

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.024

介入栓塞和手术夹闭治疗破裂颅内动脉瘤效果比较的 Meta 分析

陈志华¹, 邹振亮², 毛国华¹, 赖贤良¹, 祝新根¹, 朱健明^{1△}

(1. 南昌大学第二附属医院神经外科, 南昌 330006; 2. 景德镇市第一人民医院神经外科, 江西景德镇 333000)

[摘要] **目的** 比较介入栓塞与手术夹闭治疗颅内动脉瘤的效果, 为临床治疗方案的选择提供循证依据。**方法** 检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Medline、Embase 等数据库, 收集有关介入栓塞和手术夹闭治疗颅内动脉瘤的随机对照研究。按照相关纳入排除标准由 2 名研究人员独立进行筛选并提取相关数据, 以不良事件发生率、术后 1 年病死率、再次出血率、血管痉挛发生率和缺血性脑梗死发生率作为测量指标。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 16 篇文献纳入分析, 共 7 373 例患者, 其中采用介入栓塞治疗的患者 3 092 例, 采用手术夹闭治疗患者 4 281 例。介入栓塞组患者的不良事件发生率($OR=1.25, 95\%CI: 1.12\sim1.40, P<0.0001$)和再次出血率($OR=0.43, 95\%CI: 0.28\sim0.66, P=0.0001$)均低于手术夹闭组; 两组术后 1 年病死率($OR=1.13, 95\%CI: 0.92\sim1.39, P=0.23$)、血管痉挛发生率($OR=1.41, 95\%CI: 0.99\sim2.02, P=0.06$)和缺血性脑梗死发生率($OR=0.66, 95\%CI: 0.42\sim1.05, P=0.08$)无明显差异。**结论** 根据目前临床研究证据表明, 使用介入栓塞手术治疗破裂颅内动脉瘤相比手术夹闭可明显降低不良事件发生率, 但增加再次出血率, 而两种手术患者的术后 1 年病死率、血管痉挛发生率和缺血性脑梗死发生率则无明显差异。

[关键词] 颅内动脉瘤; 介入栓塞; 手术夹闭; Meta 分析

[中图分类号] R651.12

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)21-2962-04

A Meta-analysis of effect comparison between interventional embolization and surgical clipping in treatment of ruptured intracranial aneurysms

Chen Zhihua¹, Zou Zhenliang², Mao Guohua¹, Lai Xianliang¹, Zhu Xingen¹, Zhu Jianming^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang, Jiangsu 330006, China; 2. Department of Neurosurgery, Jingdezhen Municipal First People's Hospital, Jingdezhen, Jiangxi 333000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacies between interventional embolization and surgical clipping in treatment of ruptured intracranial aneurysms to provide an evidence-based basis for selecting the clinical treatment scheme. **Methods** The related randomized controlled trial(RCT) literatures on the effects of interventional embolization and surgical clipping were retrieved from the databases of Pubmed, Cochrane, Medline and Embase. The screening was independently performed by two researchers according to the including and excluding criterion. The occurrence rate of adverse reactions, postoperative 1-year mortality rate, re-bleeding rate, occurrence rate of vasospasm and ischemic cerebral infarction served as the measurement indicators. The data were extracted and performed the meta analysis by the RevMan5.3 software. **Results** Sixteen RCT literatures were included for conducting analysis, involving 7 373 patients, in which 3 092 cases adopted interventional embolization and 4 281 cases adopted surgical clipping. The occurrence rate of adverse events($OR=1.25, 95\%CI: 1.12-1.40; P<0.0001$) and re-bleeding rate($OR=0.43, 95\%CI: 0.28-0.66; P=0.0001$) in the interventional embolization group were lower than those in the surgical clipping group; however, there were no statistical differences between the interventional embolization group and surgical clipping group in the postoperative 1-year mortality rate($OR=1.13, 95\%CI: 0.92-1.39; P=0.23$), incidence rate of vasospasm($OR=1.41, 95\%CI: 0.99-2.02; P=0.06$) and incidence rate of ischemic cerebral infarction($OR=0.66, 95\%CI: 0.42-1.05; P=0.08$). **Conclusion** The current clinical research evidences indicate that using the interventional embolization in treating ruptured intracranial aneurysms can obviously reduce the occurrence rate of adverse events than the surgical clipping, but increases the re-bleeding rate. The postoperative 1-year mortality rate, incidence rate of vasospasm and incidence rate of ischemic cerebral infarction have no obvious difference between these two kinds of operation.

