

## 破裂动静脉畸形脑出血量相关因素分析

黄正, 彭康, 陈风华, 李春芽\*

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

**摘要:**目的 筛选与脑动静脉畸形 (brain arteriovenous malformation, BAVM) 破裂后出血量相关的因素, 为治疗策略制定提供参考。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 6 月就诊于中南大学湘雅医院神经外科的破裂 BAVM 患者, 采用改良 Rankin 量表评价出血后的预后, 应用线性回归筛选与出血量相关的因素。结果 入组 106 例患者, 26 例病变位于后颅窝, 57 例位于脑室周围。后颅窝、非后颅窝 BAVM 平均出血量分别为  $8.81 \pm 5.12$  ml 及  $15.00 \pm 10.00$  ml, 脑室周围、非脑室周围 BAVM 平均出血量分别为  $15.28 \pm 8.78$  ml 及  $10.00 \pm 14.00$  ml, 多因素线性回归提示后颅窝 ( $P = 0.002$ )、脑室周围 ( $P = 0.04$ ) 病变与出血量相关联, 卡方检验提示后颅窝 ( $P = 0.041$ ) 及脑室周围 ( $P = 0.042$ ) 病变出血后预后更差。结论 脑室周围 BAVM 破裂出血量较多, 后颅窝病变破裂出血量较少, 两者出血后预后均更差, 可用于指导未破裂患者治疗的选择。

**关键词:** 脑动静脉畸形; 破裂; 脑出血; 出血量; 预后

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.003

## Factors for the volume of cerebral hemorrhage due to ruptured brain arteriovenous malformation

HUANG Zheng, PENG Kang, CHEN Feng-hua, LI Chun-ya\*. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China, 410008

Corresponding author: LI Chun-ya, E-mail: licy1989cs@sina.com.

**Abstract:** **Objective** To investigate the factors for intracerebral hemorrhage (ICH) volume after rupture of brain arteriovenous malformation (BAVM), and to provide a reference for developing therapeutic strategies. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of patients with ruptured BAVM who visited Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital of Central South University, from January 2014 to June 2016. The modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate prognosis after ICH, and a linear regression analysis was used to screen out the factors associated with ICH volume. **Results** A total of 106 patients were enrolled, among whom 26 had lesions in the posterior cranial fossa and 57 had lesions in the periventricular region. The mean volumes of hemorrhage due to BAVM in the posterior cranial fossa and other regions were  $8.81 \pm 5.12$  ml and  $15.00 \pm 10.00$  ml, respectively, and the mean volumes of hemorrhage due to BAVM in the periventricular region and the non-periventricular region were  $15.28 \pm 8.78$  ml and  $10.00 \pm 14.00$  ml, respectively. The multivariate linear regression analysis showed that lesion in the posterior cranial fossa ( $P = 0.002$ ) and lesion in the periventricular region ( $P = 0.04$ ) were associated with ICH volume, and the chi-square test showed that patients with ICH due to lesions in the posterior cranial fossa and the periventricular region had poorer prognosis ( $P = 0.041$  and  $0.042$ , respectively). **Conclusions** Ruptured BAVM in the periventricular region causes a higher ICH volume than that in the posterior cranial fossa, and patients with ICH due to ruptured BAVM in these two regions tend to have poor prognosis, which can be used to guide the treatment of patients with unruptured BAVM.

**Key words:** Brain arteriovenous malformation; Rupture; Intracerebral hemorrhage; Volume of hemorrhage; Prognosis

收稿日期: 2018-03-01; 修回日期: 2018-05-21

作者简介: 黄正 (1985-), 男, 助理研究员, 博士学位, 主要从事脑血管病、脑认知与脑功能保护的研究。

通信作者: 李春芽 (1989-), 女, 主要从事脑血管病研究。

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是较为常见的出血性卒中,其死亡率约为 40% ~ 50%<sup>[1-2]</sup>。脑动静脉畸形 (brain arteriovenous malformation, BAVM) 是儿童及青年成人自发性 ICH 常见原因之一,约 50% BAVM 发生破裂出血,年破裂率为 3%<sup>[3-4]</sup>,破裂出血后重度致残率为 45%,死亡率超过 20%<sup>[5]</sup>。对于破裂 BAVM,干预性治疗能降低破裂出血风险<sup>[6]</sup>,而对于未破裂 BAVM,一项多中心随机对照研究提示与保守治疗相比,干预性治疗并不能使患者获益<sup>[7]</sup>。因此,掌握 BAVM 破裂出血自然史,筛选出能够从干预性治疗获益的患者显得非常重要。

