

• 临床研究 Clinical research •

颅内未破裂动脉瘤介入术后微缺血相关危险因素分析

樵凡原, 徐睿, 张晓冬, 朱继

【摘要】 目的 探讨颅内未破裂动脉瘤(UIA)介入术后微缺血相关危险因素。**方法** 收集 2018 年 3 月至 2019 年 2 月行介入治疗的 110 例 UIA 患者临床资料。术后 3 d 内患者接受头部 MRI 检查,根据弥散加权成像(DWI)有无急性微缺血病变分为 DWI 阳性组和 DWI 阴性组,比较两组患者微缺血发生率,单因素和多因素分析术后发生微缺血的危险因素。**结果** 110 例 UIA 患者中有 56 例(50.9%)出现微缺血病变。单因素分析结果显示,高血压史、瘤体直径大、氯吡格雷抵抗和支架辅助栓塞患者术后微缺血发生率更高($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,高血压史($OR=2.909, P=0.015, 95\%CI=1.233\sim6.862$)、瘤体直径大($OR=2.590, P=0.033, 95\%CI=1.078\sim6.222$)、氯吡格雷抵抗($OR=4.369, P=0.010, 95\%CI=1.419\sim13.456$)和支架辅助栓塞($OR=3.474, P=0.045, 95\%CI=1.029\sim11.724$)为微缺血独立危险因素。**结论** UIA 介入术后微缺血发生率高,有高血压史、瘤体直径大、氯吡格雷抵抗和支架辅助栓塞患者发生率更高。应重视具有危险因素患者,予以针对性治疗,可能会降低微缺血发生率。

【关键词】 颅内未破裂动脉瘤; 血管内治疗; 弥散加权成像; 微缺血

中图分类号:R743.35 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2020)-07-0718-04

Analysis of risk factors related to microischemia occurring after interventional treatment for unruptured intracranial aneurysms QIAO Fanyuan, XU Rui, ZHANG Xiaodong, ZHU Ji. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: ZHU Ji, E-mail: a68690569@sina.com

【Abstract】 Objective To discuss the risk factors related to microischemia after the endovascular coil embolization for unruptured intracranial aneurysms(UIA). **Methods** The clinical data of 110 patients with UIA, who received interventional treatment during the period from March 2018 to February 2019, were retrospectively analyzed. MRI was performed within 3 days after treatment in all patients. According to the presence or absence of acute microischemic lesions on diffusion-weighted imaging(DWI), the patients were divided into positive group and negative group. The incidence of microischemia was compared between the two groups. Univariate analysis and multivariate analysis were used to analyze the risk factors for postoperative microischemia. **Results** Of the 110 UIA patients, 56 (50.9%) developed microischemic lesions. Univariate analysis showed that the incidence of post-intervention microischemia was higher in patients who had history of hypertension, large-diameter tumor, clopidogrel resistance and stent-assisted coil embolization ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that history of hypertension ($OR=2.909, 95\%CI=1.233-6.862, P=0.015$), large-diameter tumor ($OR=2.590, 95\%CI=1.078-6.222, P=0.033$), clopidogrel resistance ($OR=4.369, 95\%CI=1.419-13.456, P=0.010$) and stent-assisted coil embolization ($OR=3.474, 95\%CI=1.029-11.724, P=0.045$) were the independent risk factors for microischemia. **Conclusion** The incidence of microischemia after endovascular coil embolization for UIA was higher. In these patients, who have history of hypertension, large-diameter aneurysms, clopidogrel resistance and stent-assisted coil embolization treatment, the incidence of post-intervention microischemia are much higher. High attention should be paid to the patients with risk factors, and timely and targeted treatment measures should be actively adopted, in this way the incidence of microischemia may be reduced. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 718-721)

【Key words】 unruptured intracranial aneurysm; endovascular treatment; diffusion-weighted imaging; microischemia

