

• 神经介入 Neurointervention •

Pipeline 血流导向装置治疗复杂性颅内动脉瘤
预后的影响因素及列线图预测模型构建

张紫寅, 邱冬, 郑萍, 安阳, 张涛, 唐雪松, 严智星, 李苏雯,
尹丽萍, 姜永继, 胡利刚, 唐景峰

【摘要】目的 探讨 Pipeline 血流导向装置(PED)治疗复杂性颅内动脉瘤预后的影响因素。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2023 年 4 月安岳县人民医院和桂林医学院第二附属医院接诊的复杂性颅内动脉瘤患者 98 例。患者入组后均行 PED 治疗,收集可能影响复杂性颅内动脉瘤预后的影响因素。据改良 Rankin 量表得分将患者分为 2 组, ≤ 2 分为预后良好组, >2 分为预后不良组,比较 2 组的临床资料。建立 Nomograms 模型并对模型进行验证。**结果** 98 例患者中,10 例(10.20%)出现预后不良。预后不良组与预后良好组患者年龄、高血压病史、糖尿病史、氯吡格雷抵抗、Fisher 分级、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、瘤体大小、瘤颈、多发及入院时 Hunt-Hess 分级差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、多发及入院时 Hunt-Hess 分级为 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的独立性影响因素。Nomograms 模型预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的 AUC 为 0.849(95%CI:0.758~0.939)。模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合。决策曲线分析结果显示,当 Nomograms 模型预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良的概率阈值为 0.10~0.90 时,患者的净受益率大于 0。**结论** PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良的影响因素主要有高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂等,Nomograms 模型可预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良风险。

【关键词】 Pipeline 血流导向装置;复杂性颅内动脉瘤;多因素分析;列线图预测模型

中图分类号:R739.41 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-09-0944-06

The factors affecting the prognosis of complex intracranial aneurysms treated with pipeline flow-direction device and the construction of a nomogram prediction model ZHANG Ziyin, QIU Dong, ZHENG Ping, AN Yang, ZHANG Tao, TANG Xuesong, YAN Zhixing, LI Suwen, YIN Liping, JIANG Yongji, HU Ligang, TANG Jingfeng. Department of Interventional Radiology, Anyue County People's Hospital, Anyue Sichuan Province 642350, China

Corresponding author: JIANG Yongji, E-mail: 578965408@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the factors influencing the prognosis of complex intracranial aneurysms treated with pipeline flow-directed device(PED)and to develop a nomogram prediction model.
Methods The clinical data of a total of 98 patients with complex intracranial aneurysm, who were admitted to the Anyue County People's Hospital or the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College of China from January 2021 to April 2023 to receive PED treatment, were retrospectively analyzed. The influencing factors that might affect the prognosis of patients with complex intracranial aneurysm were collected. According to the modified Rankin Scale(mRS)score, the patients were divided into good prognosis group(being defined as mRS ≤ 2 points)and poor prognosis group(being defined as mRS > 2 points). The clinical data were compared between the two groups, and a nomogram model was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.09.003

基金项目:四川资阳市医学科学课题项目(KY2023027),广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2017105)

作者单位:642350 四川安岳 安岳县人民医院介入科(张紫寅、邱冬、郑萍、安阳、唐雪松、严智星、李苏雯、尹丽萍、姜永继),神经外科(张涛);桂林医学院第二附属医院脑血管病科(胡利刚、唐景峰)

通信作者:姜永继 E-mail:578965408@qq.com

established and validated. **Results** In the 98 patients, poor prognosis was seen in 10 (10.20%). The differences in age, history of hypertension, history of diabetes mellitus, clopidogrel resistance, Fisher classification, repeated aneurysm rupture, aneurysm location, aneurysm size, aneurysm neck, multiple lesions, and Hunt-Hess grade on admission between good prognosis group and poor prognosis group were statistically significant (all $P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that history of hypertension, clopidogrel resistance, repeated aneurysm rupture, aneurysm location, multiple lesions, and Hunt-Hess grade were the independent factors influencing the prognosis of patients with complex intracranial aneurysm after receiving PED treatment. The AUC of the nomogram model in predicting the prognosis of PED for complex intracranial aneurysms was 0.849 (95% CI = 0.758-0.939). The predicted curves of the model group and validation group were basically fitted to the standard curves. The results of the decision curve analysis showed that the net benefit to patients was greater than 0 when the probability threshold of the nomogram model for predicting a poor prognosis of PED for complex intracranial aneurysms was 0.10-0.90. **Conclusion** The factors causing poor prognosis of PED for complex intracranial aneurysms mainly include history of hypertension, clopidogrel resistance, repeated aneurysm rupture, etc. The nomogram model established in this study can predict the risk of poor prognosis in patients with complicated intracranial aneurysm after receiving PED treatment.

