

多发性颅内动脉瘤形成的危险因素研究进展

普淑越, 尹桂秀

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月24日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

颅内动脉瘤是一种常见的脑血管疾病, 其发生破裂引起蛛网膜下腔出血的预后较差, 是蛛网膜下腔出血最常见的原因。目前, 多发性颅内动脉瘤的患病率呈上升趋势。在既往研究中, 颅内多发动脉瘤已被确定为颅内动脉瘤破裂的独立危险因素。颅内多发动脉瘤的形成是多种因素共同作用的结果, 深入了解多发性颅内动脉瘤形成的危险因素, 对预防动脉瘤的发生、发展具有重要作用。

关键词

多发颅内动脉瘤, 蛛网膜下腔出血, 吸烟, 高血压

Research Progress of Related Risk Factors for the Formation of Multiple Intracranial Aneurysms

Shuyue Pu, Guixiu Yin

Imaging Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 24th, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Intracranial aneurysm is a common cerebrovascular disease. The prognosis of subarachnoid hemorrhage caused by ruptured aneurysm is poor, is the most common cause of subarachnoid hemorrhage. At present, the prevalence of multiple intracranial aneurysms is increasing. In previous studies, multiple intracranial aneurysms have been identified as an independent risk factor for intracranial aneurysm rupture. The formation of multiple intracranial aneurysms is the result of the joint action of many factors. In-depth understanding of the risk factors of multiple intracranial aneurysms is of great importance in preventing the occurrence and development of aneurysms.

Keywords

Multiple Intracranial Aneurysms, Subarachnoid Hemorrhage, Smoking, Hypertension

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在健康成人人群中, 颅内动脉瘤(intracranial aneurysms, IA)的患病率约为 3.2%, 其发生破裂引起的蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)约占非创伤性蛛网膜下腔出血的 80%~85% [1], 是 SAH 最常见的原因, 发病后 30 天死亡率约为 45%, 约 30% 的幸存者留有严重残疾[2]。多发性颅内动脉瘤(multiple intracranial aneurysms, MIA)是指颅内同时存在 2 个及以上的动脉瘤。有研究报道 IA 患者中 MIA 的发生率约为 26%~33% [3], 且 MIA 患者的动脉瘤破裂率明显高于单发动脉瘤患者[4], 且临床症状重, 生存率差, 治疗困难。因此探究颅内多发动脉瘤形成的危险因素, 具有重要的临床价值。本文将从性别、年龄、吸烟史、高血压、饮酒史及遗传学方面对 MIA 形成的危险因素进行综述。

2. 患者相关危险因素

2.1. 性别

女性性别被认为是颅内多发动脉瘤发生、发展的高危因素, 且绝经后女性发病率高于绝经前女性[5], 这可能是由于雌激素浓度的下降增加了脑动脉瘤的风险[6]。雌激素具有保护血管内皮的作用, 其通过增加颅内血管壁的胶原蛋白含量, 从而增加血管壁的顺应性。绝经后女性人群的雌激素水平明显下降, 当血流动力学发生改变时, 颅内血管分叉处或者血管壁薄弱处的动脉瘤发生率就会增高; 此外, 绝经后或围绝经期女性的激素紊乱可能具有促进血管壁炎症发生的作用。Kaminogo 等[7]通过分析 2037 例颅内动脉瘤发现无论是单发还是多发动脉瘤, 女性的发病率都显著高于男性, 其中女性多发动脉瘤的总体发生率为 20.2%, 显著高于男性的 12.4%。Vega [8]等通过分析 524 例颅内动脉瘤发现 MIA 共 113 例, 其中女性占比 75%, 男性占比 25%。二者的研究结果是一致的, 表明女性性别是多发性颅内动脉瘤形成的重要因素。它不仅影响颅内动脉瘤发生的概率, 还影响颅内多发动脉瘤的数量。

2.2. 年龄

患者年龄越大越容易形成多发性动脉瘤。Juvola 等的研究发现[9]在 266 例 IA 患者中, 仅有 12% 的 30 岁以内患者患有 MIA, 然而 30% 的老年患者患有 MIA。Qureshi 等[10]通过研究表明吸烟史和女性危险因素是 MIA 形成的相关。较高的年龄与颅内多发动脉瘤之间的关系可能是颅内动脉瘤形成的自然过程的反映。此外, 对于有原发性高血压、吸烟史、动脉粥样硬化的患者, 长期暴露于这些合并症会随着年龄的增长而增加颅内多发动脉瘤形成的风险, 因此导致老年人颅内多发动脉瘤发生率的升高。

2.3. 吸烟史

吸烟是众所周知的多种脑血管疾病的危险因素。其可以明显加重颅内动脉粥样硬化改变, 使颅内动脉内膜发生变性, 从而促进颅内动脉瘤的形成。Anil Can [11]提出吸烟会引起血管炎症、血流动力学改变

