

-指南与实践-

动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊治热点问题及展望

张建民

浙江大学医学院附属第二医院神经外科, 浙江杭州 310009

收稿日期: 2015-02-06 接受日期: 2015-03-02

基金项目: 国家自然科学基金 (81171096, 81371433)

作者简介: 张建民 (1959-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事脑卒中的基础与临床研究; E-mail: zjm135@vip.sina.com; <http://orcid.org/0000-0003-1878-8388>

[摘要]动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aSAH) 是一类致死率和致残率极高的出血性脑卒中。尽管临床术前诊断、术中治疗 (如手术夹闭和血管内治疗等技术) 和术后重症监护方面都取得了很大的进步, aSAH 患者的总体预后并无明显改善。2011 年, 美国神经危重症协会发布了 aSAH 患者重症医学处理的推荐意见; 2012 年, 美国卒中协会更新了 2009 年 aSAH 的诊治指南; 2013 年, 欧洲卒中组织制定了欧洲颅内动脉瘤和 aSAH 诊疗指南; 2014 年, 韩国神经介入学会发布了破裂和未破裂动脉瘤的治疗指南。2015 年, 中国医师协会神经外科专家委员会制定了重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识。可见, aSAH 的诊治成为神经外科研究的重点和热点。本文总结上述指南中关于 aSAH 诊断和治疗方面的重点内容、新进展或更新, 比较各种用于 aSAH 诊断的影像学检查的优缺点, 探讨手术治疗和血管内治疗的适应证, 以期提高 aSAH 诊治水平, 改善患者的预后。

[关键词]蛛网膜下腔出血; 动脉瘤; 诊断; 治疗

Guidelines for diagnosis and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: top issues and prospective

Zhang Jian-min (Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Corresponding author: ZHANG Jian-min, E-mail: zjm135@vip.sina.com

[Abstract] Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) is a kind of hemorrhagic stroke with high mortality and morbidity. Although the preoperative diagnosis, surgical clipping, endovascular treatment, and intensive care have progressed in recent years, the overall prognosis of aSAH patients remains poor. In 2011, the Neurocritical Care Society organized an international, multidisciplinary consensus conference addressed the critical care management of SAH. In 2012, the American Stroke Association (AHA) updated the guidelines of diagnosis and treatment of aSAH published in 2009. In 2013, European Stroke Organization established the guideline for management of intracranial aneurysms and SAH. In 2014, the Korean Society of Interventional Neuroradiology (KSIN) published clinical practice guideline for the management of ruptured and unruptured aneurysms. The guideline for diagnosis and management of aSAH for

Chinese patients has been drafted in this year. Thus, the diagnosis and management of aSAH is a hot topic in neurosurgery. This editorial summarizes the abovementioned Guidelines and focuses on the progress and update of these Guidelines. In this article we discuss the advantage and disadvantage of those imaging techniques, the pros and cons of surgical clip and endovascular treatment.

[Keywords] subarachnoid hemorrhage; aneurysm; diagnosis; treatment

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是全球范围内一种致残率和病死率很高的出血性脑卒中。动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal SAH, aSAH)是SAH最常见的原因,约占80%。尽管目前在该病的术前诊断、术中治疗(如手术夹闭和血管内治疗等技术)和术后监护都取得了很大的进步,然而aSAH患者的总体预后并无明显改善:发病1个月内死亡率仍接近50%^[1]。由此,aSAH的诊治问题值得探讨。

2011年9月,美国神经危重症协会总结了多学科的专家意见后发布了SAH重症治疗的指南^[2]。2012年5月由心脏病协会和美国卒中协会发布新一版SAH治疗指南,对前版指南进行修订^[3]。2013年欧洲卒中组织在回顾大量文献的基础上以循证医学为基础,制定了欧洲颅内动脉瘤和SAH诊疗指南^[4]。2014年,韩国神经介入学会发布了关于颅内破裂和未破裂动脉瘤的治疗指南^[5]。上述指南均是基于各国临床特点而制订的,不一定完全适用于其他国家^[6]。为此,2015年中国医师协会神经外科重症专家委员会邀请神经重症、神经外科及脑血管病介入专家,结合国内外最新的指南和我国现有的医疗水平,提出《重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识》^[7]。基于上述一系列指南和专家共识,本文探讨SAH诊治策略的新进展,总结现有诊疗过程中的难点和热点问题,并基于此,探讨我国今后aSAH诊治领域的研究方向。

