

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.043

◇临床医学◇

脑血管介入术在颅内未破裂动脉瘤中应用价值及对 afamin 与基质金属蛋白酶9血清含量的影响

王颖超¹, 刘磊¹, 王晨雨², 王琨¹作者单位:¹郑州人民医院介入科, 河南 郑州 450000; ²郑州大学第二附属医院超声科, 河南 郑州 450000

通信作者: 刘磊, 男, 副主任医师, 研究方向为神经介入, E-mail: leiliudocor@sina.com

摘要:目的 研究脑血管介入术在颅内未破裂动脉瘤中应用价值及对血清人类血浆糖蛋白 afamin 与基质金属蛋白酶9(MMP-9)含量的影响。方法 选取2015年10月至2018年10月郑州人民医院266例颅内未破裂动脉瘤病人作为研究对象,按随机数字表法分为研究组、对照组,各133例。对照组采取开颅夹闭术,研究组采取脑血管介入术。统计两组住院费用及住院时间、术前及术后 afamin 与血清 MMP-9 含量、日常生活能力(ADL)及生活质量(SF-36)分值,术后随访6个月,统计两组预后效果。结果 两组住院费用间差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组住院时间(10.29 ± 3.01)d 短于对照组(15.14 ± 2.96)d($P < 0.05$);术后第2天两组血清 afamin 含量较术前升高,且研究组(59.56 ± 10.33) $\mu\text{g/L}$ 高于对照组(50.53 ± 9.45) $\mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$);术后第2天两组血清 MMP-9 含量较术前降低,且研究组(448.67 ± 49.43)ng/L 低于对照组(509.45 ± 53.61)ng/L($P < 0.05$);术后1个月两组 SF-36、ADL 分值较术前增高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);术后随访6个月,研究组预后效果优于对照组($P < 0.05$)。结论 脑血管介入术应用于颅内未破裂动脉瘤中可明显缩短住院时间,提高血清 afamin 含量,降低血清 MMP-9 含量,改善预后效果,提高日常生活能力及生活质量,且经济效益良好。

关键词: 颅内动脉瘤; 栓塞,治疗性; 血管外科手术; 糖蛋白类; 脑血管介入术; 人维生素E结合糖蛋白 afamin; 基质金属蛋白酶9; 预后

The application value of cerebrovascular intervention in unruptured intracranial aneurysms and the effect on the serum levels of afamin and matrix metalloproteinase-9

WANG Yingchao¹, LIU Lei¹, WANG Chenyu², WANG Kun¹Author Affiliations: ¹Department of Intervention, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China;²Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To study the application value of cerebrovascular intervention in unruptured intracranial aneurysms and the effect on serum human plasma glycoprotein afamin and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels. **Methods** From October 2015 to October 2018, 266 patients with unruptured intracranial aneurysms from Zhengzhou People's Hospital were selected as the research objects, and were assigned into study group and control group according to the random number table method, with 133 cases in each group. The control group was treated with craniotomy and clipping, and the study group was treated with cerebrovascular intervention. The cost of hospitalization and hospital stay, preoperative and postoperative afamin and serum MMP-9 levels, activity of daily living (ADL) and quality of life (SF-36) scores were calculated for the two groups. The patients were followed up for 6 months after surgery, and the prognostic effects of the two groups were evaluated. **Results** There was no significant difference in hospitalization expenses between the two groups ($P > 0.05$). The length of hospital stay in the study group was (10.29 ± 3.01) days, shorter than that of the control group [(15.14 ± 2.96) days, $P < 0.05$]. On the second day after surgery, the serum afamin levels of the two groups were higher than those before operation, and the level of the study group [$(59.56 \pm 10.33) \mu\text{g/L}$] was higher than that of the control group [$(50.53 \pm 9.45) \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$]. On the second day after operation, the serum MMP-9 levels in the two groups were lower than those before operation, and the level in the study group [$(448.67 \pm 49.43) \text{ ng/L}$] was lower than that in the control group [$(509.45 \pm 53.61) \text{ ng/L}$, $P < 0.05$]. The SF-36 and ADL scores of the two groups were higher than those before the operation one month after operation, and the study group was higher than the control group ($P < 0.05$). The prognostic effect of the study group was better than that of the control group after 6 months of follow-up ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of cerebrovascular intervention to unruptured intracranial aneurysms can significantly shorten the hospital stay, increase the level of serum afamin, reduce the level of serum MMP-9, improve the prognosis effect, improve the capability of daily living and quality of life, and have

good economic benefits.

