

论著

文章编号:1000-5404(2012)12-1226-04

幕上胶质瘤切除后皮层脑电癫痫样放电增多的危险因素分析

王超, 但炜, 谢延风, 石全红, 方升, 刘福英, 姜代芬 (400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[摘要] **目的** 探讨皮层脑电(electrocorticography, ECoG)监护下幕上胶质瘤切除后癫痫样放电增多的相关因素, 寻找导致幕上胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素。**方法** 回顾性分析我科2006年9月至2011年11月皮层脑电监护下行幕上胶质瘤切除195例患者的临床资料, 根据年龄、性别、术前癫痫病史、术前是否预防应用抗癫痫药、肿瘤是否累及皮层、术前是否伴瘤周水肿、肿瘤切除程度等因素进行分组, 通过对组间进行 χ^2 检验, 并计算C值(Pearson列联系数)及OR值, 探讨上述因素与肿瘤切除后ECoG癫痫样放电增多的关系。**结果** 195例患者中肿瘤组织切除后癫痫样放电增多者53例, 占27.2%。术前癫痫病史、术前应用抗癫痫药物、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切等因素组间经方差分析差异有统计学意义($P < 0.05$), 其C值依次增强。术前癫痫病史、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切OR值 > 1 , 术前应用抗癫痫药OR值 < 1 。年龄、性别等因素经方差分析无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 术前癫痫病史、术前应用抗癫痫药、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切与幕上胶质瘤切除后癫痫样放电增多的关联性依次增强; 术前癫痫病史、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切为危险因素, 术前应用抗癫痫药为保护因素。年龄、性别与肿瘤切除后癫痫样放电增多的发生率则无明显相关。

[关键词] 幕上胶质瘤; 皮层脑电; 癫痫样放电; 危险因素

[中图分类号] R739.41; R741.044; R749.17

[文献标志码] A

Risk factors of epileptiform discharge increase after supratentorial glioma resection

Wang Chao, Dan Wei, Xie Yanfeng, Shi Quanhong, Fang Sheng, Liu Fuying, Jiang Daifen (Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To study the related factors of epileptiform discharge increase after supratentorial glioma resection under the supervision of electrocorticography (ECoG), and to explore the risk factors of acute postoperative seizures. **Methods** The clinical data of 195 patients who received supratentorial glioma resection under the supervision of ECoG in our department from September 2006 to November 2011 was analyzed retrospectively. The patients were divided into different groups based on the age, sex, preoperative epilepsy history, preoperative preventive drugs application, tumor involving cortex, preoperative peritumoral brain edema and the extent of tumor resection. The relationship between these factors and the increase of postoperative epileptiform discharges was analyzed through Chi-square test, Pearson's product-moment correlation coefficient and odds ratio. **Results** There were 53 patients whose postoperative epileptiform discharges increased in the 195 patients, accounting for 27.2%. The preoperative epilepsy history, preoperative preventive drug application, tumor involving cortex, preoperative peritumoral brain edema and non-total resection of tumor were significantly different between these groups ($P < 0.05$). The C value of these factors increased in turn ($P < 0.05$). The relative risk coefficients of preoperative epilepsy history, tumor involving cortex, preoperative peritumoral brain edema and non-total resection of tumor were greater than 1, and the relative risk coefficient of preoperative preventive drug application was less than 1. The factors such as age and sex showed no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Preoperative epilepsy history, preoperative preventive drug application, tumor involving cortex, preoperative peritumoral brain edema and non-total resection of tumor are related to the increase of postoperative epileptiform discharges, showing an increasingly close relationship. Preoperative epilepsy histo-

[基金项目] 重庆市卫生局资助面上项目(05-2-167)

[通信作者] 但炜, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

ry, tumor involving cortex, preoperative peritumoral brain edema and non-total resection of tumor are risk factors, while preoperative preventive drug application is a protective factor. The factors such as age and sex are not significantly related to the incidence of increased postoperative epileptiform discharges.