【Key words】 pipeline flow-direction device; complex intracranial aneurysm; multivariate analysis; nomogram predictive model

由于复杂性颅内动脉瘤解剖部位特殊、外形不规则、瘤体巨大或极小,治疗难度较大,若采取开颅夹闭、普通支架等常规术式治疗难度大,易发生术中破裂出血、重要分支堵塞、术后再复发等^[1-2]情况。近年随着血流导向装置的出现,复杂性颅内动脉瘤的治疗有了更多选择,此类装置通过高金属覆盖率与高网孔率的设计可有效减少局部血流对动脉瘤的冲击以改善血流动力学指标,最终在瘤内形成栓塞而使动脉瘤闭塞^[3]。Pipeline 血流导向装置 (pipeline embolization device, PED) 为目前使用最成熟的血流导向装置之一,常用于复杂性颅内动脉瘤的治疗,虽然大部分患者在接受 PED 治疗后预后良好,但是仍然有部分患者预后不良^[4]。有针对性地研究 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的影响因素并建立预测模型,有助于临床医生决定在何时开始、停止或改变治疗,为患者量身定制个体化治疗方案。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 4 月安岳县人民医院和桂林医学院第二附属医院诊治的 98 例复杂性颅内动脉瘤患者的临床资料。纳入标准:①影像学检查证实为颅内复杂动脉瘤,包括大型/巨大型动脉瘤、宽颈动脉瘤且不能夹闭

或者普通支架治疗有难度者、串联多发动脉瘤、梭形动脉瘤、夹层动脉瘤、血泡样动脉瘤、以往外科夹闭手术或血管内介入治疗失败复发的动脉瘤;②年龄 > 18 岁;③预期生存时间 ≥ 1 年;④患者或其家属签署知情同意书。排除标准:①血管通路严重迂曲;②抗血小板聚集禁忌和对对比剂严重过敏者;③严重心、肝、肾功能障碍;④血小板计数 $< 80 \times 10^9/L$, 或伴严重血液系统疾病;⑤合并恶性肿瘤。

1.2 方法

治疗方法:患者均行术前脑血管造影及 3D 重建评估手术风险。全身麻醉,静脉注射肝素盐水行全身肝素化。Seldinger 穿刺股动脉后置入长鞘,泥鳅导丝+多功能管引导下将长鞘送至指定位置,再经长鞘送入中间导管,正侧位造影,以 3D 旋转后选择工作角度,确认未发生血管痉挛后,于 Transend 微导丝引导下置入 Marskman 支架微导管至载瘤动脉远端,根据载瘤动脉远端直径选择合适的 PED 支架,以推拉技术释放支架使瘤颈被全覆盖后以 OKM 评分评估动脉瘤分级。对于需行弹簧圈栓塞者,以双导管系统性弹簧圈填塞;对术中 PED 支架打开不良者用微导丝按摩以促进 PED 支架完全打开并使其贴壁。

资料收集:①患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史;②入院时 Hunt-Hess 分级、氯吡格

雷抵抗、Fisher 分级、动脉瘤多次破裂情况、动脉瘤位置、瘤体大小、瘤颈、形态、是否多发、是否为开颅或者普通介入术后失败及复发病例、是否有微弹簧圈填塞、动脉瘤多次破裂情况、术后是否给予腰大池引流、PED 数量。

预后评估：术后 3 个月采用改良 Rankin 量表 (mRs) 评估患者预后^[5]。标准如下：0 分为无神经功能障碍；1 分出现极轻微神经功能障碍，不影响患者日常生活；2 分为轻度功能障碍，可一定程度影响患者日常生活，但患者还能自理；3 分为中度神经功能障碍，需一定帮助，但可自己行走；4 分为中重度神经功能障碍，没有帮助不能行走及自理，需靠轮椅行走；5 分为卧床不起，失禁，完全无法自理，需要长期陪护；6 分为死亡。根据改良 Rankin 量表得分将患者分为 2 组，≤2 分为预后良好组，>2 分为预后不良组，比较 2 组各临床资料。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例数 (%) 表示，比较行 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较行 t 检验。采用 R 语言行 LASSO 回归分析及多因素 logistic 回归分析，建立 Nomograms 模型并进行验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的单因素分析

