

破裂动脉瘤手术夹闭后脑水肿发生及其预后的影响因素分析*

覃 王,何朝晖[△]

(重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016)

[摘要] **目的** 分析影响动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者动脉瘤夹闭术后脑水肿发生的相关因素及影响脑水肿患者预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 2016—2017 年重庆医科大学附属第一医院神经外科收治的行显微外科夹闭手术治疗的 199 例 aSAH 患者的临床资料。将患者分为脑水肿组(99 例)和非脑水肿组(100 例)。收集患者一般资料及影像学资料进行统计分析。**结果** 术后脑水肿的发生与入院时血压、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、手术时长、是否去骨瓣以及 CT 血管造影(CTA)脑静脉充盈缺损现象相关($P < 0.05$);入院时高血压病、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级、手术时间长、去骨瓣和脑静脉充盈缺损现象可能是夹闭术后脑水肿发生的独立危险因素($P < 0.05$)。术后发生脑水肿患者的早期预后与性别、吸烟史、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级及脑静脉充盈缺损现象相关($P < 0.05$);男性、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级和脑静脉充盈缺损现象可能是早期预后较差的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 入院时血压较高、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级、手术时间较长、术中去骨瓣和具有脑静脉充盈缺损现象的患者,在动脉瘤夹闭术后更易发生脑水肿;男性、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级和具有脑静脉充盈缺损现象的脑水肿患者更易发生早期预后不良。

[关键词] 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;显微夹闭手术;脑水肿;危险因素**[中图分类号]** R181.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1822-05

Analysis on influencing factors of occurrence and prognosis of brain edema occurrence after surgical clipping of ruptured aneurysms*

QIN Wang, HE Zhaohui[△]

(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the related factors affecting brain edema and prognosis in the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage(aSAH) after aneurysmal clipping. **Methods** A retrospective analysis was made on the clinical data of 199 patients with aSAH treated by microsurgical clipping surgery in the neurosurgery department of this hospital from 2016 to 2017. The patients were divided into the brain edema group ($n=99$) and non-brain edema group ($n=100$). The general data and imaging data of the patients were collected for conducted the statistical analysis. **Results** The occurrence of postoperative brain edema was correlated with blood pressure at admission, Hunt-Hess grade, Fisher grade, length of operation, whether removing bone flaps and CTA cerebral venous filling defect phenomenon ($P < 0.05$). Blood pressure at admission, Fisher grade (\geq III-grade), length of operation, bone flaps removing and cerebral venous filling defect phenomenon might be the independent risk factors for brain edema after clipping surgery ($P < 0.05$). The early prognosis of the patients with brain edema after operation was correlated with the gender, smoking history, Hunt-Hess grade, Fisher grade and cerebral venous filling defect phenomenon ($P < 0.05$). Male, Fisher grade \geq grade III-and cerebral venous filling defect phenomenon might be the independent risk factors for poor early prognosis of the patients with brain edema after operation ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with high blood pressure at admission, Fisher grade \geq grade III, long operation time, intra-operative bone flap removal and cerebral vein filling defect phenomenon are more likely to suffer from brain edema after aneurysm clipping. Those with male, Fisher grade \geq grade III-and cerebral vein filling defect phenomenon are more likely to suffer from poor early prognosis.

[Key words] aneurysmal subarachnoid hemorrhage; microsurgical clipping; brain edema; risk factors

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是指颅内动脉瘤破裂后血液流入蛛网膜下腔而引起的神经外科危急重症,病死率高达 50%左右。近年来,随着外科治疗技术的巨大进步,有效降低了 aSAH 患者早期再出血率和院内死亡率,但仍有超过 50%的幸存者长期遗留神经功能障碍^[1]。目前,aSAH 患者的最佳预后预测因子被认为与初始临床表现高度相关,如 Hunt-Hess 量表、Fisher 分级和世界神经外科学会联合会评分^[2],但对于病程的早期预测仍然不准确。既往研究已表明脑水肿是 SAH 患者预后不良或死亡的独立危险因素^[3],及时发现并治疗脑水肿对整体的治疗效果及预后有着重要的意义。

