

颅内动脉瘤介入治疗发展史和新进展

曹向宇 王君 杜志华 刘新峰 梁永平 苏慧

【摘要】 随着新技术和新材料的发展,血管内介入治疗业已成为颅内动脉瘤的主要治疗方法。颅内动脉瘤介入治疗的发展历经 70 余年,主要包括 3 个阶段:第 1 阶段,1940–1960 年的电凝致颅内动脉瘤内血栓形成时期;第 2 阶段,1970–1990 年的球囊栓塞颅内动脉瘤时期;第 3 阶段,1990 年至今的弹簧圈栓塞颅内动脉瘤时期。近年来,血流导向装置和动脉瘤腔内血流阻断装置的广泛应用也为颅内动脉瘤的治疗开拓新的方向。

【关键词】 颅内动脉瘤; 栓塞,治疗性; 球囊和椭圆囊; 支架; 医学史; 综述

History and progress of endovascular treatment for intracranial aneurysms

CAO Xiang-yu, WANG Jun, DU Zhi-hua, LIU Xin-feng, LIANG Yong-ping, SU Hui

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CAO Xiang-yu (Email: catheter301@126.com)

【Abstract】 With the development of new technology and new materials, endovascular therapy has become the main treatment of intracranial aneurysms. The 70-year development of intracranial aneurysms endovascular therapy mainly includes 3 stages: firstly, the electric coagulation induced thrombosis of intracranial aneurysms in the period of 1940–1960; secondly, balloon embolization of intracranial aneurysms during 1970–1990; thirdly, coil embolization of intracranial aneurysms during the period from 1990 to the present. In recent years, the widespread use of flow diverter devices and intrasaccular flow disruptor have opened up a new direction for the treatment of intracranial aneurysms.

【Key words】 Intracranial aneurysm; Embolization, therapeutic; Saccule and utricle; Stents; History of medicine; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81371296).

颅内动脉瘤致蛛网膜下腔出血(SAH)是最为危重的脑血管病,美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)指南指出,颅内动脉瘤致蛛网膜下腔出血的病死率为 8%~60%^[1]。根据《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015》^[2]报道,一次蛛网膜下腔出血的病死率约为 27%、两次升至 70%,且 3 个月内病死率为 45%~49%。因此,一旦发现蛛网膜下腔出血,应尽早积极处理,主要治疗方法是手术夹闭治疗和介入栓塞治疗。介入栓塞治疗经过数十年的发展,取得长足进步,目前已经成为治疗急性颅内动脉瘤破裂出血的主要方法。本文拟对颅内动脉瘤介入治疗发展史和最新进展进行综述。

一、电凝致颅内动脉瘤内血栓形成时期

颅内动脉瘤的介入治疗发展史十分坎坷,主要是随着介入材料的进步而发展的^[3]。1941 年, Werner 等^[4]首次报告电凝治疗颅内动脉瘤,经眼眶将镀银导丝置入动脉瘤腔内,通电加热导丝至 80℃并维持 40 秒,致动脉瘤内血栓形成,从而达到治疗目的。同期也有多项此种电凝方法用于治疗其他部位动脉瘤的报道。尽管电凝治疗动脉瘤的方法已有 70 余年历史,甚至很多临床医师已经遗忘这种技术,但是最近仍被很多神经介入医师认为是治疗颅内动脉瘤的有效方法,特别是特殊的颅内微小动脉瘤。2016 年,首都医科大学附属北京天坛医院李佑祥教授研究团队发表电凝治疗颅内微小动脉瘤的小样本临床研究结果,治疗效果满意,由此可见技术进步具有循环往复性^[5]。此后,众多学者提出很多有创意的治疗方法,例如,1965 年 Mullan 等^[6]采用立体定向技术将电极置入动脉瘤腔内,通过电

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.11.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371296)

作者单位:100853 北京,解放军总医院神经内科

通讯作者:曹向宇(Email:catheter301@126.com)