98 例患者中，共 10 例 (10.20%) 出现预后不良。预后不良组患者年龄为 (62.0 ± 11.0) 岁，预后良好组为 (54.3 ± 10.4) 岁，差异无统计学意义 ($t = 2.226, P = 0.028$)；患者高血压病史、糖尿病史、氯吡格雷抵抗、Fisher 分级、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、瘤体大小、瘤颈、多发及入院时 Hunt-Hess 分级差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后潜在影响因素

LASSO 回归模型的三折交叉验证最终筛选出 7 个潜在的影响因素，分别为年龄、高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、多发及入院时 Hunt-Hess 分级，见图 1、图 2。

表 1 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的单因素分析(例)

因素	预后不良组 (n = 10)	预后良好组 (n = 88)	χ^2 值	P 值
性别			0.445	0.505
男	6	43		
女	4	45		
高血压病史			5.303	0.021
无	3	59		
有	7	29		
糖尿病病史			4.569	0.033
无	6	76		
有	4	12		
吸烟史			0.011	0.916
无	7	63		
有	3	25		
氯吡格雷抵抗			7.594	0.006
无	4	70		
有	6	18		
Fisher 分级			5.238	0.022
<3 级	6	77		
3~4 级	4	11		
动脉瘤多次破裂			8.772	0.003
否	7	84		
是	3	4		
动脉瘤位置			5.786	0.016
前循环	7	82		
后循环	3	6		
瘤体大小			3.986	0.046
<5 mm	6	75		
≥5 mm	4	13		
瘤颈			4.574	0.032
非宽颈	3	57		
宽颈	7	31		
形态			0.657	0.720
囊状	7	71		
夹层	2	12		
不规则	1	5		
多发			4.569	0.033
否	6	76		
是	4	12		
开颅或介入术后失败			1.166	0.280
否	8	80		
是	2	8		
入院时 Hunt-Hess 分级			5.901	0.015
0~Ⅱ	2	53		
Ⅲ~Ⅳ	8	35		
弹簧圈填塞			0.137	0.711
无	9	82		
有	1	6		
术中动脉瘤多次破裂情况			3.731	0.053
无	8	84		
有	2	4		
术后是否给予腰大池引流			1.854	0.173
无	7	76		
有	3	12		
PED 数量			2.711	0.100
1 个	7	78		
>1 个	3	10		

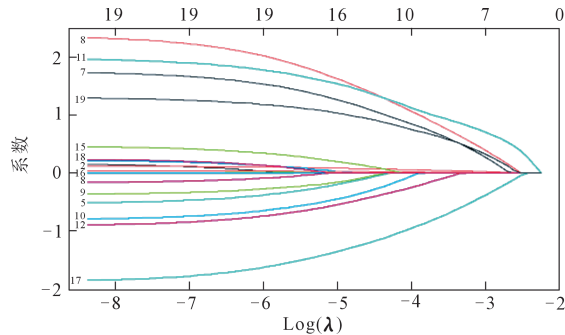


图 1 LASSO 回归的系数路径

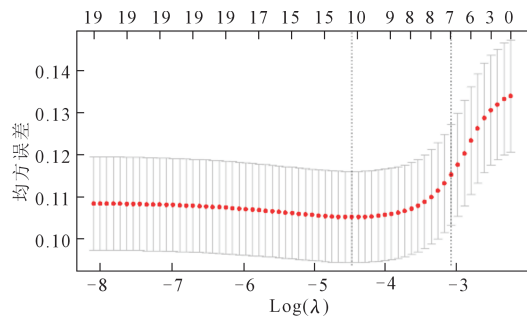


图 2 LASSO 回归交叉验证结果

2.3 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的多因素分析

以 LASSO 回归筛选的可能变量作为自变量, PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后情况为因变量, 多因素 logistic 回归分析显示, 高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、多发及入院时 Hunt-Hess 分级为 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的多因素分析						
影响因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
年龄	0.527	0.332	2.520	0.112	1.694	0.884 3.247
高血压病史	1.308	0.575	5.173	0.023	3.700	1.198 11.422
氯吡格雷抵抗	1.502	0.586	6.582	0.010	4.493	1.426 14.158
动脉瘤多次破裂	1.857	0.699	7.054	0.008	6.404	1.627 25.209
动脉瘤位置	2.051	0.889	5.323	0.021	7.776	1.362 44.409
多发	1.621	0.664	5.962	0.015	5.057	1.377 18.577
入院时 Hunt-Hess 分级	1.545	0.594	6.760	0.009	4.689	1.463 15.031
常量	-3.900	0.787	24.585	0.000	0.020	

