

·综述 General review·

Onyx 在脑动静脉畸形中应用进展

温玉东, 魏建军

【摘要】 血管内栓塞治疗无论是作为显微外科手术或放射治疗的辅助治疗手段,还是作为一种独立的治疗方法,都向我们展现出其独特优势。随着神经介入放射学快速发展对栓塞材料的要求促使血管内栓塞材料的不断改进,Onyx 作为一种非黏附性材料,使得血管内栓塞治疗脑动静脉畸形这一重要技术越来越趋向成熟,并逐渐为人们所认可。本文叙述了 Onyx 在治疗脑动静脉畸形中的应用进展。

【关键词】 脑动静脉畸形; 栓塞; 液体栓塞剂

中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2010)-11-0921-04

The advances in applying Onyx for the treatment of cerebral arteriovenous malformations WEN Yu-dong, WEI Jian-jun. Department of Neurosurgery, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: WEI Jian-jun

【Abstract】 Endovascular embolization treatment, no matter it is used as a supplementary therapeutic means for micro-surgery and radiotherapy or used as a unitary therapy, has already showed lots of advantages. With the rapid development of neurological interventional radiology and the continuous improvement of endovascular embolization materials, Onyx, as a non-adhesive material, has made the important technology of endovascular treatment for cerebral arteriovenous malformation more and more mature, and this technique has gradually been accepted by people. This paper aims to describe the latest advances in applying Onyx for the treatment of cerebral arteriovenous malformations. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 921-924)

【Key words】 arteriovenous malformation; embolization; Onyx

脑动静脉畸形 (arteriovenous malformations, AVM) 是胚胎早期脑血管原始胚芽发育分化异常而引起的一种先天性脑血管疾病。疾病的高发年龄为 40 ~ 60 岁,男女发病率无显著差异。病灶发生于幕上者占 90.8%,幕下者 9.2%。脑 AVM 的严重并发症是脑出血,出血的高发年龄段为 20 ~ 40 岁,平均年出血率为 2% ~ 4%,而其中因出血死亡者约 6%。另外,约有 17.9% 患者合并有颅内动脉瘤^[1-4]。

1 概况及应用进程

尽管脑 AVM 的发病率很低,但是因出血缺血而产生的各种神经功能障碍等并发症却十分严重。因此,应对脑 AVM 采取早发现早治疗。用于脑 AVM 的治疗方法有手术切除畸形团,放射治疗,血管内栓塞治疗以及综合治疗。尽管对于脑 AVM 的治疗方式较多,但是到目前为止,仍无令人信服的

资料表明各种治疗方法的优劣及不同疗法对疾病自然病程的影响。但是随着影像学进步和各种治疗方法的不断改进,使我们更加认识到侵袭性治疗脑 AVM 及其出血带来的严重危害^[5-6]。血管内栓塞治疗脑 AVM 已在临床应用多年,无论是作为手术治疗或放射治疗的前期治疗还是一种独立的治疗方法,其疗效比较显著,尤其近几年新型栓塞材料 Onyx 的出现及推广使用,使得血管内栓塞治疗脑 AVM 显示出明显的优势。

Onyx 是由次乙烯醇异分子聚合物(EVOH)、二甲基亚砷(DMSO)及钽粉微粒按一定比例组成的混悬液,是一种新型血管内非黏附性液体栓塞剂。当 Onyx 接触水性溶液(如血液)时,DMSO 迅速从混合物中逸出,进入血液中,而 EVOH 则析出,在血管内凝固为海绵状固体起栓塞作用。1999 年 8 月欧洲通过了 OnyxCE 认证程序,首次获准用于脑 AVM 的血管内栓塞治疗。1999 年 Murayama 等^[7]使用 Onyx 进行动物实验治疗脑 AVM,详细评估了 Onyx 的血管

毒性及其治疗脑 AVM 的可行性。接着栓塞治疗 15 例脑 AVM 患者,并取得较满意的效果和初步的临床经验。2003 年 9 月 Onyx 正式进入我国在临床应用,随即宋冬雷等^[8]率先使用 Onyx 栓塞治疗了 28 例脑 AVM,在进行 35 次栓塞治疗后,有 4 例患者达到影像学完全栓塞,其余病例的畸形团也取得了较为理想的闭塞。目前非黏附性液态栓塞剂 Onyx 主要分为 3 种类型:Onyx18 (6%EVOH,94%DMSO), Onyx20 (6.5%EVOH,93.5%DMSO) 和 Onyx34 (8%EVOH,92%DMSO),其中 Onyx18、Onyx20 是低黏度的 Onyx 配方,更多的应用于脑 AVM 的栓塞治疗。

