DOI:10.16016/j.1000-5404.202011256

颅内动脉瘤夹闭术后迟发性脑梗死危险因素分析

苏 俊[1,2],黄 豪[1],辛元君[1],吴欣桐[1],杨小林[1],何朝晖[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科[1];408400 重庆,重庆市南川区人民医院神经外科[2]

[摘要] **目的** 分析颅内动脉瘤(intracranial aneurysm,IA)夹闭术后发生迟发性脑梗死(delayed cerebral infarction,DCI)的危险因素及临床意义。**方法** 回顾性分析2015年1月至2019年12月重庆医科大学附属第一医院神经外科收治的颅内动脉瘤患者的临床资料,纳入动脉瘤夹闭术患者共480例。其中发生DCI的患者设为观察组,共42例;未发生DCI的患者设为对照组,共438例;以单因素和多因素Logistic回归分析筛选发生DCI的危险因素。**结果** 单因素分析显示女性($P=0.029$)、小动脉瘤($P=0.001$)、术中动脉瘤破裂($P=0.007$)及脑血管痉挛($P<0.001$)是术后发生DCI的危险因素,而吸烟史($P=0.020$)为其保护性因素。多因素Logistic回归分析显示小动脉瘤($P=0.002$,$OR=2.951$,95%CI:1.478~5.893)、术中动脉瘤破裂($P=0.004$,$OR=7.829$,95%CI:1.924~31.854)及脑血管痉挛($P<0.001$,$OR=5.919$,95%CI:2.887~12.134)为术后DCI的独立危险因素。**结论** 妥善处理小动脉瘤,积极预防术中动脉瘤破裂和治疗脑血管痉挛,可有效防止DCI发生,从而降低致残率,改善患者预后。

[关键词] 颅内动脉瘤;夹闭术;迟发性脑梗死;危险因素

[中图法分类号] R732.21; R739.41; R743.33 [文献标志码] A

Risk factors for delayed cerebral infarction after intracranial aneurysm clipping

SU Jun[1,2], HUANG Hao[1], XIN Yuanjun[1], WU Xintong[1], YANG Xiaolin[1], HE Zhaohui[1] [1]Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Neurosurgery, Nanchuan People's Hospital, Chongqing, 408400, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors and clinical significance of delayed cerebral infarction (DCI) after intracranial aneurysm (IA) clipping. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of IA patients admitted to the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2015 to December 2019. A total of 480 patients undergoing aneurysm clipping were included. The patients with DCI were set as the observation group ($n=42$), and those without as the control group ($n=438$). The risk factors for DCI were screened by univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that female ($P=0.029$), small aneurysms ($P=0.001$), intraoperative aneurysm rupture (IAR) ($P=0.007$) and cerebral vasospasm ($P<0.001$) were risk factors for DCI after IA clipping, while smoking history ($P=0.020$) was a protective factor. Multivariate logistic regression analysis indicated that small aneurysms ($P=0.002$, $OR=2.951$, 95%CI:1.478~5.893), IAR ($P=0.004$, $OR=7.829$, 95%CI:1.924~31.854) and cerebral vasospasm ($P<0.001$, $OR=5.919$, 95%CI:2.887~12.134) were postoperative independent risk factors for DCI. **Conclusion** Proper treatment of small aneurysms, proactive prevention of IAR and treatment of cerebral vasospasm can prevent the occurrence of DCI

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81870927);重庆市自然科学基金面上项目(CSTC2019jcyj-msxmX0239)

[通信作者] 何朝晖,E-mail:geno_he@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

effectively, and thereby reduce the disability rate and improve the prognosis of patients.

