

动脉瘤性 SAH 手术夹闭与介入栓塞疗效及并发症的 Meta 分析

张文凯 刘绍明

摘要 **目的** 评价动脉瘤性蛛网膜下腔出血后经不同术式治疗的患者其预后及术后并发症发生率有无统计学差异。**方法** 在 Medline、Embase、Cochrane 等文献数据库中对近 20 年内发表的关于手术夹闭及介入栓塞治疗颅内破裂动脉瘤的对比研究进行检索。由 2 名评价者独立的筛选出符合纳入标准的文献,并用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇文献,合计 4970 例患者。比较两种术式术后脑血管痉挛、脑积液的发生率,经 Meta 分析,其 OR 值(95% CI)分别为 1.23 (0.77 ~ 1.95)、0.90 (0.70 ~ 1.15),差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。固定效应模型分析术后不良预后的发生率 OR 值(95% CI)为 1.38 (1.15 ~ 1.66),差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ;随机效应模型分析术后不良预后的发生率 OR 值(95% CI)为 1.33 (0.91 ~ 1.96),差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 接受不同术式治疗的动脉瘤破裂患者,其术后脑血管痉挛、脑积液的发生率无统计学差异;不能说明开颅夹闭术后患者不良预后的发生率高于接受介入栓塞治疗的患者。

关键词 动脉瘤 蛛网膜下腔出血 手术夹闭 介入栓塞 Meta 分析

中图分类号 R65 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.035

Neurosurgical Clipping Versus Endovascular Coiling for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis About the Outcomes.

Zhang Wenkai, Liu Shaoming. Shihezi University School of Medicine, Xinjiang 832000, China

Abstract Objective To determine whether the outcomes and complications of the patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) differs when comparing surgical clip application with endovascular obliteration of ruptured intracranial aneurysms. **Methods** We conducted a meta-analysis of studies that compared clipping with coiling between January 1996 and March 2016. Comparison of binary outcomes between treatment groups was described using odds ratios (OR, clip versus coil). **Results** One randomized controlled trials and ten observational studies were included. Vasospasm (OR = 1.23, 95% CI: 0.77 - 1.95, $P > 0.05$), shunt-dependent hydrocephalus (OR = 0.90, 95% CI: 0.70 - 1.15, $P > 0.05$), rates did not differ significantly between different techniques. Unfavorable outcomes rate showed difference on fixed-effects model (OR 1.38, 95% CI: 1.15 - 1.66, $P < 0.05$) but made no difference when random-effects model (OR = 1.33, 95% CI: 0.91 - 1.96, $P > 0.05$) was used. **Conclusion** The treatment method used for ruptured intracranial aneurysms, i. e., neurosurgical clipping or endovascular coiling, has no statistically significant effect on the development of vasospasm, shunt-dependent hydrocephalus and unfavorable outcomes rates.

Key words Aneurysm; Subarachnoid hemorrhage (SAH); Clip; Coil; Meta-analysis

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是指某些疾病引起的颅内和椎管内血管突然破裂,血液流至蛛网膜下腔出现的一组症状,它并非一种疾病,而是某些疾病的临床表现,临床上将其分为自发性和外伤性两类^[1,2]。自发性蛛网膜下腔出血的病因以颅内动脉瘤破裂出血最为常见,约占 75% ~ 80%^[3]。

对于破裂的动脉瘤目前主要有开颅夹闭术和介入栓塞术两种术式。两种手术方式各有其优缺点,除部分动脉瘤因为瘤体直径、形状、瘤颈宽窄、动脉瘤位

置等因素所限只能选择某种特定术式外,临床上对两种术式的选择尚有争议。因此采用 Meta 分析的方法对两种术式的疗效及术后并发症进行客观的分析、评价,对于指导临床治疗决策具有重大的意义。

资料与方法

1. 纳入标准与排除标准: (1) 研究类型: 仅纳入手术夹闭和介入栓塞治疗动脉瘤性 SAH 的对比研究,原始资料完整,并含有患者预后及术后并发症等随访结果,对于失访病例有明确的记载及失访原因分析。排除重复报告的,失访率过高的,未提供术后疗效、并发症等随访结果或提供资料不完善的文献。(2) 研究对象: 仅纳入确诊动脉瘤性 SAH 并接受手术

