

## · 规范与指南 ·

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南  
(ASA 2009 年版)(中)

美国心脏协会卒中专家委员会

关键词: 蛛网膜下腔出血; 治疗, 临床研究性; 指南

doi: 10.3969/j.issn.1672-5921.2009.06.014

中图分类号: R743.35

文献标识码: C

## 5 aSAH 的临床表现和诊断

aSAH 的临床表现非常典型。约 80% 提供病史的患者描述症状为“有生以来最剧烈的头痛”, 另 20% 的患者则有先兆性的头痛发作<sup>[187-188]</sup>。而大多数颅内动脉瘤患者在动脉瘤破裂前无症状出现。SAH 在任何时候均可发生, 重体力劳动或运动等因素也可诱发 SAH<sup>[189-190]</sup>。其症状除头痛外, 还可能伴有恶心、呕吐、颈项强直、短暂的意识丧失或局灶性神经功能障碍(包括脑神经麻痹)等。Fontanarosa<sup>[191]</sup>对 109 例确诊的 SAH 患者进行了回顾性研究, 发现其中 74% 的患者有头痛症状, 77% 有恶心或者呕吐, 53% 出现意识丧失及 35% 伴有颈项强直<sup>[4]</sup>。其中 12% 的患者在接受治疗前死亡<sup>[189]</sup>。

除典型的临床表现外, SAH 还有一些其他症状。而且由于不同患者的头痛表现各不相同, 故经常会出现误诊或诊断延迟。1985 年以前, SAH 的误诊率曾达 64%, 近期下降至 12% 左右<sup>[4, 21, 192-195]</sup>。在几乎没有神经系统症状或症状轻微的患者中, 被误诊患者的 1 年死亡率和致残率高于其他患者 4 倍<sup>[21]</sup>。最常见的误诊原因是患者未接受头部 CT 扫描<sup>[21, 194-196]</sup>。

患者陈述病史时可能会显示, 在大出血发生前曾有少量出血, 被称为“先兆性出血”<sup>[197]</sup>。大多数先兆性出血引发的头痛不剧烈, 但会持续数天, 大部分发生在大出血前的 2~8 周内<sup>[198-199]</sup>。恶心和呕吐也可能出现, 但不伴有脑膜刺激征。共涉及 1752 例患者的 3 项研究显示, 340 例(15%~37%, 平均为 20%) 在严重症状出现前有突发头痛史<sup>[187, 197-198]</sup>。当然, 我们也不能过分强调“先兆性出血”的重要性。在因头痛而急诊的全部患者中, SAH 患者仅占 1%<sup>[194]</sup>。但若能在灾难性 SAH 发生前正确诊断先兆性出血, 这对挽救患者的生命具有重要意义<sup>[196]</sup>。20% 以上的 SAH 患者伴有癫痫, 通常发生在出血后 24 h 内<sup>[200]</sup>, 而且多发生在合并脑出血、高血压以及大脑中动脉瘤和前交通动脉瘤等疾病的患者中<sup>[201]</sup>。

SAH 的基本诊断方法是头部 CT 平扫<sup>[202]</sup>, 其检出率与患者的临床分级距出血的时间有关。在 SAH 后的 12 h 内, CT 的检出率高达 98%~100%; 至 24 h 后降低至

93%<sup>[203-207]</sup>; 而在出血后 6 d, 检出率仅有 57%~85%<sup>[195, 208]</sup>。鉴于无法确保 CT 的检出率达到 100%, 故在 CT 结果阴性时, 需对患者行诊断性腰椎穿刺。穿刺技术无误、合理检测样本与正确分析脑脊液成分, 对确诊至关重要。检查的关键点在于: 脑脊液中红、白细胞比例, 是否黄染, 是否有胆红素以及腰椎穿刺时间等<sup>[194-195, 209-210]</sup>。通过检查脑脊液以诊断 SAH 的相关指南已经发表<sup>[211]</sup>。在出现突然剧烈头痛、经 CT 和脑脊液检查排除先兆性出血的患者一般预后良好<sup>[212-213]</sup>。我们建议, 对于上述检查阴性的患者仍需要重复检查、处理头痛症状并进行门诊随访<sup>[195]</sup>。

MRI 也可用于诊断 SAH。质子密度加权成像和液体衰减反转恢复序列等技术的应用, 使 MRI 对 SAH 急性期的检出率显著提高<sup>[4, 214-218]</sup>, 但仍有许多局限性, 如 MRI 的即时性、对运动伪差的敏感性、患者的顺应性以及检查所需时间长且花费较高等。总之, 上述因素制约了 MRI 成为 SAH 急性期的常规检查项目。但 MRI 仍能获得患者脑部的更多信息, 并寻找可能引发 SAH 的其他原因。MRI 和 MRA 检查较适于头部 CT 或血管造影阴性、同时腰椎穿刺结果不明确的患者。