颅内动脉瘤破裂后致残率、致死率高^[1]。随着医疗水平的提高,颅内未破裂动脉瘤(unruptured intracranial aneurysms,UIA)检出率和血管内介入治疗比例逐渐升高。然而,UIA介入术后常出现急性微缺血病变^[2]。已有研究证实UIA介入术后MRI-弥散加权成像(DWI)检测到的微缺血阳性病变(DWI阳性)与症状性缺血性并发症有关^[2-3]。虽然大多数颅内微缺血患者无明显症状,但微缺血是认知衰退和痴呆的原因之一^[4-5]。本研究旨在分析目前本中心UIA介入术后患者DWI阳性病变发生率,并探讨微缺血可能的危险因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2018年3月至2019年2月行介入治疗的110例UIA患者临床资料,包括年龄、吸烟史、高血压史、糖尿病史、高脂血症、动脉瘤位置和大小、是否为宽颈动脉瘤(瘤颈 <4 mm为窄颈,反之为宽颈)、支架辅助栓塞、术前1 d血小板抑制情况、手术时长。

患者纳入标准:①经CTA、DSA诊断为颅内动脉瘤;②术后3 d内完善头部MRI检查;③签署知情同意书。排除标准:①伴发全身感染性疾病、严重脏器功能障碍,存在其他手术禁忌证;②夹层动脉瘤、假性动脉瘤、颅内多发动脉瘤;③妊娠并发颅内动脉瘤;④伴有颅内、外动脉狭窄;⑤术中急性血栓形成、动脉瘤破裂。本研究获得医院伦理委员会审查批准。

1.2 治疗方法

所有介入手术均由同一位神经外科医师在全身麻醉下经股动脉入路完成。患者术前1 d均完善全套血栓弹力图(thromboelastogram,TEG)检查,其中包含未服用双抗时花生四烯酸(AA)%和二磷酸腺苷(ADP)%;术前2 h接受双抗血小板治疗(阿司匹林300 mg,氯吡格雷300 mg)。手术时全身肝素化(1 mg/kg)处理,1 h后减量为前次用量50%,直至减量为10 mg/h维持。若术中仅以单纯弹簧圈栓塞动脉瘤,术后予以鱼精蛋白中和肝素;若术中应用支架辅助栓塞动脉瘤,则术后不中和肝素。术后急查凝血象,若结果达到输血指征,予以血浆改善凝血功能。若为支架辅助栓塞动脉瘤,需根据术前TEG血小板抑制情况,予以低分子肝素皮下注射抗凝治疗。若出现阿司匹林和/或氯吡格雷抵抗(AA $<50\%$ 和/或ADP $<30\%$),予以低分子肝素4 000 U/12 h;若阿司匹林和氯吡格雷均敏感(AA $\geq 50\%$ 和ADP

$\geq 30\%$),则予以低分子肝素2 000 U/12 h;3 d后改为双抗治疗(阿司匹林100 mg/d,6个月;氯吡格雷75 mg/d,6周)。若未予支架辅助栓塞,则术后不应应用低分子肝素和双抗治疗。

1.3 观察指标

根据ORG10172急性脑卒中治疗试验(TOAST)研究组分类所示小动脉闭塞影像学特征,将DWI检测到的直径 ≤ 15 mm高信号病变,定义为微缺血病变。术后3 d内行头部3-T MRI-DWI检查,根据DWI有无急性微缺血病变分为DWI阳性组和DWI阴性组,观察比较两组患者微缺血发生率。所有MR图像均由神经放射科医师和神经外科医师共同审查。

1.4 统计学分析

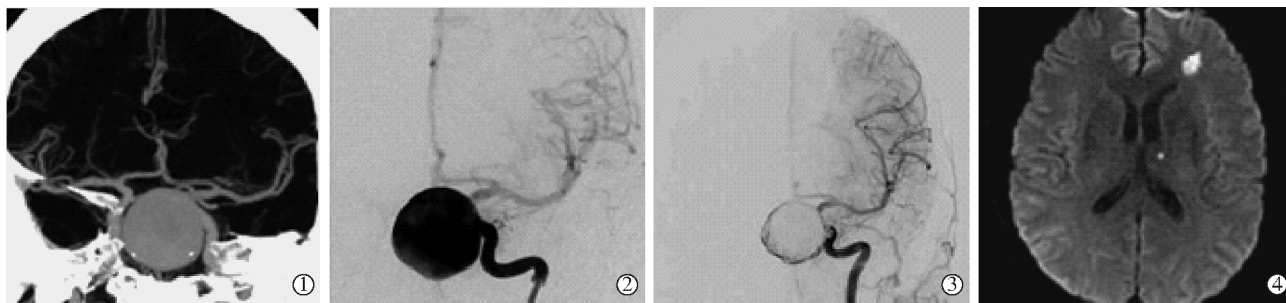
采用SPSS 23.0软件进行数据统计分析。计量资料用 t 检验,计数资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并作 χ^2 检验或Fisher精确检验;多因素logistic回归分析介入术后发生微缺血的独立危险因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

