3],也可促进MIAs形成。此外,MIAs可合并多种疾病,如Ehlers-Danlos综合征、多囊肾病、Marfan综合征和免疫缺陷等^[4]。由于MIAs责任动脉瘤的诊断和治疗策略方面缺乏统一的标准^[5],故本研究对一期全部治疗与分期治疗动脉瘤的预后进行对比和分析二期治疗动脉瘤形态学相关的破裂危险因素,以期为临床工作提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组收集2014年6月—2019年06月宁夏医科大学总医院神经外科收治的214例MIAs患者(共477枚动脉瘤,包括214枚责任动脉瘤)。其中,男性143例,女性71例;平均年龄(56.0±10.4)岁;存在2枚者176例(82.2%),3枚者29例(13.6%),4枚者7例(3.3%),5枚者2例(0.9%);其中一期治疗全部动脉瘤48例,仅治疗责任动脉瘤166例,术后非责任动脉瘤再次破裂18例(其中16例再次治疗,2例患者未及手术而死亡),二期治疗36例患者(共36枚,其中20枚未破裂动脉瘤形状均不规则)。动脉瘤位置情况见表1。其中不规则动脉瘤定义为多叶、子囊或其他类型的壁突起者。参考相关文献^[6-7],为研究与一期未处理非责任动脉瘤的破裂形态学相关因素,本组对二期治疗的36例患者(包括16例一期未治疗非责任动脉瘤破裂的患者)的2次术前的同一动脉瘤大小进行测量,动脉瘤高度为瘤颈中点至瘤顶,计算2次术前动脉瘤高度比值(R_h)和瘤颈宽度的比值(R_w)以及第2次术前破裂动脉瘤的纵横比(高度/瘤颈大小)。

据文献报道^[3-4],结合蛛网膜下腔出血特点、血肿部位、动脉瘤形态、载瘤动脉痉挛程度等影像学特征以及局部的神经功能障碍综合评估以明确责任动脉瘤,如:出血集中处多为责任动脉瘤部位;形态呈分叶状或伴有子囊、窄颈瘤体长者多为破裂动脉瘤;瘤颈和高宽比值较大者多倾向于破裂;位于后循环、后交通、前交通动脉瘤比颅内动脉海绵窦段动脉瘤出血风险较高。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:①行颅脑数字减影血管造影(DSA)明确诊断为破裂的MIAs;②所有患者均行手术治疗;③临床资料完整,开颅夹闭者于出院前复查颅脑计算机断层血

表1 214例患者责任动脉瘤与非责任动脉瘤位置 例(%)

动脉瘤的位置	动脉瘤数目 (n=477枚)	破裂动脉瘤数目 (n=214枚)
海绵窦段	11(2.3%)	0(0.0%)
颈内动脉	34(7.1%)	14(6.5%)
床突段和眼动脉段		
后交通段	75(15.7%)	40(18.7%)
大脑前循环系统		
后交通动脉	53(11.1%)	28(13.1%)
脉络膜前动脉	18(3.8%)	2(0.9%)
大脑前动脉	22(4.6%)	8(3.7%)
前交通动脉	84(17.6%)	59(27.6%)
大脑中动脉	150(31.4%)	52(24.3%)
大脑后动脉	2(0.4%)	0(0.0%)
大脑后循环系统		
椎-基底动脉	21(4.4%)	8(3.7%)
小脑后下动脉	4(0.8%)	2(0.9%)
小脑上动脉	3(0.6%)	1(0.5%)

管成像(CTA),所有幸存患者均于术后3~6个月内复查全脑DSA或CTA;④患者家属签署手术同意书并参与随访。

排除标准:①非颅内MIAs或因外伤而破裂的MIAs患者;②动静脉畸形合并MIAs;③患者出院后随访不足12个月,但死亡者除外;④入院伴有原发脑梗死或其他急性致死性疾病者。

1.3 治疗方案

治疗方案包括:血管内治疗组(弹簧圈或支架辅助弹簧圈栓塞)、显微外科夹闭组和联合组(两种手术相结合)。经影像学资料证实颅内高压或颅内血肿的存在,再结合术中实际情况,以选择去骨瓣或清除血肿的治疗方案。药物治疗给予甘露醇(1.0~2.0 g/kg)、持续泵入尼莫地平注射液[0.5 μg/(kg·min)]、丙戊酸钠注射液(20~30 mg/kg)等。植入支架者,术后口服硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/d)3个月和阿司匹林肠溶片(100 mg/d)6个月。

1.4 随访和预后

幸存患者至少随访1年。预后结果采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, MRS)进行评估,MRS评分0~2分为预后良好,3~6分为预后不良。