在过去 10 年对 SAH 的诊断中, MRA 的使用也在明显增加, 但在确定动脉瘤的性质和位置方面仍无法取代脑血管造影。不仅由于 MRI 检查的局限性同样存在于 MRA 中, 其他因素, 如动脉瘤的大小、成像序列及图像处理方式等, 均会影响结果。三维体积扫描时间飞跃法(3-dimensional time-of-flight) MRA 成像对于动脉瘤的敏感性为 55%~93%<sup>[219-222]</sup>, 与动脉瘤的大小高度相关。当动脉瘤  $\geq 5$  mm 时, MRA 的敏感性高达 85%~100%; 而当动脉瘤  $< 5$  mm 时, 其敏感性则降至 56%<sup>[219, 221, 223-224]</sup>。MRA 对检查动脉瘤瘤颈及其与血管的关系, 也存在局限性。但鉴于该检查不使用对比剂和放射线, 故适用于孕妇检查。MRA 也可作为无 SAH 患者的筛查手段<sup>[86-87]</sup>。

CTA 检查比血管造影更为快捷、创伤较小, 同时已被证实对较大动脉瘤的敏感性接近于血管造影。CTA 的技术操作是静脉快速注射对比剂, 并对目标区域进行动脉成像, 检查是否成功, 取决于能否在该区域的对比剂至最大量时, 进行成像。CTA 的图像包括从枕骨大孔下至 Willis 环上及大

译者单位: 100053 北京, 首都医科大学临床医学系七年制 2003 级(何福亮); 首都医科大学宣武医院神经外科(张鸿祺)

脑中动脉的分叉处等。扫描后的三维重建能为设计治疗方案提供更多的信息,但临床医师不能只依赖重建后的图像,还应重点关注重建前的原始图像<sup>[225]</sup>。CTA 对动脉瘤的敏感性是 77%~100%,而特异性为 79%~100%<sup>[83,226-231]</sup>。其敏感性和特异性均取决于动脉瘤的部位和大小、放射科医师的经验、图像的重建质量等。当动脉瘤 $\geq 5$  mm 时,CTA 的敏感性高达 95%~100%;若动脉瘤 $< 5$  mm,CTA 的敏感性则降至 64%~83%<sup>[83,226-231]</sup>。血管迂曲也会降低 CTA 的特异性,特别是在大脑中动脉的分叉处,前交通动脉以及小脑后下动脉,易被误认为动脉瘤。操作者的经验也非常重要,越有经验的操作者,CTA 检测动脉瘤的准确性就越高<sup>[83,226]</sup>。研究人员对经 CTA 检出的动脉瘤患者手术后证实,CTA 与血管造影有 100% 的符合率<sup>[226,232]</sup>。Velthuis 等<sup>[232]</sup> 也发现,CTA 与血管造影在 80%~83% 的患者中无差异。对经 CTA 检查的患者再行血管造影术,其中 74% 没有发现新的信息<sup>[228]</sup>。在上述研究中,神经外科医师仅根据 CTA 检查进行手术,由此可能降低等待血管造影带来的风险,而数据和结论中并未对此进行评估。目前,已有少数医师对患者常规行 CTA 检查后即行手术,而不再进行其他检查<sup>[233]</sup>。

CTA 检查也可被用于补充血管造影的结果。它能较好地确定动脉瘤瘤壁是否钙化、瘤腔内是否有血栓形成、动脉瘤与出血的关系以及动脉瘤位置与骨性标志的关系等。CTA 可检查出严重的血管痉挛,但对轻、中度血管痉挛则准确率不高<sup>[234]</sup>。CTA 检查速度快和普及范围广,尤为适用于危重患者。CTA 的缺点包括需要注射对比剂、骨性人工材料会影响成像质量以及无法检查远端小血管等;并且,在动脉瘤被栓塞或夹闭后,金属异物也会影响 CTA 的检查。随着 CTA 的应用愈加普遍,已成为血管造影检查的重要补充手段,也许将有一天会取代血管造影<sup>[233,235]</sup>。

目前,选择性血管造影仍是 aSAH 诊断的金标准。值得注意的是,20%~25% 的 SAH 患者于造影后仍未找到出血原因<sup>[236]</sup>,约 1 周后再行造影,可查出 1%~2% 的患者有之前未能发现的动脉瘤<sup>[237]</sup>。但如此低的再检率是否值得第 2 次造影,一直存在争议<sup>[238]</sup>。

总结与建议:① SAH 是经常被误诊的临床急症。若患者突发剧烈头痛,应高度怀疑 SAH (I 类 B 级证据)。② 怀疑 SAH 的患者需行 CT 检查 (I 类 B 级证据),而当 CT 检查结果为阴性时,应行腰椎穿刺检查 (I 类 B 级证据)。③ 对确诊 SAH 的患者,应行选择性脑血管造影以明确有无动脉瘤及其解剖特点 (I 类 B 级证据)。④ 如果不能实施脑血管造影,应考虑行 MRA 和 CTA 检查 (II b 类 B 级证据)。

## 6 SAH 患者的急诊评估和术前治疗

SAH 的超急性期处理没有受到足够的关注,因为至少 2/3 的患者在早期由急救人员进行救治。对缺血性卒中急性期患者的快速评估进而行溶栓治疗的模式很成功,应该推广。尽管 SAH 患者急诊时并非都有局灶性神经功能障碍,但若患者有 1 项以上的症状和体征,包括头痛、不同程度的

意识障碍或呕吐等,急救人员应高度怀疑患者发生 SAH。急救人员应该接受继续教育,从而充分认识到在患者出现不同程度的意识障碍时,进行神经系统评估的重要性。在快速转运患者时,应该提前通知医院的急诊室进行准备,以避免不必要的延误。

