单一支架置入技术治疗颈内动脉微小动脉瘤的初步探讨*

李 澎¹, 赵 晖¹, 张紫寅^{2△}, 唐建建², 杨 堃², 谢雪梅³ (1. 四川省达州市第二人民医院放射科 635000; 2. 海南医学院附属医院神经外科, 海口 570102; 3. 中国医科大学第一附属医院病理科, 沈阳 110001)

【摘要】 目的 探讨单一支架置入技术栓塞治疗微小颅内动脉颈内动脉段(ICA)动脉瘤的预后。**方法** 收集 2003 年 8 月至 2012 年 1 月收治的微小 ICA 动脉瘤(直径小于 3 mm)患者 14 例的临床资料, 其中男 4 例, 女 10 例; 年龄 35~72 岁。采用单一支架置入技术栓塞治疗 5 例, 采用支架辅助弹簧圈栓塞技术治疗 9 例。**结果** 13 例血管内栓塞治疗微小 ICA 动脉瘤手术完全成功, 1 例(7.1%)患者出现术中动脉瘤破裂出血。仅支架置入组 9 个月后动脉瘤完全闭塞率 80.0%, 完全无症状率 60.0%; 支架辅助弹簧圈组 12 个月后完全闭塞率 88.9%, 完全无症状率 55.5%。统计结果显示, 仅支架置入组患者的改良 Rankin 量表(mRS)评分较支架辅助弹簧圈组高($t=4.21, P=0.039$), 但是其动脉瘤完全闭塞率较低($\chi^2=5.09, P=0.011$)。**结论** 采用单一支架置入栓塞微小动脉瘤的患者完全闭塞率较低, 但是患者的并发症少、预后生存质量较高。

【关键词】 颅内动脉瘤; 血管内介入; 支架; 栓塞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)01-0006-02

Preliminary study on single stenting implantation technique in treating very small aneurysms of intracranial internal carotid artery* LI Peng¹, ZHAO Hui¹, ZHANG Zi-yin^{2△}, TANG Jian-jian², YANG Kun², XIE Xue-mei³ (1. Department of Radiology, Dazhou Municipal Second People's Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China; 3. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the prognosis of using the single stenting implantation technique in the treatment of very small aneurysms of the intracranial internal carotid artery(ICA). **Methods** The clinical data in 14 cases of very small aneurysms(diameter <3 mm) of ICA from August 2003 to January 2012 were collected, 4 males and 10 females, aged 35-72 years old. 5 cases adopted the single stenting implantation technique for conducting the embolotherapy and 9 cases were treated by the stent-assisted spring coil embolization technique. **Results** Of 14 cases of aneurysms, 13 cases succeeded in endovascular embolization treatment and 1 case(7.1%) appeared aneurysms rupturing hemorrhage. The complete occlusion rate of aneurysms and the complete symptomless rate after 9 months in the only stent implantation group were 80.0% and 60.0% respectively, which after 12 months in the stent-assisted spring coil group were 88.9% and 55.5%. Statistical results showed that the mRS scores of modified Rankin scale in the only stenting group were significantly higher than that of the stent-assisted spring coil group($t=4.21, P=0.039$), however the complete occlusion rate of aneurysms was lower($\chi^2=5.09, P=0.011$). **Conclusion** Adopting the single stent implantation embolization for treating very small aneurysms has the low complete occlusion rate, but the patient's prognosis and the survival quality are good with less complications.

【Key words】 intracranial aneurysms; intrvascular intervention; stent; embolism

随着血管内介入技术的发展与进步, 弹簧圈栓塞治疗破裂或未破裂颅内动脉瘤技术也迅速发展起来, 并已成为一个有效的治疗方法, 并可与外科夹闭法手术相媲美^[1-2]。然而, 血管内介入治疗微小动脉瘤(直径小于 3 mm)仍然是一个挑战, 原因在于微导管的位置缺乏稳定性, 同时增加了术中动脉瘤破裂的风险。此外, 此类动脉瘤的载瘤动脉一般较狭窄且容易被撕裂, 因而外科夹闭手术治疗微小动脉瘤也存在严重的困难^[3]。因此, 需要采用先进的血管内介入技术以降低并发症的风险。

目前采用单一支架置入技术栓塞治疗微小动脉瘤的研究

越来越多, 但其效果尚无定论^[3-4]。作者对采用单一支架置入技术栓塞治疗微小颅内动脉颈内动脉段(ICA)动脉瘤的患者临床资料作了回顾性分析, 评估其安全性、可行性和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集达州市第二人民医院和海南医学院附属医院 2003 年 8 月至 2012 年 1 月收治的微小 ICA 动脉瘤患者 14 例的临床资料, 其中, 男 4 例, 女 10 例; 年龄 35~72 岁, 平均 58.7 岁。入院时 8 例患者表现为急性蛛网膜下腔出血(SAH), Hunt-Hess 分级评估结果为 II 级 3 例, III 级 3 例, IV 级