1.5 统计学方法

使用SPSS(21.0版,IBM)进行统计分析及GraphPad Prism7软件进行作图。呈正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验,不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,比较采用Kruskal-Wallis秩和检验;计数资料以例(%)

表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验;将上述单因素分析中 $P \leq 0.05$ 的变量均纳入多因素 Logistic 回归分析模型中,以逐步向后剔除法确定患者预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一期手术:动脉瘤的特征

术前责任动脉瘤形态不规则者为109枚(50.9%),规则动脉瘤105枚(49.1%),其平均高度为(5.86±367) mm,瘤颈平均宽度为(3.65±1.54) mm,纵横比平均值为(1.63±0.82) mm。非责任动脉瘤不规则者为101枚(38.4%),规则者为162枚(61.6%),其平均高度为(3.70±2.03) mm,瘤

颈平均宽度为(2.65±1.11) mm,纵横比平均值为(1.45±0.72) mm。单因素分析责任动脉瘤与非责任动脉瘤的形态、高度、瘤颈与纵横比比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(见表2)。经多因素分析后动脉瘤破裂与形态、瘤颈和纵横比相关(见表3)。此外,与一期MIAs全部治疗相比,未处理的非责任动脉瘤破裂率较高($P=0.037$),但两者的预后无差异(见表4)。

2.2 二期手术:动脉瘤破裂的特征

单因素分析表明(见表5),二期治疗中非责任动脉瘤的高度、瘤颈宽度、高度与瘤颈比值的前后变化无差别。二期手术时,与未破裂动脉瘤相比,破裂动脉瘤的高度比

表2 一期治疗破裂组与未破裂组动脉瘤特征的单因素比较

变量	责任组	非责任组	Z/ χ^2 值	P值
动脉瘤枚(%)	规则	162(61.6%)	7.519	0.006
	不规则	101(38.4%)		
高度/mm	5.00(3.71,7.00)	3.00(2.50,4.40)	9.691	0.000
瘤颈/mm	3.20(2.50,4.50)	2.50(2.00,3.20)	7.754	0.000
纵横比	1.44(1.25,1.75)	1.33(1.15,1.57)	3.848	0.000

表3 一期治疗破裂组与未破裂组动脉瘤特征的多因素 Logistic 回归分析

变量	b	S _b	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
不规则动脉瘤	0.526	0.239	4.868	0.027	1.693(1.061~2.702)
瘤颈	0.704	0.095	54.595	<0.001	2.021(1.677~2.435)
纵横比	0.396	0.195	4.121	0.042	1.486(1.014~2.177)
常量	-3.193	0.418	58.387	<0.001	0.041

较大($P=0.043$),当Rw大于(1.93±0.54)或纵横比大于(1.65±0.35)时,动脉瘤更倾向于破裂(P值分别为0.026和0.005)。在短期内(1年),MIAs的非责任动脉瘤破裂的风险与2次手术间隔长短不相关($P=0.380$)。多因素 Logistic 回归分析提示纵横比值每增加一个单位,动脉瘤破裂事件的概率大约增加11.964倍(见表6)。

表4 一期仅治疗责任动脉瘤与一期治疗全部动脉瘤的临床资料分析

变量	仅治疗责任动脉瘤 (n=166例)	一期治疗全部动脉瘤 (n=48例)	t/χ^2 值	P值
年龄/岁	55.7±10.1	56.8±11.3	-0.626	0.533
性别 例(%)	男	113(68.1%)	0.521	0.470
	女	53(31.9%)		
嗜烟 例(%)	38(22.9%)	12(25.0%)	0.092	0.761
高血压 例(%)	128(77.1%)	37(77.1%)	0.000	0.997
责任动脉瘤高度/mm	5.00(3.60~7.00)	5.00(3.93~7.00)	-0.436	0.663
责任动脉瘤瘤颈宽度/mm	3.20(2.50~4.50)	3.35(2.50~5.00)	-0.160	0.873
入院WFNS分级(IV~V) 例(%)	31(18.7%)	11(22.9%)	0.425	0.515
手术方式 例(%)	夹闭	58(34.9%)	6.584	0.037
	栓塞	108(65.1%)		
	联合	0(0.0%)		
术中 例(%)	责任动脉瘤再破裂	3(1.8%)	0.000	1.000*
	非责任动脉瘤破裂	1(0.6%)		
术后 例(%)	非责任动脉瘤破裂	18(10.8%)	4.362	0.037
	责任动脉瘤复发	12(7.2%)		
预后不良 例(%)	24(14.5%)	10(20.8%)	1.133	0.287

