

· 论 著 ·

高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血治疗时机与临床预后的相关性

李 锴 岳新灿 王常伟 刘 霄 史鹏飞 何 兵 赵余涛 刘德中

【摘要】目的 探讨高分级(Hunt-Hess 分级 4-5 级)动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)治疗时机与临床预后的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 81 例高分级 aSAH 的临床资料。术后随访 3 个月,根据临床表现或 CT 检查诊断迟发性脑缺血(DCI),采用改良 Rankin 量表(mRS)评分评估预后,其中 3~5 分为预后不良。**结果** 81 例中,显微夹闭术治疗 36 例,血管内栓塞治疗 45 例;发病 3 d 内治疗 54 例,发病 3~10 d 治疗 23 例,发病>10 d 治疗 4 例。术后随访 3 个月,32 例发生 DCI(39.5%, 32/81),其中夹闭术和血管内治疗的 DCI 发生率分别为 41.7%(15/36)和 37.8%(17/45);46 例(46/81, 56.8%)预后不良。多因素 logistic 回归分析显示,发病 3~10 d 接受治疗的病人 DCI 风险明显增高(OR=2.88; 95% CI 1.03~8.00; $P=0.043$)。单因素分析显示治疗时机、年龄>55 岁和脑室内出血量>30 ml 与术后 3 个月预后不良有关($P<0.05$);亚组分析显示,年龄>55 岁(OR=23.26; 95% CI 1.63~332.25; $P=0.020$)、合并急性脑积水(OR=9.29; 95% CI 1.06~81.27; $P=0.044$)或脑室内出血(OR=7.43; 95% CI 1.72~32.12; $P=0.007$)的病人,发病 3~10 d 接受治疗预后不良风险明显增加。**结论** 高分级 aSAH 病人发病 3~10 d 接受动脉瘤治疗可能与较差的预后相关。对于 55 岁以上、有急性脑积水或脑室内出血的病人,应尽早干预。

【关键词】 高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;预后;治疗时机

【文章编号】 1009-153X(2023)12-0696-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 651.1²

Correlation between timing of treatment and clinical prognosis of patients with high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage

LI Kai, YUE Xin-can, WANG Chang-wei, LIU Xiao, SHI Peng-fei, HE Bing, ZHAO Yu-tao, LIU De-zhong. Department of Neurosurgery, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou Henan 466000

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the timing of treatment and clinical outcomes in patients with high-grade (Hunt-Hess grades 4-5) aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 81 patients with high-grade aSAH admitted to our hospital from January 2018 to January 2022. Three months after surgery, delayed cerebral ischemia (DCI) was diagnosed based on clinical manifestations or CT findings, and the modified Rankin Scale (mRS) score was used to evaluate outcomes, with a score of 3-5 indicating poor prognosis. **Results** Of the 81 patients, 36 patients underwent microsurgical clipping and 45 underwent endovascular embolization. Treatment was initiated within 3 days of onset in 54 patients, between 3-10 days in 23 patients, and after 10 days in 4 patients. Thirty-two patients (39.5%, 32/81) had DCI, with DCI rates of 41.7% (15/36) and 37.8% (17/45) in the clipping and coiling groups, respectively. A total of 46 patients (56.8%) had poor outcomes. Multivariate logistic regression analysis showed a significantly increased risk of DCI in patients receiving treatment between 3-10 days of onset (OR=2.88; 95% CI 1.03-8.00; $P=0.043$). Univariate analysis indicated that treatment timing, age >55 years, and intraventricular hemorrhage volume >30 ml were associated with poor outcomes at 3 months after surgery ($P<0.05$). Subgroup analysis revealed that patients >55 years old (OR=23.26; 95% CI 1.63-332.25; $P=0.020$) and those with acute hydrocephalus (OR=9.29; 95% CI 1.06-81.27; $P=0.044$) or intraventricular hemorrhage (OR=7.43; 95% CI 1.72-32.12; $P=0.007$) had a significantly increased risk of poor outcomes when treated between 3-10 days of onset. **Conclusions** Treatment of high-grade aSAH within 3-10 days of onset may be associated with worse outcomes. Early intervention is recommended for patients over 55 years old with acute hydrocephalus or intraventricular hemorrhage.