2 Onyx 的特点

Onyx 主要有如下特点:①Onyx 具有非黏附性,能有效控制注胶速度,不必担心黏管,治疗结束撤除微导管更容易且安全。②后续注入的栓塞剂可以推动前面的 Onyx 胶继续向前移动和弥散,到达更细小、导管无法到达的分支血管中,从而使病灶达到尽可能完全栓塞。③Onyx 对病灶渗透能力很强,可永久性栓塞 80 μm 的微细血管,注入病灶后变成海绵状膨胀物并闭塞畸形团^[9]。此外,Akin 等^[10]在一组动物实验中显示出:Onyx 在栓塞过程中容易操作,并且 Onyx 同以往其他栓塞材料相比,它能够使手术时间缩短并且还能够减少术中出血。但是,过度不透射线是 Onyx 的不足之处,由于它对射线的不透性,使得在栓塞过程中,畸形团栓塞程度不能很准确的被估测出来^[11]。

3 Onyx 在脑 AVM 中的应用

最初,大多数学者将血管内栓塞治疗作为显微外科手术及放射治疗的前期治疗手段,可以使显微手术或放射治疗的安全性大大提高,有资料表明仅仅通过血管内栓塞治疗而消除临床症状的可达 13%~40%^[12]。认为通过 Onyx 的栓塞治疗,畸形团的形态大小以及畸形团内血管弹性的改变可以使得显微外科技术很好地将病灶从其周围组织中切除^[13]。尤其对于较深部位脑 AVM 来说,血管内栓塞治疗作为手术切除或放射治疗前的辅助治疗,可以显著改善手术或放射治疗的疗效。而手术切除治疗和放射治疗前进行血管内栓塞治疗的目的是为了减少畸形团的大小及栓塞危险血管^[14]。Mounayer 等^[15]认为精确的栓塞治疗技术在许多病例中能够取得病灶完全栓塞的疗效,在一些病灶接近完全栓塞的病例中,畸形团残余面积显著减少,从而更适

合外科手术及放射治疗。不久,随着栓塞技术的不断改进以及栓塞材料的不断更新,血管内栓塞治疗脑 AVM 已经作为一种独立的治疗手段被大家所接受,尤其对于病灶位置很深,病灶位于重要功能区内的复杂性 AVM 病例,血管内栓塞治疗显示了它的独特优势。甚至有的学者主张在治疗脑 AVM 过程中,尽量应用 Onyx 栓塞脑 AVM 以达到畸形团完全栓塞,而其他治疗方法如手术切除及放射治疗仅在通过血管内栓塞无法达到完全栓塞病灶时才使用。Florio 等^[16]报道使用 Onyx 栓塞治疗 10 处 AVM,其中畸形血管团完全栓塞占 20%。Katsaridis 等^[17]和 Mounayer 等^[15]报道致密栓塞率分别为 53.9% 和 49%。黄国柱等^[11]搜集并分析了 9 例接受 Onyx 栓塞治疗的脑 AVM 患者的资料,其中 5 例患者选择单独行血管内栓塞治疗,3 例达到永久性闭塞,另 2 例只取得部分闭塞,后期选择放射治疗,4 例能正常工作生活,1 例有与术前脑出血相关的生活不能自理。另外 4 例脑 AVM 患者将栓塞治疗作为放射治疗和显微外科治疗的辅助治疗,3 例畸形血管面积减少 80% 以上,之后,2 例选择放射治疗。2 例选择显微外科手术治疗,而 4 例已全部重新回到工作中。近年 Weber 等^[18]提出在实施手术切除或放射治疗前的脑 AVM 血管内栓塞术中,应尽可能多地栓塞病灶。他们在使用 Onyx 栓塞治疗 93 例脑 AVM 后,经血管造影证实,仅仅行栓塞术使得畸形团完全栓塞占 20% (其中 2 例在 3 个月后复发,最终完全栓塞率为 18%),病灶大小平均减少 79.5%,并发症发生率为 12%,未完全栓塞的病例接受手术切除或放射治疗后,总治愈率为 71%,而通过栓塞治疗或栓塞后手术治疗的病例中治愈率为 83%。Rooij 等^[19]在对 44 例脑 AVM 使用 Onyx 栓塞治疗后发现,半数患者病灶面积减少 75%,畸形团达到完全栓塞的为 16%,在畸形团部分栓塞病例中,10 例接受外科切除手术治疗,20 例采用放射治疗,有 6 例出现并发症,其中死亡 1 例(病死率 2.3%),永久性神经功能缺陷的有 2 例(4.6%)。Jahan 等^[9]用 Onyx 栓塞治疗 23 例脑 AVM 患者,在实施了 33 次栓塞术中成功栓塞 129 个畸形团的供血动脉,仅通过栓塞术的治愈率为 0,畸形团的栓塞面积平均为 63%,11 例患者采用放射治疗,12 例患者采用开颅手术切除而治愈,病死率为 0,永久性神经功能缺陷的占 4%。Jayaraman 等^[20-21]提出对于一些非功能区的小的畸形团(面积小于 3 cm²),更加适合采用显微外科手术切除或放射治疗。同时,认同直接采用

