

## · 论著 ·

## 颅内破裂动脉瘤的手术方式与癫痫发作的关系

郑鉴峰, 徐睿, 郭宗铎, 孙晓川\*

重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016

**摘要:**目的 探讨颅内破裂动脉瘤患者的手术方式对癫痫发作的影响, 以及与出血严重程度和患者预后的关系。方法 回顾性分析我院神经外科 2013 年 5 月至 2017 年 5 月手术治疗的颅内破裂动脉瘤患者的临床资料, 根据手术方式, 患者被分为夹闭组和栓塞组, 比较两组的基线特征, 并发症和预后, 并根据临床分级, 比较癫痫发作率和患者预后。结果 363 例患者行开颅夹闭手术, 211 例患者行介入栓塞手术, 两组的癫痫发作率无明显差异 ( $P = 1.000$ ), 但在 Hunt-Hess 1-3 级和改良 Fisher 1-2 级的患者中, 夹闭组的患者癫痫发作率明显更高 ( $P = 0.036$ ;  $P = 0.013$ )。在 Hunt-Hess 1-3 级和改良 Fisher 1-2 级的患者中, 有癫痫发作的比无癫痫发作的预后更差 ( $P = 0.010$ ;  $P = 0.031$ )。结论 破裂动脉瘤患者在两种手术后癫痫发作率无明显差异, 但在临床分级低的患者中, 开颅夹闭手术后癫痫发作率更高, 且与预后不良相关。

**关键词:** 破裂动脉瘤; 癫痫发作; 手术方式; 预后

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.003

## Relationship between surgical methods and epileptic seizure in patients with ruptured intracranial aneurysms

ZHENG Jian-feng, XU Rui, GUO Zong-duo, SUN Xiao-Chuan. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Sun Xiao-chuan, Email: sunxch1445@qq.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of surgical methods on epileptic seizure and its relationship with bleeding severity and outcome of patients with ruptured intracranial aneurysms. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of patients with ruptured intracranial aneurysms who underwent a surgery at the Department of Neurosurgery in our hospital from May 2013 to May 2017. According to the surgical methods, the patients were divided into clipping group and coiling group. Baseline characteristics, complications, and outcomes were compared between the two groups; meanwhile, the incidence of epileptic seizure and outcomes of the patients were compared based on their clinical grades. **Results** A total of 363 patients underwent a clipping operation and 211 patients underwent a coiling operation. There was no significant difference in the incidence of epileptic seizure between the two groups ( $P = 1.000$ ), but the incidence of epileptic seizure was significantly higher in the clipping group for patients classified as Hunt-Hess grade 1-3 and modified Fisher grade 1-2 ( $P = 0.036$ ;  $P = 0.013$ ). In the patients classified as Hunt-Hess grade 1-3 and modified Fisher grade 1-2, a worse outcome was observed for those with a epileptic seizure compared with those without ( $P = 0.010$ ;  $P = 0.031$ ). **Conclusions** After undergoing either of the above two types of surgeries, there was no significant difference in the incidence of epileptic seizure between patients with ruptured intracranial aneurysms; however, a clipping operation results in a higher incidence of epileptic seizure in patients with low clinical grades, and is associated with poor outcomes.

**Key words:** Ruptured aneurysm; Epileptic seizure; Surgical method; Outcome

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671160; 81571159); 十三五国家重点研发项目(2016YFC1300800)

收稿日期: 2018-11-02; 修回日期: 2019-01-18

作者简介: 郑鉴峰(1989-), 男, 主治医师, 博士在读, 主要从事脑血管疾病、颅脑损伤等研究。

通信作者: 孙晓川(1963-), 男, 主任医师, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管疾病、颅脑损伤等研究。E-mail: sunxch1445@qq.com

