

动脉瘤性蛛网膜下腔出血致迟发性脑血管痉挛危险因素的 Meta 分析

吴政俊, 蒋永祥, 程 远, 马 颖[△]

(重庆医科大学附属第二医院神经外科 400010)

摘要:目的 运用 Meta 分析方法综合分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血致迟发性脑血管痉挛(DCVS)的相关危险因素,为疾病的预防、治疗决策提供依据。**方法** 用关键词途径从维普中文科技期刊、中国知网和万方以及 Pubmed、Springlink 和 Highwire 等外文数据库收录有关动脉瘤性蛛网膜下腔出血致 DCVS 相关危险因素的文献进行检索,经严格筛选后对最后纳入的文献用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 篇文献,经检验所有数据均均衡,采用固定效应模式进行 Meta 分析。高血压病史、Fisher 分级(>2 级)、年龄(>50 岁)、动脉瘤位置(后循环)差异有统计学意义($P<0.05$),性别(男性)、吸烟史、手术方式(夹闭)差异无统计学意义($P>0.05$)。数据漏斗图分析对称,提示文献无发表偏倚。**结论** 有高血压病史、Fisher 分级(>2 级)、年龄(<50 岁)、动脉瘤位置(后循环)的患者更易发生 DCVS,临床上应对此类患者加强监测与管理。

关键词:蛛网膜下腔出血;迟发性脑血管痉挛;危险因素;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.14.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)14-1718-03

A Meta-analysis of risk factors for delayed cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage

Wu Zhengjun, Jiang Yongxiang, Cheng Yuan, Ma Ying[△]

(Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To systematically analyze the risk factors for delayed cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage in order to provide evidence for prevention and treatment of the disease. **Methods** Articles of risk factors for delayed cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage from VIP, CBM, CNKI, Wangfang and pubmed, springlink, highwire database, and correlated indexes were extracted for Meta-analysis by using RevMan 5.1. **Results** Thirteen articles were selected. The heterogeneity of all data was equilibrium, and used fixed effects model. The difference showed statistical significance in the history of hypertension, Fisher > II, age > 50 years and the posterior circulation aneurysm ($P<0.05$), and no statistical significance in the sex, smoking history, the way of treatment ($P>0.05$). The symmetry of funnel plots prompted no publication bias. **Conclusion** Patients with history of hypertension, Fisher > II, age < 50 years and the posterior circulation aneurysm are at higher risk of delayed cerebral vasospasm, strengthen close monitoring and management are crucial in these patients.

Key words: subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral vasospasm; risk factors; Meta-analysis

迟发性脑血管痉挛(delayed cerebral vasospasm, DCVS)是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysm subarachnoid hemorrhage, aSAH)后最常见的严重并发症之一,常引起严重的脑组织缺血或迟发性缺血性脑损害,甚至导致脑梗死,是导致患者死亡或致残的主要原因,其发生率为 10%~60%。目前,DCVS 的具体机制还不明确,因此,研究其发生的相关危险因素,对防治 DCVS,降低患者致残率、病死率有重要的意义。国内外学者已对危险因素进行了广泛研究,筛查出一些危险因素,但研究结果还有很多不明确或不一致的地方。为此,本文采用系统评价的方法,对国内外近年来有关 DCVS 发生的危险因素进行综合分析,旨在评价与 DCVS 有关的主要危险因素,为 DCVS 的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 文献收集来源于在杂志上公开发表的或者研究生毕业论文(1995~2013 年);文献研究对象为 aSAH 患者,以发生 DCVS 的患者为实验组,以未发生者为对照组,采取对照研究;以患者年龄、性别、是否合并高血压、是否吸烟、Fisher 分级、动脉瘤位置以及手术方式等信息为观察指标。