110例UIA患者中有56例(50.9%)出现微缺血病变(DWI阳性)(图1),54例为DWI阴性。单因素分析结果显示,高血压史、瘤体直径大、氯吡格雷抵抗和支架辅助栓塞患者术后微缺血发生率更高($P<0.05$);DWI阳性组、DWI阴性组间患者间年龄、吸烟史、糖尿病史、高脂血症、阿司匹林抵抗、瘤颈大小、动脉瘤位置和手术时长差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。多因素logistic回归分析结果显示,高血压史(OR=2.909, $P=0.015$,95%CI=1.233~6.862)、瘤体直径大(OR=2.590, $P=0.033$,95%CI=1.078~6.222)、氯吡格雷抵抗(OR=4.369, $P=0.010$,95%CI=1.419~13.456)和支架辅助栓塞(OR=3.474, $P=0.045$,95%CI=1.029~11.724)为微缺血独立危险因素,见表2。

3 讨论

UIA介入术后MRI-DWI显示微缺血病变,被认为由微栓子栓塞所导致,可能与微小血栓、碎片化粥样硬化斑块、气泡,或在导管插入和/或对比剂注射,或0.9%氯化钠溶液冲洗时释放或引入的亲水性涂层材料有关^[6-7]。选择MRI-DWI检查明确急性微缺血,是因为这种成像技术对急性缺血性脑卒中诊断具有很高的灵敏度和特异度。既往研究表明UIA介入术后颅内微缺血对认知功能有负面影响^[8],也有



患者女,53岁,表现为双眼视物模糊1年,加重2个月:①术前头颅CTA示左侧颈内动脉床突旁巨大动脉瘤,可见瘤腔内钙化;②DSA造影结果同前;③支架辅助栓塞术后;④术后2d MRI-DWI检查示左侧额叶、左侧背侧丘脑急性微小梗死灶

图1 1例UIA患者介入术后出现微缺血病变影像

表1 两组患者基线资料比较

影响因素		DWI 阳性组(n=56)	DWI 阴性组(n=54)	χ^2 值	P 值
年龄/岁		53.55±10.69	52.57±11.21	-0.469	0.640
性别/n(%)	男	20(48.78)	21(51.22)	0.119	0.731
	女	36(52.17)	33(47.83)		
吸烟史/n(%)	有	16(55.17)	13(44.83)	0.286	0.593
	无	40(49.38)	41(50.62)		
高血压史/n(%)	有	31(63.27)	18(36.73)	5.398	0.020
	无	25(40.98)	36(59.02)		
糖尿病史/n(%)	有	3(50.00)	3(50.00)	0.002	0.963
	无	53(50.96)	51(49.04)		
高脂血症/n(%)	有	21(48.84)	22(51.16)	0.121	0.728
	无	35(52.24)	32(47.76)		
动脉瘤位置/n(%)	前循环	51(53.68)	44(46.32)	2.147	0.143
	后循环	5(33.33)	10(66.67)		
瘤体直径/n(%)	<7 mm	15(35.71)	27(64.29)	6.277	0.012
	≥7 mm	41(60.29)	27(39.71)		
瘤颈直径/n(%)	<4 mm	23(48.94)	24(51.06)	0.128	0.721
	≥4 mm	33(52.38)	30(47.62)		
支架辅助栓塞/n(%)	是	51(55.43)	41(44.57)	4.608	0.032
	否	5(27.78)	13(72.22)		
手术时长/min		111.25±47.53	102.87±36.19	-1.038	0.302
AA/%		37.95±29.61	39.22±31.86	0.216	0.829
ADP/%		58.73±31.69	72.74±25.37	2.555	0.012
AA<50%/n(%)	是	39(52.70)	35(47.30)	0.291	0.590
	否	17(47.22)	19(52.78)		
ADP<30%/n(%)	是	19(79.17)	5(20.83)	9.808	0.002
	否	37(43.02)	49(56.98)		