[**Key words**] intracranial aneurysm; clipping; delayed cerebral infarction; risk factors

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81870927) and the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2019jcyj-msxmX0239). Corresponding author: HE Zhaohui, E-mail: geno_he@163.com

动脉瘤夹闭术是颅内动脉瘤(intracranial aneurysm,IA)传统的手术方式,其有效性及安全性已经得到了广泛的认可。动脉瘤夹闭术后缺血并发症是颅内动脉瘤致死、致残的主要原因[1]。术后早期脑梗死更多地发生在破裂的动脉瘤附近,多与动脉瘤破裂出血导致的脑损伤及动脉瘤夹闭过程中手术操作有关。而迟发性脑梗死(delayed cerebral infarction,DCI)一般是指手术3 d后新发生的脑梗死,和早期脑梗死有本质区别,目前认为和脑血管痉挛关系密切[2]。此外,还可能与微血栓形成、皮质扩散性去极化及神经炎症等因素有关[3]。本文回顾性分析重庆医科大学附属第一医院神经外科近年实施颅内动脉瘤夹闭术患者的临床资料,筛选术后发生DCI的危险因素。并结合文献对危险因素进行探讨,为减少术后DCI发生,改善患者预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月至2019年12月于重庆医科大学附属第一医院神经外科行颅内动脉瘤夹闭术的患者作为研究对象。纳入标准:(1)经DSA或CTA确诊为颅内动脉瘤;(2)实施颅内动脉瘤夹闭术;(3)手术3 d后经CT或MRI确诊新发脑梗死。排除标准:(1)临床资料不全;(2)术后3 d内出现新发神经功能障碍(或原有基础上加重)未复查头颅CT;(3)合并严重脏器疾病、恶性肿瘤或血液系统疾病。共纳入480例患者,男性152例,女性328例,年龄28~74(53.54±9.66)岁,其中发生DCI的患者设为观察组,共42例,未发生DCI的患者设为对照组,共438例。本研究已通过重庆市医科大学附属第一医院伦理委员会批准[2020年科研伦理(2020-683)],批准时间:2020年11月25日。

1.2 方法

收集两组患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史、Hunt-Hess分级、WFNS(世界神经外科医师联盟)分级、改良Fisher(modified Fisher grades)分级、入院时D-二聚体和纤维蛋白原水平、动脉瘤位置、大小、数量和形态、手术时机、手术持续时间、术中动脉瘤是否破裂、载瘤动脉阻断情况、是否存在脑血管痉挛等临床资料。本研究中动脉瘤最大直径小于5 mm为小动脉瘤;改良fisher分级为:0级,未见出血或仅脑室内出血或脑实质内出血;Ⅰ级,仅见基底池出血;Ⅱ级,仅见周边脑池或侧裂池出血;Ⅲ级,广泛蛛网膜下腔出血伴脑实质内血肿;Ⅳ级,基底池和周边脑池、侧裂池较厚积血。于动脉瘤夹闭术后48~72 h或症状加重时复查头颅CTA,脑血管直径较术前缩小,认定为脑血管痉挛。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据的统计学分析。计数资料采用构成比表示,计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示。计量资料间比较用t检验,计数资料间比较用χ^2检验,期望值小于1者,运用Fisher精确检验。将单因素分析中$P<0.1$的参数纳入多因素Logistic回归分析模型,检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者基本信息

共纳入480例患者,其中观察组42例,男性7例,女性35例,男女比例1∶5,年龄28~74(53.67±9.65)岁,动脉瘤最大径为(5.12±2.07)mm,术中临时阻断率11.9%,临时阻断时间(3.80±0.84)s;术中动脉瘤破裂率9.5%,脑血管痉挛率66.7%;对照组438例,其中男性145例,女性293例,男女比例1∶2,年龄30~72(53.53±9.69)岁,动脉瘤最大径为(5.99±2.95)mm,术中临时阻断率9.8%,临时阻断时间(3.95±1.17)s;术中动脉瘤破裂率1.4%,脑血管痉挛率27.4%。患者基线资料及动脉瘤信息见表1。

