

• 综 述 •

儿童脑海绵状血管畸形相关性癫痫的发病机制及诊疗研究进展

邱汉丽 翟瑄

重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆 400015

通信作者: 翟瑄, Email: zhaixuan@163.com

【摘要】 脑海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformation, CCM)是儿童较少见的中枢神经系统发育性脑血管畸形, 癫痫发作是其常见的临床表现, 称为脑海绵状血管畸形相关性癫痫(cerebral cavernous malformation-related epilepsy, CRE)。CRE发病机制主要涉及原位发生癫痫和远端组织继发性的癫痫。脑电图证实癫痫发作区在CCM病灶附近即可确诊为CRE。CRE治疗包括保守治疗、显微外科手术、立体定向放射外科治疗及磁共振引导的激光间质热疗法, 激光间质热疗法因其微创、高耐受性、即刻起效、短住院时间、术后低发病率等独特优势, 有望成为CRE的一线治疗方式。本文就CRE的发病机制及诊疗研究进展做一综述。

【关键词】 癫痫; 脑海绵状血管畸形; 神经胶质细胞增生; 肿瘤激光间质热疗法; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971217)

DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20230712-00011

Research advances on the pathogenesis and diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformation-related epilepsy in children

Qiu Hanli, Zhai Xuan

Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, the Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400015, China

Corresponding author: Zhai Xuan, Email: zhaixuan@163.com

【Abstract】 Cerebral cavernous malformation (CCM) is a relatively rare developmental cerebrovascular anomaly of the central nervous system in children. Epileptic seizures are a common clinical manifestation, known as cerebral cavernous malformation-related epilepsy (CRE). The pathogenesis of CRE primarily involves both in situ epileptogenesis and secondary epilepsy in distal tissues. A diagnosis of CRE is confirmed when electroencephalography demonstrates an epileptogenic zone adjacent to the CCM lesion. Treatment options for CRE include conservative management, microsurgical resection, stereotactic radiosurgery, and magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT). Due to its unique advantages of MRgLITT, such as minimal invasiveness, high tolerability, immediate efficacy, short hospital stays, and low postoperative morbidity, it holds promise as a first-line treatment for CRE. This article provided a review of the pathogenesis, diagnosis, and treatment advancements in CRE.

【Key words】 Epilepsy; Cerebral cavernous malformation; Proliferation of neuroglial cell; Tumor laser interstitial thermotherapy; Child

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81971217)

DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20230712-00011

儿童期脑海绵状血管畸形(cerebral cavernous malformation, CCM)发病率为0.37%~0.53%,分为散发性和家族性(遗传性),病变可为单发也可多发^[1]。20%~50%的CCM患儿及成年患者是由于脑MRI的广泛应用而偶然发现,并无相关临床症状。脑海绵状血管畸形相关性癫痫(cerebral

cavernous malformation-related epilepsy, CRE)是CCM患者最常见的临床表现,约占50%^[2]。与其他血管畸形相关性癫痫相比,CRE表现出更高的难治性^[3]。目前已知的CRE的危险因素包括:颞叶病变、内侧颞叶病变、皮质病变、病变周围含铁血黄素环^[4]。其中,颞叶CCM不仅易诱发癫痫发作,而



且是癫痫耐药的主要危险因素^[5-7]。目前导致 CRE 及其耐药性的因素尚无定论,手术被认为是治疗 CRE 的首选方式,然而近年来一些新的治疗方法也显示出了较好的疗效,本文旨在总结 CRE 的发病机制及其诊疗的进展。

一、CRE 的发病机制

CCM 本身不包含引起癫痫的神经结构,仅由单层内皮细胞扩张的小血管团构成,内无平滑肌、无弹力纤维、无脑实质,故其本质上是不致病的^[8]。CCM 与癫痫的相关性源于两大机制:一是原位发生癫痫(即 CCM 周围脑组织的癫痫发生),二是 CCM 远端组织继发性的癫痫^[9]。