各因素赋值, 年龄: 原值代入; 高血压病史、氯吡格雷抵抗: 无 = 0, 有 = 1; 动脉瘤多次破裂、多发: 否 = 0, 是 = 1; 动脉瘤位置: 前循环 = 0, 后循环 = 1; 入院时 Hunt-Hess 分级: 0~II = 0, III~IV = 1

2.4 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后预测模型的建立与验证

根据多因素分析结果, 以 R 软件建立 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后预测模型, 见图 3。ROC

曲线分析结果显示, Nomograms 模型预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的 AUC 为 0.849 (95% CI: 0.758~0.939), 见图 4。模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合, 提示模型预测准确度较高, 见图 5。

2.5 Nomograms 模型有效性

决策曲线分析结果显示, 当 Nomograms 模型预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良的概率阈值为 0.10~0.90 时, 患者的净受益率大于 0, 见图 6。

3 讨论

PED 技术不断成熟, 现已成为颅内动脉瘤血管内治疗的主要手段之一, 其预后不良的问题也逐渐引起国内外学者的关注^[6-7]。目前, 关于 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后影响因素的研究结果不尽相同。而明确预后影响因素, 建立相应的预测模型有助于选择合理手术, 调整围术期准备, 以降低不良预后的发生风险^[8-10]。

过去的多因素 logistic 分析多建立在单因素分析基础之上, 但部分因素可能存在多重共线性的问题。本研究以 LASSO 回归筛选变量, 可有效压缩回归系数而使筛选变量更具代表性, 减少多重共线性的出现^[11]。本研究结果显示, 高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂、动脉瘤位置、多发及入院时 Hunt-Hess 分级为 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后的独立性影响因素, 有高血压病史的患者预后不良风险更高, 与相关研究结果一致^[12]。这可能与有高血压病史的患者长期血压过高致心血管疾病风险增加, 并引起患者血流动力学改变而致颅内动脉分叉处血管壁剪切力上升, 血管壁损伤严重, 使动脉血管壁囊状扩张, 最终引起动脉瘤破裂有关^[13-14]。因此对于有高血压病史的患者应注意观察血压变化, 采取积极的措施使血压控制在合理范围以内。

临床上为降低 PED 术后围术期缺血性脑卒中的发生率, 常在术前及术后给予阿司匹林肠溶片与硫酸氢氯吡格雷双联抗血小板聚集治疗, 但在实践中发现部分患者因存在氯吡格雷抵抗而出现术后缺血性脑卒中。本研究中 24 例氯吡格雷抵抗患者中有 3 例因缺血事件而致不良预后, 印证了上述观点^[15]。氯吡格雷抵抗一定程度上受遗传因素的影响, 目前常通过检测 CYP2C19 基因多态性来预测氯吡格雷抵抗, 对于弱代谢的患者可考虑调整抗血