2.2 相关因素分析

单因素分析显示女性($P=0.029$)、小动脉瘤($P=0.001$)、术中动脉瘤破裂($P=0.007$)和脑血管痉挛($P<0.001$)是术后发生DCI的危险因素,而吸烟史($P=0.020$)是其保护性因素。将上述因素纳入多因素Logistic回归分析模型显示小动脉瘤($P=0.002$)、术中动脉瘤破裂($P=0.004$)及脑血管痉挛($P<0.001$)是术后DCI的独立危险因素。单因素及多因素Logistic回归分析结果分别见表1、2。

表 1 颅内动脉瘤夹闭术 DCI 的患者临床资料及单因素分析[$\bar{x}\pm s$, 例(%)]

临床资料	观察组(n=42)	对照组(n=438)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	53.67±9.65	53.53±9.69	0.088	0.930
女性	35(83.3)	293(66.9)	4.786	0.029
高血压	17(40.5)	179(40.9)	0.002	0.961
糖尿病	0(0)	15(3.42)	0.569	0.451
吸烟史	6(14.3)	138(31.5)	5.412	0.020
饮酒史	7(16.7)	73(16.7)	0	1
小动脉瘤	24(57.1)	138(31.5)	11.265	0.001
形态规则	37(88.1)	68(83.8)	0.533	0.465
D-二聚体/mg·L^{-1}	1.112±1.061	1.425±3.379	−0.596	0.551
纤维蛋白原/g·L^{-1}	3.334±0.827	3.134±0.844	1.469	0.142
动脉瘤位置			1.533	0.532
前交通	13(31.0)	164(37.4)		
大脑中	9(21.4)	73(16.7)		
床突上	15(35.7)	150(34.2)		
床突旁	2(4.8)	20(4.6)		
多发	3(7.1)	31(7.1)		
WFNS 分级-高级	12(28.6)	81(18.5)	2.492	0.114
改良 Fisher 评分			3.287	0.193
0级	7(16.7)	60(13.7)		
Ⅰ~Ⅱ级	4(9.5)	93(21.1)		
Ⅲ~Ⅳ级	31(73.8)	285(65.1)		
术前破裂	37(88.1)	385(87.9)	0.001	0.970
临时阻断	5(11.9)	43(9.8)	0.186	0.667
手术时间/min	208.79±66.54	213.21±74.34	−0.372	0.710
术中动脉瘤破裂	4(9.5)	6(1.4)	−	0.007
临时阻断时间/min	3.80±0.84	3.95±1.17	−0.283	0.779
脑血管痉挛	29(69.0)	121(27.6)	30.607	<0.001

表 2 颅内动脉瘤夹闭术 DCI 的多因素 Logistic 回归分析

因素	比值比	95%置信区间	P 值
性别(女 *vs* 男)	2.482	0.586~10.502	0.217
小动脉瘤	2.951	1.478~5.893	0.002
吸烟史	1.247	0.265~5.853	0.780
术中动脉瘤破裂	7.829	1.924~31.854	0.004
脑血管痉挛	5.919	2.887~12.134	<0.001

3 讨论

虽经积极治疗,仍有近 30%的颅内动脉瘤病例会有严重后遗症,病死率约为 12.1%[4]。DCI 是动脉瘤夹闭术后最严重的并发症,主要表现为术后新出现的偏瘫、失语、意识障碍加深等神经功能障碍,CT 扫描上发现有新出现的低密度灶;经治疗后神经功能障碍可能不能完全恢复,影像学上一直存在病灶[5]。动脉瘤夹闭术后 DCI 的发生机制及相关危险因素目前尚未完全阐明,值得深入探讨。