1. 原位发生癫痫 CCM 薄弱的血管结构造就了其易出血的特点,且为自发性反复性少量出血,出血被认为是 CCM 引起癫痫发作、头痛及神经功能障碍等临床症状的最主要原因^[10-11]。已有文献证明,人为分解 CCM 内皮间连接可破坏其血管内皮完整性,这种细胞间连接的缺失可能引发反复的微出血,导致含铁血黄素沉积和癫痫发作的倾向^[10]。

CCM 导致癫痫的机制尚不清楚,但病灶周围的含铁血黄素(主要为铁离子)沉积可引起大脑神经元兴奋性,并且被认为是与癫痫发生相关的结构改变的标志^[12]。沉积于邻近脑实质的血液降解产物含铁血黄素,可通过阻断受体活性、影响钙稳态和神经递质(谷氨酸、天冬氨酸)水平、产生自由基和脂质过氧化物,引起邻近神经元兴奋性毒性,从而直接引起癫痫,也可通过反应性胶质细胞增生间接引起癫痫^[13]。反应性增生的星形胶质细胞可减少突触间隙内谷氨酸和钾的摄取,进而导致神经元的高兴奋性^[14-15]。

既往对于 CRE 机制的研究主要聚焦于病灶周围沉积的含铁血黄素,然而切除病灶的病理检查结果显示:除含铁血黄素沉积外,病理切片还可见不同程度的炎症改变,如:含铁血黄素巨噬细胞及胶质细胞增生、纤维化等。反应性星形胶质细胞增生可促进中枢神经系统疾病的发展和进展^[16]。Kittaura 等^[15]的研究显示:含有大量星形胶质细胞的 CCM 交界区的兴奋性传播大于周围正常脑组织($P < 0.01$),而在铁沉积相对占优势的区域并未检测到如此高的兴奋性;定量分析显示神经元活性增强与胶质细胞增生程度相关,而与铁沉积程度无关。这些结果表明,在癫痫发生上,诱导增生的胶质细胞可能比铁沉积的直接刺激更重要。

近年来也有文献指出,未出血的 CCM 也可引发癫痫,其机制尚不明确^[17]。Agosti 等^[18]报道了 30 例没有颅内出血却以癫痫发作为首发临床表现的 CCM 成年患者,其病灶均位于幕上皮质,多位于颞叶,且多为 Zabramski II 型^[19]病变;另外,这些成年患者相较于偶然发现的其他 CCM 成年患者更年轻,考虑可能与 CCM 形成早期结构不稳定有关,含铁血黄素向周围组织的慢性渗漏导致神经元周边微环境变化,继而引发癫痫发作。

2. CCM 远端组织继发性的癫痫 脑组织长期暴露于癫痫发作活动也可能导致继发性癫痫发生,如:反复癫痫发作可持续引起海马硬化,从而在内侧颞叶产生新的致痫灶,即双重病理现象^[20-21]。Jin 等^[3]提出远端继发性癫痫灶在原发病灶切除后可能仍然活跃,这可能使 CRE 发作比其他血管畸

形相关的癫痫更难控制。

目前关于 CRE 发病机制的研究均来自于动物实验和成人病例,尚未见单独儿童病例的报道^[22-23]。但有动物实验结果显示未成熟神经元癫痫易感性高,未成熟的海马比新皮质有更高的癫痫发作倾向^[24]。此外,儿童脑出血继发癫痫与 CRE 的发病机制可能有一定相似性,均与沉积的含铁血黄素和反应性增生胶质细胞引起的神经元高兴奋性有关^[25]。并且低龄儿童因中枢神经系统发育不完善,癫痫阈值低,在出血等病理条件下较成人更易出现癫痫发作;年龄越小的患儿癫痫发生率越高,且预后越差。

二、CRE 的诊断

由于癫痫的复杂性,建议将 CRE 患儿转诊到三级癫痫中心评估,提高诊断的准确性和全面性,减少漏诊、误诊^[26-27]。CRE 的诊断涉及到三个方面:诊断癫痫、诊断 CCM 以及诊断癫痫和 CCM 的关系。值得注意的是,影像学的阳性结果不代表该病灶与癫痫发作之间存在必然的因果关系。目前判断 CCM 与癫痫相关性的方法多根据 2013 年 Rosenow 等^[28]的建议:如果有证据表明癫痫发作区在 CCM 附近即可确诊为 CRE;若证据只能表明癫痫发作起源于 CCM 同侧大脑半球,但不一定在其邻近区域,则考虑可能为 CRE。此外,对于有家族阳性史、多发性 CCM 但无头颅放疗史的成年患者或患儿,应行基因检测,确认家族类型和突变,以便后续对患者进行个性化管理^[17]。

