

. 综 述 .

脑内海绵状血管瘤继发性癫痫的治疗进展

何占彪 综述 王宏伟 校审

【关键词】脑内海绵状血管瘤;癫痫;研究进展

【文章编号】1009-153X(2020)12-0894-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.1; R 739.41

脑内海绵状血管瘤(cerebral cavernous malformations, CCM)是一种常见的先天性脑血管畸形性疾病,发病率在0.16%~0.5%,占脑血管畸形的5%~10%,常见于40~50岁成年人,女性多于男性^[1]。CCM是由内皮细胞扩张的小血管团构成,其血管壁由结构不正常的胶原形成的基质组成,形状不定,这些小血管没有肌层和弹力纤维,包埋于胶原基质中,没有神经元,其内没有脑组织,病灶周围的毛细血管壁上常沉积有含铁血黄素^[2]。70%~80%的CCM位于幕上,癫痫是幕上CCM最常见的临床表现,发生率在48.1%~79%,高于脑胶质瘤和动静脉畸形^[3]。本文就CCM继发性癫痫的治疗进展进行综述。

1 CCM继发性癫痫的发生机制

目前,多数研究认为CCM相关性癫痫是反复性微出血致出血部位含铁血黄素及胶质增生形成引起,具体机制可能是多途径的。谭启富等^[4]认为血管畸形引起癫痫的发病机制:含铁血黄素和氯高铁血红素沉积;胶质增生和钙代谢异常;继发性癫痫灶的形成;局灶性脑缺血、缺氧作用。有研究显示,随着病程的延长,含铁血黄素抑制星形胶质细胞对谷氨酸盐的摄取,从而导致神经突触重组,神经元过度兴奋,致使癫痫发生^[5]。Von Essen等^[6]发现CCM病灶周围铁离子沉积明显,铁离子是一种电子供体,能产生脂质过氧化物和自由基,提高神经细胞膜的兴奋性,导致癫痫发作。动物实验亦发现,在脑皮质或皮质下注射含铁血黄素可引起药物难以控制的癫痫发作。

2 CCM继发性癫痫的治疗方法

对于CCM继发性癫痫,一旦确诊就需积极治疗。目前,CCM继发性癫痫的治疗方式包括保守治疗、手术治疗以及立体定向放射治疗(伽玛刀)。但哪一种方式更有效、更适合尚无定论,个体化选择是临床更关注的问题。

2.1 保守治疗 对于首次诊断明确的CCM继发性癫痫,再发风险高达94%^[7],故首次发作后即可使用抗癫痫药物治疗。但有研究指出,有50%~60%的CCM继发性癫痫口服抗癫痫药物无效^[8,9]。而且,病程越长、致痫灶范围越大,药物治疗越困难,必然发生耐药性癫痫,需手术治疗。术前癫痫发作持续时间较长的病人,术后癫痫发作得到控制的机会较小^[10]。因此,目前有学者认为仅一种抗药物治疗失败的病人,也应早期手术治疗^[8]。我们认为,一旦确诊癫痫是由CCM引起,若无手术禁忌症,需尽早行手术。

2.2 手术治疗 显微手术是目前公认的控制CCM继发性癫痫的首选方法,而且结合神经导航、术中电生理监测、术中唤醒麻醉及功能磁共振,手术能最大程度的保护神经功能,最大程度的切除病灶,从而达到治愈癫痫。Englot等^[11]报道1 226例幕上CCM继发性癫痫,手术治疗癫痫控制率达75%,而且病变大小及发病时间是影响疗效的重要因素,病变越小、术前发病时间越短术后癫痫控制越理想。王琴等^[12]报道手术治疗的8例颞叶海绵状血管瘤继发性癫痫,术后随访1~5年,Engel分级Ⅰ级5例,Ⅱ级2例,Ⅲ级1例,取得良好效果。手术切除CCM对CCM继发性癫痫控制率在65%~100%,术后并发症发生率在5%~18%,病死率约2%^[13,14]。

对于CCM继发性癫痫,手术是单纯切除CCM病灶还是连同周围含铁血黄素层一起切除,早期存在争论,但是基于CCM继发性癫痫的发病机制,含铁血黄素层及胶质增生层是引起癫痫的重要因素,因