既往研究证实脑出血量与早期死亡率与长期致残率相关联,在广泛运用的自发性 ICH 评分系统中,出血量是一项重要的评价指标<sup>[1]</sup>,Appelboom 等学者采用此评分评价 BAVM 预后,其预测敏感性较高<sup>[8]</sup>。年龄、单支及深部静脉回流、深部病变、合并动脉瘤是 BAVM 破裂出血的危险因素<sup>[9-11]</sup>,但对于 ICH 的 BAVM,出血量相关的危险因素尚不十分明确。本研究回顾性分析在我科诊治的 BAVM 资料,筛选与 BAVM 破裂后出血量相关的因素。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究获得中南大学湘雅医院伦理委员会批准。回顾性分析 2014 年 1 月至 2016 年 6 月就診于中南大学湘雅医院神经外科的 BAVM 患者资料,入组标准如下:(1)通过脑血管造影确诊 BAVM;(2)BAVM 破裂出血,且出血类型为脑实质出血(合并/不合并脑室出血、蛛网膜下腔出血)。排除标准如下:(1)单纯脑室出血或蛛网膜下腔出血的 BAVM;(2)未破裂的 BAVM;(3)患者在我院就診前行开颅手术、介入及伽玛刀治疗 BAVM;(4)病例数据不完整。

### 1.2 基本资料

临床资料收集包括性别、年龄、临床症状、治疗方式等,影像学资料包括 BAVM 大小、部位、引流静脉、合并动脉瘤、出血部位、脑实质出血量、Spetzler-Martin 分级、 $\Sigma SA/\Sigma SV$  等。患者出血后 48 小时内的预后评分采用改良 Rankin 量表 (Modified Rankin Scale, mRS),分为预后良好 (mRS  $\leq 3$ ) 和预后不佳 (mRS  $> 3$ )。

### 1.3 影像学评估

两位放射科医生盲法对影像学资料进行评价,

影像学指标评价基于 2001 年发表的脑动静脉畸形评价标准<sup>[12]</sup>。对于定性资料,如果两位医生存在意见不一致,由第三位放射科医生参与评价,对于定量资料,结果取两位放射科医生测量结果平均值。BAVM 部位根据脑血管造影 (digital subtract angiography, DSA) 和磁共振 (magnetic resonance image, MRI) 进行评估,分为幕上及后颅窝 (小脑、脑干);脑室周围 BAVM 定义为在 MRI T1 及 T2 增强像上畸形血管团与脑室室管膜紧邻<sup>[13]</sup>。静脉回流根据 DSA 进行评估,其类型分为浅部及深部静脉回流。合并动脉瘤通过 DSA 诊断,定义为动脉瘤位于 BAVM 的供血动脉或畸形血管团内的动脉瘤。脑出血量根据破裂出血后的第一张出血 CT (Computed tomography, CT) 进行测量,其出血量计算公式为:血肿体积 = 长度  $\times$  宽度  $\times$  厚度/2<sup>[14]</sup>。供血动脉与引流静脉半径在 DSA 图像上进行测量,横截面面积计算公式为: $\pi r^2$  ( $r$  为半径), $\Sigma SA/\Sigma SV$  计算公式为:所有供血动脉的横截面面积之和/所有引流静脉的横截面面积之和。