[Key words] cerebral aneurysm; interventional embolization; surgical clipping; meta-analysis

以往预防蛛网膜下腔出血再次出血的唯一有效方法是通过外科手术方式对动脉瘤颈部进行夹闭处理。1990 年, 一种可拆卸的白金线圈装置在临床手术中被使用, 自此这种被称为囊线圈的材料被越来越广泛地应用于颅内动脉瘤治疗。国际动脉瘤性蛛网膜下腔出血试验(International Subarachnoid Aneurysm Trial, ISAT)是一个大型的多中心、随机临床试验, 比较了外科手术夹闭和使用白金线圈介入栓塞在颅内动脉瘤破裂患者治疗中的效果^[1-2]。然而, 由于该研究存在选择性偏倚, ISAT 的结果仍存在一些问题。该研究中共纳入 9 559 例患者, 但其中 7 416 例(约 80%)患者因有其中 1 种或 2 种手术的禁忌证而被排除, 因此对该实用性研究结果的代表性存在疑

问。近年, 介入栓塞治疗被应用于 ISAT 认为不适合采用该方式治疗的患者。越来越多的颅内动脉瘤治疗采用了介入栓塞的手术方式, 而且关于该治疗方式的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs), 包括前瞻性和回顾性研究结果已经发表, 且其中一些结果与 ISAT 并不相同。van der Schaaf 等^[3]在其关于该研究的综述中仅纳入了 3 篇 RCTs, 且均已纳入 ISAT^[3]。因此, 在可接受的标准治疗方式采用介入栓塞治疗颅内动脉瘤是否优于传统外科手术夹闭方法尚不清楚。本文旨在纳入最新的研究, 采用 Meta 分析法分析介入栓塞治疗颅内动脉瘤的有效性、安全性及优点, 为临床手术治疗颅内动脉瘤的方法选择提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 文献检索 使用计算机检索 Pubmed、Cochrane 图书馆、Medline 数据库、Embase 数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方等数据库,检索时间均为建库至 2015 年 5 月 30 日。由 2 名研究人员根据纳入排除标准独立严格地检索、筛选后确定纳入文献。对于重复发表的文献,纳入报道最早且报道最全面的文献。英文检索词:intracranial aneurysm; ruptured; sub-arachnoid hemorrhage; clip; coil。中文检索词:颅内动脉瘤;破裂;夹闭;弹簧圈栓塞。

1.2 方法

1.2.1 纳入排除标准 (1)纳入标准:①研究类型。纳入所有比较颅内动脉瘤破裂治疗中介入治疗与手术夹闭临床疗效的 RCTs 和回顾性对照研究;语种限定英文和中文。②研究对象。患者均被诊断为颅内动脉瘤并导致蛛网膜下腔出血;出血时间不超过 28 d。③比较指标。比较了手术夹闭和介入治疗的临床结局,包括不良事件发生率,1 年内病死率,术后再出血率等指标。(2)排除标准:①只采取 1 种手术方法,且未做 2 种方法比较的研究;②只有摘要而无法获得全文信息的会议论文及未发表的数据;③纳入患者为未破裂的颅内动脉瘤。避免重复统计,对同批患者进行研究的多次研究合并为 1 次。

1.2.2 文献质量评估及数据提取 按照 Cochrane 评价手册的评估标准,由 2 名独立的研究人员对文献是否符合纳入标准进行评估,并从每一篇文献中提取相关数据,对文献纳入和提取数据有质疑的由第 3 名研究人员介入并通过讨论达成一致。提取的数据包括:文献信息、术后不良事件发生率、随访时间、术后 1 年内病死率、术后再出血发生率、术后血管痉挛发生率和术后缺血性脑梗死发生率。术后不良事件发生率是指术后发生不良事件病例数与该组总病例数的比值(不良事件包括术后再出血、术后血管痉挛、术后缺血性脑梗死等);术后 1 年内病死率是指术后 1 年内死亡例数与该组总例数的比值。