Key words: Intracranial aneurysm; Embolization, therapeutic; Vascular surgical procedures; Glycoproteins; Cerebrovascular intervention; Afamin; Matrix metalloproteinase-9(MMP-9); Prognosis

颅内动脉瘤是临床多发脑血管疾病,多见于颅内动脉管壁,一旦动脉瘤破裂出血,则可明显增加致残、致死风险,影响预后,因此预防性治疗颅内未破裂动脉瘤具有重要意义^[1-2]。既往临床针对颅内未破裂动脉瘤病人多给予开颅手术治疗,存在创伤大、并发症多、术后恢复慢等局限性^[3]。随着神经介入技术、影像学技术不断进展,脑血管介入术作为微创手术疗法逐渐应用于颅内未破裂动脉瘤治疗中,具有微创优势,受到临床关注^[4]。此外,人类血浆糖蛋白 afamin、基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinases, MMP-9)可能在颅内动脉瘤发生、进展中具有重要作用,但目前临床关于其在脑血管介入术前后血清含量变化的系统性研究较少。本研究选取 266 例颅内未破裂动脉瘤病人进行对照研究,旨在明确脑血管介入术的应用价值及对血清 afamin、MMP-9 含量的影响。具体分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2018 年 10 月郑州人民医院 266 例颅内未破裂动脉瘤病人作为研究对象,按随机数字表法分为研究组与对照组,各 133 例。对照组与研究组年龄范围分别为 32~75 岁、31~74 岁,两组年龄、性别等一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 选取标准 (1)纳入标准:均经头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查首次证实为颅内未破裂动脉瘤;均具备手术指征;临床资料完整;病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。(2)排除标准:既往存在脑梗死、脑外伤、脑实质出血等严重神经系统疾病史者;无法耐受手术者;存在脑动静脉等血管畸形者;因结缔组织病(如血管炎)而致颅内动脉瘤者;伴有神经功能障碍后遗症者;合并硬脑膜动静脉瘘者;存在手术禁忌者;存在认知障碍、精神疾病者。

1.3 方法 两组手术前 1 d 晚上均给予安定镇静,术前给予尼莫地平(静滴)预防脑血管痉挛。

1.3.1 对照组 采取开颅夹闭术,气管插管全麻,根据术前 DSA 等影像学检查结果,选择 Yasargil 翼点入路,依次切开皮肤、皮下筋膜,剥离骨膜,向颅底部翻转皮瓣,以其骨瓣形成骨窗,剪开脑膜(弧形),探查动脉瘤形态、位置、大小等具体情况,于显

表 1 两组颅内未破裂动脉瘤一般资料比较

项目	对照组 (n = 133)	研究组 (n = 133)	$t(\chi^2)$ [u]值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.31±6.02	56.19±6.38	1.473	0.142
性别(男/女)/例	57/76	55/78	(0.062)	0.804
动脉瘤部位/例			(2.039)	0.361
前循环	117(87.97)	118(88.72)		
后循环	14(10.53)	15(11.28)		
前、后循环	2(1.50)	0(0.00)		
动脉瘤数目/个			(0.109)	0.741
多发	23(17.29)	21(15.79)		
单发	110(82.71)	112(84.21)		
动脉瘤直径大小/例			[1.216]	0.749
< 5 mm	71(53.38)	70(52.63)		
5 ~ 10 mm	60(45.11)	59(44.36)		
> 10 ~ 25 mm	2(1.50)	3(2.26)		
> 25 mm	0(0.00)	1(0.75)		
脑动脉瘤家族史/例			(0.057)	0.812
有	9(6.77)	10(7.52)		
无	124(93.23)	123(92.48)		
高血压史/例			(0.140)	0.708
有	80(60.15)	77(57.89)		
无	53(39.85)	56(42.11)		