继 aSAH 之后,颅内压升高(increased intracranial pressure, ICP)和脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)被认为是导致脑灌注不足、脑水肿等不良临床结果发生的重要原因^[4]。既往的研究主要集中在脑动脉,而脑静脉作为脑循环的重要一环,在 aSAH 的病理过程中也有着重要作用^[5]。新近研究^[6]发现,CT 血管造影(CTA)大脑静脉充盈缺损现象与 aSAH 患者预后有关。在临床工作中,笔者发现部分 aSAH 患者行动脉瘤夹闭术后出现脑水肿,而其术前 CTA 具有脑静脉充盈缺损现象。笔者试图将这一发现及其他临床因素与 aSAH 患者治疗后的早期结果联系起来,为更有针对性地诊治动脉瘤夹闭术后脑水肿提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016—2017 年重庆医科大学附属第一医院神经外科 aSAH 患者的临床、影像资料。纳入标准:(1)明确诊断为 aSAH;(2)行颅内动脉瘤夹闭术且手术成功。排除标准:(1)非动脉瘤性 SAH;(2)非夹闭术治疗;(3)术前有明显脑水肿;(4)资料不完整。经筛选,共纳入 199 例行动脉瘤夹闭术的 aSAH 患者,根据是否发生脑水肿,将患者分为脑水肿组(99 例)和非脑水肿组(100 例)。脑水肿组男 47 例,女 52 例,年龄(52.6±8.3)岁;非脑水肿组男 47 例,女 53 例,年龄(54.0±10.9)岁。本研究由本院伦理委员会审核通过且患者均签署知情同意书。

1.2 影像学检查 术后 CT 确诊脑水肿,主要表现为:脑回变粗、脑沟变浅、脑实质密度降低、脑室变小、脑池变小和(或)中线移位。术前 CTA 主要表现为:大脑静脉细窄或无显影,即脑静脉充盈缺损现象。本研究主要选择临床影像学研究较多的 6 组血管:上吻合静脉、下吻合静脉、中浅静脉、基底静脉、皮质静脉、大脑内静脉^[6-10]。

1.3 方法 收集患者基本信息,包括性别、年龄、高血压史、吸烟史、入院血压、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、动脉瘤位置及大小、手术入路、手术时长、是否

去骨瓣、术后 14 d mRS 评分等。收集影像学资料包括 CT、CTA 图像。观察分析动脉瘤夹闭术后脑水肿发生的相关因素以及影响脑水肿患者早期预后(术后 14 d mRS 评分)的相关因素。

1.4 统计学处理 采用 SAS9.1.3 进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,使用多元 Logistic 逐步回归模型来评估影响脑水肿及其早期预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

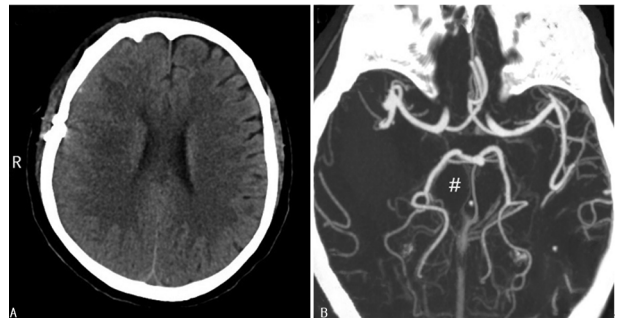
2.1 脑静脉充盈缺损现象在术后脑水肿患者中的检出率 在脑水肿组中检出 54 例术前 CTA 具有脑静脉充盈缺损现象患者。如图 1 所示:该患者在行动脉瘤夹闭术后 3 d 内出现右侧大脑脑水肿,其术前 CTA 图像上有右侧大脑内静脉充盈缺损现象。