1 aSAH的影像学检查

约80% aSAH患者会经历突发的剧烈电击样头痛,被患者形容为“有生以来最严重的头痛”。约半数患者会出现先兆性头痛,但急诊室就诊的头痛患者中仅1%为aSAH。头痛可能伴有其他症状或者体征,如恶心或呕吐(77%)、颈项强直(35%)、局灶性神经功能障碍或者意识丧失(53%)。更为不幸的是,有12%的患者在送达医院前已经死亡。其中,急性脑积水是造成患者意识障碍的原因之一。因此,已有前瞻性随机队列研究探索控制性脑室外引流术对改善aSAH患者预后的作用(NCT01420978)。CT仍然是SAH急性期最基本的检查手段,对早期SAH患者诊断敏感性很高,绝大多数(接近100%)SAH患者未及时进行CT检查是造成SAH误诊的主要原因。CT检查时出血程度的评估通常采用Fisher分级,分级越高,对迟发性血管痉挛的预测价值越大。今后结合患者的意识和影像学表现制定新的评分量表可能会更好地预测患者的预后。以往对于CT检查未能确诊的可疑SAH患者,需要进一步行腰椎穿刺检查。随着核磁共振成像(MRI)技术的发展,尤其是磁敏感序列、弥散加权成像等技术应用于SAH患者的筛查,有助于发现CT检查未能确诊的SAH患者,从而避免腰椎穿刺检查。但是,如果MRI检查仍不能确诊,则仍需进一步通过腰椎穿刺进行脑脊液检查。在SAH发病后数周内MRI检查明显优于CT检查,MRI检查已成为对经过血管内治疗的动脉瘤进行随访的一种可靠工具。

2 颅内动脉瘤的影像学检查

颅内动脉瘤筛查方法和手段目前尚有争议。随着影像学技术的进步，CT 血管造影术 (computed tomography angiography, CTA) 能够显示动脉瘤形态、与载瘤动脉及骨性结构的关系，而且无创伤，有助于制定手术夹闭的策略，其在动脉瘤的诊断中的价值越来越被肯定。相比之下，磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 不推荐作为 aSAH 患者的常规检查。现有的指南仍认为：相对于传统的数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA)，MRA 或 CTA 会漏诊部分动脉瘤患者，但两者相结合后的检查效率与 DSA 相近。另一项小样本的前瞻性研究显示，MRA 和 DSA 对动脉瘤的检出率相同，有研究显示高分辨率 CTA 在微小动脉瘤诊断的准确性上也非常理想；但也有其他研究指出：MRA 和 CTA 检出动脉瘤的敏感性有限，尤其是微小动脉瘤 (<3mm)^[8]。目前，尚缺乏多中心前瞻性的随机对照试验来比较 DSA 和 MRA 结合 CTA 这两种检查策略在动脉瘤筛选中的作用。因此，DSA 或 MRA 结合 CTA 这两种检查策略孰优孰劣尚难定论。因此，DSA 检查依旧是目前动脉瘤诊断的金标准。我们认为对 SAH 患者的检查方法需要遵循个体化原则。如果 CTA 未能查出，建议尽快行 DSA 检查。最新指南^[3]认为，在评估动脉瘤破裂风险过程中，动脉瘤越大，破裂风险越高。除了考虑动脉瘤大小、位置、患者年龄及健康状况外，还需要考虑动脉瘤在形态学及血流动力学方面的特征。一项大型回顾性研究发现：动脉瘤不完全夹闭以及随后的动脉瘤复发与瘤颈的直径、瘤体大小密切相关。7.0T MRI 可以观察未破裂动脉瘤壁的厚壁，用于研究厚度作为动脉瘤破裂的危险因素^[9]。今后对动脉瘤患者的自然史应进行个体化的评估，综合考虑动脉瘤特点(如：大小、直径、位置)，患者自身因素(如：年龄、吸烟史、既往 aSAH 史、预期寿命)和治疗手段引起的并发症等。