微镜辅助下,沿颈内动脉逆行解剖载瘤动脉,夹闭处理动脉瘤。

1.3.2 研究组 采取脑血管介入术,采用大平板 DSA 造影系统(飞利浦公司,型号 Philips Allura Xper FD-20)作为影像引导设备,气管插管全麻,于股动脉入路采用 Seldinger 穿刺法于超滑导丝引导下将导管置入,行病侧 3D 旋转造影及全脑造影,探查、确定动脉瘤形态、位置、大小,以造影结果、Redekop 分型为依据,评估手术风险,制定介入栓塞方式,采用长度、大小合适的弹簧圈栓塞血流动力型动脉瘤,Onyx 栓塞剂栓塞团内型动脉瘤。具体操作顺序:于动脉瘤栓塞工作体位条件下,将弹簧圈微导管同轴置入,首先栓塞近远端血流动力型动脉瘤,再栓塞剩余动脉瘤;若为多发动脉瘤病人,则先栓塞近端血流动力型动脉瘤。

1.3.3 血清检测方法 术前、术后第 2 天抽取 4 mL 空腹静脉血,采用德国罗氏公司提供的血清离心机进行离心处理,速率为 3 000 r/min,时间为 10 min,取上清液,保存于 -80 ℃ 条件下,待检;采用酶联免疫吸附法检测血清 MMP-9、afamin 含量,试剂盒及全自动分析仪均购自上海麦莎生物工程有限公司,遵

循试剂盒说明书。

1.4 观察指标 (1)住院费用、住院时间。(2)两组术前、术后第2天血清afamin、MMP-9含量。(3)日常生活能力,两组术前、术后1个月采用日常生活活动能力(Activity of daily living, ADL)量表判定,按照0~100分统计,评分越高,则提示日常生活能力越强。(4)生活质量,两组术前、术后1个月采用简明健康状况量表(Short form of 36, SF-36)判定,按照0~100分统计,评分越高,则提示生活质量越好。(5)术后随访6个月,比较两组预后效果,具体划分:死亡;仅有最小反应为植物生存;处于清醒状态,残疾,日常生活需照料为重度残疾;残疾,但可独立生活为轻度残疾;恢复正常生活,可能伴有轻度缺陷为恢复良好。

1.5 统计学方法 运用SPSS 22.0软件处理数据,计数资料采用例(%)表示, χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验,等级资料采用Ridit检验, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 住院费用、住院时间 两组住院费用间差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组住院时间短于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组颅内未破裂动脉瘤住院费用、住院时间比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	住院费用/元	住院时间/d
对照组	133	77 911.26±44 626.09	15.14±2.96
研究组	133	78 344.33±46 337.21	10.29±3.01
t 值		0.078	13.249
P 值		0.938	<0.001

2.2 血清afamin、MMP-9含量 术前两组血清afamin、MMP-9含量间差异无统计学意义($P > 0.05$),术后第2天两组血清afamin含量较术前升高,且研究组高于对照组($P < 0.05$);术后第2天血清MMP-9含量较术前降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组颅内未破裂动脉瘤血清人类血浆糖蛋白afamin与基质金属蛋白酶9(MMP-9)含量比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	afamin/(ng/L)		MMP-9/(μg/L)	
		术前	术后第2天	术前	术后第2天
对照组	133	363.41±50.33	448.67±49.43 ^a	90.78±11.10	59.56±10.33 ^a
研究组	133	364.56±51.69	509.45±53.61 ^a	92.34±10.01	50.53±9.45 ^a
t 值		0.184	9.613	1.204	7.438
P 值		0.854	<0.001	0.230	<0.001

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$

2.3 ADL、SF-36评分 术前两组ADL、SF-36分值间差异无统计学意义($P > 0.05$),术后1个月两组SF-36

及ADL分值较术前增高,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组颅内未破裂动脉瘤日常生活能力(ADL)、生活质量(SF-36)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ADL		SF-36	
		术前	术后1个月	术前	术后1个月
对照组	133	40.22±5.04	65.11±6.26 ^a	40.69±5.22	66.36±6.41 ^a
研究组	133	39.68±4.85	72.89±6.71 ^a	41.21±5.40	75.37±7.07 ^a
t 值		0.890	9.778	0.799	10.888
P 值		0.374	<0.001	0.425	<0.001

