

•神经介入 Neurointervention•

颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子信号监测

姚永治, 权涛, 管生, 刘朝, 李冬冬, 陈振, 徐浩文

【摘要】 目的 探讨颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子产生机制及其对预后的影响。**方法** 前瞻性研究颅内动脉瘤介入栓塞术患者,术后即刻采用经颅多普勒(TCD)仪监测微栓子 30 min,术后 3 d 作头颅 MR 弥散加权成像(DWI)检查,分析术后微栓子产生机制及其对预后的影响。**结果** 2016 年 1 月至 2017 年 8 月共有 140 例颅内动脉瘤患者接受 TCD 监测。术后微栓子信号(MES)、DWI 梗死灶阳性率分别为 17.1%(24/140)、68.6%(96/140),24 例 MES 阳性患者 DWI 梗死灶均阳性。13 例(9.3%) DWI 阳性患者出现围手术期缺血并发症,症状较轻(术后 1 周改良 Rankin 量表评分均 ≤ 2 分),其中 MES 阳性 9 例。支架辅助栓塞患者 MES 阳性率显著高于单纯弹簧圈栓塞患者(25.8%对 2.0%, $\chi^2=13.491$, $P<0.0001$)。缺血并发症与 MES 阳性、DWI 梗死灶阳性均有相关性(Kendall 相关系数分别为 0.404、0.217, $P<0.0001$ 、 $P=0.011$),MES 阳性与 DWI 梗死灶阳性也呈相关性(Pearson 相关系数 0.470, $P<0.001$)。**结论** 支架辅助栓塞是颅内动脉瘤栓塞术后产生微栓子的主要危险因素。TCD 微栓子监测可作为预测颅内动脉瘤栓塞术后缺血并发症的非侵入性、便捷、有效方法。

【关键词】 微栓子信号;经颅多普勒;弥散加权成像;缺血并发症;颅内动脉瘤

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-04-0299-04

Microembolic signal monitoring after interventional embolization therapy for intracranial aneurysms

YAO Yongzhi, QUAN Tao, GUAN Sheng, LIU Chao, LI Dongdong, CHEN Zhen, XU Haowen.
Department of Neurointervention, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: XU Haowen, E-mail: neuron@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the mechanism of microembolus formation after interventional embolization therapy for intracranial aneurysms and to analyze its influence on clinical outcome. **Methods** A prospective study on the mechanism of microembolus formation after interventional embolization therapy for intracranial aneurysms and its influence on clinical outcome was conducted. Monitoring of microemboli with transcranial Doppler (TCD) ultrasonography was carried out immediately after embolization procedure, and the monitoring lasted for 30 minutes. Three days after embolization therapy MR diffusion-weighted imaging (DWI) of brain was performed to check the infarction lesions. The correlations between TCD and DWI findings were analyzed, and the mechanism of microembolus formation after interventional embolization therapy for intracranial aneurysms and its influence on clinical outcome were discussed. **Results** From January 2016 to August 2017, a total of 140 patients with internal carotid artery aneurysm underwent TCD monitoring for microemboli. The positive incidence of microembolic signal (MES) and the positive incidence of infarction lesion on DWI were 17.1% (24/140) and 68.6% (96/140), respectively. All the 24 patients with positive MES showed infarction lesions on DWI. Thirteen patients with positive DWI findings (9.3%) developed perioperative ischemic complications, although the symptoms were mild (one week after the treatment the modified Rankin scale score ≤ 2 points in all patients). Nine among the 13 patients had positive MES. The positive rate of MES in patients receiving stent-assisted embolization was significantly higher than that in patients receiving embolization with coils only (25.8% vs 2.0%, $\chi^2=13.491$ $P<0.0001$). A parallel correlation existed between the ischemic complication and the positive MES as well as between the ischemic