【Key words】 High-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Prognosis; Treatment timing

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.12.007

作者单位:466000 河南,周口市中心医院神经外科(李 锴、岳新灿、王常伟、刘 霄、史鹏飞、何 兵、赵余涛、刘德中)

通讯作者:刘德中, E-mail: ly0099168@163.com

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是一种高发病率和
高病死率的脑血管疾病^[1,2]。aSAH 级别越高,病人预
后越差^[1,2]。研究证实,大多数 aSAH 病人可从动脉瘤
的早期干预中受益^[3]。然而,不同治疗中心或治疗策

略对治疗时机的选择存在主观性,可能导致数据偏倚^[4-7]。本文总结不同治疗时机的 aSAH 病人迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)发生率和临床预后的差异,为高分级 aSAH 病人的血管内治疗时机提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:年龄≥18 岁;CT 或腰椎穿刺术诊断 SAH;DSA、CTA 或 MRA 证实颅内动脉瘤;术前 Hunt-Hess 分级 4~5 级^[8]。排除标准:外伤性 SAH;保守治疗;病人失访。

1.2 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 81 例高分级 aSAH 的临床资料,其中男 39 例,女 42 例;平均年龄(57.9±13.8)岁。根据治疗时机分为 3 组:发病 3 d 内组、发病 3~10 d 组和发病>10 d 组。三组基线资料见表 1。81 例中,发病 3 d 内接受外科治疗 54 例,发病 3~10 d 接受外科治疗 23 例,发病>10 d 接受外科治疗 4 例。发病>10 d 组动脉瘤再出血率明显增高($P<0.05$;表 1)。

1.3 治疗方法 根据病人及其动脉瘤特征制定多学科的治疗方式。合并脑实质内较大血肿或大脑中动脉动脉瘤,优先考虑显微手术夹闭。老年人和基底动脉顶端动脉瘤,优先考虑血管内栓塞。

1.4 评估指标 Fisher 分级:根据第一次 CT 平扫影像进行改良 Fisher 量表评分,其中 1~2 级为局灶性或弥漫性 SAH,伴或不伴脑室内积血;3~4 级为较厚积血,伴或不伴脑内血肿或脑室内积血。DCI 定义为临床恶化、发生新的局灶性神经功能缺损或 CT 出现新的梗死证据^[9]。术后随访 3 个月,采用改良的 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分^[10]评估预后,其中 3~5 分为预后不良。

1.5 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件分析;正态分布定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析;定性资料用 χ^2 检验;偏态分布定量资料采用中位数和四分位距描述,采用 Kruskal-Wallis H 检验;采用多因素 logistic 回归模型分析 DCI 和预后不良影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCI 的发生率及影响因素 81 例中,32 例发生 DCI,发生率为 39.5%(32/81),其中夹闭术和血管内治疗的病人 DCI 发生率分别为 41.7%(15/36)和 37.8%(17/45)。除治疗时机外,年龄、性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、入院时临床状况、脑室内出血

量、动脉瘤位置 and 治疗方法等因素与术后 DCI 无明显关系($P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,发病 3~10 d 接受外科治疗的病人 DCI 风险明显增高($P<0.05$,表 2)。

2.2 临床预后及影响因素 81 例中,46 例(46/81, 56.8%)预后不良。治疗时机、年龄>55 岁和脑室内出血量>30 ml 与术后 3 个月预后不良有关($P<0.05$,图 1)。亚组分析显示,年龄>55 岁、合并急性脑积水或脑室内出血的病人,发病 3~10 d 接受外科治疗预后不良风险明显增加($P<0.05$;表 3)。

3 讨论

入院时神经系统状况(Hunt-Hess 分级)是公认的 aSAH 病人预后评估指标^[9]。对于高分级 aSAH,一些病人入院后在等待显微手术夹闭或血管内介入治疗时往往会再出血,24 h 内再出血率在 4%~13.6%,而再出血病死率高达 70%^[11]。这为超早期治疗,尤其是血管内治疗提供了理论基础。此外,血管痉挛/DCI 通常会促使尽早治疗动脉瘤(24~48 h)。但是,严重心肺失代偿的病人被认为及早手术是不安全的,而这在高分级 aSAH 病人中更常见^[5];因此,对于高分级 aSAH 病人,治疗时机仍然存在争议^[16,7]。本研究结果显示,在符合治疗条件的高分级 aSAH 病人中,尽早治疗破裂动脉瘤是合理的。