1.2 排除标准 文献中为非动脉瘤性或未提及何种原因所致

蛛网膜下腔出血患者;重复报道的文献;报告信息太少以至无法利用的研究;非对照研究;资料分析方法有误或未提供。

1.3 文献检索 英文文献以“aneurysm subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral vasospasm, DCVS, aSAH symptomatic cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, risk factor”为检索词检索 Pubmed, Springlink 和 Highwire 文献库。中文文献以“动脉瘤性蛛网膜下腔出血、迟发性脑血管痉挛、症状特性脑血管痉挛、迟发性缺血性脑损害、危险因素”为检索词检索维普中文科技期刊、中国知网和万方数据库。

1.4 文献筛选 初筛根据文题和摘要,排除不符合纳入标准的文献,对初筛保留的以及无法确定是否保留的文献进行全文查找,再对全文进行二次筛选。所有文献的初筛和全文筛选均由 2 名研究人员同时分别独立完成,交叉核对,讨论或参考第三者意见最后达成一致意见。

1.5 资料提取 2 名研究人员分别独立地对纳入的所有文献提取信息,提取的内容包括:(1)文献的基本信息;(2)研究的时间、地区以及对象;(3)研究目的;(4)主要结果和结论;(5)方法学内容等,然后对提取的资料进行核对,讨论达成一致后录入。

1.6 统计学处理 本研究对所纳入的文献采用 Cochrane 协

作网提供的 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。采用优势比 (OR) 及 95%CI 作为疗效分析统计量。Meta 分析时,首先,采用 χ^2 检验对纳入研究对象进行异质性检验,若 $P>0.05$ 时,可认为各研究具有同质性,选择固定效应模型进行分析,反之异质性明显 ($P<0.05$),将进一步查找产生异质性的原因,使用亚组分析和敏感性分析,如果仍不能找出原因,试采用随机效应模型或不做 Meta 分析,只进行描述分析。发表偏倚:利用软件描绘出漏斗图,观察数据点分布的对称性,评价发表偏倚的效应大小。

2 结果

2.1 文献入选情况 本研究根据检索式以及检索词,最初共检索到 152 篇相关文献,其中,英文 59 篇,中文 93 篇,按照纳入和排除标准,最终筛选出 13 篇相关文献纳入统计分析,13 篇文献见表 1。

表 1 纳入研究文献的基本情况

作者	发表时间 (年)	DCVS (n)	非 DCVS (n)	总病例数 (n)
Claire 等 ^[1]	1999	47	197	244
Hop 等 ^[2]	1999	39	86	125
Qureshi 等 ^[3]	2000	93	190	283
Hoh 等 ^[4]	2004	143	349	492
Goddard 等 ^[5]	2004	47	245	292
Magge 等 ^[6]	2010	69	322	391
Kawabata 等 ^[7]	2011	26	76	102
刘伟国等 ^[8]	2006	55	131	186
赵航 ^[9]	2006	93	251	344
张峰 ^[10]	2009	36	67	103
冯金福等 ^[11]	2009	37	37	74
闫永 ^[12]	2011	39	45	84
刘大海 ^[13]	2011	26	55	81
总计	—	750	2051	2801

—:此项无数据。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 性别情况(男性患者) 齐性检验 $\chi^2=12.28, P=0.20$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=0.96(0.76\sim1.20), P=0.71$,差异无统计学意义,见图 1。

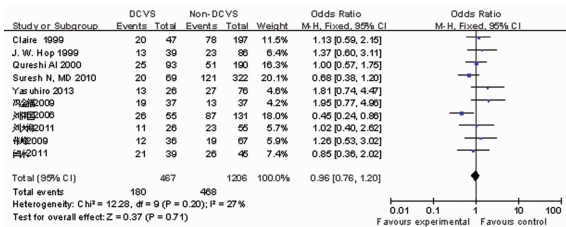


图 1 性别情况森林图

2.2.2 年龄情况(>50 岁) 齐性检验 $\chi^2=1.57, P=0.46$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=0.63(0.46\sim0.86), P=0.003$,差异有统计学意义,见图 2。

