

颅内动-静脉畸形治疗面临的困境与挑战

冷冰 高超

【关键词】 颅内动静脉畸形； 综述

【Key words】 Intracranial arteriovenous malformations; Review

Predicament and challenge in the treatment of intracranial arteriovenous malformation

LENG Bing, GAO Chao

Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: LENG Bing (Email: lengbing0068@126.com)

This study was supported by National Key Research and Development Plan Project (No. 2016YFC0901003).

颅内动-静脉畸形(AVM)是临床最常见的颅内血管发育异常导致的疾病,由于其病残率和病死率高、自然病程不确定、血管结构复杂,长期以来一直是临床治疗的重点和难点。颅内动-静脉畸形的治疗主要包括保守治疗、手术切除、血管内介入治疗和立体定向放射治疗(SRT),不同治疗方式组合、不同动-静脉畸形分级、不同临床表现、不同高危因素,使我们难以在复杂的临床实践中整理出所谓的“颅内动-静脉畸形治疗规范”,而且面临更多的是颅内动-静脉畸形治疗的困境与挑战。

一、颅内动-静脉畸形的流行病学特征

颅内动-静脉畸形是青少年(≤ 35 岁)非创伤性颅内出血的常见原因,也是导致20岁以下患者神经功能障碍或死亡的主要原因,其发病高峰年龄20~40岁,男女比例无明显差异。据文献报道,约有0.1%的正常人群存在隐性颅内动-静脉畸形^[1]。大规模尸体解剖研究显示,约12%的颅内动-静脉畸形患者生前存在临床症状^[1-3]。随着检查方式的普及和人们健康意识的提高,颅内动-静脉畸形特别是无症状性动-静脉畸形的阳性检出率逐渐升高。

二、颅内动-静脉畸形的临床表现

颅内动-静脉畸形导致的临床症状主要包括颅

内出血、癫痫发作和局灶性神经功能缺损^[2]。颅内出血发生率各文献报道不尽一致,年发病率为2%~4%^[1]。约65%的症状性颅内动-静脉畸形患者可能发生颅内出血^[4]。相关危险因素包括既往颅内出血史、合并颅内动脉瘤、高血压、年龄(< 40 岁)、深静脉引流、静脉引流不畅等,而病灶体积和位置、性别、妊娠等的影响目前尚无定论^[1-2,4]。有15%~35%的症状性颅内动-静脉畸形可表现为癫痫发作,尤以局灶性发作多见,约90%位于幕上^[1]。有学者对100例颅内动-静脉畸形患者进行多变量分析,认为以下血管结构特点提示癫痫发作可能性较高:病灶位于大脑皮质、大脑中动脉(MCA)供血区、单支皮质动脉供血区、无颅内动脉瘤、引流静脉扩张;而畸形团大小与是否存在高流量瘘口并无关联性,对癫痫发作亦无预测价值^[3,5]。有不超过10%的颅内动-静脉畸形患者可以出现非颅内出血或癫痫发作导致的短暂性、永久性或渐进性局灶性神经功能障碍^[2]。有文献报道,约66%的成年颅内动-静脉畸形患者存在学习障碍^[3],提示在其他症状出现前即已有功能性脑组织损伤。进行性神经功能障碍的危险因素有病灶体积和动-静脉分流特点。大型动-静脉畸形由于盗血现象的存在易出现神经功能缺损,而经颅多普勒超声(TCD)已证实进行性神经功能障碍患者很可能存在高流量的动-静脉分流^[1-2]。

三、颅内动-静脉畸形的治疗

1. 适应证 在临床实践中,神经外科医师常有这样的困惑:何种类型的颅内动-静脉畸形(特别是未破裂动-静脉畸形)需积极治疗? 何种治疗方案更

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.12.002

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0901003)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科

通讯作者:冷冰(Email:lengbing0068@126.com)