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.002

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院神经介入科

通信作者:徐浩文 E-mail: neuron@126.com

complication and the positive infarction lesion on DWI; the Kendall's correlation coefficients were 0.404 ($P < 0.0001$) and 0.217 ($P = 0.011$), respectively. The positive MES bore a close relationship to the positive infarction lesion on DWI, and Pearson correlation coefficient was 0.470 ($P < 0.001$). **Conclusion** Stent-assisted embolization is a major risk factor in producing microembolus after interventional embolization therapy for intracranial aneurysms. Monitoring of microemboli with TCD ultrasonography is a non-invasive, convenient and effective method for the prediction of ischemic complications after embolization therapy for intracranial aneurysms. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 299-302)

【Key words】 microembolic signal; transcranial Doppler; diffusion-weighted imaging; ischemic complication; intracranial aneurysm

近年来颅内动脉瘤血管内治疗得到迅猛发展,但术后缺血并发症仍有发生^[1],发生率为 5%~6%^[2]。主要原因包括支架内血栓形成、弹簧圈突入载瘤动脉、血管痉挛、导丝导管不当操作所致血管损伤形成血栓等。经颅多普勒(TCD)仪通过栓子高强度信号监测微栓子,是微栓子监测金标准^[3]。由于灵敏度与特异度较高,微栓子监测成为颈动脉支架成形术及动脉瘤外科手术中术后有效监测手段。然而关于颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子监测研究甚少^[4-6],支架植入、弹簧圈突入载瘤动脉、动脉瘤不完全栓塞、动脉瘤大小等是否与术后产生微栓子相关尚不清楚。为了探讨颅内动脉瘤介入栓塞术微栓子产生机制及其对预后的影响,本研究前瞻性分析术后即刻微栓子监测、术后 3 d 头颅 MR 弥散加权成像(DWI)检查结果。

1 材料与方法

1.1 研究方法

2016 年 1 月至 2017 年 8 月,郑州大学第一附属医院共对介入栓塞术后连续 140 例颈内动脉段动脉瘤患者尝试进行微栓子监测(知情同意下于术后即刻实施),术后 3 d 作 DWI 检查、神经功能评估。收集患者临床资料:①年龄、性别;②动脉瘤大小、瘤颈、是否破裂、栓塞方式(支架辅助、单纯栓塞)、即刻栓塞效果、手术时间;③住院期间药物治疗(包括肝素钠、阿司匹林和氯吡格雷);④血管危险因素,如伴高血压、糖尿病、吸烟史;⑤住院期间检查(术后即刻微栓子监测,术后 1、5 d 神经系统检查,术后 3 d 内 DWI 检查)。(表 1)

1.2 治疗过程

动脉瘤介入栓塞手术在全身麻醉下进行,全身肝素化(普通肝素,50~70 U/kg)。对瘤体破裂患者植入支架释放时,静脉给予负荷量盐酸替罗非班(8 $\mu\text{g/kg}$,推注时间 3 min)^[7],并予以 0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot$

表 1 140 例介入栓塞术微栓子产生机制分析

参数	n(%)	χ^2 值	P 值
年龄/岁		3.725	0.054
<60	57(40.7)		
≥60	83(59.3)		
性别		0.033	0.856
男性	33(23.6)		
女性	107(76.4)		
危险因素			
伴高血压	65(46.4)	0.445	0.505
伴糖尿病	8(5.7)	0.129	0.720
吸烟史	20(14.3)	0.335	0.551
动脉瘤特点		3.846	0.050
破裂	54(38.6)		
未破裂	86(61.4)		
瘤长/mm		0.229	0.632
<7	99(70.7)		
≥7	41(29.3)		
瘤颈/mm		1.494	0.222
<4	90(64.3)		
≥4	50(35.7)		
手术时间/min		0.081	0.777
<90	55(39.3)		
≥90	85(60.7)		
栓塞方式		13.491	<0.0001
支架辅助	89(63.6)		
单纯栓塞	51(36.4)		
栓塞效果			
不完全栓塞	7(5.0)	1.525	0.217
过度栓塞	8(5.7)	0.369	0.544

min^{-1} 维持 24 h,替罗非班泵完前 2 h 给予口服阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 300 mg,后续每日口服阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg;对术中植入支架的瘤体未破裂患者,术前给予口服阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg 至少 5 d。

