

·神经介入 Neurointervention·

乙醇消融治疗颅内动静脉畸形的初步研究

白卫星, 贺迎坤, 李天晓, 许斌, 康晓雨, 袁龙涛, 何艳艳

【摘要】 目的 探讨乙醇消融治疗颅内动静脉畸形(bAVM)的安全性。**方法** 2018年9月3日至11月2日共有12例bAVM患者接受动脉内乙醇靶向消融治疗。根据畸形巢动脉瘤样结构或动静脉瘘等靶点的类型,采用不同比例无水乙醇与碘海醇320混合液对靶点进行消融。分析患者影像、临床资料及围手术期与手术相关不良事件。**结果** 应用乙醇对12例患者19根动脉进行消融治疗。共消融靶点动脉瘤13枚和靶点动静脉瘘6个,其中单纯无水乙醇完全消融15个靶点,2个靶点联合Onxy胶实现治愈,1个靶点动静脉瘘联合静脉入路治愈,1个靶点动脉瘤术后仍有少量显影。术后12例患者中有8例患者发生不同程度脑水肿,其中5例伴有新发脑梗死,但只有1例出院时存有明确的神经功能损害。**结论** 乙醇消融治疗bAVM技术可行,安全性尚可,但仍需大样本研究进一步证实。

【关键词】 脑动静脉畸形;乙醇;血管内介入

中图分类号:R445 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-02-0109-05

Ethanol ablation therapy for intracranial arteriovenous malformations: a preliminary study BAI Weixing, HE Yingkun, LI Tianxiao, XU Bin, KANG Xiaoyu, YUAN Longtao, HE Yanyan. Section V, Department of Cerebrovascular Diseases, Interventional Center, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450003, China

Corresponding author: LI Tianxiao, E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com; HE Yingkun, E-mail: heyingkun@vip.126.com

【Abstract】 Objective To discuss the safety of ethanol ablation therapy in treating brain arteriovenous malformation (bAVM). **Methods** Between September 3, 2018 and November 11, 2018, a total of 12 patients with bAVM received targeted endovascular ethanol ablation therapy. According to the type of targeted malformed nest-like aneurysm structure or arteriovenous fistula, mixed solution of different proportion of ethanol and iohexanol 320 was used to ablate the lesion. Imaging findings, clinical data, perioperative and procedure-related adverse events were analyzed. **Results** Ethanol ablation therapy was carried out on 19 arteries in 12 patients. A total of 13 target aneurysms and 6 target arteriovenous fistulae were ablated. Among the 19 target arteries, 15 were completely ablated by pure ethanol injection, 2 were cured by ethanol combined with Onxy glue injection, one was cured by ethanol injection of arteriovenous fistula together with transvenous embolization, and one was demonstrated mild contrast opacification within the target aneurysm after treatment. Eight of the 12 patients developed different degrees of brain edema, and 5 of the 8 patients had newly-developed cerebral infarction, only one patient remained obvious neurological impairment at the time of discharge. **Conclusion** From the treatment of bAVM, endovascular ethanol ablation is technically feasible and clinically safe, although studies with large sample are still needed to further clarify its effect. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 109-113)

【Key words】 brain arteriovenous malformation; ethanol; endovascular intervention

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.002

基金项目: 国家自然科学基金(81601583)、河南省卫生系统出国研修项目(2016054)

作者单位: 450003 郑州大学人民医院介入中心脑血管病五病区(白卫星、贺迎坤、许斌、康晓雨、何艳艳); 河南大学临床医学院、河南省脑血管病医院颅内血管畸形专科(李天晓、袁龙涛)

通信作者: 李天晓 E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com; 贺迎坤 E-mail: heyingkun@vip.126.com