合理? 这涉及到颅内动-静脉畸形的自然病程、危险因素和不同治疗方案的适应证与优缺点。伴随此类困惑的积累,药物治疗未破裂脑动-静脉畸形优于手术 (ARUBA) 试验应运而生。我们应敬佩 ARUBA 试验研究者的智慧和担当,由于个体差异、动-静脉解剖、血管结构和血流动力学特点的不同及治疗方式的多样化,决定了该项试验设计和分析的复杂性,也决定了其难以得出统一、有说服力的结论。ARUBA 试验在开始后 33 个月提前终止,与药物治疗组相比,手术治疗组患者终点事件(死亡或症状性卒中)发生率均明显升高,分别为 10.1% 和 30.7%^[3]。我们应如何理解和看待 ARUBA 试验结果呢? 首先,ARUBA 试验的设计缺陷显而易见,主要集中在以下 5 个方面:(1) 治疗方法不统一,包括血管内介入治疗、立体定向放射治疗和手术切除,可以单纯一种方法或几种方法任意组合。(2) 未根据 Spetzler-Martin 分级对未破裂动-静脉畸形进行有效、合理分级。(3) 治疗方案不合理,在 114 例手术组患者中仅 5 例手术切除、30 例单纯血管内介入治疗、31 例单纯立体定向放射治疗,其余采用两种及以上方法组合治疗。(4) 药物治疗组有 19.27% 患者 (21/109) 存在血流相关性动脉瘤,还有比例不详的患者存在明确的静脉引流不畅,对于此类危险因素该项试验并未进行特殊分析。(5) 最重要的一点,随访时间短,颅内动-静脉畸形年自然破裂风险为 2%~4%,国外有文献报道,未破裂颅内动-静脉畸形 20 年累积初次出血概率达 29%^[3],考虑到颅内动-静脉畸形先天性疾病特点,如果时间放宽至患者一生的话,累积出血风险可能更高,故 33 个月的随访时间远远不够,在这一点上我们坚信“时间才是最终的裁判”。然而,作为首个关于未破裂颅内动-静脉畸形的大样本前瞻性随机对照临床试验,ARUBA 试验也有其积极贡献,特别是在颅内动-静脉畸形自然病程方面。而且,针对质疑,研究者进行改进,如延长随访时间、对病例进行分级分析,其结论值得期待。因此,应将 ARUBA 试验看作研究未破裂颅内动-静脉畸形最佳治疗方案的开始,而非终结^[6-8]。其他相似试验,如苏格兰颅内血管畸形研究 (SAIVMs) 也得出了与 ARUBA 试验相似的结果^[5]。总结上述临床试验后,我们发现临床中遇到的颅内动-静脉畸形治疗困惑并未完全消除,不确定的自然病程、不确定的危险因素和有争议的治疗方案仍困扰临床医师。那么,在后 ARUBA 试验时代临床医

师该如何做呢? 首先,应明确两个概念:(1) 未破裂不等于无症状,对于仅表现为癫痫发作或神经功能障碍的患者,应积极治疗,当然前提是治疗风险可控。(2) 不能将 ARUBA 试验和 SAIVMs 试验结果简单理解为未破裂颅内动-静脉畸形无需治疗,而是权衡疾病自然风险和治疗风险后的结果,不积极治疗是“不得已而为之”。在颅内动-静脉畸形自然病程不发生明显改变的前提下,临床医师的主要工作应该是优化目前的治疗方案、开发新的治疗方案以提高治疗效果并降低并发症^[9-10]。