3. 动脉瘤再破裂的预防

如何准确判断和尽早有效地预防 aSAH 患者动脉瘤再破裂出血一直是临床研究的热点。动脉瘤再破裂出血将大大增加 aSAH 患者的致死率和致残率，再破裂出血的发生率在 4.0%~13.6%之间。aSAH 发病后的 2~12h 是动脉瘤再破裂出血发生的高峰期。急性高血压是 aSAH 患者动脉瘤再破裂出血的危险因素，但血压控制在多少数值合适？血压控制的目标应该在降低再出血风险和维持正常脑灌注之间取得平衡，根据 2012 年的美国指南，收缩压控制在 160 mmHg 应该可以让患者获益，但最佳阈值仍不清楚^[3]。根据 2013 年的欧洲指南，手术夹闭或介入栓塞动脉瘤前应将收缩压控制在 180 mmHg 以内^[4]。但是，过低的血压会造成脑灌注不足，从而导致脑梗死的发生。如何平衡再出血和 aSAH 迟发脑梗死的风险是血压调控环节的核心问题。尽管多个降血压药物[如氯维地平 (NCT02011321)]治疗 aSAH 的临床试验正在进行中，但是各种降血压药物的优缺点及最适于 aSAH 治疗的降血压药物尚缺乏相关的研究数据。抗纤维蛋白溶解药物可以降低动脉瘤患者再出血的风险，但同时会增加迟发性脑缺血的风险^[10]。对于近期无法手术的动脉瘤患者，短时间内(发病 72h 内)使用氨甲环酸或者氨基己酸可以预防患者再出血^[3]，降低再出血的发生率且不增加迟发性脑缺血的风险，但这并不能改进患者 3 个月的临床预后。食品药品监督管理局 (FDA) 并未批准氨基己酸或氨甲环酸用于预防动脉瘤再出血，因此目前尚无安全有效预防 aSAH 再出血的药物。迄今为止，FDA 只批准了尼莫地平用于 aSAH 患者脑损伤的治疗。目前，正在进行多个药物注册试验用以发现缓解 aSAH 后脑损伤的有效药物，包括内皮祖细胞 (NCT01773200)、依那西普 (NCT01865630)、人血白蛋白 (NCT00283400)、右美

托咪定 (NCT01565590 和 NCT01664520) 等, 我们拭目以待。

4. 动脉瘤治疗: 夹闭还是栓塞?

