

颅内动脉瘤血管内介入治疗进展

蒋定尧 钱聪

【摘要】 颅内动脉瘤血管内介入治疗具有损伤小、恢复快等特点。随着新的栓塞材料和栓塞技术的发展,血管内介入治疗变得更加安全和有效,越来越多的颅内动脉瘤适合采用血管内介入治疗。本文通过介绍新的栓塞材料、栓塞技术和围术期抗血小板治疗等内容阐述血管内介入治疗颅内动脉瘤的进展。

【关键词】 颅内动脉瘤 血管内介入治疗 抗血小板治疗 血流导向装置



蒋定尧, 主任医师, 硕士生导师。现任浙江大学医学院附属第二医院脑血管介入中心主任, 神经外科副主任。兼任浙江省医学会介入医学分会副主任委员、国家卫健委缺血性卒中介入专委会常委、中国医师协会介入医师分会神经介入专委会委员。《中国医学计算机成像杂志》、《中国 CT 和 MRI》杂志编委、《浙江医学》杂志审稿专家。1983 年毕业于浙江大学医学院临床医学专业, 留校后一直在浙江大学医学院附属第二医院工作至今。曾经于 2000 年 3 月至 2009 年 12 月任放射科主任。长期从事脑血管病的诊断和血管内介入治疗, 曾经到德国慕尼黑大学医院进修学习神经介入技术。擅长颅内动脉瘤、动静脉畸形、硬脑膜动静脉瘘、动脉狭窄的诊断和血管内介入治疗。发表论文 20 余篇, 作为主要参与者获浙江省科技进步一等奖和三等奖各 1 项。

颅内动脉瘤是常见的脑血管病之一, 国外文献报道其患病率约 3.2%^[1-2], Li 等^[3]流行病学研究发现中国成年人颅内动脉瘤的患病率达到 7.5%, 而且随着人类寿命的延长和检查方法的进步, 颅内动脉瘤的患病率还有进一步增高趋势, 因此探讨颅内动脉瘤的诊治方法具有重要意义。

颅内动脉瘤的主要风险为破裂出血, 动脉瘤性蛛网膜下腔出血具有高死亡率和致残率, 其年发生率为 2/100 000~22/100 000^[4]。近些年对颅内动脉瘤自然病

史的研究让我们更加清晰地了解其破裂的概率和危险因素, 颅内动脉瘤年破裂率在 1% 左右, 而动脉瘤大小、动脉瘤位于后循环、动脉瘤壁上有子囊和蛛网膜下腔出血的既往史是动脉瘤破裂的危险因素^[5-6]。动脉瘤破裂危险评分 (population、hypertension、age、size of aneurysm、earlier SAH from another aneurysm、site of aneurysm, PHASES) 是目前较为常用评估动脉瘤破裂风险的方法^[7], 它与颅内动脉瘤的破裂相关性很高, 能够为颅内动脉瘤的诊治提供重要参考。本文主要针对需要治疗的颅内动脉瘤采用血管内介入治疗的新进展作一述评。

1 治疗策略

颅内动脉瘤的治疗很复杂, 近些年治疗方案越来越个体化, 治疗决策需要全面平衡颅内动脉瘤潜在的破裂风险与治疗可能导致的风险。目前动脉瘤的治疗选择包括保守治疗结合影像学随访、手术夹闭治疗和血管内介入治疗。尽管有文献认为阿司匹林能够保护动脉瘤, 但没有直接证据能够证明药物能够预防动脉瘤破裂^[8]。对于 PHASES 危险评分提示低破裂风险患者, 影像学随访是合理的。而对于有较高风险破裂的动脉瘤患者来说, 选择开颅夹闭还是血管内介入治疗需要仔细分析利弊再决定。2015 年美国心脏/中风协会关于颅内动脉瘤的诊疗指南中关于手术夹闭有很全面的建议, 选择手术夹闭需要从多方面综合考虑, 如患者的年龄、动脉瘤的部位和大小, 以及医疗机构进行手术夹闭的数量 (每年 >50 例夹闭术) 等^[9]。手术夹闭可能在动脉瘤是否复发上略占优势外, 但在围术期并发症、认知功能等方面处于劣势。2018 年在美国医师中进行关于颅内动脉瘤治疗推荐的调查研究发现, 71% 的医师将血管内介入治疗作为颅内未破裂动脉瘤作为首选治疗选择^[9]。当前颅内动脉瘤血管内介入治疗在多数情况下

