

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.037

介入栓塞对颅内动脉瘤患者动脉瘤破裂、神经及脑损伤相关因子的影响*

李宗喜 何明杰 苗树船 张 杰 曾加祥 王恩任[△]

(成都医学院第一附属医院神经外科 四川 成都 610500)

摘要 目的:探讨介入栓塞对颅内动脉瘤患者动脉瘤破裂、神经及脑损伤相关因子的影响。**方法:**选择我院收治的 98 例颅内动脉瘤患者,随机分为观察组 50 例以及对照组 48 例。观察组应用血管内介入手术,对照组应用显微外科夹闭手术。观察比较两组治疗前后血清胱抑素 C(Cys-C)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase3)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形胶质源性蛋白(S100 β)、白介素-6(IL-6)、内皮素-1(ET-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的变化。**结果:**治疗前,两组各项指标水平无显著变化($P>0.05$);治疗后,两组血清 Cys-C、Caspase3、IL-6、ET-1、MMP-9 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组以上指标水平显著低于对照组($P<0.05$);而组间及组内前后血清 NSE 及 S100 β 水平比较差异均无明显统计学意义($P>0.05$)。**结论:**采用介入栓塞治疗颅内动脉瘤患者可能会降低颅内动脉瘤发生破裂的可能性,降低脑损伤程度,且对中枢神经系统影响不大。

关键词:血管内介入;颅内动脉瘤;脑损伤

中图分类号:R739.4; R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)16-3179-04

Effects of Interventional Embolization on the Related Factors of Aneurysm Rupture, Nerve and Brain Injury in Patients with Intracranial Aneurysms*

LI Zong-xi, HE Ming-jie, MIAO Shu-chuan, ZHANG Jie, ZENG Jia-xiang, WANG En-ren[△]

(Neurosurgery department, The first affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of interventional embolization on the related factors of aneurysm rupture, nerve and brain injury in patients with intracranial aneurysms. **Methods:** 98 patients with intracranial aneurysms in our hospital were randomly divided into 50 cases of the observation group and 48 cases of the control group. The observation group was treated with intravascular interventional operation, while the control group was treated by microsurgical clipping. The expression levels of cystatin C (Cys-C), cysteine containing aspartate proteinase 3 (Caspase3), neuron specific enolase (NSE), astrocyte derived protein (S100 β), interleukin-6 (IL-6), endothelin-1 (ET-1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) of the two groups were observed and compared between two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant change in the levels of indicators in the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of Cys-C, Caspase 3, IL-6, ET-1 and MMP-9 in both groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). While there was no significant difference in the serum NSE and S100 beta levels inter group and intra group ($P>0.05$). **Conclusions:** Interventional embolization for intracranial aneurysms may reduce the possibility of ruptured intracranial aneurysms, reduce the degree of brain injury, and has little effect on the central nervous system.

Key words: Intravascular intervention; Intracranial aneurysm; Brain injury

Chinese Library Classification(CLC): R739.4; R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)16-3179-04

前言

颅内动脉瘤由遗传学、血流动力学以及后天退行性变等多种因素综合作用所致,临床表现为颅内动脉瘤壁有异常膨出、局部扩张及退行性改变的增生^[1]。有研究显示颅内动脉瘤患病率为 2%~7%,发生率不受年龄限制,常见于 40~60 岁,但受地域及种族差异的影响^[3,4],患者患病初期症状不明显,就诊时主

要表现为身体各处疼痛、嗜睡,甚至出现意识模糊,且当动脉瘤出现破裂时,蛛网膜下腔即会出血,严重影响患者预后情况^[5-7]。研究表明血流动力学的冲击作用是动脉瘤发生的共同机制之一^[2]。目前,临床治疗颅内动脉瘤主要有三种手段,分别为非手术方法(主要包括降低颅内压、对脑脊液进行引流、防止出现脑血管痉挛及脑出血复发等症状)^[8]、显微外科夹闭和血管内介入栓塞^[9,10]。有研究认为血管内介入栓塞的疗效显著优于手术夹

* 基金项目:四川省卫计委专项计划项目(CW-20150710)

作者简介:李宗喜(1985-),硕士,医师,主要从事颅脑外伤及脑血管疾病方面的研究,

电话:15828506790, E-mail: lzxi587@163.com

[△] 通讯作者:王恩任(1966-),硕士,主任医师,主要从事脑血管疾病方面的研究, E-mail: 1412855301@qq.com

(收稿日期:2018-11-23 接受日期:2018-12-18)