临床及早 (发病 72h 之内) 处理大部分破裂的动脉瘤可显著减少再出血的风险, 也有部分学者强调超早期 (发病 24h 之内) 的正规治疗比早期治疗更能显著降低再出血发生率^[9]。显微外科手术夹闭和血管内栓塞是颅内动脉瘤主要的治疗方法, 各自的利弊一直是一个有争议的话题。著名的 International Subarachnoid Aneurysm Test (ISAT) 是多中心临床随机对照试验, 其结果显示: aSAH 动脉瘤患者术后 1 年, 开颅手术组患者致死及致残率明显高于介入治疗组, 术后 10 年患者的死亡率和致残率也是开颅手术组较介入治疗组高, 而动脉瘤复发率介入治疗组较开颅手术组稍高, 同时, 无病生存率介入治疗组较开颅手术组高^[11]。其原因可能与手术处理动脉瘤所需的时间较长、操作相关的并发症发生率较高有关^[12]。目前, 弹簧圈辅助低密度网孔支架、血流导向装置的支架和具有生物活性的弹簧圈越来越多应用于动脉瘤栓塞治疗, 以期提高动脉瘤的完全闭塞率, 但其确切疗效有待进一步前瞻性的随机双盲对照试验证实。支架植入的患者还需要警惕因抗血小板聚集治疗引发的出血风险。随着显微外科手术及血管内治疗技术及设备的发展, 可将 aSAH 患者分为各个亚群, 并根据动脉瘤特征不断细化治疗手段。动脉瘤的治疗方案应在接诊较多的大规模医疗中心由手术医师和介入医师共同制定, 多学科专家共同决策治疗方法, 同时应对从事动脉瘤治疗的每位医师进行系统的培训和严格的资质审查。当动脉瘤的特点同时符合介入治疗和手术治疗, 应优先考虑介入治疗。年轻患者可能更适合手术治疗, 因为年轻患者必须优先考虑远期疗效; 而老年患者更适合进行介入栓塞治疗。对于脑内血肿量大、中线结构移位的患者倾向于显微手术治疗; 而对于血管痉挛明显、后循环动脉瘤及 Hunt-Hess IV~V 级的患者, 血管内治疗可能获益更大。国家“十二五”科技攻关项目亦正在对颅内破裂动脉瘤急性期微创治疗安全性和有效性进行深入研究, 有望制定符合我国国情的颅内动脉瘤微创治疗策略。

最近的多个指南和专家共识对 aSAH 进行了系统性的回顾总结, 为临床 aSAH 个体化综合治疗提供了重要的依据。临床诊治过程需要神经外科、脑血管病介入、神经重症监护等多学科共同讨论, 在这些指南指导下积极实践并不断地总结经验, 进而实现相关指南的更新和完善。

参考文献

- [1] GARCIA-RODRIGUEZ L A, GAIST D, MORTON J, et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population [J]. *Neurology*, 2013, 81(6): 566-574.
- [2] DIRINGER M N, BLECK T P, CLAUDE HEMPHILL J, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(2): 211-240.
- [3] CONNOLLY E S J R, RABINSTEIN A A, CARHUAPOMA J R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43(6):

- 1711-1737.
- [4] STEINER T, JUVELA S, UNTERBERG A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage [J]. **Cerebrovasc Dis**, 2013, 35(2): 93-112.
 - [5] JEONG H W, SEO J H, KIM S T, et al. Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms[J]. **Neurointervention**, 2014, 9(2): 63-71.
 - [6] MACDONALD R L. Stroke: new guidelines for subarachnoid haemorrhage-required reading [J]. **Nat Rev Neurol**, 2012, 8(8): 418-419.
 - [7] 徐跃娇, 王宁, 胡锦, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2015) [J]. **中国脑血管病杂志**, 2015, 12(4):215-224.
XU Yue-qiao, WANG Ning, HU Jin, et al. International consensus on management of severe intracranial subarachnoid hemorrhage[J]. **Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases**, 2015, 12(4):215-224. (in Chinese)
 - [8] PECHLIVANIS I, HARDERS A, TUTTENBERG J, et al. Computed tomographic angiography: diagnostic procedure of choice in the management of subarachnoid hemorrhage in the elderly patient?[J]. **Cerebrovasc Dis**, 2009, 28(5): 481-489.
 - [9] KLEINLOOG R, KORKMAZ E, ZWANENBURG J J, et al. Visualization of the aneurysm wall: a 7.0-tesla magnetic resonance imaging study[J]. **Neurosurgery**, 2014, 75(6): 614-622.
 - [10] BAHAROGLU M I, GERMANS M R, RINKEL G J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. **Cochrane Database Syst Rev**, 2013, 8: CD001245.
 - [11] MOLYNEUX A J, BIRKS J, CLARKE A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [J]. **Lancet**, 2014, 385(9969):691-697.
 - [12] RISSELADA R, LINGSMA H F, BAUER-MEHREN A, et al. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) [J]. **Eur J Epidemiol**, 2010, 25(4): 261-266.