

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.08.013

· 临床研究 ·

介入手术联合抗血小板药物治疗颅内动脉瘤的效果及对预后的影响研究

张宁, 梁冬

(河南科技大学第一附属医院 神经外科, 河南 洛阳 471000)

摘要: **目的** 探究介入手术后联合抗血小板药物颅内动脉瘤对神经功能、血清可溶性细胞间黏附分子 (sICAM-1) 水平及预后的影响。**方法** 按照随机数表法选取河南科技大学第一附属医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月接收诊治的 98 例颅内动脉瘤患者, 分为观察组 49 例和对照组 49 例。两组均行颅内动脉瘤支架辅助栓塞术, 对照组给予术后常规抗凝药物治疗, 观察组给予抗血小板药物治疗。比较两组神经功能、血清黏附因子水平、术后并发症发生率。**结果** 治疗后, 相比于对照组, 观察组颅内动脉瘤患者的髓鞘碱性蛋白 (MBP)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 均降低 ($P<0.05$); 治疗后, 相比于对照组, 观察组血清 sICAM-1 与血管可溶性细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 水平均降低 ($P<0.05$); 治疗后, 观察组术后并发症总发生率为 6.12% (3/49), 对照组为 20.41% (10/49) ($P<0.05$)。**结论** 介入手术后联合抗血小板药物治疗颅内动脉瘤在调整神经功能、血清黏附因子水平发挥了极为显著的作用, 提升了神经功能, 帮助消除了血栓形成引起的术后缺血性并发症, 更可以帮助颅内动脉瘤征患者加速脑功能康复。

关键词: 颅内动脉瘤; 抗血小板药物; 术后并发症

中图分类号: R743

Effects of antiplatelet drug in treating intracranial aneurysm on neurological function, the level of serum sICAM-1 and prognosis after interventional surgery

ZHANG Ning, LIANG Dong

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology, Luoyang, Henan 471000, China)

Abstract: [Objective] To explore the effects of antiplatelet drug in treating intracranial aneurysm on neurological function, the level of serum sICAM-1 and prognosis after interventional surgery. **[Methods]** A total of 98 patients with cerebral aneurysm admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Science & Technology from June 2020 to June 2022 were randomly divided into a test group of 49 cases and a matched group of 49 cases using a random number table method. Both groups underwent cerebral aneurysm stent-assisted embolization, and the patients in the control group were given routine anticoagulant therapy, while those in the observation group were given antiplatelet drug therapy. The nerve function, the levels of serum adhesion factor and postoperative complication rate were compared between the two groups. **[Results]** After treatment, compared with the control group, the levels of myelin basic protein (MBP), neuron specific enolase (NSE) and matrix metalloproteinase metalloproteinase-9 (MMP-9) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the incidence of postoperative complications was 6.12% (3 cases/49 cases) in the observation group and 20.41% (10 cases/49 cases) in the control group ($P<0.05$). **[Conclusion]** The combined antiplatelet drug therapy after interventional surgery in cerebral aneurysm plays a very significant role in regulating nerve function and the levels of serum adhesion factor, and improving nerve function, it can help eliminate the ischemic complications caused by thrombosis and accelerate the recovery of brain function in cerebral aneurysm patients.

