

· 共识与指南 ·

# 脑海绵状血管畸形临床诊疗指南概要： 血管瘤联盟科学咨询委员会临床专家组 基于系统文献评价的共识推荐

## Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: Consensus recommendations based on systematic literature review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel

Amy Akers, Rustam Al-Shahi Salman, Issam A. Awad, Kristen Dahlem, Kelly Flemming, Blaine Hart, Helen Kim, Ignacio Jusue-Torres, Douglas Kondziolka, Cornelia Lee, Leslie Morrison, Daniele Rigamonti, Tania Rebeiz, Elisabeth Tournier-Lasserre, Darrel Waggoner, Kevin Whitehead 著  
鄂同舟 雷宇 倪伟 顾宇翔 译

**【摘要】** 背景 尽管脑海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformation, CCM)的相关研究文献已相当丰富,但在诊断和治疗策略方面仍存在着争议。目的 制订 CCM 诊疗指南。方法 作为代表 CCM 患者和研究的患者支持团体,血管瘤联盟([www.angioma.org](http://www.angioma.org))召集了一个包括 CCM 临床专家在内的多学科写作组来帮助总结现有的 CCM 临床诊疗相关文献,重点关注5个主题:(1)流行病学和自然病程;(2)遗传检测和咨询;(3)诊断标准和影像学标准;(4)神经外科注意事项;(5)神经内科注意事项。写作组根据预定方案进行了文献回顾和证据评价,最终制定推荐意见,并且确立了共识、争议和知识空白。结果 根据方法学标准从1983年1月1日至2014年9月31日期间公开发表的1270篇文献中筛选出98篇,并确定了另外38篇近期或相关的文献。各主题作者利用这些文献总结了现有知识并形成了23项共识诊疗推荐,同时根据美国心脏协会/美国卒中协会标准进行了推荐强度(效应量)和证据水平(确定性估计)评级。其中,尚无A级证据(因为缺乏随机对照试验),B级证据11项(48%),C级证据12项(52%);I级推荐8项(35%),II级推荐10项(43%),III级推荐5项(22%)。结论 现有证据支持对 CCM 诊疗的推荐,但这些证据的级别和推荐强度普遍较低,因此需要进一步研究来帮助进行更好的临床实践并更新这些推荐。完整的推荐文档包括引用文献的纳入标准、关于各项推荐更详尽的评判标准以及各种争议和知识空白的总结,同样通过了同行评议并可在[www.angioma.org/CCMGuidelines](http://www.angioma.org/CCMGuidelines)获取。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.07.001

From the Angioma Alliance Norfolk, Virginia (Amy Akers, Kristen Dahlem, Cornelia Lee); Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom (Rustam Al-Shahi Salman); Neurovascular Surgery Program, Section of Neurosurgery, University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago, Illinois (Issam A. Awad, Tania Rebeiz); Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota (Kelly Flemming); Department of Radiology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico (Blaine Hart); Department of Anesthesia and Perioperative Care, Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, California (Helen Kim); Department of Neurosurgery, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, Maryland (Ignacio Jusue-Torres, Daniele Rigamonti); Departments of Neurosurgery and Radiation Oncology, NYU Langone Medical Center, New York City, New York (Douglas Kondziolka); Departments of Neurology and Pediatrics, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico (Leslie Morrison); Department of Genetics, INSERM UMR 1161, Paris, France (Elisabeth Tournier-Lasserre); Department of Human Genetics and Pediatrics, University of Chicago Medicine and Biological Sciences, Chicago, Illinois (Darrel Waggoner); Department of Cardiovascular Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah (Kevin Whitehead).

译者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经外科

原文见:Neurosurgery, 2017, 80(5): 665-680. DOI: 10.1093/neuros/nyx091.

【关键词】 海绵状;血管瘤;血管畸形;指南;推荐

随着磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术的发展和海绵状血管畸形 (cerebral cavernous malformations, CCM) 认识的深入,大量关注于 CCM 临床诊疗的文献在同行评审期刊发表。然而,那些指导临床实践的意见都是基于其中部分文献,尚未根据现有全部证据的系统评价形成疾病诊疗方面的共识推荐。

作为一个患者支持团体,英国海绵状血管瘤联盟委托一个科学咨询专家组基于 2011 年 1 月 1 日以前发表的高质量证据撰写 CMM 指南。结果发现,有关 CCM 诊断和治疗的文献很少能达到 2011 年循证医学中心 (Centre for Evidence-Based Medicine) 1 级或 2 级证据质量标准,因此无法制定具体的推荐意见<sup>[1]</sup>。

专家意见是为了填补研究与临床实践之间的差距<sup>[2]</sup>。目前,已有 3 部发表的专著<sup>[3-5]</sup>和 2009 年一个意大利受邀专家主持的项目<sup>[6]</sup>汇总了有关 CCM 诊疗的专家意见。不过,这些尝试都没有使用系统文献评价方法。

本项目由血管瘤联盟 (www.angioma.org) 发起,它是美国一家代表 CCM 患者和研究的支持团体。血管瘤联盟董事会和委员会通过血管瘤联盟科学咨询委员会与患者代表之间的协商制定了该项目的范围和目标,并提出一系列相关临床问题。该项目旨在通过系统性分析 CCM 诊疗相关临床问题的同行评审文献制定专家共识指南,同时确定证据等级、目前的共识和争议领域、CCM 诊断 (影像学、遗传检测等)、监测 (监测策略、生活方式选择等) 和治疗 (药物、手术切除和放射外科) 及其相关临床表现方面的知识空白。这些共识推荐旨在根据现有文献和权威专家的当前见解,确定推荐的诊疗方案并指导社区和转诊医疗机构的临床决策。同时也希望这些推荐意见能基于相关知识空白以及共识和争议领域为今后的临床研究提供方向。指南制定过程遵循美国预防服务工作组推荐声明 (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>) 和美国医学科学院可靠临床实践指南制定标准 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>], 内容包括多学科写作组的组成、患者代表的意见、专注于主题的文献系统评价、明确推荐意见的既定方法、推荐意见的标准化评级以及形成共识的透明过程。

## 1 方法

### 1.1 写作组和项目纲要的制定

召集一个包含血管瘤联盟科学咨询委员会临床专家和受邀专家在内的多学科写作组 (下文称“写作组”) 来帮助总结现有的 CCM 诊疗相关文献,重点关注 5 个核心主题: (1) 流行病学和自然病程; (2) 遗传检测和咨询; (3) 诊断标准和影像学标准; (4) 神经外科注意事项; (5) 神经内科注意事项。对于每个主题,写作组根据血管瘤联盟患者代表的意见拟出具体问题,并将这些问题整理成 5 个核心主题章节的纲要。这些问题被用于生成文献检索的具体关键词 (表 1)。写作组成员根据其专业领域被分配至各个主题 (称为“主题作者”), 每个主题都有 1 名主要主题作者。

### 1.2 系统文献评价和引用文献目录

对 1983 年 1 月 1 日至 2014 年 9 月 31 日期间发表的英文文献进行检索,以 cavernous angioma (海绵状血管瘤)、cavernous malformation (海绵状血管畸形)、cavernous hemangioma (海绵状血管瘤) 或 cavernoma (海绵状瘤) 作为疾病的关键词 (使用“OR”连接); 以 prevalence (患病率)、incidence (发病率)、natural history (自然病程)、presentation (症状)、epidemiology (流行病学)、genetics (遗传学)、genotype (基因型)、phenotype (表现型)、sporadic CCM (散发性 CCM)、single lesion (单个病灶)、familial CCM (家族性 CCM)、multiple lesion (多发性病灶)、spinal CCM (脊髓 CCM)、pregnancy (妊娠) 和 pediatric (儿科) 作为干预或临床特征的关键词 (以“AND”与疾病的关键词连接), 由 Amy Akers 和 Kristen Dahlem 负责进行检索。其他关键词, 例如 imaging (成像)、MRI (磁共振成像)、computed tomography (CT) scan (计算机体层扫描)、acquisition sequences (采集序列)、hemorrhage (出血)、bleeding (出血)、epilepsy (癫痫)、seizure (痫性发作)、headache (头痛)、antithrombotic (抗栓药)、hormone (激素)、head injury (颅脑损伤)、sports (运动)、contraindicated activities (活动禁忌)、incidental findings (偶然发现)、surgery (手术)、craniotomy (开颅术)、radiosurgery (放射外科)、postoperative care (术后护理)、therapeutics (治疗方法)、cerebral (脑)、

表 1 文献检索词和主题

CCM 文献检索词 (使用布尔运算符“OR”连接)  
 cavernous angioma (海绵状血管瘤)、cavernous malformation (海绵状血管瘤畸形)、cavernous hemangioma (海绵状血管瘤) 或 cavernoma (海绵状瘤)

主题文献检索词 (使用布尔运算符“AND”与 CCM 文献检索词连接)  
 prevalence (患病率)、incidence (发病率)、natural history (自然病程)、presentation (症状)、epidemiology (流行病学)、genetics (遗传学)、genotype (基因型)、phenotype (表现型)、sporadic CCM (散发性 CCM)、single lesion (单一病灶)、familial CCM (家族性 CCM)、multiple lesion (多发病灶)、spinal CCM (脊髓 CCM)、pregnancy (妊娠)、pediatric (儿科)、imaging (成像)、MRI (磁共振成像)、CT scan (计算机断层扫描)、acquisition sequences (采集序列)、hemorrhage (出血)、bleeding (出血)、epilepsy (癫痫)、seizure (痫性发作)、headache (头痛)、antithrombotic (抗栓药物)、hormone (激素)、head injury (颅脑损伤)、incidental findings (偶然发现)、surgery (手术)、craniotomy (开颅术)、radiosurgery (放射外科)、postoperative care (术后护理)、therapeutics (治疗方法)、cerebral (脑)、spinal (脊髓)、brainstem (脑干)、deep (深部)、hemorrhagic stroke (出血性卒中) 和 stroke (卒中)

流行病学和自然病程领域提出的问题/主题  
 疾病的患病率和发病率  
 罕见性评价  
 相关转归指标  
 个体患者和单个 CCM 的出血风险,再出血与首次出血风险比较  
 干预的影响  
 知识空白和争议的总结

遗传检测和咨询领域提出的问题/主题  
 CCM 遗传基础的回顾 (包括 CCM1、CCM2 和 CCM3 基因型的相对频率)  
 基因型/表现型相关性和 CCM3 综合征  
 遗传检测  
 遗传检测的优势/益处  
 证实诊断  
 家庭筛查  
 谁应接受检测?  
 儿童筛查  
 产前检测  
 知识空白和争议的总结

