

## 对比手术与药物治疗脑海绵状血管畸形所致癫痫的疗效与安全性分析

许育伟<sup>1</sup>, 陈子怡<sup>2</sup>, 朱燕珍<sup>2</sup>, 莫蓉<sup>2</sup>, 曾宪杰<sup>1</sup>

(1. 潮州市人民医院神经内科, 广东 潮州 521000; 2. 中山大学附属第一医院神经科//国家临床重点专科、重点学科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨不同治疗方式对脑海绵状血管畸形所致癫痫的疗效、安全性与影响因素。【方法】回顾性分析71例以癫痫为主要表现的脑海绵状血管畸形患者,根据是否通过手术治疗癫痫病灶分为单纯药物治疗组42例,手术联合药物治疗组(简称手术组)共29例,分析两者治疗效果。【结果】药物组与手术组疗效比较,药物组有效32例(76.2%),手术组有效22例(75.9%),两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但对病灶数目进行亚组分析发现,多发病灶患者中,药物组有效3例(75.0%),手术组有效0例数(0%),药物组有效率高于手术组;单发病灶患者中,药物组有效28例(73.7%),手术组有效22例(95.7%),手术治疗对单发病灶患者的有效率优于单纯药物组( $P<0.05$ )。脑电图严重程度与治疗效果差异无统计学意义( $P>0.05$ )。【结论】药物治疗和手术治疗海绵状血管畸形所致癫痫疗效相当,但手术治疗可能出现术后并发症而影响预后。单个海绵状血管畸形导致癫痫患者,建议手术治疗,多发性海绵状血管畸形所致癫痫患者,手术治疗需慎重。

**关键词:**脑海绵状血管畸形;癫痫;药物治疗;手术治疗

中图分类号:R741

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2021)02-0266-05

## Comparative Analysis of Efficacy and Safety of Surgery and Drugs in the Treatment of Epilepsy Caused by Cerebral Cavernous Vascular Malformation

XU Yu-wei<sup>1</sup>, CHEN Zi-yi<sup>2</sup>, ZHU Yan-zhen<sup>2</sup>, MO Rong<sup>2</sup>, ZENG Xian-jie<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Chaozhou Peoples Hospital, Chaozhou 521000, China; 2. Department of Neurology, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: CHEN Zi-yi E-mail: chenzyi22@hotmail.com

**Abstract:**【Objective】To explore the efficacy, safety and influencing factors of different treatment methods for epilepsy caused by cerebral cavernous malformations.【Methods】We retrospectively enrolled 71 patients with cerebral cavernous malformation with epilepsy as the main manifestation, who were divided into a drug-only group of 42 patients and a surgery combined with drug therapy group (surgery group) of 29 patients. The effects of both treatments were analyzed.【Results】Comparison of the efficacy between the drug group and the surgery group showed that 32 (76.2%) were effective in the former while 22 (75.9%) were effective in the latter; there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). However, a subgroup analysis of the number of lesions found that among patients with multiple lesions, 3 (75.0%) were effective in the drug group, as compared with 0 (0%) in the surgical group, and the effective rate of the drug group was higher than that of the surgical group. Among patients with a single lesion, the effective rate was higher in the surgical group than that in drug group with statistical significance [22 (95.7%) vs. 28 (73.7%),  $P<0.05$ ]. There was no significant

收稿日期:2020-10-23

基金项目:国家自然科学基金(81000554, 81801287, 81971203);广东省自然科学基金(2017A030310079, 2018A030313345)

作者简介:许育伟,硕士,副主任医师,E-mail:13715713570@163.com;陈子怡,通信作者,博士,主任医师,E-mail:chenzyi22@hotmail.com

difference between the severity of EEG and the treatment effect ( $P>0.05$ ).【Conclusions】 Effectiveness of Drug therapy and surgical treatment of spongiform plasma malformations caused by epilepsy was similar, but surgical treatment may have postoperative complications and affect the prognosis. Patients with epilepsy caused by a single cavernous vascular malformation are recommended to be treated with surgery, while patients with epilepsy caused by multiple cavernous vascular malformations should be treated with caution.