对 SAH 患者应首先进行评估以维持气道通畅、呼吸和循环功能。尽管 SAH 的患者很少出现气道受阻,但需要关注严重的神经功能障碍患者的呼吸道是否通畅。若患者出现意识障碍、呼吸困难时,应行气管插管,并采用快速插管法。同时,要特别注意维持患者的血氧浓度,监测心脏情况,并避免血压波动。在气管插管后,还应放置经鼻或经口胃管以避免误吸。调整合适的氧浓度、避免过度换气及定期复查血气。要对患者进行详细的体检及记录病史,同时需格外关注 SAH 的危险因素。对年轻或有药物滥用史的患者,必须要检测是否中毒。入院时,一定要记录可影响患者预后的危险因素,如年龄、高血压史、发病至接诊的时间以及接诊时血压等。

目前,有多种评价量表可对 SAH 患者进行评估,包括 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、Glasgow 昏迷评分以及 WFNS 分级。实际上,每种量表都有其局限性。这些量表多数来自回顾性研究,而且并未对不同评价者之间的差异进行评估。尽管对量表的选择尚存争议,但我们依然建议,急救人员选择 1 种量表对 SAH 患者进行评估,并记录在案<sup>[150,239]</sup>。如果在患者被送往的医院没有专科医师,急救人员应考虑把患者转送至其他医院。

总结和建议:① 用被认可的量表对 SAH 患者进行神经功能评分,有利于判断患者的预后 (II a 类 B 级证据)。② 目前,各医院的急诊室尚未有针对头痛及有其他症状的患者进行评估的标准,建议应尽可能设立 (II a 类 C 级证据)。

## 7 预防 SAH 后再出血的措施

卧床休息是预防 SAH 患者再出血的重要措施。尽管在现代医疗中,单纯卧床并不能降低再出血的发生率<sup>[144]</sup>,但它是预防再出血治疗的一部分<sup>[138,144,240-244]</sup>。

目前,尚无严格的对照研究证实控制血压与 SAH 急性期再出血的关系。一项对再出血影响因素的回顾性研究显示,经降压药治疗后,尽管患者的血压仍偏高,但再出血发生率确有下降<sup>[143]</sup>。而且再出血的发生率与血压波动,较与血压的绝对值更具相关性<sup>[245]</sup>;也曾有报道指出,SAH 患者于再出血前血压升高<sup>[141]</sup>。一篇文献回顾性分析了 179 例出血 24 h 内入院的 SAH 患者,17% 的患者发生再出血,其收缩压 $> 150$  mm Hg<sup>[246]</sup>。引发这种现象的原因虽尚不明确,但可由此推断,若患者的血压比第 1 次出血时高,则预示患者很可能发生再出血。一项研究显示,患者在急救车和医院内的再出血发生率为 13.6%,发生的高峰时间是首次出血 2 h 内,在收缩压 $> 160$  mm Hg 的患者中更为普遍<sup>[141]</sup>。另一项大型回顾性研究报道,患者入院后再出血率为 6.9%,但与患者的血压无关<sup>[247]</sup>。观察时间及应用抗高血压药物的不同可能是造成这种差异的原因<sup>[248]</sup>。当患者血压升高时,应静脉持续输注

短效、安全的降压药。因此,最好选用尼卡地平、拉贝洛尔和艾司洛尔等降压药。若患者出现急性神经系统症状,则最好不要选择硝普钠,因为硝普钠有升高颅内压的不良反应,长时间输注还有可能引起中毒。

早在 1967 年,研究人员就开始研究抗纤溶治疗对预防再出血的作用。在已发表的 30 篇文献中,有 15 篇同期的随机对照研究,11 篇采用了被认可的随机研究。Adams 等<sup>[242]</sup>回顾了 3 项抗纤溶治疗的相关研究(2 项随机研究与 1 项前瞻性的 IV 期临床研究),发现治疗组的再出血率较对照组有显著下降。但是,治疗组近 1/3 患者 14 d 时的病情较入院时加重。一项关于氨甲环酸的多中心随机双盲安慰剂对照试验显示,治疗组患者的再出血率下降 >60%,但由于许多患者发生脑缺血,故患者的预后并没有因再出血率的下降而得到改善<sup>[144]</sup>。Kassell 等<sup>[240]</sup>进行的非随机对照试验也得出类似的结论,使用氨甲环酸的患者再出血率虽下降了 40%,然而 43% 的患者发生缺血性卒中。在另一项氨甲环酸的双盲安慰剂对照试验中<sup>[249]</sup>,试验组和对照组患者的再出血率并无差异,而试验组患者缺血性卒中的发生率仍然较高,但鉴于该试验的样本量太小,此结论并不充分可靠。在其他回顾性研究的报道中,无论使用氨基己酸(36 g/d)还是氨甲环酸(2~6 g/d),在用药时间长短不同的情况下,其效果仍是一致的<sup>[250-251]</sup>。

在早期治疗 SAH 时,如果对患者采用抗纤溶治疗的同时,联合预防性地抗血管痉挛治疗,则既可降低再出血率,又能够防止缺血性卒中的发生。另一项关于抗纤溶疗效的前瞻性随机研究指出,在 SAH 确诊后立即给予抗纤溶药物,可有效地减少早期再出血率以及不良后果<sup>[140]</sup>。