事实上,一些病人由于医疗条件的限制,需转院接受栓塞或夹闭,转院时间延迟了治疗。Dorhout 等^[12]报道,发病 5~10 d 接受栓塞或夹闭被认为是最差的治疗窗口,此时病人发生 DCI 的风险最高。这是因为该期处于最明显的脑血管痉挛期,夹闭或栓塞不可避免地会刺激血管并增加血管痉挛风和 DCI 风险。本研究同样观察到,aSAH 后 3~10 d 接受治疗的

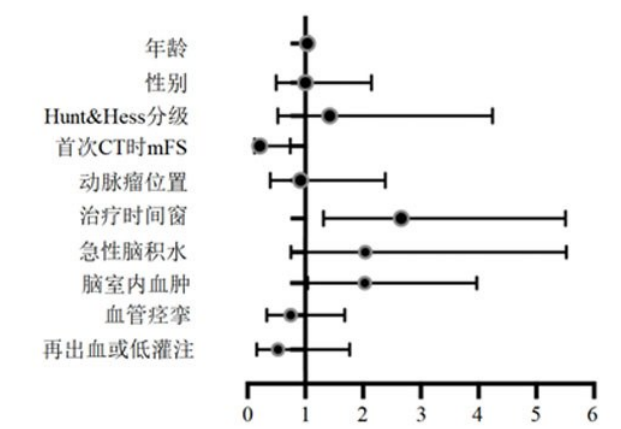


图 1 森林图分析高分级动脉瘤行蛛网膜下腔出血病人预后不良的影响因素

表 1 三组病人的基线资料比较

临床特征	发病 3 d 内(n=54)	发病 3~10 d(n=23)	发病>10 d(n=4)	H/χ^2	P 值
年龄(岁)	57.7±15.1	58.8±11.5	54.8±8.4	0.154	0.858
女性(例)	29(53.7%)	11(47.8%)	2(50.0%)	0.229	0.892
高血压病史(例)	23(42.6%)	7(30.4%)	3(75.0%)	3.033	0.220
吸烟史(例)	23(42.6%)	7(30.4%)	2(50.0%)	1.192	0.551
饮酒史(例)	29(53.7%)	10(43.5%)	3(75.0%)	1.579	0.454
入院收缩压(mmHg)	130.0(120.0~149.5)	150.0(125.0~167.0)	130.0(90.0~130.0)	2.496	0.287
入院舒张压(mmHg)	80.0(70.0~90.0)	85.0(80.0~97.0)	70.0(55.0~90.0)	2.903	0.234
入院呼吸频率(次/min)	87.5(77.0~90.5)	85.0(75.0~100.0)	95.0(85.0~107.5)	1.369	0.504
入院心率(次/min)	20.0(18.5~20.0)	20.0(20.0~20.0)	22.5(20.0~30.5)	2.574	0.276
基础体温(℃)	37.0±0.4	37.2±0.7	37.0±0.1	2.637	0.078
入院 Hunt-Hess 分级(例)				1.776	0.412
4 级	30(55.6%)	14(60.9%)	1(25.0%)		
5 级	24(44.4%)	9(39.1%)	3(75.0%)		
首次 CT 时 mFS 分级(例)				5.217	0.074
1~2 级	1(1.9%)	2(8.7%)	1(25.0%)		
3~4 级	53(98.1%)	21(91.3%)	3(75.0%)		
治疗方法(例)				2.457	0.293
手术夹闭	25(46.3%)	8(34.8%)	3(75.0%)		
血管内治疗	29(53.7%)	15(65.2%)	1(25.0%)		
动脉瘤位置(例)				0.935	0.627
前循环	38(70.4%)	17(73.9%)	2(50.0%)		
后循环	16(29.6%)	6(26.1%)	2(50.0%)		
侧脑室 Bicaudate 指数	0.32±0.08	0.32±0.07	0.29±0.04	0.236	0.790
Evans 指数	0.23±0.09	0.23±0.06	0.18±0.03	0.779	0.463
急性脑积水(例)	32(59.3%)	14(60.9%)	1(25.0%)	1.901	0.387
脑室内出血(例)	48(88.9%)	18(78.3%)	2(50.0%)	4.952	0.084
血管痉挛(例)	6(11.1%)	4(17.4%)	1(25.0%)	1.010	0.604
低灌注(例)	5(9.3%)	6(26.1%)	1(25.0%)	3.965	0.138
再出血(例)	3(5.6%)	4(17.4%)	2(50.0%)	8.731	0.013