2 例。影像学检查发现:因微小 ICA 动脉瘤破裂者 5 例,其他动脉瘤破裂者 3 例;微小 ICA 动脉瘤未破裂者 9 例。动脉瘤位置:8 例鞍突旁 ICA 动脉瘤,4 例脉络膜前动脉,2 例大脑后交通动脉。

1.2 方法 由 1 名神经外科医师和 1 名介入神经放射科医师共同评定患者的基本生命状态以及治疗方案。术者采用单一支架置入技术治疗 5 例解剖学位置特殊的破裂性微小 ICA 动脉瘤,其余 9 例采用支架辅助弹簧圈栓塞技术。7 例无 SAH 表现的患者术前 3 d 口服抗凝药物波立维,剂量为 75 mg/d。患者全身麻醉、肝素化后,严格监测心电图、血压、血氧饱和度等。采用 Seilingder 术经右侧股动脉置入导管,3D 数字减影血管造影(DSA)显示的动脉瘤大小(从瘤颈到瘤底部的最大垂直高度)以及载瘤动脉的直径。术中通过微导管将微弹簧圈缓慢推入动脉瘤腔,再植入 Neuroform 自膨式支架(Boston Scientific/Target, Fremont, California, USA),其最佳直径应大于载瘤动脉直径 0.5~1.0 mm。手术结束后 30 min 以内,每 10 min 行一次 DSA 造影,以便确认填塞效果及术中并发症;观察的指标是支架的位置与稳定性、支架或弹簧圈与血管壁的粘附度、有无其他动脉瘤破裂。若由于弹簧圈或微导管不稳定而导致首次经栓塞失败,所有患者均给予单一的支架置入技术治疗。术后应局部压迫穿刺点止血,且制动 7 h。抗凝治疗方案:低分子肝素钠皮下注射 72 h、口服抗凝药物波立维至少 3 个月或阿司匹林 6 个月。术后 12 个月内,行 3D-DSA 复查患者的动脉瘤闭塞情况,改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评价患者预后疗效。

1.3 统计学处理 统计分析采用 SPSS 13.0 软件,计量资料的比较采用 t 检验或方差分析,计数资料或等级资料比较采用 χ^2 检验或秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单一支架置入治疗组患者的预后分析 本组 13 例血管内栓塞治疗微小 ICA 动脉瘤手术完全成功,1 例(7.1%)患者出现术中动脉瘤破裂出血,给予及时输血等抢救成功。术后载瘤动脉显影正常,无异位栓塞等并发症。仅置入支架治疗组 5 例,1 例患者术中成颈动脉海绵状瘘(CCF),而采用弹簧圈辅助支架栓塞。随访结果:4 例(80.0%)动脉瘤 9 个月后完全闭塞,mRS 评分完全无症状 3 例(60.0%),死亡 0 例;其中 1 例患者尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活,mRS 评分为 1 分;1 例患者轻度残疾,mRS 评分为 2 分;3 例患者完全无症状,mRS 评分为 0 分。

2.2 支架辅助弹簧圈栓塞治疗组患者的预后分析 采用支架辅助弹簧圈栓塞治疗组 9 例:12 个月后动脉瘤完全闭塞 8 例(88.9%),mRS 评分完全无症状 5 例(55.0%),死亡 1 例(11.1%)。1 例动脉瘤部分闭塞,轻度残疾,mRS 评分为 2 分;1 例有轻微症状与 1 例失访的患者,其 mRS 评分均为 1 分;1 例患者 3 个月后死亡,死因为多发性颅内动脉瘤破裂出血。统计结果显示,仅置入支架组的患者 mRS 评分较支架辅助弹簧圈高($t = 4.21, P = 0.039$);然而,其动脉瘤完全闭塞率较低($\chi^2 = 5.09, P = 0.011$)。

3 讨 论

目前,不同大小的颅内动脉瘤破裂出血风险无法预知,而如何治疗直径微小、无症状的颅内动脉瘤争议颇多。究竟采用手术夹闭还是血管内栓塞治疗微小动脉瘤至今尚无定论^[1-2]。过去,国际未破裂颅内动脉瘤研究协会(The International

Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, ISUIA)认为:无 SAH 病史的小动脉瘤(直径小于 7 mm)很少发生破裂^[3-4]。与此相反,最近的研究证实,微小的动脉瘤破裂出血构成所有破裂动脉瘤疾病的 15%和 7%^[5-6]。一篇韩国学者的关于破裂动脉瘤的大小和位置的研究报道中也指出,微小动脉瘤破裂出血占有破裂动脉瘤疾病的 7.9%,而 66%的破裂动脉瘤为直径小于 7 mm 的动脉瘤。这些结果表明,微小动脉瘤破裂在临床上的情况并不少见^[6-7]。而且,达州市第二人民医院过去 3 年内总共收治 125 例颅内动脉瘤破裂患者,其中 14 例(11.3%)属于微小动脉瘤(直径小于 3 mm)。