诊断标准和影像学标准领域提出的问题/主题  
 准确诊断脑和(或)脊髓 CCM 的 MRI 扫描序列和报告标准是什么?  
 常规/随访 MRI 的频率  
 CT 扫描的适当使用/注意事项  
 前瞻性研究的影像学参数  
 新技术和新型影像学生物标志物  
 知识空白和争议的总结

神经外科注意事项领域提出的问题/主题  
 CCM 切除指征——手术与保守治疗的选择  
 每个部位 CCM 外科干预的阈值以及并发症发生率  
 CCM 伴癫痫发作的手术  
 放射外科在哪些情况下优于 CCM 显微外科切除术?  
 放射外科治疗和家族性 CCM 的特殊注意事项  
 孤立性与多灶性 CCM 以及相关静脉异常的特殊注意事项  
 如何治疗偶发性 CCM?  
 知识空白和争议的总结

神经内科注意事项领域提出的问题/主题  
 单发和多发性 CCM 病例出血的治疗  
 单发和多发性 CCM 病例癫痫发作的治疗  
 单发和多发性 CCM 病例头痛的治疗  
 如何治疗偶发性 CCM?  
 妊娠期 CCM 治疗推荐  
 儿童期发病的特殊注意事项  
 药物的影响(抗栓药、激素等)  
 如何安全使用止痛药和用药指征?  
 活动禁忌和颅脑损伤的潜在可能  
 知识空白和争议的总结

CCM: 脑海绵状血管瘤畸形

spinal (脊髓)、brainstem (脑干) 和 deep (深部), 由 Issam A. Awad 和 Tanla Rebelz 负责检索。这些关键

表 2 美国心脏协会/美国卒中协会推荐意见中使用的推荐分类和证据水平的定义<sup>[7]</sup>

推荐分类	定义
I级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗有益和有效
II级推荐	对某种操作或治疗的有效性/疗效有相互矛盾的证据和(或)意见有分歧
IIa级推荐	证据或意见倾向于支持某种操作或治疗
IIb级推荐	证据或意见有效性/疗效不太明确
III级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗无益和(或)无效,在某些情况下可能有害
治疗性推荐	
A级证据	资料来自多项随机临床试验或汇总分析
B级证据	资料来自单项随机临床试验或多项非随机研究
C级证据	专家的共识意见、病例研究或治疗标准
诊断性推荐	
A级证据	资料来自盲法评价者应用参考标准进行的多项前瞻性队列研究
B级证据	资料来自单项 A 级研究或 1 项或多项病例对照研究或由非盲法评价者应用参考标准进行的研究
C级证据	专家的共识意见

词由写作组根据专家组和科学咨询委员会确定的问题选择(表 1)。本次检索得到了 1 270 篇文献(在摘要层面进行筛选),然后列入 5 个主题领域内(某些文献可能列入多个主题领域)。

为了限制引用文献的数量,根据既定标准(详见完整指南文件; www. angioma. org/CCMGuidelines)将主题相关参考文献的完整列表缩小范围以形成优先引用列表(共 98 篇,每个主题约 17~26 篇)。除此之外,如果各主题作者认为对于阐明具体推荐意见至关重要,还拥有在完整列表、其他文献或更新的文献(2014 年 9 月系统文献评价之后)中选择的余地。对于没有相关同行评审文献的主题问题,写作组查找了 3 本 CCM 教科书中相关主题章节的专家意见<sup>[3-5]</sup>。最终引用了 136 篇文献来支持这些推荐意见。

### 1.3 文稿汇编和批准过程

根据 5 个核心主题编排参考文献列表(某些文献可分配至多个主题)并分发给相应的主题作者,要求各主题作者(除“流行病学和自然病程”章节外)使用美国心脏协会评分系统<sup>[7]</sup>(表 2)对推荐强度(效应量)和证据质量等级(确定性估计)进行评级。作者们的任务是在指定文稿长度范围内,总结上述核心主题文献中的现有知识,通过引用证据或缺乏证据证明相应的推荐意见,并且确定存在争议的领域和知识空白。当缺乏高质量证据时,写作组使用德尔非法<sup>[8]</sup>得出专家意见共识。关于证据水

平和推荐强度的匿名投票重复进行3次,所有作者就每项推荐意见达成一致。本指南没有尝试评估单项研究或研究之间的潜在偏倚,也没有评估偏倚对推荐意见的潜在影响。

主题草案分发给写作组全体成员征求意见,由 Amy Akers 和 Issam A. Awad 进行修订并汇编形成指南草稿,然后分发给写作组全体成员进一步征求意见并得到最终批准。我们在此发布推荐意见的纲要,包括详细的方法学、具体的推荐意见(推荐强度和证据水平)以及参考文献的合理性。完整的指南文件,包括选择引用参考文献的标准、各项推荐意见的更详细理由以及现有争议和知识空白的总结,经过了类似的同行评议,可在线获取([www.angioma.org/CCMGuidelines](http://www.angioma.org/CCMGuidelines))。

## 2 流行病学和自然病程

CCM 在文献中也被称为海绵状血管瘤(cavernous angioma)、血管瘤(hemangioma)或海绵状瘤(cavernoma)(在线人类孟德尔遗传数据库编号:#116860)。其患病率估计为0.16%<sup>[9]</sup>~0.5%<sup>[10-11]</sup>,在16岁以上成年人人群中的年检出率估计为0.56/10万<sup>[12]</sup>。最常见的临床表现包括癫痫发作(50%)、颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH; 25%)和无近期出血影像学证据的局灶性神经功能缺损(focal neurological deficit, FND; 25%)<sup>[13]</sup>。然而,由于颅脑MRI的普及和广泛使用,相当一部分病例(20%~50%)没有症状而被偶然发现<sup>[9,14]</sup>。

CCM 可以散发或家族聚集形式发生,可为原发性<sup>[15]</sup>或继发于放射治疗<sup>[16]</sup>。约20%的病例存在多发性CCM<sup>[13,17]</sup>,许多患者具有常染色体显性遗传模式的阳性家族史。家族性CCM的诊断可通过3种基因突变的遗传检测来证实:CCM1(KRIT1)、CCM2(MGC4607)或CCM3(PDCD10;详情参见“遗传检测”章节)。所有种族/民族都有CCM的报道;然而,由于CCM1的始祖突变(Q455X或“常见西班牙裔突变”),美国西南部和墨西哥北部的西班牙裔美国人患病率更高<sup>[18-19]</sup>,该突变为该族裔群体中大多数CCM病例的病因<sup>[20]</sup>。

有症状ICH是CCM最严重的并发症,也是治疗CCM的主要原因。以往的CCM自然病程研究报道的ICH发生率存在很大差异,部分原因要归咎于ICH定义的不同。因此,2008年将CCM出血定义标准化为“要求具有急性或亚急性发病症状(任

何头痛、癫痫发作、意识障碍或新发/加重的与CCM解剖部位相关的FND),同时伴有影像学、病理学、手术或仅有脑脊液证据的近期病灶外或病灶内出血。该定义既不包括无其他近期出血证据的CCM直径增大,也不包括含铁血黄素环的存在<sup>[21]</sup>。”

写作组对2012年发表的一篇系统评价<sup>[13]</sup>进行了更新,研究纳入标准包括:(1)包括≥20例CCM患者;(2)具有患者的年出血发生率数据;(3)至少随访1年。图1根据首次与再出血合并<sup>[19,22-28]</sup>、首次出血<sup>[13,14,17,28-32]</sup>以及再出血<sup>[13,17,28-30,32-38]</sup>分层总结了CCM患者的年出血发生率。目前已进行过2项汇总分析,其中一项使用来自不同研究的汇总数据<sup>[39]</sup>,另一项则是使用来自7个队列的个体患者数据,报告5年总体ICH风险为15.8%(13.7%~17.9%)<sup>[40]</sup>。2项研究和最近这项采用个体患者数据进行的汇总分析同时显示,年度复发性ICH风险会随着时间推移而显著降低<sup>[13,17,40]</sup>,这对CCM患者进行长期临床治疗决策具有重要意义。此外,偶发CCM病例的首发出血风险非常低(每人每年0.08%)<sup>[14]</sup>。

多项研究表明,发病表现为ICH[风险比(hazard ratio, HR)5.6,95%可信区间(confidence interval, CI)3.2~9.7]和病灶位于脑干(HR4.4,95%CI2.3~8.6)是将来CCM出血的2项危险因素,这已得到个体患者数据汇总分析的证实<sup>[40]</sup>。病灶位于脑干的CCM患者在未经治疗的自然病程中的出血发生率较高(2%~60%;图1)<sup>[28,32,35-38,40]</sup>。

此外,女性、CCM大小和多发性CCM都曾被报道是出血的危险因素,但结果并不一致<sup>[39]</sup>。Al-Holou等<sup>[11]</sup>通过对其所在医院12年期间的14936条病历记录进行筛查,发现了56例年龄≤25岁的CCM患者,每患者·年的出血发生率为1.6%,且有症状组(8.0%)远高于偶发组(0.2%)。这些结果表明,与报道的年长患者出血发生率进行间接比较,儿童和青年CCM患者的年出血风险并未增高。然而,在一些家族性CCM病例中观察到ICH发生年龄较小,且年轻患者的终生出血风险可能更高。

有关脊髓海绵状血管畸形自然病程的数据很少<sup>[41]</sup>。Badhiwala等<sup>[42]</sup>最近对40项研究进行的汇总分析发现共有632例脊髓髓内海绵状血管畸形,报告年出血发生率为2.1%(95%CI1.3%~3.3%);其中17%合并CCM,12%有CCM家族史<sup>[42]</sup>。

