颅内未破裂动脉瘤的破裂风险和治疗策略*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 赵建玲 朱遂强 王芙蓉*,武汉 430030

关键词 颅内动脉瘤; 未破裂; 破裂风险; 炎症; 高分辨核磁共振; 治疗
中图分类号 R743 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20190302

非创伤性蛛网膜下腔出血的患者中 80% 是由其颅内动脉瘤破裂引起的[1],蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)是脑卒中疾病中最为凶险的一种,死亡率最高可达 50%[2]。防治颅内未破裂动脉瘤面临两难选择。目前所知的未破裂动脉瘤破裂危险因素包括患者自身特点和动脉瘤特点两方面,患者特征危险因素包括高龄、女性、日本血统或芬兰血统、吸烟史、既往 SAH 史、高血压史等,动脉瘤特征包括大动脉瘤、动脉瘤增大、位于后循环位置、有子囊等,而不同研究可能有不同的结论[3~7]。随着影像学技术的发展,越来越多地未破裂动脉瘤被发现,早期发现和治疗动脉瘤可以防治动脉瘤破裂,解决由于动脉瘤破裂引起的致死、致残等问题。然而动脉瘤外科手术治疗和血管内治疗均存在不同程度的风险和并发症;需谨慎权衡动脉瘤破裂后果和治疗相关风险,高分辨磁共振成像技术为动脉瘤研究注入新活力,然而现阶段是否建议积极治疗仍不明确。

颅内未破裂动脉瘤的潜在风险

颅内动脉瘤是颅内动脉由于先天发育异常或后天损伤等因素导致局部的血管壁损害,在血流动力学负荷和其他因素作用下,逐渐扩张形成的异常膨出。最常见的颅内动脉瘤是囊状动脉瘤,其余还有夹层动脉瘤[8]、感染相关动脉瘤等,以及其他血管疾病并发的动脉瘤如烟雾病患者的动脉瘤[9]等。动脉瘤最小的直径可 <3 mm,最大直径可 >25 mm。颅内未破裂动脉瘤(unruptured intracranial aneurysm,UIA)的常见位置包括:颈内动脉、眼动脉、前交通动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、后交通动脉、椎基底动脉、大脑后动脉、基底动脉尖端等,破裂与未破裂动脉瘤的分布不尽相同[10~12]。

国外报道大约 3% 的人群具有颅内未破裂动脉瘤[13],而中国的一项横断面研究表明,7% 的成人存在颅内未破裂动脉瘤[14]。颅内未破裂动脉瘤在女性较男性常见,一位患者可能同时存在多个颅内动脉瘤。

颅内未破裂动脉瘤有长大或破裂的风险,病变血管可自发破裂或因血压突然增高等诱因而导致血管破裂,从而引起 SAH、脑出血等神经科常见病、危重病。动脉瘤破裂的诱因包括用力排便、使用咖啡因、愤怒、惊吓、性交、剧烈运动等[15]。患者可以出现严重的头痛、呕吐、肢体瘫痪、意识障碍等症状,甚至危及生命。

颅内动脉瘤破裂是引起非创伤性 SAH 的最常见原因。SAH 占所有脑卒中的 5% ~10%[1],死亡率高,发病后 1 年,1/3 存活患者生活质量差,超过 91% 的患者未能完全恢复工作[16]。而 SAH 患者的年龄一般较其他卒中类型患者的年龄小,造成严重的疾病负担。

动脉瘤的形成及影像学检测方法

动脉瘤是由动脉管壁先天性肌层缺陷或后天获得性内弹力层变性或两者共同作用所致的血管壁病理性扩大所致。动脉管壁的炎症可以减小管壁张力从而引起动脉瘤形成,任何引起管壁炎症的因素都可能是动脉瘤形成的危险因素[17]。动物实验证明肠道微生物的减少显著减少了动脉瘤的发生率,即使在动脉瘤诱导前停止抗生素治疗也能减少动脉瘤的形成,不同肠道细菌可能具有有益或者有害的作用,肠道微生物群反应了整体环境因素的影响,肠道微生物通过调节局部炎症而影响颅内动脉瘤的形成[18]。颅内动脉瘤可能与遗传相关,但具体机制尚不清楚。在颅内动脉瘤破裂患者的一级亲属中,动脉瘤性 SAH 的风险增加了大约 4 倍[19]。有一些常染色体遗传病,如多囊肾病[13]、肌纤维发育不良[20]等与颅内未破裂动脉瘤相关,增加颅内动脉瘤的发