颅内动静脉畸形(brain arteriovenous malformation, bAVM)的手术治疗目前主要有显微外科手术切除、立体定位放射治疗及血管内介入栓塞治疗等 3 种方式,它们既可作为一种独立的治疗方法,又可联合应用^[1-6]。当前单纯介入栓塞治疗 bAVM 的完善栓塞率约为 23.5%,并发症发生率约为 5.1%。如果通过可解脱微导管、压力控制技术等方法努力将治愈率提高至 50%左右,会带来约 11%左右并发症发生率^[7]。因此,目前介入栓塞治疗首要目的是栓塞可疑的出血靶点,如畸形血管巢内或巢旁动脉瘤和动静脉瘘等,以预防短期内再次出血;其次是通过控制畸形供血、减少血管巢体积等方式为外科切除和放射治疗作准备^[1]。目前最常用的栓塞材料有快速聚合液体粘合剂 α -氰基丙烯酸正丁酯(NBCA)和非粘性液体栓塞剂乙烯-乙醇共聚物(Onyx),两者均存在弥散不足、反流和粘管问题。而乙醇黏滞度极低、弥散能力强、不粘管,接触血管内皮后可迅速使血管内皮细胞脱水、蛋白变性、血管壁内皮细胞层剥脱、血管壁内弹性膜层节段性损坏,这些过程联合在一起导致血栓迅速形成、血管永久性闭塞^[8]。乙醇作为一种栓塞剂或消融剂治疗 bAVM 取得了较好效果^[9],近年国外也有中心尝试采用不同浓度乙醇消融治疗 bAVM 的研究,但文献报道较少^[10-11]。本中心在国内首先开展该项技术^[12],本研究主要评价乙醇消融治疗 bAVM 的安全性和技术操作要点。

1 材料与方法

1.1 基线资料

经郑州大学人民医院医学伦理委员会审批同意,2018 年 9 月 3 日至 11 月 2 日共有 12 例 bAVM 患者接受动脉内乙醇靶向消融治疗。其中男 5 例,女 7 例,中位年龄 22(7~73)岁;Spetzler-Martin 分级Ⅳ级 4 例,Ⅲ级 4 例,Ⅱ级 3 例,Ⅰ级 1 例;单纯脑实质出血 4 例,单纯脑室出血 2 例,脑实质伴脑室出血 4 例,未出血 2 例;消融靶点为动脉瘤患者 6 例,动静脉瘘 2 例,动脉瘤伴动静脉瘘 4 例。

1.2 手术过程

全身麻醉满意后,右侧股动脉穿刺植入 6 F 股动脉鞘(2 例行肺动脉压监测患者同时穿刺股静脉,将 6 F MPA2 导管经右心房室送至主肺动脉,外接压力传感装置),根据需要在泥鳅导丝配合下将 6 F 指引导管头端送至颈内动脉岩骨段(C2)或椎动脉脊髓外段(V3)平直处,作三维旋转血管造影确定治疗靶点供血动脉走行;路图指引下根据患者选择不

同微导丝——0.007 英寸 Hybrid 导丝(法国 Balt 公司)、0.008 英寸 Mirage 导丝、0.010 英寸 SilverSpeed 导丝(美国 Medtronic 公司)、0.014 英寸 Traxcess 导丝(美国 MicroVention 公司),配合将不同栓塞微导管——1.2 F Magic 导管(法国 Balt 公司)、1.5 F Marathon 导管、1.7 F Echelon 导管(美国 Medtronic 公司)、1.7 F Headway 导管(美国 MicroVention 公司)头端尽可能引入供血动脉靠近畸形巢靶点位置,用 1 mL 注射器试验性注射 0.9%氯化钠溶液等稀释的碘海醇 320(美国 GE 公司),观察对比剂弥散情况和反流情况,获取乙醇注射压力和速度,确定乙醇浓度和用量(若局部血流速度快,则需高浓度或无水乙醇,弥散范围越大,需要乙醇用量也越大),注射乙醇前对功能区畸形患者作神经电生理监测下 50%浓度丙泊酚 1 mL 激发试验,若监测到明确的动作诱发电位、体感诱发电位或脑电变化,必须调整微导管位置(更加深入畸形血管或选择另一支供血动脉);采用 1 mL 注射器注入 60%、80%乙醇(与碘海醇 320 混合液)或无水乙醇(浓度 99.7%)1~5 mL,观察 5~20 min,复查微导管和指引导管造影明确靶点是否完全消融,根据靶点显影情况决定是否继续注入更高浓度乙醇或接受辅助弹簧圈及其它栓塞剂治疗;靶点消融术后即刻复查 Dyna-CT 排除出血。术毕患者转送神经外科重症监护病房控制血压 1~3 d,随后根据情况决定是否转至普通病房。手术当天给予静脉注射甲泼尼龙(美国辉瑞公司)10~15 mg/kg,每 2 天减半,出院时改为口服甲泼尼龙(美国辉瑞公司),逐日减半直至完全停药;根据部分患者脑水肿情况,同时给予其它常规脱水治疗。

