

手术治疗颅内海绵状血管畸形所致癫痫疗效的 相关危险因素分析

任 鹏, 李路莹, 雷 町, 司马秀田, 毛 珂, 张 恒[△]

四川大学华西医院 神经外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨手术治疗颅内海绵状血管畸形(CCM)所致癫痫的疗效及术后癫痫复发相关的危险因素。**方法** 本研究为回顾性研究,包含2009年12月至2018年12月在四川大学华西医院神经外科及上锦分院神经外科接受手术治疗的104例CCM所致癫痫患者临床资料,按照最后一次随访时是否有癫痫复发,将患者分为无发作组($n=75$)和复发组($n=29$),并对所有相关危险因素进行单因素和多因素分析。绘制生存曲线,分层评估有差异的危险因素对患者术后癫痫无发作概率的影响。**结果** 所有患者平均随访时间为 (3.89 ± 2.61) 年,术后无癫痫发作的概率在术后第1年为86.2%,第2年为75.2%,第3年为67.7%。通过对影响手术疗效的危险因素进行单因素和多因素分析,发现手术时年龄和癫痫病程长度是导致术后癫痫复发的独立危险因素,生存分析结果提示手术时年龄 ≤ 31 岁、癫痫病程 > 3 年者,术后复发的可能性大。性别、术前癫痫发作类型、磁共振检查和头皮脑电图结果是否符合、致痫灶位置、定侧及手术方式对疗效的影响无统计学意义。**结论** 对于CCM所致癫痫,手术时年龄越小(≤ 31 岁)、癫痫病程越长(> 3 年),术后复发的可能性就越大,应尽量早期手术干预。

【关键词】 海绵状血管畸形 癫痫 外科手术 危险因素

颅内海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformation, CCM)又称海绵状血管瘤,是一种低流量的中枢神经系统血管畸形,由一系列紧密连接的、扩张的、内部排列着内皮细胞的血管组成^[1],这些血管缺少肌层和弹性层,中间无神经组织。海绵状血管畸形是第二常见的中枢神经系统血管病变,占有神经血管畸形的10%~15%,在人群中的发病率约为0.4%~0.8%^[2-3]。高达70%的幕上CCM患者主要表现为癫痫^[4],其中大约20%~40%的患者会随时间进展为药物难治性癫痫^[5-6],因此手术是一种重要的治疗方式。

目前已经有许多关于手术治疗CCM所致癫痫疗效及影响因素的研究,并且证实了手术治疗的有效性,术后大约64%~89%的患者无癫痫发作^[7-12]。但依然有患者术后癫痫会复发,并且对于影响疗效的因素如手术方式中关于切除的范围等还存在争议^[13-14]。此外,之前的研究还存在一些缺陷,比如一些研究时间较早,如今手术技术已经有了较大的改变;对于手术疗效的结果描述不统一,病例数较少,随访时间不够长等。因此需要更多的研究进行验证。

本研究将对手术治疗CCM所致癫痫的疗效和相关危险因素进行评估,纳入更全面的指标,更多的病例数,更长的随访时间,对手术结果的描述采取最新的国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)分类标准,并且对术后抗癫痫药物使用和停药标准以及可能导致癫痫复发的原因进行探讨,以进一步提高手术的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,纳入2009年12月至2018年12

月在四川大学华西医院神经外科及上锦分院神经外科接受手术治疗的111例CCM所致癫痫患者,其中7例患者术后因失访,无一次随访记录而被排除,最后纳入104例患者。纳入标准:①患者被经验丰富的癫痫学家诊断为难治性癫痫,符合ILAE2014年提出的新临床定义^[15];②手术由同一名神经外科医生主刀完成;③术前磁共振(MRI)存在单一CCM病灶;④随访信息完整,无失访,病理诊断结果证实为CCM。排除标准:①非CCM所致癫痫患者或多病灶患者;②药物治疗有效;③非手术切除患者;④随访信息不全或失访的患者。所有患者均在术前签署了手术知情同意书。

1.2 术前评估

所有患者术前均进行详尽的术前评估,包括病程、体格检查、MRI和头皮脑电图(electroencephalograph, EEG)等,其他收集的资料还包括:①患者相关因素:性别、手术时年龄、既往史等;②癫痫相关因素:病程长度、发作类型、致痫灶位置等;③手术相关因素。其中MRI和头皮EEG结果按“是否符合”,分为一致和不一致;发作类型分为局灶性发作和继发全面性发作;致痫灶位置分为左/右、颞叶/颞外。