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.19.2019-1953

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院神经外科

通信作者: 蒋定尧, E-mail: 2183028@zju.edu.cn

已经优于手术夹闭,随着介入材料和技术的不断进步血管内介入治疗将具有更大的优势。

2 血管内介入治疗方法

2.1 单纯栓塞 血管内介入治疗颅内动脉瘤的流行始于 1991 年可解脱弹簧圈的发明,弹簧圈的可解脱特性大大降低了血管内介入治疗导致围术期并发症发生率。但单纯栓塞也有明显缺陷,其中治疗后动脉瘤残余或者复发的比例过高是最突出的问题。有荟萃分析报道单纯栓塞的动脉瘤复发率高达 20%,改良雷氏分级达到 3 级的单纯栓塞动脉瘤复发率也高达 11.4%^[10]。为了降低动脉瘤栓塞后复发率,新一代带涂层弹簧圈应运而生,比如史赛克公司的 Matrix 弹簧圈和微创公司的 Hydrocoil 弹簧圈,与裸弹簧圈相比,它们均增加了动脉瘤的栓塞率。早期的 Hydrocoil 弹簧圈在降低动脉瘤复发率上没有差别^[11],新一代的 Hydrocoil 弹簧圈在降低动脉瘤复发率上已经优于裸弹簧圈^[12]。

但是带涂层的弹簧圈仍然无法解决宽颈动脉瘤的血管内介入治疗困难问题,弹簧圈突入载瘤动脉或者逃逸导致血栓栓塞事件时有发生。为此不同的解决方法被提出,其中一种就是通过新的介入栓塞技术,比如双微导管技术^[13],通过 2 根微导管同时输送 2 个弹簧圈使其相互支撑稳定在动脉瘤内,从而栓塞宽颈动脉瘤,该技术现在已经成为常规技术在临床中经常被使用^[14]。另外的解决方案就是研制新的血管内栓塞材料,包括 WEB 和 Medina 装置。WEB 装置是一个镍钛合金编织的具有自膨胀、可回收、电温可解脱装置,其释放后形成“灯笼”样能够扰乱动脉瘤内的血流,从 2010 年开始使用至今围术期安全性非常高,据文献报道围术期病死率为 0 而致残率在 0.7%~2.7%^[15],但中期随访结果提示动脉瘤颈残余率相对较高^[16-17]。而 Medina 装置是一个特殊的三维圈,其释放后能够形成多个花瓣样的结构重叠在一起充盈于动脉瘤内起到混乱血流和血栓形成,短期随访的结果显示动脉瘤栓塞率达到 83%,具有非常好的临床应用前景^[18],但 Medina 装置的远期效果还需要更多临床研究和时间去验证。

2.2 球囊辅助栓塞 球囊辅助栓塞具有几个主要特点:(1)对弹簧圈具有良好的支撑,避免其突入载瘤动脉;(2)对微导管具有稳定和支撑作用,使输送弹簧圈更稳定;(3)能够临时阻断载瘤动脉血流,术中动脉瘤破裂时能够起到良好的止血作用;(4)栓塞完成后载瘤动脉内并无异物残余,因此没有增加血栓形成的风险。但是在体颈比过小的宽颈动脉瘤要仔细评估球囊撤除

时动脉瘤囊内的弹簧圈是否足够稳定,一旦弹簧圈逃逸或突入至载瘤动脉将引起血栓栓塞事件。目前新的双腔球囊导管比如微创公司的 Scepter 球囊导管其内腔能够通过自膨胀支架,当弹簧圈不稳定时无需更换支架导管就能够快速释放自膨胀支架来保护载瘤动脉作为撤除球囊后的补救措施^[19]。由于围术期无需使用双抗而且球囊可以临时阻断载瘤动脉血流,球囊辅助栓塞技术治疗破裂颅内动脉瘤时安全性优于单纯栓塞或者支架辅助栓塞,使用新的双腔球囊导管治疗将是必然趋势。

2.3 支架辅助栓塞 支架辅助栓塞是在动脉瘤颈附近的载瘤动脉释放支架将弹簧圈稳定在动脉瘤内的介入栓塞技术。早期的颅内支架不具有自膨胀性比如美敦力公司的 Cerebrence 支架和波斯公司的 Liberte 支架等需要球囊使其扩张的,因此支架释放过程比较复杂,围术期并发症发生率高^[20]。目前使用的新一代颅内支架具有自膨胀功能,而且有网孔较高、支架的柔顺性高、高可视性使得支架释放更加简单,围术期并发症率和病死率也有明显降低。