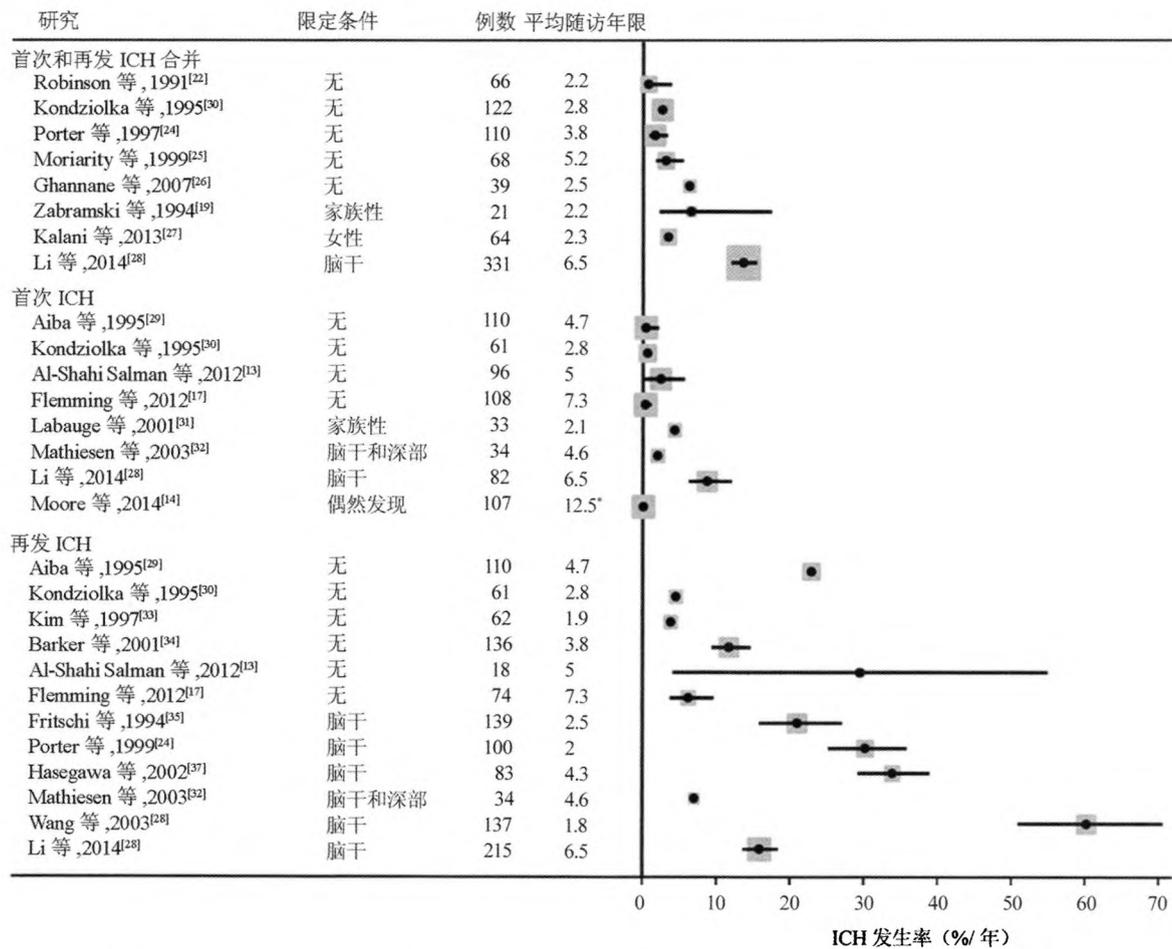


图 1 根据首次与再发 ICH 合并、首次 ICH 以及再发 ICH 分层的每患者·年 ICH 发生率<sup>[13]</sup>  
研究按照纳入标准和时间排序,图中显示了各项研究的脑出血(ICH)发生率和 95% 可信区间(如果可用)

家族性 CCM 研究普遍报道了较散发者更高的 ICH 发生率(每患者·年 4.3% ~ 6.5%; 图 1)<sup>[19,31]</sup>。由于家族性病例为多发性 CCM,因此也通常报道了每个 CCM 的年出血发生率(0.6% ~ 1.1%; 图 1)<sup>[19,31,43]</sup>,与散发病例相近。对于反复进行影像学检查的病例,经过计算也可得出每患者·年新发 CCM 形成率,其范围从 0.4 到 CCM3 基因突变病例中的 2.7(每患者·年新发 CCM 数量)<sup>[39,43]</sup>,从而揭示了家族性 CCM 的异质性及其动态特性。

CCM 相关的癫痫发作被认为是由于病灶反复微出血造成周边血液(含铁血黄素)、病灶旁胶质增生和炎症所致<sup>[44]</sup>。只有 1 项研究将癫痫发作作为 CCM 患者的终点事件,Josephson 等<sup>[45]</sup>对 139 例诊断为 CCM 的成年患者进行了一项基于人群的前瞻性研究,在 38 例表现为 ICH/FND 的 CCM 患者中,5 年初发癫痫发作的风险为 6%(95% CI 0% ~

14%);在 57 例偶发 CCM 患者中,5 年初发癫痫发作的风险为 4%(95% CI 0% ~ 10%);在从未发生过 ICH/FND 但表现为或进展为癫痫的成年 CCM 患者中,5 年期间达到 2 年无癫痫发作的比例为 47%(95% CI 27% ~ 67%)。因此,CCM 成年患者在初次癫痫发作后可能有癫痫的高危风险,近半数患者在诊断癫痫后 5 年内能达到 2 年无癫痫发作。

在 CCM 研究中没有用于评估功能转归的标准方法<sup>[46]</sup>,一些研究使用了来自改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)的衍生工具,例如牛津残障量表(Oxford Handicap Scale, OHS)<sup>[47]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>计算了 1985 年至 2012 年期间作者所在医院 331 例脑干 CCM 患者的 5 年完全康复率(最终 mRS 评分为 0 分),结果显示,无出血组(37%)、1 次出血组(18%)和超过 1 次出血组(11%)的完全康复率依次显著下降。总体来说,2 年完全康复率为

30.3%, 主要发生在最近出血后的 18 个月内。在 1999 年至 2003 年期间苏格兰进行的一项基于人群的前瞻性研究中, Moultrie 等<sup>[47]</sup>报道了 109 例接受保守治疗的 CCM 患者的临床转归。转归不良定义为至少连续 2 次 OHS 评分为 2~6 分。在 5 年随访期间, 37% (95% CI 28%~46%) 的保守治疗组患者出现转归不良。Cordonnier 等<sup>[48]</sup>报道, 与其他类型颅内血管畸形相比, CCM 患者以出血作为发病表现导致的功能障碍更加轻微。

### 3 遗传检测和咨询

CCM 的遗传基础已经确立。以多发性 CCM 和(或)有家族史为特征的家族性 CCM 是由 3 个基因 CCM1 (KRIT1)、CCM2 (MGC4607) 和 CCM3 (PDCD10) 中的 1 个发生功能缺失性突变所致<sup>[49-50]</sup>。这些基因的功能仍在继续研究之中, 已发现它们均涉及负责维持相邻血管内皮细胞之间连接完整性的信号网络<sup>[51-52]</sup>。CCM 内皮细胞中前述基因的双等位体细胞突变可能同时导致了家族性和散发性 CCM 的发病<sup>[53-54]</sup>。尽管风险估计受到不完全外显率甚至家族内差异化表现的影响, 但估计约 20% 的患者为常染色体显性遗传的家族性病例<sup>[55]</sup>。绝大多数家族性病例为多发性 CCM。其余 80% 的 CCM 病例为散发性, 通常为单发性 CCM, 与发育性静脉异常 (developmental venous anomaly, DVA) 相关, 并且没有任何 CCM 基因的种系突变<sup>[53,56]</sup>。在散发病例中偶尔会观察到与 DVA 和(或)与局部辐照密切相关的多发性 CCM<sup>[56-57]</sup>。

家族性病例的遗传检测应包括 CCM 1-3 的直接测序和缺失分析<sup>[58]</sup>。按照该检测方案, 多发性 CCM 病例的突变检出率至少能达到 75%<sup>[54,59-61]</sup>, 其中约 53%~65% 为 CCM1 突变, 20% 为 CCM2 突变, 10%~16% 为 CCM3 突变<sup>[59,62-64]</sup>。大多数 CCM 1-3 突变为功能缺失性突变, 包括无义、移码和剪接位点突变, 从而导致终止密码子过早出现和 mRNA 不稳定。此外, 还发现了多个外显子和整个基因的大块缺失和复制, 这强调在使用遗传检测时筛选这些类型突变的重要性<sup>[65]</sup>。遗传突变是一种遗传风险, 但不足以导致 CCM 的发生。有假设认为血管畸形的发生需要“二次打击”或体细胞突变, 在一些检测体细胞组织的病例中发现的第 2 个突变与此假说相一致<sup>[50,53-54]</sup>。

临床严重程度存在很大差异, 但 CCM1 基因突变导致的临床病程可能最轻, 而 PDCD10 (CCM3) 突

变则与更严重的临床表现相关<sup>[43,63]</sup>。CCM3 突变携带者有更大的机会发生自发突变, CCM 负担增加且平均发病年龄更年轻, 这通常与临床出血有关, 也与皮肤 CCM、脊柱侧弯、脊髓海绵状血管畸形、认知障碍以及良性脑肿瘤 (包括脑膜瘤、前庭神经鞘瘤和星形细胞瘤) 等其他临床表现存在显著相关性<sup>[43]</sup>。基因型不能完全解释 CCM 的临床异质性; 目前正在对可能的遗传和环境影响因素进行研究。

### 关于遗传检测和咨询的推荐意见

- 1 在做出新诊断时需要获得 3 代家族史, 重点询问头痛、卒中、异常 MRI 扫描结果或其他神经系统并发症的症状 (I 级推荐; C 级证据)。
- 2 考虑对没有相关 DVA、头部放射史或阳性家族史的多发性 CCM 病例通过 Sanger 或 Next-Gen 测序进行 CCM1-3 基因检测, 然后进行缺失/复制突变分析 (I 级推荐; B 级证据)。
- 3 在先证者存在阳性突变的情况下, 向个人和家属提供关于常染色体显性遗传咨询并根据谱系识别高危个体。可对成年高危家庭成员进行遗传检测, 但应考虑到对无症状者进行遗传筛查引起的伦理问题。应在无症状者做出决定之前告知检测结果阳性可能造成的心理后果 (I 级推荐; C 级证据)。

### 4 CCM 影像学检查和报告标准

CT 对小型 CCM 的检测不敏感, 仅能发现具有提示意义的非特异性表现, 例如多发性钙化<sup>[66]</sup>。CT 广泛普及, 适用于急性血肿、占位效应和脑积水的急诊鉴别。然而, 伴随的电离辐射, 尤其是 CCM 患者可能需要重复检查, 有促使 CCM 形成的轻度风险<sup>[67]</sup>。CT 扫描怀疑 CCM 者应后续行 MRI 检查<sup>[68]</sup>。MRI 是检测和描述 CCM 特征的首选影像学检查方法, 具有接近完美的敏感性和极高的特异性<sup>[69-70]</sup>。鉴别诊断包括出血性或钙化性肿瘤, 特别是出血性转移瘤 (黑色素瘤、肾细胞癌等)、少突胶质细胞瘤和多形性黄色星形细胞瘤<sup>[71]</sup>。CCM 在 MRI 上的特征反映了 CCM 内部和周围特殊的血液分解产物<sup>[21]</sup>。梯度回波或磁敏感序列可揭示常规 MRI 序列无法显示的更小 CCM, 特别是家族性或辐射诱导性 CCM<sup>[19,72]</sup>。很多情况, 尤其是老年人的高血压和淀粉样脑血管病, 可引起多灶性小出血, 包括仅能在梯度回波序列中显示的微出血, 其表现酷似于 CCM。在不存在一些更大和更典型 CCM 的情况

