

超早期栓塞治疗对破裂颅内动脉瘤患者预后的影响

顾大群, 张 扬, 晁迎九, 魏建军, 傅先明, 牛朝诗, 高 歌, 陈 昱,
余 舰

【摘要】目的 分析超早期栓塞治疗对破裂颅内动脉瘤患者预后的影响。**方法** 根据栓塞时间将 270 例患者分成 2 组:A 组(动脉瘤破裂后 24 h 内行栓塞治疗)135 例和 B 组(动脉瘤破裂 24 h 后行栓塞治疗)135 例,对两组患者的临床特征进行单因素和多因素分析,观察超早期栓塞对临床治疗效果的影响。**结果** A、B 两组患者入院时具有相似的临床及影像学特征。术后 6 个月临床结果显示,A 组患者中预后良好(mRS 0~2 分)122 例(90.4%),而 B 组患者中预后良好 110 例(81.5%),两组比较,差异有统计学意义($P = 0.036$)。多因素 Logistic 回归分析显示,超早期栓塞治疗($P = 0.021$; $OR, 2.536$; $95\%CI: 1.637 \sim 5.116$)为患者预后的一个独立影响因素。**结论** 颅内动脉瘤破裂后 24 h 内进行栓塞治疗能够改善患者的预后。

【关键词】 动脉瘤; 栓塞; 时间; 结果

中图分类号:R743.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-12-1029-04

The impact of ultra-early embolization treatment for ruptured intracranial aneurysms on patient's prognosis GU Da-Qun, ZHANG Yang, CHAO Ying-jiu, WEI Jian-jun, FU Xian-ming, NIU Chao-shi, GAO Ge, CHEN Yu, YU Jian. Department of Neurosurgery, Affiliated Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230001, China

Corresponding author: GU Da-qun, E-mail: gudaqun@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the impact of ultra-early embolization treatment on clinical outcome in patients with ruptured intracranial aneurysms. **Methods** A total of 270 patients with ruptured intracranial aneurysms were enrolled in this study. According the time to perform embolization with coils the patients were divided into group A (coiling being performed within 24 hours after the onset of rupture, $n = 135$) and group B (coiling being performed 24 hours after the onset of rupture, $n = 135$). The effect of ultra-early coiling embolization on clinical outcome was analyzed by using univariate analysis and multivariate logistic regression analysis. **Results** The patients of group A and group B had the similar clinical and imaging features at the time of admission. Six months after the treatment, good results (mRS 0 - 2) were obtained in 122 cases (90.4%) of group A and in 110 cases (81.5%) of group B. The difference in prognosis between the two groups was statistically significant ($P = 0.036$). Multivariate logistic regression analysis showed that ultra-early embolization with coils ($P = 0.021$; $OR, 2.536$; $95\%CI, 1.637 - 5.116$) was an independent predictor indicating a better clinical outcome (mRS 0 - 2). **Conclusion** Ultra-early (within 24 hours after the onset of rupture) coiling can improve clinical outcome in patients with ruptured intracranial aneurysms. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 1029-1032)

【Key words】 aneurysm; embolization; time; outcome

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.12.002

作者单位: 230001 合肥 安徽医科大学附属医院神经外科,脑功能与脑疾病安徽省重点实验室,安徽省脑立体定向神经外科研究所

通信作者: 顾大群 E-mail: gudaqun@126.com

自发性蛛网膜下腔出血是颅内动脉瘤破裂最常见的临床表现。近年来,随着栓塞技术的进步和栓塞材料的发展,血管内治疗已逐渐成为颅内动脉瘤破裂治疗的首选方式。研究显示动脉瘤栓塞治疗

与开颅手术夹闭相比,可以降低手术风险、减少住院日、缩短康复时间^[1-2]。

颅内动脉瘤破裂的最佳治疗时间(血管内栓塞或手术)一直见解不一。早期治疗可以降低动脉瘤再出血的发生率,但曾被认为具有更高的手术风险。治疗时机一般分为早期(动脉瘤破裂后 1~3 d)、延迟期(4~10 d)、晚期(>10 d),目前对超早期治疗(动脉瘤破裂后 24 h 内)的临床效果鲜有报道。本研究的目的为分析破裂颅内动脉瘤超早期栓塞对患者预后的影响。