注:*连续校正的 χ^2 检验

表5 二期治疗的MIAs破裂因素分析

变量	二期治疗破裂动脉瘤 (n=16例)	二期治疗未破裂动脉瘤 (n=20例)	t/χ^2 值	P值	
年龄/岁	50.9±7.43	52.6±6.4	0.848	0.402	
性别例(%)	男	7(43.8%)	11(55.0%)	-	0.738
	女	9(56.3%)	9(45.0%)		
一期末前	动脉瘤高度/mm	3.05±0.82	2.79±0.70	-1.010	0.320
	瘤颈宽度/mm	2.26±0.67	2.25±0.44	-0.034	0.973
二期末前	动脉瘤高度/mm	4.36±1.54	3.36±1.31	-2.107	0.043
	瘤颈宽度/mm	2.68±0.81	2.62±0.78	-0.225	0.824
R _d	1.40±0.34	1.28±0.40	-0.997	0.326	
R _w	1.93±0.54	1.51±0.53	-2.323	0.026	
纵横比	1.65±0.35	1.30±0.34	-2.991	0.005	
2次手术间隔期/月	21.00(2.00~42.25)	7.00(6.00~14.00)	-0.878	0.380	
预后不良例(%)	19(95.0%)	1(5.0%)	-	0.574	

表6 二期治疗的MIAs破裂多因素Logistic回归分析

变量	b	S _b	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
纵横比	2.562	1.120	5.233	0.022	12.964(1.443~116.427)
常量	-3.920	1.647	5.668	0.017	0.020

3 讨论

与单一动脉瘤相比,MIAs的责任动脉瘤的诊治较为复杂。因动脉瘤破裂对脑功能的破坏极强,可增加总体预后不良率,故明确责任动脉瘤是治疗MIAs之首^[8]。当确定责任动脉瘤后,仍需进行全面颅脑DSA检查,以免遗漏其他破裂动脉瘤。另外,仍有2%~5%的责任动脉瘤无法判断^[9]。由于未破裂动脉瘤的年出血风险为1.0%~2.3%^[10],故一期治疗全部动脉瘤可降低动脉瘤出血的风险,进而可获得良好的预后^[11]。此外,Xavier等^[1]认为一期治疗全部动脉瘤不仅减低其破裂率,还可以减少患者的经济负担。与一期末处理的动脉瘤相比,一期全部治疗动脉瘤再破裂风险极低,但两组预后无差异^[12],此结果与本研究相似。

至今对于MIAs的治疗仍缺乏统一的共识。一期手术包括一期夹闭(单侧和双侧入路)、介入栓塞和两者联合治疗。因双侧开颅手术的广泛性创伤和并发症多,故实际临床较少使用。对于易暴露且相邻的MIAs行开颅夹闭术是被认可的,当动脉瘤解剖结构复杂且分布双侧大脑半球和(或)幕上、幕下多个空间时,血管内治疗更安全^[13]。结合文献,笔者总结以下治疗经验:①MIAs治疗,首先处理责任动脉瘤,按照先易后难原则。如处理非责任动脉瘤,Andic等认为首选更为复杂的远端动脉瘤^[9]。②由于≥5 mm未破动脉瘤与破裂密切相关,应积极手术^[14]。③多发动脉瘤位于同侧幕上或幕下时,若显微外科夹闭或血管内治疗均可实施,优先行血管内治疗较为安全^[15];④合并颅内血肿量>50 mL,进行显微外科夹闭

术,不仅能治疗动脉瘤,而且还可以清除颅内血肿^[6],适应证包括血管内难以治疗的、宽颈的和分叉部的动脉瘤;⑤对于Hunt-Hess分级较高、年龄>70岁、位于后循环、动脉瘤形态规则以及无颅内血肿占位的患者,行血管内治疗可减少术后并发症^[9]。虽然支架辅助弹簧圈栓塞可增加支架内血栓事件等并发症的发生率^[16],但对于总体预后而言,在可接受范围内^[17]。此外,除动脉瘤形态不规则外,纵横比与动脉瘤破裂密切相关^[6]。

在发病初2~12 h,动脉瘤再破裂率最高,24 h再破裂率为4.0%~13.6%^[18]。本组因破裂进行2次手术的最短间隔期为30 d,故对责任动脉瘤判断失误的可能性较小。分析二期手术的MIAs得出,动脉瘤的破裂主要与纵横比增大密切相关,其破裂与两次手术间隔长短不相关。除动脉瘤形态特征外,血流动力学的改变也可导致动脉瘤破裂,由于同一载瘤动脉上的2个动脉瘤的血流动力学不同,近端动脉瘤的存在可减弱远端动脉瘤的不稳定血流。当近端动脉瘤栓塞可消除其对远端动脉瘤的阻尼效应,使后者易于破裂^[19]。