1.3 手术方式

所有患者均经显微外科手术,根据以往研究结果^[7],手术方式主要采取病灶切除术(切除畸形的血管和周围血铁黄素黄染的脑组织),此外为了追求更好的疗效,部分患者(如位于颞叶的CCM)实行了扩大切除术(如前颞叶切除术^[10])。本研究对2种手术方式的疗效进行比较。

1.4 手术结果和分组

按照ILAE指南^[16]对手术结果进行分类,其中class I和class II(无或有先兆)在本研究中被视为癫痫无发作(seizure free)。为了排除与手术相关癫痫发作有关的因素,术后1周内癫痫发作不视为癫痫复发。分组按照最后一次

[△] 通信作者, E-mail: ohwhat@163.com

随访时是否有癫痫复发,将患者分为无发作组和复发组,并对所有相关危险因素进行统计学分析。最后对有差异因素进行生存分析。

1.5 术后处理和随访

所有患者术后第1天行CT检查,评估术野是否有水肿、出血等,术后3个月行MRI检查评估切除范围是否与原计划吻合。术后抗癫痫药物使用基本同术前,若术前用药副作用较大或疗效较差则更换为新的抗癫痫药物,根据术后癫痫是否复发进行调药和停药,至少观察2年,若2年未复发可考虑停药。所有患者术后3个月、1年在门诊进行随访和评估,此后每隔一年在门诊或电话进行随访,记录手术结果(癫痫是否发作)和可能存在的并发症。

1.6 统计学方法

连续性变量比较采用两独立样本 t 检验,分类变量比较采用完全随机设计两样本卡方检验,对 $P < 0.05$ 变量纳入

多因素 logistic 回归分析模型。生存曲线间的比较采用对数秩检验。 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者总体信息

本研究共纳入104例患者,基本信息见表1。其中男/女为67例/37例,平均手术时年龄为 (33.02 ± 12.06) 岁,平均病程长度为 (6.70 ± 5.31) 年。大多数患者术前最常见的癫痫发作类型为继发全面性发作(65.38%),局灶性发作占34.62%。所有患者均无特殊既往史。所有患者术前均行MRI检查,其中头皮EEG结果与MRI结果不一致者占41.35%。致痫灶位于左侧大脑半球占53.85%,位于颞叶占57.69%。手术方式分为病灶切除术(占59.62%)和扩大的病灶切除术(占40.38%)。

2.2 手术结果和并发症

表1 患者临床指标

变量	合计 ($n=104$)	无发作组 ($n=75$)	复发组 ($n=29$)	P
性别/例数(%)				0.885
男	67 (64.42)	48 (46.15)	19 (18.27)	
女	37 (35.58)	27 (25.96)	10 (9.62)	
手术时年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	33.02 ± 12.06	34.73 ± 12.28	27.57 ± 9.71	0.017
病程长度/年, $\bar{x} \pm s$	6.70 ± 5.31	5.59 ± 4.85	10.26 ± 9.32	0.024
发作类型/例数(%)				0.349
局灶性发作	36 (34.62)	28 (26.92)	8 (7.70)	
继发全面性发作	68 (65.38)	47 (45.19)	21 (20.19)	
MRI和头皮EEG结果是否符合/例数(%)				0.997
一致	61 (58.65)	44 (42.31)	17 (16.34)	
不一致	43 (41.35)	31 (29.81)	12 (11.54)	
定侧诊断/例数(%)				0.138
左	56 (53.85)	37 (35.58)	19 (18.27)	
右	48 (46.15)	38 (36.54)	10 (9.61)	
致痫灶位置/例数(%)				0.905
颞叶	60 (57.69)	43 (41.35)	17 (16.34)	
颞外	44 (42.31)	32 (30.77)	12 (11.54)	
手术方式/例数(%)				0.566
病灶切除术	62 (59.62)	46 (44.23)	16 (15.39)	
扩大的病灶切除术	42 (40.38)	29 (27.88)	13 (12.50)	
术后随访时间/年, $\bar{x} \pm s$	3.89 ± 2.61	3.89 ± 2.59	3.86 ± 2.73	0.959