收稿日期: 2023-09-11

Keywords: intracranial aneurysm; antiplatelet drugs; postoperative complications

颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA)^[1] 是颅内动脉管壁上出现病理性局限扩张产生的瘤样突起物, 经过长期血流冲击后血管结构恶化, 改变血管组织性质、降解细胞外基质、凋亡血管壁平滑肌细胞, 导致血管弹性层减少, 动脉瘤容易破裂, 破裂后引起急性蛛网膜下出血, 致死率和致残率较高。因神经介入材料发展迅猛, 血管内介入治疗是颅内动脉瘤重要外科手术方式, 支架辅助栓塞置入术具有创伤小、恢复好、后遗症少等优点成为最常用的介入手术^[2], 金属质地的支架会降低血管内皮细胞抗血小板功能, 激活应激反应促进血栓形成, 同时也可充当血栓附着物, 增加术后血栓栓塞发生风险, 影响脑部血管动力学, 出现机体功能障碍, 而血栓形成及导致的继发性脑缺血事件都需给予抗血小板药物治疗, 预防介入手术后降低血栓阻塞性脑缺血事件对 IA 患者术后恢复至关重要^[3]。本研究分析介入手术后联合抗血小板药物颅内动脉瘤对神经功能、血清因子水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南科技大学第一附属医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月接收诊治的 98 例颅内动脉瘤患者, 按照随机数表法分为两组, 观察组 49 例和对照组 49 例。其中观察组女 29 例, 男 20 例, 平均年龄 (62.15 ± 11.54) 岁; Hunt-Hess 蛛网膜下腔出血分级^[4]: I 级 13 例, II 级 11 例, III 级 10 例, IV 级 9 例, V 级 6 例; 合并症: 高血压 19 例, 糖尿病 6 例, 冠心病 2 例; 个人生活习惯史: 吸烟史 20 例、饮酒史 11 例。对照组女 31 例, 男 18 例, 平均年龄 (60.98 ± 10.67) 岁; Hunt-Hess 分级: I 级 15 例, II 级 11 例, III 级 9 例, IV 级 8 例, V 级 6 例; 合并症: 高血压 20 例, 糖尿病 5 例, 冠心病 3 例; 个人生活习惯史: 吸烟史 18 例、饮酒史 12 例。两组性别、年龄、Hunt-Hess 分级、IA 位置、合并症等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。医院伦理委员会已经批准通过此研究, 患者及其家属知情并同意签署同意书。

纳入标准: ①接受动脉瘤支架辅助栓塞术;

②接受术后抗血小板药物治疗; ③经由 CT、脑血管数字减影血管造影影像检查诊断为 IA; ④ IA 首次发病。

排除标准: ①外伤所致的蛛网膜下腔出血者; ②凝血功能异常、全身感染、恶性肿瘤者; ③主要器官功能不全者; ④昏迷、恶病质、终末期疾病手术耐受性差者; ⑤认知异常或神经系统疾病者; ⑥妊娠期、哺乳期女性。

1.2 方法

两组均行 IA 支架辅助栓塞术, 提供同样的介入手术前后检查及护理。

对照组给予术后常规抗凝药物治疗, 口服华法林钠片 (规格: 3 mg, 生产厂家: 芬兰奥立安集团, 产品批号: 210512、220651, 批准文号: 国药准字 H20110108)。

观察组给予抗血小板药物治疗, 口服阿司匹林肠溶片 (规格: 100 mg, 生产厂家: Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l., 产品批号: 170356, 批准文号: 国药准字 HJ20160685) 每日 1 次、每次 1 片, 及硫酸氢氯吡格雷片 [规格: 75 mg, 生产厂家: 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司, 产品批号: CA869, 批准文号: 国药准字 J20180029] 每日 1 次、每次 1 片。

两组持续服药 1 个月。

1.3 观察指标

①神经功能。分别检测两组治疗前后神经功能, 在酶联免疫吸附试验下检测髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的含量变化^[5]。②血清粘附因子水平。分别采集两组治疗前后空腹静脉血, 在酶联免疫吸附试验下检测血清可溶性细胞间黏附分子 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 与血管可溶性细胞黏附分子-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) 水平^[6]。③术后并发症。结合颅脑 CT 检查, 记录两组颅内动脉瘤患者治疗后的无症状脑缺血、症状性脑缺血以及脑梗死等术后缺血性并发症发生情况^[7]。

1.4 统计学方法

所有实验数据均采用 SPSS 26.0 统计学软件进

行处理分析。等级资料采用秩和检验；计数资料（术后并发症）用百分率（%）表示，组间对比行 χ^2 检验；计量资料（神经功能、血清粘附因子水平）呈正态分布且方差齐，用均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组内对比行两样本独立 t 检验，组间对比行两样本配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组神经功能比较

治疗前两组颅内动脉瘤患者神经功能比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后相比于治疗前两组神经功能均得到改善，观察组改善程度比对照组更好，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组神经功能比较 ($n=49, \bar{x} \pm s$)

组别	MBP($\mu\text{g/mL}$)		NSE(ng/mL)		MMP-9($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.46 \pm 3.54	7.98 \pm 1.45 [†]	28.54 \pm 3.87	14.51 \pm 2.81 [†]	720.56 \pm 49.50	186.54 \pm 24.18 [†]
观察组	18.45 \pm 3.56	4.35 \pm 1.07 [†]	29.19 \pm 3.49	8.54 \pm 2.48 [†]	715.52 \pm 50.12	140.65 \pm 18.26 [†]
t	1.380	14.101	0.873	11.150	0.501	10.602
P	0.171	<0.001	0.385	<0.001	0.618	<0.001