表2 微缺血危险因素 logistic 回归分析结果

危险因素	OR 值	P 值	95%CI
高血压	2.909	0.015	1.233~6.862
瘤体直径	2.590	0.033	1.078~6.222
ADP<30%	4.369	0.010	1.419~13.456
支架辅助栓塞	3.474	0.045	1.029~11.724

研究表明 UIA 介入术后老年男性微缺血患者有进展成症状性脑缺血趋势^[3]。尽可能寻找出微缺血病变危险因素,有利于降低 UIA 介入术后微缺血发生率。

本研究通过回顾性分析发现 UIA 介入术后微缺血发生率高,110 例患者中有 56 例(50.9%)出现微缺血病变。之前一系列研究计算出 UIA 介入术后 DWI 阳性率均值为 49.7%(10%~70.9%)^[3],本组患者微缺血发生率与之相符。本研究多因素 logistic 回

归分析发现 DWI 阳性病变与高血压史、动脉瘤瘤体直径大、氯吡格雷抵抗和支架辅助栓塞有关。既往多项研究所证实的 UIA 介入术后微缺血发生的危险因素颇具争议,仅有部分与本研究相符。

本研究证实动脉粥样硬化危险因素中,高血压史是微缺血发生的独立危险因素,而吸烟史、糖尿病史、高脂血症并非微缺血危险因素。这可通过高血压患者高风险血管状态导致微栓子清除受损来解释^[3]。高血压患者常伴有颅内外动脉粥样硬化、血管迂曲及脑小动脉玻璃样变性,其微栓子形成风险高而清除能力下降,更易导致微缺血发生。还需要进一步研究并验证,术前控制血压水平是否会降低微血栓栓塞并发症发生率。

既往研究证实颅内动脉瘤直径 ≥ 7 mm、瘤颈 ≥ 4 mm 均与微缺血有关^[2,9]。从血流动力学而言,直径较大的动脉瘤瘤体内更易形成湍流,可增加血栓形成风险。当填塞弹簧圈时,其内血栓脱落,微小栓子经动脉-动脉栓塞远端血管,导致微小梗死,且较大直径瘤体体积大,弹簧圈填塞体积也随之增加,很难达到致密栓塞,如此填塞瘤体后会明显改变血流动力学,更易形成血栓。此外,较大直径动脉瘤常为宽颈动脉瘤,会明显增加支架辅助栓塞概率^[10]。本研究未证实宽颈动脉瘤与微缺血有关,可能源于以瘤颈 ≥ 4 mm 定义宽颈动脉瘤,并分析宽颈动脉瘤与窄颈动脉瘤对微缺血的影响,未分析瘤颈/瘤体 $\geq 1:2$ 宽颈动脉瘤与微缺血相关性。本研究表明支架应用与单纯弹簧圈栓塞相比会增加微缺血发生率。Hahnemann 等^[11]研究报道支架辅助栓塞是 UIA 介入术后微缺血独立危险因素。一项研究报道经颅多普勒监测颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子信号发生率,发现支架辅助栓塞患者微栓子阳性率显著高于单纯弹簧圈栓塞患者,提示支架辅助栓塞是颅内动脉瘤栓塞术后微栓子产生的主要危险因素^[12]。支架在血管腔内相当于为血小板提供附着点,支架金属丝也很容易损伤血管内皮,导致内皮下胶原纤维暴露,激活内源性凝血系统,有利于微小栓子形成,导致微缺血发生。也有研究发现支架类型会影响微缺血发生率,这可能是不同类型支架与血管腔贴壁程度和金属覆盖率引起的^[3,11,13]。