### 1.4 统计学分析

统计学分析采用 SPSS 17.0 软件 (IBM, Armonk, New York), $P$  值小于 0.05 定义为差异具有统计学意义。符合正态分布的定量资料采用均数  $\pm$  标准差,不符合正态分布的定量资料采用中位数  $\pm$  四分位间距。两组定量资料比较,采用  $t$  检验或秩和检验。两组定性资料比较,采用卡方检验。对于与 BAVM 脑实质出血量相关的因素分析采用线性回归,因变量为脑出血量,行对数转换后纳入回归方程,自变量包括性别、年龄、合并动脉瘤、后颅窝病变、脑室周围病变、畸形血管团最大径、深部静脉回流。

## 2 结果

2014 年 1 月至 2016 年 6 月诊治 BAVM 共 186 例,其中破裂出血患者 120 例,本研究入组 106 例 (表 1)。男性 70 例,女性 36 例,平均年龄为 29.76 岁 (范围,5 岁 ~ 66 岁),6 例 (5.7%) 患者存在癫痫发作。Spetzler-Martin 分级为:I ~ II 级为 59 例,III 级为 31 例,IV ~ V 级 16 例。26 例患者畸形血管团位于后颅窝,57 例畸形血管团位于脑室周围。入院后 77 例患者行开颅手术治疗,15 例行介入栓塞治疗,1 例行伽玛刀治疗,13 例行保守治疗。

表 1 106 例脑出血的破裂脑动静脉畸形基本信息

临床特点	总例数*	脑实质出血量(ml)
性别		
男性	70 (66.0%)	13.36 ± 8.91
女性	36 (34.0%)	10.00 ± 10.00**
年龄(岁)	29.76 ± 15.02	-
合并动脉瘤		
是	16 (15.1%)	11.00 ± 14.00**
否	90 (84.9%)	12.19 ± 8.53
后颅窝		
是	26 (24.5%)	8.81 ± 5.12
否	80 (75.5%)	15.00 ± 10.00**
脑室周围		
是	57 (53.8%)	15.28 ± 8.78
否	49 (46.2%)	10.00 ± 14.00**
存在深部静脉回流		
是	33 (31.1%)	12.85 ± 7.69
否	73 (68.9%)	10.00 ± 14.00**
畸形血管团最大径(cm)	3.37 ± 1.88	-
供血动脉与引流静脉面积比	0.37 ± 0.45	-

注：\* 数值以例数(百分率)表示；\*\* 数值以中位数 ± 四分位间距表示。

表 2 破裂脑动静脉畸形出血量相关的因素分析

临床特点	单因素线性回归			多因素线性回归		
	B	95% CI	P 值	B	95% CI	P 值
性别	0.004	-0.121, 0.129	0.954	-	-	-
年龄	0.000	-0.005, 0.003	0.705	-	-	-
动脉瘤	0.031	-0.138, 0.199	0.716	-	-	-
后颅窝	-0.206	-0.341, -0.072	0.003	-0.200	-0.328, -0.072	0.002
脑室周围	0.136	0.014, 0.257	0.029	0.115	0.005, 0.226	0.040
深部静脉回流	-0.116	-0.246, 0.014	0.079	-	-	-
畸形血管团最大径	0.014	-0.017, 0.045	0.379	-	-	-
ΣSA/ΣSV	-0.051	-0.164, 0.061	0.369	-	-	-

注：纳入线性回归的因变量为脑出血量(对数转换),自变量为性别、年龄、合并动脉瘤、后颅窝病变、脑室周围病变、畸形血管团最大径、存在深部静脉回流、ΣSA/ΣSV;P 值小于 0.05 为差异具有统计学意义。

改善患者预后仍存在较大争议<sup>[7]</sup>,其原因之一在于对 BAVM 自然史并不十分清楚。出血量是导致 BAVM 破裂出血后预后不佳的因素之一<sup>[8,16]</sup>,Appelboom 等对 91 例 BAVM 破裂出血患者采用自发性 ICH 评分进行评价,发现出血量 37ml 是决定预后的分界点<sup>[8]</sup>。目前,对于出血量相关的因素研究较少,本研究通过回顾性分析 106 例存在脑实质出血的 BAVM 患者,发现脑室周围及后颅窝病变与出血量相关。