史赛克公司的 Neuroform 支架是最早一批投入临床使用的自膨胀支架^[21],其开环设计使得支架在遇到血管弯曲时也能够很好的打开贴壁,因此其围术期血栓栓塞事件最低。柯德曼公司的 Enterprise 支架和柯惠医疗的 Solitaire AB 支架具有可反复回收、良好的柔顺性、适用于多种直径的载瘤动脉、较低的围术期并发症发生率,是目前使用比较广泛的支架。微创公司的 LVIS 系列支架以及 Balt 公司的 Leo 系列支架都是编织支架,相较于之前几种激光雕刻支架具有更密的网孔而且具有一定的可操作性。释放这类支架时通过对微导管张力的控制能够改变支架打开的状态比如瘤颈部位可以达到更高的金属覆盖率或者支架部分突入动脉瘤颈的效果,能够提高宽颈动脉瘤的栓塞率并降低其复发率。

支架辅助栓塞技术大大提高了颅内动脉瘤治疗的适应证,大多数动脉瘤都能够通过支架辅助栓塞治疗。支架辅助栓塞提高了动脉瘤的栓塞率的同时也降低了复发率,因此支架辅助栓塞应用越来越普遍。但是支架辅助栓塞动脉瘤患者的围术期血栓栓塞事件要高于单纯栓塞和球囊辅助栓塞患者^[22],而且需要较长时间服用二联抗血小板药物,甚至终身抗血小板治疗。

抗血小板治疗是支架辅助栓塞动脉瘤的重要组成部分,术前及术后充分的抗血小板治疗能够明显减低围术期及术后血栓栓塞事件。目前首选的抗血小板治疗药物是阿司匹林和氯吡格雷。氯吡格雷对部分人群无反应是导致抗血小板治疗无效的主要原因,因此术

前应该对血小板功能进行评估。比如使用 P2Y₁₂ 试剂盒当血小板功能抑制率需要达到 30% 以上, 否则需要将氯吡格雷更换成替格瑞洛才能使血小板功能抑制率达标^[23]。尽管术前血小板抑制率达标但术中还是有可能出现支架内血栓形成, 对于这种情况目前可考虑使用静脉或者动脉推注替洛非班快速溶解形成的血栓^[24]。此外支架内血栓形成往往是支架在载瘤动脉内贴壁不佳, 此时需要仔细评估支架释放的状态, 必要时需要使用球囊成形术使支架充分释放和贴壁。

由于围术期需要服用抗血小板药物, 支架辅助栓塞治疗颅内破裂宽颈动脉瘤时具有较高风险, 特别是如果伴有颅内血肿时不建议使用支架辅助栓塞。近几年随着支架辅助栓塞技术的成熟, 颅内破裂宽颈动脉瘤伴有颅内血肿时选择支架辅助栓塞治疗的情况越来越普遍, 同时也取得了良好的治疗效果^[25-26]。支架辅助栓塞动脉瘤增加了手术难度和出血风险, 必须对患者进行仔细筛选和充分知情同意。例如前、后交通的宽颈动脉瘤适合支架辅助栓塞治疗。此时围术期抗血小板策略也非常重要, 当准备使用支架辅助栓塞时应立即给予患者阿司匹林 300mg 和波立维 300mg 鼻饲, 如果术中出现支架内血栓可静脉给予替洛非班 0.15 μg/(kg·min), 术后予阿司匹林 100mg 和波立维 75mg。此外对于栓塞致密程度也有较高要求, 达到 Raymond 2 级以上栓塞术后动脉瘤再次破裂的风险相对较低。总之, 目前使用支架辅助栓塞颅内破裂宽颈动脉瘤仍有很大争议, 尚缺少强有力的临床研究证明其安全性和有效性。

对于破裂宽颈动脉瘤, 近些年很多临床医生采取分期治疗的策略, 即急性期使用单纯弹簧圈或者球囊辅助栓塞动脉瘤破裂的部分达到降低动脉瘤再次破裂的风险, 二期再使用支架辅助栓塞残余的宽颈动脉瘤。此策略降低了急性期服用双抗导致动脉瘤再次出血的风险。

