

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00874

· 论 著 ·

硬脑膜动静脉瘘手术后临床转归的影响因素分析

李 强, 黄清海, 许 奕, 方亦斌, 赵开军, 洪 波, 赵文元, 刘建民*

第二军医大学长海医院临床神经医学中心、神经外科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨影响硬脑膜动静脉瘘(dural arteriovenous fistula, DAVF)治疗后预后不良的危险因素。**方法** 回顾性分析我中心近6年治疗的153例DAVF病例,收集患者临床表现、血管构筑学特征、治疗方式、影像学治疗结果和临床预后等资料,进行Kaplan-Meier估计和Cox回归分析。**结果** 153例患者平均随访(38.1±16.3)个月,近期随访改良Rankin评分(mRS)3~6级共21例,除术后并发症死亡的4例外,随访中死亡8例,另9例表现为神经功能缺损。Kaplan-Meier分析提示术前mRS≥3级、存在静脉窦血栓、经动静脉联合入路栓塞、术后影像学结果为部分栓塞或部分栓塞并皮质静脉引流(cortical venous reflux, CVR)、术后主窦不畅的患者有预后不良的趋势。Cox回归分析提示预后不良的危险因素包括:术前mRS≥3级($P=0.018$)、术后影像学结果为部分栓塞并CVR($P=0.001$)及术后主窦不畅($P=0.0001$)。**结论** 术前神经功能残损较重、术后影像学结果为部分栓塞合并CVR以及术后主窦不畅是DAVF患者治疗后预后不良的独立危险因素。

[关键词] 硬脑膜动静脉瘘; 皮质静脉引流; 血管内治疗; 预后; 危险因素

[中图分类号] R 743.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)08-0874-05

Postoperative outcomes of patients with dural arteriovenous fistulas: an analysis of influencing factors

LI Qiang, HUANG Qing-hai, XU Yi, FANG Yi-bin, ZHAO Kai-jun, HONG Bo, ZHAO Wen-yuan, LIU Jian-min*

Department of Neurosurgery, Center of Clinical Neuroscience, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic factors for poor postoperative outcomes of patients with dural arteriovenous fistulas (DAVFs). **Methods** The clinical data of 153 patients with DAVFs, who were treated in our institute over the past 6 years, were retrospectively analyzed. The clinical manifestations, angioarchitecture, treatment methods, neuroradiological results, and clinical outcomes were collected for Kaplan-Meier estimation and Cox regression analysis. **Results** The patients were followed up for a mean of (38.1±16.3) months. Twenty-one patients showed modified Rankin scale (mRS) 3-6 during recent follow-up; 4 patients died of postoperative complications, another 8 patients died during follow-up, and 9 patients presented with permanent neurologic defects. Kaplan-Meier estimation suggested that patients with poor preoperative neurologic status (mRS≥3), venous sinus thrombosis, combined arteriovenous approach embolization, partial obliteration, parital obliteration with cortical venous reflux (CVR), and postoperative restriction of dominant venous sinuses tended to have poor clinical outcomes. Cox regression analysis demonstrated that poor preoperative neurologic status (mRS≥3) ($P=0.018$), partial obliteration with CVR ($P=0.001$), and postoperative restriction of dominant venous sinuses ($P=0.0001$) were risk factors predicting poor postoperative outcomes. **Conclusion** Poor preoperative neurologic status, partial obliteration with CVR, and postoperative restriction of dominant venous sinuses are the independent risk factors for poor clinical outcomes of DAVFs.

[Key words] dural arteriovenous fistula; cortical venous reflux; endovascular therapy; prognosis; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(8): 874-878]

硬脑膜动静脉瘘(dural arteriovenous fistula, DAVF)是发生在硬脑膜及其附属物上的动、静脉直接沟通的血管病, 占有颅内血管畸形的10%~

15%^[1], 其临床表现多样。该疾病自然病程的研究发现, 是否存在皮质静脉引流(cortical venous reflux, CVR)是影响DAVF的临床表现和预后的主

[收稿日期] 2013-05-02 **[接受日期]** 2013-07-23

[基金项目] 国家自然科学基金(81200906)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81200906)。

[作者简介] 李 强, 博士, 讲师、主治医师。E-mail: lqemm@126.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161794, E-mail: chstroke@163.com