本研究表明术前 1 d 患者 ADP 抑制率 $<30\%$,即氯吡格雷抵抗更易发生微缺血。有研究证实 ADP 抑制率与 UIA 介入术后血栓栓塞并发症有关,增加 ADP 抑制可能降低血栓栓塞并发症风险^[14]。充分抑制血小板可减少血栓栓塞并发症发生,尤其是在支架植入术后,但充分抑制血小板反应性可增加出血并发症风险,尤其是颅内出血。因此,血小板抑制也必须平衡血栓栓塞和出血并发症风险。本研究也发现 ADP 抑制率与 UIA 介入术后微出血相关。需要通过更多监测血小板抑制率研究确定这种治疗的安全范围,有助于降低血栓栓塞和出血并发症风险。

既往研究显示手术时间长是 UIA 介入术后微缺血发生的危险因素^[11],而本研究表明手术时长与术后微缺血无相关性。这可能是术前抗血小板方案、术中抗凝方案、介入材料及术后抗栓方案不同的缘故。

本研究缺陷在于:①基于回顾性研究特点,围手术期抗凝方案和抗血小板治疗尚无标准化方案;②缺乏对术前 DWI 序列的采集,因此不能完全排除某些 DWI 损伤可能由其他原因引起,包括术前诊断性血管造影;③不同类型支架对围手术期并发症发

生率有很大影响。

综上所述,UIA 介入术后微缺血发生率高,有高血压史、瘤体直径大、氯吡格雷抵抗和支架辅助栓塞患者发生率更高。应重视具有危险因素患者,予以针对性治疗,可能会降低微缺血发生率,但需要进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 宋志强,朱安林,陈锐锋,等. 颅内动脉瘤急诊介入术后神经系统并发症相关因素探讨[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 411-414.
- [2] Park JC, Lee DH, Kim JK, et al. Microembolism after endovascular coiling of unruptured cerebral aneurysms: incidence and risk factors[J]. J Neurosurg, 2016, 124: 777-783.
- [3] 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.
- [4] DeCarli C. Clinically asymptomatic vascular brain injury: a potent cause of cognitive impairment among older individuals[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(Suppl 1): S417-S426.
- [5] Goldberg I, Auriel E, Russell D, et al. Microembolism, silent brain infarcts and dementia[J]. J Neurol Sci, 2012, 322: 250-253.
- [6] Lee DH, Hwang SM, Lim OK, et al. In vitro observation of air bubbles during delivery of various detachable aneurysm embolization coils[J]. Korean J Radiol, 2012, 13: 412-416.
- [7] Mehta RI, Mehta RI, Solis OE, et al. Hydrophilic polymer emboli: an under-recognized iatrogenic cause of ischemia and infarct[J]. Mod Pathol, 2010, 23: 921-930.
- [8] Maggio P, Altamura C, Landi D, et al. Diffusion-weighted lesions after carotid artery stenting are associated with cognitive impairment[J]. J Neurol Sci, 2013, 328: 58-63.
- [9] Pierot L, Spelle L, Vitry F, et al. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study[J]. Stroke, 2008, 39: 2497-2504.
- [10] Herts SW, Turk A, English JD, et al. Stent-assisted coiling versus coiling alone in unruptured intracranial aneurysms in the matrix and platinum science trial: safety, efficacy, and mid-term outcomes[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35: 698-705.
- [11] Hahnemann ML, Ringelstein A, Sandalcioglu IE, et al. Silent embolism after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms: diffusion-weighted MRI study of 75 cases[J]. J Neurointerv Surg, 2014, 6: 461-465.
- [12] 姚永治,权涛,管生,等. 颅内动脉瘤介入栓塞术后微栓子信号监测[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 299-302.
- [13] Heller RS, Dandamudi V, Calnan D, et al. Neuroform intracranial stenting for aneurysms using simple and multi-stent technique is associated with low risk of magnetic resonance diffusion-weighted imaging lesions[J]. Neurosurgery, 2013, 73: 582-590.
- [14] Yang H, Li Y, Jiang Y. Insufficient platelet inhibition and thromboembolic complications in patients with intracranial aneurysms after stent placement[J]. J Neurosurg, 2016, 125: 247-253.

(收稿日期:2019-06-24)

(本文编辑:边 伟)