病人发生 DCI 的风险更高,且预后不良。此外,有研究报道,aSAH 病人将治疗推迟到 10 d 后可能会使预后恶化^[4,5]。但是本研究的病人例数较小,无法证实该结论的可靠性。目前,许多医生更希望在动脉瘤破裂后尽早手术。再出血和血管痉挛的潜在风险也要求对动脉瘤进行早期治疗,即使是高分级 aSAH 病人。本研究结果为目前的做法提供了支持。

aSAH 病人的功能性脑自动调节系统通常会受损;随着时间的推移,微循环功能障碍的增加可能是 DCI 发展和不良预后的原因。维持脑灌注压可以避免脑血流量不足和继发性脑损伤^[6]。此外,大量研究表明,血小板在 aSAH 后 DCI 的发病机制中起关键作用,因为血小板是 aSAH 后微血栓形成、血管痉挛、微血管收缩和炎症的主要因素,也可能是皮层扩散去

极化和神经毒性的重要引发因素^[7]。因此,早期治疗脑动脉瘤可以更安全地进行控制血压和抗血小板疗法来预防和治疗 DCI。

aSAH 后的病理改变与脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)动态紊乱有关。早期显微手术可以清除脑池的出血;腰大池引流和脑室外引流也能加速血性 CSF 的清除,改善临床预后。研究显示,急性脑积水的潜在机制可能是脉络丛 CSF 分泌过多^[6]。超过一半的脑室内出血病人会发展为脑积水。本研究亚组分析表明,急性脑积水或脑室内出血病人可能受益于动脉瘤的早期干预。动脉瘤破裂后,内皮损伤会破坏血脑屏障,进一步促使 CSF 流入实质一侧,导致脑水肿的形成。较长时间脑水肿伴颅内压升高也会导致不良预后。因此,对于高分级 aSAH 病人,尽

表 2 多因素 logistic 回归模型分析治疗时机与 DCI 风险的关系

治疗时机	例数(例)	单因素分析	多因素分析	
		OR(95% CI)	OR(95% CI)	P 值
所有病人	32/81(39.5%)			
发病 3 d 内	17/54(31.5%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	13/23(56.5%)	2.83(1.04~7.73)	2.88(1.03~8.00)*	0.043*
发病>10 d	2/4(50.0%)	2.82(0.59~13.47)	2.74(0.49~15.49)*	0.253*
手术夹闭	15/36(41.7%)			
发病 3 d 内	9/25(36.0%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	5/8(62.5%)	2.96(0.57~15.40)	3.08(0.91~10.46)#	0.072#
发病>10 d	1/3(33.3%)	1.28(0.19~8.66)	1.45(0.178~11.98)#	0.732#
血管内治疗	17/45(37.8%)			
发病 3 d 内	8/29(27.6%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	8/15(53.3%)	2.54(0.70~9.17)	1.71(0.51~5.74)#	0.387#
发病>10 d	1/1(100.0%)			0.999#

注：*. 根据年龄、性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、入院时临床状况、脑室内出血量、动脉瘤位置和治疗方式进行校正；#. 根据年龄、性别、入院时临床状况、脑室内血肿量和动脉瘤位置进行校正

表 3 多因素 logistic 回归模型分析治疗时机与术后 3 个月预后不良风险的关系

治疗时机	例数(例)	单因素分析	多因素分析	
		OR(95% CI)	OR(95% CI)	P 值
所有病人	46/81(56.8%)			
发病 3 d 内	24/54(44.4%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	19/23(82.6%)	5.94(1.78~19.80)	8.59(2.20~33.59)*	0.002*
发病>10 d	3/4(75.0%)	1.94(0.61~6.20)	1.76(0.43~7.24)*	0.431*
手术夹闭	24/36(66.7%)			
发病 3 d 内	14/25(56.0%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	7/8(87.5%)	5.50(0.59~51.62)	10.63(0.56~203.30)#	0.116#
发病>10 d	3/3(100.0%)			0.999#
血管内治疗	22/45(48.9%)			
发病 3 d	12/29(37.9%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	10/15(73.3%)	2.50(0.85~11.68)	2.76(0.92~10.58)#	0.075#
发病>10 d	0/1(0.0%)			0.999#
年龄>55 岁	30/46(65.2%)			
发病 3 d 内	17/30(63.3%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	12/14(71.4%)	4.58(1.07~24.18)	23.26(1.63~332.25) [△]	0.020 [△]
发病>10 d	1/1(100.0%)			0.999 [△]
急性脑积水	27/47(57.4%)			
发病 3 d 内	14/32(43.8%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	12/14(85.7%)	6.75(1.15~39.80)	9.29(1.06~1.27)*	0.044*
发病>10 d	1/1(100.0%)			0.999*
脑室内出血	38/68(55.9%)			
发病 3 d 内	21/48(43.8%)	1.00	1.00	
发病 3~10 d	15/18(83.3%)	6.43(1.64~25.16)	7.43(1.72~32.12)*	0.007*
发病>10 d	2/2(100.0%)			0.999*