治疗的患者,且所有患者均有手术夹闭及介入栓塞两种术式的适应证。排除未破裂动脉瘤患者,因动脉瘤位置、形态、大小以及患者身体因素等只能选择夹闭或介入其中一种术式的患者。

2. 文献检索策略:以“aneurysm”,“subarachnoid hemorrhage”,“SAH”,“clip”,“coil”为检索词,在 Medline, Embase, Cochrane Database Systematic Review (CDSR) 等数据库检索 1996 年 1 月~2016 年 3 月发表的相关研究。

3. 数据提取:提取纳入研究的各组患者的基本信息以及术后脑血管痉挛、脑积液、不良预后发生率等各项结局指标。

4. 统计学方法:使用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。首先对纳入的研究采用 χ^2 检验及 I^2 进行异质性检验,以 $P = 0.05$ 为差异有统计学意义,如果 χ^2 检验 $P > 0.05$, $I^2 < 25\%$, 认为各研究具有较强的同质性, $25\% < I^2 < 50\%$ 时表示同质性一般,可选择固定效应模型进行分析;反之当 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$ 时,说明各项研究之间异质性明显,此时应采用敏感度分析查找产生异质性的原因,使之达到同质后再使用固定效应模型分析。

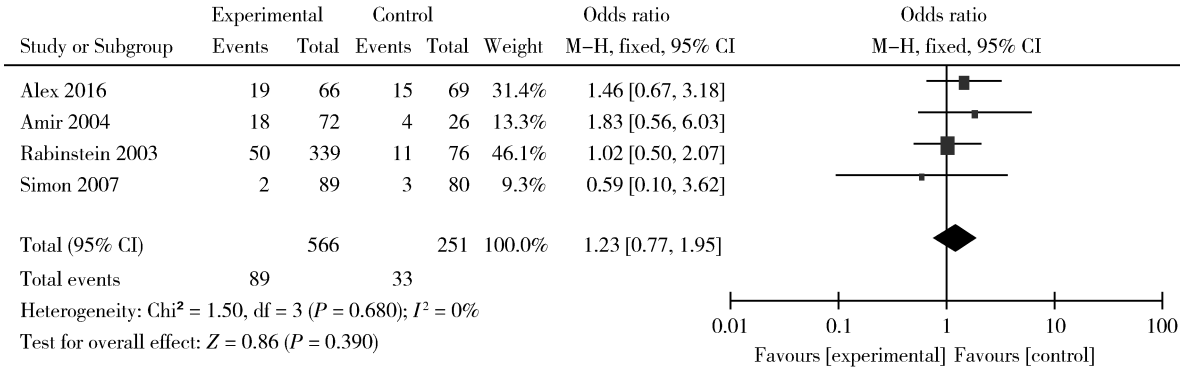


图 1 两种术式对术后脑血管痉挛发生率的影响

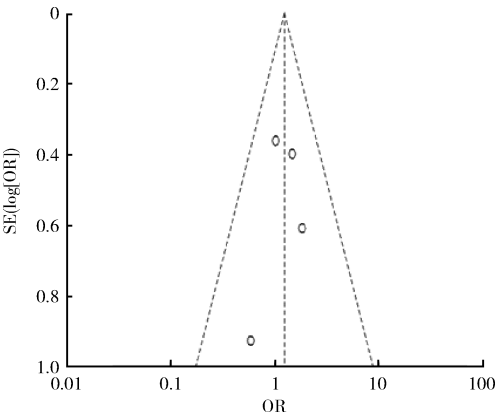


图 2 两种术式对术后脑血管痉挛发生率影响的漏斗图

如果仍不能找出原因,则采用随机效应模型进行分析。采用比值比(odds ratio, OR)作为疗效分析的统计量。绘制漏斗图来检验是否存在发表偏倚。

结 果

1. 文献检索结果:经充分检索及仔细筛选后共有 11 篇文献纳入本研究^[4~14]。其中,临床随机照试验 1 篇,前瞻性研究 1 篇,回顾性研究 9 篇。这些文章分别研究了术后脑血管痉挛、脑积液(指依赖腹腔分流的慢性脑积液)及不良预后(包括死亡或生活不能自理,指术后 GOS 评分 1~3 分的患者)的发生率,样本量 98~2143 例,共纳入相关病例 4970 例。