癫痫发作是颅内动脉瘤破裂出血的严重并发症,其多来源于出血刺激或手术损伤,它常常导致患者严重的神经功能障碍<sup>[1-4]</sup>。目前研究报道的颅内动脉瘤破裂后急性癫痫发作率的差异很大,范围从 7% ~ 18%,并且开颅夹闭和介入栓塞两种手术方式对患者癫痫发作的影响有不同的观点<sup>[5-7]</sup>。本研究回顾性分析了 574 例手术治疗的颅内破裂动脉瘤患者,调查不同手术方式对癫痫发作的影响以及与出血严重程度和患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2013 年 5 月至 2017 年 5 月重庆医科大学附属第一医院神经外科治疗的颅内破裂动脉瘤患者的临床资料。患者年龄在 18 岁及以上,接受开颅夹闭或介入栓塞治疗。排除未经手术治疗的,或伴有动静脉畸形、动静脉瘘等其它血管疾病的患者。另外临床资料和影像资料不全的、既往有癫痫病史的患者也被排除在外。最终纳入 574 例颅内破裂动脉瘤患者,其中男性 191 例,女性 383 例,年龄 18 ~ 77 岁,平均 53 岁。132 例患者有吸烟史,105 例有饮酒史,288 例有高血压病史和 42 例有糖尿病史。患者入院时进行临床分级, Hunt-Hess 1 - 3 级 499 例, Hunt-Hess 4 - 5 级 75 例;改良 Fisher 1 - 2 级 378 例,改良 Fisher 3 - 4 级 196 例。

### 1.2 治疗方式

所有患者入院后立即进行药物治疗,并早期手术干预以修复破裂的动脉瘤。药物治疗包括丙戊酸钠抗癫痫、氨甲环酸抗纤溶、尼莫地平抗痉挛等。手术治疗包括显微镜下进行动脉瘤瘤颈夹闭术或透视屏监视下进行动脉瘤血管内栓塞术,手术方式和时间由经验丰富的神经外科医生和神经介入医生在内的脑血管团队决定,同时还要考虑患者的临床状况和患者家属的选择。术后患者进行头颅 CTA 或 MRA 复查,以评估颅内动脉瘤闭塞程度及载瘤动脉通畅情况。

### 1.3 并发症评估

所有破裂动脉瘤患者在手术后进行临床并发症的评估,包括术后癫痫发作,脑积水,脑血管痉挛及脑梗死等。患者的癫痫发作采用头皮脑电图 (electroencephalogram, EEG) 监测,对 EEG 的结果分析由两名长期从事神经电生理的专业人员完成。脑积水被判定为临床上出现从意识障碍程度加重

和 CT 示超过 2 mm 的颞角扩大。脑血管痉挛被判定为临床上出现肢体瘫痪症状或嗜睡到昏迷的恶化,同时 CT 显示无变化或出现新发脑梗死病灶。

### 1.4 预后评估

对出院后 3 个月以上的患者进行预后评估,包括门诊随访或电话随访,明确神经功能恢复情况及有无残疾死亡,采用格拉斯哥预后评分 (Glasgow outcome scale, GOS) 评估患者预后, GOS 4 - 5 分为预后良好 (完全正常或轻度残疾); GOS 1 - 3 分为预后不良 (重度残疾,植物生存或死亡)。住院期间有癫痫发作史的患者进行复查脑电图,在神经外科医师指导下调整治疗用药。

### 1.5 统计学方法

所有数据均由 IBM SPSS V. 22 软件进行统计学分析,分类变量以例数和百分率 (%) 表示,组间比较采用 Fisher 精确检验或 Pearson  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  的结果被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术结果及并发症分析

363 例患者行开颅夹闭手术, 211 例行介入栓塞手术, 所有破裂动脉瘤均被成功治疗。其中, 273 例出现脑血管痉挛, 包括夹闭组 198 例和介入组 75 例; 116 例出现脑梗死, 包括夹闭组 84 例和介入组 32 例; 97 例出现脑积水, 包括夹闭组 59 例和介入组 38 例; 33 例患者术后出现癫痫发作, 均为全身强直一阵挛发作, 包括夹闭组 21 例和介入组 12 例, 夹闭组和介入组的癫痫发作率和脑积水发生率无明显差异, 但夹闭组的脑血管痉挛和脑梗死发生率明显更高 (表 1)。

### 2.2 基于临床分级的癫痫分析

根据患者入院时的临床分级, 夹闭组 Hunt-Hess 1 - 3 级的患者癫痫发作率高于介入组 Hunt-Hess 1 - 3 级的患者 ( $P = 0.036$ ), 夹闭组改良 Fisher 1 - 2 级的患者癫痫发作率高于介入组改良 Fisher 1 - 2 级的患者 ( $P = 0.013$ ), 但在 Hunt-Hess 4 - 5 级和改良 Fisher 3 - 4 级的患者中, 两组之间癫痫发作率无明显差异 (表 2)。