**Key words:** cerebral cavernous malformations; epilepsy; drug therapy; surgical treatment

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(2): 266-270]

脑海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformations, CCM)是一种先天性的隐匿性脑血管病,临床表现随部位而异,主要表现为癫痫、反复小量出血及局部神经功能障碍。常见部位为大脑半球,少数小脑、脑干及其他部位。病灶大小不等,约0.1~8 cm,大多数为单发病灶,部分病例可见多发灶。位于大脑半球者,多见于青少年,病史比较长,约40%~70%的脑海绵状血管畸形患者以癫痫为首发症状<sup>[1-2]</sup>。中国癫痫诊疗指南中,海绵状血管畸形属于可手术治疗的常见继发性癫痫病变,建议择期手术<sup>[3]</sup>。然而,手术治疗与药物治疗的效果差异,目前报道不一。非随机的临床研究显示手术治疗,相对于保守治疗,5年预后更差,症状性出血和神经功能局灶性缺陷的比例更高<sup>[4]</sup>。如何选择手术适应症和手术时机,有待进一步研究。本文的研究目的是通过回顾以癫痫为主要表现的脑海绵状血管畸形患者不同治疗方案的疗效差别和影响因素,探讨其手术适应症和手术时机。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

回顾性分析中山大学附属第一医院2003年至2017年以癫痫为主要表现的脑海绵状血管畸形患者71例。

入选标准:①癫痫发作起病年龄:18~80岁;②经病史和脑电确诊癫痫;③脑电图见发作间期痫样放电或发作期脑电监测可见发作同步的病性放电;④影像学证据:CT见圆形或类圆形的等至稍高密度病灶,或MRI见爆米花样或网格状混杂信号团;⑤癫痫放电位于海绵状血管瘤病灶处或邻近区域。

排除标准:①发病前有颅脑外伤史;②有颅内其他肿瘤病史;③有家族遗传性癫痫病史;④既往

其他脑卒中并且不能排除卒中所致癫痫;⑤合并原发性癫痫的颅内海绵状血管畸形患者。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 本项临床研究经中山大学附属第一医院临床伦理委员会审批,由于是回顾性研究,仅采集患者临床资料,不干预患者治疗方案,不会对患者生理带来风险,获准免除知情同意。

根据是否通过手术治疗癫痫病灶分为单纯药物治疗组、手术联合药物治疗组(简称手术组)。记录患者的初诊时间、发现时间、影像学证据(病灶大小、部位、数量)以及癫痫的病史(家族史、出生史、病程、发病年龄、发病症状、是否有引起癫痫的其他疾病以及癫痫的用药、是否手术,手术时间、治疗后效果)以及重要影像学检查及脑电图,列出数据,通过统计学方法分析两者治疗效果的差异性,疗效的影响因素以及治疗的安全性。

1.2.2 影像学检查 CT主要表现为病灶为圆形或类圆形的等至稍高密度影,边界清楚,占位效应不明显,可伴点状高密度影,增强可轻度强化<sup>[5]</sup>。MRI可见病灶内有条带状长T1、短T2信号带,如爆米花样或网格状混杂信号团。DSA未见病灶。

1.2.3 脑电图 所有患者在治疗前均完成长程脑电图(美国尼高力仪器公司)检查。

1.2.4 治疗方法 药物组:一线药物为丙戊酸钠、卡马西平等,二线药物为托吡酯、奥卡西平、左乙拉西坦等。按照血药浓度检测结果进行药物剂量调整及换药。手术组:全麻下开颅,所有病例行皮层脑电监测,手术切除区域是病灶及周围血红素染色带和胶质增生带,以及是脑电监测到的致痫灶。

1.2.5 疗效评价方法 规律用药或手术+药物治疗1年后评价患者发作情况:①无发作(seizure freedom):至少12个月无发作或3倍于治疗前的最大癫痫发作间期。②药物耐受(drug-resistant epilepsy):使用两种或以上抗癫痫药物恰当地治疗(恰

当,定义为药物适合癫痫及发作类型、足够的剂量、足够的时程)。剂量按照WHO定义的限定日剂量(defined daily dose, DDD),时程为3个月或者以上。③未能诊断(undetermined):其中一个药未达到足够剂量或者足够疗程或者未使用恰当药物,记录原因<sup>[6]</sup>。符合1、2即为有效,3和不在以上3项内为无效。

### 1.3 统计学方法

统计分析采用SPSS20软件,计数资料以百分比表示,不符合正态分布的计量资料以中位数、四

位分数表示。两组之间的计数资料采用卡方检验或Fisher法比较,两组等级资料的比较采用成组秩和检验,以 $P < 0.05$ 为组间差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

全部71例患者,二组起病年龄、性别、癫痫发作形式(卡方检验)、脑电图差异(秩和检验)比较,差异无统计学意义。

表1 海绵状血管畸形手术组和药物组临床基线资料对比

Table 1 Comparison of baseline clinical features between surgical and drug group for cerebral cavernous

malformations

[ $n, n(\%)$  or  $M(\min \sim \max)$ ]