2. Meta 分析的结果:(1)两种术式对术后脑血管痉挛发生率的影响:纳入的 11 篇文献中,共有 4 篇文献对术后脑血管痉挛的发生率这一结局指标进行了统计,共纳入病例 817 例,其中手术夹闭组纳入病例 566 例,介入栓塞组 251 例^[4,6,13,14]。该 4 篇文献均为回顾性研究。资料数据合并后,进行异质性检验, χ^2 检验 $P > 0.05$, $I^2 < 25\%$, 表明该组数据具有良好的同质性。经 Meta 分析,计算出 OR 值(95% CI)为 1.2256(0.7718~1.9463),差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1)。漏斗图提示,发表偏倚较小(图 2)。

(2)两种术式对术后脑积液发生率的影响:纳入研究的 11 篇文献中,共有 6 篇文献对术后脑积液的发生率这一结局指标进行了统计,共纳入病例 1736 例,其中手术夹闭组纳入病例 1100 例,介入栓塞组 636 例^[4,5,7,11,12,14]。该 6 篇文献有 5 篇为回顾性研究,1 篇为前瞻性研究。资料数据合并后,进行异质性检验,卡方检验 $P > 0.05$, $I^2 < 25\%$, 该组数据同样具有良好的同质性。经 Meta 分析,计算出 OR 值(95% CI)为 0.8970(0.6994~1.1503),差异无统计学意义($P > 0.05$,图 3)。漏斗图提示发表偏倚较小(图 4)。