约 1/3 (34% ~ 37%) BAVM 位于脑室周围,且该部位 BAVM 破裂出血的风险较非脑室部位高,70% ~ 90% 脑室周围病变初始症状为破裂出血<sup>[13,17-18]</sup>,Ma 等对 108 例儿童 BAVM 进行分析提示脑室周围病变是破裂出血的危险因素<sup>[13]</sup>。本研

究中 186 例 BAVM (106 例破裂出血,80 例未破裂出血),脑室周围病变占 43.5% (81 例),与非脑室病变相比较,脑室周围病变破裂出血风险更高 (50.5% v. s 82.7%,  $P < 0.001$ ) (未发表数据);进一步对 106 例破裂出血患者分析提示脑室周围病变的脑实质出血量更大 (15.28 ± 8.88ml v. s 11.86 ± 8.69ml),出血后预后不佳患者 (mRS > 3) 更多 (38.6% v. s 20.4%)。脑室周围病变破裂后出血容易破入脑室,其破裂出血点毗邻脑室甚至位于脑室内,局部可能不容易形成血栓<sup>[17]</sup>,而且在脑脊液中纤维蛋白原溶解活性增加,即使形成血栓也容易被分解<sup>[19-20]</sup>,可能因为上述原因,脑室周围 BAVM 破裂出血后出血量较多。因此对于脑室周围 BAVM,特别是未破裂者,需要警惕破裂出血,且

3 讨论

BAVM 是先天性的动静脉直接短路且形成异常扩张血管团,动脉与静脉之间缺少正常的毛细血管网,可能为多种原因导致胚胎时期血管发育异常所致,成人人群无症状或有症状的患病率为 (10 ~ 18)/10 万,年发病率约为 1.3/10 万<sup>[15]</sup>。对于未破裂 BAVM,与保守治疗相比较,干预性治疗能否

究中 186 例 BAVM (106 例破裂出血,80 例未破裂出血),脑室周围病变占 43.5% (81 例),与非脑室病变相比较,脑室周围病变破裂出血风险更高 (50.5% v. s 82.7%,  $P < 0.001$ ) (未发表数据);进一步对 106 例破裂出血患者分析提示脑室周围病变的脑实质出血量更大 (15.28 ± 8.88ml v. s 11.86 ± 8.69ml),出血后预后不佳患者 (mRS > 3) 更多 (38.6% v. s 20.4%)。脑室周围病变破裂后出血容易破入脑室,其破裂出血点毗邻脑室甚至位于脑室内,局部可能不容易形成血栓<sup>[17]</sup>,而且在脑脊液中纤维蛋白原溶解活性增加,即使形成血栓也容易被分解<sup>[19-20]</sup>,可能因为上述原因,脑室周围 BAVM 破裂出血后出血量较多。因此对于脑室周围 BAVM,特别是未破裂者,需要警惕破裂出血,且

一旦发生破裂出血,由于出血量较大、预后更差,可能需要采取更积极干预性治疗。

与其他研究类似<sup>[21-22]</sup>,本组研究中发现与幕上病变相比较,后颅窝病变破裂出血率更高(58.4% v. s 93.8%,  $P < 0.001$ ) (未发表数据),其原因可能与病变合并动脉瘤比例高、深部引流静脉较多见及供血动脉对高血流量忍耐力更低有关联<sup>[23-24]</sup>。进一步分析提示后颅窝病变的出血量较幕上病变少( $8.81 \pm 5.12 \text{ ml}$  v. s  $15.29 \pm 9.26 \text{ ml}$ ),但后颅窝 BAVM 预后不佳的患者更多见(46.2% v. s 25.0%)。后颅窝 BAVM 毗邻重要结构,如脑干、第四脑室,破裂出血可直接压迫脑干或堵塞第四脑室引起脑积水,Fults 等研究发现 66.7% 患者在首次破裂出血后死亡<sup>[25]</sup>,因此与幕上病变相比较,即使出血量较少,后颅窝病变患者死亡率与致残率更高,预后更差。对于后颅窝 BAVM,破裂出血风险高且较少的出血量就导致预后不良,可能需要更加严密随访及积极干预。