1.3 临床和影像学评估

记录术前、术中和术后住院期间所有与手术相关的不良事件,如脑水肿、脑出血、脑梗死等。神经系统评估采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,NIHSS 评分增加 4 分以上视为症状明显加重。术前和术后常规行 CT 和 MRI 检查,对比脑组织变化情况。

2 结果

12 例 bAVM 患者共通过 19 根供血动脉用乙醇消融靶点动脉瘤 13 枚和靶点动静脉瘘 6 个(表 1),其中单纯无水乙醇完全消融 15 个靶点(图 1),2 个靶点联合 Onyx 胶实现治愈,1 个靶点动静脉瘘未完全消融,仍有少量显影,后联合静脉入路栓塞治愈,1 枚靶点巢内动脉瘤未完全消融,术后即刻复查造

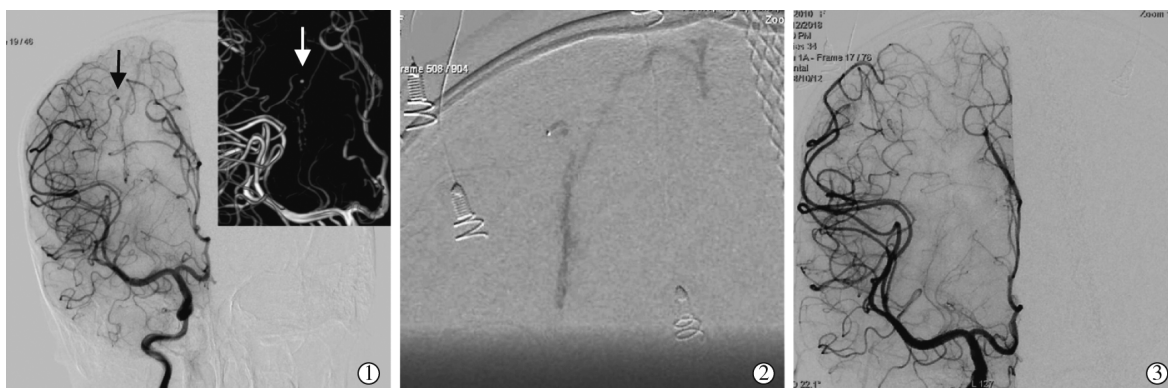
影仍有较淡显影。19 根供血动脉共使用 81.2 mL 无水乙醇,平均 4.3 mL。2 例术中肺动脉压监测患者在注射乙醇过程中肺动脉压保持平稳,无明显异常变