三、治疗

目前 CRE 的治疗方法有保守治疗和外科干预,外科干预包括显微外科手术、立体定向放射外科治疗(stereotactic radiosurgery therapy, SRS)和磁共振引导的激光间质热疗(laser interstitial thermotherapy, LITT)。

(一)非手术治疗

对于首次癫痫发作的儿童或成年 CCM 患者,尤其是病灶位于或邻近大脑功能区且愿意承担出血风险的,首选保守治疗,通常建议在诊断明确后使用抗癫痫药(antiepileptic drug, AED)治疗^[28]。一项纳入了 139 例年龄 ≥ 16 岁 CCM 患者的前瞻性研究中,没有颅内出血或局灶性神经功能缺损病史的 CCM 患者首次癫痫发作后 5 年内再次出现癫痫发作的风险高达 94% (95% CI: 84%~100%),首次发作后使用 AED 可以延长再次癫痫发作的时间,实现癫痫 2 年不发作,但不影响 5 年的癫痫不发作率^[29]。这意味着 AED 的使用对短期控制癫痫发作可能有效,但对癫痫控制的长期效果有限。使用 AED 后无癫痫发作的 CRE 患儿及成年患者,需定期随访,注意避免服用可能会降低癫痫发作阈值的药物或进行可能造成伤害的活动^[28]。虽然 AED 被推荐为一线治疗,50%~60% 的 CRE 儿童和成年患者在药物治疗后无癫痫发作,但是仍有约 40% 发展成药物难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)^[30]。对于这部分儿童和成年患者以及依从性差不能配合规律服药或拒绝服药的患者,应早期手术^[6,17,26,31]。另外,基于颞叶和颞叶外癫痫手术疗效及手术风险的差异, Lee 等^[32]提出,对于颞叶 CRE 成年患者,如果使用一种 AED 治疗后没能充分控制癫痫发作,则建议早期手术;



而对于非颞叶 CRE 成年患者建议使用另一种 AED 继续药物治疗,因为癫痫发作缓解的机会合理,并且颞叶外手术相关风险可能更高。近期也有研究报道,CRE 患儿使用普萘洛尔可有效抑制 CCM 生长,但其预防出血以及控制癫痫发作的效果有待证实^[33]。

(二) 手术治疗

1. 显微外科手术 手术切除是耐药 CRE 治疗的首选方法。大多数中心将尚未发展成为 DRE 的 CCM 也视为显微切除的手术指征,当存在 DRE 相关的危险因素,如 CCM 位于颞叶且多发时,应考虑早期手术切除^[1,6,26]。术前癫痫发作时间越长,术后持续癫痫发作的可能性越大。早期手术切除引起癫痫发作的浅表或非功能区的 CCM,可以减少术前癫痫发作时间、预防长期服药从而出现的心理社会应激、避免病灶生长的风险,还可以提高 DRE 患儿 AED 治疗的疗效^[34]。儿童期 CRE 早期手术意义重大,能减轻癫痫对智力 and 认知发育的不良影响^[34]。

目前看来显微手术切除治疗儿童 CRE 有较好的疗效。2022 年的一篇纳入了 10 个队列共计 216 例 CRE 患儿的 Meta 分析显示病灶切除术后无癫痫发作 (Engel I 级) 率高达 88% (95%CI: 76%~95%)^[34]。在偶发性癫痫发作或首次癫痫发作 1 年以内手术的儿童和成年患者中,70%~80% 行单纯病灶切除可实现术后无癫痫发作;多发性 CCM 预后更差 (44%~55% 无癫痫发作),部分原因是不确定哪些病变是致病性的,故在致病性病明确的情况下,一般建议早期切除与癫痫相关的 CCM 病灶^[35]。