流加热诱发动脉瘤内血栓形成以治疗颅内动脉瘤。此种方法即使在立体定向技术已大为发展的今天,仍存在较高的难度和风险,但是我们依然钦佩 Mullen 教授的这种开创性精神;1963 年 Gallagher^[7]通过形似无针注射器的气动枪将猪毛注射至动脉瘤腔内以治疗颅内动脉瘤,并将这种方法称为 Pilojection;1965 年 Alksne 和 Fingerhut^[8]在磁力引导下将铁颗粒植入动脉瘤腔内,也达到一定的治疗效果。

尽管 20 世纪 40~60 年代的治疗方法充满创意性,但是在有效性和安全性方面并无实质性进步。为何在 20 余年的发展进程中,始终没有学者采用介入栓塞的方式治疗颅内动脉瘤呢?这是由于当时普遍认为将导管置入颅内动脉是高风险且有害的。直至 1964 年 Luessenhop 和 Velasque^[9]验证颅内置入导管的可行性,他制备了一个复杂装置,导管头端可以应用对比剂充盈,当导管头端被充盈后演变为球囊样结构,随即被快速的血流冲入颈内动脉,该项研究证实此种治疗方法是安全、有效的。

二、球囊栓塞颅内动脉瘤时期

颅内置入导管问题的解决,使颅内动脉瘤介入栓塞技术进入快速发展时期。这一时期最为重要的人物是前苏联 Serbinenko 教授(图 1),他从前苏联五一国际劳动节大游行释放的氦气球中获得灵感,发明了可脱式球囊导管。Serbinenko 教授的开创性工作主要包括可脱式球囊治疗颅内动脉瘤,同时应用球囊辅助球囊治疗颅内动脉瘤(图 2),成为目前宽颈动脉瘤再塑形技术的创意源头。1974 年, Serbinenko^[10]在 *J Neurosurg* 发表应用可脱式球囊治疗颅内动脉瘤的研究,为神经介入领域带来新的希望。2000 年, *Neurosurgery* 发表文章予 Serbinenko 教授极高的评价,称赞他是现代神经外科血管内治疗技术的奠基人,认为他应该获得诺贝尔奖,并提出因为 Serbinenko 教授,而使前苏联成为现代神经外科血管内治疗技术的发源地^[11]。单纯球囊栓塞虽然取得较好的临床疗效,但其缺点亦显而易见:血管走行迂曲的颅内动脉瘤使球囊导入困难,如分叶状动脉瘤,球囊无法完全充盈动脉瘤腔,导致动脉

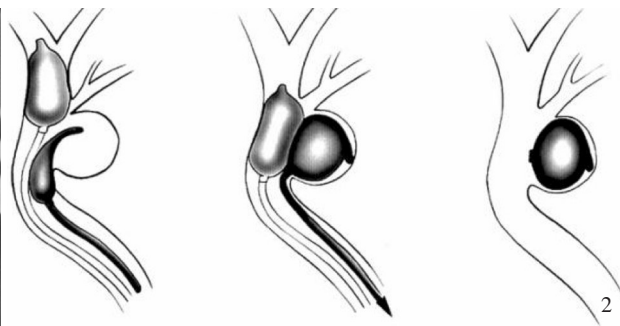


图 1 Serbinenko 教授 图 2 球囊辅助球囊栓塞颅内动脉瘤示意图

Figure 1 Professor Serbinenko. Figure 2 Diagram of balloon assisted balloon embolization of intracranial aneurysms.