1.3 统计学处理 使用 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行分析。对纳入的研究进行异质性检验,若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 认为各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型;若 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$, 认为各研究间存在统计学异质性,则对其异质来源进行分析,无法解决或无法判定异质来源时采用随机效应模型进行分析,必要时采用敏感性分析判断结果的稳定性,无法合并的指标采用描述性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索出文献 172 篇,经过阅读文献

题目与摘要后得到文献 35 篇,进一步以满足纳入标准进行评价后得到文献 16 篇,其中所有文献均为比较介入栓塞和手术夹闭治疗颅内动脉瘤破裂的对照研究。共纳入患者 7 373 例,其中介入栓塞组患者 3 092 例,手术夹闭组患者 4 281 例。纳入研究的一般特征,见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 不良事件发生率比较 共 13 篇文献报道了再次手术率,效应指标采用 OR 表示。 $P = 0.13$, $I^2 = 32\%$, 无异质性差异,采用固定效应模型进行分析。结果显示:相比手术夹闭治疗,进行介入栓塞治疗能够降低颅内动脉瘤术后的不良事件发生率($OR = 1.25$, $95\%CI: 1.12 \sim 1.40$, $P < 0.000 1$)。见图 1。

2.2.2 术后 1 年病死率比较 共 7 篇文献跟踪随访了术后 1 年内死亡的患者数,效应指标采用 OR 表示。 $P = 0.96$, $I^2 = 0$, 不存在异质性差异,采用固定效应模型。结果显示:介入栓塞和手术夹闭两种手术方式对颅内动脉瘤患者术后 1 年病死率的影响比较,差异无统计学意义($OR = 1.13$, $95\%CI: 0.92 \sim 1.39$, $P = 0.23$)。见图 2。

表 1 纳入 Meta 分析的原始研究特征

纳入研究	发表年份 (年)	样本量(夹 闭组/介入 栓塞组)	随访时间 (个月)	研究类型
Gruber 等 ^[4]	1998	111/45	6~18	前瞻性对照研究
Brilstra 等 ^[5]	2000	19/19	12	RCTs
Koivisto 等 ^[6]	2000	57/52	12	RCTs
Proust 等 ^[7]	2003	186/37	12	前瞻性对照研究
Rabinstein 等 ^[8]	2003	339/76	6	回顾性对照研究
Dehdashti 等 ^[9]	2004	72/26	6	前瞻性对照研究
Goddard 等 ^[10]	2004	212/80	4~8	回顾性对照研究
Niskanen 等 ^[11]	2004	103/68	12	回顾性对照研究
Molyneux 等 ^[2]	2005	1 070/1 073	12	RCTs
Helland 等 ^[12]	2006	203/83	3~6	回顾性对照研究
Taha 等 ^[13]	2006	25/28	26.7	回顾性对照研究
London Clinical Effec- tiveness Unit 等 ^[14]	2006	1 269/905	6	前瞻性对照研究
Natarajan 等 ^[15]	2008	105/87	3	回顾性对照研究
Taki ^[16]	2011	264/270	12	前瞻性对照研究
Raymond 等 ^[17]	2012	8/10	3	回顾性对照研究
McDougall 等 ^[18]	2012	238/233	12	RCTs