总结和建议:①必须监测和控制患者的血压,以预防卒中、高血压相关性再出血,并维持脑灌注压(I 类 B 级证据)。②单纯卧床不能降低 SAH 后再出血的发生率,但它是整体治疗的一部分(II 类 B 级证据)。③尽管既往的研究基本否定了抗纤溶治疗对 SAH 患者的疗效,但最近有证据显示,在 SAH 发生后,立即给予抗纤溶治疗并早期处理动脉瘤,对预防低血容量和治疗血管痉挛有良好的效果(II 类 B 级证据)。但此结论尚需进行更深入的研究。此外,当患者出现血管痉挛的风险较低和(或)需要延期手术时,应考虑使用抗纤溶治疗预防再出血(II 类 B 级证据)。

## 8 手术或血管内治疗破裂动脉瘤

1991 年, Guglielmi 等<sup>[252]</sup>发明了电解可脱式铂金弹簧圈(GDC)用以栓塞动脉瘤。借助微导丝及微导管将弹簧圈送至动脉瘤腔内,再通过电解使弹簧圈脱落。弹簧圈不仅能填塞动脉瘤,而且可诱发动脉瘤内的血栓形成,从而使动脉瘤壁与血流隔绝。随着临床医师经验的不断积累、弹簧圈设计的改进以及辅助技术的发展,使血管内治疗动脉瘤的技术得到愈加广泛的应用,其疗效亦与医院的治疗水平相关<sup>[102,117-118,253]</sup>。不同医院采用血管内治疗的病例比率相差甚远。有的医院只在不能行栓塞治疗时,才考虑动脉瘤夹闭术;而有的医院采用血管内治疗的动脉瘤患者比率仅占 1%,

或者设定特殊的血管造影标准<sup>[118,254-255]</sup>。

一项研究弹簧圈栓塞风险的 Meta 分析,回顾了 1990 年 1 月—1997 年 3 月发表的文献,共纳入 1256 例患者<sup>[256]</sup>,其中 2.4% 发生术中动脉瘤破裂,8.5% 出现缺血性不良事件,此部分患者中有 3.7% 遗留永久性并发症。SAH 的预后主要与初始出血的严重程度相关,也与术中不良事件有一定的关系。血管内治疗及开颅手术所产生的不良后果,在对未破裂动脉瘤的治疗中更加明显。最近发表的国际未破裂动脉瘤课题研究指出<sup>[257]</sup>,栓塞治疗术后 30 d 的致死率和致残率分别为 2.0% 和 7.4%。而最近的 ISAT 研究虽未报道术中不良事件,但栓塞后 2 个月的致死率与致残率为 25.4%<sup>[185,258]</sup>,当然,其中也包括出血本身所导致的损害。

对颅内动脉瘤的治疗是否有效,主要取决于两个因素:再出血率和经影像学检查的动脉瘤复发率。几项病例组研究总结了 SAH 栓塞后的再出血率,其中报道的 7 组病例包含了动脉瘤的所有位置,从而为我们提供了足够的信息,以研究其再出血率<sup>[259-265]</sup>。将这些文献综合后得出大致结论,动脉瘤栓塞后的再出血率约为每年 0.9%。最近一项对 431 例破裂动脉瘤患者行栓塞治疗的研究显示,早期再出血率为 1.4%,且再出血的死亡率达 100%<sup>[265]</sup>,其中有 2 例患者的动脉瘤经影像学检查已达到完全闭塞。ISAT 研究是将血管内治疗与手术夹闭破裂动脉瘤进行比较的唯一的随机试验,他们的结论显示,栓塞术后 1 年的再出血率约为 2.9%<sup>[185,258]</sup>。最近, Boston Scientific 公司赞助了由美国西部 9 所病例数较多的医院共同开展的一项研究,以电话和调查表的方式随访在 1996—1998 年接受弹簧圈栓塞治疗的患者,以期得到栓塞后的长期再出血率。尽管随访率不详,但该研究指出,再出血均发生于治疗后 12 个月内,同时,栓塞后的再出血率较手术夹闭的高<sup>[266]</sup>。

有 4 组资料对后循环破裂动脉瘤栓塞后再出血进行了研究:①对 34 个基底动脉远端破裂动脉瘤的随访研究显示,74.8 人年中仅有 1 例没有完全闭塞的动脉瘤出现再破裂,再出血率为每年 1.3%<sup>[267]</sup>。②对 61 例患者进行 1.1 年的随访后得出结论,栓塞后动脉瘤的年再破裂率为 2.9%<sup>[268]</sup>。③对 104 例患者的研究显示,其年再出血率为 0.9%<sup>[269]</sup>。④对 23 例患者的研究发现,在 24 人年的随访中没有发现再出血<sup>[270]</sup>。综合上述研究,可估计后循环破裂动脉瘤栓塞后的年再出血率为 1.4%。

有几项队列研究虽涉及了弹簧圈栓塞后再出血的问题,但既没有提供随访的时间,也未区分被治疗的动脉瘤是否破裂<sup>[271-278]</sup>,从而使我们无法计算动脉瘤栓塞后的再出血率。但上述研究还是提供了动脉瘤栓塞后再破裂出血的危险因素,其中动脉瘤的大小、形状和出血病史等最为重要。一项关于直径 ≥2 cm 破裂动脉瘤的队列研究显示,在 36 人年的随访中,发现 1 例再出血,年再出血率为 2.7%<sup>[270]</sup>。另一项包含了破裂和未破裂动脉瘤的连续病例研究则指出,动脉瘤栓塞后的年出血率为 1.8%,再出血与动脉瘤大小密切相关,在平均 3.5 年的随访中,33% 的巨大动脉瘤和 4% 的大动脉

