

. 经验介绍 .

抗血小板药物对颅内动脉瘤破裂出血的影响

沈春升 吴 达 张旭辉

【摘要】目的 探讨抗血小板药物对颅内动脉瘤破裂出血的影响。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 4 月收治的 375 例颅内动脉瘤的临床资料。结果 入院时存在服用抗血小板药物史 66 例(阿司匹林 49, 氯吡格雷 17)。375 例中,破裂动脉瘤 158 例(42.1%)。多因素 logistic 回归分析显示,抗血小板药物是颅内动脉瘤破裂出血的独立保护因素($OR=0.21$; 95% CI 0.09~0.46; $P<0.001$)。结论 服用抗血小板药物可降低颅内动脉瘤破裂出血的风险。

【关键词】颅内动脉瘤;破裂出血;抗血小板药物;相关因素

【文章编号】1009-153X(2022)11-0928-02 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 743.9

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是脑卒中的常见形式,主要由脑动脉瘤破裂所致^[1]。研究显示,动脉壁炎症在动脉瘤的发生、发展及破裂过程中起重要作用^[2-4]。研究发现阿司匹林可以降低动脉瘤破裂的风险^[5]。但有学者仍担心阿司匹林或许会增加出血及神经功能恶化风险。本文探讨抗血小板药物对颅内动脉瘤破裂出血的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 4 月手术治疗的 375 例颅内动脉瘤的临床资料,其中男 112 例,女 263 例;平均年龄(63.4 ± 12.9)岁。合并高血压 148 例、糖尿病 46 例、冠心病 11。有吸烟史 145 例、饮酒史 87 例。破裂动脉瘤 158 例,术前 Hunt-Hess 分级 I 级 90 例,II 级 82 例,III 级 75 例,IV 级 70 例,V 级 58 例。前循环动脉瘤 285 例,瘤体直径 3.0~12.3 mm,平均(6.8 ± 3.2)mm。后循环动脉瘤 90 例,瘤体直径 2.8~10.6 mm,平均(6.6 ± 2.9)mm。158 例破裂动脉瘤中,92 例入院 2 周内 CTA 或经颅多普勒超声检查发现脑血管痉挛^[6],其中 27 例合并相应临床症状。

1.2 治疗方法 349 例行血管内栓塞治疗,26 例行开颅手术治疗(血管分流术+动脉瘤包裹术 18 例,动脉瘤夹闭术 8 例)。

1.3 统计学处理 使用 STATA 14 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 或

Fisher 精确概率法检验;采用多因素 logistic 回归模型分析危险因素; $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗血小板与抗凝药物使用情况 入院时存在服用抗血小板药物史 66 例(阿司匹林 49, 氯吡格雷 17)。

2.2 SAH 危险因素分析 单因素分析显示,年龄、性别、动脉瘤大小、抗血小板药物与 SAH 有关($P<0.05$, 表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,抗血小板药物是 SAH 独立保护因素($P<0.05$, 表 1)。

3 讨论

研究认为,动脉瘤是由初始损伤引起的炎症启动,随后导致基质金属蛋白酶降解细胞外基质和平滑肌细胞凋亡^[7,8]。与未破裂动脉瘤相比,破裂动脉瘤组织环氧化酶(cyclooxygenase, COX)-2 和微粒体前列腺素 E2 合酶-1(microsomal PGE2 synthase-1, mPGES-1)的表达增加,而阿司匹林可以降低动脉瘤组织 COX-2、mPGES-1 及巨噬细胞浸润水平^[4,9]。鉴于阿司匹林公认的抗炎机制,其在降低动脉瘤破裂风险方面的潜在作用成为一个研究热点。Hasan 等^[5]首次证明阿司匹林对颅内动脉瘤破裂出血具有保护作用。Phan 等^[10]纳入 7 项研究进行荟萃分析发现阿司匹林对动脉瘤破裂的没有任何益处,且使用前 3 个月内增加 SAH 的风险。然而,这 7 项研究中,有一项研究只纳入了 12 例病人^[11];另外,有学者指出,部分病人选择阿司匹林治疗是因为轻微出血或动脉瘤增大出现头痛,这类病人提示动脉瘤进展或再出血,没有被纳入发生破裂的高风险人群^[12]。这提示上述荟萃分析存在严重选择偏倚。最新的指南推荐意见