要因素^[2],起病时的临床表现也与其自然病程关系密切^[3]。对于合并 CVR 或以侵袭性表现起病的患者,需要积极治疗。显微外科手术、介入栓塞和立体定向放射治疗是 DAVF 常用的治疗方法。然而,由于该疾病的发病率低,目前尚缺乏其治疗后临床转归的影响因素分析研究。第二军医大学长海医院临床神经医学中心自 2007 年 1 月至 2012 年 6 月共治疗各部位 DAVF 患者 176 例,本研究通过回顾性分析该组病例的治疗及预后情况,阐明 DAVF 患者手术后临床转归的影响因素。

1 材料和方法

1.1 一般资料 第二军医大学长海医院临床神经医学中心数据库共登记 2007 年 1 月至 2012 年 6 月治疗的 DAVF 患者 176 例,根据纳入及排除标准录入病例。纳入标准:(1)经股动脉脑数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查诊断为 DAVF;(2)临床病例资料完整;(3)术前进行过头颅 CT 或磁共振(magnetic resonance, MR)检查;(4)采用介入栓塞或手术治疗,且临床随访超过 6 个月。排除标准:(1)合并脑动静脉畸形、非病灶血流相关性动脉瘤,脑供血动脉中、重度狭窄;(2)术前合并颅内原发或转移性肿瘤;(3)术前脑梗死、脑膜脑炎急性期和脱髓鞘病变急性期;(4)治疗前 3 周内颅脑损伤;(5)合并直接颈内动脉海绵窦瘘(Barrow A 型);(6)无法取得近期随访资料。

1.2 数据收集 收集患者的年龄、性别、临床表现、血管构筑学特征、治疗方法、治疗次数、影像学治疗结果、出院前患者情况以及临床随访等资料。近期对所有患者进行一次电话或临床随访。临床及影像学资料由从事神经介入专业的两名高年资主治医师共同判定。

临床表现包括有无颅内出血、癫痫、认知功能和意识障碍、局灶性神经功能缺损等侵袭性表现。根据术前改良 Rankin 评分(modified Rankin scale, mRS)将术前神经功能状态分为 3 个等级:mRS 0~1 级、2 级及 ≥ 3 级。DAVF 根据瘘口所在部位分为 3 组,分别为海绵窦区、大静脉窦区和其他窦区,其中大静脉窦区包括上矢状窦、横窦-乙状窦、颈静脉孔和窦汇区,其他窦区包括除海绵窦区和大静脉窦区以外所有部位。静脉引流方式按照 Borden 分级^[4]进行分级。

治疗方式分为经动脉入路栓塞(transarterial

embolization, TAE)、经静脉入路栓塞(transvenous embolization, TVE)、动静脉联合入路栓塞(combined approach embolization, CAE)以及单纯或联合显微外科手术(pure or combined microsurgery, PCMS)共 4 种。术后影像学结果根据最后一次侵入性治疗后的 DSA 检查,记为瘘口完全消除、部分消除和部分消除合并 CVR。并根据最后一次治疗后即刻 DSA 结果判定术后主静脉窦是否通畅,定义上矢状窦后部 2/3、窦汇以及较大的一侧横窦-乙状窦为主窦,该通路上存在闭塞、严重狭窄($\geq 70\%$)时为主窦不畅。

1.3 分组 根据近期随访的 mRS 分为术后预后良好组和预后不良组。近期 mRS ≥ 2 级为预后良好组,3~6 级为预后不良组。随访期间患者因 DAVF 无关的事件死亡或发生神经功能缺损的,如车祸、肿瘤等,以该事件之前的神经功能缺损情况评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件,以随访时间作为因变量,其他参数包括性别、年龄、术前侵袭性表现(脑出血、意识和认知功能障碍、局灶性神经功能缺损和癫痫)、术前 mRS、瘘口部位、Borden 分级、是否存在静脉窦血栓、治疗方式、术后影像学治疗结果以及术后主窦通畅情况分别作为自变量,进行 Kaplan-Meier 估计,组间差异采用 log-rank (Mantel-Cox)检验比较。并以随访时间和预后不良作为因变量,上述参数作为协变量,进行 Cox 回归分析,采用逐步回归方法,变量进入标准为 $\alpha=0.10$,剔除标准为 $\alpha=0.15$ 。其中术前 mRS、瘘口部位、Borden 分级、治疗方式和术后影像学治疗结果等多分类变量分别以术前 mRS 0~1 级,瘘口位于海绵窦区、经静脉途径栓塞以及瘘口完全消除为参照,其他参数作为哑变量。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料 根据入选及排除标准,共 153 例患者入组。其中男性 89 例、女性 64 例,年龄 14~77 岁,平均(48.5 \pm 14.4)岁。侵袭性表现患者 91 例,表现为脑出血 46 例、意识和认知功能障碍 18 例、局灶性神经功能缺损 33 例、癫痫 14 例;非侵袭性表现患者 62 例。术前 mRS 0~1 级 56 例,2 级 56 例,3~5 级 41 例。DAVF 位于海绵窦区 46 例,大静脉窦区 52 例,其他窦区 55 例。Borden I 级 53 例,II 级 45 例,III 级 55 例。静脉窦血栓的发生率为 30.1%(46/153)。