1.3 微栓子监测方法及神经功能评估

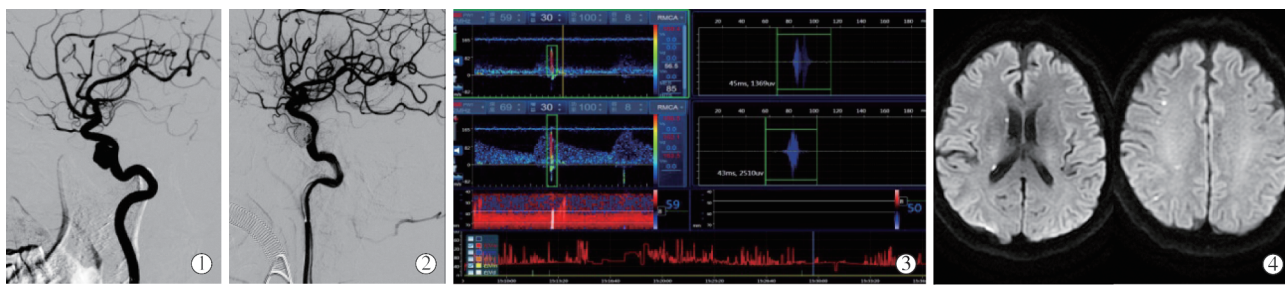
采用 2000S 型 TCD 诊断仪(北京悦琦创通科技公司)监测微栓子。— 2 MHz 脉冲波监护探头通过弹性头带置于患侧颞窗,待获得同侧大脑中动脉(MCA)最佳血流信号后固定探头;MCA 取样深度 50~60 mm,取样容积 8.0 mm,以尽可能低的增益清晰显示多普勒频谱图。根据第九届国际脑血流动力

学会议制订的微栓子信号(microembolic signal, MES)识别标准,设置 MES 相对强度阈值 ≥ 9 dB。微栓子随着血流流动在 M 模上可见,它是一种呈倾斜、单方向的高信号,在特定选择深度光谱波形中可同时观察。微栓子监测时探头需固定于载瘤动脉远端,如颈内动脉动脉瘤需固定于 MCA M1 段,并持续监测 30 min。

术后 DWI 检查显示散在点状梗死灶为阳性结果。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分评估神经功能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对所有数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间数据比较依据资料性质,采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。



患者女,52岁,蛛网膜下腔出血;①全脑血管 DSA 示右侧颈内动脉动脉瘤;②颅内动脉瘤支架辅助栓塞术;③术后即刻 TCD 仪监测 30 min 发现 4 个 MES;④术后 3 d 头颅 MR DWI 示右侧额顶颞枕叶、侧脑室旁点状高信号

图 1 颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子监测和 DWI 检查影像

比较术后即刻 MES 数和术后 DWI 梗死灶患者间年龄、性别、动脉瘤大小、动脉瘤是否破裂、栓塞效果、手术时间,差异无统计学意义;比较两者伴有高血压、糖尿病和吸烟史因素,差异也无统计学意义,见表 2。

3 讨论

栓塞缺血事件仍然是颅内动脉瘤栓塞术主要问题之一。MES 监测可预测缺血事件发生。一项关于症状性颈动脉狭窄患者前瞻性研究表明,微栓子是早期缺血性脑卒中复发的强力预测因素^[6],其阳性患者复发是阴性患者的 10 倍。另一项研究发现无症状颈内动脉严重狭窄患者同侧 MCA MES 发生率 >2 个/h 时,局部缺血风险增加^[8]。Klotzsch 等^[9]报道对 35 例颅内动脉瘤患者弹簧圈栓塞治疗前后脑动脉瘤远端微栓子进行检测,发现症状性缺血患者检出 MES 数较高,这似支持了暂时性神经功能缺陷由微栓塞事件引起之假设。有关未破裂动脉瘤栓塞术后 MES 与 DWI 阳性病变间统计学相关性已见报道^[10],但 MES 和 DWI 阳性病灶与缺血并发症间统