[Key words] supratentorial glioma; electrocorticography; epileptiform discharge; risk factors

Supported by the General Program of Chongqing Municipal Health Bureau (05-2-167). Corresponding author: Dan Wei, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

脑胶质瘤术后常继发早期癫痫(acute postoperative seizures, APOS)。癫痫发作会加重患者脑缺氧、脑水肿,影响其术后康复。本课题组前期对幕上肿瘤切除前后皮层脑电(electrocorticography, ECoG)的变化对预测术后早期癫痫的价值研究中,发现术中肿瘤切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多组,其术后早期癫痫发病率比未增多组高,故提出如幕上肿瘤切除后术中 ECoG 出现癫痫样放电较切除前多,应高度警惕术后早期癫痫^[1]。然而哪些原因会直接导致胶质瘤切除后癫痫样放电增多,值得探讨。因此我们对术前癫痫史的有无、术前有无预防应用抗癫痫药物、肿瘤是否累及皮层、术前是否伴有瘤周水肿、肿瘤切除程度等因素与肿瘤切除后 ECoG 监测癫痫样放电增多的关系进行回顾性分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析重庆医科大学附属第一医院神经外科 2006 年 9 月至 2011 年 11 月间皮层脑电监护下行幕上胶质瘤切除患者 195 例,其中肿瘤组织切除后癫痫样放电增多者 53 例,占 27.2%。其中男性 63 例,女性 132 例,年龄 9~77(40.6±2.8)岁。术前有癫痫史的患者 142 例,其中全身性强直阵挛发作 80 例,继发性全身性强直阵挛发作 20 例,复杂部分性发作 28 例,单纯部分性发作 9 例,失神发作 5 例。病史 3 d 到 2 年不等。144 例患者术前应用丙戊酸钠[15 mg/(kg·d),口服]抗癫痫治疗。术前经 64 排 CT 或 1.5T MRI 证实明显存在水肿(水肿范围最大直径 > 2 倍肿瘤最大直径者为明显水肿)的患者 90 例。

1.2 病变部位及手术情况

病变部位:额叶 81 例,颞叶 82 例(其中颞顶 26 例),顶叶 14 例,丘脑基底节 7 例,侧脑室内 1 例,肿瘤广泛浸润 10 例。肿瘤实体侵及皮层则视为累及皮层(术前影像学判定),累及皮层 75 例,未累及皮层 120 例。据手术记录和术后 CT 或 MRI 复查结果分为:全切(术中肉眼全切及术后影像学复查无肿瘤残留表现者)与非全切除(术中肉眼残留或影像学复查示残留肿瘤征象)。手术瘤体全切除 125 例,非全切 70 例。

1.3 分组情况

根据患者术前癫痫发作史、术前应用抗癫痫药、肿瘤是否累及皮层、术前瘤周明显水肿、肿瘤切除程度(全切与否)等因素的暴露与否及病例的性别将其分为两组;根据年龄大小(14 岁以下、中青年、老年)将其分为 3 组。

1.4 脑电图检查方法及 ECoG 癫痫样放电增多的标准

使用美国 Nicoletone 视频脑电图仪于手术切开硬脑膜后在大脑皮层病灶及其术区周围暴露皮层进行 ECoG 地毯式检查,切除病变后再行 ECoG 检查。ECoG 资料分析由长期从事神经电生理的专业人员完成。

由于目前国内外尚无判断 ECoG 癫痫样放电变化的量化标准,本研究将沿用本课题组前期拟定的癫痫样放电增减的监测标准,即:同一麻醉深度下肿瘤切除后较切除前同一部位皮层电极记录的棘波数量或棘波波幅增大在 30% 以上的视为癫痫样放电增多。

1.5 统计学分析

用统计软件 SPSS 17.0 进行 χ^2 检验及计算 *C* 值(Pearson 列联系数)及 *OR* 值,探讨上述各变量与胶质瘤切除术后癫痫样放电增多的关联程度。

2 结果

2.1 术前癫痫史与癫痫样放电增多的关系

术前有癫痫史患者 142 例,肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 45 例,发生率为 31.7%;术前无癫痫史患者 53 例,癫痫样放电增多 8 例,发生率为 15.1%,两者之间有显著性差异($\chi^2 = 5.371, P < 0.05, C = 0.168, OR = 2.610$)。

2.2 术前预防应用抗癫痫药物与癫痫样放电增多的关系

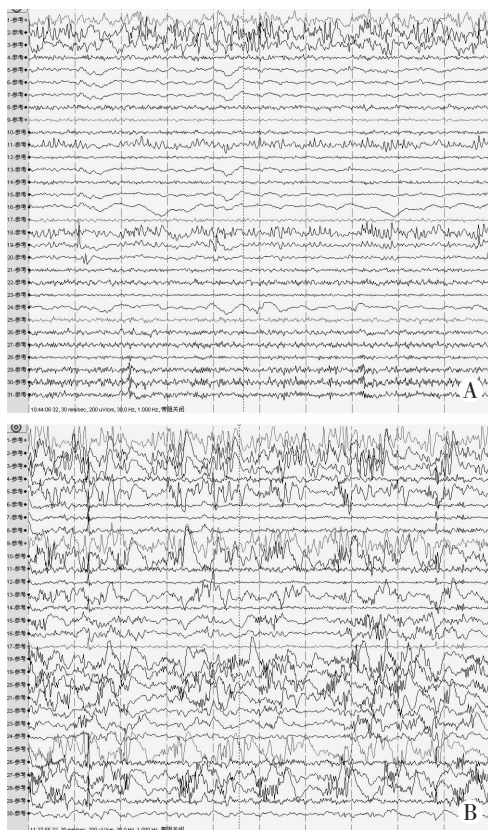
术前未预防应用抗癫痫药物者 51 例,肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 21 例,发生率为 41.2%;术前应用抗癫痫药物患者 144 例,癫痫样放电增多 32 例,发生率为 22.2%,两者之间有显著性差异($\chi^2 = 6.836, P < 0.05, C = 0.191, OR = 0.408$)。