术后平均随访时间为 (3.89 ± 2.61) 年,随访期内,104例患者中有75例患者(72.12%)无癫痫发作。所有患者的CCM病灶均成功切除,术后并发症包括短期嗜睡1例、轻度失语3例、颅内感染4例(治愈)、切口脑脊液漏1例(治愈)、四肢肌力减退3例、动眼麻痹+面瘫3例、轻微视野缺损1例,其他包括部分患者出现记忆力减退、情绪变差等,无死亡病例。随访中有15例患者成功停药后未见癫痫复发,占有术后未发作患者的20%。

2.3 癫痫复发危险因素的单因素分析

按照最后一次随访时是否有癫痫复发将患者分为无发作组($n=75$)和复发组($n=29$),对相关因素进行分析发现(表1),其中手术时年龄和病程长度差异有统计学意义($P <$

0.05)。而患者性别、发作类型、MRI和头皮EEG结果是否符合、致痫灶定位(颞叶/颞外)、定侧(左/右)、手术方式和随访时间的差异无统计学意义。

2.4 多因素因素 logistic 回归分析

将手术时年龄(岁)和病程长度(年)纳入多因素分析,其中手术时年龄的偏回归系数(β) = -0.078,标准误(SE) = 0.028, Wald = 7.970, $P = 0.005$, $OR = 0.925$, 95%置信区间(CI) (0.876 ~ 0.976);病程长度的 $\beta = 0.095$, $SE = 0.034$, Wald = 7.903, $P = 0.005$, $OR = 1.100$, 95% CI (1.029 ~ 1.175)。多因素 logistic 回归分析结果显示手术时年龄和病程长度是术后癫痫复发的独立危险因素($P < 0.05$)。手术时年龄越小、病程越长,癫痫复发的可能性越大。

2.5 分层分析

本研究中所有患者术后癫痫无发作的概率会随随访时间增加而下降,在术后第1年为86.2%,第2年为75.2%,第3年为67.7%(图1A)。对手术时年龄和癫痫病程长度绘

制生存曲线,以中位数31岁和3年为界限,分为 ≤ 31 岁和 >31 岁以及 ≤ 3 年和 >3 年两组,不同年龄组间、不同病程组间患者术后癫痫无发作概率的差异有统计学意义($P < 0.05$),手术时年龄 ≤ 31 岁和癫痫病程 >3 年的患者术后疗

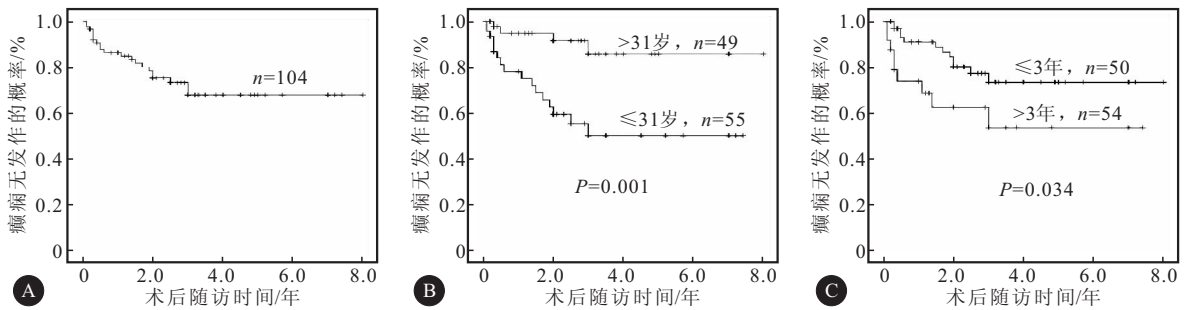


图1 术后患者癫痫无发作的概率

A: 总体; B: 按手术时年龄分组; C: 按癫痫病程长度分组

效更差,癫痫复发的可能性更大(图1B、1C)。

3 讨论

本研究首先较全面地对可能引起术后癫痫复发的危险因素进行了单因素分析,然后对差异有统计学意义的因素进行多因素分析,以求客观反映危险因素对手术疗效的影响。与以往大多数研究^[12-14]不同,我们对手术结果的评估采用ILAE推荐的标准分类法,有更详细的术前和术后随访数据,病例数更多,治疗流程更加规范,考虑分析更多的变量,以求得出合理的结论。

