

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.006

❖ 临床研究 ❖

显微外科夹闭与血管内介入栓塞治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效比较

周长清¹, 刘浩², 张德明³, 石超¹, 刁正文³, 刘俊⁴

(1. 雅安市中医医院外科, 四川 雅安 625000; 2. 四川大学华西医院神经外科, 四川 成都 610041; 3. 雅安市人民医院神经外科; 4. 雅安市天全县人民医院外科, 四川 雅安 625000)

【摘要】目的: 探讨显微外科夹闭与血管内介入栓塞(TACE)治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血(ASAH)的疗效及其对血清血管相关因子的影响。**方法:** 将 149 例 ASAH 患者按治疗方式不同分为观察组($n=78$)及对照组($n=71$); 对照组行显微外科夹闭治疗, 观察组行 TACE 治疗。比较两种不同治疗方式疗效及对血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及血清中可溶性细胞间黏附因子-1(sICM-1)、可溶性血管细胞黏附因子-1(sVCAM-1)、血清类胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平的影响。**结果:** 观察组的疗效高于对照组(70.51% vs. 50.70%, $P<0.05$)。治疗后, 观察组 HMGB1、MMP-9、ET-1、VEGF、sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 均低于对照组($P<0.05$); 观察组脑血管痉挛及颅内感染并发症发生率均低于对照组($P<0.05$)。**结论:** TACE 在 ASAH 中治疗效果优于显微镜外科夹闭, 能有效降低对 HMGB1、MMP-9、ET-1、VEGF、sICM-1、sVCAM-1、IGF-1 等血清相关因子的影响。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 血管内介入栓塞; 显微外科夹闭; 疗效; 血清血管内皮因子; 炎症因子; 血清高迁移率族蛋白 1

【中图分类号】 R651.1; R743.35 **【文献标志码】** A

Therapeutic effects of microsurgical clipping and endovascular interventional embolization on aneurysmal subarachnoid hemorrhage

ZHOU Chang-qing¹, LIU Hao², ZHANG De-ming³, SHI Chao¹, DIAO Zheng-wen³, LIU Jun⁴

(1. Department of Surgery, Ya'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ya'an 625000; 2. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 3. Department of Neurosurgery, Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000; 4. Department of Surgery, Tianquan County People's Hospital, Ya'an 625000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the therapeutic effects of microsurgical clipping and endovascular interventional embolization (TACE) in the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (ASAH), and the influence on serum factors. **Methods:** 149 patients with ASAH were selected as research subjects, and divided into observation group ($n=78$) and control group ($n=71$) according to different treatment methods. Patients in the control group were treated with microsurgical clipping, and those in the observation group were treated with TACE. Therapeutic effects, levels of serum high mobility group box 1 (HMGB1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), endothelin-1 (ET-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were compared between the two groups. **Results:** The curative effect of the observation group was higher than that of the control group (70.51% vs. 50.70%, $P<0.05$). After treatment, HMGB1, MMP-9, serum ET-1, VEGF, sVCAM-1, IGF-1 and sICM-1 were significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The incidences of complications like cerebral vasospasm and intracranial infection were significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** TACE is more effective than microsurgical clipping in the treatment of ASAH, and can effectively reduce the effects on serum related factors such as HMGB1, MMP-9, ET-1, VEGF, sICM-1, sVCAM-1 and IGF-1.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Endovascular interventional embolization; Microsurgical clipping; Therapeutic effect; Serum vascular endothelial factor; Inflammatory factor; HMGB1