2.3 是否累及皮层与术后癫痫样放电增多的关系

肿瘤累及皮层的患者 75 例,肿瘤切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 30 例,发生率为 40.0%;无皮层累及的患者 120 例,癫痫样放电增多 23 例,发生率为 19.2%,两者之间有显著性差异($\chi^2 = 10.121, P < 0.05, C = 0.234, OR = 2.812$)。

2.4 术前明显瘤周水肿与癫痫样放电增多的关系

术前有明显瘤周水肿患者 90 例,肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 36 例,发生率为 40.0%;无明显瘤周水肿患者 105 例,癫痫样放电增多 17 例,发生率为 16.2%,两者之间有显著性差异($\chi^2 = 13.880, P < 0.05, C = 0.258, OR = 3.451$)。图 1 为 1 例术前有明显瘤周水肿的典型患者,其肿瘤切除前后 ECoG 对比癫痫样放电增多。



A: 肿瘤切除前; B: 肿瘤切除后

图1 肿瘤切除前后 ECoG 显示癫痫样放电变化

2.5 肿瘤切除程度与癫痫样放电增多的关系

肿瘤全切患者 125 例, 肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 20 例, 发生率为 16.0%; 非全切患者 70 例, 癫痫样放电增多 33 例, 发生率为 47.1%, 两者之间有显著性差异 ($\chi^2 = 21.988, P < 0.05, C = 0.318, OR = 4.682$)。

2.6 年龄、性别与癫痫样放电增多的关系

14 岁以下、中青年、老年患者分别为 15、123、57 例, 其肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多者依次为 4、37、12 例, 癫痫样放电增多率分别为 26.7%、30.1%、21.1%, 经方差分析 3 组之间肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多无显著差异 ($\chi^2 = 1.606, P > 0.05$)。男女患者分别为 63、132 例, 癫痫样放电增多者分别为 21、32 例, 癫痫样放电增多发生率为 33.3%、24.2%, 经方差分析两组之间癫痫样放电增多发生率无显著差异 ($\chi^2 = 1.781, P > 0.05$)。

综上所述, 术前癫痫史、术前应用抗癫痫药物、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切等因素组间经方差分析差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其 C 值依次增强 ($P < 0.05$)。术前癫痫史、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切 OR 值 > 1 , 术前应用抗癫痫药 OR 值 < 1 。年龄、性别等因素经方差分析无统计学差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

术中 ECoG 是癫痫外科手术中的重要工具, 主要

用于定位癫痫灶、协助识别皮层功能区以及预测癫痫外科手术的效果^[2]。本课题组前期研究发现, 手术切除病灶后, 若 ECoG 显示大脑皮层癫痫样放电增多者, 其术后易发生早期癫痫^[3]。本研究拟寻找影响皮层脑电癫痫样放电增多而导致早期癫痫易发生的高危因素, 以便为临床预防术后早期癫痫提供干预措施的依据。

3.1 术前癫痫病史与肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多的关系

本研究显示术前存在癫痫病史的患者肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多发生率为 31.7%, 明显高于无癫痫病史组的 15.1%, 两者有统计学差异。文献[4-5]表明术前伴有癫痫的脑肿瘤患者, 术后早期癫痫的发生率要显著大于术前无癫痫发作的患者。文献[6]报道术前伴癫痫发作的患者, 在肿瘤周围或远离肿瘤部位易形成癫痫灶; 另有研究显示, 术前发作频次及病程与术后癫痫结果有显著相关^[7]。许多实验也证明伴随发作频率的增加, 产生继发致痫源灶及双重病理的机会就越大^[8]。当肿瘤切除后致痫灶并未得到相应处理, 加之手术操作本身刺激, 可能使原有癫痫样放电增加。这就要求我们在手术前需应用药物控制癫痫或减少发作次数, 有利于避免术后早期癫痫的发生。