显微外科手术或放射治疗取得的治愈率分别为 100% 和 70%, 并发症分别为 0 ~ 15% 和 10%。为此, 很多学者持反对意见, Katsaridis 等^[14]报道的非功能区小 AVM 的致密栓塞率和并发症发生率分别为大于 95% 和小于 2%。他还认为: 此类患者采用栓塞治疗, 术后第 1 天便可出院, 只需休息数日就可以回归正常生活和工作, 而若选择开颅手术, 至少需住院 4 ~ 5 d, 出院后还需 1 个月的休养。因而, 对于小的非功能区的脑 AVM, 单独行血管内栓塞术就可以完全治愈, 但是对于一些较复杂的病例, 采取先通过血管内栓塞治疗使畸形团面积减少, 然后再选择手术切除或放射治疗的综合性疗法, 不仅可以降低手术治疗的难度, 还可以减少术后并发症。至于畸形血管团面积巨大的脑 AVM 在接受栓塞治疗使畸形团面积减少后, 是采取继续栓塞治疗直至完全栓塞还是采取手术切除或放射治疗, 由于至今尚无资料证明哪种方案更好, 可根据多种情况综合考虑选择。血管内栓塞治疗脑 AVM 疗效不仅与栓塞材料有关, 还与畸形团的大小形态, 供血动脉情况及操作技术等相关。正因诸多复杂因素的存在, 才使得各个学者得到的数据存在一定的差异。尽管如此, 有一点是大家普遍接受的, 那就是 Onyx 在脑动静脉畸形治疗中的影响与作用是积极的。

4 Onyx 在治疗脑 AVM 中亟待解决的问题

应用 Onyx 血管内栓塞治疗脑 AVM 已有多年, 但是栓塞治疗带来的较高并发症越来越引起诸多学者的关注。Katsaridis 等^[14]对 101 例脑 AVM 患者多达 219 次 Onyx 血管内栓塞后统计发现, 并发症发生率为 8%, 病死率为 3%。Mounayer 等^[15]在对脑 AVM 患者多次栓塞最终达到畸形团完全栓塞后报道, 并发症发生率 8.5%, 病死率为 3.2%, Panagiotopoulos 等^[22]报道了 82 例脑 AVM 患者采用 Onyx 栓塞治疗后, 3 例 (3.8%) 出现永久性神经功能缺陷, 2 例 (2.4%) 死亡。由此可见, 血管内栓塞术后出现神经功能障碍的比率较高, 关于出现神经功能障碍的原因, van Rooij 等^[19]报道了 3 例 (1 例永久性神经功能障碍, 2 例为暂时性神经功能障碍) 患者血管内栓塞术后出现急性神经功能障碍, 所有病例脑 CT 均未发现出血灶, 他认为栓塞术后出现神经功能障碍与颅内出血无关, 而与正常脑组织供血血管堵塞有关。同时他还指出: 由于 Onyx 在细小而弯曲的血管内很难显影, 此时应用 NBCA 可能比使用 Onyx 取得的疗效佳。关于栓塞术后出血的机制, 大多数学

者认为可能因术中静脉栓塞或者术后静脉进行性血栓形成造成动脉血供存在而静脉引流障碍, 从而引发脑 AVM 破裂出血。另外正常灌注压突破综合征 (NPPBC) 的发生可导致脑水肿甚至颅内出血等严重并发症, 尤其对于畸形团面积较大的 AVM, 更应该注意避免 NPPBC 的发生。Jayaraman 等^[20]认为栓塞治疗带来的较高并发症与医师一味的追求高致密度的栓塞有关。总之, 虽然新型栓塞材料 Onyx 的出现使得此种治疗方法在阻断畸形团血供方面取得了很好的成效, 但是如何减少及避免并发症及死亡的发生, 已然成为现阶段研究的重点。