瘤发生了再出血,而小动脉瘤则没有再出血。另一组病例的 141 人年的随访研究报道,动脉瘤的年再破裂率为 1.4%,其闭塞程度也与再出血率有显著相关性<sup>[279]</sup>。

病例报道和病例队列研究均已证实,经手术或血管内治疗后完全闭塞的动脉瘤,依然有发生再出血的可能<sup>[93,271,280]</sup>。但多数再出血还是出现于治疗后造影显示动脉瘤闭塞不完全的患者中。不完全闭塞的动脉瘤亦可发生再生长,一组 178 例经血管内治疗后动脉瘤不完全闭塞的患者中,再生率高达 49%<sup>[281]</sup>。而大部分颅内动脉瘤无法经 1 次治疗即达到完全闭塞。一项 Meta 分析显示,完全闭塞的动脉瘤仅为 54%,而闭塞率 >90% 的动脉瘤约占 88%<sup>[256]</sup>。

在北美最大的一项病例队列研究中, Murayama 等<sup>[282]</sup> 对 11 年内栓塞的 818 例患者(共 916 个动脉瘤)进行随访,发现仅 55% 的动脉瘤达到完全闭塞。动脉瘤的大小和形状是导致其闭塞不完全及复发的最重要原因。经分析,该研究排除了最初 5 年内接受治疗的患者,因为当时的医疗技术尚处于学习曲线的初始阶段;而着重分析了近 6 年来治疗的 558 例患者(共 665 个动脉瘤)。结果显示,窄瘤颈(≤4 mm)小动脉瘤(瘤径 4~10 mm)的不全栓塞比率占 25.5%,复发率为 21%,而完全栓塞的复发率仅为 1.1%;宽瘤颈(>4 mm)的小动脉瘤,不全栓塞比率为 59%,复发率为 29.4%,完全栓塞的复发率则为 7.5%;瘤径 11~25 mm 的大动脉瘤中,不全栓塞率为 56%,复发率为 44%,完全栓塞的复发率则为 30%;瘤径 >25 mm 的巨大动脉瘤,不全栓塞率达 63%,复发率为 60%,而完全栓塞的复发率为 42%<sup>[282]</sup>。

即使在最有经验的治疗中心,尽管栓塞导致的并发症有所减少,但动脉瘤的不全栓塞以及再出血的发生都使其疗效下降。然而,临床疗效不仅取决于栓塞本身,因大部分不全栓塞的动脉瘤不发生再出血。故治疗是否有效,需要经过长期的临床随访与造影检查方能判断。最近的一篇文献建议,增强的钆 MRA 可作为替代造影的随访手段<sup>[283]</sup>。通过造影进行随访,既可发现动脉瘤复发,亦可在症状出现前对其进行处理<sup>[281,284]</sup>。在评价血管内治疗的疗效时,应考虑风险、费用以及多次造影复查的不便等因素。尽管动脉瘤的闭塞程度并非是影响再出血的唯一因素,但完全闭塞动脉瘤仍是血管内及手术治疗的共同目标。

由于形态学的原因,对大脑中动脉瘤的栓塞较为困难<sup>[117,255,285-286]</sup>,而该部位的动脉瘤较其他部位更适合开颅手术治疗<sup>[286-289]</sup>。通常,后循环动脉瘤的开颅手术治疗较为困难<sup>[73]</sup>,而栓塞治疗的效果会更好<sup>[120,270]</sup>。海绵窦段及颈内动脉瘤的开颅手术治疗也很困难,两种方式比较,栓塞处理相对容易<sup>[290]</sup>,两种方法均能减轻动脉瘤的压迫症状<sup>[291]</sup>。

能否完全栓塞与动脉瘤的大小及术后并发症相关。一项 Meta 分析也指出,血管内治疗瘤径 >25 mm 的巨大动脉瘤,致死率和致残率均较高<sup>[73]</sup>。原因为完全栓塞巨大动脉瘤很困难,且复查时常需再次栓塞<sup>[282,292-296]</sup>。瘤径 <3 mm 的微小动脉瘤用弹簧圈栓塞非常困难,并且动脉瘤易在术中发

生破裂<sup>[271]</sup>。但目前尚缺乏对照研究评价动脉瘤的大小对预后所产生的影响。

在有些研究中,动脉瘤颈的大小被认为是影响完全栓塞和复发的独立因素<sup>[296-299]</sup>。瘤颈 <5 mm 及瘤颈/体比值 <0.5 的动脉瘤,预后更好且更易完全栓塞<sup>[297]</sup>。

患者的全身状况与出血后并发症也对治疗方式的选择产生影响。若发现较大的血肿,占位效应<sup>严重</sup>,最好行开颅手术清除血肿以降低颅压;若患者的神经功能评分较差或脑膨胀明显,将会增加手术风险<sup>[300]</sup>,但对血管内治疗的影响则相对较小<sup>[301]</sup>。部分患者也可采用栓塞与外科减压术联合治疗。