2. 临床决策 尽管目前尚缺乏统一的治疗原则,但仍有些合理建议供临床医师参考,具体内容概括为以下几方面:(1) 治疗方案的规范与优化。① 强调多学科合作。颅内动-静脉畸形特别是复杂病例,其治疗方案的制定应尽可能由神经外科、介入科和立体定向放射外科医师共同参与。根据我们的临床经验,治疗一旦启动,应尽量争取根治,需多学科协商以制定详细的治疗方案。② 应根据 Spetzler-Martin 分级选择适宜治疗方案。对于 I~II 级患者,手术切除因其超高治愈率和极低并发症发生率而成为治疗“金标准”,即使是 I~II 级无症状性颅内动-静脉畸形患者,仍应考虑累积出血风险的存在,也主张及时手术切除;IV~V 级患者,若伴明显临床症状,以血管内介入治疗和(或)立体定向放射治疗为主,若无症状,则一般不主张积极治疗,应强调的是,越来越多的临床研究证实,颅内动-静脉畸形部分栓塞治疗不能改善预后甚至可能恶化,需联合手术切除或立体定向放射治疗^[2-3];III 级患者,若无深穿支血管供血,倾向于手术切除,疗效接近 I~II 级,若存在深穿支血管供血,则主张血管内介入治疗和(或)立体定向放射治疗^[11-13]。③ 根据患者病情选择治疗方案。以癫痫发作起病者,大多数临床试验证实手术切除效果优于血管内介入治疗,这一结论主要适用于 Spetzler-Martin 分级 I~III 级患者^[14-15]。(2) 吸收最新的高质量的研究成果,及时转变传统治疗观点。① 预置管栓塞治疗并不能提高立体定向放射治疗效果,但可以降低放射治疗后反应,可能机制是栓塞材料干扰放射线效果,预置管栓塞可以造成其他穿支血管开放或血管新生,栓塞剂造成畸形团分隔不利于治疗方案的制定。当然对于这一结论目前尚存诸多争议,相关试验设计也存在一些缺陷,其主要问题有:未比较不同栓塞比例对后续放射治疗效果的影响;不同于单

纯占位性病变,颅内动-静脉畸形血流动力学改变对自然病程和预后也存在至关重要的作用,之前的临床试验均未能评价预置管栓塞后血流动力学改变对后续治疗的影响^[14-15]。②妊娠期和产褥期并不增加颅内动-静脉畸形破裂的风险,这一观点逐渐得到认可,因此,育龄期颅内动-静脉畸形女性患者的治疗必要性并不高于其他人群^[16]。③应重新认识“功能区动-静脉畸形”概念。临床研究显示,颅内动-静脉畸形盗血引起的慢性脑组织低灌注可以诱发脑功能区向邻近皮质转移,称为皮质重塑,而且畸形团内脑组织以神经胶质增生为主,并无功能性,因此,功能区动-静脉畸形不能简单地理解为解剖学概念,也不应成为绝对的手术切除禁忌证^[17-18]。Bose 等^[19]提出,在制定立体定向放射治疗方案时,有意避开静脉可以降低放射治疗后不良反应发生率且不影响动-静脉畸形最终的闭塞率。④对于出血型颅内动-静脉畸形,临床医师在决定是否行立体定向放射治疗时顾虑放射线导致畸形团闭合不均匀或静脉早期闭合从而诱发再出血。然而,大样本临床研究证实,对于出血型和未出血型颅内动-静脉畸形,立体定向放射治疗同样安全、有效,且不增加前者再出血风险^[20-21]。

3. 发展方向 (1)积极开展流行病学调查,明确颅内动-静脉畸形的自然病程和危险因素等,这是制定治疗方案的参考基准。(2)新材料与新方法的推广。①可解脱式 Sonic 微导管、Scepter 球囊闭塞导管、新型液体栓塞剂的出现在很大程度上可以提高血管内介入治疗效率,但其安全性尚待临床研究的证实。根据文献报道和我们的临床经验,大型颅内动-静脉畸形行血管内介入治疗时,一次性栓塞比例越高,由于血流动力学改变等原因,术后并发症(主要是出血)发生率也越高,一般建议畸形团栓塞比例为 30%,亦可分次栓塞治疗,这方面的经验尚待不断的临床总结以修正完善^[22]。②对于某些特定病例,特别是复杂颅内动-静脉畸形、位置深、深静脉引流且动脉栓塞路径不佳时,经静脉入路也是备选方案,该方案亦可用于大型颅内动-静脉畸形多次栓塞治疗后的“最后一击”,连同静脉端一起闭塞,降低复发率。经静脉入路的安全性和有效性尚待进一步研究证实^[23]。③术中荧光造影术、MRI、复合手术室和神经电生理学监测等技术可以提高手术切除的安全性和全切除率,应在有条件的医疗单位积极加以推广。④神经影像学进展。4D-MRI(血流与