(3)两种术式对术后不良预后发生率的影响:在纳入

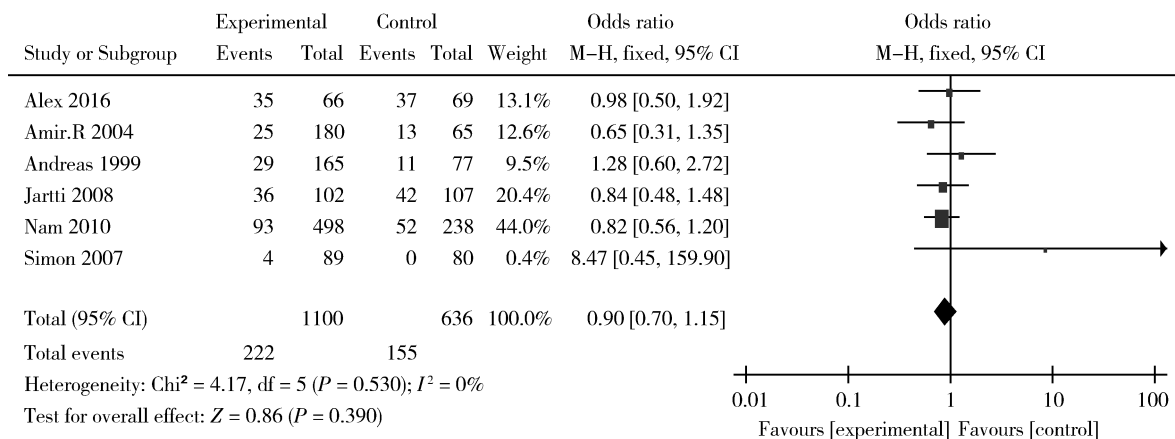


图3 两种术式对术后脑积液发生率的影响

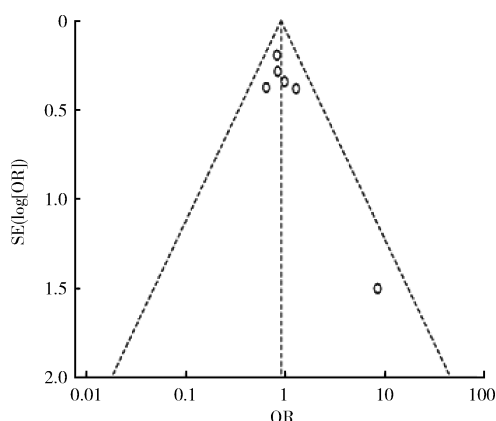


图4 两种术式对术后脑积液发生率影响的漏斗图

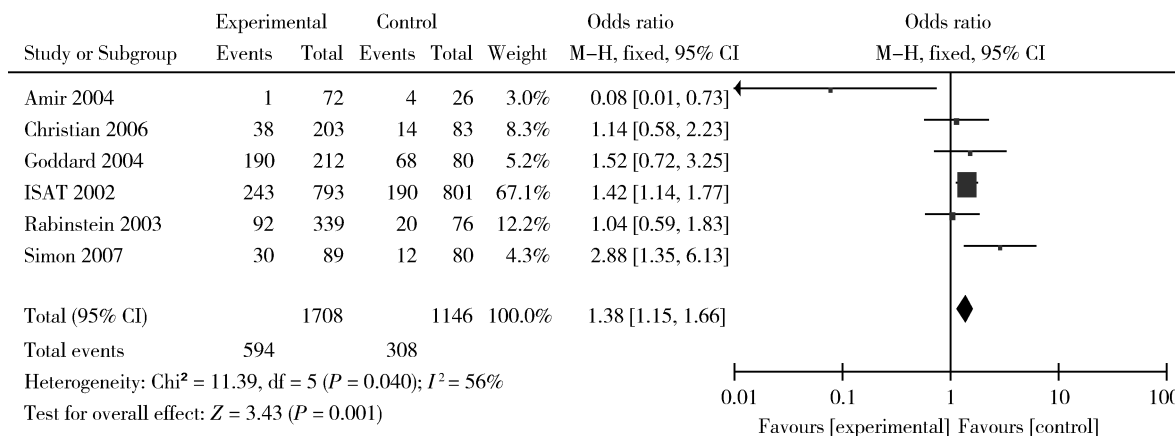


图5 两种术式对术后不良预后发生率的影响

经过敏感度分析,将偏倚度较高的 Dehdashti 等^[6]发表于 2004 年的研究剔除后,其余 5 篇文献显现出了良好的同质性(图 7),发表偏倚也较小(图 8)。此时,资料数据合并后,进行异质性检验,结果 χ^2 检验 $P = 0.29$, $I^2 = 20\%$,该组数据展现了良好的同质性。经 Meta 分析,计算出 OR 值

(95% CI) 为 1.42 (1.18 ~ 1.71),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明手术夹闭组不良预后的发生率较栓塞组要高。

不剔除任何研究,而改用随机效应模型,资料数据合并后,进行异质性检验, χ^2 检验 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$,表明该组数据的异质性较高。经 Meta 分析,计