### 2.3 基于临床分级的预后分析

根据患者随访时的 GOS 评分, 相比于 Hunt-Hess 1 - 3 级和改良 Fisher 1 - 2 级的患者, Hunt-Hess 4 - 5 级和改良 Fisher 3 - 4 级的患者预后更差 ( $P < 0.001$ ;  $P < 0.001$ )。此外, 在 Hunt-Hess 1 - 3 级和改良 Fisher 1 - 2 级患者中, 有癫痫发作的比

无癫痫发作的预后更差 ( $P = 0.010$ ;  $P = 0.031$ ), 中, 有无癫痫发作对预后影响差异不明显 (表 3)。而 Hunt-Hess 4-5 级和改良 Fisher 3-4 级的患者

表 1 颅脑破裂动脉瘤患者的基本特征

	患者总数	夹闭组	介入组	P 值
年龄 ( $\geq 60$ 岁)	174	111 (30.6%)	63 (29.9%)	0.925
性别 (女)	399	244 (67.2%)	155 (73.5%)	0.133
吸烟史	132	89 (24.5%)	43 (20.4%)	0.304
饮酒史	105	68 (18.7%)	37 (17.5%)	0.739
高血压	288	187 (51.5%)	101 (47.9%)	0.436
糖尿病	42	29 (8.0%)	13 (6.2%)	0.507
Hunt-Hess 1-3 级	499	317 (87.3%)	182 (86.3%)	0.702
Hunt-Hess 4-5 级	75	46 (12.7%)	29 (13.7%)	
改良 Fisher 1-2 级	378	231 (63.6%)	147 (69.7%)	0.145
改良 Fisher 3-4 级	196	132 (36.4%)	64 (30.3%)	
癫痫发作	33	21 (5.8%)	12 (5.7%)	1.000
脑积水	97	59 (16.3%)	38 (18.0%)	0.644
脑血管痉挛	273	198 (54.5%)	75 (35.5%)	<0.001
脑梗死	116	84 (23.1%)	32 (15.2%)	0.024

表 2 基于临床分级的患者癫痫发作情况

	患者总数	夹闭组	介入组	P 值
Hunt-Hess 1-3 级	21	18 (5.7%)	3 (1.6%)	0.036
Hunt-Hess 4-5 级	12	7 (15.2%)	5 (17.2%)	1.000
改良 Fisher 1-2 级	9	9 (3.9%)	0 (0.0%)	0.013
改良 Fisher 3-4 级	24	16 (12.1%)	8 (13.6%)	0.815

表 3 基于临床分级的患者预后情况

	患者总数	GOS 1-3 分	GOS 4-5 分	P 值
Hunt-Hess 1-3 级	499	96 (19.2%)	403 (80.8%)	<0.001
Hunt-Hess 4-5 级	75	40 (53.3%)	35 (46.7%)	
Hunt-Hess 1-3 级有癫痫发作	21	9 (57.1%)	12 (42.9%)	0.010
Hunt-Hess 1-3 级无癫痫发作	478	87 (17.6%)	391 (82.4%)	
Hunt-Hess 4-5 级有癫痫发作	12	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0.360
Hunt-Hess 4-5 级无癫痫发作	63	32 (50.8%)	31 (49.2%)	
改良 Fisher 1-2 级	378	56 (14.8%)	322 (85.2%)	<0.001
改良 Fisher 3-4 级	196	80 (40.8%)	116 (59.2%)	
改良 Fisher 1-2 级有癫痫发作	9	4 (44.4%)	5 (55.6%)	0.031
改良 Fisher 1-2 级无癫痫发作	369	52 (14.1%)	317 (85.9%)	
改良 Fisher 3-4 级有癫痫发作	24	13 (54.2%)	11 (45.8%)	0.186
改良 Fisher 3-4 级无癫痫发作	172	67 (39.0%)	105 (61.0%)	

### 3 讨论

我们的研究结果显示颅内破裂动脉瘤患者在开颅夹闭与介入栓塞治疗后癫痫发作率无明显差异。但在 Hunt-Hess 1-3 级和改良 Fisher 1-2 级中, 夹闭手术治疗的癫痫发作率明显更高, 且与预后不良相关。然而, 无论采取哪种手术方式, 在 Hunt-Hess 4-5 级和改良 Fisher 3-4 级的患者中癫痫发作率相似。因此, 颅内动脉瘤的手术选择