MRI 灌注成像)有助于全面了解颅内动-静脉畸形的血管结构和血流动力学特点,可以预测自然病程和预后^[24]。⑤新型立体定向放射治疗设备的应用。近年来,射波刀、质子刀等新型放射治疗设备逐渐应用于临床。2014 年,王恩敏教授及其团队将射波刀应用于颅内动-静脉畸形特别是大型动-静脉畸形的治疗,初步取得良好疗效,其确切疗效尚待进一步随访和总结^[25]。

综上所述,尽管近年颅内动-静脉畸形治疗在方法和观念上取得飞速发展,但仍面临诸多困难和挑战。临床应积极处理易出血因素,包括病灶内、病灶旁和相关血流性动脉瘤、静脉回流缓慢的高阻力动-静脉畸形;积极处理盗血和刺激等引起的癫痫发作,尤其是药物难以控制的癫痫发作;大型动-静脉畸形存在明显盗血症状,可予血管内介入治疗、立体定向放射治疗或手术切除以缓解症状;颅内动-静脉畸形是先天性病变,制定治疗方案应以不引起新的神经功能障碍为准则;特别是大型动-静脉畸形,如果是偶然发现但无明显危险因素的患者,建议每 3~5 年复查畸形团形态变化。对于颅内动-静脉畸形特别是未破裂动-静脉畸形,合理的个体化治疗方案的制定任重而道远,有赖于流行病学调查、基础研究和临床经验的总结。

参 考 文 献

- [1] van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, van der Sprenkel JW, Vandertop WP, Algra A, Klijn CJ. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011, 306:2011-2019.
- [2] Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*, 2013, 118:437-443.
- [3] Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; International ARUBA Investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicenter, non-blinded, randomized trial. *Lancet*, 2014, 383: 614-621.
- [4] Bai J, Dou CW, Wang YJ, Liu L, Zhao JZ, Wang S, Zhao YL. Correlations of angio-architectural factors with cerebral arteriovenous malformation hemorrhage. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:2202-2204. [白杰, 窦长武, 王雅杰, 刘丽, 赵继宗, 王硕, 赵元立. 脑动静脉畸形血管构筑特征与出血的关系. *中华医学杂志*, 2012, 92:2202-2204.]
- [5] Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts R, Sellar R, Warlow CP, Al-Shahi Salman R; Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations (SAIVMs) Steering Committee and Collaborators. Seizure risk

