

颅内动脉瘤形态学与破裂关系研究进展

张腾^{1,2} 综述 陈剑² 审校

1. 济南大学,山东省医学科学院医学与生命科学学院,山东 济南 250022

2. 济宁市第一人民医院神经外科,山东 济宁 272000

摘要:颅内动脉瘤是一种常见的临床疾病,目前检出率在不断提高,动脉瘤一旦破裂危及患者生命。研究发现颅内动脉瘤的形态学因素与动脉瘤的破裂风险有着直接的关系,颅内未破裂动脉瘤形态学特征包括动脉瘤大小、位置、形状、有无子囊等,通过研究未破裂动脉瘤形态学因素可以有效的评估其破裂风险。

关键词:颅内动脉瘤;形态学;破裂风险

颅内动脉瘤是一种常见的致死性脑血管疾病,成年人患病率为1%~5%,年破裂率为0%~1%^[1]。近年来影像学技术发展迅速,使越来越多的动脉瘤被发现。而目前未破裂动脉瘤的治疗仍存在争议,开颅夹闭术及介入栓塞术有着较高的风险,因此临床工作中对颅内动脉瘤的破裂风险进行有效评估非常有必要。而动脉瘤的形态学特征与动脉瘤破裂的有着直接关系。目前国内外做了不少关于颅内动脉瘤破裂风险因素的研究,我们就颅内动脉瘤形态学因素与动脉瘤破裂的相关性作一综述。

1 动脉瘤大小

目前大多数研究表明动脉瘤直径越大,其破裂风险越高。Juvela等^[2]对142名未经治疗的未破裂动脉瘤患者随访了19.7年,结果示小于10 mm、大于10 mm的动脉瘤年破裂率分别为为1.1%、2.8%。之后Juvela等^[3]对这142名患者继续随访至21年,得出动脉瘤直径大于7 mm是动脉瘤破裂的独立危险因素。Sonobe等^[4]对374名患者的448个直径小于5 mm的未破裂动脉瘤进行了41个月的随访,发现动脉瘤直径大于4 mm是预测动脉瘤破裂最有价值的因素。Morita^[5]等对日本人未破裂动脉瘤的一项大样本队列研究中显示,相对于3~4 mm的未破裂动脉瘤,5~6 mm、7~9 mm、10~24 mm、 ≥ 25 mm的动脉瘤破裂的相对危险比(95%的置信区间CI)依次为1.13(0.58~2.22)、3.35(1.87~6.00)、9.09(5.25~15.74)、76.26(32.76~177.54)。Greving等^[6]对6个前瞻性群

组研究进行了汇集分析,共8382名动脉瘤患者,结果显示相对于直径<5 mm的动脉瘤,直径5.0~6.9 mm、7.0~9.9 mm、10.0~19.9 mm、 ≥ 20 mm的动脉瘤破裂的单变量危险比为1.1(0.7~1.7)、2.7(1.8~4.0)、5.3(3.7~7.7)、14.3(9.4~21.8)。Elsharkawy等^[7]研究的1009名患者的1309个大脑中动脉瘤中,直径小于7 mm的大脑中动脉瘤破裂率只有15%,而直径15~24 mm的大脑中动脉瘤破裂率高达74%。而有些研究结果得出相反结论,认为小动脉瘤更容易破裂。Joo等^[8]研究的627名破裂动脉瘤患者中有71%的动脉瘤直径小于7 mm,87%的动脉瘤直径小于10 mm。Lai等^[9]研究了香港267例有蛛网膜下腔出血史的颅内动脉瘤患者,其中破裂动脉瘤中直径 ≤ 5 mm的动脉瘤所占比例高达64%。可见动脉瘤大小与破裂风险的关系目前尚无统一论,不同研究得出的结果也有所差异,且动脉瘤的大小与破裂关系的研究还会受到其他因素的影响,比如研究人群的地区、人种、年龄、性别等等,因此需要开展多因素综合性研究。

2 动脉瘤位置

动脉瘤的位置也是动脉瘤破裂的重要影响因素。Brown^[10]研究发现后循环动脉瘤5年累计破裂率明显高于其他部位。Morita^[5]则得出前交通和后交通动脉瘤的破裂风险最高。Greving等^[6]以未破裂大脑中动脉瘤为参考,运用单变量分析,得出未破裂大脑前动脉、颈内动脉、后交通动脉瘤破裂的危险比(95%CI)为1.6(1.1~2.5)、0.6(0.4~