表 1 行动脉瘤夹闭术后脑水肿的发生与各临床因素相关性分析

变量	脑水肿组 (n=99)	非脑水肿组 (n=100)	χ^2/F	<i>P</i>
性别[n(%)]			0.005	0.947
男	47(47.5)	47(47.0)		
女	52(52.5)	53(53.0)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.6±8.3	54.0±10.9	0.900	0.344
高血压病史			0.009	0.926
是	36(36.4)	37(37.0)		
否	63(63.6)	63(63.0)		
吸烟史[n(%)]			0.874	0.350
是	40(40.4)	34(34.0)		
否	59(59.6)	66(66.0)		
入院时收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	144.4±22.2	138.4±17.7	4.450	0.036
入院时舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	86.0±10.7	83.1±10.7	3.520	0.062
Hunt-Hess 分级[n(%)]			20.375	<0.01
I~II级	74(74.8)	97(97.0)		
III~VI级	25(25.2)	3(3.0)		
Fisher 分级[n(%)]			25.141	<0.01
I~II级	57(57.6)	89(89.0)		
III~IV级	42(42.4)	11(11.0)		
动脉瘤位置[n(%)]			0.048	0.827
前循环	54(54.5)	53(53.0)		
后循环	45(45.5)	47(47.0)		
动脉瘤直径($\bar{x} \pm s$, mm)			0.006	0.937
>5	44(44.4)	45(45.0)		
≤5	55(55.6)	55(55.0)		
手术入路[n(%)]			1.719	0.190
眶上外侧入路	28(28.3)	37(37.0)		
翼点入路	71(71.7)	63(63.0)		
手术时长($\bar{x} \pm s$, min)	197.5±66.6	155.7±48.5	25.410	<0.01
去骨瓣[n(%)]			32.291	<0.01
是	32(32.3)	2(2.0)		
否	67(67.7)	98(98.0)		
脑静脉充盈缺损现象[n(%)]			36.357	<0.01
是	54(54.5)	14(14.0)		
否	45(45.5)	86(86.0)		

2.2 术后脑水肿发生与各临床因素的关系 两组患者间性别、年龄、高血压史、吸烟史、入院时舒张压、动脉瘤位置及大小、手术入路的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者间入院时收缩压、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、手术时长、是否去骨瓣及 CTA 脑静脉充盈缺损现象的比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 术后脑水肿发生的多因素分析 将术后脑水肿相关的单因素分析中差异具有统计学意义的指标作自变量进行多因素逐步回归分析。结果显示:入院时收缩压高、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级、手术时间较长、去骨瓣和脑静脉充盈缺损现象可能是夹闭术后脑水肿发生的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。



A:CT 显示患者右侧脑水肿,广泛脑沟消失;B:CTA 显示该患者有脑静脉充盈缺损现象;# 指示右侧大脑内静脉较左侧明显变细,密度降低

图 1 aSAH 患者动脉瘤夹闭术前及术后影像学表现

表 2 动脉瘤夹闭术后发生脑水肿患者的多因素逐步回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
入院时收缩压高	0.021 2	0.009 7	4.838 7	0.027 8	1.021	1.002~1.041
Fisher \geq Ⅲ级	1.272 4	0.454 4	7.841 6	0.005 1	3.570	1.465~8.698
手术时间较长	0.008 0	0.003 6	4.978 0	0.025 7	1.008	1.001~1.015
去骨瓣	3.180 5	0.811 0	15.381 0	<0.01	24.060	4.909~117.922
脑静脉充盈缺损现象	1.530 4	0.413 5	13.700 4	0.000 2	4.620	2.054~10.389

2.4 术后脑水肿患者早期预后与各临床因素的关系分析 把 mRS 评分 0~2 分的患者归为早期预后较好组;把得分 3~6 分的患者归为早期预后较差组。预后较好组 51 例,预后较差组 48 例。两组间比较,性别、吸烟史、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、脑静脉充盈缺损现象之间的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。而年龄、高血压史、入院时血压、动脉瘤位置及大小、手术入路、手术时长及是否去骨瓣在两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 动脉瘤夹闭术后脑水肿患者早期预后相关因素分析