2 结果

术后即刻 TCD 仪监测显示 24 例(17.1%,24/140)患者有 82 个 MES,平均每台手术发现 (3.42 ± 1.98) 个,DWI 检查显示 96 例(68.6%,96/140)有梗死灶(包括 TCD 仪监测 MES 阳性 24 例),见图 1。术后出现缺血并发症 13 例(9.3%),DWI 梗死灶均阳性,其中 MES 阳性 9 例,平均每台手术发现 (3.67 ± 1.66) 个;患者缺血症状均较轻(术后 1 周 mRS 评分均 ≤ 2 分)。支架辅助栓塞患者 MES 阳性率显著高于单纯弹簧圈栓塞患者(25.8%对 2.0%, $\chi^2=13.491$, $P<0.0001$)。MES、DWI 梗死灶与缺血并发症均呈相关性(Kendall 相关系数分别为 0.404、0.217, P 值分别为 <0.0001 、0.011);MES 与 DWI 梗死灶也呈相关性(Pearson 相关系数 0.470, $P<0.001$)。

计学相关性尚未见报道。本研究发现术后即刻 MES 和 DWI 阳性病灶与栓塞事件有相关性。研究表明,动脉瘤支架内或邻近血管血栓形成主要发生于栓塞后 6~12 h,可发现较多 MES^[11]。目前微栓子监测最为准确的方法是监测 MCA,因为监测过程中须佩戴监护头架,最少需 30 min,手持探头监测则会引起干扰。本研究入组动脉瘤均位于颈内动脉,研究结果可能适用于其它颅内动脉瘤。

动脉瘤大小与 DWI 检测阳性病灶有关^[12]。大动脉瘤易形成湍流,导致血栓形成。对于大或宽颈动脉瘤(≥ 4 mm),通常术中需应用更多弹簧圈,或应用双导管、球囊重塑或支架辅助技术。支架辅助显著增加微栓子风险,可能源于血管表面血栓形成和血管壁损伤^[13];支架作为异物,也可能是微栓子产生原因之一。本研究中支架辅助栓塞术后显示更多 MES 和 DWI 阳性病灶。

基于本研究结果,拟提出 3 个临床应用。首先,高 MES 可作为密切关注患者术后病情之依据;第二,早期 MES 检测结果可预测术后脑卒中风险,指导治疗方案选择;第三,早期高 MES 可作为进一步 DWI

表 2 术后即刻 MES 数、DWI 梗死灶影响因素比较

影响因素	术后即刻微栓子数 (n=24)		术后 DWI 梗死灶 (n=96)	
	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值
年龄/岁		0.564		0.083
<60	3.70±2.58		7.95±6.79	
≥60	3.21±1.48		10.44±6.89	
性别		0.416		1.949
男	4.00±1.41		10.40±7.12	
女	3.22±2.13		8.45±6.81	
动脉瘤是否破裂		0.607		0.420
破裂	3.00±0.71		9.22±8.05	
未破裂	3.53±2.20		8.80±6.15	
动脉瘤大小/mm		0.110		0.624
<7	3.88±2.19		8.47±6.59	
≥7	2.50±1.07		9.50±7.72	
瘤颈/mm		0.074		0.641
<4	4.08±2.40		9.18±7.38	
≥4	2.64±0.92		8.47±5.82	
手术时间/min		0.102		0.471
<90	4.20±2.57		8.37±6.56	
≥90	2.86±1.23		9.40±7.18	
手术方式		0.476		0.005
支架辅助	3.48±2.00		10.95±7.31	
单纯栓塞	2.00*		4.77±3.21	
栓塞效果		0.300		0.596
不完全栓塞	0		4.40±2.51	
过度栓塞	2.00*		7.50±3.21	