手术应在不造成神经功能障碍的情况下尽可能切除周围含铁血黄素染色组织的皮层部分^[3,28,36],因为残留部分病灶会增加癫痫复发的风险^[26],Tanaka 等^[14]、Baumann 等^[37]、Zanello 等^[38]的研究均证实了这一结论。切除病灶可以借助神经导航和术中 MRI 实现^[39]。

2. SRS SRS 适用于病灶位于大脑功能区或脑深部结构有症状的 CCM 患儿。这些部位手术切除风险高,而 SRS 作为一种非侵入性技术,已被提出作为这些部位切除手术的替代治疗方法^[26]。SRS 可安全有效地降低 CCM 的出血风险^[40],降低单发 CCM 再出血的风险效果显著^[17],然而在控制癫痫发作方面效果 (25%~64% 无癫痫发作) 普遍差于手术切除^[41],且起效慢,通常在术后 10~12 个月才可观察到癫痫发作改善^[35]。一项对儿童 CRE 的 SRS 治疗研究结果显示,13 例接受伽马刀治疗的 CRE 患儿中有 11 例癫痫得到改善 (Engel I~III 级),8 例预后良好 (Engel I~II 级)^[42]。SRS 等放射治疗本身会导致 CCM 的发生,辐射诱发的 CCM 在儿童更多见,患者常表现为多发病灶^[10]。且辐射剂量越高,发生 CCM 的潜伏期越短^[17]。故不建议对家族性 CCM 患儿进行放射手术^[35]。SRS 首选伽马刀放疗,因为它能在不损害周围组织的情况下为病变提供精确的辐射剂量^[17]。与保守治疗及显微外科手术相比,SRS 的死亡率最低,仅为 1%^[43]。

3. LITT 磁共振引导的 LITT 是一种微创的治疗方法,在治疗癫痫方面很有潜力,且越来越被认为是 CRE 切除手术的一种安全有效的替代疗法^[41]。其优势包括实时监测

消融体积、保护脱靶部位以及降低 CRE 成年患者不适^[35]。目前立体定向消融 CCM 的可行性已被证实^[41]。Chen 等^[44]在一篇 Meta 分析中提到 LITT 治疗 CCM 相关性 DRE 的无癫痫发作率为 78.1%,优于开放切除手术 (70%~80%)。Ogasawara 等^[45]的研究结果显示 83% 的 CRE 儿童和成年患者在 LITT 治疗后实现了无癫痫发作,所有接受 LITT 治疗的 CRE 儿童和成年患者术后没有出血并发症,也无死亡病例,这可能与 LITT 治疗的 CCM 病灶较小有关。尚无专门将 LITT 用于儿童 CRE 的文献报道。目前所有 LITT 治疗 CRE 的文献报道中,仅涉及 1 例儿童患者,该患儿术前被确诊为 CCM 相关性 DRE 且行迷走神经刺激术治疗,在进行 LITT 后 2 个月时出现一次癫痫发作,但在此后至少 2 年未出现癫痫发作,最终达到 Engel I C 级,成功停药 (从术前 3 种 AED 逐渐停药) 并且成功去除迷走神经刺激系统^[30]。

相较于切除手术,LITT 切口更小、住院时间更短、降低了癫痫发作率、改善了患儿耐受性,提供了优于传统的颞叶内侧癫痫开放式切除术的神经认知结果^[30,41,44,46]。早期使用 LITT 治疗 CRE 与更高的长期无癫痫发作率和更高的停用 AED 比例相关^[47]。相较于 SRS,LITT 在大多数情况下立即有效,且 SRS 有诱发 CCM 产生的风险,LITT 是一种有吸引力的替代选择^[30,45]。然而,由于 LITT 所达到的温度远低于直流电所达到的温度,其不太可能直接止血,对于深部 CCM 或多灶性、家族性 CCM 以及具有侵袭性自然史的病变应谨慎使用 LITT;对于表现为急性出血以及与占位效应相关的神经功能障碍的患儿和成年患者,仍应强烈考虑显微切除手术^[30]。