注:与同组术前相比,^a $P < 0.05$

2.4 预后效果 术后随访6个月,两组均无脱落病例,研究组预后效果优于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组颅内未破裂动脉瘤预后效果比较/例(%)

组别	例数	恢复良好	轻度残疾	重度残疾	植物生存	死亡
对照组	133	41(30.83)	35(26.32)	34(25.56)	22(16.54)	1(0.75)
研究组	133	79(59.40)	35(26.32)	19(14.29)	0(0.00)	0(0.00)

注:两组预后效果比较, $U_c = 5.789, P < 0.001$

3 讨论

颅内动脉瘤具有起病隐匿、病情进展迅速等特点,随病情进展可导致动脉瘤破裂出血,可能引发蛛网膜下腔出血,致残、致死风险极高^[5-6]。相关资料数据统计显示,动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人30 d内死亡率高达45%左右,且约50%幸存者伴有不可逆脑组织损伤,严重影响预后^[7]。因此,临床针对颅内未破裂动脉瘤病人应于确诊后及早给予可靠治疗,以避免动脉瘤破裂,导致病情恶化。

目前,颅内未破裂动脉瘤病人主要治疗方案包括开颅夹闭术、脑血管介入术。其中,开颅夹闭术中操作复杂,损伤范围较广,手术创伤程度大,从而导致术后并发症风险较高,不仅延误术后康复,还极易影响预后改善,不适宜作为最佳术式^[8-9]。本研究数据显示,研究组住院时间短于对照组($P < 0.05$),可见脑血管介入术应用于颅内未破裂动脉瘤中可明显缩短住院时间。脑血管介入术属于微创术式,与开颅夹闭术相比,具有以下方面优势:(1)属于血管内操作,侵袭性较小,可避免损伤动脉瘤周围神经及血管;(2)术中无须逐层切开皮肤、皮下筋膜,可有效避免不必要脑组织损伤,从而防止或减少因手术操作而致神经功能缺损或颅内感染发生,且对全身无明显干扰,有助于降低术后并发症风险,为术后恢复提供良好条件;(3)术中阻断载瘤动脉时间较短,或无须阻断载瘤动脉,可明显降低脑梗死风险;(4)术中先栓塞血流动力型动脉瘤,再栓塞剩余动脉瘤,可有效避免或降低因血流阻力增大

而致动脉瘤破裂风险^[10-12]。同时,相关研究显示,血管内介入治疗可降低致残、致死风险,对改善预后具有重要促进作用^[13-14]。而脑血管介入术作为最主要血管内介入治疗术式之一,不仅可有效清除颅内动脉瘤,还具有微创优势,从而为术后恢复提供有利条件,有助于促进预后情况改善,强化生活质量。本研究数据还显示,术后1个月SF-36、ADL分值高于对照组,术后6个月预后效果优于对照组($P < 0.05$),提示脑血管介入术可明显提高日常生活能及生活质量,改善预后效果。此外,本研究表明,研究组住院费用与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),提示脑血管介入术经济效益良好。但由于栓塞材料不同,治疗费用不同,临床实际应用中可能存在一定差异。

人类血浆糖蛋白afamin主要由血管内皮细胞合成,具有保护神经等潜在作用。同时,afamin对 α -生育酚穿越血脑屏障过程中具有强大运载作用,afamin- α -生育酚复合体可有效阻断细胞因氧化、缺氧等原因而致其凋亡进程,有利于提高细胞存活概率^[15]。且研究显示,afamin自身具有抗细胞凋亡活性,可有效避免神经细胞凋亡^[16]。而大量临床实践证实,细胞凋亡在脑血管疾病形成、发展过程中是重要机制之一^[17]。因此,afamin在颅内动脉瘤发生、进展中可能具有重要作用。MMP-9是一种明胶酶,主要由单核细胞、巨噬细胞、上皮细胞等多种细胞因子产生,与动脉瘤发生、发展具有一定相关性^[18]。相关研究表明,颅内动脉瘤病人血清MMP-9水平呈异常升高趋势,可促进病情进展^[19]。本研究为明确脑血管介入术前后血清afamin、MMP-9含量变化,对比显示,术后第2天研究组血清afamin含量高于对照组,血清MMP-9含量低于对照组($P < 0.05$),可见脑血管介入术应用于颅内未破裂动脉瘤中可显著提高血清afamin含量,降低血清MMP-9含量,从而抑制病情进展,为疾病良好转归提供有利条件。但本研究未详细探讨脑血管介入术对不同大小颅内未破裂动脉瘤疗效的影响,需做进一步分析与探究。