2.2.3 高血压史(有高血压) 齐性检验 $\chi^2=1.05, P=0.98$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=1.35(1.01\sim1.79), P=0.04$,差异有统计学意义,见图 3。

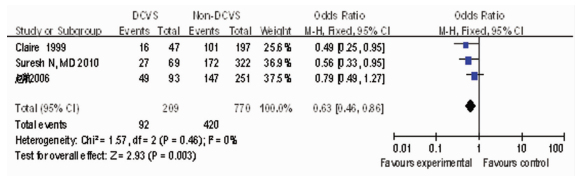


图 2 年龄情况森林图

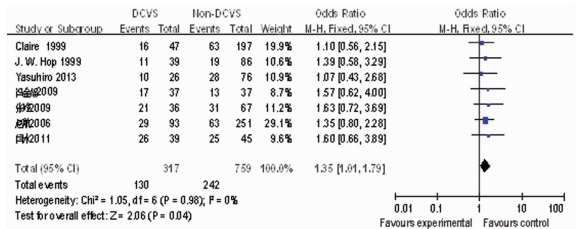


图 3 高血压病史情况森林图

2.2.4 吸烟史情况(有吸烟史) 齐性检验 $\chi^2=8.54, P=0.13$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=1.12(0.77\sim1.62), P=0.57$,差异无统计学意义,见图 4。

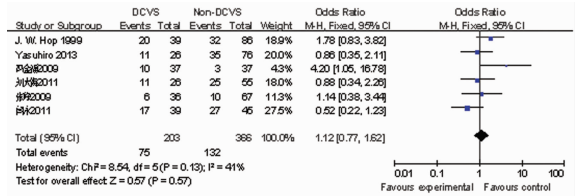


图 4 吸烟史情况森林图

2.2.5 Fisher 分级情况(>2 级) 齐性检验 $\chi^2=7.21, P=0.13$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=2.64(1.81\sim3.84), P<0.05$,差异有统计学意义,见图 5。

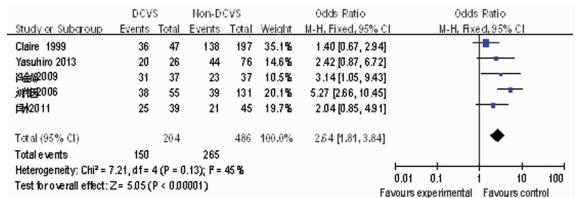


图 5 Fisher 分级情况森林图

2.2.6 动脉瘤位置情况(后循环) 齐性检验 $\chi^2=1.83, P=0.61$,入选文献同质,采用固定效应模型,合并 $OR(95\%CI)=0.60(0.38\sim0.97), P=0.04$,差异有统计学意义,见图 6。

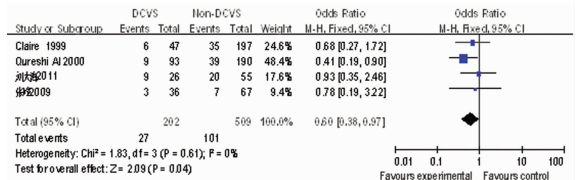


图 6 动脉瘤位置森林图

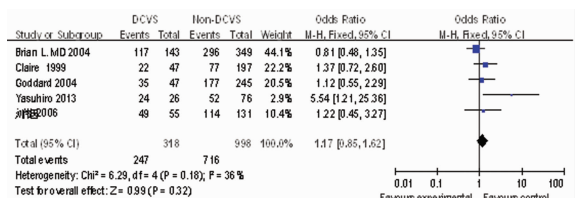


图 7 手术方式情况森林图

2.2.7 手术方式情况(夹闭) 齐性检验 $\chi^2 = 6.29, P = 0.18$, 入选文献同质, 采用固定效应模型, 合并 $OR(95\%CI) = 1.17(0.85 \sim 1.62), P = 0.32$, 差异无统计学意义, 见图 7。