多数情况下单支架就能够完成动脉瘤的治疗, 但动脉瘤常发生在动脉分叉部, 会有 2 个甚至更多的载瘤动脉需要保护, 此时多支架辅助栓塞技术就应运而生。“Y”型支架释放技术比较常见, 2 个支架的近端部分并列于分叉部载瘤动脉主干, 而支架的远端部分分别位于不同的分支血管内, 有文献报道了较高的动脉瘤栓塞率和较低的并发症率^[27-28]。还有其他的多支架使用技术如“X”型、“T”型双支架辅助栓塞技术, 以及多支架重叠覆盖技术等用来治疗复杂动脉瘤。近几年新一代支架也逐步开发出来治疗分叉部复杂动脉瘤, 比如美敦力公司的 Barrel 血管重建装置, 该支架释放后会在中央部分形成桶样扩张突入动脉瘤颈内增加对弹

簧圈的支撑性和瘤颈的金属覆盖率^[29]。另外还有 2 个新的支架 pCONus 和 PulseRider, 它们释放时都能在动脉瘤颈处形成支架, 稳定弹簧圈不进入分支血管, 短期随访结果具有非常好的前景^[30-31]。覆膜支架 Willis 也在特殊类型的动脉瘤治疗中取得良好的效果^[32]。

2.4 血流导向装置 血流导向装置其实是一种新型密网支架, 其特点是具有很高的金属覆盖率(约 30%)和较小的网孔, 能够改变载瘤动脉内的血流作用同时促进瘤颈处血管内膜的修复。编织血流导向装置的金屬丝直径非常小, 其覆盖载瘤动脉上穿支血管的可能性较小, 能够保证大多数穿支血管的血流不受影响^[33]。目前已经有 10 多种不同规格的血流导向装置上市使用, 包括 Pipeline 和第二代 Pipeline Flex、Silk 和第二代 Silk+、FRED 和第二代 FRED Jr、Surpass、p64、Tubridge 和 Derivo。2011 年美国 FDA 批准了 Pipeline 和 Pipeline Flex 在临床上使用, 其适应证为颈内动脉岩骨段至垂体上段的大型宽颈前循环动脉瘤。现在 Pipeline 除了主要用于大型动脉瘤、宽颈动脉瘤、梭行动脉瘤、夹层动脉瘤外, 它也被用于治疗其他囊状动脉瘤, 甚至被用于治疗血泡样动脉瘤、前循环远端分支动脉瘤和微小动脉瘤^[23-33]。在诸多血流导向装置中 Tubridge 是中国自主研发的唯一一款血流导向装置, 目前已经通过 CFDA 认证并在中国上市使用。Tubridge 的不同规格产品使用不同数目镍钛合金丝编织而成, 金属覆盖率在 30%~35%, 具有自膨胀而且可回收, 其使用的有效性和安全性与同类产品相仿。而 FRED 与其他血流导向装置不同, 它具有双层编织支架(外层大孔径、内层小孔径)。另外 p64 血流导向装置在完全释放后再回收从而保证释放位置良好。

尽管血流导向装置能够提高动脉瘤的栓塞率并降低其复发率, 但它会明显增加围术期血栓栓塞事件的风险。其中氯吡格雷无反应是增加围手术期血栓栓塞风险的重要因素, 因此术前和围术期严格的抗血小板治疗能够降低该风险。术前需评估血小板功能抑制情况, 如果血小板功能抑制不达标则改用其他药物比如替格瑞洛替代氯吡格雷或者术前 24h 内给予单次 600mg 氯吡格雷口服, 能够降低围术期血栓事件^[33]。

3 小结

颅内动脉瘤的治疗是复杂多样的, 要仔细分析患者的病史、动脉瘤的解剖特征等信息后再采取合适的治疗方式, 包括保守治疗、手术夹闭和血管内介入治疗。目前血管内介入治疗是处理颅内动脉瘤的一线治