表 3 建议的 CCM MRI 报告标准

- 当怀疑 CCM 时,在报告中注明磁场强度和脉冲序列特别有价值,这能向阅片者传达关于该检查检测血液分解产物敏感性的有用信息
- 当检测到单个 CCM 时,应注明是否存在相关 DVA。DVA 周围的几个 CCM 仍应被视为单个血管复合体的一部分,并且与散发性(不太可能是遗传性)疾病相一致。无论有无家族史,具有 CCM 特征的多发性出血性病灶都可能是由于基因突变所致。与其他影像学结果一样,无论单发还是多发性病变都可以包括其他鉴别诊断,取决于对其特征性表现与提示可能为其他疾病的非寻常表现之间的可信度把握
- 信号特征、大小、部位和不寻常特征有助于报告。对于通常为圆形的较大 CCM,1 个最大径测量值可能就足够了;对于更加不对称的 CCM,正交测量值可能更合适。测量应基于自旋回波(或快速自旋回波)序列,以避免伴随梯度回波序列的“晕染效应”。脑干以及非常规部位(包括脊髓、脑神经、海绵窦和扩展至脑室)的 CCM 有必要进行详细描述。可能的急性或亚急性出血以及病灶外近期出血或水肿的证据非常重要
- 当数量不多时可对 CCM 进行详细描述。当数量过多时,对 CCM 的描述却会是一个挑战,但使用估计值(例如“约 20~30 个小型 CCM”或“每侧大脑半球超过 50 个”)比“数量太多无法数清”要有用得多。特别是随着越来越多的患者能查阅电子病历,“数量太多无法数清”的描述可能会对患者造成剧烈的心理影响。最好注明仅在梯度回波或 SWI 序列中可见的多发性小型 CCM 在许多家族性 CCM 患者中很常见,但并不一定与临床转归不良相关。此外,由于技术原因,梯度回波技术会导致 MRI 图像显示的 CCM 尺寸大于实际大小。使用更高的磁场强度能显示更多的 CCM,但应仔细说明 CCM 数量的明显差异。薄层扫描和较小的层间距也能增高其敏感性
- 在无关检查中偶然发现的 CCM 应进行报告,但其临床相关性可能取决于进一步的病史或体检信息。因此,诸如“偶发”之类的术语在临床文书中应当谨慎、规范地使用

CCM:脑海绵状血管畸形;MRI:磁共振成像;DVA:发育性静脉异常;SWI:磁敏感加权成像

下出现大量小型 CCM 是不常见的,但并非不可能<sup>[43,57]</sup>。

在临床症状发作后应尽早进行颅脑影像学检查以证实出血或新 CCM 形成<sup>[7,21]</sup>。在评估 CCM 患者的临床病情变化时,紧急情况下可进行 CT 扫描,但随后最好进行 MRI 检查。血管造影在 CCM 诊断中的作用有限<sup>[73]</sup>。在增强或磁敏感加权序列中通常很容易观察到伴随的 DVA<sup>[57,74]</sup>。

由于检测不同阶段血液分解产物的重要性,同时进行 T<sub>1</sub> 加权和 T<sub>2</sub> 加权序列检查很重要。在 CCM 的 MRI 检查中包含磁敏感加权序列是至关重要的。T<sub>2</sub> 加权梯度回波序列在检测含铁血黄素方面的敏感性远远高于快速自旋回波序列,使用容积采集、薄层扫描和后处理的磁敏感加权成像技术可提供更高的敏感性(首选磁敏感加权成像,虽然类似的技术如 SWAN 序列和 VenobOLD 的敏感性相近)<sup>[57,66,75]</sup>。对血液分解产物的敏感性随着场强的增高而增高。对疑似 CCM 进行 MRI 评估时至少必须包括上述 T<sub>2</sub> 加权梯度回波序列或磁敏感加权序列。

钆增强 T<sub>1</sub> 加权成像主要用于评估可能相关的 DVA 或毛细血管扩张<sup>[56,76]</sup>,鉴别排除肿瘤<sup>[71]</sup>,或检测与某些形式家族性 CCM 相关的肿瘤<sup>[43,58]</sup>。最近认识到在一些患者中使用的钆对比剂可蓄积在苍白球和齿状核,但其临床意义尚不清楚<sup>[77-78]</sup>,因此使用钆对比剂应仔细权衡,并且遵循美国食品药品监督管理局的现行最新指南<sup>[79]</sup>。对于术前规划,诸如上覆静脉的定位和手术中预期的 CCM 血管分布等因素可能对外科医生十分重要,这可能会提高使用钆对比剂的重要性。

CCM 的常规随访方案尚不完全确定,取决于医疗保险、患者偏好以及神经内科和(或)神经外科医

生的临床实践标准。当神经功能状态出现变化时应安排影像学复查,尤其是当新发神经系统症状提示 CCM 出血、癫痫形式改变或恶化以及神经系统检查结果发生变化时。病情监测或影像学复查的最佳时机和指征目前主要基于临床判断,可用于提出推荐意见的证据相对较少。

目前没有证据表明在不伴有疼痛或其他脊髓病变症状的情况下对 CCM 患者常规进行脊髓成像是合理的,特别是当前对无症状脊髓海绵状血管畸形不推荐进行任何干预(参见“神经外科注意事项”章节)。

一些高级成像技术对特定目的具有其优势,包括功能 MRI 和纤维束成像<sup>[69]</sup>、定量磁敏感图<sup>[80]</sup>、使用动态对比增强 MRI 进行渗透性成像<sup>[81-83]</sup>或纳米氧化铁颗粒造影的潜在应用<sup>[84]</sup>。

报告标准是主观且通常是不一致的。然而,基于来自神经内科医生、神经外科医生、神经放射科医生和患者的意见,写作组可以提出一些推荐意见以供考虑,从而增强临床实践中的判读和可比性(表 3)。

#### 关于影像学检查的推荐意见

- 1 推荐头颅 MRI 用于疑似或已知 CCM 的诊断和临床随访(I 级推荐;B 级证据)。
- 2 CCM 的颅脑 MRI 应包括梯度回波或磁敏感加权成像序列以确定是否存在 1 个或多个 CCM(I 级推荐;B 级证据)。
- 3 不推荐使用导管血管造影评价 CCM,除非考虑动静脉畸形的鉴别诊断(III 级推荐;C 级证据)。
- 4 应考虑对 CCM 进行影像学复查以指导治疗决策或调查新发症状。发生疑似出血症状时

应尽快行神经影像学检查。在症状发生 1 周内可使用 CT, 但此后应使用 MRI (最好在症状发生 2 周内)。出现新发症状或症状恶化时应立即复查 MRI 以评估任何新发 CCM 或新发出血 (I 级推荐; C 级证据)。

## 5 神经外科注意事项

尽管在该领域已有数十年的神经外科治疗经验, 但支持手术切除 CCM 的证据仍然存在着争议。对至少纳入 20 例有症状 CCM 患者的研究进行的系统评价显示, 没有表明手术具有显著获益或危害的高质量研究, 只有少数研究显示手术切除诱发癫痫发作的 CCM 能使患者获益, 但大多数研究被认为存在偏倚<sup>[47,85]</sup>。最近一项基于人群的非随机研究对手术切除与保守治疗进行比较的研究显示, 手术组术后 5 年转归更差, 且有症状出血和局灶性神经功能缺损风险更高<sup>[49]</sup>。然而, 该研究并未说明手术组的基线健康状况, 且手术组患者受到 CCM 的影响更严重。此外, 对于有过出血史的 CCM 以及临床表现通常更加严重的深部和幕下 CCM<sup>[44]</sup>, 根据具体临床情况和 CCM 部位权衡手术风险与 CCM 的自然病程至关重要。CCM 相关脑出血和脑室出血的管理, 包括早期血压控制、纠正凝血功能障碍、控制颅内压以及清除可能造成脑疝或后颅窝占位效应的血肿, 应遵守相关循证指南<sup>[7]</sup>。

病例系列研究对于无症状偶发 CCM 一般提倡保守治疗<sup>[86]</sup>。近期的一项系统评价显示, CCM 切除术后发生死亡或非致死性卒中的总体风险为 6%<sup>[85]</sup>。这超过了非出血性 CCM 的自然风险 (5 年风险为 2.4%)。与 CCM 首次出血后再发 ICH 的风险 (5 年风险为 29.5%) 相比, 这种术后风险更易于被接受<sup>[85]</sup>。不同部位 CCM 切除术的风险差异巨大, 影响着手术决策。对于容易切除的有症状 CCM, 因为首次出血后再出血风险增高且手术并发症发生率较低<sup>[87-88]</sup>, 所以一般推荐手术切除。累及视觉通路<sup>[89-90]</sup>和侧脑室<sup>[91]</sup>的 CCM 需要额外关注。

位于脑岛、基底节和丘脑等更深部位的 CCM 需要更加谨慎的手术操作, 因为这些区域存在重要神经通路且有损伤小穿支动脉的风险。即使谨慎操作, 这些部位 CCM 的术后并发症发生率仍高达 5%~18%, 病死率接近 2%, 但同时许多患者也能从术前严重的残疾状态中康复<sup>[88,92]</sup>。脑干 CCM 手术后接近半数患者会出现早期明显残疾, 但大多数

患者以后可逐渐恢复<sup>[93-94]</sup>。一些辅助检查手段, 包括影像学导航<sup>[95-96]</sup>、神经电生理监测<sup>[97]</sup>和激光辅助技术<sup>[98-99]</sup>, 被认为能改善功能区手术切除策略的转归, 但支持特殊治疗模式的对照研究有限。大多数报道手术转归的文献来自专科医疗中心, 因此其结果可能并不适用于没有相同经验的社区医院。

幕上非功能区 CCM 的新发神经系统后遗症风险与首次出血后带 CCM 生存 1~2 年的风险相当<sup>[47]</sup>。另一方面, 功能区手术伴随的风险更高, 相当于首次出血后带 CCM 生存 5~10 年的风险。

脊髓 CCM 是一个重大挑战, 多数报道记录了与脑干 CCM 相似的手术转归, 并提倡类似的治疗决策<sup>[42]</sup>。以自然病程评判手术风险的合理性仍然存在较大争议<sup>[100]</sup>。