除了考虑现有因素外, 还应考虑在临床分级低的患者中降低癫痫发作以改善预后。目前文献<sup>[1,6,7]</sup>关于破裂动脉瘤患者的治疗方式对癫痫发作的影响的报道仍较少, 越来越多的医疗中心可行介入栓塞治疗, 对于两种手术方式的选择及相关风险的研究显得尤为重要。

以前的研究主要关注于外科手术治疗破裂动脉瘤患者的癫痫发作情况, 国内王辉等<sup>[1]</sup>报道了行

显微手术夹闭的 177 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血的患者,包括早期癫痫和晚期癫痫的总发生率为 15.3%,而国外研究<sup>[3,4]</sup>报道了手术夹闭治疗的患者癫痫总发生率为 7%~18%。在这三项研究中,癫痫发作与较差的预后和严重的神经功能障碍明显相关。而对于介入栓塞治疗的研究,最近的国外文献<sup>[5]</sup>报道了 9% 的患者术后出现了癫痫发作。手术方式对颅内破裂动脉瘤患者的癫痫发作的影响有不同的观点,根据国际蛛网膜下腔动脉瘤试验 (ISAT) 多中心研究的二次分析<sup>[6]</sup>,外科夹闭治疗后癫痫发作率为 13.6%,介入栓塞治疗后癫痫发作率为 8.3%,明显栓塞治疗后癫痫发作风险较低。而其它研究却认为两种治疗方式对癫痫发作的影响无明显差异,Hoh 等<sup>[7]</sup> 根据全国数据库统计学分析,发现对于颅内破裂动脉瘤患者,夹闭手术有与栓塞手术相似的癫痫风险,对于未破裂动脉瘤患者,开颅夹闭治疗与更高的癫痫发作率相关。主要可能是因为颅内动脉瘤破裂后出血造成脑神经功能损伤。在本研究的 574 例患者中,虽然癫痫发作与更差的临床结果相关,但夹闭手术和栓塞手术治疗后癫痫发作率差异不明显,只有在临床分级低的患者中,开颅夹闭治疗的癫痫发作率更高。

尚不清楚颅内破裂动脉瘤患者的手术治疗方式如何影响与神经功能结果相关的癫痫发作,但主要可能的机制为脑血管痉挛,脑梗死,脑积水和血液的刺激作用,这些都会增加癫痫发作的风险。据以前的文献<sup>[3-6]</sup> 报道,相比于栓塞手术,夹闭手术后癫痫发作的发生率更高,但手术操作损伤,术区出血和颅内感染等潜在危险因素尚未单独量化。一些研究已经表明,开颅夹闭比介入栓塞术后颅内动脉瘤患者更容易发生脑梗死<sup>[8]</sup>。而 Wostrack 等<sup>[9]</sup> 认为夹闭比栓塞治疗后癫痫发作风险更高,是因为接受开颅手术的患者海马损伤的机率增加,尽管这项研究检查了神经精神病变而不是癫痫发作。另外,也有研究认为癫痫发作本身可能导致继发性脑损伤,因为它们可能与代谢需求增加,心率加快,血压升高和脑灌注压增加有关,反过来又会导致颅内压增高和局部的脑血流量增加。正如 Claassen 等<sup>[10]</sup> 报道的癫痫发作引起的代谢需求增加如果不能与代偿机制相匹配,则可能导致继发性神经元损伤,这反过来可以解释癫痫患者的更差的预后。