对于儿童期 CRE 的治疗,首选方式仍是手术切除。LITT 和 SRS 都能达到微创的效果,但 SRS 治疗时需要安装立体定向头架,低龄儿童实施有一定困难,而机器人辅助下的 LITT 治疗则有更广泛的应用前景。

随着研究的不断深入,临床对于 CRE 的发病机制的关注点从病灶周围沉积的含铁血黄素改变为周围增生的胶质细胞。在治疗方面,目前尚无随机对照试验指导 CRE 患儿的治疗。CRE 的治疗可以从使用 AED 开始,而对于病灶位于大脑功能区或脑深部结构的患儿,SRS 可以作为可能的替代方法,然而其效果并非立竿见影。LITT 治疗癫痫是目前的研究热点,接受治疗后患儿可以获得良好的癫痫结局,术后复发率低,有望成为治疗 CRE 的一线、微创疗法,但其长期效果仍有待观察。更多关于儿童群体的研究有待开展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邱汉丽:数据整理、论文撰写、论文修改;翟瑄:研究指导、数据整理、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Arkar U, Vipotnik Vesnaver T, Maver A, et al. Children with cavernous malformations of the central nervous system[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021, 35:61-66. DOI:10.1016/j.ejpn.2021.10.001.
- [2] Awad IA, Polster SP. Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease[J]. J Neurosurg, 2019, 131(1):1-13. DOI: 10.3171/2019.3.jns181724.
- [3] Jin YC, Zhao CY, Zhang SL, et al. Seizure outcome after