总之, 对于一些脑 AVM 的治疗, Onyx 作为一种血管内非黏性液体栓塞剂, 通过一次或者多次栓塞从而达到完全或接近完全栓塞畸形团, 至于存在较高的并发症发生率和病死率, 在目前看来还是在可接受范围内。然而有些复杂的巨大型脑 AVM 单纯依靠某一种治疗方案, 很难取得较满意的疗效, 这时若采用血管内栓塞治疗, 手术切除治疗或放射治疗相结合的综合性治疗, 或许可以取得更好的疗效。Onyx 这种栓塞材料无论用于单纯的血管内栓塞治疗还是应用于术前或放射前的辅助性治疗, 大量的资料显示, 它有着良好的应用前景, 相信随着我们操作技术的提高和对这种材料的把握, 我们一定可以看到 Onyx 在治疗脑 AVM 的应用中所取得的巨大进步。

[参考文献]

- [1] Hofmeister C, Stapt C, Hartmann A, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation[J]. *Stroke*, 2000, 31: 1307 - 1310.
- [2] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 807 - 816.
- [3] Kim H, Sidney S, McCulloch CE, et al. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients[J]. *Stroke*, 2007, 38: 2430 - 2437.
- [4] da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations[J]. *Stroke*, 2009, 40: 100 - 105.
- [5] Al Shahi R, Warlow CP. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD003436.
- [6] Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 299 - 308.
- [7] Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler G, et al. Non-adhesive

- liquid embolic agent for the treatment of cerebral AVM: clinical results at UCLA [J]. *Intervent Neuroradiol*, 1999, 5 (Suppl 1): 78 - 79.
- [8] 宋冬雷, 冷冰, 顾宇翔, 等. 新型液态栓塞剂(Onyx)栓塞脑动静脉畸形 28 例临床分析[J]. *介入放射学杂志*, 2004, 13, (suppl 1): 105 - 108.
- [9] Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, et al. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinic pathological experience in 23 patients [J]. *Neurosurgery*, 2001, 48: 984 - 995.
- [10] Akin ED, Perkins E, Ross IB. Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with N-butyl cyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine[J]. *Neurosurgery*, 2003, 98: 366 - 370.
- [11] Wong GK, Yu SC, Zhu XL, et al. Use of Onyx (a patented ethylene-vinyl alcohol copolymer formulation) embolisation of cerebral arteriovenous malformations in Hong Kong: initial experience [J]. *Hong Kong Med*, 2009, 15: 359 - 364.
- [12] Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49: 799 - 806.
- [13] Duffner F, Ritz R, Bornemann A, et al. Combined therapy of cerebral arteriovenous malformations: Histological differences between a non-adhesive liquid embolic agent and n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA) [J]. *Clin Neuropathol*, 2002, 21: 13 - 17.
- [14] TerBrugge KG. Brain AVM Relationship of Angioarchitectural and Clinical Symptoms and Complications for Treatment [J]. *Intervent Neuroradiol*, 2003, 9(suppl 2): 107 - 108.
- [15] Mounayer C, Hammami N, Piotin M, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients [J]. *AJNR*, 2007, 28: 518 - 523.
- [16] Florio F, Lauriola W, Nardella M, et al. Endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformations with Onyx embolization: preliminary experience [J]. *Radiol Med Torino*, 2003, 106: 512 - 520.
- [17] Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50: 589 - 597.
- [18] Weber W, Kis B, Siekmann R, et al. Endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformations with onyx: technical aspects [J]. *AJNR*, 2007, 28: 371 - 377.
- [19] van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN Brain AVM Embolization with Onyx[J]. *AJNR*, 2007, 28: 172 - 177.
- [20] Jayaraman M, Cloft HJ. Embolization of brain arteriovenous malformations for cure: because we could or because we should? [J] *AJNR*, 2009, 30: 107 - 108.
- [21] Soderman M, Andersson T, Karlsson B, et al. Management of patients with brain arteriovenous malformations [J]. *Eur J Radiol*, 2003, 46: 195 - 205.
- [22] Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, et al. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx)[J]. *AJNR*, 2009, 30: 99 - 106.

(收稿日期:2010-04-19)