技术的进步也使动脉瘤的血管内治疗更加普遍。具有复杂形状和二维结构的弹簧圈、超柔顺弹簧圈<sup>[302]</sup>、液态聚合物栓塞剂<sup>[303]</sup>、生物活性或覆膜弹簧圈、球囊辅助技术及支架辅助技术<sup>[304-314]</sup>等,均使弹簧圈栓塞治疗的适应证不断扩大。但新技术同样可能引发新的风险而影响预后。

术者的技术水平及所在的医疗中心对患者预后亦有较大影响。术者的弹簧圈栓塞技术水平将随着经验的增加而不断提高<sup>[272]</sup>。经过严格培训,在对最初 5 例患者进行治疗后,术中的不良事件就会明显下降<sup>[315]</sup>。血管内治疗病例的选择需要考虑很多因素,包括患者的一般状况、动脉瘤的特征、医院的设备质量、临床医师的技术水平和经验等。

动脉瘤栓塞后复发并不少见<sup>[256,282]</sup>,甚至初次栓塞完全的动脉瘤也可复发<sup>[271,280]</sup>,常需再次栓塞以预防动脉瘤的复发和出血<sup>[281,284]</sup>。在动脉瘤不全栓塞的患者出现 SAH 与其他症状之前,即应对其进行影像学随访。目前,尚不能确定有多少动脉瘤在栓塞后还需再次治疗。因此,若不能对动脉瘤进行完全栓塞,可以考虑行开颅手术夹闭<sup>[316]</sup>。

关于栓塞后何时进行影像随访的数据很少。如果已明确动脉瘤被完全栓塞,很多医师要求患者在术后 6 个月行造影复查,再根据造影结果决定随后的复查时间。但近期的一项对 466 例患者(501 个动脉瘤)进行 1 年以上的随访研究发现,栓塞后有 33.6% 的患者动脉瘤复发,平均时间为 12.3 个月。如果仅在 6 个月复查,则有 50% 的复发动脉瘤会被遗漏。因此,动脉瘤栓塞后应对患者进行长期随访<sup>[317]</sup>。若动脉瘤未能完全栓塞,影像学随访的时间间隔更应缩短<sup>[282]</sup>。

血管造影一直是栓塞后的首选复查手段。但由于造影可导致某些并发症(近期的数据显示 <0.1%),且价格昂贵,故需要先采用无创性检查进行随访。尽管 MRA 可发现动脉瘤的残余部分<sup>[318]</sup>,但金属弹簧圈可产生伪影,最新的钆增强 MRA 是作为栓塞后动脉瘤随访的很好方法<sup>[283]</sup>。头颅平扫也可发现动脉瘤复发,在一项对 60 例患者的研究中,平片显示的弹簧圈压缩与 MRA 和血管造影显示的复发情况相符<sup>[319]</sup>。

一项合作研究对 979 例接受开颅手术的患者进行综合分析评价<sup>[320-321]</sup>。在 453 例动脉瘤患者中,有 9 例(2%)在手术后发生再出血,其中 4 例是多发性动脉瘤。随机治疗研究显示,SAH 后 3 个月内行手术治疗(包括夹闭或包裹动脉瘤),发生再出血的风险显著小于保守治疗,保守治疗如卧

床、降低血压或颈动脉结扎等。Sundt 等<sup>[9]</sup>的病例研究显示, 11.1% 的低级别患者在术前即发生再出血, 而 644 例患者中仅有 8 例 (1.2%) 术后再出血。以上结果与之前所述的几项大型病例组研究<sup>[322-323]</sup>, 以及最近的 Naidech 等<sup>[247]</sup> 的前瞻性研究结论相一致。Naidech 等认为, 无论采取什么样的积极措施干预, 总会有 5.5% 的术后再出血率。Hunt-Hess 分级越高、动脉瘤越大, 再出血就越容易发生。

Brilstra 等<sup>[324]</sup> 的研究报道, 与保守治疗相比, 夹闭手术可使再出血率下降 19%, 但是, 若患者年龄 > 65 岁, 手术并发症的概率则会明显增加。Feuerberg 等<sup>[325]</sup> 回顾分析了于 1970—1980 年行手术治疗的 715 例患者, 造影复查显示, 其中 27 例 (3.8%) 患者动脉瘤夹闭不全, 而 266 人仅有 1 例再出血。但在 Lin 等<sup>[326]</sup> 的病例组中, 19 例患者因夹闭不全出现动脉瘤再生长而入院, 其中 17 例发生了再出血。

近期, 由 David 等<sup>[93]</sup> 对 102 例患者共 160 个手术夹闭动脉瘤进行随访 (平均时间 4.4 年), 造影复查显示, 91.8% 的动脉瘤完全夹闭, 其复发率仅有 0.5%, 并且没有发生再出血; 而不完全夹闭、带有典型“狗耳朵”残留征的动脉瘤, 其年出血率为 1.9%, 接近于栓塞后动脉瘤再出血率; 至于瘤颈残留较多的夹闭不全动脉瘤, 其年复发率则高达 19%, 再出血率为 3.8%。综合分析所有夹闭不全的动脉瘤, 年复发率和出血率分别为 2.9% 和 1.5%, 而手术夹闭完全的动脉瘤年再出血率为 0.26%。在 ISAT 研究中, 手术夹闭动脉瘤后, 其年再出血率为 0.9%, 血管内治疗则为 2.9%<sup>[185, 258]</sup>。目前的证据显示, 经手术治疗的动脉瘤闭塞不完全及复发率明显低于栓塞治疗。