- surgical resection of supratentorial cavernous malformations plus hemosiderin rim in patients with short duration of epilepsy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 119: 59-63. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.01.013.
- [4] Zhang P, Zhang H, Shi CJ, et al. Clinical characteristics and risk factors of cerebral cavernous malformation-related epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2023, 139: 109064. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109064.
- [5] Xie S, Xiao XR, Xiao SW, et al. Surgical managements and patient outcomes after severe hemorrhagic events from brainstem cavernous malformations[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(1): 423-434. DOI: 10.1007/s10143-019-01230-0.
- [6] Shih YC, Chou CC, Peng SJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy[J]. Epilepsia, 2022, 63(8): 2056-2067. DOI: 10.1111/epi.17309.
- [7] Ishida W, Morino M, Matsumoto T, et al. Hippocampal transection plus tumor resection as a novel surgical treatment for temporal lobe epilepsy associated with cerebral cavernous malformations[J]. World Neurosurg, 2018, 119: e209-e215. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.108.
- [8] Shoubash L, Nowak S, Greisert S, et al. Cavernoma-related epilepsy: postoperative epilepsy outcome and analysis of the predictive factors, case series[J]. World Neurosurg, 2023, 172: e499-e507. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.01.062.
- [9] Jehi LE, Palmini A, Aryal U, et al. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles[J]. Acta Neuropathol, 2014, 128(1): 55-65. DOI: 10.1007/s00401-014-1294-y.
- [10] Snellings DA, Hong CC, Ren AA, et al. Cerebral cavernous malformation: from mechanism to therapy[J]. Circ Res, 2021, 129(1): 195-215. DOI: 10.1161/circresaha.121.318174.
- [11] Phillips CM, Stamatovic SM, Keep RF, et al. Cerebral cavernous malformation pathogenesis: investigating lesion formation and progression with animal models[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5000. DOI: 10.3390/ijms23095000.
- [12] Dziedzic TA, Koczyk K, Nowak A, et al. Long-term management of seizures after surgical treatment of supratentorial cavernous malformations: a retrospective single centre study[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2022, 65(3): 415-421. DOI: 10.3340/jkns.2020.0224.
- [13] Petelin Gadze Z, Milat D, Derke F, et al. Epilepsy caused by superficial hemosiderosis of the central nervous system[J]. Neurol Sci, 2018, 39(4): 781-783. DOI: 10.1007/s10072-017-3169-1.
- [14] Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al. Association of cortical superficial siderosis with post-stroke epilepsy[J]. Ann Neurol, 2023, 93(2): 357-370. DOI: 10.1002/ana.26497.
- [15] Kitaura H, Hiraishi T, Itoh Y, et al. Reactive astrocytes contribute to epileptogenesis in patients with cavernous angioma[J]. Epilepsy Res, 2021, 176: 106732. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106732.
- [16] Lopez-Ramirez MA, Lai CC, Soliman SI, et al. Astrocytes propel neurovascular dysfunction during cerebral cavernous malformation lesion formation[J]. J Clin Invest, 2021, 131(13): 139570. DOI: 10.1172/jci139570.
- [17] Paddock M, Lanham S, Gill K, et al. Pediatric cerebral cavernous malformations[J]. Pediatr Neurol, 2021, 116: 74-83. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.004.
- [18] Agosti E, Flemming KD, Lanzino G. Symptomatic cavernous malformation presenting with seizure without hemorrhage: analysis of factors influencing clinical presentation[J]. World Neurosurg, 2019, 129: e387-e392. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.05.157.
- [19] Flemming KD, Lanzino G. Cerebral cavernous malformation: what a practicing clinician should know[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(9): 2005-2020. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.11.005.
- [20] Spiegler S, Rath M, Paperlein C, et al. Cerebral cavernous malformations: an update on prevalence, molecular genetic analyses, and genetic counselling[J]. Mol Syndromol, 2018, 9(2): 60-69. DOI: 10.1159/000486292.
- [21] Shan YZ, Fan XT, Meng L, et al. Treatment and outcome of epileptogenic temporal cavernous malformations[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(7): 909-913. DOI: 10.4103/0366-6999.154289.
- [22] Williamson A, Patrylo PR, Lee S, et al. Physiology of human cortical neurons adjacent to cavernous malformations and tumors[J]. Epilepsia, 2003, 44(11): 1413-1419. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.23603.x.
- [23] Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, et al. Electroconvulsive therapy discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistent epilepsy[J]. J Neurosurg, 2007, 107(3): 495-503. DOI: 10.3171/jns-07/09/0495.
- [24] Moshé SL. Epileptogenesis and the immature brain[J]. Epilepsia, 1987, 28(Suppl 1): S3-15. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb05753.x.
- [25] Herzberg EM, Machie M, Glass HC, et al. Seizure severity and treatment response in newborn infants with seizures attributed to intracranial hemorrhage[J]. J Pediatr, 2022, 242: 121-128. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.012.
- [26] Akers A, Al-Shahi Salman R, A Awad I, et al. 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[J]. Neurosurgery, 2017, 80(5): 665-680. DOI: 10.1093/neuros/nyx091.
- [27] Jehi L, Jette N, Kwon CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: expert consensus recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy[J]. Epilepsia, 2022, 63(10): 2491-2506. DOI: 10.1111/epi.17350.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations[J]. Epilepsia, 2019, 60(2): 220-232. DOI: 10.1111/epi.14634.
- [31] Dammann P, Santos AN, Wan XY, et al. Cavernous malformations updates in surgical management and biology[J].