1 材料与方法

1.1 病例来源

本研究回顾性分析了 2007 年 7 月—2013 年 6 月就诊于我科并行血管内栓塞治疗的破裂动脉瘤患者临床资料,排除颅内多发动脉瘤、梭形动脉瘤、夹层动脉瘤、以及无术后随访资料的患者。根据栓塞治疗距发病的时间将 270 例患者分为 2 组:A 组(动脉瘤破裂 24 h 内行栓塞治疗)135 例和 B 组(动脉瘤破裂 24 h 后行栓塞治疗)135 例,术后 6 个月采用 mRS 评分进行评估。采集的相关资料包括患者性别、年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、Hunt-Hess 分级、Fisher CT 分级、动脉瘤的解剖学特征、治疗方式(单纯弹簧圈栓塞、支架辅助弹簧圈栓塞、球囊辅助弹簧圈栓塞)、以及术后 6 个月 mRS 评分等。

1.2 治疗方法

所有患者在全麻下行血管内栓塞术。CT 检查确诊为蛛网膜下腔出血后,立即行 DSA 检查,了解动脉瘤的位置、大小、体/颈比,以及与载瘤动脉的关系等影像学资料。根据造影结果制定血管内治疗方案。治疗原则是一旦颅内动脉瘤诊断明确,尽早行血管内栓塞治疗。股动脉插管后即刻肝素化,静脉首次注射剂量 5 000 u,随后每小时 1 000 u,保持活化凝血时间(ACT)维持在 2.0~2.5 s。如出现动脉瘤术中再次破裂,立即快速完成动脉瘤栓塞,同时予静脉注射鱼精蛋白(10 mg/1 000 u 肝素钠)中和肝素钠逆转抗凝。如出现血栓形成,肝素化延长 48~72 h。术中使用的弹簧圈(GDC Serials, Boston Scientific; Matrixcoils, Boston Scientific; EDC Serials EV3)为 5 型:① 标准型;② 柔软型;③ 超柔软型;④ 柔软型联合超柔软型;⑤ 其他组合,例如标准型联合柔软型以及 3D 三者联合使用等。对于宽颈动脉瘤单纯弹簧圈栓塞困难的患者,采用支架辅助或球囊辅助弹簧圈栓塞。使用的支架包括 Neuroform

支架、Leo 支架、Solitaire 支架和 Enterprise 支架。

1.3 统计学分析

所有统计资料用 SPSS13.0 统计分析系统进行分析。计量资料以均数 ± 标准差表示,符合正态分布的采用 Student *t* 检验,非正态分布的采用 Wilcoxon 两样本秩和检验。计数资料以频数及百分数表示,采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。多因素分析采用多因素非条件 Logistic 回归法,变量入选标准基于单因素分析中显示有统计学意义的相关变量。检验水准取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、治疗方案及术后 6 个月 mRS 评分比较

共 270 例患者(伴有 270 个破裂动脉瘤)纳入本研究,其中男 120 例,女 150 例;年龄 31~82 岁,平均 51.6 岁。A 组 135 例在动脉瘤破裂后 24 h 内行栓塞治疗,B 组 135 例于 24 h 后行栓塞治疗。B 组栓塞治疗时间为:动脉瘤破裂 3 d 内 118 例(87.4%)、4~10 d 9 例(6.7%)、>10 d 8 例(5.9%)。A 组动脉瘤平均直径为(6.7 ± 3.6)mm,B 组为(6.9 ± 3.5)mm,两者差异无统计学意义($P = 0.644$)。两组患者的年龄、性别、既往病史、Hunt-Hess 分级、Fisher CT 分级、治疗方案、以及动脉瘤的部位等均差异无统计学意义,术后 6 个月 mRS 评分差异有统计学意义。见表 1。

2.2 预后相关因素的单因素分析

表 2 列出了影响患者预后相关因素的单因素分析结果,其中年龄、高血压史、Hunt-Hess 分级、Fisher CT 分级、以及治疗时间与患者预后显著相关。术后 6 个月临床结果不良(mRS 3~6 分)患者的平均年龄为 54 岁,而良好(mRS 0~2 分)患者的平均年龄为 51 岁($P = 0.017$);无高血压史患者预后明显好于有高血压史患者,预后良好率分别为 84.4%和 74.4%($P = 0.018$);入院时 Hunt-Hess 1~2 级患者中预后良好为 94.7%(179/189),3 级患者中预后良好为 79.6%(43/54),而 4~5 级中预后良好仅 37.0%(10/27),各组之间差异有统计学意义($P = 0.000$);Fisher CT 分级 1~2 级患者的预后明显好于 Fisher CT 分级 3~4 级患者,预后良好率分别为 90.2%和 79.4%($P = 0.013$);发病 24 h 内行栓塞治疗的患者中有 90.4%(122/135)的患者于术后 6 个月获得良好的临床结果(mRS 0~2 分),而超过 24 h