手术切除可安全地控制由 CCM 引起的药物难治性癫痫发作<sup>[101-102]</sup>。几项研究表明, 对于散发性癫痫发作或癫痫发作史不足 1 年的患者, 单纯病灶切除术的癫痫发作控制率为 70%~90%<sup>[103-104]</sup>。而术前癫痫病史较长的患者术后癫痫发作控制的机会较低<sup>[105]</sup>。因此, 一些作者主张对单药治疗失败的癫痫患者进行早期手术, 即使不符合药物难治性癫痫标准<sup>[102]</sup>。最近有报道提出将激光消融术作为 CCM 相关性癫痫的潜在有希望的治疗方法<sup>[106]</sup>。与更成熟的病灶切除术相比, 其治疗癫痫的转归尚需进一步研究。

在许多散发性病例中, 合并的 DVA 被认为与 CCM 的形成相关<sup>[107-108]</sup>。对于 CCM 合并 DVA 是否切除意见不一, 大多数作者主张避免切除 DVA 以预防严重并发症, 例如水肿、出血和 (或) 静脉性梗死<sup>[94,102]</sup>。

立体定向放射外科治疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 被提出作为功能区有症状 CCM 的替代疗法<sup>[94,109]</sup>。最近的一项汇总分析显示, 5 项研究中有 4 项显示脑干 CCM 患者 SRS 术后 2 年的年出血发生率显著下降。术后病死率为 5.61%, 11.8% 出现新发局灶性神经功能缺损<sup>[94,110]</sup>, SRS 的效果是否仅仅反映 CCM 的自然病程目前仍存在着争议<sup>[108,111]</sup>。Niranjan 等<sup>[112]</sup>制定的 SRS 治疗指南主张根据年龄、病灶部位、出血风险、手术切除风险和既往出血史来选择患者。对手术切除高危脑组织部位进行放射外科治疗可能与病残率相关, 而且其对 CCM 没有即刻的影响。有足够合理的理由关注辐射暴露是否会促使家族性病例形成新发 CCM 的

问题。尽管已有安全剂量推荐,但 SRS 减少出血的最佳剂量仍不确定<sup>[113]</sup>。

### 关于外科治疗的推荐意见

- 1 对无症状 CCM 不推荐手术切除,尤其是位于功能区、深部或脑干的 CCM,多发性无症状 CCM 亦如此(Ⅲ级推荐;B 级证据)。
- 2 可考虑对位于非功能区且易切除的单发性无症状 CCM 进行手术切除,以预防将来的出血、减轻心理负担、避免昂贵且耗时的随访、改善生活方式或职业决定,可能需要接受抗凝治疗的患者也可考虑手术(Ⅱb 级推荐;C 级证据)。
- 3 当确定是 CCM 导致癫痫,尤其是药物难治性癫痫时,应考虑对致痫 CCM 进行早期手术切除(Ⅱa 级推荐;B 级证据)。
- 4 易切除的有症状 CCM 可考虑进行手术切除,其病死率和残疾率相当于携带 CCM 生存 2 年左右(Ⅱb 级推荐;B 级证据)。
- 5 如果出现症状或在首次出血后,可考虑对深部 CCM 进行手术切除,其病死率和残疾率相当于携带 CCM 生存 5~10 年(Ⅱb 级推荐;B 级证据)。
- 6 在评估术后早期死亡和残疾的高危风险以及对生活质量的影响之后,对第 2 次出血的脑干 CCM 进行手术可能是合理的,因为这类 CCM 可能具有更侵袭性的病程(Ⅱb 级推荐;B 级证据)。
- 7 对单次致残性出血的脑干 CCM 或脊髓海绵状血管畸形进行手术切除的指征较弱(Ⅱb 级推荐;C 级证据)。
- 8 对于有出血史且位于手术高危功能区的单发性 CCM,可考虑进行放射外科治疗(Ⅱb 级推荐;B 级证据)。
- 9 出于对新生 CCM 起源的担忧,不推荐对无症状 CCM、可外科手术的 CCM 以及家族性 CCM 患者进行放射外科治疗(Ⅲ级推荐;C 级证据)。

### 6 神经内科注意事项

已提出了 CCM 与癫痫关系的定义(表 4)<sup>[102]</sup>。对于明确的 CCM 相关性癫痫(CCM-related epilepsy, CRE),一般推荐进行抗癫痫治疗<sup>[45,114]</sup>。目前尚未进行过早期手术与口服抗癫痫药疗效进行对比的临

表 4 CCM 与癫痫关系的推荐定义<sup>[102]</sup>

类型	描述
确定的 CRE	癫痫患者至少有 1 处 CCM 并有证据表明癫痫发作启动区紧邻 CCM
很可能的 CRE	癫痫患者至少有 1 处 CCM 并有证据表明癫痫为局灶性发作且起源于 CCM 同侧半球
与 CCM 无关的癫痫	癫痫患者至少有 1 处 CCM 并有证据表明 CCM 与癫痫无因果关系,例如患有青少年肌阵挛性癫痫或儿童失神癫痫的 CCM 患者

CCM:脑海绵状血管畸形;CRE:CCM 相关性癫痫

床研究。在临床实践中,治疗通常从抗癫痫药开始。如患者不能耐受药物或癫痫发作与出血性 CCM 相关,可考虑早期手术以降低将来的出血风险。约 50%~60% 的首次诊断 CRE 的患者经药物治疗后再无癫痫发作<sup>[45,102,115-116]</sup>。对于已知癫痫发作史的患者,应避免可能降低痫性发作阈值或可能导致危害的药物或活动。另外,患者还应遵守各州关于癫痫发作与驾驶的法律或其他管辖条例。

CCM 人群的头痛发生率研究较少,但可能高达 52%<sup>[117]</sup>。对于符合偏头痛标准的 CCM 患者,推荐使用标准偏头痛治疗方法。极小样本病例系列研究显示非甾体消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)是安全的,但大多数患者均未经过前瞻性随访<sup>[117]</sup>。随着 MRI 对各种神经系统症状使用率的增高,CCM 可能会偶然被发现。这些偶发病例出现有症状出血的风险较低<sup>[14]</sup>,癫痫发作风险亦如此(每年 <1%)<sup>[14,102]</sup>,因此建议保守治疗<sup>[86]</sup>。

#### 6.1 儿童 CCM 的管理

约 1/4 的散发性和家族性 CCM 发生在儿童年龄段<sup>[59]</sup>。儿科文献主要是报告巨大 CCM 或脑干<sup>[28,118-119]</sup>、脊髓<sup>[120]</sup>和基底节<sup>[121]</sup>等特定部位 CCM 自然病程和手术转归的病例报道和病例系列研究。儿童(通常在 6 岁以下或发育障碍患者)需要镇静才能获得准确的结果,从而给儿童带来额外的风险。

对于儿科患者,尤其令人感兴趣的是影像学特征为小点状 CCM 的最终转归,其年平均出血发生率为 1.3%<sup>[118-119,122-123]</sup>。对于在非磁敏感加权成像序列上可见的较大 CCM,如果不进行手术治疗,则出血发生率较高<sup>[124]</sup>。

根据婴幼儿血管瘤(一种独特情况)对普萘洛尔的疗效反应,以及累及脑和脊髓的弥漫性或多灶性婴幼儿血管瘤的治疗,普萘洛尔已被临床应用于 CCM。病例报道和病例系列研究报道了未经 CCM 基因突变确诊的儿童和成年人 CCM 患者的成功治

表 5 理论上对脑海绵状血管畸形患者带来风险的情况<sup>[135]</sup>

活动	理论机制	与 CCM 相关的临床研究或直接证据
爬山(高度超过1 万英尺,约合 3 048 m)	缺氧导致血管内皮生长因子变化,后者是一种在血管生成和血管通透性方面具有重要作用的因子	无
吸烟	同上	无
水上活动	有癫痫发作风险的患者不应单独游泳,因为水中的癫痫发作可能会致命	a
潜水	不推荐癫痫发作患者潜水	a
接触式运动	头部创伤可能增高癫痫发作风险	a
剧烈运动(激烈的有氧活动、举重)	剧烈运动可导致静脉回流受损,进而使外周静脉压增高	无
其他(滑板、跳伞、冲浪、单人飞行)	如果在活动期间出现癫痫发作,可能导致潜在的伤害	a

<sup>a</sup>根据癫痫基金会指南推断得出

疗案例<sup>[125-126]</sup>。尚未在 CCM 患者中进行过普萘洛尔的对照研究,因此目前无法推荐其用于该指征。

在先前没有散发性或家族性 CCM 的儿童中,可能会因为 10 岁内进行超过 300 Gy 的放射治疗而形成 CCM<sup>[127-128]</sup>,从而增加了在 10 岁内频繁接受 CT 扫描以及 CCM 突变携带者接受牙科摄片的顾虑。

### 6.2 妊娠期 CCM 管理

多项大样本病例系列研究显示,妊娠期 CCM 的临床症状和出血风险与非妊娠状态没有差异<sup>[27,129]</sup>,尽管对此仍存在着一些争议<sup>[130]</sup>。

可对考虑妊娠的多发性 CCM 患者提供遗传咨询。在由于 CCM 引起癫痫发作的患者中,如果可能的话,应在患者妊娠之前讨论合适的抗癫痫药以减少致畸不良反应并且补充叶酸。如果在妊娠期间发生局限性神经功能缺损、急性严重头痛或癫痫发作,则应考虑进行非增强 MRI。如果在妊娠期间出现脑出血,需权衡症状严重程度、复发性出血风险与当时进行手术干预的风险。除非有神经功能缺损或近期出血,否则普遍认为顺产适合于大多数患者。

### 6.3 抗凝治疗的安全性

大多数研究表明抗血小板药可能是安全的<sup>[131]</sup>,且服用抗栓药的 CCM 患者出血风险较低<sup>[132]</sup>。必须注意,这些研究均未设立对照组,也不太可能去治疗近期出血的患者。Erdur 等<sup>[133]</sup>比较了因脑缺血而接受溶栓治疗的 9 例 CCM 患者和 341 例非 CCM 患者的有症状 ICH 和脑实质出血发生率,结果显示差异无统计学意义。其他药物,包括雌激素、NSAID、曲坦类药物以及其他潜在血液稀释药物(新型抗凝药、维生素 E、鱼油、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂)在 CCM 患者中的安全性尚未经过研究或充分研究,因此无法给出推荐意见。而且,现在也无有关更强效抗血小板治

疗和新型抗凝药的数据。

### 6.4 运动

有些活动理论上会对伴<sup>[134]</sup>或不伴<sup>[135]</sup>相关癫痫发作的 CCM 患者带来风险(表 5)。Flemming 等<sup>[131]</sup>没有发现 CCM 出血与运动之间存在任何联系。