本研究观察组中有 29 例患者(占 69%)术后经 CTA 或 DSA 证实存在脑血管痉挛,而对照组仅为 27.6%,单因素分析提示脑血管痉挛与术后 DCI 存在显著关联性(P<0.001),进一步多因素分析显示脑血管痉挛是 DCI 的独立危险因素(P<0.001)。有研究表明,IA 术后脑血管痉挛引发 DCI 的概率约为 11%,脑血管痉挛与脑梗死密切相关,且血管痉挛的程度与脑梗死的发生呈正相关[6],与本研究结果类似。YANG 等[7]研究认为:蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛所致的 DCI,可能与血红蛋白的毒性作用及其他血液成分引起的钙通道失活有关,从发生机制上间接印证了脑血管痉挛是 DCI 的独立危险因素。然而,尽管本研究中所有病例术后均常规给予尼莫地平治疗,在发生脑血管痉挛时加用法舒地尔,仍有部分病例出现迟发性脑梗死。此外,本项研究中观察组仍有 13 例患者(占 31%)发生 DCI 时的 CTA 或 DSA 未见明显脑血管痉挛。类似的研究结果表明:患者脑梗死区域可能与脑血管痉挛范围不一致[8],且部分蛛网膜下腔出血患者在无影像学表现的脑血管痉挛的情况下发生脑梗死,这些都提示动脉瘤夹闭术后发生 DCI 还可能受其他因素影响。多个抗血管痉挛药物临床试验的失败,也提示有脑血管痉挛以外的其他因素导致术后 DCI 发生[9]。上述研究结果表明动脉瘤夹闭术后 DCI 的发生机制值得进一步深入探讨。

动脉瘤术中破裂(intraoperative aneurysm rupture, IAR)是颅内动脉瘤夹闭术中最危急的并发症[10]。动脉瘤术中破裂出血会快速淹没手术区域视野,极大地增加手术难度,导致载瘤动脉阻断时间延长,瘤周血管骚扰加重,甚至过度夹闭和误夹闭;还可引起蛛网膜下腔积血增多,术后血细胞崩解,释放更多致痉物质[11],以上两个因素均可显著增加术后脑血管痉挛和术后 DCI 的发生。DARKWAH OPPONG 等[12]报道 IAR 的发生率约为 20%,证实了 IAR 可能导致术后脑梗死及动脉瘤残留,影响患者预后。本研究中 IAR 的总发生率为 2.1%,观察组和对照组 IAR 发生率分别为 9.5%(4/42)和 1.4%(6/438),单因素分析结果显示两组 IAR 与术后 DCI 发生差异有统计学意义(P=0.007),进一步多因素分析显示 IAR 是 DCI 的独立危险因素(P=0.004)。有学者认为 IAR 发生与术者的临床经

验密切相关,由经验不足的医师主刀,发生 IAR 的风险是经验丰富者的 1.9 倍,且 IAR 后患者预后不良的风险是 3.21 倍。由经验丰富的医师手术的 IAR 病例预后较无经验的医师好[13-14]。本研究中所有病例由同一经验丰富的教授实施手术,IAR 的总发生率较低,得益于术者精湛的显微神经外科技术及丰富的手术经验,极大地增加动脉瘤夹闭术的精确性与可控性,从而减少术后迟发性缺血并发症的发生。

既往研究认为,动脉瘤体积越大,形状更复杂,瘤颈硬化更明显,且可能伴有血栓形成,术中反复调整瘤夹易造成血管损伤,因此大动脉瘤和巨大动脉瘤术后更容易发生缺血事件[15]。PARK 等[16]研究也发现大脑中动脉主干上的大或巨大动脉瘤在夹闭术后易发生脑梗死。本研究结果显示:小动脉瘤更易导致夹闭术后迟发性脑梗死的发生,小动脉瘤($P=0.002$)是术后 DCI 的独立危险因素。既往研究表明:由于瘤体较小,为完整夹闭瘤颈,可能会牺牲部分载瘤血管管壁,造成过度夹闭导致载瘤动脉管腔狭窄;过度夹闭导致的血管内皮损伤还可引起血管痉挛甚至血栓形成,造成 DCI[17]。另外,由于小动脉瘤夹闭较困难,镜下操作时间相应延长,脑血管长时间承受吸引器的负压吸引和显微镜光源的热力照射,可能影响内皮细胞的完整性和生理功能,降低其对血管舒张介质的反应能力,导致血管痉挛和 DCI[17]。