瘤易复发;球囊栓塞还可以出现“球阀效应”,导致颅内动脉瘤延迟破裂出血。

三、弹簧圈栓塞颅内动脉瘤时期

鉴于球囊栓塞的诸多劣势,很多学者又转而研究电凝治疗颅内动脉瘤,但临床疗效仍不甚理想。意大利 Guglielmi 教授(图 3)在一次电凝治疗颅内动脉瘤过程中,由于未控制好电流量,将电阻丝直接烧断在动脉瘤腔内,却在复查时发现动脉瘤闭塞效果较单纯电凝更佳,他由此获得灵感,并在美国 Target Therapeutics 公司众多工程师的协助下,发明了电解脱式弹簧圈^[12-13],由此开创颅内动脉瘤治疗的全新时代。此后,颅内动脉瘤的血管内介入治疗进入快车道,新型大弹簧圈如雨后春笋般不断涌现。根据弹簧圈的柔软度,可以分为标准、柔软、超软弹簧圈,标准弹簧圈更适合成篮、柔软弹簧圈更适合填塞;根据弹簧圈的形态,可以分为二维(2D)弹簧圈、三维(3D)弹簧圈和特殊形态的 360°弹簧圈等,3D 弹簧圈更适合成篮、2D 弹簧圈更适合填塞;根据弹簧圈的解脱方式,可以分为电解脱式、机械、水解脱式弹簧圈等。目前应用于临床的各种类型弹簧圈多达数十种,不能简单地认为哪种弹簧圈更具优势,只能说哪种弹簧圈更适合某类疾病,同时术中弹簧圈的选择也与神经介入医师的操作习惯有关。弹簧圈的应用显著提高血管内介入治疗的有效性和安全性,但是神经介入医师很快发现其缺点,存在较高的复发率。因此,众多医疗器械公司通过改变弹簧圈的材质以降低介入栓塞治疗的复发率,目前较为成熟的有 Matrix 系统(美国 Boston Scientific 公司)^[14]和 HydroCoil 系统(美国 MicroVention 公司)^[15-16],Matrix 系统是在铂金弹簧

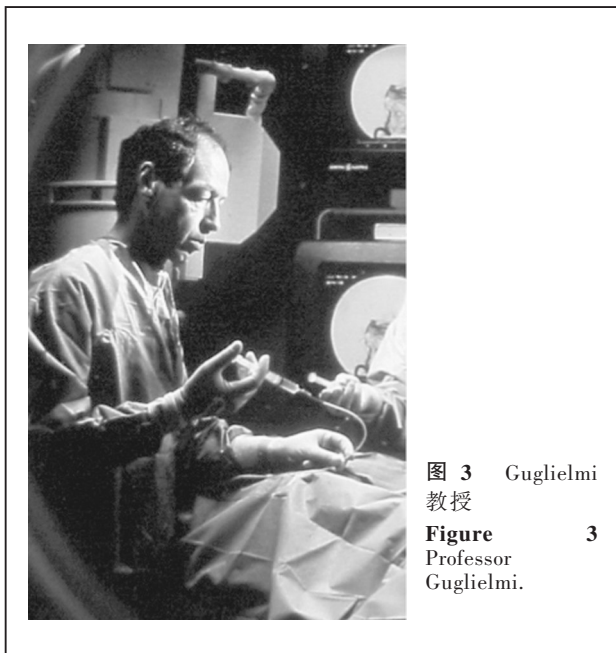


图 3 Guglielmi 教授
Figure 3 Professor Guglielmi.

圈上涂有聚乳酸-羟基乙酸(PGLA)涂层,以提高栓塞成功率;HydroCoil 系统通过弹簧圈内部添加水凝胶,以提高动脉瘤腔的闭塞率。

一直以来,宽颈动脉瘤是颅内动脉瘤治疗的难点,单纯依靠弹簧圈的改进难以达到较好的临床疗效。1997年,Moret等^[17-18]首次报告球囊辅助弹簧圈栓塞治疗宽颈动脉瘤,即通过球囊重建动脉瘤血管壁,获得较好的治疗效果。早期的辅助球囊主要有HyperGlide封堵球囊导管系统(美国EV3公司)和HyperForm封堵球囊导管系统(美国EV3公司)。由于球囊辅助弹簧圈栓塞的方式与Serbinenko教授的球囊辅助球囊有较高的相似性,推测Moret教授是从Serbinenko教授的工作中获得的启示。目前,欧美国家主要采用球囊辅助弹簧圈栓塞治疗颅内宽颈动脉瘤,甚至在某些医院的使用比例高达90%。Scepter封堵球囊导管系统(美国MicroVention公司)是近年研发的新型球囊,与第一代HyperGlide球囊相比,Scepter球囊包含两个腔,柔顺性更佳,一旦球囊辅助弹簧圈栓塞过程中保护不完全、弹簧圈脱出,还可以及时植入支架以保护载瘤动脉^[19-21]。