2.2 治疗效果及并发症情况 采用 TAE 100 例,

TVE 33例,CAE 9例,PCMS 11例。最后一次治疗达到瘘口完全消除的共 123例(80.4%),部分消除的 19例,部分消除合并 CVR 的 11例(7.2%)。所有患者症状缓解率达 84.3%(129/153),完全无症状率达 58.1%(89/153)。围手术期死亡 4例(2.6%)。5例患者发生脑出血,其中 2例死亡,3例恢复良好;2例发生脑梗死;2例发生静脉梗死性脑水肿;不明原因猝死 2例。术后脑神经麻痹 11例,其中永久性麻痹 8例。

2.3 临床随访结果 所有患者获得临床随访,随访时间 1~72个月(围手术期死亡患者记为随访 1个月),平均(38.1±16.3)个月。新近随访 mRS 0级 89例,1级 38例,2级 5例,3级 4例,4级 4例,5级 1例,6级 12例。mRS 3~6级共 21例,除了术后并发症死亡的 4例外,随访中死亡 8例,另 9例表现为神经功能缺损。

2.4 预后不良的影响因素 Kaplan-Meier 分析发现,术前 mRS、静脉窦血栓、治疗方式、术后影像学结果以及术后主窦通畅情况在术后预后良好和预后不良组间差异有统计学意义。术前 mRS ≥3级($P=0.0001$)、存在静脉窦血栓($P=0.004$)、治疗方式为 CAE(CAE vs TVE, $P=0.0001$; CAE vs TAE, $P=0.0001$; CAE vs PCMS, $P=0.045$)、术后影像学结果为部分栓塞($P=0.043$)或部分栓塞并 CVR($P=0.0001$)以及术后主窦不畅($P=0.0001$)的患者有预后不良的趋势(图 1)。Cox 回归分析结果提示 DAVF 患者治疗后预后不良的危险因素为:术前 mRS ≥3级(HR=8.642,95% CI: 1.446~51.643, $P=0.018$)、术后影像学结果为部分栓塞并 CVR(HR=6.991,95% CI: 2.223~21.980, $P=0.001$)以及术后主窦不畅(HR=8.089,95% CI: 2.764~23.675, $P=0.0001$)。