和血管内皮细胞功能障碍, 从而使颅内血管壁向外膨出形成动脉瘤。因此, 吸烟可能是多发颅内动脉瘤形成的可干预因素的一个重要影响因素, 并且其对多发颅内动脉瘤的形成的影响是长期性的, 在戒烟后仍可加速颅内动脉瘤的形成和进展[12]。因此深刻认识吸烟对 MIA 形成的作用, 可以帮助我们通过改变生活习惯从而降低 MIA 形成的风险。

2.4. 高血压

目前关于高血压是否是 MIA 形成的危险因素尚无明确定论, 许多研究认为高血压也是血流动力学的一种形式, 它能够改变血管壁的剪切力, 从而在 IA 的形成和发展中起到关键性的作用[13], 在长期高血压的作用下, 颅内血管的内弹力层会发生退化、血管中膜的平滑肌细胞会发生凋亡和迁移、细胞外基质分解, 最终受损的血管壁在血流的冲击下发生囊性突出, 从而形成动脉瘤[11]。Ostegaard 和 Hog [14]的研究发现, 在 737 名动脉瘤患者中, 18% 的患者患有多发性动脉瘤, 高血压和女性是多发性动脉瘤的独立危险因素。另一项研究表明, 长期暴露于高血压也会使老年患者出现较高的 MIA 患病率[15]。然而, Qureshi 等人[10]认为高血压与多发颅内动脉瘤没有明显的相关性。在现实生活中, 由于生活条件及习惯的改变, 高血压的患病率越来越高, 并且目前高血压人群血压控制情况不容乐观, 甚至有些患者存在无规律服用药物、无服用药物等情况, 通过深刻了解高血压对 MIA 形成的影响, 可以提高民众对高血压的重视。

2.5. 饮酒史

虽然有研究[16] [17]表明, 饮酒可以增加蛛网膜下腔出血的风险, 且与年龄和原发性高血压无相关性。但 Qureshi 等人[10]的研究结果显示, 两组之间饮酒患者的比率没有显著差异。另一研究结果表明, 适量的饮酒不会导致 MIA 的形成, 只有大量饮酒才会导致 MIA 的形成。此外, Juvola 等人[18]进行了一项研究, 在饮酒过程中, 血压水平会出现一过性升高。酒精摄入过程中血压水平的短暂升高与血管收缩可能会导致颅内动脉瘤发生破裂, 而不是影响其形成。

3. 遗传学因素

MIA 是先天因素和后天因素共同作用的结果。除了环境因素外, 流行病学研究证明家族性易感因素是公认的不可改变的危险因素, 在 IA 的形成中发挥重要的作用。与能够改变的因素相比, 家族性因素是与 IA 形成相关性最强的危险因素[19]。Brega [20]等通过统计多发性颅内动脉瘤患者的 III 型胶原蛋白等位基因出现的频率, 观察到分子量相对小的等位基因出现的频率为 0.34, 而观察到对照组的只有 0.10, 研究结果表明颅内动脉瘤尤其是多发性颅内动脉瘤的病理变化与 III 型胶原蛋白基因的基因型突变有重要的关系。遗传因素在颅内动脉瘤形成发挥着重要的作用, 特别是多发颅内动脉瘤和家族性动脉瘤。

4. 结语

近年来, MIA 发生率呈上升趋势, 这可能是由自然性和医源性原因造成的。一方面 MIA 危险因素的较高患病率可能会导致 MIA 患病率的增加。另一方面是由于诊断方式不断的发展造成的。

MIA 形成的危险因素可能与颅内单发动脉瘤形成的危险因素相似。在 MIA 病例中, 这些危险因素可能会变得更加明显。女性性别不仅是 IA 发生的主要危险因素, 还影响 IA 的数量。高血压和吸烟也会增加 MIA 的风险。老年患者的 MIA 患病率较高, 这可能是因为在人的一生中会出现新的 IA。遗传因素在颅内动脉瘤形成发挥着重要的作用, 是不能改变的因素。在临床工作中, 我们应该对这些危险因素加以防范。对于老年女性患者, 应当加以关注动脉瘤的数量以及破裂的可能, 选择合适的治疗方式。高血压和吸烟是公认的可以改变的危险因素, 我们应当积极监测并控制患者的血压水平。现在生活中吸烟的比