国内通常采用支架辅助弹簧圈栓塞颅内动脉瘤^[22]。与球囊辅助弹簧圈栓塞相比,支架辅助弹簧圈栓塞更加有效,但其缺点是围手术期需应用抗血小板药,而抗血小板药是否增加围手术期动脉瘤破裂的风险,尚待进一步研究。目前常用的动脉瘤栓塞支架有LVIS支架(美国MicroVention公司)、Neuroform支架(美国Boston Scientific公司)、

Enterprise支架(美国Cordis公司)和Solitaire支架(美国EV3公司)等,其金属覆盖率分别为23%、11%、10%和6%。金属覆盖率越高、术中弹簧圈的保护越完全,当然也并非金属覆盖率越高越好,金属覆盖率的升高同时意味着围手术期支架内血栓形成的风险越高,随着抗血小板药替罗非班的广泛应用,术中支架内血栓形成的发生率显著降低。

四、颅内动脉瘤治疗的新方向

血流导向装置是近10余年发展起来的治疗颅内动脉瘤的新技术。研究显示,动脉瘤颈处金属覆盖率达30%时,动脉瘤内血流量出现显著改变,最终促使动脉瘤闭塞^[23]。血流导向装置治疗颅内动脉瘤可以极大地简化血管内介入治疗的操作步骤、降低操作风险,同时由于动脉瘤腔内无植入物,无需担心术后占位效应。目前可以应用于临床的血流导向装置很多,主要包括Pipeline(美国EV3公司)、Silk(法国Balt公司)、Surpass(美国Stryker公司)、FRED(美国MicroVention公司)、Tubridge(中国微创医疗公司)等,其远期疗效尚待大宗病例研究和时间的验证^[23-24]。

参考血流导向装置的理念,动脉瘤腔内血流阻断装置也广泛应用于临床。血流阻断装置释放方式的限制使其更适用于分叉部动脉瘤的治疗。事实上,通过分析血流阻断装置的形态,很容易联想到Serbinenko教授的可脱式球囊,而血流阻断装置是金属编织的结构,具有更好的柔顺性,且网孔的结构也可以较好地防止“球阀效应”的出现^[25]。

颅内动脉瘤的介入治疗经过数十年的发展,在一代又一代医学家和工程师的努力下,已经从一棵小树苗成长为一棵参天大树。回顾颅内动脉瘤介入治疗的发展史,使我们深刻地感受到技术的发展具有明显的循环往复性,曾经创意性的治疗方法在缺乏材料科学支撑的情况下看似是冒险的操作,但是随着新材料的进步,很多创意性的治疗方法则具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/