疗方法,而且随着新栓塞材料和技术的出现,颅内动脉瘤血管内介入治疗会变得更加安全和有效。

4 参考文献

- [1] Thompson BG, Brown RD, Amin-hanjani 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*, 2015, 46(8): 2368–2400. DOI:10.1161/STR.0000000000000070.
- [2] Ingal T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study[J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1054–1061. DOI:10.1161/01.str.31.5.1054.
- [3] Li MH, Chen SW, Li YD, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(8): 514–521. DOI:10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00004.
- [4] Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and metaanalysis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 626–636. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70109-0.
- [5] Investigators UJ, Morita A, Kirno T, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2474–2482. DOI:10.1056/NEJMoa1113260.
- [6] Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment[J]. *Lancet*, 2003, 362(9378): 103–110. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867109>.
- [7] Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 59–66. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70263-1.
- [8] Hansan DM, Mahaney KB, Brown D, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3156–3162. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.619411.
- [9] Fargen KM, Soriano-Baron HE, Rushing JT, et al. A survey of intracranial aneurysm treatment practices among United States physicians[J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(1): 44–49. DOI:10.1136/neurintsurg-2016-012808.
- [10] Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Regent C, et al. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment—A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis[J]. *Radiology*, 2015, 277(1): 173–180. DOI:10.1148/radiol.2015142496.
- [11] Broeders JA, Ahmed Ali U, Molyneux AJ, et al. Bioactive versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(9): 898–908. DOI:10.1136/neurintsurg-2015-011881.
- [12] Taschner CA, Chapot R, Costalat V, et al. Second-Generation Hydrogel Coils for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Randomized Controlled Trial [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 667–674. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.018707.
- [13] Baxter BW, Rosso D, Lownie SP. Double microcatheter technique for detachable coil treatment of large, wide-necked intracranial aneurysms[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19(6): 1176–1178. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9672035>.
- [14] Zhang Y, Gao G, Chao Y, et al. Endovascular treatment of irregular and complicated intracranial aneurysms with coils using double microcatheter technique[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1): 75–78. DOI:10.3892/etm.2016.3960.
- [15] Pierot L, Costalat V, Moret J, et al. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB: results of the WEBCAST study[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(5): 1250–1256. DOI:10.3171/2015.2.JNS.142634.
- [16] Pierot L, Gubucz J, Buhk JH, et al. Safety and Efficacy of Aneurysm Treatment with the WEB: Results of the WEBCAST 2 Study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(6): 1151–1155. DOI:10.3174/ajnr.A5178.
- [17] Pierot L, Moret J, Barreau X, et al. Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(6): 553–559. DOI:10.1136/neurintsurg-2017-013448.
- [18] Haffaf I, Clarencon F, Shotar E, et al. Medina embolization device for the treatment of intracranial aneurysms: 18 months' angiographic results [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018. DOI:10.1136/neurintsurg-2018-014110.
- [19] Pierot L, Spelle L, Leclerc X, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils[J]. *Radiology*, 2009, 251(3): 846–855. DOI:10.1148/radiol.2513081056.
- [20] Pletin M, Blanc R, Spelle L, et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms[J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 110–115. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.558114.
- [21] Henkes H, Bose A, Felber S, et al. Endovascular coil occlusion of intracranial aneurysms assisted by a novel self-expandable nitinol microstent (neuroform)[J]. *Interv Neuroradiol*, 2002, 8(2): 107–119. DOI:10.1177/159101990200800202.
- [22] Bond KM, Brinjikji W, Murad MH, et al. Diffusion-Weighted Imaging-Detected Ischemic Lesions following Endovascular Treatment of Cerebral Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(2): 304–309. DOI:10.3174/ajnr.A4989.
- [23] Atallah E, Saad H, Mouchtouris N, et al. Pipeline for Distal Cerebral Circulation Aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(3): E477–E84. DOI:10.1093/neuros/nyz038.
- [24] Kim S, Choi JH, Kang M, et al. Safety and Efficacy of Intra-

(下转第 2040 页)