有研究显示临时阻断载瘤动脉可能是动脉瘤夹闭术后血管痉挛加重的另一个因素[18]。近年的研究证实:临时阻断的使用减少了 IAR 的发生,缩短整个手术时间,患者预后明显改善。总临时阻断时间在 20 min 内的重复阻断载瘤动脉并不影响结果,但多次重复和大于 20 min 的总临时阻断时间对预后有显著影响[19]。本研究中观察组实施术中临时阻断 5 例(11.9%),临时阻断时间为(3.80±0.84)min;对照组 43 例(9.8%),临时阻断时间为(3.95±1.17)min,单因素分析显示两组患者临时阻断率($P=0.667$)及临时阻断时间($P=0.779$)差异均无统计学意义。证实术中临时阻断与术后 DCI 无相关性,术中合理的临时阻断是安全有益的。

既往研究发现吸烟增加动脉瘤性蛛网膜下腔出血后患者迟发神经功能障碍的风险,当前和/或长期吸烟的患者发生迟发性神经系统恶化的可能性几乎是其他患者的两倍[20]。与上述研究结果不同,本研究单因素分析结果显示吸烟史($P=0.020$)是颅内动脉瘤夹闭术后 DCI 的保护性因素。查阅文献发现,由于吸烟促进动脉粥样硬化,抑制血管反应性可降低血管痉挛和 DCI 的发生,吸烟是动脉瘤性蛛网膜下腔出血后良好临床结果的预测因子[21]。虽然吸烟受到性别的影响,且最终本研究多因素分析未能验证其对 DCI 的作用($P=0.339$),但这一分歧仍值得我们关注。

本研究发现小动脉瘤、术中动脉瘤破裂和脑血管痉挛是夹闭术后 DCI 的相关危险因素。提示术中妥善处理小动脉瘤,术中防止动脉瘤破裂,术后积极治疗脑血管痉挛是减少术后 DCI 和改善患者预后的关键。术中合理临时阻断载瘤动脉是安全有益的,如有必要,不应犹豫。而吸烟对夹闭术后 DCI 的影响仍不明确,有待进一步研究。

本研究存在以下局限性:作为单中心回顾性研究,部分数据在搜集过程中可能存在信息偏倚。因头颅 CT 显示急性脑梗死的时间局限性,部分早期无症状性脑梗死患者可能被错误地纳入研究。术后患者大多仅进行 CTA 复查,未进行 DSA 复查,且上述复查不是按照前瞻性设计方案进行,因此可靠性有限。还需要进行多中心,大样本量的前瞻性试验来证实本研究的结论。

参考文献:

[1] MALINOVA V, SCHATLO B, VOIT M, *et al*. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2018, 129(1): 84-90. DOI: 10.3171/2017.3.jns162505.

[2] AYLING O G, IBRAHIM G M, ALOTAIBI N M, *et al*. Dissociation of early and delayed cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2016, 47(12): 2945-2951. DOI:10.1161/strokeaha.116.014794.

[3] DIENEL A, AMMASSAM VEETTIL R, HONG S H, *et al*. Microthrombi correlates with infarction and delayed neurological deficits after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. Stroke, 2020, 51(7): 2249-2254. DOI:10.1161/strokeaha.120.029753.

[4] NIEUWKAMP D J, SETZ L E, ALGRA A, *et al*. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(7): 635-642. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7.

[5] BRAMI J, CHOUSTERMAN B, BOULOUIS G, *et al*. Delayed cerebral infarction is systematically associated with a

cerebral vasospasm of large intracranial arteries [J]. Neurosurgery, 2020, 86(2): E175-E183. DOI:10.1093/neuros/nyz340.

[6] CROWLEY R W, MEDEL R, DUMONT A S, *et al*. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2011, 42(4): 919-923. DOI:10.1161/strokeaha.110.597005.