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81671064,81371222);2018 自主创新基金-学科交叉专项(No:540-5003540062);2019 年自主创新基金(No:5003540083);国家科技基础资源调查专项(No:2018FY100900)
*通信作者:王芙蓉,E-mail:wangfurong.china@163.com

病风险。国外有研究发现了遗传多态性与 UIA 的联系,但在其他人群中并没有相同的发现[21],由此推测任何影响颅内动脉管壁结构改变、血压波动或血管壁与血压相互作用的基因多态性都可能与 UIA 形成过程有关。同样地,家族性 UIA 或 SAH 也可能与家族性聚集的危险因素有关。

颅内未破裂动脉瘤患者可以无症状,或存在特定的症状,包括头痛、颅神经功能障碍、癫痫、动脉瘤压迫效应等,随着影像学技术的发展及磁共振血管成像(MRA)、CT 血管造影(CTA)、数字减影血管造影(DSA)等技术的广泛应用,越来越多的颅内未破裂动脉瘤被检出。Nefize Turan 等[22]总结评价颅内未破裂动脉瘤的影像学方法,CTA 诊断 UIA,特别是直径 >3 mm 的 UIA 的准确率约 90%;MRA 的准确率略低于 90%,在发现 <3 mm 的动脉瘤时也具有很低的敏感性;但 MRA 的新研究方向包括高分辨率核磁共振成像技术的应用,可能具有更深远的意义;DSA 仍然是所有检查中的参考标准,但也存在动脉瘤的漏诊;分子成像是近年来发展起来的一种新的成像方法,它可以提供动脉瘤壁的组织学形态信息,目前还在试验阶段。

颅内未破裂动脉瘤的破裂风险

大约 3% 的人群具有未破裂动脉瘤[23],而动脉瘤性蛛网膜下腔出血的预估发病率为每 10 万人中 6.67 人[24];这表明在所有未破裂动脉瘤中多数动脉瘤没有破裂。一项系统回顾[25]总结了≤3 mm、≤5 mm、≤7 mm 的 UIA 的研究,年破裂率分别为 0%、0.5% 和 <1%。明确哪些动脉瘤会破裂,是解决未破裂动脉瘤治疗决策问题的关键。

已存在的未破裂动脉瘤有长大和破裂的风险。动脉瘤的生长是动脉瘤破裂的潜在危险因素[23]。动脉瘤长大是随机的、不连续的,部分动脉瘤长期稳定,同一动脉瘤可长期稳定而又突然长大或破裂。动脉瘤长大的过程,除了肉眼可见的变化,还存在血管壁成分的微观水平的改变。这可以用先天和后天因素共同作用于动脉瘤的形成发展来解释。

血管壁磁共振成像研究表明,颅内动脉瘤壁均匀强化 >1.1 mm 可用于鉴别不稳定动脉瘤[26],即随时间变化产生症状或生长的动脉瘤。动脉瘤壁炎症反应是动脉瘤生长和破裂的重要环节。同时存在血管壁的损伤和修复过程,当修复作用难以抵挡破坏作用时会发生动脉瘤破裂。有研究表明抗炎药物阿司匹林可以降低未破裂动脉瘤的破裂风险[27]。

预测颅内动脉瘤破裂的风险具有很大的挑战性。目前所知的未破裂动脉瘤破裂危险因素包括患者自身特点和动脉瘤特点两方面,而不同研究可能有不同的结论。许多纵向和横断面研究试图确定破裂风险的预测因素,其中大小是最广泛接受的标准。有研究发现,根据形态和血液动力学特征,大、小动脉瘤的最佳分界是 5 mm[28]。小动脉瘤生长和破裂率低,极小的 UIA 几乎没有破裂的危险[25]。动脉瘤大小、部位、子囊、蛛网膜下腔出血史是动脉瘤破裂的独立预测指标[4]。有研究表明纵横比≥1.3 和不规则形状,独立于患者特征,独立于动脉瘤大小和位置,与动脉瘤破裂相关[10]。Kawaguchi 等[29]学者比较了破裂和未破裂颅内动脉瘤的相同点和不同点。发现壁面剪应力(WSS)的降低程度在破裂动脉瘤比在未破裂动脉瘤显著。其他研究[30]也证实了低 WSS 和高剪应震荡指数(OSI)是导致动脉瘤破裂的重要因素。Wermer 等[5]2007 年发表在 STROKE 上的一项 META 分析更新,囊括了 4 705 位患者,6 556 个未破裂动脉瘤,随访 26 122 个患者年。在单因素分析中,显著的破裂风险因素为年龄 >60 岁、女性、日本或芬兰血统、直径 >5 mm、后循环动脉瘤以及症状性动脉瘤。动脉瘤破裂也可能与遗传有关,有研究分析显示,与散发性 UIA 相比,家族性颅内动脉瘤破裂的风险增加了 3 倍[31]。