注：[†]与治疗前比较， $P < 0.05$ 。

2.2 两组血清黏附因子水平比较

治疗前两组颅内动脉瘤患者血清粘附因子水平比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗后，观察组颅内动脉瘤患者 sICAM-1、sVCAM-1 水平相比于对照组更低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 两组血清黏附因子水平比较 ($n=49, \bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	sICAM-1		sVCAM-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	260.25 \pm 22.18	195.12 \pm 15.64 [†]	156.47 \pm 14.78	114.36 \pm 8.87 [†]
观察组	264.54 \pm 19.89	147.26 \pm 14.27 [†]	154.10 \pm 13.85	89.14 \pm 7.69 [†]
t	1.008	15.784	0.819	15.038
P	0.316	<0.001	0.415	<0.001

注：[†]与治疗前比较， $P < 0.05$ 。

2.3 两组术后并发症比较

治疗后，观察组颅内动脉瘤患者术后并发症总发生率为 6.12%（3/49），对照组为 20.41%（10/49），差异有统计学意义（ $\chi^2=4.346, P=0.037$ ）。见表 3。

表 3 两组术后并发症比较 [$n=49, n(\%)$]

组别	无症状脑缺血	症状性脑缺血	脑梗死	总发生
对照组	5(10.20)	4(8.16)	1(2.04)	10(20.41)
观察组	2(4.08)	1(2.04)	0(0.00)	3(6.12) [†]

注：[†]与对照组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

在 2021 年，我国学者编写了《颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识》^[8]，总结规范了抗血小

板用药种类和治疗方法，以围手术期血栓弹力图（TEG）为检测血小板聚集情况，医师可以更加直观地观察治疗结果调整抗血小板药物诊疗方案，可降低介入治疗术后出现缺血并发症的风险。当前，阿司匹林与氯吡格雷联合方案是双重抗血小板药物减少血栓形成的常见方案。

研究表明，动脉壁炎症贯穿动脉瘤整个发病过程^[9]。特别是发生破裂的动脉瘤使微粒体前列腺素 E2 合酶-1（microsomal PGE2 synthase-1, mPGES-1）与环氧酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）表达性增强，导致前列腺素 E2（prostaglandin E2, PGE2）含量增加，促发机体出现炎症反应。而血管细胞黏附分子-1（VCAM-1）及血管细胞间粘附分子-1（ICAM-1）都是免疫球蛋白，可活化血管内皮及激活免疫应答，有研究得出^[10]，促炎症因子刺激内皮细胞高表达 ICAM-1、VCAM-1，ICAM-1 与淋巴细胞相关抗原-1 结合形成的复合物介导细胞间的黏附反应，迁移及趋化炎症细胞，血清中含量升高加速损伤血管内皮。作为水杨酸的衍生物阿司匹林^[11]抑制脑动脉中血小板聚集，降低动脉瘤细胞内 mPGES-1、COX-2 的表达及巨噬细胞浸润，从而减少对内皮细胞的损害。氯吡格雷是作用于血管平滑肌细胞上血小板嘌呤能受体 P2Y12 的不可逆抑制剂，抑制血小板聚集，对血管内皮功能有一定的改善作用，这与游正林等^[12]的研究结果相一致。另外，需要注意的是若患者对氯吡格雷产生耐药性，将会增加术后并发血栓栓塞的风险^[13]，可替换为其他 P2Y12 受体抑制剂。

脑组织出现缺氧性或缺血性损伤会破坏了组织内神经细胞完整性,发生胞浆内 NSE、MMP-9 及 MBP 等多种因子释放入脑脊液的情况,这些因子再经由血脑屏障出现在血液中,因而血清及脑脊液内细胞因子水平增加。作为脑和脊髓神经细胞损伤后出现的敏感标志物,MBP 是合成髓鞘和传导轴突信息的必需因子,可以调节单个髓鞘细胞质表面的相互黏附性,在损伤后 MBP 从细胞绝缘覆盖层中得到释放^[14];作为脑组织损伤后衡量神经功能的生物标志物,NSE 位于神经细胞和胚层细胞内,是特异性糖酵解烯醇化二聚体同工酶,当神经细胞损伤或血脑屏障功能障碍时,NSE 血清水平明显升高^[15];作为与脑部神经炎症相关的新型生物标志物,MMP-9 是一种降解细胞外基质蛋白质的水解酶,具有钙、锌依赖性,会破坏血脑屏障,聚集炎性细胞,参与多种脑损伤时均发挥水解作用,是脑神经损伤的相关因子^[16]。