闭治疗^[1],能够更好的改善颅内动脉瘤患者的认知功能^[2],患者预后明显改善,且安全性高^[2]。本研究则通过观察和比较血管内介入及手术夹闭对颅内动脉瘤患者动脉瘤破裂、神经及脑损伤相关因子水平的影响,旨在明确血管内介入的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院收治的 98 例颅内动脉瘤患者随机分为两组,即观察组(50 例)和对照组(48 例)。其中,观察组包括男性 26 例,女性 24 例,年龄 22~72 岁,平均(49.4±10.3)岁,体质指数(25.20±1.14) kg/m²,前交通动脉瘤 26 例,后交通动脉瘤 24 例;对照组包括男性 25 例,女性 23 例,年龄 31~70 岁,平均(49.8±9.4)岁,体质指数(23.09±1.27) kg/m²,前交通动脉瘤 25 例,后交通动脉瘤 23 例。两组在性别、年龄、体质指数及动脉瘤部位等一般资料方面均无明显统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:经头颅 CT 检查显示蛛网膜下腔出血,初步判断为破裂动脉瘤;经数字减影血管造影(DSA)检测并确诊为前、后交通动脉瘤;各脏器(如心、肝、肾等)无功能性障碍;排除标准:排除心血管相关疾病、各脏器功能存在严重障碍、有麻醉过敏等患者。本研究经本院医学伦理委员会批准且取得患者及其相关家属同意。

1.2 治疗方法

所有患者入院后通过血管动脉造影明确颅内动脉发育情况(包括瘤体大小、位置及瘤颈情况),并确定动脉瘤与载瘤动脉情况。对照组应用显微外科夹闭手术,操作于显微镜下进行,先将颅底脑池经钝性分离后打开,慢慢释放出脑脊液,脑组织回缩后,根据外侧裂静脉痕迹打开蛛网膜,再一一分离对外侧裂池、鞍上池或者颈动脉池,使载瘤动脉充分暴露,同时分离动脉瘤颈部,将动脉瘤夹放置进去,然后操作脑动脉瘤瘤颈夹闭术,再利用罂粟碱溶液不断冲洗脑池。术后,对患者进行常规降颅压操作。

观察组采用血管内介入进行手术,选择全身麻醉和肝素化,对患者进行常规穿刺(在患者的股动脉或者右股动脉行 Seldinger 技术),同时利用 DSA 辅助检查患者颅内动脉瘤的情

况,经颈动脉置入导引导管,在微导丝引导下,将微导管推置于动脉瘤 1/3~1/2 近端处,在明晰动脉瘤各项指标后,确定治疗方案。在合适的角度将导管头部推置于合适位置,再根据动脉瘤的位置,将微导管头部塑单弯后,由微导丝牵引将其推置于动脉瘤体内的 1/3~1/2 处,确定微导管头部稳定后将微导丝退出。选择合适、柔软且较小的弹簧圈依次填入,致密栓塞颅内动脉瘤。动脉瘤腔会在造影显示无明显血量时消失,确保动脉瘤均致密填塞后,拔管并加压,最后包扎穿刺点。

1.3 样本采集

所有患者均在治疗前后清晨空腹抽取静脉血 5 mL,离心后检测血清抑素 C(Cys-C)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase3)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形胶质源性蛋白(S100 β)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9);并于治疗前后早晨取留脑脊液 6 mL,用于检测白介素-6(IL-6)、内皮素-1(ET-1)。

1.4 检测方法

采用免疫比浊法对 Cys-C(试剂盒由美国贝克曼库尔特公司)水平进行检测;酶联免疫吸附法检测 Caspase3(试剂盒由上海百蕊生物科技有限公司提供)、NSE(试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供)、S100 β (试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供)、MMP-9(试剂盒由北京乐博生物科技有限公司提供)、IL-6(试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供)及 ET-1(试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供)含量。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件对研究数据进行分析,计量资料以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内及两组间比较均采用 t 检验,当 $P<0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清 Cys-C、Caspase3 水平

Cys-C、Caspase3 等心血管相关因子常用于辅助诊断疾病进展以及疗效评定,与颅内动脉瘤的形成和破裂有关。治疗前,两组 Cys-C、Caspase3 水平差异不明显,无统计学意义($P>0.05$);治疗后,相较于治疗前,两组 Cys-C、Caspase3 水平均显著降低($P<0.05$);且治疗后观察组水平较之对照组下降更明显($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 Cys-C、Caspase3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the cardiovascular related factors in two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	Cys-C(mg/L)		Caspase3(ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	50	47.25 $\pm$ 9.65	13.54 $\pm$ 5.43*#	624.84 $\pm$ 108.75	163.22 $\pm$ 51.91*#
Control group	48	46.72 $\pm$ 6.90	19.21 $\pm$ 7.12*	584.32 $\pm$ 115.77	309.40 $\pm$ 76.90*