2.2.8 发表偏倚情况 性别、年龄、高血压史、吸烟史、Fisher 分级、动脉瘤部位以及手术方式 7 组数据漏斗图图形基本对称, 提示无发表偏倚。

3 讨 论

Meta 分析是一种将具有相同研究目的而相互独立的多个研究结果进行系统化的综合定量评价的分析方法, 它的优点在于将零散的、样本量小的临床资料进行整合并定量分析, 得出更具有说服力的临床结论, 为临床实践起指导作用。本研究在综合国内外研究的基础上, 采用 Meta 分析对 aSAH 下腔出血后并发 DCVS 的各主要危险因素进行综合评价, 结果显示高血压史、Fisher 分级 (>2 级) 与 DCVS 呈正相关, 而年龄 (>50 岁)、动脉瘤位置(后循环)与其呈负相关, 性别(男性)、吸烟史、手术方式(夹闭)与其无明显相关性, 这与国内外报道基本一致。

目前, 国内外关于年龄与 DCVS 的相关性报道较多, 但报道结果不完全一致, 多数报道认为年龄较低者更易发生 DCVS。这些报道认为低龄患者动脉硬化程度较轻, 血管壁结构相对完整, 对蛛网膜下腔出血后释放的如内皮素、氧合血红蛋白、肿瘤坏死因子、血小板活化因子等缩血管物质相对敏感, 故更易引起 DCVS。Claire 等^[1]以及 Magge 等^[6]的报道显示, 年龄小于 50 岁的 aSAH 下腔出血患者与 DCVS 相关, 其他学者研究提出相对于老年人, 年轻人更易发生 DCVS。而有少部分报道认为老年患者全身功能器官衰退, 特别是动脉粥样硬化、血脂异常等情况导致血管自身调节能力受损, 从而更易发生 DCVS。赵航^[9]研究发现蛛网膜下腔出血后老年患者发生 DCVS 的概率高于低龄患者。本组研究显示年龄 (>50 岁) 与 DCVS 的发生呈负相关, 与大多数研究相一致。

1980 年, 由 Fisher 等提出, 根据头部 CT 表现, 将 aSAH 分为 4 级, 分级越高, 积血程度越严重。近年来, 国内外已有大量报道 DCVS 与 Fisher 分级相关。通常认为, 蛛网膜下腔及脑内积血量越多, 其释放的缩血管痉挛物质越多, DCVS 程度也越重。Torbey 等^[14]研究发现 Fisher 分级为 II ~ IV 级的患者绝大部分出现 DCVS, 重度 DCVS 组患者均为 II ~ IV 级。本研究也证实 Fisher 分级 (>2 级) 是 DCVS 发生的独立危险因素。另外本研究还发现有高血压史患者, 更易发生 DCVS, 这可能与长期高血压导致血管内皮受损、血管营养供给障碍等有关。

关于破裂动脉瘤位置与 DCVS 发生的关系目前研究得还不太多, 虽然有的研究得出了某些结论, 但结果差异较大。Yanaka 等^[15]研究发现发生于 Willis 环中部的动脉瘤, 如颈内动脉瘤, 较发生于外周的动脉瘤, 如大脑中动脉瘤更易发生 DCVS。而刘大海^[13]对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的回顾性研究中发现 DCVS 与动脉瘤的位置无明显关系。从理论上讲动脉瘤破裂后, 大量血凝块堆积在破口周围, 使其周围的血管发生痉挛, 或者由于脑脊液的循环作用, 将血液弥散到整个蛛网膜下腔, 发生弥散性血管痉挛。本研究发现, 动脉瘤位置(后循环)与 DCVS 的发生呈负相关, 可能为后循环血液所支配的范围为大脑半球后 2/5 部分, 主要为枕叶、颞叶底部以及