收稿日期:2014-04-20;修回日期:2014-06-26

作者简介:张腾(1988-),男,济南大学在读研究生,从事神经外科脑血管疾病的研究。

通讯作者:陈剑(1969-),博士学位,主任医师。研究方向:神经外科脑血管疾病的研究。

0.9)、2.4(1.7~3.5)。Juvela 等^[3]则发现大脑前动脉瘤与破裂有着显著的关联,而后交通动脉和颈内动脉分叉处动脉瘤与破裂没有显著关联。Lu 等^[11]对 134 名多发动脉瘤患者回顾性分析显示,前交通、颈内动脉 C7 段、椎-基底动脉、大脑中动脉 M1-M2 段动脉瘤破裂率分别为 37.1%、26.6%、21.4%、15.6%,认为在多发动脉瘤中,前交通动脉瘤更容易破裂出血。Huttunen 等^[12]认为未破裂动脉瘤多见于大脑中动脉分叉处,而 Elsharkawy^[7]却得出大脑中动脉分叉处的动脉瘤更易发生破裂。Sato 等^[13]研究认为后循环动脉瘤是动脉瘤破裂的危险因素之一。而 Beck 等^[14]却发现小于 7mm 的破裂动脉瘤多位于前循环。Oh 等^[15]在 265 个颈内动脉床突段动脉瘤研究中,发现床突上段动脉瘤相对于其他床突段动脉瘤更容易破裂。可见即使为同一部位不同节段的动脉瘤,其破裂风险也不尽相同。虽然不同研究得出的结果有一定差异,但大多数研究结果表明,前交通动脉、后交通动脉的动脉瘤往往预示着更高的破裂风险。

3 动脉瘤的形状

Lauric 等^[16]对 117 个动脉瘤使用形状模型分析,发现形状对动脉瘤破裂有潜在的预测价值。Hademenos 等^[17]把 76 个动脉瘤分为多叶型和单叶型,19 个多叶型中有 16 个破裂,而 55 个单叶型中只有 24 个破裂,认为多叶型动脉瘤破裂率要高于单叶型。Nikolic 等^[18]把 142 个动脉瘤分为:囊状型,细长型,鞍囊型,不规则型,发现不规则型动脉瘤破裂率最高。Rooij^[19]把 150 个动脉瘤分为球形,椭圆型,多叶型,后两种归为非球形,以球形动脉瘤为参考,非球形动脉瘤破裂的优势比(odds ratio, OR)为 2.8(95% CI:1.5~5.5),并对多叶型与单叶型动脉瘤做了比较,得出与单叶型动脉瘤相比,多叶型动脉瘤破裂 OR 为 2.7(95% CI:0.8~9.1),认为非球形、多叶型动脉瘤更容易破裂。Elsharkawy 等^[7]对 1309 个大脑中动脉瘤的研究中显示,80% 的未破裂动脉瘤瘤壁光滑,78% 的破裂动脉瘤瘤壁不规则,拥有不规则瘤壁的动脉瘤破裂率是光滑瘤壁动脉瘤的 6 倍。可见与规则性动脉瘤相比,形状不规则的动脉瘤,尤其是多叶型动脉瘤更容易破裂。

4 颅内动脉瘤的瘤高/瘤颈宽度 (aspect ratio, AR)

国内外许多研究发现,AR 值与动脉瘤破裂有

着显著关联,是预测动脉瘤破裂重要的形态学参数。Lall 等^[20]认为 AR 值 > 3 的动脉瘤有着较高的破裂风险,而当 AR 值 < 1.4 时动脉瘤破裂风险显著降低。Nikolic 等^[18]发现破裂动脉瘤的平均 AR 值(1.89)明显高于未破裂动脉瘤平均 AR 值(1.33)。Weir^[21]分析了 774 个动脉瘤,发现未破裂动脉瘤平均 AR 值为 1.8,破裂动脉瘤的平均 AR 值为 3.4,利用接受者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析得出,AR 的曲线下面积值为 0.79,而动脉瘤直径大小曲线下面积值为 0.62,认为相比于动脉瘤大小,AR 值对预测动脉瘤破裂风险更有价值,并计算出动脉瘤 AR 值 > 3.47 时的破裂风险是 AR 值 < 1.38 的 20 倍。Amenta 等^[22]研究的 2347 例动脉瘤患者中,AR 值 > 1.6 的动脉瘤破裂率高达 52.44%。Xu 等^[23]把 8 例镜像后交通动脉瘤分为破裂组与未破裂组,发现动脉瘤大小在破裂组与未破裂组中无显著统计学差异,而破裂组 AR 值(1.04 ± 0.21)明显高于未破裂组(0.70 ± 0.17)($P = 0.012$)。Lin 等^[24]也分析了 132 个大脑中动脉瘤,结果显示 AR 值越大,动脉瘤破裂率越高。

5 动脉瘤的瘤体长度/载瘤动脉直径 (size ratio, SR)