综上所述,脑血管介入术应用于颅内未破裂动脉瘤中可明显缩短住院时间,提高血清afamin含量,降低血清MMP-9含量,还可提高日常生活能及生活质量,改善预后效果,且安全性较高,经济效益良好。

参考文献

[1] 沈育.颅内动脉瘤显微夹闭手术124例疗效分析及影响预后的危险因素[J].安徽医药,2018,22(6):1087-1090.

- [2] CONSOLI A, VIGNOLI C, RENIERI L, et al. Assisted coiling of saccular wide-necked unruptured intracranial aneurysms: stent versus balloon[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8(1): 52-57.
- [3] 游文良, 张海涛, 姚小峰, 等. 血管内栓塞和开颅夹闭术在颅内动脉瘤患者中的应用[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(5): 367-369.
- [4] 姬馨彤, 马小二, 范云智, 等. 脑血管介入术后穿刺血管局部血管缝合器、动脉压迫器止血效果对比观察[J]. 山东医药, 2016, 56(31): 93-95.
- [5] WREDE KH, MATSUSHIGE T, GOERICKE SL, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging of unruptured intracranial aneurysms at 7 Tesla: Comparison with digital subtraction angiography[J]. Eur Radiol, 2017, 27(1): 354-364.
- [6] ZHOU G, ZHU Y, YIN Y, et al. Author correction: association of wall shear stress with intracranial aneurysm rupture: systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5244.
- [7] 郭婷, 潘银河, 应雪琴, 等. 颅内未破裂动脉瘤手术方式对其预后的影响[J]. 实用临床医学, 2017, 18(11): 18-20, 38.
- [8] 时雷. 开颅夹闭与血管介入栓塞术治疗脑动脉瘤患者的临床观察[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(3): 205-207.
- [9] 贺喜武, 张强, 李亚东, 等. 颅内动脉瘤患者介入栓塞术或开颅夹闭术后预后的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(10): 50-54.
- [10] 任红岗, 梁建荣. 血管内介入栓塞治疗颅内动脉瘤的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(23): 2835-2837.
- [11] 余舰, 张扬, 晁迎九, 等. 颅内远端动脉瘤血管内介入治疗的临床分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(2): 89-93.
- [12] 陈健龙, 于沛涛. 血管内介入栓塞术治疗脑动脉瘤的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11): 1620-1622.
- [13] 马修尧, 任超, 王强, 等. 超早期和早期血管内介入治疗对Hunt-Hess高分级颅内动脉瘤破裂的安全性和有效性比较[J]. 中华全科医学, 2018, 16(3): 356-359.
- [14] 林发牧, 李西锋, 许小兵, 等. 血管内介入治疗周围型颅内动脉瘤的疗效及其复发和预后不良的影响因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(5): 484-490.
- [15] TRAMONTANA A, PABLIK E, STANGL G, et al. Combination of first trimester serum afamin levels and three-dimensional placental bed vascularization as a possible screening method to detect women at-risk for adverse pregnancy complications like pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in low-risk pregnancies[J]. Placenta, 2018, 38(62): 9-15.
- [16] 曾伯石, 周青山. 血清Afamin在冠心病中临床意义[J]. 西南国防医药, 2016, 26(12): 1437-1439.
- [17] 张海燕, 杨磊. 脑梗死患者MRI病灶体积与神经损害、氧化应激反应、细胞凋亡程度的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3): 405-408.
- [18] 巨涛, 宋波, 刘文刚, 等. 血清PPAR- γ mRNA, MMP-9 mRNA检测与颅内动脉瘤破裂相关的临床应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 83-86.
- [19] 刘明辉. MMP-9在颅内动脉瘤组织中的表达变化及其对血管平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(28): 88-90.

(收稿日期: 2019-06-26, 修回日期: 2019-07-23)