### 6.5 潜在的有效药物

实验室和临床前研究提示他汀类药物可作为 CCM 的潜在治疗方法,但其风险和益处尚未得到充分评估。CCM 患者使用他汀类药物应符合批准的降低胆固醇和心血管适应证,并密切监测 CCM。在没有临床试验证据的情况下,不应以治疗 CCM 为目的使用他汀类药物。

实验室研究提供了维生素 D 对 CCM 治疗有益的生物学证据。Girard 等<sup>[136]</sup>最近通过回顾性研究发现,维生素 D 缺乏与 CCM 的疾病进展性表现相关。没有证据表明补充维生素 D 可预防 CCM 未来可能出现的症状。实验室研究正在验证使用药物稳定 CCM 或预防 CCM 形成的潜在靶点,仍需等待临床仔细评估潜在的安全性和有效性。

### 关于神经内科治疗的推荐意见

- 1 对被认为是由 CCM 引起的首次癫痫发作使用抗癫痫药是合理的(I 级推荐;B 级证据)。
- 2 家族性或多灶性 CCM 患者可考虑在怀孕前进行遗传咨询(I 级推荐;C 级证据)。
- 3 可告知 CCM 患者妊娠期间发生神经系统症状的风险可能与非妊娠状态没有不同(II a 级推荐;B 级证据)。
- 4 妊娠期间出现新发神经系统症状的 CCM 患者应考虑行 MRI 检查(II a 级推荐;C 级证据)。
- 5 有关 CCM 患者人群使用抗栓药风险的数据很少(III 级推荐;C 级证据)。

- 6 溶栓治疗对 CCM 合并脑缺血患者的安全性尚不清楚(Ⅲ级推荐,C级证据)。
- 7 运动对 CCM 病情的影响在很大程度上尚属未知(Ⅱb级推荐;C级证据)。

#### 利益冲突声明

本指南制定没有收到任何资金支持。Akers 博士作为血管瘤联盟的首席科学家领取薪酬,Al-Shahi Salman 博士收到医学研究委员会(MRC)高级临床研究基金资助。全体作者对本文中描述的任何药物、材料或器械均无个人、机构或经济利益。

#### 致谢

感谢 Michel Berg 博士在影像学和放射学标准早期草案中做出的贡献。

#### 参考文献

- [1] Samarasekera N, Poorthuis M, Kontoh K, et al. Guidelines for the management of cerebral cavernous malformations in adults, 2005 [EB/OL]. Available at: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/managementofCCM.pdf>. Accessed January 2015.
- [2] Tonelli MR. In defense of expert opinion[J]. Acad Med, 1999, 74(11):1187-1192. DOI: 10.1097/00001888-199911000-00010.
- [3] Awad IA, Barrow DL. Cavernous Malformations [M]. United States: American Association of Neurological Surgeons, 1993.
- [4] Rigamonti D. Cavernous Malformations of the Nervous System [M]. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2011.
- [5] Lanzino G. Cavernous Malformations of the Brain and Spinal Cord [M]. New York, NY: Thieme, 2011.
- [6] Battistini S, Catapano D, Cerase A, et al. Angiomi cavernosi (o Cavernomi) cerebrali consensus diagnostico-terapeutico. CCM Italia. 2009 [EB/OL]. Available at:<http://www.ccmitalia.unito.it/attachments/060 AREA MEDICI-CONSEN-SUS DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO.pdf>. Accessed January 2015.
- [7] Hemphill JC3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46(7):2032-2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.
- [8] Hsu C, Stanford B. The Delphi technique: making sense of consensus [J]. Pract Assess Res Eval, 2007, 12(10):1-8.
- [9] Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, et al. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2009, 339: b3016. DOI: 10.1136/bmj.b3016.
- [10] Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B, et al. 131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies [J]. Neurochirurgie, 1989, 35(2):82-83, 128-131.
- [11] Al-Holou WN, O'Lynn TM, Pandey AS, et al. Natural history and imaging prevalence of cavernous malformations in children and young adults [J]. J Neurosurg Pediatr, 2012, 9(2):198-205. DOI: 10.3171/2011.11.PEDS11390.
- [12] Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS) [J]. Stroke, 2003, 34(5):1163-1169. DOI: 10.1161/01.STR.0000069018.90456.C9.
- [13] Al-Shahi Salman R, Hall JM, Horne MA, et al. Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(3):217-224. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70004-2.
- [14] Moore SA, Brown RD Jr, Christianson TJ, et al. Long-term natural history of incidentally discovered cavernous malformations in a single-center cohort [J]. J Neurosurg, 2014, 120(5):1188-1192. DOI: 10.3171/2014.1.JNS131619.
- [15] Flemming KD, Bovis GK, Meyer FB. Aggressive course of multiple de novo cavernous malformations [J]. J Neurosurg, 2011, 115(6):1175-1178. DOI: 10.3171/2011.8.JNS11751.
- [16] Gastelum E, Sear K, Hills N, et al. Rates and characteristics of radiographically detected intracerebral cavernous malformations after cranial radiation therapy in pediatric cancer patients [J]. J Child Neurol, 2015, 30(7):842-849. DOI: 10.1177/0883073814544364.
- [17] Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, et al. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations [J]. Neurology, 2012, 78 (9): 632-636. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248de9b.
- [18] Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence [J]. N Engl J Med, 1988, 319(6):343-347. DOI: 10.1056/NEJM198808113190605.
- [19] Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study [J]. J Neurosurg, 1994, 80(3):422-432. DOI: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
- [20] Gunel M, Awad IA, Finberg K, et al. A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans [J]. N Engl J Med, 1996, 334(15):946-951. DOI: 10.1056/NEJM199604113341503.
- [21] Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, et al. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board [J]. Stroke, 2008, 39(12):3222-3230. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.515544.
- [22] Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma [J]. J Neurosurg, 1991, 75(5):709-714. DOI: 10.3171/jns.1991.75.5.0709.
- [23] Kondziolka D, Monaco EA 3rd, Lunsford LD. Cavernous malformations and hemorrhage risk [J]. Prog Neurol Surg, 2013, 27: 141-146. DOI: 10.1159/000341774.
- [24] Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, et al. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage [J]. J Neurosurg, 1997, 87(2):190-197. DOI: 10.3171/jns.1997.87.2.0190.
- [25] Moriarty JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients [J]. Neurosurgery, 1999, 44(6):1166-1171; discussion 1172-1163. DOI: 10.1097/00006123-199906000-00003.
- [26] Ghannane H, Khalil T, Sakka L, et al. Analysis of a series of cavernomas of the central nervous system: 39 non operated cases, 39 operated cases, 1 dead [J]. Neurochirurgie, 2007, 53(2-3 pt 2):217-222. DOI: 10.1016/j.neuchi.2007.03.005.
- [27] Kalani MY, Zabramski JM. Risk for symptomatic hemorrhage of cerebral cavernous malformations during pregnancy [J]. J Neurosurg, 2013, 118(1):50-55. DOI: 10.3171/2012.8.JNS12241.
- [28] Li D, Hao SY, Jia GJ, et al. Hemorrhage risks and functional outcomes of untreated brainstem cavernous malformations [J]. J Neurosurg, 2014, 121(1):32-41. DOI: 10.3171/2014.3.JNS132537.
- [29] Aiba T, Tanaka R, Koike T, et al. Natural history of intracranial cavernous malformations [J]. J Neurosurg, 1995, 83(1):56-59. DOI: 10.3171/jns.1995.83.1.0056.
- [30] Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations [J]. J Neurosurg, 1995, 83(5):820-824. DOI: 10.3171/jns.1995.83.5.0820.
- [31] Labauge P, Brunereau L, Laberge S, et al. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous

- malformations [J]. *Neurology*, 2001, 57(10): 1825-1828. DOI: 10.1212/WNL.57.10.1825.
- [32] Mathiesen T, Edner G, Kihlstrom L. Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(1): 31-37. DOI: 10.3171/jns.2003.99.1.0031.
- [33] Kim DS, Park YG, Choi JU, et al. An analysis of the natural history of cavernous malformations [J]. *Surg Neurol*, 1997, 48(1): 9-17; discussion 17-18. DOI: 10.1016/S0090-3019(96)00425-9.
- [34] Barker FG 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, et al. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system [J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(1): 15-24; discussion 24-25. DOI: 10.1097/00006123-200107000-00002.
- [35] Fritschi JA, Reulen HJ, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brain stem. A review of 139 cases [J]. *Acta Neurochir*, 1994, 130(1-4): 35-46. DOI: 10.1007/BF01405501.
- [36] Porter RW, Detwiler PW, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients [J]. *J Neurosurg*, 1999, 90(1): 50-58. DOI: 10.3171/jns.1999.90.1.0050.
- [37] Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D, et al. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations [J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(6): 1190-1197; discussion 1197-1198. DOI: 10.1097/00006123-200206000-00003.
- [38] Wang CC, Liu A, Zhang JT, et al. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases [J]. *Surg Neurol*, 2003, 59(6): 444-454; discussion 454. DOI: 10.1016/S0090-3019(03)00187-3.
- [39] Gross BA, Lin N, Du R, et al. The natural history of intracranial cavernous malformations [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(6): E24. DOI: 10.3171/2011.3.FOCUS1165.
- [40] Horne MA, Flemming KD, Su IC, et al. Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(2): 166-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00303-8.
- [41] Cohen-Gadol AA, Jacob JT, Edwards DA, et al. Coexistence of intracranial and spinal cavernous malformations: a study of prevalence and natural history [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104(3): 376-381. DOI: 10.3171/jns.2006.104.3.376.
- [42] Badhiwala JH, Farrokhhyar F, Alhazzani W, et al. Surgical outcomes and natural history of intramedullary spinal cord cavernous malformations: a single-center series and meta-analysis of individual patient data [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21(4): 662-676. DOI: 10.3171/2014.6.SPINE13949.
- [43] Shenkar R, Shi C, Rebeiz T, et al. Exceptional aggressiveness of cerebral cavernous malformation disease associated with PDCD10 mutations [J]. *Genet Med*, 2015, 17(3): 188-196. DOI: 10.1038/gim.2014.97.
- [44] Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(3): E7. DOI: 10.3171/2010.5.FOCUS10149.
- [45] Josephson CB, Leach JP, Duncan R, et al. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study [J]. *Neurology*, 2011, 76(18): 1548-1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182190f37.
- [46] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients [J]. *Stroke*, 1988, 19(5): 604-607. DOI: 10.1161/01.STR.19.5.604.
- [47] Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, et al. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations [J]. *Neurology*, 2014, 83(7): 582-589. DOI: 10.3174/ajnr.A5029.
- [48] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Bhattacharya JJ, et al. Differences between intracranial vascular malformation types in the characteristics of their presenting haemorrhages: prospective, population-based study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(1): 47-51. DOI: 10.1136/jnnp.2006.113753.
- [49] Cavalcanti DD, Kalani MY, Martirosyan NL, et al. Cerebral cavernous malformations: from genes to proteins to disease [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(1): 122-132. DOI: 10.3171/2011.8.JNS101241.
- [50] Riant F, Bergametti F, Aygnac X, et al. Recent insights into cerebral cavernous malformations: the molecular genetics of CCM [J]. *FEBS J*, 2010, 277(5): 1070-1075. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07535.x.
- [51] Fischer A, Zalvide J, Faurobert E, et al. Cerebral cavernous malformations: from CCM genes to endothelial cell homeostasis [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(5): 302-308. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.02.004.
- [52] Yadla S, Jabbour PM, Shenkar R, et al. Cerebral cavernous malformations as a disease of vascular permeability: from bench to bedside with caution [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(3): E4. DOI: 10.3171/2010.5.FOCUS10121.
- [53] McDonald DA, Shi C, Shenkar R, et al. Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(16): 4357-4370. DOI: 10.1093/hmg/ddu153.
- [54] Akers AL, Johnson E, Steinberg GK, et al. Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(5): 919-930. DOI: 10.1093/hmg/ddn430.
- [55] Haasdijk RA, Cheng C, Maat-Kievit AJ, et al. Cerebral cavernous malformations: from molecular pathogenesis to genetic counselling and clinical management [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(2): 134-140. DOI: 10.1038/ejhg.2011.155.
- [56] Petersen TA, Morrison LA, Schrader RM, et al. Familial versus sporadic cavernous malformations: differences in developmental venous anomaly association and lesion phenotype [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(2): 377-382. DOI: 10.3174/ajnr.A1822.
- [57] de Champfleure NM, Langlois C, Ankenbrandt WJ, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral cavernous malformations with susceptibility-weighted imaging [J]. *Neurosurgery*. 2011;68(3): 641-647; discussion 647-648. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820773cf.
- [58] Riant F, Cecillon M, Saugier-Verber P, et al. CCM molecular screening in a diagnosis context: novel unclassified variants leading to abnormal splicing and importance of large deletions [J]. *Neurogenetics*. 2013; 14(2): 133-141. DOI: 10.1007/s10048-013-0362-0.
- [59] Spiegler S, Najm J, Liu J, et al. High mutation detection rates in cerebral cavernous malformation upon stringent inclusion criteria: one-third of probands are minors [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2014, 2(2): 176-185. DOI: 10.1002/mggg.360.
- [60] Denier C, Labauge P, Brunereau L, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 213-220. DOI: 10.1002/ana.10804.
- [61] Cigoli MS, Avemaria F, De Benedetti S, et al. PDCD10 gene mutations in multiple cerebral cavernous malformations [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110438. DOI: 10.1371/journal.pone.0110438.
- [62] D'Angelo R, Marini V, Rinaldi C, et al. Mutation analysis of CCM1, CCM2 and CCM3 genes in a cohort of Italian patients with cerebral cavernous malformation [J]. *Brain Pathol*, 2011, 21(2): 215-224. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2010.00441.x.
- [63] Gault J, Sain S, Hu LJ, et al. Spectrum of genotype and clinical manifestations in cerebral cavernous malformations [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(6): 1278-1284; discussion 1284-1275. DOI: 10.1227/01.NEU.0000249188.38409.03.
- [64] Mondejar R, Solano F, Rubio R, et al. Mutation prevalence of cerebral cavernous malformation genes in Spanish patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86286. DOI: 10.1371/journal.pone.0086286.
- [65] Cave-Riant F, Denier C, Labauge P, et al. Spectrum and expression analysis of KRIT1 mutations in 121 consecutive and unrelated patients with cerebral cavernous malformations [J]. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10(11): 733-740. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200870.

- [66] Liu XW, Wang SH, Chi ZF, et al. The value of  $T_2^*$ -weighted gradient echo imaging for detection of familial cerebral cavernous malformation: A study of two families [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(2): 448-452. DOI: 10.3892/etm.2012.845.
- [67] Golden M, Saecidi S, Liem B, et al. Sensitivity of patients with familial cerebral cavernous malformations to therapeutic radiation [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2015, 59(1): 134-136. DOI: 10.1111/1754-9485.12269.
- [68] Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, et al. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas) [J]. *J Neurosurg*, 1987, 67(4): 518-524. DOI: 10.3171/jns.1987.67.4.0518.
- [69] Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, et al. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(3): E6. DOI: 10.3171/2010.5.FOCUS10120.
- [70] Rigamonti D, Johnson PC, Spetzler RF, et al. Cavernous malformations and capillary telangiectasia: a spectrum within a single pathological entity [J]. *Neurosurgery*, 1991, 28(1): 60-64. DOI: 10.1097/00006123-199101000-00010.
- [71] Sze G, Krol G, Olsen WL, et al. Hemorrhagic neoplasms: MR mimics of occult vascular malformations [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(6): 1223-1230. DOI: 10.2214/ajr.149.6.1223.
- [72] Lehnhardt FG, von Smekal U, Ruckriem B, et al. Value of gradient-echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of familial cerebral cavernous malformation [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(4): 653-658. DOI: 10.1001/archneur.62.4.653.
- [73] Dillon WP. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18(10): 1839-1846.
- [74] Wilms G, Marchal G, Van Hecke P, et al. Cerebral venous angiomas. MR imaging at 1.5 tesla [J]. *Neuroradiology*, 1990, 32(2): 81-85. DOI: 10.1007/BF00588553.
- [75] de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC Jr, et al. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(1): 154-158. DOI: 10.3174/ajnr.A0748.
- [76] Meng G, Bai C, Yu T, et al. The association between cerebral developmental venous anomaly and concomitant cavernous malformation: an observational study using magnetic resonance imaging [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 50. DOI: 10.1186/1471-2377-14-50.
- [77] McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging [J]. *Radiology*, 2015, 275 (3): 772-782. DOI: 10.1148/radiol.15150025.
- [78] Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced  $T_1$ -weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material [J]. *Radiology*, 2014, 270(3): 834-841. DOI: 10.1148/radiol.13131669.
- [79] Cenzato M, Stefini R, Ambrosi C, et al. Post-operative remnants of brainstem cavernomas: incidence, risk factors and management [J]. *Acta Neurochir*, 2008, 150(9): 879-886; discussion 887. DOI: 10.1007/s00701-008-0008-4.
- [80] Tan H, Liu T, Wu Y, et al. Evaluation of iron content in human cerebral cavernous malformation using quantitative susceptibility mapping [J]. *Invest Radiol*, 2014, 49(7): 498-504. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000043.
- [81] Hart BL, Taheri S, Rosenberg GA, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI evaluation of cerebral cavernous malformations [J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(5): 500-506. DOI: 10.1007/s12975-013-0285-y.
- [82] Mikati AG, Tan H, Shenkar R, et al. Dynamic permeability and quantitative susceptibility: related imaging biomarkers in cerebral cavernous malformations [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 598-601. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003548.
- [83] Mikati AG, Khanna O, Zhang L, et al. Vascular permeability in cerebral cavernous malformations [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1632-1639. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.98.
- [84] Hamilton BE, Nesbit GM, Dosa E, et al. Comparative analysis of ferumoxytol and gadoteridol enhancement using  $T_1$ - and  $T_2$ -weighted MRI in neuroimaging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(4): 981-988. DOI: 10.2214/AJR.10.5992.
- [85] Poorthuis M, Samarasekera N, Kontoh K, et al. Comparative studies of the diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformations in adults: systematic review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(4): 643-649. DOI: 10.1007/s00701-013-1621-4.
- [86] Dalyai RT, Ghojbrial G, Awad I, et al. Management of incidental cavernous malformations: a review [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 31(6): E5. DOI: 10.3171/2011.9.FOCUS11211.
- [87] Bilginer B, Narin F, Hanaloglu S, et al. Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases [J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(8): 1355-1366. DOI: 10.1007/s00381-014-2442-3.
- [88] Pasqualin A, Meneghelli P, Giammarusti A, et al. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2014, 119: 117-123. DOI: 10.1007/978-3-319-02411-0\_20.
- [89] Kivelev J, Koskela E, Setälä K, et al. Long-term visual outcome after microsurgical removal of occipital lobe cavernomas [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(2): 295-301. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112102.
- [90] Liu JK, Lu Y, Raslan AM, et al. Cavernous malformations of the optic pathway and hypothalamus: analysis of 65 cases in the literature [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(3): E17. DOI: 10.3171/2010.5.FOCUS10129.
- [91] Carrasco R, Pedrosa M, Pascual JM, et al. Cavernous angiomas of the lateral ventricles [J]. *Acta Neurochir*, 2009, 151(2): 149-154. DOI: 10.1007/s00701-009-0186-8.
- [92] Gross BA, Batjer HH, Awad IA, et al. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(1): 7-18; discussion 18-19. DOI: 10.1227/01.NEU.0000347009.32480.D8.
- [93] Li D, Zhang J, Hao S, et al. Surgical treatment and long-term outcomes of thalamic cavernous malformations [J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(5-6): 704-713. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.01.037.
- [94] Gross BA, Batjer HH, Awad IA, et al. Brainstem cavernous malformations: 1390 surgical cases from the literature [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(1-2): 89-93. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.04.002.
- [95] Flores BC, Whitemore AR, Samson DS, et al. The utility of preoperative diffusion tensor imaging in the surgical management of brainstem cavernous malformations [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(3): 653-662. DOI: 10.3171/2014.11.JNS13680.
- [96] Winkler D, Lindner D, Strauss G, et al. Surgery of cavernous malformations with and without navigational support—a comparative study [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006, 49(1): 15-19. DOI: 10.1055/s-2005-919163.
- [97] Zhou H, Miller D, Schulte DM, et al. Transsulcal approach supported by navigation-guided neurophysiological monitoring for resection of paracentral cavernomas [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.09.025.
- [98] Choudhri O, Karamchandani J, Gooderham P, et al. Flexible omnidirectional carbon dioxide laser as an effective tool for resection of brainstem, supratentorial, and intramedullary cavernous malformations [J]. *Neurosurgery*, 2014, 10(Suppl 1): 34-34; discussion 43-35. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000212.
- [99] Steinberg GK, Marks MP, Shuer LM, et al. Occult vascular malformations of the optic chiasm: magnetic resonance imaging diagnosis and surgical laser resection [J]. *Neurosurgery*, 1990, 27(3): 466-470. DOI: 10.1227/00006123-199009000-00023.
- [100] Kharkar S, Shuck J, Conway J, et al. The natural history of conservatively managed symptomatic intramedullary spinal cord