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是因多种病因导致大脑底部或脑表面血管破

裂,血液直接流入蛛网膜下腔导致急性出血性脑血管疾病^[1]。经外伤引起的 SAH 称之为外伤性 SAH (traumatic subarachnoid hemorrhage, TSAH),而无外伤,因脑血管病变导致的 SAH 则为自发性下腔出血^[2]。动脉瘤性 SAH (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, ASAH) 为自发性 SAH 常见病因,致残率及病死率均较高,因此寻找合理有效的治疗方式对患者进行治疗是改善预后的关键^[3-4]。显微外科夹闭、血管内介入栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 为常见两种治疗方式,疗效均较佳,但对两种方式在 ASAH 中治疗价值尚存在争议。ASAH 后脑血管痉挛会加重患者临床症状,损伤认知功能,当前对其发生机制尚不明确,但普遍认为血管收缩、舒张因子失衡及炎症因子水平是其重要影响因素。本研究拟比较显微外科夹闭与 TACE 治疗 ASAH 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月至 2020 年 9 月在雅安市中医医院进行治疗的 149 例 ASAH 患者为研究对象,采用信封法随机分为观察组 ($n = 78$) 及对照组 ($n = 71$)。纳入标准:(1)符合 ASAH 相关诊断标准^[5]且经多层螺旋 CT 及数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 确诊;(2)具有手术指征者;(3)知情并自愿参与本研究。排除标准:(1)高血压、脑动脉压、脑底异常血管网肿瘤转移引起的 ASAH;(2)入院 1 d 转院或死亡者;(3)免疫功能及凝血功能异常者。观察组中,男性 40 例,女性 38 例;年龄 25 ~ 64 岁,平均 (44.59 ± 4.21) 岁;动脉瘤大小 (10.64 ± 1.26) mm。对照组中,男性 36 例,女性 35 例;年龄 24 ~ 65 岁,平均 (44.57 ± 4.19) 岁;动脉瘤大小 (10.61 ± 1.33) mm。两组一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 观察组 TACE,全麻,气管插管,肝素化,依据 DSA 情况选择最佳角度测量对动脉瘤直径进行测量,并在 DSA 引导下轻柔地将微导管放置于动脉瘤中,避免导管将瘤体刺破,并再次推入造影剂,置入弹簧圈。术后给予降低颅内压、扩容、抗血管痉挛的对症治疗,引流。

1.2.2 对照组 采用显微外科夹闭治疗,全麻,依据患者病情选择手术入路,分离并去除入路处骨瓣及皮瓣,打开硬膜,分离瘤颈部后夹闭动脉瘤,并在术野内给予 90 ~ 120 mg 罂粟碱对大血管进行浸泡,清除脑池内积血,在术后持续给予脑室外引流。

1.3 观察指标

(1)治疗后 1 个月临床疗效。恢复良好:症状及体征均较轻,日常生活不受影响;中等残疾:患者治疗后丧失部分工作及生活能力,但依旧可自主活动,存在共济失调及神经麻痹残疾;重度残疾:患者治疗后有意识,但无自主生活能力,有感觉及语言障碍;植物生存:患者治疗后仅有呼吸、眨眼等局部动作,无意识反应;预后良好为恢复良好、中等残疾例数之和占总例数比率。(2)相关因子:抽取患者治疗前及治疗后 1 个月空腹静脉血,离心后取上层清液待检,采用酶联免疫吸附测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测血清高迁移率族蛋白 1 (high mobility group protein box-1, HMGB1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、内皮素-1 (endothelin 1, ET-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血清中可溶性细胞间黏附因子-1 (soluble cell adhesion molecules 1, sICM-1)、可溶性血管细胞黏附因子-1 (soluble vascular cell adhesion molecule 1, sVCAM-1)、血清类胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平变化情况。(3)记录两组治疗后并发症发生率,包括脑积水、再出血、脑血管痉挛、颅内感染等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组预后良好的比例高于对照组,差异有统计学意义 (70.51% vs. 50.70%, $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	恢复良好	中等残疾	重度残疾	植物生存	预后良好
观察组 ($n = 78$)	30 (38.46)	25 (32.05)	20 (25.64)	3 (3.85)	55 (70.51)
对照组 ($n = 71$)	20 (28.17)	16 (22.54)	30 (42.25)	5 (7.04)	36 (50.70)
χ^2 值					6.135
P 值					0.013

2.2 两组 HMGB1 及 MMP-9 水平比较

治疗前,两组 HMGB1、MMP-9 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 HMGB1 水平低于治疗前 ($P < 0.05$),而 MMP-9 水平高于治疗前 ($P < 0.05$);且观察组 HMGB1、MMP-9 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 HMGB1 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)		MMP-9 (ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=78$)	103.56 \pm 10.21	71.26 \pm 5.14 *	371.25 \pm 30.16	415.15 \pm 30.26 *
对照组 ($n=71$)	103.25 \pm 10.33	89.64 \pm 5.17 *	374.15 \pm 30.22	463.21 \pm 40.31 *
t 值	0.184	21.740	0.586	8.276
P 值	0.854	<0.001	0.559	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组血清血管内皮因子水平比较

治疗前, 两组 ET-1、VEGF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 ET-1、VEGF 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组 ET-1、VEGF 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 水平比较