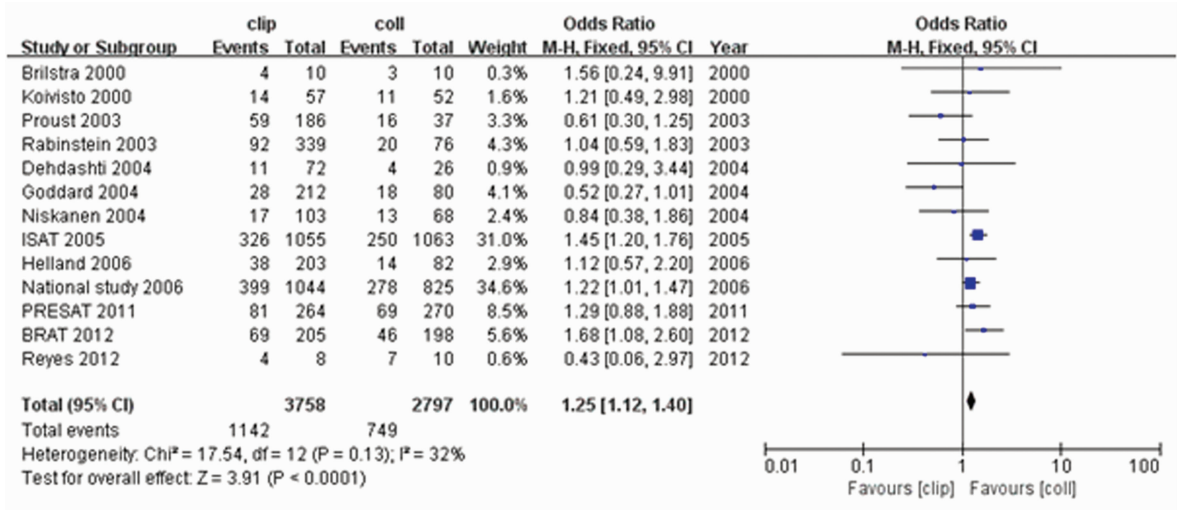


图 1 不良事件发生率比较

2.2.3 再次出血率比较 共 8 篇文献报道了术后再次出血患者例数,效应指标采用 OR 表示, $P=0.53$, $I^2=0$,不存在异质性差异,采用固定效应模型。结果显示:相比手术夹闭,介入栓塞方式可以降低患者术后再次出血率,差异有统计学意义($OR=0.43$,95 % $CI:0.28\sim0.66$, $P=0.0001$)。见图 3。

2.2.4 血管痉挛发生率比较 共 4 篇文献报道了术后再次出血患者例数,效应指标采用 OR 表示, $P=0.23$, $I^2=31\%$,不存在异质性差异,采用固定效应模型。结果显示:介入栓塞和手术夹闭两种手术方式对颅内动脉瘤患者术后血管痉挛发生率

的影响比较,差异无统计学意义($OR=1.41$,95 % $CI:0.99\sim2.02$, $P=0.06$)。见图 4。

2.2.5 缺血性脑梗死发生率比较 共 5 篇文献报道了术后再次出血患者例数,效应指标采用 OR 表示, $P=0.28$, $I^2=22\%$,不存在异质性差异,采用固定效应模型。结果显示:介入栓塞和手术夹闭两种手术方式对颅内动脉瘤患者术后缺血性脑梗死发生率的影响比较,差异无统计学意义($OR=0.66$,95 % $CI:0.42\sim1.05$, $P=0.08$)。见图 5。