变量	预后较好组 (n=51)	预后较差组 (n=48)	χ^2/F	P
性别[n(%)]			4.406	0.036
男	19(37.3)	28(58.3)		
女	32(62.7)	20(41.7)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.2 \pm 7.8	52.0 \pm 8.8	0.520	0.474
高血压史[n(%)]			0.370	0.543
是	20(39.2)	16(33.3)		
否	31(60.8)	32(66.7)		
吸烟史[n(%)]			9.716	0.002
是	13(25.5)	27(56.3)		
否	38(75.5)	21(43.7)		
入院时收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	144.2 \pm 20.8	144.7 \pm 23.6	0.010	0.924
入院时舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	85.1 \pm 10.8	86.8 \pm 10.5	0.600	0.440
Hunt-Hess 分级[n(%)]			10.138	0.002

续表 3 动脉瘤夹闭术后脑水肿患者早期预后相关因素分析

变量	预后较好组 (n=51)	预后较差组 (n=48)	χ^2/F	P
I~Ⅱ级	45(88.2)	29(60.4)		
Ⅲ~Ⅵ级	6(11.8)	19(39.6)		
Fisher 分级[n(%)]			15.374	<0.01
I~Ⅱ级	39(76.5)	18(37.5)		
Ⅲ~Ⅳ级	12(23.5)	30(62.5)		
动脉瘤位置[n(%)]			0.109	0.741
前循环	27(52.9)	27(56.3)		
后循环	24(47.1)	21(43.7)		
动脉瘤直径($\bar{x}\pm s$,mm)			0.291	0.590
>5	24(47.1)	20(41.7)		
≤ 5	27(52.9)	28(58.3)		
手术入路[n(%)]			2.338	0.126
眶上外侧入路	11(21.6)	17(35.4)		
翼点入路	40(78.4)	31(64.6)		
手术时长($\bar{x}\pm s$,min)	195.6 \pm 61.5	199.5 \pm 71.7	0.080	0.774
去骨瓣[n(%)]			0.424	0.515
是	18(35.3)	14(29.2)		
否	33(64.7)	34(70.8)		
脑静脉充盈缺损现象[n(%)]			19.090	<0.01
是	17(31.5)	37(68.5)		
否	34(75.6)	11(24.4)		

表 4 动脉瘤夹闭术后脑水肿患者早期预后较差的多因素逐步回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
男性	1.262 2	0.511 2	6.095 9	0.013 5	3.533	1.297~9.623
Fisher \geq Ⅲ级	1.442 3	0.503 7	8.197 9	0.004 2	4.231	1.576~11.355
脑静脉充盈缺损现象	1.795 3	0.510 9	12.349 4	0.000 4	6.021	2.212~16.389

2.5 术后脑水肿患者早期预后较差的多因素分析
将早期预后相关的单因素分析中差异具有统计学意义的指标作自变量进行多因素逐步回归分析。结果显示男性、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级和脑静脉充盈缺损现象可能是术后脑水肿患者早期预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

在 aSAH 的外科治疗技术中,显微动脉瘤夹闭术因完全闭塞率高而作为其最主要的治疗手段^[11],能有效恢复病变区域血管结构及血流灌注情况^[12],但因术后并发症的发生仍有较高的致死、致残率。脑水肿是 aSAH 常见的并发症,是动脉瘤夹闭术后影响患者恢复和导致死亡的主要原因。

既往研究表明,CVS 是导致 aSAH 患者脑水肿、脑梗死等不良预后的最主要原因之一^[13]。目前常用 Hunt-Hess 分级与 Fisher 分级来评判 aSAH 患者病情严重程度。Hunt-Hess 分级越高,说明脑损伤越重,发生脑血管痉挛、组织缺血、脑水肿的可能性越大^[14]。Fisher 分级越高,说明出血量越多,诱发颅内压增高和脑血管痉挛的风险越高^[15],进而更容易引起脑水肿。本研究结果提示:术后脑水肿的发生与 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级相关,且 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级与脑水肿患者的早期预后具有相关性,其中 Fisher 分级大于或等于Ⅲ级可能是术后脑水肿患者早期预后不良的独立危险因素,这与其他研究结果一致。