小脑的血供, 这些区域的功能对患者的影响可能较小。

此外, 本研究还得出性别(男性)、吸烟史、手术方式(夹闭)与 DCVS 的发生无相关性, 其相关性还需进一步的临床研究予以证实。本文按照 Meta 分析的要求对国内外 DCVS 发生的危险因素的研究进行综合定量分析, 提高了研究的可靠性与客观性。但本研究没有包括会议论文、灰色文献以及一些未发表的阴性结果资料, 文献的信息量以及质量等可能受到影响; 另外, 本研究只对受关注度较高的因素进行分析, 而未对其他一些可能有意义的因素, 如低钠血症、高血糖、白细胞数升高、发病意识、低血钙以及再出血等因素进行分析, 而某些研究提示这些因素与 DCVS 的发生也有联系, 在一定程度上影响了结果的全面性。

参考文献:

- [1] Claire C, Gerard A, Francis G, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 1999, 30(7): 1402-1408.
- [2] Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, et al. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 1999, 30(11): 2268-2271.
- [3] Qureshi AI, Sung GY, Razumovsky AY, et al. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Critical care medicine, 2000, 28(4): 984-990.
- [4] Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2004, 55(4): 779-789.
- [5] Goddard AJP, Raju PPJ, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? [J]. J Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(6): 868-872.
- [6] Magge SN, Chen HI, Ramakrishna R, et al. Association of a younger age with an increased risk of angiographic and symptomatic vasospasms following subarachnoid hemorrhage: Clinical article[J]. J Neurosurgery, 2010, 112(6): 1208-1215.
- [7] Kawabata Y, Horikawa F, Ueno Y, et al. Clinical predictors of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: first experience with coil embolization in the management of ruptured cerebral aneurysms[J]. J Neurointervent Surg, 2011, 3(4): 344-347.
- [8] 刘伟国, 杨小锋, 曹飞, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后症状性血管痉挛 186 例[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(15): 1040-1042.
- [9] 赵航. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟性脑缺血性损伤的相关因素分析[D]. 吉林: 吉林医科大学, 2006.
- [10] 张峰. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后症状(下转第 1723 页)

57.1%(16/28),但二者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.350, P = 0.554$),证实了甲状腺功能异常的发生与体内 TAb 的水平有关,INF 诱发机体发生甲状腺功能异常与机体的自身免疫状态有关。

本研究表明:女性、同期丙型肝炎病毒感染、体内预存甲状腺自身抗体是慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗后诱发的甲状腺功能异常的独立危险因素。在 INF 诱导的甲状腺功能异常中,女性的比例远远高于男性,本研究中,女性发生甲状腺功能异常的概率为 28.3%(26/92),远远高于男性的 9.99%(12/121)。本研究的结论也与已报道的资料相符^[8-9],作者推测这可能与女性体内雌激素水平有关。同期丙型肝炎病毒感染的乙型肝炎患者(23.12%,18/78)相对于单纯乙型肝炎病毒感染的患者(16.03%,20/125)更容易发生甲状腺功能异常,表明丙型肝炎病毒对 INF 致甲状腺功能异常有协同作用,丙型肝炎病毒可使 INF 在甲状腺聚集,并有可能参与了甲状腺的自身免疫过程^[10]。长疗程的 INF 治疗也与甲状腺功能异常呈正相关。提示 INF 作为重要的免疫调节物质,其在体内的持续高水平存在可能干扰了甲状腺滤泡细胞的生活环境,致免疫紊乱的发生^[11-12]。体内预存甲状腺自身抗体是发生甲状腺功能异常的危险因素之一。本研究显示,体内预存甲状腺自身抗体发生甲状腺功能异常的概率(57.1%,16/28)远远高于治疗前无甲状腺自身抗体(11.9%,22/185)。