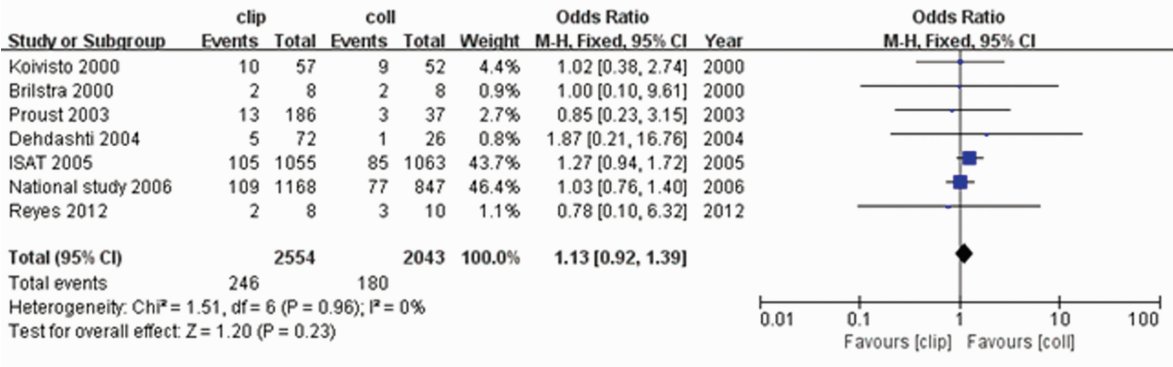


图 2 术后 1 年病死率比较

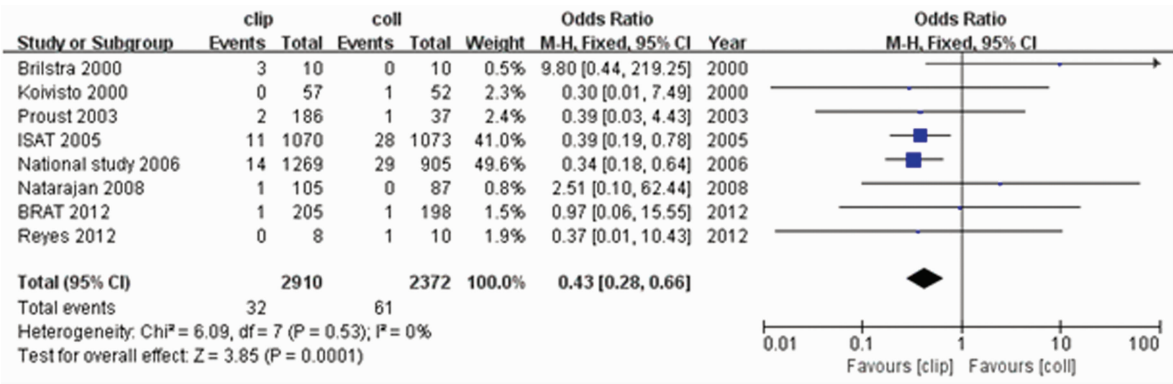


图 3 再次出血率比较

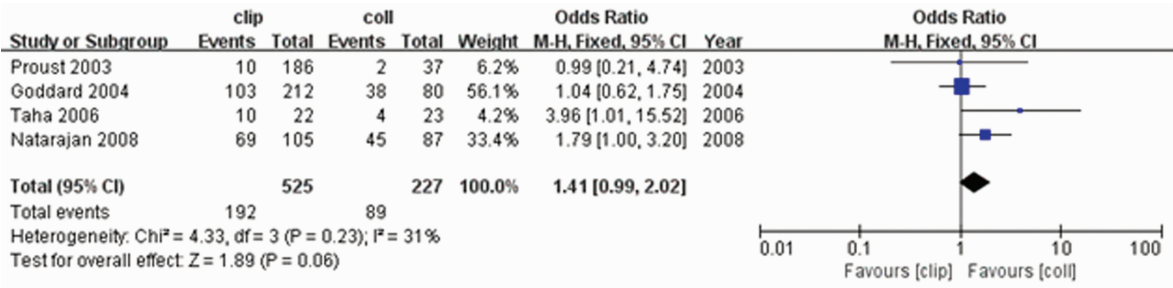


图 4 血管痉挛发生率比较

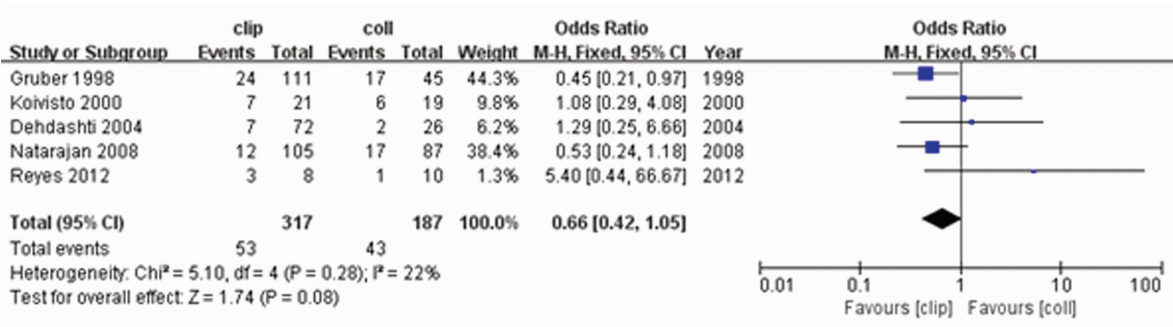


图 5 缺血性脑梗死发生率比较

3 讨 论

通过这项 Meta 分析笔者探讨了介入栓塞和手术夹闭两种治疗方法治疗颅内动脉瘤破裂的临床效果和结局。虽然之前 ISAT 进行了一项大型 RCTs 对比,介入和手术治疗两种方式的临床结局,但因其设计方面的某些缺陷,其结果仍备受质疑^[17]。其主要缺陷在于纳入标准方面,符合 ISAT 纳入标准的病例经历介入栓塞和手术夹闭两种治疗方式后,治愈率均偏低。例如,术前状态偏差的患者会尽可能快地接受治疗。另外,在 ISAT 中位于大脑后循环的动脉瘤会更倾向于接受弹簧圈介入封堵治疗,而破口偏大、偏宽的动脉瘤则倾向于手术夹闭治疗。这些因素使得该临床试验并非完全随机对照,从而使试验结果受到外科医生决策和技术的影响。事实上,在目前的临床实践中,弹簧圈介入封堵治疗已经成功应用于不符合 ISAT 纳入标准的病例中。因此,新的比较弹簧圈介入封堵治疗和手术夹闭治疗两种方法治疗颅内动脉瘤破裂的前瞻性和回顾性研究结果更有临床参考价值。

部分非 RCTs 结果显示,弹簧圈介入封堵治疗对比手术夹闭治疗更有优势,但是结果差异无统计学意义($P>0.05$)。考虑到非 RCTs 的样本量普遍偏小,笔者应用 Meta 分析的方法,对其进行汇总分析,从而得出更为可靠的结论。因此,笔者纳入了比较弹簧圈介入封堵治疗和手术夹闭治疗两种方法治疗颅内动脉瘤破裂的所有前瞻性和回顾性研究进行此项 Meta 分析,并对主要观察指标进行了比较。

此次 Meta 分析结果发现,介入栓塞对比手术夹闭治疗破裂颅内动脉瘤有着明显的优势。在术后不良事件发生率方面介入栓塞治疗明显低于手术夹闭治疗。然而,介入栓塞治疗也有一定的劣势,即术后再出血发生率明显高于手术夹闭治疗。这两种治疗方式在术后 1 年死亡率和术后缺血性脑梗死发生率方面未显示出明显差异。

综上所述,介入栓塞治疗与手术夹闭治疗两种治疗方式各有优劣,但介入栓塞治疗总体来说不良事件发生率低于手术夹闭治疗。

参考文献

- [1] Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 427-433.
- [2] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and [J]. *Lancet*, 2005, 366(9488): 809-817.
- [3] van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4): CD003085.
- [4] Gruber A, Ungersböck K, Reinprecht A, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(2): 258-267; discussion 267-8.
- [5] Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurology*, 2000, 55(11): 1656-1660.
- [6] Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study [J]. *Stroke*, 2000, 31(10): 2369-2377.
- [7] Proust F, Debono B, Hannequin D, et al. Treatment of anterior communicating artery aneurysms: complementary aspects of microsurgical and endovascular procedures[J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(1): 3-14.
- [8] Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion[J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(2): 319-325.