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.028

基金项目:内蒙古医科大学青年创新基金(YKD2016QNCX030)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院神经外科(何占彪、王宏伟)

通讯作者:王宏伟, E-mail: wanghw_nm@163.com

此目前多主张切除 CCM 病灶同时切除可能的致痫灶即含铁血黄素沉积及胶质增生区^[13-17]。但是这种扩大切除的范围如何确定,如何避免神经功能的损伤,需要进一步评估。术前功能磁共振检查、术中唤醒麻醉、术中荧光造影、神经导航的应用可能有效避免神经功能的损伤^[12,16]。San-Juan 等^[18]通过应用术中电生理检测异常脑电波消失来确定手术切除范围,结果显示 72% 的病人可以达到 Engel 分级 1 级的水平。因此,对于 CCM 继发性癫痫,手术是安全有效的方式,切除范围应包括病灶及其周围的可能致痫灶,神经影像学、神经电生理、神经导航等有助于更准确的确定致痫灶及保护神经功能。

2.3 立体定向放射外科治疗(伽玛刀) 手术固然是 CCM 继发性癫痫的首选治疗方案,但是对于重要功能区、脑深部 CCM,或有手术禁忌症、不愿开颅手术的病人,立体定向放射外科治疗成为重要甚至唯一的手段。早期对于伽玛刀治疗 CCM 一直存在争议,主要集中于以下几点:治疗后血管是否闭塞以及闭塞的程度未得到病理证实;治疗后再出血率及迟发性脑水肿发生率较高;影像学上病灶缩小及消失率低。然而,随着伽玛刀的应用越来越多,大量文献报道伽玛刀治疗 CCM 继发性癫痫疗效良好,癫痫控制有效率在 66.7%~100%,没有证据证明伽玛刀治疗会加重癫痫^[19-22]。但仍需要更多的病例及长期的随访或有病理结果研究进一步证实其有效性。

综上所述,癫痫是 CCM 常见的临床表现,尤其是幕上 CCM,常表现药物难治性癫痫,手术是首选的治疗方式,一旦诊断明确尽早手术,可取得良好效果,但要手术策略要个体化,早期手术、适当扩大手术切除范围有助于改善病人预后,详尽的术前评估、术中新技术应用可有效预防并发症;对于难以手术、有手术禁忌或不愿手术的病人,伽玛刀可作为有效的治疗方案。

【参考文献】

[1] Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060.

[2] Tang X, Li M, Xu Y, *et al.* TMS-induced motor evoked potential in the preliminary diagnosis of intracranial cavernous hemangioma: a case report [J]. *Brain Stimul*,

2018, 11(6): 1378-1379.

[3] 彭志刚. 颅内海绵状血管瘤的自然病程、影像学诊断和立体定向放射外科治疗[J]. 国际神经病学神经外科学志, 2017, 44(2): 221-225.

[4] 谭启富, 李 龄, 吴承远. 癫痫外科学[M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 507-516.

[5] 王 林, 姚 远. 颅内海绵状血管瘤的临床进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(13): 1419-1420.

[6] Von Essen, Welch K, Adler JR, *et al.* Cerebral hemicorticalectomy forepilepsy [J]. *J Neuorsurg*, 2012, 97: 889-895.

[7] 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[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(17): 1987-1990.

[8] Rosenow F, Alonso- Vanegas MA, Baumgartner C, *et al.* Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management- report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2025-2035.

[9] Batra S, Lin D, Recinos PF, *et al.* Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(12): 659-670.

[10] 张剑宁. 颅内海绵状血管瘤治疗的争议与探讨[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(1): 1-3.

[11] Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, *et al.* Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(6): 1169-1174.

[12] 王 琴, 曾其昌, 黄红星, 等. 颞叶海绵状血管瘤继发性癫痫手术治疗的效果[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(2): 138-141.

[13] Jehi LE, Palmini A, Aryal U, *et al.* Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(5): 55-65.

[14] McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, *et al.* Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results [J]. *Oper Neurosurg*, 2016, 12(1): 39-48.

[15] Vale FL, Vivas AC, Manwaring J, *et al.* Temporal lobe epilepsy and cavernous malformations: surgical strategies and long term outcomes [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(11): 1887-1895.

[16] Christian VDB, Stefan K, Marec VL. Surgical management