Note: group comparison, * $P<0.05$, comparison between groups, # $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后血清 NSE、S100 β 水平

血清 NSE 和 S100 β 对脑损伤具有敏感性,能够反映患者的神经损伤程度,用于判断预后并指导治疗。治疗前后,观察组与对照组血清 NSE 及 S100 β 水平均无明显差异($P>0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 IL-6、ET-1 及 MMP-9 水平

IL-6、ET-1 及 MMP-9 与颅内动脉瘤的发生和破裂有关,能够反映脑损伤程度。治疗前,两组患者 IL-6、ET-1 及 MMP-9 水平无显著差异($P>0.05$);治疗后,相较于治疗前两组患者 IL-6、ET-1 及 MMP-9 水平均显著降低($P<0.05$);且治疗后观察组水

平较之对照组降低明显($P<0.05$),见表3。

表2 两组治疗前后血清 NSE、S100 β 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serological markers of brain injuries in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	NSE(ng/mL)		S100 β (ng/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	50	13.00 $\pm$ 2.41	13.20 $\pm$ 1.72	1.12 $\pm$ 0.02	1.13 $\pm$ 0.01
Control group	48	12.92 $\pm$ 2.37	13.46 $\pm$ 1.90	1.12 $\pm$ 0.01	1.12 $\pm$ 0.02

表3 两组治疗前后血清 IL-6、ET-1 及 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of levels of degree related factors of brain damage in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Amount(n)	IL-6(pg/mL)		ET-1(pg/mL)		MMP-9(μ g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group	50	361.23 $\pm$ 86.54	183.29 $\pm$ 42.51 ^{*#}	36.40 $\pm$ 4.37	17.23 $\pm$ 4.13 ^{*#}	720.52 $\pm$ 50.47	388.92 $\pm$ 27.99 ^{*#}
Control group	48	379.24 $\pm$ 70.54	211.72 $\pm$ 53.89 [*]	35.75 $\pm$ 4.39	22.03 $\pm$ 4.40 [*]	714.80 $\pm$ 49.77	461.82 $\pm$ 29.14 [*]

Note: group comparison, ^{*} $P<0.05$, comparison between groups, [#] $P<0.05$.

3 讨论

颅内动脉瘤属于神经外科常见的脑血管疾病,主要是因为颅内动脉血管壁局部有先天缺陷或是动脉腔内压力过高,且因其随时可能破裂,会导致极高的致残致死率^[13,14]。随着年龄的不断增长,动脉瘤破裂的可能性也在逐渐增加。研究认为颅内动脉瘤发生的位置一般为大血管分叉部位,常见于颈内动脉后交通支和前交通支,常见头痛、乏力、恶心、精神异常及嗜睡^[15-17]。一旦动脉瘤破裂,就会使颅内压增高,造成脑血管痉挛,出现脑水肿,严重时陷入昏迷甚至死亡^[18-20]。

现阶段,临床常采用传统的外科手术夹闭及血管内介入对颅内动脉瘤进行治疗。前者主要将动脉瘤置于血液循环外^[21],虽然能够相对彻底地清除颅内血肿和蛛网膜下腔积血及血性脑脊液,有效降低颅内压,改善神经功能及预后^[22],但是创伤大,手术风险高,夹闭不全还会引起动脉瘤破裂或瘤体残余,引起术中出血,影响术野清晰度,对操作带来困难,甚至由于盲目操作可能会造成血管、脑组织及颅内神经损伤,影响患者术后恢复及预后效果。后者则是将动脉瘤置于血液循环之内^[23],整个过程不会受脑积水和颅内压的影响,具有较高的安全性^[24],且创伤小能够减轻由于手术造成的创伤情况,避免给瘤囊周围组织及血管带来机械性损伤及刺激,对患者重要脏器影响小,而且能够提高术后恢复效果^[25]。但有报道指出采用血管内介入栓塞术治疗颅内动脉瘤具有一定的局限性,由于血管内突入弹簧圈很容易导致载瘤血管剧烈痉挛或者动脉瘤破裂,往往不能处理神经及功能区受迫范围大、瘤囊大及动脉瘤位置严重威胁到生命等情况,且遇到这些情况时,常采用夹闭术^[26]。因此,临床上,两种手术用于治疗颅内动脉瘤患者利弊不同,需要在充分掌握患者资料的基础上进行可行性评估。