治疗前, 两组 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 水平比

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 水平低于治疗前 ($P < 0.05$); 且观察组 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 血清血管内皮因子水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	ET-1		VEGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=78$)	140.26 \pm 13.25	71.26 \pm 5.41 *	221.26 \pm 20.33	115.32 \pm 12.04 *
对照组 ($n=71$)	141.33 \pm 12.41	86.54 \pm 5.17 *	223.25 \pm 21.04	151.26 \pm 12.31 *
t 值	0.507	17.586	0.587	18.005
P 值	0.613	<0.001	0.558	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 4 两组治疗前后 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sVCAM-1		IGF-1		sICM-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=78$)	69.54 \pm 6.21	48.56 \pm 4.33 *	29.23 \pm 2.11	15.41 \pm 1.26 *	854.36 \pm 50.17	403.15 \pm 40.26 *
对照组 ($n=71$)	69.36 \pm 5.28	54.26 \pm 5.17 *	29.16 \pm 2.07	24.51 \pm 2.08 *	856.24 \pm 51.23	613.25 \pm 40.17 *
t 值	0.190	7.318	0.204	32.624	0.226	31.849
P 值	0.850	<0.001	0.839	<0.001	0.821	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组并发症发生率比较

观察组脑血管痉挛及颅内感染并发症发生率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组并发症发生率比较 [n (%)]

组别	脑积水	再出血	脑血管痉挛	颅内感染
观察组 ($n=78$)	1 (1.28)	2 (2.56)	1 (1.28)	2 (2.56)
对照组 ($n=71$)	2 (2.82)	2 (2.82)	8 (11.27)	9 (12.68)
χ^2 值	0.007	0.170	4.889	4.178
P 值	0.934	0.680	0.027	0.041

3 讨论

ASAH 为常见疾病脑血管意外事件, 严重者还可能引发继发性缺血性脑损伤, 导致死亡、意识障碍、偏瘫^[6]。外科手术是当前主要手段, 开颅手术可降低颅内压力, 有效清除血肿, 改善血液循环, 但开颅手术创伤较大, 术后血管痉挛影响患者恢复^[7-8]。因此, 寻找科学有效的手段对 ASAH 患者进行治疗是临床研究重点。

随着微创手术的发展, 导管技术及穿刺逐渐广泛应用在临床上, 并发症少, 定为准、创伤小等为其优势。TACE 治疗是在 DSA 辅助下, 经血管向动脉瘤血管中置入微导管, 并置入介入材料至动脉瘤体,

实现栓塞治疗^[9]。本研究中, TACE 在 ASAH 中治疗效果优于显微镜外科夹闭, 可能是由于: 显微镜外科夹闭手术会在长时间内暴露局部组织, 增加炎症因子释放, 且 TACE 微创手术均会造成机体应激反应, 促进炎症因子分泌, 参与血管平滑肌细胞的凋亡, 而 TACE 创伤低于显微镜外科夹闭手术, 可更有效降低炎症反应对机体的影响^[10-12]。MMP-9 降解细胞外基质后血管脆性增加为血管破裂的主要原因, MMP-9 升高, 脑损伤程度越严重^[13]。HMGB1 为炎症递质, 可通过介导非感染性免疫应答发挥促炎作用^[14]。本研究发现, 治疗后两组 HMGB1 均降低, MMP-9 升高, 且观察组治疗后 HMGB1、MMP-9 低于对照组, 提示 TACE 较显微镜外科夹闭治疗能更有效地降低 HMGB1、MMP-9 水平变化对 ASAH 患者的影响。此外, 本研究还显示治疗后两组 ET-1、VEGF 均降低, 且观察组治疗后以上指标均低于对照组, 提示 TACE 较显微镜外科夹闭治疗更能有效降低对 ASAH 患者血管内皮功能的影响。IGF-1 主要经肝脏合成分泌, 存在于血液中, 受生长激素调节, 对神经元有保护作用; sICM-1 参与脑缺血及再灌注损伤, 在控制肿瘤转移、恶化及调节免疫反应中有重要作用; sVCAM-1 在内皮细胞中表达, 与 sICM-1 介导淋巴细胞及白细胞穿过血管壁进入组织, 并