CCM导致癫痫的机制目前尚不完全清楚,大多数研究认为是CCM慢性少量的微出血导致血液的降解产物如铁血黄素等沉积在周围脑组织,最终导致癫痫发生^[7]。手术治疗CCM所致癫痫是目前公认的一种有效手段,本研究中术后第1年癫痫无发作的概率为86.2%,术后第2、3年的癫痫无发作的概率分别为75.2%和67.7%,与以往的研究相比,高于部分研究^[7-9],略低于一些研究^[12-14,17],这可能是和一些时间较早的研究相比,我们的手术技术和方式有了较大的改进,并且对于手术结果的描述采用的分类标准也有所不同,所以导致结果略有差异。和以往研究相同的是,手术的疗效都会随时间逐渐降低,这可能是出现了新的致痫灶或不规范停药,具体原因还需进一步查明。本研究中术后无死亡病例,术后并发症较少,部分患者出现记忆力下降和情绪失常,但都可接受。本研究验证了手术治疗CCM所致癫痫的有效性和安全性。

本研究中,患者性别、发作类型、致痫灶位置、定侧和MRI与头皮EEG结果是否一致对手术疗效没有影响。以往研究中普遍认为性别、致痫灶定侧对于手术疗效没有影响,但对于发作类型和致痫灶位置则有不同的看法:有研究^[8]发现致痫灶位于颞叶和发作类型为部分性发作为手术结果更好的有利因素,也有研究^[9,12]发现致痫灶位置和发作类型对手术结果没有影响。而本研究中结果虽然有差异。

MRI和头皮EEG都是术前诊断CCM所致癫痫的重要手段,但两者间结果常有差异。本研究中将两者结果是否相符作为变量进行分析,发现MRI和头皮EEG结果是否相符不影响手术疗效,因此在术前评估时不需强求两者结果必须一样,应以MRI结果为主,辅助EEG,特别是目前通过长时间监测的视频脑电抓到发作时脑电图,能更好地确定致痫灶的起源。

本研究中癫痫病程长度是术后癫痫复发的独立危险因素,癫痫病程越长(>3 年),术后癫痫复发的风险越大。在以往的研究中,虽然有研究^[8,11]未发现病程与手术结果之间的关系,但大多数研究^[9,12,18]均证实病程长度是影响手术疗效的重要因素,且病程越长,疗效越差。继发的致痫灶是病程长导致疗效差的可能机制。因此,在治疗CCM所致癫痫患者时,应当考虑早期手术干预。

本研究中手术时年龄也对手术疗效有所影响,且也是术后癫痫复发的独立危险因素。以往有研究^[8]发现手术时年龄 >30 岁手术结果更好,也有研究^[12]发现18~40岁之间手术结果要优于 <18 岁或 >40 岁。在本研究中,我们发现手术时年龄 >31 岁的患者疗效要优于年龄 ≤ 31 岁的患者,其原因还需进一步验证。

治疗CCM所致癫痫的手术方式是争议最大的因素,有一些研究^[14,19]认为单纯的病灶切除术疗效就已经足够,但更多的研究^[10,13,20]发现扩大的病灶切除术疗效更好。本研究中病灶切除术和扩大的病灶切除术疗效有差异,单纯的病灶切除术疗效更好,但差异无统计学意义。最新1篇meta分析^[21]综合了过去的7篇文献,最后得出结论单纯的病灶切除术对于CCM所致癫痫患者已经足够,和本研究结果相同。但因为本研究中采取扩大切除的患者数有限,此结果还需进一步验证。当然,选择手术方式应全面进行术前评估,有研究^[22]认为应当采用个体化治疗方案,根据不同的病灶部位、脑电图、脑功能情况制定完善的手术方式,我们认同这样的看法,选择手术方式应当根据患者的具体情况,比如位

于功能区的CCM应适当减少切除范围,位于颞叶内侧或伴海马硬化的CCM可采取前颞叶切除术。

术后规范用药是保证手术疗效的必要手段。在本研究中,有9例患者术后自行减药或停药导致癫痫复发,延长了治疗时间,但在恢复用药后癫痫发作都得到了控制。我们对于停药的标准是至少术后2年无发作,复查视频脑电图未见明显异常,可以考虑逐渐减药。本研究中经过规范化用药,有15例患者成功停药后未见癫痫复发,占所有术后未发作患者的20%。