Greving 等[6]建立的 PHASE 评分系统旨在建立未破裂动脉瘤患者的动脉瘤破裂预测模型,为临床医生提供了基于患者特征和动脉瘤特征从而较为方便地预测 5 年破裂风险的风险预测图表。模型建立所纳入的研究人群中,平均 1 年破裂风险为 1.4%,5 年破裂风险为 3.4%。纳入预测模型的预测因素为年龄、高血压、SAH 史、动脉瘤大小、动脉瘤位置、地理区域。在北美和除芬兰之外的欧洲国家的研究人群中,预估 5 年破裂风险率范围从 <70 岁、无血管危险因素、颈内动脉动脉瘤 <7 mm 的患者的 0.25% 到≥70 岁、有高血压、有 SAH 史、后循环动脉瘤 >20 mm 的患者的 15%。日本学者认为建立特定国家的预测模型是提高预测模型有效性的更加保守的方法,并建立了未破裂动脉瘤患者 3 年破裂风险预测模型[7]。选入评分系统的预测因子包括患者年龄、性别、高血压、动脉瘤大小、动脉瘤位置、是否存在子囊。用外部数据验证表明有较好的识别和校准特性。

将动脉瘤的生物学、几何学和血液动力学数据与流行病学和遗传信息相结合,是未来预测 UIA 破

裂风险的发展方向[32]。这些预测模型的不足之处在于,建立模型的数据有异质性,不能将所有已知风险因素纳入。因此需要更多高质量研究来明确危险因素,从而建立更为全面可靠的模型。北京天坛医院神经外科研究所正在计划利用大量中国人群的数据,建立一个预测 UIA 破裂风险的多维模型,着重于血液动力学因素、高分辨率磁共振成像(HRMRI)、遗传因素和生物标志物等方面[33]。

颅内未破裂动脉瘤的治疗风险及治疗策略

颅内未破裂动脉的治疗包括外科手术治疗、血管内介入治疗、保守治疗等。了解各种治疗方案的风险和影响风险的因素有助于患者更好地知晓病情及做出较为合理的治疗决策。

Kotowski 等[34]2012 年发表的 META 分析显示外科夹闭手术的死亡率为 1.7%,整体不良后果(包括死亡)发生率为 6.7%,手术相关风险因素包括动脉瘤位置、动脉瘤大小。后循环动脉瘤患者的整体不良后果相对危险度为 4.1,大动脉瘤患者相对危险度为 3.5。颈部形态不规则是夹闭颅内动脉瘤后发生脑梗死的独立的危险因素[35]。

血管内治疗包括:①血管栓塞剂;②辅助技术,如球囊或支架辅助线圈放置;③较新的设备,如血流导向装置等。Naggara 等[36]发表的 META 分析显示,血管内治疗可能由于手术本身存在困难或手术并发症导致患者死亡或致残等不良后果,不良后果发生率可达 4.7%。年龄、性别、位置、基底颈宽对手术相关风险无显著性影响,使用液体栓塞剂风险显著更高,风险还与患者手术的年份、血流导向装置等有关。但随着医学技术的不断发展,总体手术风险有逐渐下降的趋势。而一项最新研究[37]显示,分流器治疗 UIA 的围手术期死亡率(0.8%)和主要并发症(1.8%)的风险较低,大动脉瘤发生主要并发症的风险明显较高(4.4%),而小动脉瘤(<10 mm)的则非常低(0.9%)。

为探讨 UIA 血管内治疗(EVT)和神经外科治疗(NST)的并发症和病死率及相关危险因素,Algra 等[38]发表的 Meta 分析显示:EVT 合并临床并发症风险为 4.96%,病死率为 0.30%;与 EVT 并发症相关的因素有女性性别、糖尿病、高脂血症、心脏共病、宽动脉瘤颈、后循环动脉瘤、支架辅助弹簧圈栓塞术和支架置入术。NST 合并并发症风险为 8.34%,病死率为 0.10%。与 NST 并发症相关的因素是年龄、女性、凝血病、抗凝药物使用、吸烟、高血压、糖尿病、充血性心力衰竭、后动脉瘤位置和动脉瘤钙化。