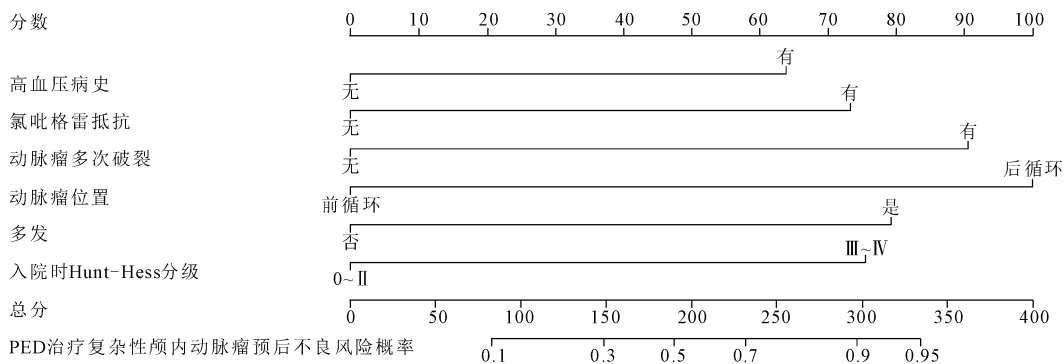


图 3 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后预测模型

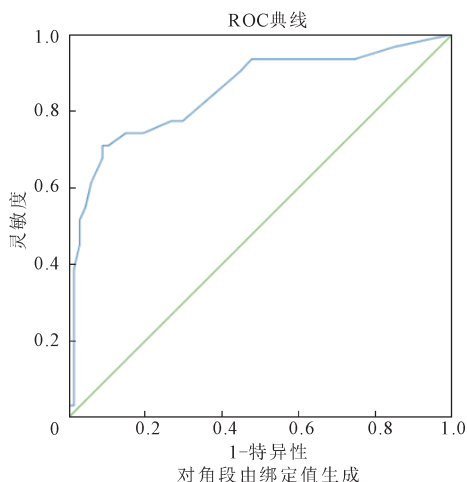


图 4 ROC 分析

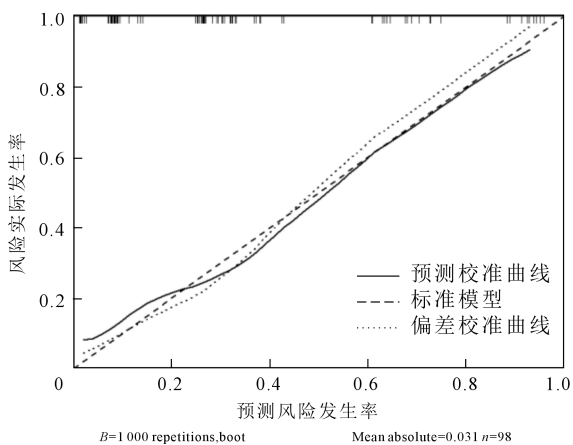


图 5 校准曲线

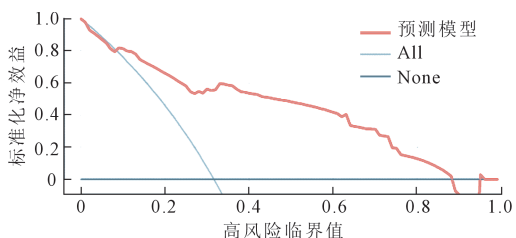


图 6 决策曲线

小板方案以降低因氯吡格雷抵抗而出现的不良预后^[16]。

动脉瘤多次破裂也是引起 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良的重要原因,动脉瘤多次破裂者病死率高达 40%~65%^[17],这可能与动脉瘤多次破裂患者的血管壁脆性增加、存在高血压、糖尿病等危险因素相关。动脉瘤位置及数量对于预后也有重要的影响,位于后循环的动脉瘤介入治疗难度较大,手术时间也更长,增加了血管内治疗材料表面涂层脱落的风险;另外位于后循环的复杂性颅内动脉瘤载瘤动脉多较迂曲,容易引起支架贴壁不良而影响预后^[18]。多发性动脉瘤则因瘤体较多手术难度较大或需多次手术而影响患者预后,因此对于有疑似颅内动脉瘤的患者应及早进行影像学检查,对于已确认为多发性颅内动脉瘤的患者术前应制定针对性方案以降低不良预后风险。Hunt-Hess 分级为临床常用颅内动脉瘤患者病情评估工具,随着分级的增加,患者出现脑积水、血管痉挛、动脉瘤再破裂等不良事件的风险也相应增加^[19]。

虽然多因素分析可明确患者的预后相关因素,但对患者进行个性化风险预测时计算复杂,需要使用者具有一定的统计学知识,临床推广难度较大。本研究在多因素分析基础上建立了 Nomograms 预测模型,该模型最大优势在于可视化、计算方便,可以根据模型数据对每例患者进行个性化预测,计算风险概率值,为个体化医疗方案的制订提供参考^[20]。经内部验证结果显示, Nomograms 预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良风险具有较高的准确度与区分度。需要注意的是,本研究受样本量的限制,未采取外部数据进行验证,取得的结果可能存在一定的偏倚,在后续的研究中将采取多中心外部数据验证的方式。