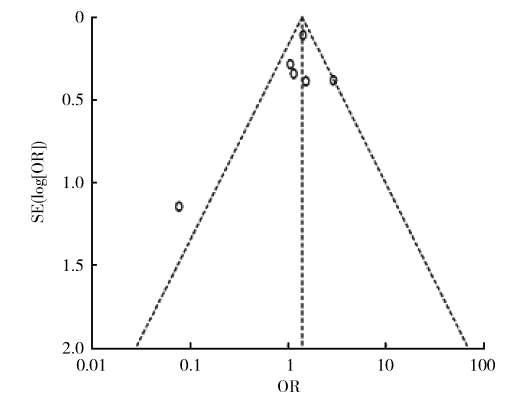


图 6 两种术式对术后不良预后发生率影响的漏斗图

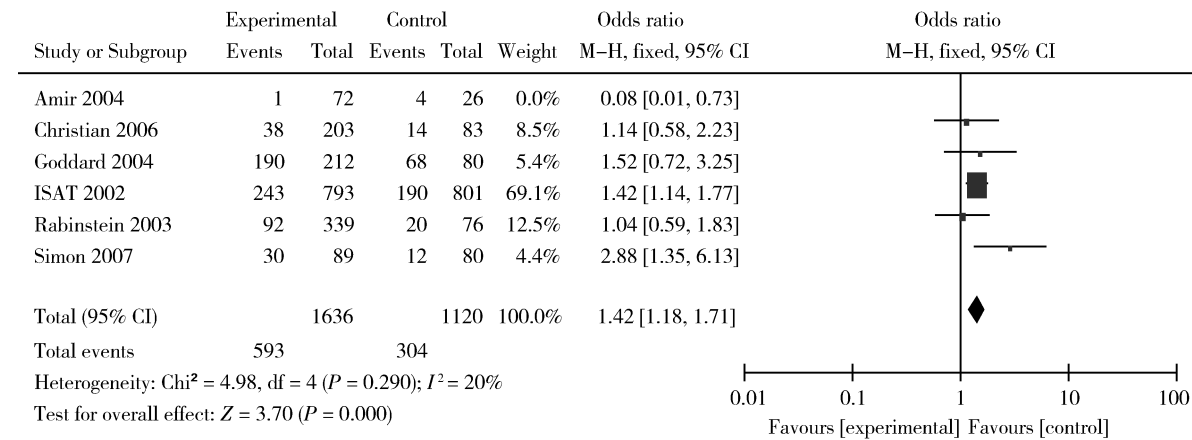


图 7 剔除一项研究后两种术式对术后不良预后发生率的影响

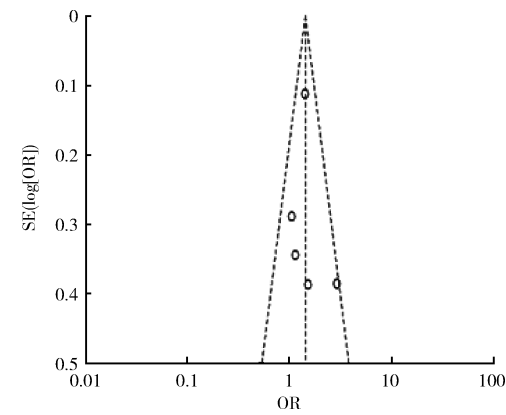


图 8 剔除一项研究后两种术式对术后不良预后发生率影响的漏斗图

发生脑血管痉挛后,会引起继发性缺血性脑损害,致使患者认知功能下降^[15],严重时甚至导致脑梗死的发生,因此脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血较为凶险的并发症,也是蛛网膜下腔出血患者致死率及致残率高的主要原因^[15,16]。有研究者指出对于未破裂的动脉瘤患者可以在术前进行缺血预适应,以减轻术后脑血管痉挛引起的缺血所造成的脑损害,不过该方法

算出 OR 值(95% CI)为 1.33(0.91 ~ 1.96),差异无统计学意义($P>0.05$,图 9),不能说明手术夹闭组不良预后的发生率较栓塞组高。漏斗图提示存在发表偏倚(图 10)。

讨 论

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm) 系颅内动脉管壁瘤样异常突起。在急性脑血管意外中,颅内动脉瘤破裂出血的发生率仅次于脑血栓形成和高血压脑出血,位居第 3 位^[1]。动脉瘤破裂出血后最常见的并发症即脑血管痉挛及脑积液。

是否有效尚在研究中^[17]。
脑积液是蛛网膜下腔出血的另一个主要并发症。根据脑积液发生的时间不同,可分为急性、亚急性及慢性脑积液。分别指发生蛛网膜下腔出血后 72h 以内、第 4 ~ 13 天、第 14 天及以上发生的脑积液^[18,19]。引起急性脑积液的主要原因是出血引起的脑脊液循环机械梗阻,而慢性脑积液则是由于软脑膜 - 蛛网膜粘连或蛛网膜颗粒永久损害所致。

本研究对各纳入的文献进行分析,结果证实接受两种不同术式治疗后的患者其术后脑血管痉挛及脑积液的发生率无统计学差异,这与各纳入的单一的研究结果相同。但是有报道称对于术前不同 Hunt - Hess 分级、Fisher 分级以及 WFNS 分级的患者,患者术后并发症的发生率存在差异^[12,19]。亦有研究指出脑室内出血是影响脑积液发生的危险因素^[20]。蛛网膜下腔出血量的多少可能会直接影响脑血管痉挛的发生率。本研究未根据出血量的不同或者 Fisher 分级的不同进行亚组分析,对于不同亚组的患者接受两种不同术式治疗后脑血管痉挛的发生率有无差异,尚需进一步研究。在纳入的文献中,有的患者进行了脑