对 UIA 的了解和认识越深入,越会发现做出合理的治疗决策十分困难。影响治疗选择的因素包括患者的预期寿命、破裂预估风险、预防治疗的风险、患者心理压力等。做决策还需综合考虑患者共病、动脉瘤压迫影响等因素,权衡患者症状严重程度与风险,为患者谋求最高的生活质量。如果保守治疗风险与手术治疗风险相当,治疗选择的问题就在于选择接受长期潜在风险抑或接受较短期的手术风险。为解决 UIA 治疗决策问题,国际多学科专家联合开发了颅内未破裂动脉瘤治疗评分(unruptured intracranial aneurysm treatment score, UIATS)[39]。UIATS 包括年龄、风险因素、临床症状、预期寿命、共患病、动脉瘤最大直径、形态、位置、治疗风险等共 14 类评分项。临床医生可据此评分了解大多数专家是如何治疗 UIA 的。

对于不适合预防性闭塞的动脉瘤,应探索新的治疗途径,阿司匹林的治疗作用有待验证[27]。由于炎症贯穿在动脉瘤生长和破裂过程,任何引起血管炎症的因素均应避免,如吸烟、高血压等。对于保守治疗的患者,需要疏导患者因疾病产生的焦虑心理,为患者制定合理的复查方案,小动脉瘤影像学随访的有效性尚存争议[40]。随着时间的推移,UIA 生长和破裂率并不是恒定的,应据复查结果及患者特征及时更改治疗建议。即使小动脉瘤患者存在破裂风险,风险也是极低的,治疗 UIA 所带来的破裂风险和卒中风险比不治疗更高;文献报道的治疗风险发生率不容忽视。因此识别不稳定动脉瘤至关重要。尽管很多破裂动脉瘤也很小,小 UIA 随访却表明大多数小 UIA 是稳定的,可能破裂小动脉瘤只是因为属于不稳定的动脉瘤。动脉瘤不稳定的独立因素是管壁强化[41],高分辨率血管壁磁共振成像技术可以辅助鉴别稳定和不稳定动脉瘤,选出需要手术的动脉瘤。

高分辨率血管壁磁共振成像技术也可为接受治疗的患者优化治疗方案,如有合并均匀壁强化者,可选择直接夹闭,因为即使在巨大的 UIA 中,稀疏的动脉粥样硬化也不会影响闭合,而对于有局部壁强化的 UIA,可能存在明显的动脉粥样硬化斑块,夹闭可能太危险或不适用,应考虑旁路手术或血管内治疗,如果进行夹闭手术,应密切监测并增加术后抗凝治疗,以防斑块破裂导致缺血事件[42]。另外,对于颈部不规则的动脉瘤,为防治夹闭颅内动脉瘤有关的脑梗死,加强术中监测可能具有更多的价值[35]。