化;6 例神经电生理监测患者术中激发试验中 1 例(患者 3)显示阴性,术后头颅 MRI 出现新发脑水肿和脑梗死,但未出现相关临床症状。

表 1 乙醇消融治疗 12 例 bAVM 患者临床资料

患者	性别/年龄	分级 [#]	畸形位置	出血类型	激发试验	靶点数	无水乙醇/mL	是否完全消融	术后新发脑水肿/梗死	NIHSS 评分		
										术前	术后 2 d	出院
1	男/28	IV	左颞岛叶	脑实质	无	动脉瘤 1	2.3	是	无/无	4	4	2
2	女/26	II	胼胝体顶部	脑实质、脑室	无	动脉瘤 2	13.6	是	有/无	0	0	0
3	女/8	II	右顶枕	脑实质	阴	动脉瘤 1	5.6	是	有/有	0	0	0
4	男/8	III	间脑	脑实质、脑室	阳	动脉瘤 1	3.0	是	有/有	0	5	2
5	女/16	III	右丘脑	脑室	无	动脉瘤 1、瘘 1	10.2	否	无/无	0	0	0
6	女/26	IV	左额颞	未出血	阴	动脉瘤 1、瘘 3	8.0	是	无/无	0	0	0
7	男/73	III	右丘脑	未出血	阴	动脉瘤 1	7.7	是	有/有	0	2	0
8	女/7	II	左顶枕	脑室	阴	动脉瘤 1、瘘 1	6.0	是	有/无	0	0	0
9	女/16	III	左颞顶	脑实质	无	瘘 1	3.0	是	有/有	0	2	2
10	男/18	IV	左颞额、基底节	脑实质、脑室	无	动脉瘤 1、瘘 1	11.2	是	无/无	31	31	31
11	男/33	I	左颞	脑实质	阴	瘘 1	7.6	是	有/有	0	0	0
12	女/26	IV	左丘脑	脑实质、脑室、SAH	无	动脉瘤 1	3.0	是	有/有	0	9	6

注: [#]Spetzler-Martin 分级; SAH: 蛛网膜下腔出血; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

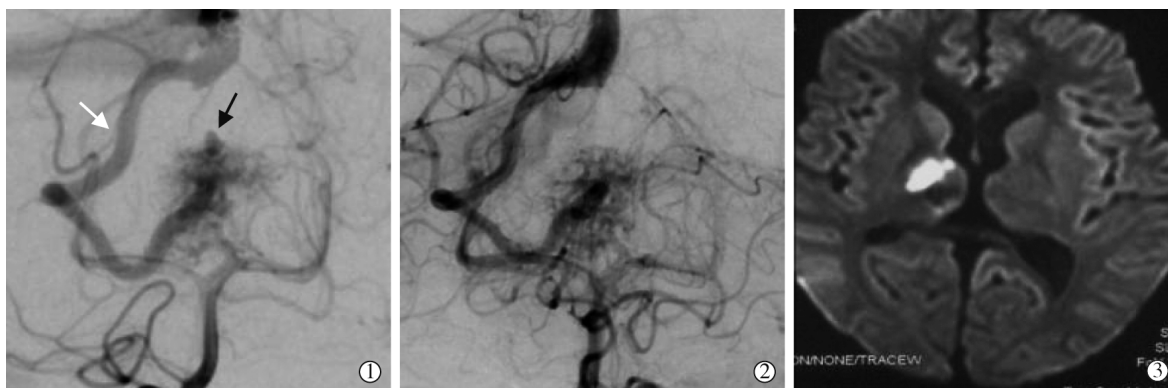


①右侧颈内动脉 DSA 造影示畸形血管巢位于右顶枕叶,供血动脉处可见一动脉瘤(箭头);②微导管到位后,快速团注无水乙醇和碘海醇 320 混合液(60%);③术后造影示靶点动脉瘤消失,血管巢极少量残留

图 1 乙醇消融治疗 bAVM 过程影像

12 例患者术后均接受 CT 复查,其中 11 例接受 MRI 复查,结果显示新发脑水肿或水肿与术前相比加重 8 例,其中 5 例出现明确的新发脑梗死,导致

1 例激发试验阳性患者症状加重(图 2)。12 例患者术后中位住院治疗 8(3~10) d,出院时仅 1 例存有明显的神经功能障碍。



①右侧颈内动脉 DSA 造影示 bAVM 巢位于间脑,大脑后动脉供血,通过中脑后静脉(白色箭头)流入 Galen 静脉,巢内可见一动脉瘤(黑色箭头);②术后血管造影示巢内动脉瘤消失;③术后复查 MRI-DWI 示畸形巢附近新发脑梗死