SR 同时考虑了动脉瘤和载瘤动脉对动脉瘤破裂的影响,Dhar^[25]率先提出把 SR 作为预测动脉瘤破裂的一项指标并对 45 个动脉瘤患者做了分析,结果示有 77% 的破裂动脉瘤 SR > 2.05,83% 的未破裂动脉瘤 SR ≤ 2.05,认为动脉瘤破裂的临界 SR 值为 2.05。Li 等^[26]对 52 个镜像动脉瘤的各项形态学参数进行 logistic 回归分析,得出 SR 是预测动脉瘤破裂的独立危险因素。Kashiwazaki 等^[27]回顾性分析了 1034 个动脉瘤,得出破裂动脉瘤平均 SR 值为 4.3,未破裂动脉瘤平均 SR 值 2.2,采用多因素 logistic 回归分析方法,得出动脉瘤大小和 SR 值与动脉瘤破裂有显著的相关性,其又对 < 5 mm 的动脉瘤做了多因素 logistic 回归分析,结果示动脉瘤大小与位置与破裂无显著相关,而 SR 值与破裂有显著相关性,从而得出只有 SR 是预测 < 5 mm 的动脉瘤破裂的独立危险因素。Ma 等^[28]的一项研究中测量了 38 例动脉瘤的 AR、SR、动脉瘤直径大小等参数,采用秩和检验统计学分析,得出只有 SR 值对预测动脉瘤破裂有统计学意义,继续用 ROC 曲线分析,得出 SR 的曲线下面积(0.688)要略大

于AR的曲线下面积(0.642),认为SR值与动脉瘤破裂有着最强的相关性,是预测动脉瘤破裂的重要参数。可见相对于AR值,SR值对预测动脉瘤破裂(尤其是<5 mm的小动脉瘤)更有价值,较大的SR值预示着较高的破裂率。

6 动脉瘤的子囊

目前动脉瘤破裂与动脉瘤子囊关系的研究比较少。Lall等^[20]的研究表明,子囊与动脉瘤破裂有着显著相关性。Meng等^[29]对囊状颅内动脉瘤数字模型进行了分析,提出子囊的形成是一种保护机制,认为当颅内动脉瘤即将破裂时,子囊形成,减轻了颅内动脉瘤内压力,从而避免动脉瘤破裂。子囊形成是动脉瘤趋向于破裂的结果,认为子囊形成是动脉瘤破裂的最后阶段,有子囊的动脉瘤预示着较高的破裂率。Zhang^[30]等对含有69个子囊的54个动脉瘤的血流动力学研究中发现,子囊相对于主瘤体,有着较低的壁面切应力和较高的震荡剪切指数,从而加大了动脉瘤破裂几率。由此可见,有子囊的动脉瘤更容易发生破裂。

综上所述,动脉瘤的形态与动脉瘤破裂风险密切相关,但目前大多为回顾性研究,而动脉瘤破裂前后的形态是动态变化的,这就造成了一定的误差,而且动脉瘤的破裂率也会随时间发生变化,而很多研究缺乏系统的随访。因此在今后的研究中,需要大样本前瞻性研究以及长期的系统随访,从而准确的运用形态学参数对动脉瘤破裂风险进行分级,为动脉瘤患者提供更加完善的术前评估。

参 考 文 献

- [1] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626-636.
- [2] Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*, 2008, 108(5): 1052-1060.
- [3] Juvela S, Poussa K, Lehto H, et al. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*, 2013, 44(9): 2414-2421.
- [4] Sonone M, Yamazaki T, Yonekura M, et al. Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study: SUAVE study, Japan. *Stroke*, 2010, 41(9): 1969-1977.
- [5] Morita A, Kirino T, Hashi K, et al, and the UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2474-2482.
- [6] Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 59-66.
- [7] Elsharkawy A, Lehecka M, Niemela M, et al. Anatomic risk factors for middle cerebral artery aneurysm rupture: computed tomography angiography study of 1009 consecutive patients. *Neurosurgery*, 2013, 73(5): 825-837.
- [8] Joo SW, Lee SI, Noh SJ, et al. What is the significance of a large number of ruptured aneurysms smaller than 7 mm in diameter? *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 45(2): 85-89.
- [9] Lai HP, Cheng KM, Yu SC, et al. Size, location, and multiplicity of ruptured intracranial aneurysms in the Hong Kong Chinese population with subarachnoid haemorrhage. *Hong Kong Med J*, 2009, 15(4): 262-266.
- [10] Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*, 2014, 13(4): 393-404.
- [11] Lu HT, Tan HQ, Gu BX, et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms rupture: A retrospective study. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(6): 690-694.
- [12] Huttunen T, Fraunberg M, Frosen J, et al. Saccular intracranial aneurysm disease: distribution of site, size, and age suggests different etiologies for aneurysm formation and rupture in 316 familial and 1454 sporadic eastern Finnish patients. *Neurosurgery*, 2010, 66(4): 631-638.
- [13] Sato K, Yoshimoto Y. Risk profile of intracranial aneurysms: rupture rate is not constant after formation. *Stroke*, 2011, 58(7): 375-379.
- [14] Beck J, Rohde S, Berkefeld J, et al. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional angiography. *Neurosurgery*, 2006, 6(1): 18-25.
- [15] Oh SY, Kim MJ, Kim BM, et al. Angiographic characteristics of ruptured paraclinoid aneurysms: risk factors for rupture. *Acta Neurochir*, 2013, 155(8): 1493-1499.
- [16] Lauric A, Miller EL, Baharoglu MI, et al. 3D shape analysis of intracranial aneurysms using the writhe number as a discriminant for rupture. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(5): 1457-1469.
- [17] Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, et al. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology*, 1998, 40(11): 755-760.
- [18] Nilkolic I, Tasic G, Bogosavljevic V, et al. Predictable mor-