此外,本研究结果显示入院时血压、性别和吸烟史也与术后脑水肿的发生及预后相关。这与既往研究^[16-17]结果相似,其中入院时收缩压升高可能是脑水肿发生的独立危险因素。入院时血压升高,说明血管所受到的刺激较大,血管壁受到机械损伤,影响其回缩,进而发生脑水肿。有吸烟史的患者多为男性,由于一氧化碳和焦油等的刺激,容易出现血管硬化,使血管敏感性更高,更易发生血管痉挛,从而导致脑水肿。

手术也与患者的术后事件具有相关性。手术时间较长、去骨瓣可能是夹闭术术后脑水肿发生的独立危险因素。术中为防出血,血压控制在正常水平及以下,脑灌注较平时减少,同时手术操作对血管、组织的刺激,可引起血管的收缩,局部脑组织血液循环进一步减少,可能会引起缺血、缺氧,手术时间越长,这种损伤就越重,发生脑水肿的风险就越大。对于出血较

多、颅内压较高的患者,笔者采用去骨瓣减压术,这类患者病情较重,血管、脑组织损伤也更重,术后脑水肿发生的可能性也大大增加。

SANELLI 等^[18]比较了用于评价 aSAH 后大脑血流动力学的检查方法,认为 CTA 是 aSAH 患者的最佳检查方法。HSIEH 等^[6]认为,在 CTA 显示中,大脑灌注受损的过程始于延迟的静脉期。PARTHASARATHY 等^[7]基于 CTA 脑静脉充盈缺损表现建立了与卒中预后相关的脑静脉 PRECISE 评分系统。在临床工作中,笔者发现部分 aSAH 患者行动脉瘤夹闭术后出现脑水肿,而其术前 CTA 结果中出现脑静脉充盈缺损现象。进一步分析结果显示 CTA 脑静脉充盈缺损现象可能是术后脑水肿发生及其早期预后较差的独立危险因素。如果 CTA 上有脑静脉充盈缺损现象,说明可能存在静脉狭窄、闭塞或血栓形成,血液不能经正常静脉流出道引流,出现血液循环减少或受阻,局部脑组织将出现缺血、缺氧,最终可导致或加重脑水肿。

aSAH 后局部代谢产物刺激引起血管收缩,脑血管供血不足进而引起脑组织缺血、缺氧,发生细胞毒性脑水肿;同时,各种因素引起血脑屏障破坏,导致血管源性脑水肿;反过来脑组织水肿又进一步压迫血管,加剧脑血流循环障碍^[19-20]。脑静脉作为脑循环的重要组成部分,也对其发生发展过程有着重要作用。大脑深静脉与动脉血管一样具有平滑肌结构,虽然其表面缺少收缩相关受体,但受刺激时仍会产生轻微痉挛收缩,进而引起或加重脑水肿^[5]。脑细小血管无平滑肌结构,失去支撑保护,肿胀的脑组织更易压迫血管致血管狭窄或闭塞,同时,血管壁外周附有周细胞及胶质细胞突触,受刺激时也可发生应激反应导致血管直径减小,减少血流。有动物实验发现小静脉闭塞即可引起微循环梗死,导致局部组织发生水肿^[21]。

对于脑静脉充盈缺损的病因治疗,脑静脉血管痉挛收缩的治疗不同于脑动脉痉挛的治疗方法,仅能解痉、扩血管,不能提高灌注,如果提高灌注将会加重脑循环障碍,促进脑水肿^[5]。脑静脉血栓形成则需抗凝、抗血小板治疗,必要时溶栓^[22],而这又将增大再出血的风险。因而明确病因,将指导进一步的治疗抉择。