治疗未破裂MIAs时,除考虑患者预期寿命(如合并恶性肿瘤、严重心力衰竭、年龄大于75岁者等)和手术费用情况,对于小而规则、无子瘤、无进行性增大的非责任动脉瘤,不应追求一期全部或分期治疗。但血管内治疗伴载瘤动脉痉挛严重时,应避免强行处理非责任动脉瘤。此外,对于不规则、预计破裂可能性大的非责任动脉瘤也可进行手术治疗。由于本组纳入的75%非责任动脉瘤的高度在4.40 mm范围内,加之复查后的动脉瘤大小和纵横比未进行性增大、部分患者(0.9%)因非责任动脉瘤破裂为及时救治而死亡,故约有16.8%(16/214)的患者进行手术治疗。

本研究不足之处在于仅回顾性分析了MIAs形态学与动脉瘤破裂之间的相关性。由于缺乏相应的遗传、血流动力学以及瘤壁炎性反应的相关信息和数据,故未讨

论上述因素对动脉瘤破裂的影响。

总之,本组研究发现一期治疗全部动脉瘤与仅治疗责任动脉瘤患者的最终预后无差异,后期非责任动脉瘤破裂率较高,其主要与纵横比的变化相关。本研究样本量较小、随访周期较短等不足,对于MIAs的破裂因素和预后有待长期随访的大样本随机对照实验进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Feng X, Tong X, Peng F, et al. Development and validation of a novel nomogram to predict aneurysm rupture in patients with multiple intracranial aneurysms: a multicentre retrospective study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, svn-2020-000480. DOI: 10.1136/svn-2020-000480. Epub ahead of print.
- [2] Tejus MN, Singh D, Jagetia A, et al. Endovascular nuances in management of multiple intracranial aneurysms[J]. *Neurol India*, 2019, 67(4): 1062-1065.
- [3] 明智绪,冯进,乔艳玲,等.单侧入路显微手术夹闭颅内多发动脉瘤的疗效分析[J]. *临床神经外科杂志*, 2018, 15(4): 282-285.
- [4] Cho YD, Ahn JH, Jung SC, et al. Single-stage coil embolization of multiple intracranial aneurysms: technical feasibility and clinical outcomes[J]. *Clin Neuroradiol*, 2016, 26(3): 285-290.
- [5] Tsunoda S, Yoshikawa G, Ishikawa O. One-stage operation with ipsilateral two-piece craniotomies for a case of subarachnoid hemorrhage with multiple intracranial aneurysms[J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(4): 1226-1230.
- [6] Kleinloog R, de Mul N, Verweij BH, et al. Risk factors for intracranial aneurysm rupture: a systematic review[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(4): 431-440.
- [7] Shojima M, Morita A, Nakatomi H, et al. Size is the most important predictor of aneurysm rupture among multiple cerebral aneurysms: post hoc subgroup analysis of unruptured cerebral aneurysm study Japan[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(6): 864-869.
- [8] 邓世强,贺杰,孙思辉,等.颅内多发动脉瘤的外科手术治疗研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(5): 486-489.
- [9] 王刚,冯文峰,张国忠,等.颅内多发动脉瘤的诊断与治疗策略[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(1): 121-124.
- [10] James Ling A, D'Urso PS, Madan A. Simultaneous microsurgical and endovascular management of multiple cerebral aneurysms in acute subarachnoid haemorrhage[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(7): 784-788.
- [11] Xie Q, Gu YH, Song YB, et al. One-stage coiling versus clipping of multiple intracranial aneurysms in elderly patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 201: 106415.
- [12] Chung J, Shin YS. Multiple intracranial aneurysms treated by multiple treatment modalities[J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(4): E1030-E1032.
- [13] Rajesh A, Praveen A, Purohit AK, et al. Unilateral craniotomy for bilateral cerebral aneurysms[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(10): 1294-1297.
- [14] Liberato ACP, Xu J, Montes D, et al. Multivariable analysis on factors associated with aneurysm rupture in patients with multiple intracranial aneurysms[J]. *Emerg Radiol*, 2020, 27(5): 487-494.
- [15] Jeong HW, Seo JH, Kim ST, et al. Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms[J]. *Neurointervention*, 2014, 9(2): 63-71.
- [16] Andic C, Aydemir F, Kardes O, et al. Single-stage endovascular treatment of multiple intracranial aneurysms with combined endovascular techniques: is it safe to treat all at once?[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(11): 1069-1074.
- [17] 王晓东,秦兆为.支架辅助弹簧圈栓塞颅内宽颈破裂动脉瘤的疗效分析[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2017, 3(6): 335-342.
- [18] 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.
- [19] Chatziprodromou I, Butty VD, Makhijani VB, et al. Pulsatile blood flow in anatomically accurate vessels with multiple aneurysms: a medical intervention planning application of computational haemodynamics[J]. *Flow Turbul Combust*, 2003, 71(1): 333-346.

责任编辑:王荣兵