表 1 两组患者一般资料、治疗方案及术后 6 个月 mRS 评分比较

项目	A 组 (n = 135)		B 组 (n = 135)		P 值
	例数	比/%	例数	比/%	
性别/例					0.327
女性	79	58.5	71	52.6	
男性	56	41.5	64	47.4	
吸烟史/例	32	23.7	28	20.7	0.558
高血压史/例	23	17.0	20	14.8	0.618
糖尿病史/例	9	6.7	13	9.6	0.383
Hunt-Hess 分级/例					0.641
1 ~ 2 级	98	72.6	91	67.4	
3 级	25	18.5	29	21.5	
4 ~ 5 级	12	8.9	15	11.1	
Fisher CT 分级/例					0.534
1 ~ 2 级	84	62.2	79	58.5	
3 ~ 4 级	51	37.8	56	41.5	
动脉瘤位置/例					0.244
前循环	110	81.5	117	86.7	
后循环	25	18.5	18	13.3	
治疗方式/例					0.263
单纯弹簧圈栓塞	103	76.3	96	71.1	
支架辅助弹簧圈栓塞	20	14.8	30	22.2	
球囊辅助栓塞	12	8.9	9	6.7	
术后 6 个月 mRS 评分/例					0.036
0 ~ 2 分	122	90.4	110	81.5	
3 ~ 6 分	13	9.6	25	18.5	

治疗的患者中有 81.5%(110/135) 的患者获得良好的临床结果,两组差异有统计学意义($P = 0.036$)。进一步比较超早期(< 1 d)与早期(2 ~ 3 d)治疗结果,结果显示超早期治疗效果优于早期治疗,预后良好率分别为 90.4%和 81.4%($P = 0.038$)。

2.3 预后相关因素的多因素分析

多因素非条件 Logistic 回归分析显示年龄($P = 0.007$; $OR, 1.325$; $95\%CI: 1.176 \sim 1.834$)、高血压史($P = 0.011$; $OR, 1.312$; $95\%CI: 1.116 \sim 1.662$)、Hunt-Hess 分级($P = 0.000$; $OR, 3.217$; $95\%CI: 1.876 \sim 6.334$)、治疗时间($P = 0.021$; $OR, 2.536$; $95\%CI: 1.637 \sim 5.116$)是患者预后的独立影响因素,见表 3。年轻、无高血压史、低 Hunt-Hess 分级以及超早期栓塞治疗可以改善患者的预后。

3 讨论

血管内治疗目前已成为颅内动脉瘤广为接受的治疗方法之一,此疗法已被证实安全、有效。栓塞技术的进步和材料的更新使此治疗方法适合各种复杂动脉瘤的治疗^[3-4]。与开颅手术夹闭相比,血管内治疗具有更低的致残、致死率和更好的临床预后^[5-6]。

对于颅内破裂动脉瘤治疗时机的争论已持续多年。文献报道的合适治疗时间由先前的延迟期治

表 2 影响临床预后(术后 6 个月)相关因素的单因素分析 [例,比(%)]

相关因素	MRS 0 ~ 2 (n = 232)	MRS 3 ~ 6 (n = 38)	P 值
平均年龄/岁	51.2	54.0	0.017
性别			0.506
女性	127(84.7)	23(15.3)	
男性	105(87.5)	15(12.5)	
吸烟史	49(81.7)	11(18.3)	0.282
高血压史	32(74.4)	11(25.6)	0.018
糖尿病史	16(72.7)	6(27.3)	0.234
Hunt-Hess 分级			0.000
1 ~ 2 级	179(94.7)	10(5.3)	
3 级	43(79.6)	11(20.4)	
4 ~ 5 级	10(37.0)	17(63.0)	
Fisher CT 分级			0.013
1 ~ 2 级	147(90.2)	16(9.8)	
3 ~ 4 级	85(79.4)	22(20.6)	
动脉瘤直径/mm	6.7	7.1	0.336
动脉瘤位置			0.650
前循环	196(86.3)	31(13.7)	
后循环	36(83.7)	7(16.3)	
治疗方式			0.425
单纯弹簧圈栓塞	173(86.9)	26(13.1)	
支架或球囊辅助栓塞	59(83.1)	12(16.9)	
动脉瘤栓塞时间			0.036
24 h 内	122(90.4)	13(9.6)	
24 h 后	110(81.5)	25(18.5)	

表 3 预后相关因素的多因素 logistic 回归分析

临床变量	优势比	95%可信区间	P 值
年龄	1.325	1.176 ~ 1.834	0.007
高血压史	1.312	1.116 ~ 1.662	0.011
Hunt-Hess 分级	3.217	1.876 ~ 6.334	0.000
超早期治疗	2.536	1.637 ~ 5.116	0.021