有些无对照研究的报道认为, 颅内动脉瘤包裹术疗法可降低再出血率<sup>[327-329]</sup>。而最近一项针对该治疗的长期随访研究发现<sup>[330]</sup>, 动脉瘤在治疗后 6 个月内再出血率为 11.7% (可信区间上限为 19.8%), 而 6 个月至 10 年的再出血率为 17.8% (可信区间上限为 28.9%)。上述结果与保守治疗相比并无差异。另一项小样本量的研究经平均 11.2 年的随访后显示, 再出血率为 33%<sup>[331]</sup>。目前的数据提示, 动脉瘤包裹术并不能有效地防止再出血, 且由于样本量太小, 我们也无法得出动脉瘤包裹术的疗效优于保守治疗的结论。

前瞻性和回顾性的研究都提到, 治疗前的时间越长, 治疗前再出血的发生率就越高<sup>[332-334]</sup>, 而且预后越差<sup>[116]</sup>。动脉瘤手术时机国际联合研究分析了 3521 例患者, 其中 83% 的患者接受了手术治疗<sup>[335]</sup>。结论显示, 在发生 SAH 后, 术前时间与术后再出血密切相关 (0~3 d, 5.7%; 4~6 d, 9.4%; 7~10 d, 12.7%; 11~14 d, 13.9%; 15~32 d, 21.5%)。而术后的再出血则与时间无关 (共 1.6%)。但术前时间与总体预后却无明显相关性。Ohman 和 Heiskanen<sup>[336]</sup> 所做的尼莫地平随机研究证实, 早期手术患者的术后再出血率明显低于延期手术者 (3% 对 11%)。近年来, 对破裂动脉瘤进行早期手术的趋势有所增加, 尤其对于术前分级较低和中等患者。同时, 早期手术还有利于抗脑血管痉挛治疗。从理论上说, 血管内治疗可在行诊断性造影时即实施, 不仅节省时间,

亦不会增加风险。有明确证据证实, SAH 后至治疗的时间, 血管内治疗要短于开颅手术治疗。如 ISAT 报道, SAH 后至血管内治疗的平均时间为 1.1 d, 而手术为 1.8 d; 同时, 血管内治疗前的再出血率亦低于手术治疗<sup>[185, 258]</sup>。因此, SAH 后至治疗的时间差异可以部分解释栓塞与夹闭手术前再出血率的不同 (2.5%, 5.5%;  $P < 0.05$ )<sup>[247]</sup>。

理想的情况应是: 治疗方法的选择需在造影后由外科医师和血管内治疗医师共同决定。如果患者的病情允许, 造影后应即刻对动脉瘤行血管内治疗, 以降低 SAH 后至治疗的时间, 降低数小时内的再出血风险。

临床上也可通过闭塞动脉瘤的载瘤动脉进行治疗, 但该疗法可能引起脑缺血, 尤其是对 SAH 急性期的患者。治疗前可通过球囊闭塞试验, 根据脑功能及血流动力学变化以评估是否能够闭塞载瘤动脉<sup>[337-339]</sup>。但有时闭塞试验呈阴性<sup>[338-339]</sup>, 甚至接受过颅内-外血管旁路移植术的患者仍然会出现脑缺血<sup>[340]</sup>。闭塞载瘤动脉可通过夹闭或血管内治疗进行。操作过程中需要全身肝素化, 这在 SAH 的急性期会产生一定的风险。该治疗方法一般只在既不能手术也不能用弹簧圈栓塞, 且如不治疗其风险很大的情况下, 才会被采用<sup>[341-342]</sup>。

1970 年以前, 通常使用颈动脉结扎术来治疗颅内破裂动脉瘤。Nishioka<sup>[343]</sup> 进行的大规模回顾性研究总结了大量失败的病例, 其中颈动脉结扎术后患者的再出血率为 7.8%。动脉瘤随机治疗的多中心合作研究显示, 与卧床治疗相比, 颈动脉结扎术不能降低急性期 (1 个月) 内的死亡率或再出血率, 并且在试验中, 被随机选中接受颈动脉结扎术的患者仅 67% 同意使用该疗法<sup>[344]</sup>。但在术后 1 个月内, 接受手术的患者死亡率或再出血率均明显降低, 术后 6 个月存活的患者均未发生再出血。但长期的随访调查表明, 颈动脉结扎术在 3 年后才能有效降低患者的再出血率, 5 年后才能降低患者的死亡率。近来, Taylor 等<sup>[345]</sup> 在总结了多项病例队列研究的长期随访结果后指出, 相比于未治疗的破裂动脉瘤, 颈动脉结扎术后, 患者的再出血率降低。总之, 颈动脉结扎术虽可降低再出血率, 但手术失败 (发生再出血及术后并发症) 的风险较直接处理动脉瘤的方法高。