- phometric parameters for rupture of intracranial aneurysms-A series of 142 operated aneurysms. Turkish Neurosurgery, 2012, 22(4): 420-426.
- [19] de Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, et al. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. J Neurol, 2009, 256(1): 45-50.
- [20] Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, et al. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. Neurosurg Focus, 2009, 26(5): E2.
- [21] Weir B, Amidei C, Kongable G, et al. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. J Neurosurg, 2003, 99(3): 447-451.
- [22] Amenta PS, Yadla S, Campbell PG, et al. Analysis of non-modifiable risk factors for intracranial aneurysm rupture in a large, retrospective cohort. Neurosurgery, 2012, 70(3): 693-701.
- [23] Xu JY, Yu Y, Wu X, et al. Morphological and hemodynamic analysis of mirror posterior communicating artery aneurysms. PLOS ONE, 2013, 8(1): 1-7.
- [24] Lin N, Ho A, Gross BA, et al. Differences in simple morphological variables in ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms. J Neurosurg, 2012, 117(11): 913-919.
- [25] Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. Neurosurgery, 2008, 63(2): 185-197.
- [26] Li M, Jiang Z, Yu H, et al. Size ratio: a morphological factor predictive of the rupture of cerebral aneurysm? Can J Neurol Sci, 2013, 40(3): 366-371.
- [27] Kashiwazaki D, Kuroda S. Size Ratio Can Highly Predict Rupture Risk in Intracranial Small (< 5 mm) Aneurysms. Stroke, 2013, 44(8): 2169-2173.
- [28] Ma D, Tremmel M, Paluch RA, et al. Size ratio for clinical assessment of intracranial aneurysm rupture risk. Neurol Res, 2010, 32(5): 482-486.
- [29] Meng H, Feng Y, Woodward SH, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. Neurol Res, 2005, 27(5): 459-465.
- [30] Zhang Y, Mu S, Chen J, et al. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs. Eur Neurol, 2011, 66(6): 359-367.

突触囊泡蛋白 2A: 抗癫痫药物的新靶点

武晨 综述 江文 审校

第四军医大学西京医院神经内科, 陕西省西安市 710032

摘要: 突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 是新型抗癫痫药物左乙拉西坦的作用位点, 它参与调节神经递质的释放和囊泡循环进而维持着突触囊泡的正常功能。SV2A 敲除小鼠表现出癫痫易感性的增高。不同癫痫模型以及癫痫患者脑组织标本 SV2A 的表达变化提示其可能参与了癫痫发生。

关键词: 左乙拉西坦; 突触囊泡蛋白 2A; 癫痫易感性

神经末梢突触囊泡释放神经递质是一个精细复杂的过程, 涉及多种蛋白质之间的相互作用。其中位于突触囊泡膜上的囊泡蛋白 2 (synaptic vesicle protein 2, SV2) 在中枢神经系统功能维持中起到关键作用, 并与癫痫的病理生理有关。其主要亚型 SV2A 是新型抗癫痫药物左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 的作用靶点。本文就 SV2A

的结构特点及生物学功能, SV2A 与癫痫的相关研究做以综述。

1 SV2A 的结构特点与生物学功能

1.1 SV2A 的结构特点

SV2A 存在于低等脊椎动物和高等哺乳动物的神经元和内分泌细胞中。人 SV2A 基因位于 1 号染色体长臂 2 区 1 带 2 亚带, 含有 14565 个碱

收稿日期: 2014-03-20; 修回日期: 2014-06-05

作者简介: 武晨 (1986-), 女, 硕士在读, 主要从事癫痫研究。

通讯作者: 江文 (1969-), 男, 科副主任, 博士, 教授, 博/硕士生导师。主要从事癫痫及神经危重症研究。Email: jiangwen@fmmu.edu.cn。