- [9] Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality[J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(3): 402-407.
- [10] Goddard AJ, Raju PP, 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 Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(6): 868-872.
- [11] Niskanen M, Koivisto T, Ronkainen A, et al. Resource use after subarachnoid hemorrhage: comparison between endovascular and surgical treatment [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54(5): 1081-1086.
- [12] Helland CA, Kråkenes J, Moen G, et al. A population-based study of neurosurgical and endovascular treatment of ruptured, intracranial aneurysms in a small neurosurgical unit[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(6): 1168-1175.
- [13] Taha MM, Nakahara I, Higashi T, et al. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome[J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(3): 277-284.
- [14] London Clinical Effectiveness Unit, the Royal College of Surgeons of England. National study of subarachnoid haemorrhage: final report of an audit carried out in 34 neurosurgical units in the UK between 14 september 2001 to 13 september 2002[R]. London: the Royal College of Surgeons of England, 2006: 1-56.
- [15] Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke B, et al. Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(4): 753-759.
- [16] Taki W, Sakai N, Suzuki H, et al. Determinants of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage when both clipping and coiling are available: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan[J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(5): 437-445.
- [17] Raymond J, Kotowski M, Darsaut TE, et al. Ruptured aneurysms and the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): what is known and what remains to be questioned[J]. *Neurochirurgie*, 2012, 58(2/3): 103-114.
- [18] McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. The barrow ruptured aneurysm trial[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(1): 135-144.