注：*. 根据年龄、性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、入院时临床状况、脑室内出血量、动脉瘤位置和治疗方式进行校正；#. 根据年龄、性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、入院时临床状况、脑室内出血量、动脉瘤位置进行校正；[△]. 根据性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、入院时临床状况、脑室内出血量、动脉瘤位置和治疗方式进行校正

管 CSF 引流可起到了一定的作用,但动脉瘤的早期干预可能也是必不可少的。

本研究的局限性在于,这是一项观察性研究;病人在治疗时间上没有随机分组,这导致每个手术时间类别的样本量存在很大差异。尽管各组所示的基线人口统计数据看起来相似,但在时间-预处理时间窗口之间未评估或未显示的其他实际相关因素的差异可能会使结果产生偏差。此外,病人例数太少,无法就晚期治疗得出有意义的结论。

总之,本研究结果表明,无论治疗方式如何,高分级 aSAH 病人发病 3~10 d 接受动脉瘤治疗可能与较差的预后相关。对于 55 岁以上、有急性脑积水或脑室内出血的病人,更应尽早干预,不建议在出血后 48 h 内对符合动脉瘤治疗条件的病人推迟治疗。

【参考文献】

[1] RAN KR, WANG AC, NAIR SK, *et al.* Acute multidisciplinary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) [J]. *Balkan Med J*, 2023, 40(2): 74-81.

[2] 徐跃峤,石广志,魏俊吉,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(2): 126-144, 封3.

[3] 陈少伟,黄国河,蔡刚峰.超早期介入栓塞治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(23): 72-74.

[4] SANTOS AN, NII-AMON-KOTEI DN, DINGER TF, *et al.* Impact of treatment timing on the risk of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2022, 168: e97-e109.

[5] STURIALE CL, AURICCHIO AM, STIFANO V, *et al.* Tim-

ing and outcome of bystanders treatment in patients with subarachnoid hemorrhage associated with multiple aneurysms [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(4): 2837-2844.

[6] MASSON A, BOULOUIS G, JANOT K, *et al.* Acute hydrocephalus and delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164(9): 2401-2408.

[7] WINBERG J, HOLM I, CEDERBERG D, *et al.* Cerebral microdialysis-based interventions targeting delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(1): 255-266.

[8] MITTAL AM, PEASE M, MCCARTHY D, *et al.* Hunt-Hess score at 48 hours improves prognostication in Grade 5 aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2023, 171: e874-e878.

[9] SCHMIDT TP, WEISS M, HOELLIG A, *et al.* Revisiting the timeline of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: toward a temporal risk profile [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 37(3): 735-743.

[10] NIZNICK N, SAIGLE V, MARTI ML, *et al.* Patient relevance of the modified Rankin scale in subarachnoid hemorrhage research: an international cross-sectional survey [J]. *Neurology*, 2023, 100(15): e1565-e1573.

[11] 胥凯,韩超,丁守奎,等.181例高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人术前再出血的影响因素[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(9): 97-101.

[12] DORHOUT MEES SM, MOLYNEUX AJ, KERR RS, *et al.* Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome [J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2126-2129.

(2023-08-04 收稿, 2023-08-24 修回)

(上接第 695 页)

[11] SUN Z, YUAN D, SUN Y, *et al.* Intraoperative application of yellow fluorescence in resection of intramedullary spinal canal ependymoma [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(3): 3000605221082889.

[12] 林国中,王振宇,马长城,等.神经电生理监测下显微手术切除脊髓髓内肿瘤[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(11): 647-50.

[13] RIJS K, KLIMEK M, SCHELTENS-DE BOER M, *et al.*

Intraoperative neuromonitoring in patients with intramedullary spinal cord tumor: a systematic review, meta-analysis, and case series [J]. *World Neurosurg*, 2019, 1(7): 1-13.

[14] YÜCE I, KAHYAĞLU O, ÇAVU OĞLU HA, *et al.* Surgical treatment and outcomes of intramedullary tumors by minimally invasive approach [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 86: 26-31.

(2023-07-22 收稿, 2023-11-02 修回)