然而,微小动脉瘤的弹簧圈栓塞治疗方法因其较难的操作技术而备受争议,例如:微导管在弹簧圈栓塞时较易脱出、必须重新手术,而术中操作粗暴使得动脉瘤较易破裂^[7]。在这些情况下,手术夹闭技术的操作难度大幅提高,因为微小动脉瘤管壁往往较薄、管径非常小而不能耐受手术的撕裂与破坏。尽管最近的几项研究显示弹簧圈栓塞术在治疗微小动脉瘤的可行性与良好的预后,然而术中其破裂比率仍高于直径较大的颅内动脉瘤(直径超过 3 mm)^[7-8]。因此,需要更高级的改良的血管内栓塞技术来治疗这些具有挑战性的病变,从而降低术中并发症的风险。随着支架材料和技术的发展,治疗微小动脉瘤的新概念已经演变成“腔内旁路”或“腔内重建”。

近年来,各种类型的冠状动脉和颅内支架已被用于动脉瘤的治疗中,其作用机制是改变瘤腔内血流方式、促进血栓形成与瘤颈内膜增生。国内外报道显示,仅采用支架技术而不使用弹簧圈栓塞微小直径动脉瘤效果较好^[9]。此外,许多新型支架一般具有高密度的金属丝网,不仅可以有效地改变瘤腔内血流方式,还可适当避免动脉分支的穿孔。然而,这种新的支架的有效性和安全性还没有得到明确的证实。仅采用支架置入首次应用于辅助弹簧圈血管内栓塞的手术方法中,其治疗颅内动脉瘤的适应证有(1)老年患者;(2)SAH 患者且 Hunt-Hess 分级较高^[10]。本组 14 例微小动脉瘤,7.1%患者出现术中动脉瘤破裂出血,抢救及时而出院。7.1%患者术中形成 CCF,给予弹簧圈辅助支架栓塞后载瘤动脉显影正常,无异位栓塞等并发症。仅置入支架组 9 个月后动脉瘤完全闭塞率 80.0%,完全无症状率 60.0%,病死率 0%。支架辅助弹簧圈组 12 个月后完全闭塞率 88.9%,完全无症状率 55.5%,病死率 11.1%。统计结果显示,虽然仅置入支架组的患者 mRS 评分较支架辅助弹簧圈组高,但是其动脉瘤完全闭塞率较低。这一结果与近期学者的报道相吻合^[11]。本研究不足之处在于:病例数较少,随访时间不够长。

综上所述,本研究中采用单一支架栓塞微小动脉瘤的患者完全闭塞率较低,但是患者的并发症少、预后生存质量较高。如何治疗微小动脉瘤仍然是一个挑战,采用单一支架置入血管内栓塞治疗微小动脉瘤的方法与疗效仍有待更多的研究去证实。

参 考 文 献

- [1] Zhang Z, Yang K, Wang C, et al. Congenital pial arteriovenous fistula in the temporal region draining into cavernous sinus: a case report[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(3): 497-500.
- [2] Schuette AJ, Hui FK, Spiotta AM, et al. Endovascular therapy of very small aneurysms of the (下转第 10 页)

方法^[4-5]。

本研究观察到,接受新辅助化疗的标本,组织内的肿瘤细胞主要以由多细胞组成的“化疗细胞微球”形式存在,单细胞很少。这种细胞微球不同于离解不完全的细胞团,主要表现在以下几方面,(1)外形不同:细胞团不规则,团内细胞直径小,细胞间连接松散,间有较多结缔组织。“化疗细胞微球”呈球形,外形规则,团内细胞大,细胞间连接紧密,很多细胞尚处在分裂过程中,细胞间未见明显的纤维结缔组织。(2)在无血清培养基中生长状况不同。(3)构成细胞不同:未化疗组细胞团的主体是分化细胞,而化疗组细胞团以未分化细胞为主。“化疗细胞球”可稳定传代形成克隆,经血清诱导可贴壁分化,1 000 个细胞可在裸鼠体内形成肿瘤,证明其具有自我更新能力、分化能力和成瘤能力等干细胞特性。因此,“化疗细胞球”富含未分化的干/祖细胞。分析其原因,肿瘤干细胞通过不对称性分裂产生大量分化细胞,以对称性分裂进行自我复制。未化疗肿瘤组织内的细胞大部分为分化细胞,干细胞数量极少。由于肿瘤干细胞大多处于细胞周期中的 G₀ 期休眠状态,且高表达多药耐药蛋白和 ATP 结合盒式蛋白,能将进入细胞内的化疗药物泵出;高表达 bcl-2 和 survivin 等抗凋亡蛋白^[6-7],这些特点使得肿瘤干细胞对化疗药物有天然的抵抗力,对常规化疗不敏感。占肿瘤细胞主体的分化细胞,很容易被化疗药物杀灭,肿瘤干细胞得以保留。同时,不对称性分裂方式被抑制,对称性分裂被保留,进行自我复制,形成干/祖细胞集落,即本研究观察到的“化疗细胞球”。