决定患者血管内治疗或手术治疗效果最重要的因素是患者术前的神经功能状况, 而这取决于出血当时的严重程度<sup>[18, 112]</sup>。通过对未破裂动脉瘤手术研究数据的总结, 也可估计手术的并发症对破裂动脉瘤患者预后的影响。在一项多中心研究中, 患者的院内死亡率为 1.8%~3.0%, 其中也包含了国际未破裂动脉瘤研究 (ISUA II) 的 0.2%~1.8%<sup>[257]</sup>。Raaymakers 等<sup>[73]</sup> 在对 1966—1996 年发表的文献进行荟萃分析后, 得出院内死亡率为 2.6%, 纽约州对 2200 例出院患者进行统计, 死亡率为 2.5%<sup>[118]</sup>, 加利福尼亚州的死亡率为 3.0%<sup>[253]</sup>。存活者中预后较差者所占比率依次为 8.9%<sup>[257]</sup>、10.9%<sup>[73]</sup>、21.3%<sup>[118]</sup> 和 22.4%<sup>[253]</sup>。

对血管内治疗和手术治疗进行比较、唯一的大型前瞻性随机对照试验 ISAT<sup>[185, 258]</sup>, 通过造影检查, 从 9559 例中挑选

出 2143 例既可行血管内治疗又可行手术治疗的患者。结果显示,两组患者 1 年死亡率的差异没有统计学意义(手术组为 10.1%,血管内治疗组为 8.1%)。而手术组的致残率较高(手术组为 21.6%,血管内治疗组为 15.6%)。因此,ISAT 对于两种疗法都适用的患者,综合分析致残、死亡率后得出结论:手术的风险更大(手术组为 30.9%;血管内治疗组为 23.5%,绝对风险较手术组降低 7.4%; $P=0.0001$ )。这说明,在符合 ISAT 入选标准的患者中,采用栓塞治疗的患者 1 年预后优于手术夹闭治疗者。同时,ISAT 的作者也指出,由于入选的患者基本上较年轻、意识清醒且动脉瘤位于前循环,故还应进行长期的随访,以比较两种方法的疗效。在 ISAT 的短期随访中,栓塞后的再出血率是 2.9%,而手术组仅为 0.9%;139 例栓塞患者需行进一步治疗,而手术患者只有 31 例。值得注意的是,由于该研究对夹闭动脉瘤很少行术中造影,甚至术后也不做造影,故该结果可能存在一定的偏倚<sup>[346-347]</sup>。

以上的分析全部是针对破裂动脉瘤。目前,尚无随机临床试验对未破裂动脉瘤进行手术治疗和血管内治疗的比较。因此,本版指南的建议不适用于未破裂动脉瘤。

总结和建议:①需要对 aSAH 患者行动脉瘤夹闭或血管内治疗以减少再出血的发生(I 类 B 级证据)。②与动脉瘤完全闭塞相比较,行动脉瘤包裹术、夹闭不全及不完全栓塞的动脉瘤,再出血风险较高,需要长期的造影随访。因此,应尽可能完全闭塞动脉瘤(I 类 B 级证据)。③对于破裂动脉瘤治疗方案的选择,如果经验丰富的外科医师和血管内治疗医师一致认为,血管内或手术治疗均可实施,则血管内治疗的效果更好(I 类 B 级证据)。要注意根据患者的病情及动脉瘤的特点来决定治疗方案。建议尽量在可同时提供两种疗法的医院内,对患者进行治疗(II a 类 B 级证据)。④尽管既往的研究认为,虽早期和延期手术对 SAH 患者的总体预后并无影响,但出血后的早期治疗可以降低再出血率,而且,新技术的使用可以提高其疗效。推荐对多数患者都应进行早期干预(II a 类 B 级证据)。

因版面限制,参考文献请见 <http://stroke.ahajournals.org>

(收稿日期:2009-04-06)

(本文编辑:许亚芳)

(上接第 325 页)

[16] Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome ( from the PAR-1 inhibition by statins[ PARIS ] study). *Am J Cordial*, 2006, 97(9): 1332-1336.

[17] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5):457-507.

[18] Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. for American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2008, 39(5):1647-1652.

[19] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(5): 390-413.

[20] 他汀类药物预防缺血性卒中/短暂性脑缺血专家组. 他汀类药物预防缺血性卒中/TIA 专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(1):81-82.

[21] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. for National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(2):227-239.

[22] Elkind MS, Flint AC, Sciacca RR, et al. Lipid-lowering

agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality[J]. *Neurology*, 2005, 65(2):253-258.

[23] Gueyffier F, Bejan-Angoulvant T. Do we need to assess the effect of treatment withdrawal? The paradigm of life-long prevention[J]. *Stroke*, 2007, 38(10):2629-2630.

[24] Blanco M, Nombela F, Castellanos M. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. *Neurology*, 2007, 69(9):904-910.

[25] Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(10):2652-2657.

[26] Amarenco P, Lavallée PC, Touboul PJ. Statins and stroke prevention[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(Suppl 1):81-88.

[27] Armitage J. The safety of statins in clinical practice[J]. *Lancet*, 2007, 370(9601):1781-1790.

[28] Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications [J]. *Mitochondrion*, 2007 Suppl:168-174.

[29] 胡大一, 全其广. 中国胆固醇教育计划——站在新的起跑线上[J]. *中国医药导刊*, 2008, 04(10):479-480.

[30] Harats D, Leibovitz E, Maislos M, for HOLEM Study Group. Cardiovascular risk assessment and treatment to target low density lipoprotein levels in hospitalized ischemic heart disease patients: results of the HOLEM study [J]. *Isr Med Assoc J*, 2005, 7(6):355-359.

(收稿日期:2008-12-31)

(本文编辑:滕淑英)