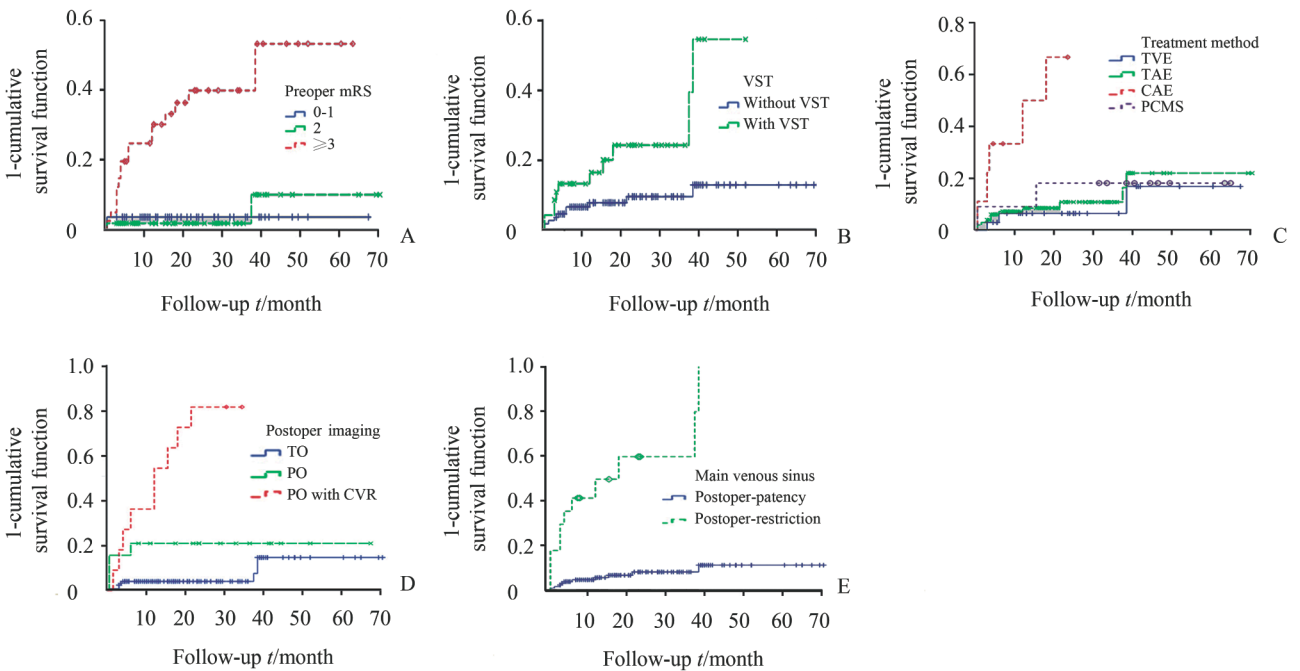


图 1 DAVF 术后预后良好及预后不良组间 Kaplan-Meier 分析结果

Fig 1 Kaplan-Meier estimation between the fine surgical outcome group and poor surgical outcome group of DAVF

DAVF: Dural arteriovenous fistula; Preoper: Preoperative; Postoper: Postoperative; mRS: Modified Rankin scale; VST: Venous sinus thrombosis; TAE: Transarterial embolization; TVE: Transvenous embolization; CAE: Combined approach embolization; PCMS: Pure or combined microsurgery; TO: Total obliteration; PO: Partial obliteration; CVR: Cerebral venous reflux. A: Difference of outcomes between the patients of various neurologic statuses (mRS 0-1 vs mRS 2, $P=0.983$; mRS 0-1 vs mRS ≥3, $P=0.0001$; mRS 2 vs mRS ≥3, $P=0.0001$); B: Difference of outcomes between the patients with or without VST ($P=0.004$); C: Difference of outcomes subsequent to various treatment methods (TAE vs TVE, $P=0.572$; TVE vs CAE, $P=0.0001$; TVE vs PCMS, $P=0.634$; CAE vs TAE, $P=0.0001$; TAE vs PCMS, $P=0.911$; CAE vs PCMS, $P=0.045$); D: Difference of outcomes between the patients of various postoperative imaging results (TO vs PO, $P=0.043$; TO vs PO with CVR, $P=0.0001$; PO vs PO with CVR, $P=0.005$); E: Difference of outcomes between the patients with patent main venous sinuses operatively and the ones with restriction of one of the main sinuses ($P=0.0001$).

3 讨论

3.1 DAVF 治疗后的转归情况 新近较大样本的单中心研究报道,多种方法治疗各种类型、各种部位的 DAVF 术后长期预后良好的患者占 84%~86.8%^[5-6]。本组病例平均随访(38.1±16.3)个月,近期随访 mRS 0~2 级的患者占 86.3%(132/153),mRS 3~5 级患者减少接近 50%,所有患者症状缓解率达 84.3%(139/153),完全无症状率达 58.1%(89/153),与上述文献报道相似。

3.2 预后的危险因素分析 有关 DAVF 治疗后临床转归的影响因素鲜有文献报道。一般认为,海绵窦区的 DAVF 和大静脉窦区未合并 CVR 的 DAVF 预后较好,治愈率较高^[7]。对于 Cognard III、IV 型的患者,选用不同的治疗方法对其预后影响极大;但 Cognard IV 型患者对治疗的反应均较 Cognard III 型差,预后不佳^[8]。另外,术后影像学结果对于临床预后亦有影响。早期 Davies 等^[9]报道的 11 例单纯介入栓塞治疗的 DAVF 中,9 例完全或次全栓塞的患者预后良好,随访过程中症状好转或完全恢复;2 例患者部分栓塞并伴 CVR,1 例死亡,1 例出现迟发性神经功能缺损。