Items	Drug group( $n=42$ )	Surgical group( $n=29$ )	$\chi^2/Z$	$P$
Onset Age/years	38(31~56)	33(23.5~41.5)	1.705	0.636
Gender(Male/Femal)/ $n$	28/14	20/9	0.041	0.524
Epileptic seizure type/ $n$			0.392	0.822
SPS	5	3		
CPS	20	16		
SGTCS	17	10		
EEG			0.204	0.838
Normal	9(21.4)	5(17.2)		
Mild abnormal	11(26.2)	11(37.9)		
Mild-moderate abnormal	2(4.8)	0(0)		
Moderate abnormal	16(38.1)	12(41.1)		
Severe abnormal	4(9.5)	1(3.4)		

### 2.2 两组的疗效差异性

药物治疗组每名患者平均用药种类为2种(1.2~2.8);手术组术前抗癫痫药平均用药种类为2.2种(1.2~2.4),术后为1.4种(1.2~1.9)。药物组平均用药种类与手术组术前用药及术后用药无统计学差异( $P > 0.05$ ,表2)。手术组起病时间到手术时间0.8年(0.2~1.0)。

随访:随访主要在门诊进行。药物组患者随访时间1.8年(1.2~9)。手术组术后随访2.1年(1~14),两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

药物组与手术组比较,差异性无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2),两组治疗效果无差别。

### 2.3 不同治疗方案的安全性分析

颅内单发性海绵状血管畸形手术组23例,其

表2 药物组与手术组的疗效比较

Table 2 Comparison of effectiveness between drug group and surgical group [ $n(\%)$ ]

Groups	$n$	Effective cases	$\chi^2$	$P$
Drug group	42	32(76.2)	0.001	0.975
Surgical group	29	22(75.9)		

中位于额叶5例,额顶叶1例,颞叶8例,顶叶3例,顶枕叶1例,枕叶1例,额顶叶1例,左海马1例,有效22例,病灶相对局限,术前长程脑电图可见局灶性病理波,其中左海马病灶患者治疗后效果差,余病例效果好,跟病灶部位关系。颅内多发病灶患

者,病灶范围大,本研究手术联合药物治疗组中6例多发病灶患者疗效均差,术前长程脑电图均可见弥漫性慢波改变,且部分病灶位于功能区、脑干及大脑深部,这些部位均非手术所能切除范围,手术不能完全切除致痫灶,术后治疗效果差,其中术后2例出现运动性失语,2例偏瘫,1例偏身感觉障碍,后期随访,缺损神经功能均不能完全恢复,而本实验中单纯药物组无发生类似严重不良反应,故手术前需全面评估病情及手术风险,本研究手术联合药物治疗多发病灶安全性差。

#### 2.4 影响疗效的因素

2.4.1 多发性海绵状血管畸形对疗效的影响 单纯药物组多发性海绵状血管畸形4例,有效3例,占75%,无效1例,占25.0%;手术组脑多发海绵状血管畸形共6例,有效0例,有效率0%,无效6例,占100%。使用Fisher精确检验, $P<0.05$ ,两组差异有统计学意义。结果有一定参考价值,虽然例数不多,应用价值有待进一步验证。

2.4.2 单发性海绵状血管畸形对疗效的影响 单纯药物组单发性海绵状血管畸形共38例,其中病灶位于额叶9例,颞叶14例,右侧颞叶内侧鞍上池1例,顶叶6例,海马3例,右枕区2例,右侧颞枕交界1例,中脑1例,左尾状核旁1例,有效28例,占73.7%,无效10例,占26.3%;手术组单发性海绵状血管畸形23例,其中位于额叶5例,额顶叶1例,颞叶8例,顶叶3例,顶枕叶1例,枕叶1例,额顶叶1例,左海马1例,有效22例,占95.7%,无效1例,占4.3%。两组比较, $P<0.05$ ,差异有统计学意义,手术组有效率优于单纯药物组。

表3 单发病灶单纯药物组与手术组疗效比较

Table 3 Comparison between drug group and surgical group among patients with a single lesion [n(%)]

Groups	n	Effective cases	$\chi^2$	P
Drug group	38	28(73.7)	3.310	0.029
Surgical Group	23	22(95.7)		