至于 IFN 的使用类型、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒的基因型对甲状腺功能异常发生的影响,目前各个研究的结论并不一致^[13-14],在本研究中,没有观察到上述因素与甲状腺功能异常发生有关的证据^[15]。因此,作者在总结危险因素的前提下提出在临床上对慢性乙型肝炎患者使用 INF 治疗时,尤其是体内预存大量抗甲状腺过氧化物酶抗体,同时感染了丙型肝炎病毒的女性,要酌量减少药量。在临床监测中,要密切注意甲状腺功能相关指标,如果发生了甲状腺功能异常要及时停药,预后要定期复查,预防甲状腺功能异常再次发生。

参考文献:

- [1] 桂红莲,吴彦文,周惠娟,等.干扰素治疗慢性病毒性肝炎发生甲状腺功能异常的临床特征和危险因素[J].中华传染病杂志,2013,31(2):87-92.
- [2] 赵卫峰,陈良云.儿童慢性乙型肝炎特征及抗病毒治疗[J].世界华人消化杂志,2011,19(15):1624-1628.
- [3] Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, et al. Phenotypes of interferon- α -induced thyroid dysfunction among

patients treated for hepatitis C are associated with pre-treatment serum TSH and female sex[J]. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(9):3270-3276.

- [4] 中华医学会内分泌学会分会.中国甲状腺疾病诊治指南[J].中华内科杂志,2007,46(9):967-971.
- [5] 中华医学会内分泌学会分会.中国甲状腺疾病诊治指南[J].中华内科杂志,2007,46(8):876-882.
- [6] Shao C, Huo N, Zhao L, et al. The presence of thyroid peroxidase antibody of IgG2 subclass is a risk factor for thyroid dysfunction in chronic hepatitis C patients[J]. Eur J Endocrinol,2013,168(5):717-722.
- [7] 金生.慢性乙型肝炎抗病毒治疗——2012年欧洲肝病研究学会指南简介[J].中国实用内科杂志,2013,33(3):193-199.
- [8] Niewold TB. Interferon alpha as a primary pathogenic factor in human lupus[J]. J Interferon Cytokine Res,2011,31(12):887-892.
- [9] Hasham A, Zhang W, Lotay V, et al. Genetic analysis of interferon induced thyroiditis (IT): evidence for a key role for MHC and apoptosis related genes and pathways[J]. J Autoimmun,2013,44(9):61-70.
- [10] 钱静,刘勇钢.甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展[J].世界华人消化杂志,2009,17(12):1167-1170.
- [11] Vezali E, Elefsiniotis I, Mihos C, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? [J]. J Gastroenterol Hepatol,2009,24(6):1024-1029.
- [12] 赵余,周智,任红.干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效再评价[J].重庆医学,2011,40(12):1147-1149.
- [13] 马晓宇,石小枫,郭树华,等.聚乙二醇化干扰素 α -2a 对拉米夫定治疗失败的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效[J].重庆医学,2013,42(15):1717-1718,1721.
- [14] Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a monotherapy for hemodialysis patients with acute hepatitis C[J]. Clin Infect Dis,2010,51(5):541-549.
- [15] Carta MG, Angst J, Moro MF, et al. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression[J]. J Affect Disord,2012,141(2/3):361-366.

(收稿日期:2013-11-10 修回日期:2014-02-20)

(上接第 1720 页)

- 性脑血管痉挛的相关因素研究[D].河北:河北医科大学,2009.
- [11] 冯金福,段传志,李西锋,等.蛛网膜下腔出血患者迟发性脑血管痉挛相关因素的临床分析[J].中华神经医学杂志,2009,8(5):509-512.
 - [12] 闫永.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响因素研究[J].中国医药导刊,2011,13(8):1397-1398.
 - [13] 刘大海.颅内动脉瘤破裂后症状性脑血管危险因素研究[D].新疆:新疆医科大学,2011.

- [14] Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, et al. Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke,2001,32(9):2005-2011.
- [15] Yanaka K, Kamezaki T, Fujita K, et al. Prevention of delayed cerebral vasospasm after aneurysm 1 subarachnoid hemorrhage[J]. Drugs Today (Barc),2001,37(8):573-578.

(收稿日期:2013-11-07 修回日期:2014-01-25)