本研究发现,术前神经功能残损较重是预后不良的独立影响因素。该组预后不良的患者中,17 例患者术前神经功能残损较重,其中,11 例合并颅内出血,4 例以非出血性认知和意识障碍起病,2 例患者合并非出血性神经功能缺损,术前多数已造成一定的神经功能缺损,影响患者进一步恢复。其中 1 例患者为枕大孔区 DAVF,合并脊髓静脉引流,术前症状持续 1 年,MR 可见颈髓、脑干水肿明显,术后虽瘘口栓塞,但神经功能无明显好转。El Asri 等^[10]回顾了 58 例合并脊髓静脉引流的 DAVF 患者,MR 显示脑干 T₂WI 高信号在术后恢复不良的患者中更为常见,而从起病到手术的时间并非影响手术预后的主要因素。但神经功能的损伤是渐进的过程,早期诊断、早期治疗可能减少术前神经功能缺损的发生,从而提高 DAVF 患者的预后。

术后影像学结果为瘘口部分消除合并 CVR 是预后不良的另一危险因素。Davies 等^[9]报道所有完全消除病灶或部分消除病灶但消除 CVR 的患者预后良好,而部分消除病灶且合并有 CVR 的患者预后较差。van Dijk 等^[11]对 14 例合并 CVR 的患者进行长期随访发现,7 例发生颅内出血,6 例发生非出血

性神经功能缺损,9 例死亡。CVR 持续存在的患者,年出血和非出血性神经功能缺损的发生率为 8.1%和 6.9%。本研究中,11 例术后影像学结果为部分栓塞合并 CVR,其中 9 例(42.9%)治疗结果为部分消除且合并 CVR。该 9 例患者中 3 例在随访过程中死于再次脑出血,3 例死于进展性神经功能缺损加重。因此,对于 Borden II、III 级的 DAVF 患者,治疗中应至少努力消除 CVR,若一次治疗没有完全栓塞,应密切随访并尽早进行再次治疗。

而对于部分栓塞不伴有 CVR 的患者,临床上极少出现 DAVF 的静脉引流由窦性引流转化为 CVR 或软脑膜静脉引流,总的发生率为 1%~4%^[12-13]。而本研究中 Kaplan-Meier 估计发现部分栓塞的患者也有预后不良的趋势,可能与样本量较少有关。该组患者中部分栓塞且预后不良的 4 例患者,2 例因手术并发症术后 24 h 内猝死,1 例死于术后高灌注发生的脑出血,另 1 例术前因脑出血 mRS 5 级,术后死于脑出血相关并发症。这些结果与部分栓塞无明确相关性,因此部分栓塞不合并 CVR 并非预后不良的危险因素。

术后主窦不畅是 DAVF 术后预后不良的另一危险因素。该组病例中,至少 3 例术前静脉窦广泛血栓形成的患者,术中亦未能重建静脉窦,完全闭塞动静脉瘘后病情短时缓解后又再次加重(2 例)或无明显缓解(1 例)。Carlson 等^[14]认为,对于合并 CVR 的横窦-乙状窦区 DAVF,精确确定病变静脉窦的位置并且闭塞该静脉窦对于完全消除动静脉瘘是必需的。而本研究发现,虽然闭塞静脉窦并完全栓塞动静脉瘘,对于大部分该部位的 DAVF,可以起到降低颅内压力、缓解症状的作用,但由于原有皮质静脉广泛迂曲、扩张,瘘口闭塞后血流速度明显减慢,可导致脑皮质静脉血栓形成致使病情加重。另一方面,静脉窦回流障碍使术前就存在的脑积水等情况无法得以缓解,影响临床预后。因此,对于术前广泛静脉窦血栓形成,主要静脉窦通道闭塞的患者,应当在术后给予抗凝治疗。另外,是否应当更积极地重建静脉通道,值得进一步研究。但对于累及优势静脉窦的 DAVF,应当尽可能在栓塞动静脉瘘的同时尽可能寻求保护静脉窦^[15-16]。

单因素分析还提示术前存在静脉窦血栓有预后不良的趋势,但多因素分析未能证实其为独立危险因素,可能在多因素分析中被术后主窦是否通畅等因素掩盖。治疗方式为 CAE 也有预后不良的趋势,