疗(发病 10 d 后)转变到目前的早期治疗(发病后 1 ~ 3 d 内)^[7]。超早期治疗(发病后 24 h 内)对于颅内破裂动脉瘤患者预后的影响报道较少。

颅内动脉瘤破裂后,再次破裂出血是最大的致残和致死原因^[8-9]。有证据显示,动脉瘤再次破裂的发生最常见于发病后 24 h 内,发生率为 4.1% ~ 17.3%,病死率达 65% ~ 80%^[10-12]。超早期栓塞可以减少动脉瘤再次破裂的风险。有学者认为术前短期使用止血药物可以降低动脉瘤再次破裂、血管痉挛和缺血性脑卒中的风险,但使脑积水的发生率增加^[13]。我们在蛛网膜下腔出血患者术前给予止血药物,颅内破裂动脉瘤行栓塞治疗后立即停止使用,并给予扩容及改善脑循环等治疗,同时行腰大池置管引流,释放出脑脊液中血液的分解产物及炎性介质,减轻血性脑脊液对脑血管的刺激,促进脑脊液循环,防止蛛网膜粘连,减少脑积水的发生。

在蛛网膜下腔出血患者中,血管痉挛是最常见的并发症,其致死与致残率高,其中症状性痉挛的

发生率达 30% 左右。Dorhout 等^[14]总结分析颅内动脉瘤破裂手术时机与延迟性脑缺血的关系,结果显示 2 d 内行栓塞治疗患者的延迟性脑缺血发生率为 21%, 3 ~ 4 d 治疗者发生率为 22%, 5 ~ 10 d 治疗者为 29%, 10 d 后发生率为 20%, 3 组中 5 ~ 10 d 治疗组发生延迟性脑缺血风险显著高于其他各组。Vinuela 等^[15]认为出血后 2 d 内行血管内栓塞治疗的并发症与延期栓塞无显著差异,但在栓塞的同时可以对手术不能缓解的血管痉挛行球囊扩张。早期治疗意味着可以对脑血管痉挛和迟发性缺血性神经功能障碍进行早期血管内干预^[16-17]。我们对于术中造影显示脑血管明显痉挛的患者,给予导管内注入罂粟碱或(和)行球囊扩张,多数患者血管痉挛能够得到不同程度的改善。

本研究中,A 组和 B 组入院时具有相似的临床和影像学特征,而发病 24 h 内治疗组患者的预后明显好于 24 h 后治疗组。因此,对于破裂颅内动脉瘤应尽早行血管内栓塞治疗,防止再出血,而且可以为后续的抗血管痉挛和预防脑积水等治疗提供条件。

[参 考 文 献]

- [1] Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: Comparison of risks[J]. *Ann Neurol*, 2000, 48: 11 - 19.
- [2] Brunken M, Kehler U, Fiehler J, et al. [Coiling vs. clipping: hospital stay and procedure time in intracranial aneurysm treatment]. [Article in German][J]. *Rofo*, 2009, 181: 989 - 995.
- [3] 王书祥,甄勇,吕朋华,等. 支架辅助弹簧圈介入栓塞颅内宽颈动脉瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21: 501 - 503.
- [4] 李冬冬,郭新宾,管生,等. 多支架联合弹簧圈栓塞治疗颅内梭形动脉瘤的临床技术和疗效探讨 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23: 277 - 280.
- [5] Van Rooij WJ, Sluzewski M. Procedural morbidity and mortality of elective coil treatment of unruptured intracranial aneurysms [J]. *AJNR*, 2006, 27: 1678 - 1680.
- [6] Park KY, Kim BM, Lim YC, et al. The role of endovascular treatment for ruptured distal anterior cerebral artery aneurysms: comparison with microsurgical clipping [J]. *J Neuroimaging*, 2013.
- [7] Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, et al. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1936 - 1945.
- [8] 伍聪,贺民,游潮. 颅内动脉瘤再破裂风险评估和防治方法[J]. *华西医学*, 2012, 27: 1906 - 1909.
- [9] 郭烈美,周洪语,徐纪文,等. 已破裂颅内动脉瘤住院期间再出血的临床分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2010, 7: 337 - 343.
- [10] Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62: 410 - 416.
- [11] Tanno Y, Homma M, Oinuma M, et al. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 258: 11 - 16.
- [12] Cha KC, Kim JH, Kang HI, et al. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 47: 119 - 123.
- [13] Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardel AA, et al. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67: 935 - 939.
- [14] Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2126 - 2129.
- [15] Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. 1997 [J]. *J Neurosurg*, 2008, 108: 832 - 839.
- [16] Eddleman CS, Hurley MC, Naidech AM, et al. Endovascular options in the treatment of delayed ischemic neurological deficits due to cerebral vasospasm[J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26: E6.
- [17] Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL. Evidence-based cerebral vasospasm management[J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21: E8.

(收稿日期:2014-06-03)

(本文编辑:李欣)