促进其相互作用,进一步增加炎性损伤^[15-19]。本研究发现治疗后两组 sVCAM-1、IGF-1、sICM-1 均降低,且观察组治疗后以上指标均低于对照组,进一步验证 TACE 较显微外科夹闭更能降低 ASAH 炎症反应对机体的影响。血管异常收缩是引发血管痉挛的主要因素,局部损伤、长时间血压升高及微粒子持续刺激状态均会进一步促进脑动脉痉挛的形成^[20]。再者,本研究表明 TACE 较显微外科夹闭更能有效降低 ASAH 治疗后脑血管痉挛及颅内感染并发症发生率,究其原因可能为:TACE 在显微镜辅助下进行手术,暴露较小,对血管及病灶周围组织的损伤较小,能较好的降低脑血管痉挛及颅内感染发生风险^[21]。显微外科夹闭可有效清除血肿及积血,避免动脉瘤再破裂,但夹闭期间对病灶周围暴露时间较长,范围较大,增加了脑血管痉挛及颅内感染发生风险^[22]。

综上所述,ASAH 采用 TACE 效果更佳,能有效降低炎症反应对机体的影响,减少对血管内皮因子的影响,有一定的推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄波,刘耀华,潘磊,等. 颅内动脉瘤夹闭术、血管内栓塞术治疗颅内动脉瘤的疗效及安全性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020,20(9):1788-1792.
- [2] Duan W, Pan Y, Wang C, et al. Risk factors and clinical impact of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Analysis from the China national stroke registry [J]. *Neuro-epidemiology*, 2018, 50(3-4):128-136.
- [3] Shimauchi-Ohtaki H, Tosaka M, Ohtani T, et al. Systemic metabolism and energy consumption after microsurgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2018, 160(1):261-268.
- [4] Smith SH. Using albumin and prealbumin to assess nutritional status [J]. *Nursing*, 2017, 47(4):65-66.
- [5] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指南(2016年) [J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(4):363-368.
- [6] Liotta EM, Karmarkar A, Batra A, et al. Magnesium and hemorrhage volume in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(1):104-110.
- [7] Piper K, Screven R, Agazzi S, et al. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in scuba diving [J]. *World Neurosurgery*, 2020, 141(20):153-156.
- [8] Franco J, Formiga F, Trullas JC, et al. Impact of prealbumin on mortality and hospital readmission in patients with acute heart failure [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2017, 43(1):36-41.
- [9] Etmnan N, Macdonald RL. Management of aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage [J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2017, 140(2):195-228.
- [10] 王建伟. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者夹闭和栓塞术治疗后全身代谢与能量消耗的变化研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(18):2214-2217.
- [11] Chatrath A, Soldozy S, Sokolowski JD, et al. Endovascular and surgical treatment is predictive of readmission risk after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurgery*, 2020, 142(6):e494-e501.
- [12] 杜余辉, 赵建华. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的研究现状 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(1):30-34.
- [13] Hu K, Zhou D, Ao X, et al. Correlation of MMP-9 gene polymorphisms with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its prognosis [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2020, 13(5):1169-1175.
- [14] 董鑫, 姚晓峰, 刘小雷, 等. HMGB1、MMP-9、CRP 对蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛诊断价值及预后的影响 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2017, 30(4):213-217.
- [15] Kang HM, Jin MC, Kim SY, et al. Clinical characteristics of asymptomatic Terson syndrome in the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2020, 13(2):292-300.
- [16] 李维国, 申立波, 李俊岭, 等. 介入栓塞术与手术夹闭术对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者免疫功能的影响 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(7):1097-1099.
- [17] 何士科. 介入栓塞术与颅内夹闭术治疗高级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血的临床分析 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(6):974-976.
- [18] 李爱国, 刘之彝, 龙晓东, 等. 颅内动脉瘤介入栓塞术和颅内夹闭术治疗高级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血的临床疗效观察 [J]. 临床外科杂志, 2018, 26(7):497-500.
- [19] 汪娇, 兰军, 肖刚, 等. 动脉瘤介入栓塞术治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的效果 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11):1846-1848, 1856.
- [20] Harsh D, Rafael MP, Amit A, et al. Commentary to: External ventricular drainage before endovascular treatment in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in acute period: Its relation to hemorrhagic complications [J]. *Neurointervention*, 2020, 15(1):49-51.
- [21] Choi J, Koo Y, Whang K, et al. Safety of heparin loading during endovascular embolization in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2020, 201(1):106453.
- [22] 袁晓东, 吴勇, 周东, 等. 显微外科夹闭和介入栓塞对颅内动脉瘤的疗效及对脑脊液白介素-6、内皮素-1 水平的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(12):67-69.

(收稿日期:2021-09-05)

修回日期:2021-09-29)