颅内动脉瘤发生破裂病理因素主要包括遗传、血流变、动脉粥样硬化、局部炎症等,临床常用心血管相关因子(如 Cys-C、Caspase3 等)来辅助诊断疾病进展以及疗效评定。血清 Cys-C 属于蛋白酶抑制剂,是一种碱性小分子分泌蛋白,主要功能是

调节半胱氨酸酶活性,参与蛋白水解调控影响细胞内外基质降解。动脉血管瘤形成机制中涉及到诸多蛋白质的合成及降解,这些蛋白质的合成与降解会影响到 Cys-C 的表达活跃程度,因此,Cys-C 也逐步成为了脑血管性疾病的辅助诊断因子,并被认为是颅内动脉瘤独立的危险分子^[27]。有研究发现颅内动脉瘤血管壁上有凋亡细胞,证明血管平滑肌细胞过度凋亡参与颅内动脉瘤的形成、发展和破裂,认为血管平滑肌过度凋亡是颅内动脉瘤形成和破裂十分重要的机制^[28,29]。Caspase3 在细胞凋亡过程中能够起到关键作用,是目前已知的最直接导致细胞凋亡的细胞活性因子,同时有报道证实 Caspase3 的表达水平与动脉瘤破裂相关^[30]。本研究结果显示两种手术方式都能有效降低 Cys-C 及 Caspase3 水平,可能可以降低颅内动脉瘤发生破裂的可能性,且血管内介入手术效果更好。

目前,临床上脑损伤敏感性生化学检测指标是血清 NSE 和 S100 β ,可反映患者的神经损伤程度,用于判断预后指导治疗。NSE 是神经细胞中的特异蛋白,能够用来检测机体神经元损伤程度,其检测水平与损伤程度成正比,能有效直接的反映神经元受损情况。S100 β 主要存在于神经胶质细胞,能在一定程度上反映其损伤情况^[31]。一旦中枢神经系统细胞受到损伤,脑脊液中就会有 NSE 及 S100 β 的释放,并经受损的血脑屏障进入血液循环,二者进行联合检测,能够针对侧重点的不同进行互补。本研究结果表明血管内介入及显微手术夹闭都能保持 NSE 和 S100 β 的水平,对中枢神经系统细胞损伤程度不大。

颅内动脉瘤发生和破裂的过程也有免疫炎症反应的参与。IL-6 是动脉粥样硬化的危险因素,对于平滑肌细胞的凋亡和增殖有促进作用,能够通过活化内皮细胞增加对其的氧化损伤程度,促进 ET-1 释放的同时,放大炎症效应。IL-6、ET-1 二者水平越高,脑损伤程度越重^[25]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一员,广泛存在于各类脑损伤及炎症反应过程,能够降解细胞外基质,增加血管脆性,导致血管破裂,主要功能在于降解、重塑细胞外基质动态平衡。颅内动脉瘤患者内部因相关蛋白酶的缺乏,通过过度激活基质金属蛋白酶,使得动脉瘤壁细胞外基

质降解,影响到动脉瘤的发生及破裂^[32]。MMP-9 水平越高,脑损伤程度越重。本研究结果显示观察组术后血清 IL-6、ET-1 及 MMP-9 水平均明显低于对照组,提示血管内介入能更有效减轻脑损伤程度。

综上所述,血管内介入能够降低颅内动脉瘤患者动脉瘤发生破裂的可能性,对中枢神经系统细胞损伤程度不明显,脑损伤程度小。但是在治疗过程中临床医师要根据患者情况进行综合考虑,选择最适手术方法进行治疗。

参考文献(References)