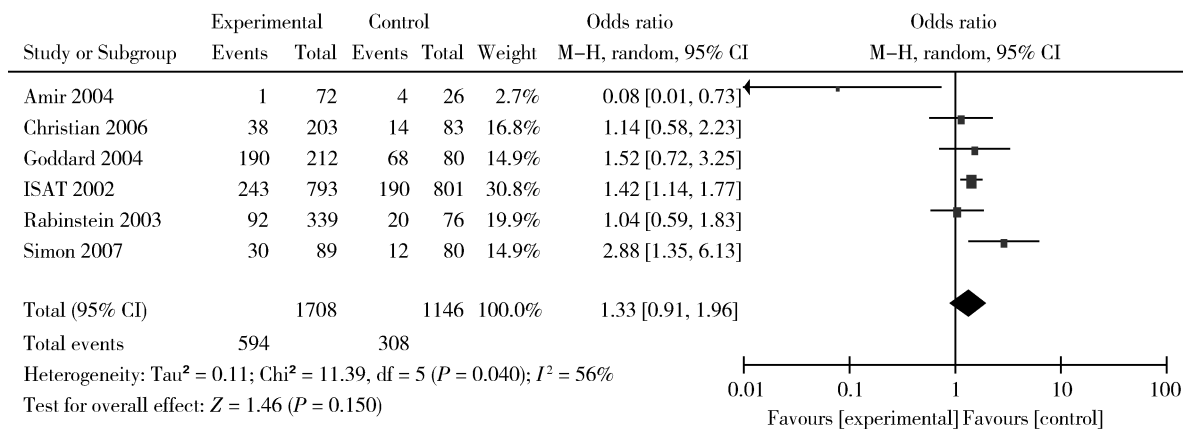


图9 两种术式对术后不良预后发生率的影响(随机效应模型)

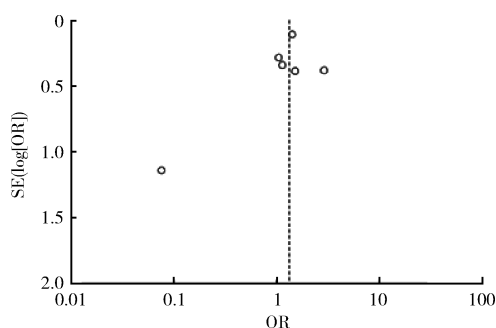


图10 两种术式对术后不良预后发生率影响的漏斗图(随机效应模型)

偏倚。但是近年来随着材料、设备的不断更新,技术的不断发展,经验的不断积累,显微外科开颅手术夹闭已经日趋成熟,对改善患者的预后起到一定作用^[6]。

本研究结果显示,接受手术夹闭或介入栓塞两种术式治疗的颅内动脉瘤破裂患者,其术后脑血管痉挛、脑积液的发生率差异无统计学意义,不能说明开颅夹闭术后患者不良预后的发生率高于接受介入栓塞治疗的患者。综上所述,临床上应该根据动脉瘤的直径、位置等因素综合考虑,选择合适的手术方式,对于两种术式均可的患者,则应选择术者所擅长的手术方式,以提高患者生存率。

参考文献

- 1 赵继宗. 神经外科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 504-510
- 2 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 277-281
- 3 赵继宗. 神经外科手册[M]. 7版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2013: 1358-1365
- 4 Mortimer AM, Bradford C, Steinfert B, et al. Short term outcomes following clipping and coiling of ruptured intracranial aneurysms: does some of the benefit of coiling stem from less procedural impact on deranged physiology at presentation? [J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(2): 145-151
- 5 Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality [J]. J Neurosurg, 2004, 101(3): 402-407
- 6 Dehdashti AR, Mermillod B, Rufenacht DA, et al. Does treatment modality of intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? [J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(1): 53-60
- 7 Gruber A, Reinprecht A, Bavinszki G, et al. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of

室穿刺外引流、有的患者则接受了腰大池置管引流, 这对术后脑积液的发生率会产生一定影响。因此根据不同的 Fisher 分级、是否接受了脑室穿刺外引流或腰大池置管引流进行不同亚组的分析对于指导临床治疗决策可能会更有意义。

与介入栓塞相比, 开颅手术夹闭创伤较大, 老年患者及全身多系统病变的患者较难耐受, 但是有报道提示开颅手术夹闭有着更高的动脉瘤闭塞率以及更低的再出血风险, 而且术中可以打开蛛网膜下腔释放血性脑脊液, 理论上有利于促进脑脊液循环恢复畅通^[21, 22]。对于伴发颅内血肿的患者, 开颅手术亦可清除血肿, 减轻颅内高压。而血管内介入的主要优势为创伤较小, 高龄、全身基础状况较差的患者亦可耐受, 但是该治疗方法费用昂贵, 且颅内血肿无法清除。迄今为止, 关于探讨动脉瘤治疗方法选择的最大规模的临床随机对照试验即国际蛛网膜下腔出血试验, 该研究对动脉瘤术后 1 年的患者进行随访, 结果提示接受介入治疗的患者术后 1 年的致残率要低于接受开颅手术夹闭的患者。与本研究的结论不符, 其原因可能为本研究所纳入的其中一篇文献存在不明原因的