### 3 讨论

脑海绵状血管畸形病理上属良性错构瘤,病灶

周围有含铁血黄素沉积和胶质增生<sup>[6]</sup>。病理特征是脑血管的畸形发育,而DSA及MRI却常无异常血管显示,故被归类于隐匿型血管畸形(cerebral venous malformation, CVM)。脑海绵状血管畸形主要以癫痫发作以及血管瘤占位或出血引起的局灶性神经功能损害为主要表现,其癫痫发生率可达70%。目前,脑海绵状血管畸形引起癫痫的原因尚不清楚,多认为是病变反复出血、栓塞和红细胞溶解,造成周围脑实质内含铁血黄素沉积和胶质增生,正常脑组织受到机械或化学刺激而形成癫痫灶。

本研究全部71例患者,如表1所示,二组起病年龄、性别、癫痫发作形式、脑电图差异比较,差异无统计学意义。

传统观念一直认为手术是治疗颅内海绵状血管畸形所致癫痫的第一选择,但本实验中单纯药物组与手术组的疗效如表2所述比较无差异性。脑海绵状血管畸形所致癫痫为继发性癫痫,如病灶单一,靠近大脑表面,且非在功能区、脑干等部位,手术切除难度不高,二次损伤少,治疗后效果较好,应优先考虑手术治疗,如本研究单发病灶两组比较(表3),手术组明显优于药物组,手术可以完全切除致痫灶,从根本上抑制癫痫的发生,手术组中有3例合并病灶出血,治疗效果好,符合合并血管瘤联盟:脑海绵状血管畸形临床管理指南2017中建议合并出血需手术治疗<sup>[7]</sup>。

海绵状血管瘤的手术疗效受多种因素的影响,如病灶多少、大小、部位不同,有无合并出血等,都会影响手术效果,甚至因为手术的二次损伤,加重病情、诱发癫痫<sup>[8-10]</sup>,如本实验多发病灶组中,术后治疗效果差,其中术后2例出现运动性失语,2例偏瘫,1例偏身感觉障碍,后期随访,缺损神经功能均不能完全恢复,而本实验中单纯药物组无发生类似严重不良反应,且本实验中单纯药物组治疗有效率高手术组,虽然病例数不多,结果还是有参考价值,故并非所有脑海绵状血管畸形所致癫痫都可以选择手术治疗

结论:药物治疗和手术治疗海绵状血管畸形所致癫痫疗效相当,但手术治疗可能出现术后并发症而影响预后。单个海绵状血管畸形导致癫痫患者,建议手术治疗,多发性海绵状血管畸形所致癫痫患者,手术治疗需慎重。

本研究病例数有限,无法进行大样本多中心随机对照研究,还有许多不足之处,亦有待于更多实验研究。

## 参考文献

- [1] Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy[J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(1): e7.
- [2] Batra S, Lin D, Pabki F, et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(12): 659-670.
- [3] 陈晓红, 陈阳美, 迟兆富, 等. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 56-65.  
Chen XH, Chen YM, Chi ZF, et al. Expert consensus opinion in treatment of epilepsy [J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(1): 56-65.
- [4] Cavalcanti D, Kalani M, Martirosyan N, et al. Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(1): 122-132.
- [5] 兰秀玲, 方晓. 脑实质内海绵状血管瘤患者的MRI诊断效果及其临床应用价值[J]. *当代医学*, 2020, 26(4): 72-74.  
Lan XL, Fang X. MRI diagnosis of cavernous hemangioma in brain parenchyma and its clinical application value [J]. *Contemporary Medicine*, 2020, 26(4): 72-74.
- [6] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [7] Akers A, Al-shahi Salman R, Awad I, et al. Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(5): 665-680.
- [8] 郭紫康, 权天龙. 外科手术治疗颅内海绵状血管瘤伴癫痫的安全性及效果观察[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(8): 1181-1183.  
Guo ZK, Quan TL. Safety and efficacy of surgical treatment of intracranial cavernous hemangioma with epilepsy[J]. *J Clin Res*, 2020, 37(8): 1181-1183.
- [9] 何占彪, 王睿君, 王宏伟. 伽玛刀治疗癫痫为首发症状的颅内海绵状血管畸形疗效的影响因素[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(5): 291-294.  
He ZB, Wang RJ, Wang HW. Factors affecting the efficacy of gamma knife in the treatment of intracranial cavernous malformations with epilepsy as the first symptom [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2016, 42(5): 291-294.
- [10] 肖其华, 黄思庆, 王晨, 等. 主要表现为癫痫的脑海绵状血管畸形的治疗[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(12): 711-713.  
Xiao QH, Huang SQ, Wang C, et al. Treatment of cerebral cavernous malformations mainly manifested as epilepsy[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2010, 36(12): 711-713.

(编辑 孙慧兰)