- and their over-expression causes decreased stellate cell activation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(1): G101-106. DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2009.
- [9] Thum T, Gross C, Fiedler J, et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial Disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts[J]. *Nature*, 2008,456(7224):980-984. DOI: 10.1038/nature07511.
- [10] Duisters RF, Tijssen AJ, Schroen B, et al. miR-133 and miR-30 regulate connective tissue growth factor:implications for a role of microRNAs in myocardial matrix remodeling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 170-178. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182535.
- [11] Xie T, Liang J, Geng Y, et al. MicroRNA-29c Prevents Pulmonary Fibrosis by Regulating Epithelial Cell Renewal and Apoptosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(6):721-732. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0133OC.
- [12] Cao Y, Liu Y, Ping F, et al. miR-200b/c attenuates lipopolysaccharide-induced early pulmonary fibrosis by targeting ZEB1/2 via p38 MAPK and TGF- β /smad3 signaling pathways[J]. *Lab Invest*, 2018,98(3):339-359. DOI: 10.1038/labinvest.2017.123.
- [13] Mann J, Chu DC, Maxwell A, et al. MeCP2 controls an epigenetic pathway that promotes myofibroblast transdifferentiation and fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 705-714. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.002.
- [14] Alvarez-Saavedra M, Antoun G, Yanagiya A, et al. miRNA-132 orchestrates chromatin remodeling and translational control of the circadian clock[J]. *Human Molecular Genetics*, 2011, 20(4): 731-751. DOI: 10.1093/hmg/ddq519.
- [15] Asaduzzaman M, Constantinou S, Min H, et al. Tumour suppressor EP300, a modulator of paclitaxel resistance and stemness, is downregulated in metaplastic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(2):605-606. DOI:10.1007/s10549-017-4633-6.
- [16] Fan JM, Huang XR, Ng YY, et al. Interleukin-1 induces tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation through a transforming growth factor-beta1-dependent mechanism in vitro[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(4):820-831. DOI: 10.1016/S0272-6386(01)80132-3.
- [17] Sharma R, Sud N, Chattopadhyay TK, et al. TC21/R-Ras2 up-regulation in esophageal tumorigenesis:potential diagnostic implications[J]. *Oncology*, 2005, 69(1):10-18. DOI: 10.1159/000087283.
- [18] Li X, Pan Q, Wan X, et al. Methylation-associated Has-miR-9 deregulation in paclitaxel-resistant epithelial ovarian carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:509. DOI: 10.1186/s12885-015-1509-1.
- [19] Chen B, Tang J, Guo YS, et al. Calpains are required for invasive and metastatic potentials of human HCC cells[J]. *Cell Biol Int*, 2013,37(7):643-652. DOI: 10.1002/cbin.10062.

(收稿日期:2018-11-06)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 2036 页)

- venous Tirofiban as Antiplatelet Premedication for Stent-Assisted Coiling in Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(3): 508-514. DOI:10.3174/ajnr.A4551.
- [25] Ho MJ, Gorick SL, Mummel P, et al. Stent-assisted treatment of ruptured intracranial aneurysms in the acute phase: A single center experience[J]. *eNeurological Sci*, 2018, 10:31-36. DOI: 10.1016/j.ensci.2018.01.001.
- [26] Zuo Q, Yang P, Lv N, et al. Safety of coiling with stent placement for the treatment of ruptured wide-necked intracranial aneurysms: a contemporary cohort study in a high-volume center after improvement of skills and strategy[J]. *J Neurosurg*, 2018. DOI:10.3171/2018.3.JNS172199.
- [27] Yavuz K, Geyik S, Cekirge S, et al. Double stent-assisted coil embolization treatment for bifurcation aneurysms: immediate treatment results and long-term angiographic outcome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(9): 1778-1784. DOI:10.3174/ajnr.A3464.
- [28] Bartolini B, Blanc R, Pisticchi S, et al. "Y" and "X" stent-assisted coiling of complex and wide-neck intracranial bifurcation aneurysms[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(11): 2153-2158. DOI:10.3174/ajnr.A4060.
- [29] Muhi-Benninghaus R, Simgen A, Reith W, et al. The Barrel stent: new treatment option for stent-assisted coiling of wide-necked bifurcation aneurysms-results of a single-center study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(12): 1219-1222. DOI:10.1136/neurintsurg-2016-012718.
- [30] Aguilar-Perez M, Kurre W, Fischer S, et al. Coil occlusion of wide-neck bifurcation aneurysms assisted by a novel intra- to extra-aneurysmatic neck-bridging device (pCONus): initial experience[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(5): 965-971. DOI: 10.3174/ajnr.A3807.
- [31] Aguilar-Salinas P, Brasiliense LBC, Walter RCM, et al. Current Status of the PulseRider in the Treatment of Bifurcation Aneurysms: A Systematic Review[J]. *World Neurosurg*, 2018, 115: 288-294. DOI:10.1016/j.wneu.2018.04.102.
- [32] Tang C, Qi S. Efficacy and Safety of Willis Covered Stent for Treatment of Internal Carotid Artery Aneurysms[J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(3): e263-e265. DOI:10.1097/SCS.00000000000003565.
- [33] Dmytriw AA, Phan K, Salem MM, et al. The Pipeline Embolization Device: Changes in Practice and Reduction of Complications in the Treatment of Anterior Circulation Aneurysms in a Multicenter Cohort[J]. *Neurosurgery*, 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz059.

(收稿日期:2019-06-27)

(本文编辑:严玮雯)