综上所述, PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不

良主要受高血压病史、氯吡格雷抵抗、动脉瘤多次破裂等因素的影响,本研究建立的 Nomograms 模型用于预测 PED 治疗复杂性颅内动脉瘤预后不良风险具有较高的准确度与区分度。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会神经介入专业委员会出血性脑血管病神经介入专业委员会(学组),中国医师协会神经外科医师分会神经介入专业委员会,中国医师协会介入医师分会神经介入专业委员会. 血流导向装置治疗颅内动脉瘤的中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志,2020,36:433-445.
- [2] 刘 艳,秦 伟,张 铃,等. 支气管动脉瘤血管内介入治疗 1 例并文献复习[J]. 介入放射学杂志,2023,32:941-943.
- [3] 刘 鹏,尤 为,刘 恋,等. Pipeline 血流导向装置治疗复发颅内动脉瘤的临床效果分析[J]. 中华神经外科杂志,2021,37:217-222.
- [4] Chancellor B, Raz E, Shapiro M, et al. Flow diversion for intracranial aneurysm treatment: trials involving flow diverters and long-term outcomes[J]. Neurosurgery,2020,86:36-45.
- [5] Ito Y, Cho I, Sakai Y, et al. CFD study on the efficacy of flow diverter stent placement for cerebral aneurysms[J]. J Appl Fluid Mech,2021,14:1547-1558.
- [6] Fu Y, Fan F, Li J, et al. Willis covered stent in the treatment of a recurrent blood blister-like aneurysm after Pipeline implementation; a case report[J]. J Interv Med, 2023, 6: 96-98.
- [7] Saqr KM, Rashad S, Tupin S, et al. What does computational fluid dynamics tell us about intracranial aneurysms? A meta-analysis and critical review[J]. J Cerebr Blood F Met,2020, 40 1021-1039.
- [8] Gao R, Tian X, Li Q, et al. Artificial blood vessel frameworks from 3d printing-based super-assembly as in vitro models for early diagnosis of intracranial aneurysms[J]. Chem Mater, 2020,32:3188-3198.
- [9] Baheri IS, Wesolowski M, Revell W, et al. Virtual reality visualization of CFD simulated blood flow in cerebral aneurysms treated with flow diverter stents[J]. Appl Sci, 2021,11:8082-8085.
- [10] Berod A, Chnafa C, Mendez S, et al. A heterogeneous model of endovascular devices for the treatment of intracranial aneurysms[J]. Int J Numer Meth Bio,2022,38:3552-3556.
- [11] Sanches AF, Shit S, Ozpeynirci Y, et al. CFD to quantify idealized intra-aneurysmal blood flow in response to regular and flow diverter stent treatment [J]. Fluids, 2022, 7: 254-258.
- [12] Vivas A, Mikhal J, Ong G M, et al. Aneurysm-on-a-chip: setting flow parameters for microfluidic endothelial cultures based on computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms[J]. Brain Sci,2022,12:603-608.
- [13] Mandrycky CJ, Abel AN, Levy S, et al. Endothelial responses to curvature-induced flow patterns in engineered cerebral aneurysms[J]. J Bio Eng,2023,145:11001.
- [14] Gyürki D, Csippa B, Paal G, et al. Impact of design and deployment technique on the hydrodynamic resistance of flow diverters[J]. Clin Neuroradiol,2022,32 107-115.
- [15] MacDonald DE, Najafi M, Temor L, et al. Spectral bandedness in high-fidelity computational fluid dynamics predicts rupture status in intracranial aneurysms [J]. J Bio Eng, 2022, 144:61004.
- [16] Moriwaki T, Tajikawa T, Nakayama Y. In vitro hydrodynamical study on aneurysmal morphology for treating intracranial aneurysms using particle imaging velocimetry[J]. J Biorheol,2020,34:47-54.
- [17] Reorowicz P, Tyfa Z, Obidowski D, et al. Blood flow through the fusiform aneurysm treated with the flow diverter stent-numerical investigations[J]. Biocybern Biomed Eng,2022,42: 375-390.
- [18] Gomes LC, Mergulhao FJM. A selection of platforms to evaluate surface adhesion and biofilm formation in controlled hydrodynamic conditions[J]. Microorganisms,2021,9:1993.
- [19] Pravdivtseva MS, Gaidzik F, Berg P, et al. Influence of spatial resolution and compressed SENSE acceleration factor on flow quantification with 4D flow MRI at 3 tesla[J]. Tomography, 2022,8:457-478.
- [20] Totorean AF, Totorean IC, Bernad SI, et al. Patient-specific image-based computational fluid dynamics analysis of abdominal aorta and branches[J]. J Pers Med,2022,12:1502-1507.

(收稿日期:2023-08-27)

(本文编辑:新 宇)