同时本研究还观察到,经过两个疗程化疗的乳腺癌组织内“化疗细胞球”最丰富,3 个疗程后则明显下降。表明化疗药物对乳腺癌干/祖细胞仍有抑制作用,其作用机制可能是对干/祖细胞的杀伤,但更可能是破坏了干/祖细胞生存的微环境^[8],如血管的破坏与纤维化等。因此,少次化疗可有效富集乳腺干/祖细胞,不仅提高实验获取干/祖细胞的效率^[9],还可应用于判断化疗的效果。

本研究显示,3 个疗程的化疗虽然有效杀灭了乳腺癌肿瘤分化细胞,但干/祖细胞仍部分存留,提示乳腺癌化疗应坚持 3 个疗程以上。

参考文献

[1] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. PNAS, 2003, 100(7):3983-3988.

[2] 平秋芳, 卞修武, 姚小红, 等. 人胶质瘤干细胞趋化因子受体 CXCR4 活化促进血管生成的作用[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(3):179-183.

[3] Dontu G, Abdallah WM, Foley JM, et al. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells[J]. Genes Dev, 2003, 17(10):1253-1270.

[4] Smart CE, Morrison BJ, Saunus JM, et al. In vitro analysis of breast cancer cell line tumourspheres and primary human breast epithelia mammospheres demonstrates inter- and intrasphere heterogeneity[J]. PLoS One, 2013, 8(6):e64388.

[5] Paranjape AN, Mandal T, Mukherjee G, et al. Introduction of SV40ER and hTERT into mammospheres generates breast cancer cells with stem cell properties[J]. Oncogene, 2012, 31(15):1896-1909.

[6] 李治, 黄韬, 贺艳丽, 等. 乳腺癌干细胞逃逸化疗机制的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(1):20-21.

[7] 沈松杰, 孙强. 乳腺癌化疗耐药中肿瘤干细胞的作用及其机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(16):1312-1315.

[8] Sun H, Jia J, Wang X, et al. CD44⁺/CD24⁻ breast cancer cells isolated from MCF-7 cultures exhibit enhanced angiogenic properties[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(1):46-54.

[9] 李海志, 易彤波, 武正炎. 悬浮培养联合化疗药物筛选乳腺癌干细胞[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(3):172-175.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-09-08)

(上接第 7 页)

anterior communicating artery; five-fold increased incidence of rupture[J]. Neurosurgery, 2011, 68(3):731-737.

[3] Chae KS, Jeon P, Kim KH, et al. Endovascular coil embolization of very small intracranial aneurysms[J]. Korean J Radiol, 2010, 11(5):536-541.

[4] Heller R, Calnan DR, Lanfranchi M, et al. Incomplete stent apposition in Enterprise stent-mediated coiling of aneurysms: persistence over time and risk of delayed ischemic events[J]. J Neurosurg, 2013, 118(5):1014-1022.

[5] Chalouhi N, Campbell P, Makke Y, et al. Treatment of complex intracranial aneurysms with a telescoping stent technique[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2012, 73(5):281-288.

[6] Hauck EF, Tawk RG, Karter NS, et al. Use of the out-reach distal access catheter as an intracranial platform facilitates coil embolization of select intracranial aneurysms: technical note[J]. J Neurointerv Surg, 2011, 3(2):

172-176.

[7] O'Kelly CJ. Should stents be used in the treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. J Neurosurg Sci, 2011, 55(1):27-33.

[8] Ioannidis I, Lalloo S, Corkill R, et al. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms[J]. J Neurosurg, 2010, 112(3):551-556.

[9] Hwang JH, Roh HG, Chun YI, et al. Endovascular coil embolization of very small intracranial aneurysms [J]. Neuroradiology, 2011, 53(5):349-357.

[10] Signorelli F, Scholtes F, Bojanowski MW. Very small intracranial aneurysms: Clip or coil [J]. Neurochirurgie, 2012, 58(2/3):156-159.

[11] 李晓玲, 陈艳, 张紫寅. 支架辅助微弹簧圈栓塞颅内宽颈动脉瘤的疗效分析[J]. 四川解剖学杂志, 2011, 19(4):4-6.

(收稿日期:2013-06-19 修回日期:2013-08-30)