图 2 1 例激发试验阳性 bAVM 患者术后新发脑梗死影像

3 讨论

3.1 bAVM 乙醇消融治疗适应证

Yakes 等^[10]1997 年首次报道乙醇消融治疗 bAVM 患者的系列研究结果,17 例患者中 7 例表现为蛛网膜下腔出血(SAH)或脑实质出血,其余表现为癫痫、偏盲、头痛、三叉神经痛和丘脑综合征等症状,Spetzler-Martin 分级仅有 2 例Ⅱ级,其余均 \geq Ⅲ级,治疗目的是栓塞治愈 bAVM,但很重要的一点是微导管均超选择至畸形巢内。第 2 项 bAVM 患者系列研究结果于 2016 年由 Settecase 等报道^[11],10 例患者均表现为颅内出血,Spetzler-Martin 分级Ⅱ级 3 例, \geq Ⅲ级 7 例,治疗目的是栓塞畸形供血动脉和畸形血管巢内的动脉瘤样结构(重要原因为微导管不能直接超选至动脉瘤或血管巢内的靶病变部位)。本研究为国内首次、国际上第 3 项系列研究报道,采用乙醇消融治疗 bAVM 的目的主要是消除出血或易出血的靶点——动脉瘤和瘘,其次是想利用乙醇破坏血管内皮、不粘管和不反流的特点,为后期治愈性消融 bAVM 作准备。因此,本中心乙醇消融治疗 bAVM 的适应证是:①出血性 bAVM 或深部 bAVM;②有较为明确的与出血相关的治疗靶点,如动脉瘤和瘘等;③介入栓塞导管到位后应用常用栓塞剂(Glubran、Onyx 等)难以栓塞住靶点,或微导管可达到血管巢的路径极其困难,用常规栓塞剂栓塞靶点后该路径不能再次利用,后期血管巢治疗变得更加困难;④其它治疗方式(外科切除、放射治疗和常规介入栓塞)不适合,但术前均充分告知患者及其授权人各种手术方式的优点和不足^[13]。

3.2 术后并发症分析

本组 12 例患者中有 8 例术后出现新发脑水肿或水肿加重,5 例新发脑梗死;共有 4 例出现症状(脑梗死和脑水肿共同所致),其中 2 例术后症状明显加重。本组症状性并发症(NIHSS 评分较术前增加)发生比例(4/12)稍低于 Yakes 等^[10]研究的比例(8/17),但明显高于 Settecase 等^[11]报道(1/10)。这可能与本研究治疗目的(一方面处理出血或易出血靶点,一方面消融部分血管巢)相关,该目的折中了 Yakes 等^[10]和 Settecase 等^[11]的研究目的。术后脑水肿是乙醇消融 bAVM 一极为常见的并发症,乙醇导致脑水肿原因尚缺少相关研究,推测可能与乙醇破坏血管内膜后血管通透性增高,导致周围脑组织水肿相关。理论上乙醇浓度较大时有可能导致血管壁坏死,但文献未有明确报道。本研究中多数患者经强化激素等治疗后未出现症状或症状迅速好转。本

研究中遇到的另外一个主要并发症是脑梗死,术后 5 例脑梗死患者中有 3 例位于血管巢附近,考虑与乙醇流入至供应正常脑组织的血管内所致,因此认为尽管乙醇可顺血流流至靶点或血管巢内,但微导管还是应尽可能靠近靶点或血管巢,以最大限度避免非目标区域损伤。同时,术中神经电生理监测联合药物激发试验也有可能帮助术者判断栓塞或注射点。本研究中共有 6 例患者接受术中神经电生理监测联合药物激发试验,其中 1 例激发试验呈运动诱发电位阳性,随即调整栓塞微导管进入血管巢内行巢内动脉瘤消融治疗,术后第 2 天评估症状加重(NIHSS 评分由术前 0 分增加至 5 分),MRI 提示有新发梗死(图 2),术后 8 d 出院时 NIHSS 评分恢复至 2 分。其它手术相关并发症如肺动脉高压等^[8]均未在本研究中发现。