本研究结果表明:术后应用抗血小板药物后,观察组颅内血管瘤患者的神经功能、血清黏附因子水平都相比于对照组患者得到了极大改善,出现术后并发症的概率也大大减少;意味着使用抗血小板药物后,减少了因血小板聚集形成的术后血栓对脑神经细胞的损害,换言之,即减少了脑神经细胞破裂之后释放的神经因子水平和血清因子水平,保存了脑部神经功能,同时血栓溶解保持了脑血管的畅通,避免形成阻塞性脑缺血、引发术后功能障碍。除此之外需关注血小板低聚集水平可以降低颅内未破裂动脉瘤介入术后并发缺血,但血小板过低聚集率将会成为并发出血的危险因素,应时时警惕出血风险,及时调整抗血小板药物剂量。

综上所述,颅内动脉瘤介入手术后由血小板聚集形成的脑内血栓需要及时处理,可以尽量减少脑细胞的损害程度,恢复脑的神经功能,减少血栓妨碍血液流通,降低术后缺血性并发症,有利于颅内动脉瘤患者的生命健康。

参 考 文 献

[1] 郝建强,谢飞,刘欢,等. 颅内动脉瘤支架置入术后发生盐酸替罗非班相关血小板减少症的危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(2): 86-90.

[2] 王诗良,李一星,季金璠,等. 国内应用载瘤动脉内血流导向装置治疗颅内动脉瘤最新进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(5): 868-875.

[3] 杨芳宇,高旭,刘佳明,等. 颅内动脉瘤血流导向装置置入术后远期双联抗血小板药物相关并发症诊疗 2 例[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(3): 325-327.

[4] MITTAL AM, PEASE M, MCCARTHY D, et al. Hunt-hess score at 48Hours improves prognostication in grade 5 aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. World Neurosurg, 2023, 171: e874-e878.

[5] 李景庆,杜艳玲,孙东辉,等. 早期不同时机行神经介入栓塞治疗老年颅内动脉瘤破裂疗效及对神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2329-2332.

[6] 于爽,王翔. 血清 sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 在妊娠期肝内胆汁淤积症表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 381-384, 425.

[7] 杜洪福,李一辰,徐曼曼,等. 颅内动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞患者的抗血小板治疗[J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(3): 221-226.

[8] 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识编写组. 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(9): 646-653.

[9] 万晓强,雷波,郑念东,等. 纳美芬联合依达拉奉对颅内动脉瘤血管栓塞术后患者的神经功能及血清NSE、MMP-2、ET-1 影响观察[J]. 中国药师, 2020, 23(1): 107-109.

[10] 金泉伟,邹兴菊. 氯吡格雷联合奥扎格雷钠治疗后循环脑梗死对患者血液流变学、NIHSS 评分、Barthel 指数及血清炎症因子的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(2): 225-228, 232.

[11] 沈春升,吴达,张旭辉. 抗血小板药物对颅内动脉瘤破裂出血的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(11): 928-929.

[12] 游正林,杨启才,任凌,等. 替格瑞洛和氯吡格雷对非氯吡格雷抵抗者行 PCI 术后炎性介质及内皮细胞功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10): 1195-1200.

[13] YANG HC, LI YX, JIANG YH. Insufficient platelet inhibition and thromboembolic complications in patients with intracranial aneurysms after stent placement[J]. J Neurosurg, 2016, 125(2): 247-253.

[14] POLIS B, POLIS L, ZEMAN K, et al. CSF levels of myelin basic protein in pediatric patients with ventriculoperitoneal shunt infection[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(1): 48-55.

[15] HAQUE A, POLCYN R, MATZELLE D, et al. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. Brain Sci, 2018, 8(2): 33.

[16] 陈常怡,肖庆,张昌伟. 早期显微手术夹闭及血管内介入对颅内动脉瘤破裂出血患者炎症反应、神经功能及血清 HIF-1 α 、MMP-9 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(3): 23-26.

(龚仪 编辑)