- Neurosurg Clin N Am, 2022, 33(4): 449-460. DOI: 10.1016/j.nec.2022.05.001.
- [32] Lee Y, Cho KH, Kim HI, et al. Clinical outcome following medical treatment of cavernous malformation related epilepsy[J]. Seizure, 2017, 45:64-69. DOI:10.1016/j.seizure.2016.11.009.
- [33] Tiefenbach J, Park JJ, Kaliaperumal C. A 5-year outcome of propranolol for the treatment of paediatric intracranial cavernoma: case report and a review of the literature[J]. Child's Nerv Syst, 2023, 39(1): 269-272. DOI: 10.1007/s00381-022-05603-7.
- [34] Gao X, Yue K, Sun J, et al. A systematic review and meta-analysis of surgeries performed for cerebral cavernous malformation-related epilepsy in pediatric patients[J]. Front Pediatr, 2022, 10:892456. DOI:10.3389/fped.2022.892456.
- [35] Satzer D, Tao JX, Issa NP, et al. Stereotactic laser interstitial thermal therapy for epilepsy associated with solitary and multiple cerebral cavernous malformations[J]. Neurosurg Focus, 2020, 48(4):E12. DOI:10.3171/2020.1.focus19866.
- [36] Mahajan UV, Patel M, Pace J, et al. Presentation and management of nervous system cavernous malformations in children: a systematic review and case report[J]. Brain Circ, 2022, 8(3):121-126. DOI:10.4103/bc.bc_26_22.
- [37] Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, et al. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed[J]. Epilepsia, 2006, 47(3): 563-566. DOI: 10.1111/j. 1528-1167.2006.00468.x.
- [38] Zanello M, Goodden JR, Colle H, et al. Predictors of epileptic seizures and ability to work in supratentorial cavernous angioma located within eloquent brain areas[J]. Neurosurgery, 2019, 85(4): E702-E713. DOI:10.1093/neuros/nyz063.
- [39] Sommer B, Kasper BS, Coras R, et al. Surgical management of epilepsy due to cerebral cavernomas using neuronavigation and intraoperative MR imaging[J]. Neurol Res, 2013, 35(10): 1076-1083. DOI:10.1179/016164113x13801151880551.
- [40] Karaaslan B, Gülsuna B, Erol G, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformation: comparison of hemorrhage rates before and after stereotactic radiosurgery[J]. J Neurosurg, 2022, 136(3):655-661. DOI:10.3171/2021.2.jns21138.
- [41] McCracken DJ, Willie JT, Fernald BA, et al. Magnetic resonance thermometry-guided stereotactic laser ablation of cavernous malformations in drug-resistant epilepsy: imaging and clinical results[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2016, 12(1):39-48. DOI:10.1227/neu.0000000000001033.
- [42] Samanci Y, Ardor GD, Peker S. Management of pediatric cerebral cavernous malformations with gamma knife radiosurgery: a report of 46 cases[J]. Child's Nerv Syst, 2022, 38(5): 929-938. DOI:10.1007/s00381-022-05485-9.
- [43] Bubenikova A, Skalicky P, Benes V Jr, et al. Overview of cerebral cavernous malformations: comparison of treatment approaches[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(5): 475-480. DOI:10.1136/jnnp-2021-328658.
- [44] Chen JS, Lamoureux AA, Shlobin NA, et al. Magnetic resonance-guided laser interstitial thermal therapy for drug-resistant epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. Epilepsia, 2023, 64(8): 1957-1974. DOI: 10.1111/epi.17560.
- [45] Ogasawara C, Watanabe G, Young K, et al. Laser interstitial thermal therapy for cerebral cavernous malformations: a systematic review of indications, safety, and outcomes[J]. World Neurosurg, 2022, 166:279-287. DOI:10.1016/j.wneu.2022.06.052.
- [46] Shimamoto S, Wu C, Sperling MR. Laser interstitial thermal therapy in drug-resistant epilepsy[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(2):237-245. DOI:10.1097/wco.0000000000000662.
- [47] Remick M, McDowell MM, Gupta K, et al. Emerging indications for stereotactic laser interstitial thermal therapy in pediatric neurosurgery[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(2):84-93. DOI:10.1080/02656736.2020.1769868.

(收稿日期:2023-07-12)

• 综述 •

儿童肠衰竭相关性肝脏疾病的研究进展

蒋维维 唐维兵

南京医科大学附属儿童医院新生儿外科, 南京 210008

通信作者: 唐维兵, Email: twbcn@163.com

【摘要】 儿童肠衰竭相关性肝脏疾病(intestinal failure-associated liver disease, IFALD)是儿童肠衰竭极为常见和严重的并发症之一,严重影响患儿的健康和生活质量。本文综述IFALD发生的原因及其治疗方案,旨在为临床工作提供更加有效的干预措施,以期延缓或逆转病情的进展,改善患儿的预后,从而更好地预防和治疗儿童IFALD。

【关键词】 短肠综合征; 肠衰竭相关性肝脏疾病; 儿童

基金项目: 江苏省卫生健康委员会面上项目(M2022037); 江苏省卫生健康委员会高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2020019); 高水平医院科技创新支撑计划应用基础研究类