本研究存在一些不足。首先本研究是回顾性研究,对于未破裂 BAVM 的治疗仍存在争议,因此开展需要大样本、随访时间较长的前瞻性自然史研究,用于筛选能从干预性研究中获益患者;其次,本研究对患者预后评价采用 mRS 评分,未来研究需要进一步对患者功能、生活质量等做出更多预后评价。

## 参 考 文 献

- [1] Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 891-897.
- [2] Sreekrishnan A, Dearborn JL, Greer DM, et al. Intracerebral hemorrhage location and functional outcomes of patients: A systematic literature review and meta-analysis [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(3): 384-391.
- [3] Solomon RA, Connolly ES Jr. Arteriovenous Malformations of the Brain [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(19): 1859-1866.
- [4] Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(2): 437-443.
- [5] Fukuda K, Majumdar M, Masoud H, et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages [J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(7): 664-668.
- [6] 陈锋龙,王帆,龙建武等.复合手术室介入栓塞联合显微外科与单纯显微外科治疗脑动静脉畸形出血的比较分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1): 18-21.
- [7] Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9917): 614-621.
- [8] Appelboom G, Hwang BY, Bruce SS, et al. Predicting outcome after arteriovenous malformation-associated intracerebral hemorrhage with the original ICH score [J]. *World Neurosurg*, 2012, 78(6): 646-650.
- [9] Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, et al. Untreated brain arteriovenous malformation: Patient level meta-analysis of hemorrhage predictors [J]. *Neurology*, 2014, 83(7): 590-597.
- [10] Goldberg J, Raabe A, Bervini D, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: systematic review [J]. *J Neurosurg Sci*. 2018 Mar 28.
- [11] Alexander MD, Cooke DL, Nelson J, et al. Association between venous angioarchitectural features of sporadic brain arteriovenous malformations and intracranial hemorrhage [J]. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(5): 949-952.
- [12] Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons, Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology, et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials [J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1430-1442.
- [13] Ma L, Huang Z, Chen XL, et al. Periventricular Location as a Risk Factor for Hemorrhage and Severe Clinical Presentation in Pediatric Patients with Untreated Brain Arteriovenous Malformations [J]. *Am J Neuroradiol*, 2015, 36(8): 1550-1557.
- [14] Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes [J]. *Stroke*, 1996, 27(8): 1304-1305.
- [15] 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(8): e200-e224.
- [16] Majumdar M, Tan LA, Chen M. Critical assessment of the morbidity associated with ruptured cerebral arteriovenous malformations [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(2): 163-167.

- [ 17 ] Marks MP, Lane B, Steinberg GK, et al. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology*, 1990, 176 ( 3 ) : 807-813.
- [ 18 ] Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, et al. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg*, 2004, 101 ( 3 ) : 393-401.
- [ 19 ] Porter JM, Acinapura AJ, Kapp JP, et al. Fibrinolysis in the central nervous system [ J ]. *Neurology*, 1969, 19 ( 1 ) : 47-52.
- [ 20 ] Filizzolo F, D' Angelo V, Collice M, et al. Fibrinolytic activity in blood and cerebrospinal fluid in subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial saccular aneurysms before and during EACA treatment [ J ]. *Eur Neurol*, 1978, 17 ( 1 ) : 43-47.
- [ 21 ] Arnaout OM, Gross BA, Eddleman CS, et al. Posterior fossa arteriovenous malformations [ J ]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26 ( 5 ) : E12.
- [ 22 ] Abula AA, Nelson J, Rutledge WC, et al. The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs [ J ]. *Neurosurg Focus*, 2014, 37 ( 3 ) : E6.
- [ 23 ] Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients [ J ]. *Neurosurgery*, 2008, 63 ( 5 ) : 823-829.
- [ 24 ] Stein KP, Wanke I, Forsting M, et al. Associated Aneurysms in Infratentorial Arteriovenous Malformations: Role of Aneurysm Size and Comparison with Supratentorial Lesions [ J ]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41 ( 5-6 ) : 219-225.
- [ 25 ] Fults D, Kelly DL Jr. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study [ J ]. *Neurosurgery*, 1984, 15 ( 5 ) : 658-662.