注：*单纯栓塞术后微栓子信号监测阳性仅 1 例；# 动脉瘤过度栓塞术后微栓子信号监测阳性仅 1 例

检查的阳性指标，DWI 阳性率高达 55%。但有症状的神经功能缺损患者 DWI 阳性率仅为 3%~6%^[14]。

尽管 MES 与围手术期缺血并发症关系密切，但其检测技术尚未在临床上广泛应用。其原因可能在于缺乏大型多中心、前瞻性研究，缺少分析、解释和记录所需专业知识，以及缺乏可靠的 MES 检测系统（TCD 仪不能区分小的无声微栓子）。

本研究不足之处在于缺乏 TCD 和 DWI 检查术前术后对比；未予区分气体和红细胞微栓子；受 TCD 设备限制，较多患者（12.5%，20/160）颞窗不透声而排除；未予分析未破裂动脉瘤围手术期口服抗血小板药物是否有减少 MES 作用（患者术前 3 d 均因接受阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg 治疗）。

本研究结论认为，支架辅助栓塞是颅内动脉瘤栓塞术后产生微栓子的主要危险因素，缺血症状多较轻。TCD 微栓子监测可作为预测颅内动脉瘤栓塞术后缺血并发症的非侵入性、便捷、有效方法。

[参考文献]

[1] 张彦冰, 管生, 郭新宾, 等. 颅内动脉瘤介入治疗围术期缺血并发症病因分析与防治(附 48 例报告)[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 291-295.

[2] Spelle L, Pierot L. Endovascular treatment of non-ruptured intracranial aneurysms: critical analysis of the literature[J]. J Neuroradiol, 2008, 35: 116-120.

[3] Schubert GA, Thome C, Seiz M, et al. Microembolic signal monitoring after coiling of unruptured cerebral aneurysms: an observational analysis of 123 cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 32: 1386-1391.

[4] Jo K, Yeon JY, Kim KH, et al. Predictors of thromboembolism during coil embolization in patients with unruptured intracranial aneurysm[J]. Acta Neurochir(Wien), 2013, 155: 1101-1106.

[5] King A, Markus HS. Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2009, 40: 3711-3717.

[6] Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study [J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 663-671.

[7] 梁晓东, 王子亮, 李天晓, 等. 替罗非班在颅内破裂动脉瘤介入治疗术中预防性应用研究[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 1034-1038.

[8] Goertler M, Blaser T, Krueger S, et al. Cessation of embolic signals after antithrombotic prevention is related to reduced risk of recurrent arterioembolic transient ischaemic attack and stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72: 338-342.

[9] Klotzsch C, Nahser HC, Henkes H, et al. Detection of microemboli distal to cerebral aneurysms before and after therapeutic embolization [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19: 1315-1318.

[10] Cho JH, Kang DH, Kim YW, et al. Microembolic signal monitoring and the prediction of thromboembolic events following coil embolization of unruptured intracranial aneurysms: diffusion-weighted imaging correlation[J]. Neuroradiology, 2015, 57: 189-196.

[11] Schubert GA, Thome C, Seiz M, et al. Microembolic signal monitoring after coiling of unruptured cerebral aneurysms: an observational analysis of 123 cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32: 1386-1391.

[12] Soeda A, Sakai N, Sakai H, et al. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24: 127-132.

[13] 陈振, 刘朝, 李冬冬, 等. LVIS 支架辅助栓塞颅内动脉瘤安全性及有效性分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 775-778.

[14] Kang DH, Kim BM, Kim DJ, et al. MR-DWI-positive lesions and symptomatic ischemic complications after coiling of unruptured intracranial aneurysms[J]. Stroke, 2013, 44: 789-791.

(收稿日期:2017-10-27)

(本文编辑:边 伟)