本研究也存在一些局限性,研究对象主要来自单个癫痫外科中心,且数量有限,部分患者随访时间还不够长,可能无法代表普遍状况。另外我们虽然讨论了很多危险因素,但其中一些还存在争议,且本研究是一个单中心、回顾性研究,还需要开展多中心、更大样本量的随机对照研究来进一步验证。

参 考 文 献

[1] STAPLETON C J, BARKER F G. Cranial cavernous malformations natural history and treatment. *Stroke*, 2018, 49 (4):1029-1035.

[2] MARAIRE J N, AWAD I A. Intracranial cavernous malformations; lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery*, 1995, 37(4):591-605.

[3] MORIARITY J L, CLATTERBUCK R E, RIGAMONTI D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am*, 1999, 10(3):411-417.

[4] AL-SHAHI SALMAN R. The outlook for adults with epileptic seizure (s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia*, 2012, 53(suppl 4):34-42.

[5] KONDZIOLKA D, LUNSFORD L D, KESTLE J R. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*, 1995, 83(5):820-824.

[6] CHANG E F, GABRIEL R A, POTTS M B, *et al.* Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*, 2009, 65(1):31-38.

[7] BAUMANN C R, SCHUKNECHT B, LO RUSSO G, *et al.* Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia*, 2006, 47(3):563-566.

[8] BAUMANN C R, ACCIARRI N, BERTALANFFY H, *et al.* Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations; a study of 168 patients. *Epilepsia*, 2007, 48(3):559-563.

[9] STAVROU I, BAUMGARTNER C, FRISCHER J M, *et al.* Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas; a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery*, 2008, 63(5):888-897.

[10] YEON J Y, KIM J S, CHOI S J, *et al.* Supratentorial

cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure*, 2009, 18(1):14-20.

- [11] BRELIE C, LEHE M V, RAABE A, *et al.* Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*, 2014, 74(2):147-153.
- [12] HE K, JIANG S, WU Z, *et al.* Long-term outcomes of surgical treatment in 181 patients with supratentorial cerebral cavernous malformation-associated epilepsy. *World Neurosurg*, 2017, 108:869-875.
- [13] ISHIDA W, MORINO M, MATSUMOTO T, *et al.* Hippocampal transection plus tumor resection as a novel surgical treatment for temporal lobe epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *World Neurosurg*, 2018, 119:209-215.
- [14] YUMI K, NAOTAKA U, KAZUMI M, *et al.* Is additional mesial temporal resection necessary for intractable epilepsy with cavernous malformations in the temporal neocortex? *Epilepsy Behav*, 2019, 92:145-153.
- [15] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLOU A, *et al.* ILAE Official Report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(4):475-482.
- [16] WIESER H G, BLUME W T, FISH D, *et al.* ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2001, 42(2):282-286.
- [17] YANG P F, PEI J S, JIA Y Z, *et al.* Surgical management and long-term seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy associated with cerebral cavernous malformations. *World Neurosurgery*, 2018, 110: E659-E670 [2019-01-04]. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.067>.
- [18] KIM W, STRAMOTAS S, CHOY W, *et al.* Prognostic factors for post-operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(7):877-880.
- [19] KWON C S, SHETH S A, WALCOTT B P, *et al.* Long-term seizure outcomes following resection of supratentorial cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115 (11):2377-2381.
- [20] 金鑫, 谭家亮, 闫学强, 等. 以癫痫为首发症状的颞叶海绵状血管畸形的手术治疗方式. *临床神经外科杂志*, 2016, 13 (5):356-359.
- [21] SHANG-GUAN H C, WU Z Y, YAO P S, *et al.* Is extended lesionectomy needed for patients with cerebral cavernous malformations presenting with epilepsy? A meta-analysis. *World Neurosurg*, 2018, 120:984-990.
- [22] 侯智, 李维, 安宁, 等. 56例颅内海绵状血管瘤伴癫痫手术疗效分析. *第三军医大学学报*, 2016, 38(17):1987-1990.

(2019-04-07收稿, 2019-07-11修回)

编辑 吕熙