综上所述,脑水肿是影响 aSAH 患者动脉瘤夹闭术后预后的主要原因之一,对其作出及时诊治具有重要意义。入院时血压较高、Fisher 分级大于或等于Ⅲ

级、手术时间较长、术中去骨瓣和具有脑静脉充盈缺损现象的患者,在动脉瘤夹闭术后更易发生脑水肿;男性、Fisher 分级大于或等于Ⅲ级和具有脑静脉充盈缺损现象的脑水肿患者更易发生早期预后不良。临床上应对此类患者进行充分评估及妥善治疗以改善患者预后。

参考文献

- [1] CHEN S, FENG H, SHERCHAN P, et al. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2014(115):64-91.
- [2] VAN DEN BERG R, FOUMANI M, SCHRÖDER R D, et al. Predictors of outcome in World Federation of Neurologic Surgeons grade V aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(12):2722-2727.
- [3] HELBOK R, KO S B, SCHMIDT J M, et al. Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1534-1539.
- [4] AL-MUFTI F, ROH D, LAHIRI S, et al. Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(5):1545-1551.
- [5] ZHANG J H. Vascular neural network in subarachnoid hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(4):423-428.
- [6] HSIEH P C, WU Y M, WANG A Y, et al. The venous delay phenomenon in computed tomography angiography: a novel imaging outcome predictor for poor cerebral perfusion after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(4):876-882.
- [7] PARTHASARATHY R, KATE M, REMPEL J L, et al. Prognostic evaluation based on cortical vein score difference in stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(10):2748-2754.
- [8] ZHANG S, LAI Y, DING X, et al. Absent filling of ipsilateral superficial middle cerebral vein is associated with poor outcome after reperfusion therapy[J]. *Stroke*, 2017, 48(4):907-914.
- [9] BHASKAR S, BIVARD A, PARSONS M, et al. Delay of late-venous phase cortical vein filling in acute ischemic stroke patients: Associations with collateral status[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2):671-682.
- [10] SHARMA V K, YEO L L, TEOH H L, et al. Internal cerebral vein asymmetry on follow-up brain computed tomography after intravenous thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke is associated with poor outcome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1):e39-45.
- [11] 武银刚, 孙晓川, 邵雪非. 显微手术夹闭与血管内介入栓塞治疗颅内破裂动脉瘤的疗效分析[J]. *国际神经病学神*
- [12] KRAYENBHL N, ERDEM E, OINAS M, et al. Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clipping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI[J]. *Stroke*, 2009, 40(1):129-133.
- [13] BEDERSON J B, CONNOLLY E S, BATJER H H, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association [J]. *Stroke*, 2009, 40(3):994-1025.
- [14] CARRERA E, KURTZ P, BADJATIA N, et al. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(4):434-439.
- [15] YOUSEF K, CRAGO E, KUO C W, et al. Predictors of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cardiac focus[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(3):366-372.
- [16] INAGAWA T, YAHARA K, OHBAYASHI N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(6):465-473.
- [17] JEWELL R P, SAUNDRY C M, BONEV A D, et al. Inhibition of Ca²⁺ sparks by oxyhemoglobin in rabbit cerebral arteries[J]. *J Neurosurg*, 2004, 100(2):295-302.
- [18] SANELLI P C, PANDYA A, SEGAL A Z, et al. Cost-effectiveness of CT angiography and perfusion imaging for delayed cerebral ischemia and vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(9):1714-1720.
- [19] LIU C M, SHI B Z, ZHOU J S. Effects of thrombin on the secondary cerebral injury of perihematomal tissues of rats after intracerebral hemorrhage[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2):4617-4626.
- [20] GHOSH A, BIRNGRUBER T, SATTLER W, et al. Assessment of blood-brain barrier function and the neuroinflammatory response in the rat brain by using cerebral open flow microperfusion (cOFM)[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98143.
- [21] SHIH A Y, BLINDER P, TSAI P S, et al. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(1):55-63.
- [22] 中华医学会神经病学分会脑血管学组卒中诊治指南编写组. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(11):818-823.

(收稿日期:2018-11-10 修回日期:2019-01-22)