- American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43:1711-1737.
- [2] Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage in China (2015). *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2016, 49:182-191. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015. *中华神经科杂志*, 2016, 49:182-191.]
- [3] Shen JK, Hu JQ, Lin D. Advances in the development and application of embolic material for cerebral aneurysm and its related products. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2004, 4:10-14. [沈建康, 胡锦涛, 林东. 脑动脉瘤栓塞材料及相关产品的研发和应用进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:10-14.]
- [4] Werner SC, Blakemore AH, King BG. Aneurysm of the internal carotid artery within the skull: wiring and electrothermic coagulation. *J Am Med Assoc*, 1941, 116:578-582.
- [5] Jiang Y, Luo J, Zheng J, Li Y. Endovascular pure electrocoagulation of intracranial perforator blister-like aneurysm not accessible to microcatheter: new approach to treat small vessel hemorrhage disease. *Int J Stroke*, 2016, 11:60-61.
- [6] Mullan S, Raimondi AJ, Dobben G, Vailati G, Hekmatpanah J. Electrically induced thrombosis in intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1965, 22:539-547.
- [7] Gallagher JP. Obliteration of intracranial aneurysms by pilojection. *JAMA*, 1963, 183:231-236.
- [8] Alksne JF, Fingerhut AG. Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms: a preliminary report. *Bull Los Angeles Neurol Soc*, 1965, 30:153-155.
- [9] Luessenhop AJ, Velasque AC. Observations on the tolerance of the intracranial arteries to catheterization. *J Neurosurg*, 1964, 21:85-91.
- [10] Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*, 1974, 41:125-145.
- [11] Teitelbaum GP, Larsen DW, Zelman V, Lysachev AG, Likhterman LB. A tribute to Dr. Fedor A. Serbinenko, founder of endovascular neurosurgery. *Neurosurgery*, 2000, 46:462-469.
- [12] Guglielmi G. A pitfall in the surgery of a recurrent aneurysm after coil embolization and its histological observation: technical case report. *Neurosurgery*, 1997, 40:1337-1341.
- [13] Fernandez ZA, Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15:815-820.
- [14] Toma N, Imanaka-Yoshida K, Takeuchi T, Matsushima S, Iwata H, Yoshida T, Taki W. Tenascin-C-coated platinum coils for acceleration of organization of cavities and reduction of lumen size in a rat aneurysm model. *J Neurosurg*, 2005, 103:681-686.
- [15] Cloft HJ; HEAL Investigators. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3 - 6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28:152-154.
- [16] Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:289-292.
- [17] Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms: long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol*, 1997, 24:30-44.
- [18] Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. The "remodelling technique" in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms: angiographic results and clinical follow-up in 56 cases. *Interv Neuroradiol*, 1997, 3:21-35.
- [19] Heit JJ, Choudhri O, Marks MP, Dodd RL, Do HM. Cerebral angioplasty using the Scepter XC dual lumen balloon for the treatment of vasospasm following intracranial aneurysm rupture. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7:56-61.
- [20] Spiotta AM, Miranpuri A, Hawk H, Chaudry MI, Turk AS, Turner RD. Balloon remodeling for aneurysm coil embolization with the coaxial lumen Scepter C balloon catheter: initial experience at a high volume center. *J Neurointerv Surg*, 2013, 5:582-585.
- [21] Yin L, Huang Y, Wei M, Liang WL, Sun HS, Wang SY. Double microcatheter technique for coiling intracranial aneurysms with unfavorable configurations. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:216-221. [尹龙, 黄楹, 魏铭, 梁伟伦, 孙宏声, 王淑媛. 双微导管技术栓塞复杂颅内动脉瘤. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:216-221.]
- [22] Zou C, Huang QH, Zhao R, Xu Y, Hong B, Zhao WY, Liu JM. Stent-assisted coil embolization of ruptured anterior communicating artery tiny aneurysms. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 10:9-12. [邹超, 黄清海, 赵瑞, 许奕, 洪波, 赵文元, 刘建民. 支架辅助弹簧圈治疗前交通动脉破裂微小动脉瘤. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10:9-12.]
- [23] Fiorella D, Kelly ME, Albuquerque FC, Nelson PK. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*, 2009, 64:212-217.
- [24] Feng MT, Cao W, Li JN, Yang PF, Fang YB, Xu Y, Hong B, Huang QH, Liu JM. Effect analysis of embolization device for the treatment of large or giant intracranial aneurysms. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2017, 14:32-36. [冯明陶, 曹伟, 李嘉楠, 杨鹏飞, 方亦斌, 许奕, 洪波, 黄清海, 刘建民. 血流导向装置治疗颅内大型和巨大型动脉瘤的效果分析. *中国脑血管病杂志*, 2017, 14:32-36.]
- [25] Pierot L, Costalat V, Moret J, Szikora I, Klisch J, Herbretau D, Holtmannspötter M, Weber W, Januel AC, Liebig T, Sychra V, Strasilla C, Cognard C, Bonafé A, Molyneux A, Byrne JV, Spelle L. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB: results of the WEBCAST study. *J Neurosurg*, 2016, 124:1250-1256.

(收稿日期: 2016-10-24)

下期内容预告 本刊 2017 年第 12 期报道专题为脑血管病临床研究, 重点内容包括: 写在春天之后: 脑卒中现状与急性期治疗; 《中国脑血管疾病分类 2015》解读; 脑过度灌注综合征研究进展; 椎动脉起始部支架植入术后支架内再狭窄危险因素 Meta 分析; 急性缺血性卒中患者运动皮质激活及功能重组的功能磁共振成像研究; 颅内静脉窦血栓形成临床特征及抗凝治疗联合血管内溶栓治疗; 显微外科手术与血管内介入栓塞治疗颅内动-静脉畸形疗效分析