目前的治疗指南建议对高风险的动脉瘤患者

进行短疗程的抗癫痫预防,而将抗癫痫药物类型、剂量和治疗时间的选择留给临床医生判断。在不同的医疗机构中,这种药物治疗方案往往差别很大<sup>[11,12]</sup>。更为重要的,目前缺乏数据来提供有关颅内动脉瘤破裂出血后使用 EEG 监测的建议,且大多数医疗中心不常规使用 EEG 监测,因为设备检查成本高,需要额外的人员和时间,结果往往也会被误解<sup>[13,14]</sup>。另外,一些国内外的研究<sup>[1,15]</sup> 关于颅内动脉瘤破裂出血继发癫痫的不同风险因素的确定,其结果也差异较大,很难根据以往证据提出一个统一的标准。我们的研究提供的数据表明,癫痫发作更常见于接受夹闭手术且临床分级低的破裂动脉瘤患者,而在临床分级高的患者中,两种手术治疗对癫痫发作的影响并无明显差异。所以,由于癫痫发作与预后不良相关,对于临床分级低并行开颅夹闭的患者,应考虑更积极的 EEG 监测和抗癫痫药物的预防。而对于临床分级低行介入栓塞的患者,EEG 监测及长期的药物治疗可能不是必要的,这些发现能根据出血严重程度更好的指导患者的临床管理及随访。

本研究证明了破裂动脉瘤患者的手术治疗方式对癫痫发作的影响以及与出血严重程度和患者预后的关系。临床分级低的患者在开颅夹闭手术后癫痫发作率更高,且与更严重的神经功能障碍和更高死亡率相关,这对于临床上无论是手术方式的选择还是抗癫痫药物及 EEG 监测都具有一定的指导意义。但本研究也存在一些局限性,首先,这是一项单中心的回顾性研究,患者在四年内的不同时间点入院,因此,每个患者的随访间隔时间是不同和不够的,这可能会对癫痫发作率和神经功能障碍及死亡率的评估是有影响;其次,总体治疗原则是基于指南的早期手术干预,但夹闭和介入干预时间及手术者不同,可能会存在一定的影响;最后,由于脑血管痉挛及脑梗死是癫痫发作的重要因素,对于血管痉挛和脑梗死的严重程度对癫痫发作的影响并没有探讨,这还需要后期进一步分析。

#### 参 考 文 献

- [1] 王辉,宁昕杰,罗骏成,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫的危险因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(3): 274-278.
- [2] 王新军,杨胜,武跃辉,等. 影响难治性颞叶癫痫外科疗效的临床特征及相关因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(1): 25-29.

- [3] Olafsson E, Gudmundsson G, Hauser WA. Risk of epilepsy in long-term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 2000,41(9):1201-1205.
- [4] Claassen J, Peery S, Kreiter KT, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2003,60(2):208-214.
- [5] Nathan SK, Brahme IS, Kashkoush AI, et al. Risk Factors for In-Hospital Seizures and New-Onset Epilepsy in Coil Embolization of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*, 2018,115:e523-e531.
- [6] Rush B, Wiskar K, Fruhstorfer C, et al. Association between seizures and mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide retrospective cohort analysis. *Seizure*, 2016,41:66-69.
- [7] Hoh BL, Nathoo S, Chi Y, et al. Incidence of seizures or epilepsy after clipping or coiling of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the nationwide inpatient sample database: 2002 - 2007. *Neurosurgery*, 2011,69(3):644-650.
- [8] Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJE, et al. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol*, 2012,259(4):679-683.
- [9] Wostrack M, Friedrich B, Hammer K, et al. Hippocampal damage and affective disorders after treatment. *J Neurol*, 2014,261(11):2128-2135.
- [10] Claassen J, Perotte A, Albers D, et al. Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol*, 2013,74(1):53-64.
- [11] 郭育英,廖海燕,谢彩云,等.老年脑卒中患者癫痫发作的临床特点、脑电图表现及其危险因素分析[J].*国际神经病学神经外科学杂志*,2017,44(5):507-511.
- [12] 林斌,孙晓川.脑电监测在蛛网膜下腔出血中的应用进展[J].*中国神经精神疾病杂志*,2009,35(10):634-636.
- [13] 廖兴甫,但炜,孙超,等.头皮脑电图波型对动脉瘤性蛛网膜下腔出血继发癫痫的预测价值[J].*第三军医大学学报*,2018,40(15):1383-1387.
- [14] Dewan MC, Mocco J. Current practice regarding seizure prophylaxis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage across academic centers. *J Neurointerv Surg*, 2015,7(2):146-169.
- [15] Ibrahim GM, Fallah A, Macdonald RL. Clinical, laboratory, and radiographic predictors of the occurrence of seizures following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2013,119(2):347-352.

## 《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于1974年,由教育部主管,中南大学和中南大学湘雅医院主办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价20元,全年定价120元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401,E-mail地址:jinn@vip.163.com,网址: <http://www.jinn.org.cn/>。