- [1] Thompson BG, Jr BR, Aminhanjani S, et al. Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. *Stroke: a journal of cerebral circulation*, 2015, 46(8): 2368
- [2] 付锋, 杨杰, 王娜. 血管内介入和手术夹闭治疗颅内动脉瘤患者预后及相关因素比较[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(9): 904-906
- [3] 黄清海, 杨鹏飞. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(39): 3093-3103
- [4] 刘世伟. 血管内介入栓塞术与开颅夹闭术治疗脑动脉瘤临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(18): 68-69
- [5] 杜昌旺, 史罗宁, 宋锦宁, 等. 外侧裂池置管注射硝普钠对动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后并发症及预后的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(6): 695-696
- [6] 呼铁民, 田甜, 王昆鹏, 等. 开颅夹闭术与血管内介入动脉瘤栓塞术治疗中青年高危颅内动脉瘤破裂效果比较研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(7): 81-84
- [7] 郭吉卫. 血管内介入与传统开颅手术治疗颅内动脉瘤的临床比较 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(04): 350-351
- [8] 刘振波, 杨群福, 冯利飞. 脑动脉瘤夹闭后脑脊液引流对脑血流参数的影响[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(11): 1829-1831
- [9] 王驰, 刘长江, 杨鹏飞, 等. 神经外科医师对颅内动脉瘤血管内栓塞术后 DSA 即刻结果判读的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(1): 3-7
- [10] Tang F, Zhang L, Huang X, et al. Effects of intravascular embolization operation on adult VGAD [J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2016, 20(9): 1829
- [11] 范士春, 王勇, 迟砚军, 等. 颅内动脉瘤栓塞术的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(8): 1497-1499
- [12] 肖刚, 车旭东, 彭形, 等. 栓塞和夹闭治疗对颅内动脉瘤患者认知功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(23): 4498-4501
- [13] Fernandes ST, Alves RV, Dória-Netto HL, et al. Treatment of complex intracranial aneurysm: case report of the simultaneous use of endovascular and microsurgical techniques[J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(41): 1060-1064
- [14] 廉英明. 显微手术夹闭联合血管内介入栓塞术治疗颅内动脉瘤破裂[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1402-1403
- [15] Tsai MC, Chang CP, Peng SW. Therapeutic Efficacy of Neuro AiDTM (MLC 601), a traditional Chinese medicine, in experimental traumatic brain injury [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2015, 10(1): 45-54
- [16] Wang W, Li H, Yu J, et al. Protective effects of Chinese herbal medicine rhizoma drynariae in rats after traumatic brain injury and identification of active compound[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 53(7): 4809-4820
- [17] Yoon K J, Lee YT, Chung PW, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral recovery during early stage of traumatic brain injury in rats [J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2015, 30(10): 1496-1502
- [18] 赵宝帅. 显微神经外科手术和血管内介入疗法应用于颅内动脉瘤患者的比较研究[J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(8): 1332-1333
- [19] Almufti F, Amuluru K, Gandhi CD, et al. Flow diversion for intracranial aneurysm management: a new standard of care [J]. *Neurotherapeutics the Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2016, 13(3): 582-589
- [20] 李春, 程彦, 余玉银, 等. 显微外科手术与血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的临床对比分析[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(4): 104-106, 120
- [21] 姜雪, 吕发金. 颅内动脉瘤夹闭术后影像学随访研究进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(7): 446-448
- [22] Tan LA, Keigher KM, Lopes DK. Symptomatic cerebral air embolism during stent-assisted coiling of an unruptured middle cerebral artery aneurysm: intraoperative diagnosis and management of a rare complication [J]. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2014, 16(2): 93-97
- [23] 张帅, 吕明. 双微导管弹簧圈保护技术栓塞颅内宽颈小动脉瘤三例[J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 10(7): 366-368
- [24] 吕洪志. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血不同时机开颅手术及血管内治疗的疗效及预后因素分析[J]. *中外医疗*, 2017, 36(5): 78-80
- [25] 袁晓东, 吴勇, 周东. 显微外科夹闭和介入栓塞对颅内动脉瘤的疗效及对脑脊液白介素 -6、内皮素 -1 水平的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(12): 67-69
- [26] Wu X, Zhang J, Huang Q, et al. Role of kruppel-like factor 2 in intracranial aneurysm of the rabbit model [J]. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*, 2015, 61(7): 33
- [27] 李琛, 李静, 李璐. 血清胱抑素 C 与脑动脉瘤发病相关性的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(6): 988-990
- [28] 柏建峰, 余晴晴. 血管内介入栓塞治疗老年颅内前循环破裂动脉瘤疗效及血清中 MMP-9 和 Caspase-3 水平变化[J]. *国际医药卫生导报*, 2017, 23(5): 660-663
- [29] 张生, 张国欣, 刘雅丽, 等. 不同时间血管内介入治疗颅内动脉瘤对患者血清相关因子水平的影响 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(10A): 120-121
- [30] 刘东阳, 唐万忠, 隋爱华, 等. 血清 Caspase-3 水平与颅内动脉瘤的相关性研究[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19(8): 477-479
- [31] 李兵, 姜一新. 右美托咪定对开颅血肿清除术患者血清 NSE 和 S100 β 蛋白的影响[J]. *云南医药*, 2015, 36(2): 164-166
- [32] 张宇, 邢立举, 翟秀伟. 基质金属蛋白酶 -2 和基质金属蛋白酶 -9 在大鼠脑动脉瘤形成的作用及其机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(12): 3066-3070