表 1 颅内动脉瘤破裂出血危险因素的 logistic 回归分析

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	比值比	95%置信区间	P 值	比值比	95%置信区间	P 值
年龄	0.96	0.92~0.99	<0.001	0.98	0.96~1.02	0.312
男性	0.45	0.23~1.02	0.070	0.56	0.37~1.14	0.285
高血压病	0.76	0.48~1.32	0.283			
糖尿病	0.66	0.36~1.28	0.335			
冠心病	0.51	0.13~1.42	0.292			
饮酒史	0.78	0.42~1.26	0.400			
吸烟史	1.45	0.93~2.01	0.135			
动脉瘤直径	0.95	0.91~1.01	0.060	0.94	0.87~1.02	0.120
后循环动脉瘤	1.44	0.79~2.22	0.276			
抗血小板药物	0.23	0.09~0.36	<0.001	0.21	0.09~0.46	<0.001
抗凝药物	1.16	0.95~1.33	0.186			

指出,对支架辅助血管内治疗围手术期应该使用抗血小板聚集药物治疗(Ⅰ级推荐,B级证据);支架辅助血管内治疗前,推荐给予负荷剂量双联抗血小板聚集药物,或术中静脉给予抗血小板聚集药物,预防支架内血栓形成(Ⅰ级推荐,B级证据)^[13]。这进一步证实了抗血小板药物的可靠性。除抗炎作用外,阿司匹林对血液流变学的影响可能是影响动脉瘤破裂的原因。有研究表明阿司匹林治疗后,红细胞会发生变化,导致红细胞聚集及红细胞诱导的血小板募集减少^[14]。

【参考文献】

[1] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage [J]. Lancet, 2007, 369(9558): 306–318.

[2] 翟晓东,于嘉兴,向思诗,等. 颅内动脉瘤血管壁炎性反应与阿司匹林治疗的进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(9): 496–499.

[3] Hosaka K, Hoh BL. Inflammation and cerebral aneurysms [J]. Transl Stroke Res, 2014, 5(2): 190–198.

[4] Hasan D, Hashimoto T, Kung D, *et al.* Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) in wall of ruptured human cerebral aneurysms: preliminary results [J]. Stroke, 2012, 43(7): 1964–1967.

[5] Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Jr, *et al.* Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture [J]. Stroke, 2011, 42(11): 3156–3162.

[6] 陈荣彬,吴学铭,赵亮,等. 动脉瘤性蛛网膜下隙出血后脑血管痉挛的诊断和治疗进展[J]. 第二军医大学学报,

2018, 39(1): 86–91.

[7] Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture [J]. Stroke, 2013, 44(12): 3613–3622.

[8] Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, *et al.* Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: a systematic review [J]. World Neurosurg, 2018, 115: 234–244.

[9] Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, *et al.* Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1): e000019.

[10] Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, *et al.* Aspirin and risk of subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2017, 48(5): 1210–1217.

[11] Iso H, Hennekens CH, Stampfer MJ, *et al.* Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women [J]. Stroke, 1999, 30(9): 1764–1771.

[12] Hasan DM, Bayman E, Broderick J. Letter by Hasan et al Regarding Article, "Aspirin and Risk of Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis" [J]. Stroke, 2017, 48(7): e184–e185.

[13] 耿介文,翟晓东,吉喆,等. 中国颅内未破裂动脉瘤诊疗指南 2021[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(9): 634–664.

[14] Valles J, Santos MT, Aznar J, *et al.* Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo [J]. Blood, 2002, 99(11): 3978–3984.

(2021-07-04 收稿, 2022-01-11 修回)