[7] YANG L, YAN J, ZHANG J A, *et al*. The important role of connexin 43 in subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 433. DOI:10.1186/s12967-019-02190-1.

[8] GERAGHTY J R, TESTAI F D. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(12): 1-12. DOI:10.1007/s11883-017-0690-x.

[9] DAOU B J, KODURI S, THOMPSON B G, *et al*. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(10): 1096-1112. DOI:10.1111/cns.13222.

[10] LIU Q Y, JIANG P J, WU J, *et al*. The morphological and hemodynamic characteristics of the intraoperative ruptured aneurysm[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 233. DOI:10.3389/fnins.2019.00233.

[11] ALDRICH E F, HIGASHIDA R, HMISSI A, *et al*. Thick and diffuse cisternal clot independently predicts vasospasm-related morbidity and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2020: 1-9. DOI:10.3171/2020.3.jns193400.

[12] DARKWAH OPPONG M, PIERS*CI*ANEK D, AHMADIPOUR Y, *et al*. Intraoperative aneurysm rupture during microsurgical clipping: risk Re-evaluation in the post-international subarachnoid aneurysm trial era[J]. World Neurosurg, 2018, 119: e349-e356. DOI:10.1016/j.wneu.2018.07.158.

[13] HSU C E, LIN T K, LEE M H, *et al*. The impact of surgical experience on major intraoperative aneurysm rupture and their consequences on outcome: a multivariate analysis of 538 microsurgical clipping cases[J]. PLoS ONE, 2016, 11(3): e0151805. DOI:10.1371/journal.pone.0151805.

[14] KUMAGAI K, MORI K, TAKEUCHI S, *et al*. Surgical training for the management of intraoperative aneurysm rupture using a three-dimensional artificial model[J]. Asian J Neurosurg, 2019, 14(1): 172-174. DOI:10.4103/ajns.ajns_197_18.

[15] IMAI H, WATANABE K, MIYAGISHIMA T, *et al*. The outcome of a surgical protocol based on ischemia overprotection in large and giant aneurysms of the anterior cerebral circulation[J]. Neurosurg Rev, 2016, 39(3): 505-517. DOI:10.1007/s10143-016-0721-z.

[16] PARK W, CHUNG J, AHN J S, *et al*. Treatment of large and giant middle cerebral artery aneurysms: risk factors for unfavorable outcomes[J]. World Neurosurg, 2017, 102: 301-312. DOI:10.1016/j.wneu.2017.03.028.

[17] TSYBEN A, PALDOR I, LAIDLAW J. Cerebral vasospasm and delayed ischaemic deficit following elective aneurysm clipping[J]. J Clin Neurosci, 2016, 34: 33-38. DOI:10.1016/j.jocn.2016.06.006.

[18] WOERTGEN C, ROTHOERL R D, ALBERT R, *et al*. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery[J]. Neurol Res, 2008, 30(5): 542-546. DOI:10.1179/174313208x291603.

[19] DHANDAPANI S, PAL S S, GUPTA S K, *et al*. Does the impact of elective temporary clipping on intraoperative rupture really influence neurological outcome after surgery for ruptured anterior circulation aneurysms? A prospective multivariate study[J]. Acta Neurochir, 2013, 155(2): 237-246. DOI:10.1007/s00701-012-1571-2.

[20] KRISHNAMURTHY S, KELLEHER J P, LEHMAN E B, *et al*. Effects of tobacco dose and length of exposure on delayed neurological deterioration and overall clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2007, 61(3): 475-481. DOI:10.1227/01.NEU.0000290892.46954.12.

[21] HAMMER A, STEINER A, RANAIE G, *et al*. Impact of comorbidities and smoking on the outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12335. DOI:10.1038/s41598-018-30878-9.

(收稿:2020-11-28;修回:2020-12-18)

(编辑 吴培红)