3.3 技术要点

乙醇消融和其它栓塞剂治疗相比,有几点需特别注意:①微导管须超选至病灶,尽量避免乙醇进入正常脑组织的供血分支,因为乙醇会破坏毛细血管床,一旦正常毛细血管床被破坏,无侧支循环代偿形成,脑组织往往会坏死;②无水乙醇可与碘海醇混合应用,以便获得 X 线可见性,可根据供血动脉位置和瘘的大小配比相应比例,60%浓度即可起到局部消融作用,但是对流量较大的畸形瘘往往需要 80%浓度,甚至无水乙醇;③注射无水乙醇前,需要用 50%对比剂(碘海醇和 0.9%氯化钠溶液配比)经微导管试验性手推造影,以观察有无反流及对对比剂在畸形巢内弥散情况,尤其是巢内动脉瘤是否显示,然后再在空白路图下以相同力量注射乙醇;④在没有反流情况下注射无水乙醇时应尽量快速团注,这样可以使乙醇尽量多地弥散到较大范围的畸形巢,如果试验性注射时显示反流,则推荐注射 60%或 80%稀释的乙醇,以便更好地控制反流。

3.4 研究局限性

尽管本研究术后造影显示 12 例中仅有 1 例靶点未完全消融,其动脉瘤样结构是否会闭塞或闭塞的靶点是否会再通仍不得而知,需要远期随访进一步证实;同时,根据 bAVM 血管构筑特点和血流动力学特征如何选择合适的乙醇浓度,仍需要进一步研究。

总之,乙醇消融治疗 bAVM 在技术上可行,安全性虽在本研究中尚可接受,但在推广该项技术之前仍需要大样本研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, et al. Management of brain arteriovenous malformations: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48: e200-e224.
- [2] Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH)[J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159: 1059-1064.
- [3] 中华医学会神经外科学分会介入学组. 脑动静脉畸形介入治疗中国专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 12: 1195-1203.
- [4] He YK, Bai WX, Li TX, et al. Curative transvenous embolization for ruptured brain arteriovenous malformations: a single-center experience from China[J]. World Neurosurg, 2018, 116: E421-E428.
- [5] 朱仕逸, 张广, 亓敬涛, 等. 经静脉途径治疗脑动静脉畸形研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1147-1150.
- [6] 何艳艳, 白卫星, 李天晓, 等. 经静脉途径治疗脑动静脉畸形的研究进展[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 175-179.
- [7] Solomon RA, Connolly CE Jr. Arteriovenous malformations of the brain[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 1859-1866.
- [8] 范新东. 动静脉畸形的无水乙醇栓塞[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 344-348.
- [9] Han Y, Fan X, Su L, et al. Absolute ethanol embolization combined with surgical resection of scalp arteriovenous malformations: interim results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 312-319.
- [10] Yakes WF, Krauth L, Ecklund J, et al. Ethanol endovascular management of brain arteriovenous malformations: initial results[J]. Neurosurgery, 1997, 40: 1145-1152.
- [11] Settecase F, Hetts SW, Nicholson AD, et al. Superselective intra-arterial ethanol sclerotherapy of feeding artery and nidus aneurysms in ruptured cerebral arteriovenous malformations[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37: 692-697.
- [12] 贺迎坤, 白卫星, 李天晓, 等. 乙醇靶向消融术治疗颅内动静脉畸形一例[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 329-331.
- [13] Yakes W, Yakes A, Rohlfis F, et al. Current controversies and the state of the art in endovascular treatment of vascular malformations[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 65-69.

(收稿日期:2018-12-09)

(本文编辑:边 皓)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址:www.j-i-m.net

邮箱:j_intervent_med.@163.com