但该类患者一般病情复杂,需要多次治疗或联合治疗,在多因素分析时,该因素亦可能为其他独立危险因素遮盖而不表现为独立危险因素。

综上所述,本研究结果表明:术前神经功能残损较重、术后影像学结果为部分消除合并 CVR 以及术后主窦不畅是 DAVF 患者治疗后预后不良的独立危险因素。由于本研究的病例数有限,而影响 DAVF 术后转归的因素众多,因此,本研究的结论有一定的局限性。整合多个临床中心的临床资料,将可能提供更为确实的结果。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Zipfel G J, Shah M N, Refai D, Dacey R G Jr, Derdeyn C P. Cranial dural arteriovenous fistulas; modification of angiographic classification scales based on new natural history data [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26: E14.
- [2] Bulters D O, Mathad N, Culliford D, Millar J, Sparrow O C. The natural history of cranial dural arteriovenous fistulae with cortical venous reflux—the significance of venous ectasia [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 312-319.
- [3] Strom R G, Botros J A, Refai D, Moran C J, Cross D T, Chicoine M R, et al. Cranial dural arteriovenous fistulae; asymptomatic cortical venous drainage portends less aggressive clinical course [J]. *Neurosurgery*, 2009, 64: 241-248.
- [4] Borden J A, Wu J K, Shucart W A. A proposed classification for spinal and cranial dural arteriovenous fistulous malformations and implications for treatment [J]. *J Neurosurg*, 1995, 82: 166-179.
- [5] Dützmann S, Beck J, Gerlach R, Bink A, Berkefeld J, du Mesnil de Rochement R, et al. Management, risk factors and outcome of cranial dural arteriovenous fistulae; a single-center experience [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153: 1273-1281.
- [6] Cho W S, Han J H, Kang H S, Kim J E, Kwon O K, Oh C W, et al. Treatment outcomes of intracranial dural arteriovenous fistulas of the transverse and sigmoid sinuses from a single institute in Asia [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 1007-1012.
- [7] Brown R D Jr, Flemming K D, Meyer F B, Cloft H J, Pollock B E, Link M L. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations [J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80: 269-281.
- [8] Chung S J, Kim J S, Kim J C, Lee S K, Kwon S U, Lee M C, et al. Intracranial dural arteriovenous fistulas; a analysis of 60 patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 13: 79-88.
- [9] Davies M A, Ter Brugge K, Willinsky R, Wallace M C. The natural history and management of intracranial dural arteriovenous fistulae. Part 2: aggressive lesions [J]. *Interv Neuroradiol*, 1997, 3: 303-311.
- [10] El Asri A C, El Mostarchid B, Akhaddar A, Naama O, Gazzaz M, Boucetta M. Factors influencing the prognosis in intracranial dural arteriovenous fistulas with perimedullary drainage [J]. *World Neurosurg*, 2013, 79: 182-191.
- [11] van Dijk J M, terBrugge K G, Willinsky R A, Wallace M C. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux [J]. *Stroke*, 2002, 33: 1233-1236.
- [12] Satomi J, van Dijk J M, Terbrugge K G, Willinsky R A, Wallace M C. Benign cranial dural arteriovenous fistulas; outcome of conservative management based on the natural history of the lesion [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97: 767-770.
- [13] Kim D J, terBrugge K, Krings T, Willinsky R, Wallace C. Spontaneous angiographic conversion of intracranial dural arteriovenous shunt; long-term follow-up in non-treated patients [J]. *Stroke*, 2010, 41: 1489-1494.
- [14] Carlson A P, Alaraj A, Amin-Hanjani S, Charbel F T, Aletich V. Endovascular approach and technique for treatment of transverse-sigmoid dural arteriovenous fistula with cortical reflux; the importance of venous sinus sacrifice [J]. *J Neurointerv Surg*, 2012 Oct 10. [Epub ahead of print]
- [15] Jittapiromsak P, Ikka L, Benachour N, Spelle L, Moret J. Transvenous balloon-assisted transarterial Onyx embolization of transverse-sigmoid dural arteriovenous malformation [J]. *Neuroradiology*, 2013, 55: 345-350.
- [16] Shi Z S, Loh Y, Duckwiler G R, Jahan R, Viñuela F. Balloon-assisted transarterial embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110: 921-928.

[本文编辑] 贾泽军