- ruptured intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 1999, 44 (3) : 503 - 509
- 8 Helland CA, Kråkenes J, Moen G, *et al.* A population - based study of neurosurgical and endovascular treatment of ruptured, intracranial aneurysms in a small neurosurgical unit [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59 (6) : 1168 - 1175
- 9 Goddard AJ, Raju PP, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 2004, 75 (6) : 868 - 872
- 10 Molyneux A, Kerr R, Stratton I, *et al.* International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms; a randomized trial [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9342) : 1267 - 1274
- 11 Jartti P, Karttunen A, Isokangas JM, *et al.* Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms [J]. *Acta Radiol*, 2008, 49 (6) : 680 - 686
- 12 Nam KH, Hamm IS, Kang DH, *et al.* Risk of Shunt Dependent Hydrocephalus after Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: Surgical Clipping versus Endovascular Coiling According to Fisher Grading System [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2010, 48 (4) : 313 - 318
- 13 Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, *et al.* Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98 (2) : 319 - 325
- 14 Yu SC, Wong GK, Wong JK, *et al.* Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for ruptured intracranial aneurysms: significant benefits in clinical outcome and reduced consumption of hospital resources in Hong Kong Chinese patients [J]. *Hong Kong Med J*, 2007, 13 (4) : 271 - 278
- 15 Macdonald RL, Hunsche E, Schüler R, *et al.* Quality of life and health-care resource use associated with angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2012, 43 (4) : 1082 - 1088
- 16 段鸿洲, 莫大鹏. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究进展 [J]. *医学综述*, 2009, 15 (15) : 2287 - 2291
- 17 Tülü S, Mulino M, Pinggera D, *et al.* Remote ischemic preconditioning in the prevention of ischemic brain damage during intracranial aneurysm treatment (RIPAT) : study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16 (1) : 594
- 18 Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting [J]. *J Neurosurg*, 1997, 86 (3) : 462 - 466
- 19 Kwon JH, Sung SK, Song YJ, *et al.* Predisposing factors related to shunt - dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 43 (4) : 177 - 181
- 20 Bae IS, Yi HJ, Choi KS, *et al.* Comparison of incidence and risk factors for shunt - dependent hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients [J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2014, 16 (2) : 78 - 84
- 21 Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, *et al.* The barrow ruptured aneurysm trial: 3 - year results [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119 (1) : 146 - 157
- 22 Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, *et al.* The barrow ruptured aneurysm trial: 6 - year results [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123 (3) : 609 - 617

(收稿日期: 2016 - 03 - 29)

(修回日期: 2016 - 04 - 19)

神经元特异性烯醇化酶在不同病因所致脑损伤中的鉴别诊断价值

王 飞 徐 凌 姜婷婷 游达礼 吴 晓 王 莉 居学丰 胡善友

摘 要 目的 探讨血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平在不同病因 (脑梗死及呼吸衰竭) 所致脑损伤的鉴别诊断价值。**方法** 连续选择 2014 年 10 月 ~ 2015 年 10 月于上海市嘉定区中心医院急诊科就诊的脑梗死及呼吸衰竭患者, 根据不同病因分为脑梗死组 ($n = 63$) 和呼吸衰竭组 ($n = 31$), 比较两组的一般资料及实验室指标 (包括 NSE) 的差异。再根据意识状态分为昏迷组 ($n = 19$) 和无昏迷组 ($n = 75$), 比较 NSE 水平的差异, 并对 NSE 与相关有意义的指标进行相关分析。**结果** 所有病例总体 NSE 异常率为 26.6%, 呼吸衰竭组的 NSE 水平显著高于脑梗死组 [$12.54 (12.95) \text{ ng/ml}$ vs $11.05 (5.80) \text{ ng/ml}$, $P = 0.046$], 而 TBIL、

基金项目: 上海市嘉定区卫生系统第三批重点学科建设项目基金资助项目 (ZD01); 上海市嘉定区中心医院第十一批中青年骨干培养计划项目基金资助项目

作者单位: 201800 上海市嘉定区中心医院急诊科 (王飞、姜婷婷、游达礼、吴晓、王莉、居学丰、胡善友); 上海市嘉定区安亭镇黄渡社区卫生服务中心 (徐凌)

通讯作者: 胡善友, 电子信箱: hsyheart@sina.com