- with AVM treatment or conservative management: prospective, population-based study. *Neurology*, 2012, 79:500-507.
- [6] Elhammady MS, Heros RC. Management of incidental cerebral AVMs in the post-ARUBA era. *J Neurosurg*, 2014, 121:1011-1014.
- [7] Cockroft KM, Jayaraman MV, Amin-Hanjani S, Derdeyn CP, McDougall CG, Wilson JA. A perfect storm: how a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations' (ARUBA's) trial design challenges notions of external validity. *Stroke*, 2012, 43:1979-1981.
- [8] Day AL, Dannenbaum M, Jung S. A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations trial: an editorial review. *Stroke*, 2014, 45:3147-3148.
- [9] Nerva JD, Mantovani A, Barber J, Kim LJ, Rockhill JK, Hallam DK, Ghodke BV, Sekhar LN. Treatment outcomes of unruptured arteriovenous malformations with a subgroup analysis of ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) - eligible patients. *Neurosurgery*, 2015, 76:563-570.
- [10] Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP; Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): evaluation of methods, ICD-10 coding, and potential sources of bias in a prospective, population-based cohort. *Stroke*, 2003, 34:1156-1162.
- [11] Korja M, Bervini D, Assaad N, Morgan MK. Role of surgery in the management of brain arteriovenous malformations: prospective cohort study. *Stroke*, 2014, 45:3549-3555.
- [12] Zhao J, Yu T, Wang S, Zhao Y, Yang WY. Surgical treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2010, 67:1359-1370.
- [13] Bervini D, Morgan MK, Ritson EA, Heller G. Surgery for unruptured arteriovenous malformations of the brain is better than conservative management for selected cases: a prospective cohort study. *J Neurosurg*, 2014, 121:878-890.
- [14] Hyun SJ, Kong DS, Lee JI, Kim JS, Hong SC. Cerebral arteriovenous malformations and seizures: differential impact on the time to seizure-free state according to the treatment modalities. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154:1003-1010.
- [15] von der Brölie C, Simon M, Esche J, Schramm J, Boström A. Seizure outcomes in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2015, 77:762-768.
- [16] Liu XJ, Wang S, Zhao YL, Teo M, Guo P, Zhang D, Wang R, Cao Y, Ye X, Kang S, Zhao JZ. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Neurology*, 2014, 82:1798-1803.
- [17] Chen W, Choi EJ, McDougall CM, Su H. Brain arteriovenous malformation modeling, pathogenesis, and novel therapeutic targets. *Transl Stroke Res*, 2014, 5:316-329.
- [18] Ding D, Starke RM, Liu KC, Crowley RW. Cortical plasticity in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:1857-1861.
- [19] Bose R, Agrawal D, Singh M, Kale SS, Gopishankar N, Bisht RK, Sharma BS. Draining vein shielding in intracranial arteriovenous malformations during gamma-knife: a new way of preventing post gamma-knife edema and hemorrhage. *Neurosurgery*, 2015, 76:623-631.
- [20] Yen CP, Sheehan JP, Schwyzer L, Schlesinger D. Hemorrhage risk of cerebral arteriovenous malformations before and during the latency period after GAMMA knife radiosurgery. *Stroke*, 2011, 42:1691-1696.
- [21] Parkhutik V, Lago A, Tembl JJ, Vázquez JF, Aparici F, Mainar E, Vázquez V. Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. *Stroke*, 2012, 43:1247-1252.
- [22] Spiotta AM, James RF, Lowe SR, Vargas J, Turk AS, Chaudry MI, Bhalla T, Janjua RM, Delaney JJ, Quintero-Wolfe S, Turner RD. Balloon-augmented Onyx embolization of cerebral arteriovenous malformations using a dual-lumen balloon: a multicenter experience. *J Neurointerv Surg*, 2015, 7:721-727.
- [23] Choudhri O, Ivan ME, Lawton MT. Transvenous approach to intracranial arteriovenous malformations: challenging the axioms of arteriovenous malformation therapy? *Neurosurgery*, 2015, 77:644-651.
- [24] Ansari SA, Schnell S, Carroll T, Vakil P, Hurley MC, Wu C, Carr J, Bendok BR, Batjer H, Markl M. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-induced changes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34:1922-1928.
- [25] Wang X, Wang EM, Mei GH, Liu XX, Zhu HG, Pan L, Dai JZ, Wang Y. Cyberknife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outlining of the radiosurgical target and obliteration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94:2902-2906. [王鑫, 王恩敏, 梅广海, 刘晓霞, 诸华光, 潘力, 戴嘉中, 汪洋. 射波刀治疗脑动静脉畸形的靶区勾画和疗效分析. *中华医学杂志*, 2014, 94:2902-2906.]

(收稿日期:2016-10-28)

欢迎订阅 2017 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2017 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。