例越来越大, 我们应当使患者深刻认识到吸烟对颅内多发动脉瘤的影响, 通过改变生活方式, 干预 MIA 的形成。

参考文献

- [1] Brown Jr., R.D. and Broderick, J.P. (2014) Unruptured Intracranial Aneurysms: Epidemiology, Natural History, Management Options, and Familial Screening. *The Lancet Neurology*, **13**, 393-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70015-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70015-8)
- [2] Hop, J.W., Rinkel, G.J., Algra, A. and van Gijn, J. (1997) Case-Fatality Rates and Functional Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Stroke*, **28**, 660-664. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.3.660>
- [3] UCAS Japan Investigators, Morita, A., Kirino, T., Hashi, K., Aoki, N., Fukuhara, S., Hashimoto, N., Nakayama, T., Sakai, M., Teramoto, A., Tominari, S. and Yoshimoto, T. (2012) The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 2474-2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>
- [4] Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. and Kikuchi, H. (2010) Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study: SUAVe Study, Japan. *Stroke*, **41**, 1969-1977. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.585059>
- [5] Jabbarli, R., Dinger, T.F., Darkwah Oppong, M., Pierscianek, D., Dammann, P., Wrede, K.H., Kaier, K., Köhrmann, M., Forsting, M., Kleinschnitz, C. and Sure, U. (2018) Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, **49**, 848-855. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020342>
- [6] Harrod, C.G., Batjer, H.H. and Bendok, B.R. (2006) Deficiencies in Estrogen-Mediated Regulation of Cerebrovascularhomeostasis May Contribute to an Increased Risk of Cerebral Aneurysm Pathogenesis and Rupture in Menopausal and Postmenopausal Women. *Medical Hypotheses*, **66**, 736-756. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.09.051>
- [7] Kaminogo, M., Yonekura, M. and Shibata, S. (2003) Incidence and Outcome of Multiple Intracranial Aneurysms in a Defined Population. *Stroke*, **34**, 16-21. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000046763.48330.AD>
- [8] Vega-Basulto, S., Silva-Adan, S. and Peñones-Montero, R. (2003) Aneurismas intracraneales múltiples en Camagüey, Cuba [Multiple Intracranial Aneurysms in Camagüey, Cuba]. *Revista de Neurología*, **37**, 112-117. <https://doi.org/10.33588/rn.3702.2002355>
- [9] Juvela, S. (2000) Risk Factors for Multiple Intracranial Aneurysms. *Stroke*, **31**, 392-397. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.2.392>
- [10] Qureshi, A.I., Suarez, J.I., Parekh, P.D., Sung, G., Geocadin, R., Bhardwaj, A., Tamargo, R.J. and Ulatowski, J.A. (1998) Risk Factors for Multiple Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, **43**, 22-27. <https://doi.org/10.1097/00006123-199807000-00013>
- [11] Can, A., Castro, V.M., Ozdemir, Y.H., Dagen, S., Yu, S., Dligach, D., Finan, S., Gainer, V., Shadick, N.A., Murphy, S., Cai, T., Savova, G., Dammers, R., Weiss, S.T. and Du, R. (2017) Association of Intracranial Aneurysm Rupture with Smoking Duration, Intensity, and Cessation. *Neurology*, **89**, 1408-1415. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004419>
- [12] 陈先海, 徐高峰, 白晓斌, 谢万福. 动脉粥样硬化与颅内动脉瘤破裂的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(3): 120-121+137.
- [13] 张颜礼, 于宏伟, 袁玉会, 左光银, 景方坤, 刘云会. 高血压对颅内动脉瘤发病机制影响的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(9): 965-966.
- [14] Ostergaard, J.R. and Høg, E. (1985) Incidence of Multiple Intracranial Aneurysms. Influence of Arterial Hypertension and Gender. *Journal of Neurosurgery*, **63**, 49-55. <https://doi.org/10.3171/jns.1985.63.1.0049>
- [15] Hishikawa, T., Date, I., Tokunaga, K., Tominari, S., Nozaki, K., Shiokawa, Y., Houkin, K., Murayama, Y., Ishibashi, T., Takao, H., Kimura, T., Nakayama, T., Morita, A. and For UCAS Japan and UCAS II Investigators (2015) Risk of Rupture of Unruptured Cerebral Aneurysms in Elderly Patients. *Neurology*, **85**, 1879-1885. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002149>
- [16] Juvela, S., Hillbom, M., Numminen, H. and Koskinen, P. (1993) Cigarette Smoking and Alcohol Consumption as Risk Factors for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **24**, 639-646. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.5.639>
- [17] Longstreth Jr., W.T., Nelson, L.M., Koepsell, T.D. and van Belle, G. (1992) Cigarette Smoking, Alcohol Use, and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **23**, 1242-1249. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.9.1242>
- [18] Juvela S. (1996) Prevalence of Risk Factors in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Archives of Neurology*, **53**, 734-740. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550080048012>

- [19] Bakker, M.K. and Ruigrok, Y.M. (2021) Genetics of Intracranial Aneurysms. *Stroke*, **52**, 3004-3012.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032621>
- [20] Brega, K.E., Seltzer, W.K., Munro, L.G. and Breeze, R.E. (1996) Genotypic Variations of Type III Collagen in Patients with Cerebral Aneurysms. *Surgical Neurology*, **46**, 253-257.
[https://doi.org/10.1016/0090-3019\(96\)00194-2](https://doi.org/10.1016/0090-3019(96)00194-2)