- cavernomas [J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(5): 865-872; discussion 865-872. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255437.36742.15.
- [101] Brelic C, von Lehe M, Raabe A, et al. Surgical resection can be successful in a large fraction of patients with drug-resistant epilepsy associated with multiple cerebral cavernous malformations [J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(2): 147-153; discussion 153. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000210.
- [102] Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management-report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(12): 2025-2035. DOI: 10.1111/epi.12402.
- [103] Ferroli P, Casazza M, Marras C, et al. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy [J]. *Neurol Sci*, 2006, 26(6): 390-394. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.025.
- [104] Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations [J]. *J Neurosurg*, 1995, 83(2): 237-242. DOI: 10.3171/jns.1995.83.2.0237.
- [105] von der Brelic C, Kuczaty S, von Lehe M. Surgical management and long-term outcome of pediatric patients with different subtypes of epilepsy associated with cerebral cavernous malformations [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(6): 699-705. DOI: 10.3171/2014.2.PEDS13361.
- [106] McCracken DJ, Willie JT, Fernak BA, et al. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results [J]. *Oper Neurosurg*, 2016, 12(1): 39-48. DOI: 10.1227/NEU.000000000001033.
- [107] Zhang P, Liu L, Cao Y, et al. Cerebellar cavernous malformations with and without associated developmental venous anomalies [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 134. DOI: 10.1186/1471-2377-13-134.
- [108] Lee SH, Choi HJ, Shin HS, et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations: should a patient wait for the rebleed [J]? *Acta Neurochir*, 2014, 156(10): 1937-1946. DOI: 10.1007/s00701-014-2155-0.
- [109] Sager O, Beyzadeoglu M, Dincoglan F et al. Evaluation of linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery (SRS) for cerebral cavernous malformations: a 15-year single-center experience [J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(1): 54-58. DOI: 10.5144/0256-4947.2014.54.
- [110] Lu XY, Sun H, Xu JG, et al. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurosurg*, 2014, 120(4): 982-987. DOI: 10.3171/2013.12.JNS13990.
- [111] Lunsford LD, Khan AA, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(1): 23-29. DOI: 10.3171/2010.1.JNS081626.
- [112] Niranjan A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations [J]. *Prog Neurol Surg*, 2013, 27: 166-175. DOI: 10.1159/000341792.
- [113] Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience [J]. *Neurosurgery*, 1990, 27(6): 892-900. DOI: 10.1227/00006123-199012000-00006.
- [114] Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(1): e7. DOI: 10.3171/foc.2006.21.1.8.
- [115] Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, et al. Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients [J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(5): 888-896; discussion 897. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327881.72964.6E.
- [116] Batra S, Lin D, Recinos PF, et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5(12): 659-670. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.177.
- [117] Leigh R, Wityk RJ. Special problems in cavernous malformations: migraine, pregnancy, hormonal replacement, anticoagulation, NSAIDs [M]. In: Rigamonti D. *Cavernous Malformations of the Central Nervous System*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011: 185-191.
- [118] Li H, Ju Y, Cai BW, et al. Experience of microsurgical treatment of brainstem cavernomas: report of 37 cases [J]. *Neurol India*, 2009, 57(3): 269-273. DOI: 10.4103/0028-3886.53269.
- [119] Li D, Hao SY, Tang J, et al. Surgical management of pediatric brainstem cavernous malformations [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(5): 484-502. DOI: 10.3171/2014.2.PEDS13536.
- [120] Choi H, Kim CH, Lee KY, et al. A probable cavernoma in the medulla oblongata presenting only as upbeat nystagmus [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11): 1567-1569. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.02.043.
- [121] Gross BA, Smith ER, Scott RM. Cavernous malformations of the basal ganglia in children [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 12(2): 171-174. DOI: 10.3171/2013.5.PEDS1335.
- [122] Li D, Hao SY, Tang J, et al. Clinical course of untreated pediatric brainstem cavernous malformations: hemorrhage risk and functional recovery [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(5): 471-483. DOI: 10.3171/2014.2.PEDS13487.
- [123] Nikoubashman O, Wiesmann M, Tournier-Lasserre E, et al. Natural history of cerebral dot-like cavernomas [J]. *Clini Radiol*, 2013, 68(8): e453-e459. DOI: 10.1016/j.crad.2013.02.010.
- [124] Gross BA, Du R, Orbach DB, et al. The natural history of cerebral cavernous malformations in children [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17(2): 123-128. DOI: 10.3171/2015.2.PEDS14541.
- [125] Consales A, Piatelli G, Ravegnani M, et al. Treatment and outcome of children with cerebral cavernomas: a survey on 32 patients [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31(2): 117-123. DOI: 10.1007/s10072-009-0157-0.
- [126] Bigi S, Capone Mori A, Steinlin M, et al. Cavernous malformations of the central nervous system in children: presentation, treatment and outcome of 20 cases [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15(2): 109-116. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.09.004.
- [127] Faraci M, Morana G, Bagnasco F, et al. Magnetic resonance imaging in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy: a cross sectional, single center study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2): 240-246. DOI: 10.1002/pbc.22923.
- [128] Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children [J]. *Cancer*, 2002, 94(12): 3285-3291. DOI: 10.1002/cncr.10596.
- [129] Witiw CD, Abou-Hamden A, Kulkarni AV, et al. Cerebral cavernous malformations and pregnancy: hemorrhage risk and influence on obstetrical management [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(3): 626-630; discussion 631. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31825fd0dc.
- [130] Yamada S, Nakase H, Nakagawa I, et al. Cavernous malformations in pregnancy [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013, 53(8): 555-560.
- [131] Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, et al. Use of antithrombotic agents in patients with intracerebral cavernous malformations [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(1): 43-46. DOI: 10.3171/2012.8.JNS112050.
- [132] Schneble HM, Soumare A, Herve D, et al. Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3196-3199. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.668533.
- [133] Erdur H, Scheitz JF, Tutuncu S, et al. Safety of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and cerebral cavernous malformations [J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1846-1848. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004559.
- [134] Kumar S, Puri V, Malik R, et al. Cerebral cavernous angioma [J]. *Indian Pediatr*, 1991, 28(6): 675-678.
- [135] Berg MJ, Vay T. Clinical features and medical management of cavernous malformations [M]. In: Rigamonti D, ed. *Cavernous Malformations of the Nervous System*. Vol. 2011. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2011: 65-78.

[136] Girard R, Khanna O, Shenkar R, et al. Peripheral plasma vitamin D and non-HDL cholesterol reflect the severity of cerebral cavernous malformation disease [J]. *Biomark Med*, 2016, 10(3):

255-264. DOI: 10.2217/bmm.15.118.

(收稿日期:2017-06-18)

## · 医学简讯 ·

### 大多数心房颤动患者在卒中发病前未接受预防性抗凝治疗

业已证实,抗栓治疗能显著降低心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者的卒中风险,但在现实生活中 AF 患者的抗栓治疗率显著不足。因此,美国北卡罗莱那州杜克临床研究所的 Xian 等在既往有 AF 史的急性缺血性卒中患者中进行了一项回顾性研究,旨在检测卒中发病前未按照指南推荐接受适当抗栓治疗的患者比例,同时探讨先前接受抗栓治疗与卒中严重程度和院内转归的联系。

利用跟着指南走-卒中项目的数据,该研究对2012年10月至2015年3月期间1 622家医院内既往有 AF 史的急性缺血性卒中患者进行了回顾性分析。利用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价卒中严重程度, $\geq 16$ 分定义为中到重度卒中。此外,还对院内病死率进行了评价。

研究期间总共纳入94 474例患者,57.0%为女性,平均年龄为(79.9 $\pm$ 11.0)岁。其中,7 176例(7.6%)患者接受了治疗剂量的华法林[国际标准化比率(international normalized ratio, INR) $\geq 2$ ],8 290例(8.8%)患者接受了新型口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)。总共79 008例(83.6%)未接受治疗剂量的抗凝治疗,其中12 751例(13.5%)在卒中发病时正在接受抗凝治疗但未达到治疗强度(INR $< 2$ ),37 674例(39.9%)仅接受抗血小板治疗,28 583例(30.3%)未接受任何抗栓治疗。在91 155例高危患者中(定义为卒中发病前CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 $\geq 2$ 分),76 071例(83.5%)在卒中发病前未接受治疗剂量的华法林或NOAC。

接受治疗量华法林[15.8%,95%可信区间(confidence interval, CI)14.8%~16.7%]和NOAC(17.5%,95% CI 16.6%~18.4%)患者的未调整中到重度卒中发生率显著低于未接受抗栓治疗(27.1%,95%可信区间(confidence interval, CI)26.6%~27.7%)、仅接受抗血小板治疗(24.8%,95% CI 24.3%~25.3%)或接受亚治疗量华法林(25.8%,95% CI 25.0%~26.6%)的患者;同样,接受治疗量华法林(6.4%,95% CI 5.8%~7.0%)和NOAC(6.3%,95% CI 5.7%~6.8%)患者的未校正院内病死率显著低于未接受抗栓治疗(9.3%,95% CI 8.9%~9.6%)、仅接受抗血小板治疗(8.1%,95% CI 7.8%~8.3%)或接受亚治疗剂量华法林(8.8%,95% CI 8.3%~9.3%)的患者。在校正潜在的混杂变量后,与未接受任何抗栓治疗相比,治疗剂量华法林[优势比(odds ratio, OR)0.56,95% CI 0.51~0.60;OR 0.75,95% CI 0.67~0.85]、NOAC(OR 0.65,95% CI 0.61~0.71;OR 0.79,95% CI 0.72~0.88)或抗血小板治疗(OR 0.88,95% CI 0.84~0.92;OR 0.83,95% CI 0.78~0.88)都能显著降低中到重度卒中以及院内死亡风险。

该研究表明,在发生急性缺血性卒中的 AF 患者中,在卒中发病前未接受适当抗凝治疗的情况非常普遍。虽然其中一些患者可能有不进行抗凝治疗的原因,例如高出血或跌倒风险,但超过2/3的患者没有适当的理由。治疗剂量的抗凝治疗能显著降低中到重度卒中风险并降低院内病死率。

原文出处:JAMA, 2017, 317(10): 1057-1067. DOI: 10.1001/jama.2017.1371.

(李宏建)