家族性动脉瘤由于破裂风险相对较高，建议更积极的治疗。

参 考 文 献

1 Michael T. Lawton MDAG. Subarachnoid hemorrhage[J]. N Engl J Med,2017,3(377):257-266.
2 Pawlowska E, Szczepanska J, Wisniewski K, et al. NF-κB-Mediated inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Does Autophagy Play a Role? [J]. Int J Molecul Sci,2018,19(4):1245.
3 Mocco J, Brown JRD, Torner JC, et al. Aneurysm morphology and prediction of rupture: an international study of unruptured intracranial aneurysms analysis[J]. Neurosurgery,2018,82(4):491-496.
4 Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, et al. Risk analysis of unruptured intracranial aneurysms[J]. Stroke,2016,47(2):365-371.
5 Wermer M J H, van der Schaaf I C, Algra A, et al. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics[J]. Stroke,2007,38(4):1404-1410.
6 Greving JPD, Wermer MJHM, Brown RDP, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies[J]. Lancet Neurol,2014,13(1):59-66.
7 Tominari S, Morita A, Ishibashi T, et al. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients [J]. Ann Neurol,2015,77(6):1050-1059.
8 Sonmez O, Brinjikji W, Murad M H, et al. Deconstructive and reconstructive techniques in treatment of vertebrobasilar dissecting aneurysms: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Neuroradiol, 2015,36(7):1293-1298.
9 Ni W, Jiang H, Xu B, et al. Treatment of aneurysms in patients with moyamoya disease: a 10-year single-center experience[J]. J Neurosurg,2018,128(6):1813-1822.
10 Backes D, Vergouwen MDI, Velthuis BK, et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms[J]. Stroke,2014,45(5):1299-1303.
11 Brown RJ, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening [J]. Lancet Neurol,2014,13(4):393-404.
12 Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture [J]. J Neurosurg,2008,108(5):1052-1060.
13 Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol,2011,10(7):626-636.
14 Ming-Hua Li MP, Shi-Wen Chen MP, Yong-Dong Li MP, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years[J]. Ann Intern Med,2013,159(8):514-521.
15 Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management [J]. Nat Rev Neurol, 2016,12(12):699-713.
16 Taufique Z, May T, Meyers E, et al. Predictors of poor quality of life 1 year after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery,2016,78(2): 256-264.
17 Sawyer DM, Pace LA, Pascale CL, et al. Lymphocytes influence intracranial aneurysm formation and rupture: role of extracellular matrix remodeling and phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells[J]. J Neuroinfla,2016,13(1).
18 Shikata F, Shimada K, Sato H, et al. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm[J]. Hypertension, 2019,73(2):491-496.
19 Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, et al. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study[J]. J Neurosurg,1995,83(3):426-429.
20 Lather HD, Gornik HL, Olin JW, et al. Prevalence of intracranial aneurysm in women with fibromuscular dysplasia: a report from the US registry for fibromuscular dysplasia. [J]. JAMA neurology,2017,74 (9):1081-1087.
21 Zhou S, Dion PA, Rouleau GA. Genetics of intracranial aneurysms [J]. Stroke,2018,49(3):780-787.
22 Turan N, Heider RA, Roy AK, et al. Current perspectives in imaging modalities for the assessment of unruptured intracranial aneurysms: a comparative analysis and review[J]. World Neurosurgery,2018,113: 280-292.
23 Backes D, Rinkel GJE, Laban KG, et al. Patient- and aneurysm-specific risk factors for intracranial aneurysm growth[J]. Stroke,2016, 47(4):951-957.
24 Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, et al. Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms[J]. World Neurosurg,2018,115:430-447.
25 Ajay Malhotra MM, Xiao Wu B, Howard P. Forman MM. Growth and rupture risk of small unruptured intracranial aneurysms[J]. Ann Intern Med,2017.
26 Myriam Edjlali MPAG. Circumferential thick enhancement at vessel wall MRI has high specificity for intracranial aneurysm instability [J]. radiology,2018,00(00):1-6.
27 David M. Hasan M, Kelly B, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture[J]. stroke,2011 (42):3156-3162.
28 Varble N, Tutino VM, Yu J, et al. Shared and distinct rupture discriminants of small and large intracranial aneurysms [J]. Stroke, 2018,49(4):856-864.
29 Kawaguchi T, Nishimura S, Kanamori M, et al. Distinctive flow pattern of wall shear stress and oscillatory shear index: similarity and dissimilarity in ruptured and unruptured cerebral aneurysm blebs [J]. J neurosurg,2012,117(4):774.
30 Jianping Xiang SKNM. Hemodynamic ? morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture[J]. Stroke,2011,1(42):144-152.
31 Mensing LA, Greving JP, Verhoeff TA, et al. Comparison of rupture risk of intracranial aneurysms between familial and sporadic patients [J]. Stroke,2019,50(6):1380-1383.
32 Bacigaluppi S, Piccinelli M, Antiga L, et al. Factors affecting formation and rupture of intracranial saccular aneurysms[J]. Neurosurg Rev,2014,37(1):1-14.
33 Chen J, Liu J, Zhang Y, et al. China Intracranial Aneurysm Project (CIAP): protocol for a registry study on a multidimensional prediction model for rupture risk of unruptured intracranial aneurysms[J]. J Translat Med,2018,16(1).
34 Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, et al. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011[J]. J Neurol Neurosurg Psych,2012,84(1):42-48.
35 Goertz L, Hamisch C, Kabbasch C, et al. Impact of aneurysm shape and neck configuration on cerebral infarction during microsurgical clipping of intracranial aneurysms[J]. J Neurosur,2019:1-9.
36 Olivier N, Naggara MP, Lecler A, et al. Endovascular treatment of intracranial inruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses1[J]. Radiology,2012.
37 Bhatia KD, Kortman H, Orru E, et al. Periprocedural complications of second-generation flow diverter treatment using Pipeline Flex for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis[J]. J NeuroInter Surg,2019:2019-14937.
38 Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, et al. Procedural clinical complications, case-fatality risks, and risk factors in endovascular and neurosurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms[J]. JAMA Neurology,2019,76(3):282.
39 Etminan N, Brown RD, Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score[J]. Neurology,2015,85(10):881-889.
40 Rinkel GJE. Management of patients with unruptured intracranial aneurysms[J]. Cur Opin Neurol,2019,32(1):49-53.
41 Edjlali M, Gentric J, Régent-Rodriguez C, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? [J]. Stroke, 2014, 45 (12): 3704-3706.
42 Quan K, Song J, Yang Z, et al. Validation of wall enhancement as a new imaging biomarker of unruptured cerebral aneurysm[J]. Stroke, 2019,50(6):1570-1573.

(2019-05-25 收稿)