3.2 术前预防用药与肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多的关系

De-Sands 等^[9]认为围手术期用药预防癫痫大发作或防止由局限发作演变成癫痫持续状态, 能明显减少甚至防止肿瘤切除后早期癫痫的发生。本研究结果显示, 术前未预防应用抗癫痫药物者 51 例, 肿瘤组织切除后 ECoG 显示癫痫样放电增多 21 例, 发生率为 41.2%; 术前应用抗癫痫药物患者 144 例, 癫痫样放电增多 32 例, 发生率为 22.2%, 两者之间有显著差异。这表明术前预防应用抗癫痫药物的患者术后发生早期癫痫的概率要低于未采取干预措施的患者, 其具体机制可能是抗癫痫药物通过抑制神经元放电以及阻断放电传导产生作用。张义等^[10]研究显示: 预防性应用苯妥英钠和丙戊酸钠术后早期癫痫的发生率两者无统计学差异。术前预防应用抗癫痫药物, 能减少术后早期癫痫的发生。

3.3 是否累及皮层与肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多的关系

本研究结果显示, 肿瘤实体累及皮层的患者, 其术后癫痫样放电增多的发生率为 40.0%, 明显高于肿瘤未累及皮层组 (19.2%)。文献[11]报道位于额叶的胶质瘤最容易发生癫痫, 而在深部的胶质瘤则很少伴

有癫痫发生,考虑为神经元多位于皮层,肿瘤细胞刺激皮层异常放电,诱发癫痫,肿瘤切除后胶质细胞增生及瘢痕对皮层的刺激还可能继续存在;另外 Leone 等^[12]认为引起术后早期癫痫最重要的因素也包括皮层损伤。手术中剥离肿瘤边界损伤脑皮层以及由于手术复杂导致皮层暴露时间过长等都可引起脑皮层损伤,导致新的致痫灶的出现。而上述原因可能导致肿瘤组织切除后皮层脑电图表现为癫痫样放电增加。

3.4 术前瘤周水肿与肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多的关系

本研究结果显示,术前瘤周水肿明显的患者术后癫痫样放电增多的发生率 40.0%,无明显水肿组为 16.2%,经统计学分析,两者间有统计学差异。另外,我们还发现存在中线移位的患者肿瘤切除后癫痫样放电增多的程度较大。这可能是由于肿瘤周围脑组织水肿增加了肿瘤的占位效应,导致弥散性颅内压增高,加重原有神经网络结构被破坏,导致重建的神经网络可能出现捷径结构,成为异常放电的组织结构学基础,因而出现癫痫样放电的增多。国外文献也有报道认为幕上肿瘤瘤周组织水肿会增加术后癫痫发生的概率^[13-14]。国内程宏伟等^[15]也认为肿瘤术前、术后局部脑水肿与早期癫痫存在相关性,并提出除神经网络外,局部微循环、微环境发生变化等因素可导致致痫灶形成。这就要求我们围手术期应用脱水剂或激素等药物减轻水肿。

3.5 肿瘤切除程度与肿瘤组织切除术后 ECoG 癫痫样放电增多的关系

本研究结果显示,肿瘤非全切患者 70 例,术后癫痫样放电增多 33 例,发生率为 47.1%,肿瘤全切患者 125 例,癫痫样放电增多 20 例,发生率为 16.0%,前者明显高于后者,这与国外报道的肿瘤是否全切与术后早期癫痫的发生率相似^[16]。文献^[17]报道肿瘤全切除术后癫痫完全控制率为 30.0%~85.2%,部分切除和单纯活检患者癫痫完全控制率仅为 12.5%~50.0%。残余肿瘤可继续刺激皮层或侵犯脑组织,导致皮层组织癫痫样放电,从而发生术后早期癫痫。因此,尽量保证术中肿瘤全切,可减少术后癫痫的发生,对肿瘤难以全切的患者术后要注意防治早期癫痫发作。

综上所述,术前癫痫病史、术前应用抗癫痫药物、肿瘤累及皮层、术前瘤周水肿、肿瘤非全切与幕上肿瘤切除后癫痫样放电增多的关联性依次增大,术前应用抗癫痫药物为保护因素,其余因素为危险因素。在临床工作中应尽可能对存在上述危险因素的患者进行围手

术期癫痫的防治,这样更有利于患者术后的康复。

参考文献:

- [1] 梁树立, 李安民, 付相平, 等. 癫痫术后早期再发癫痫及其对预后的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(2): 74-76.
- [2] San-juan D, Claudia A T, Maricarmen G A, et al. The prognostic role of electrocorticography in tailored temporal lobe surgery[J]. Seizure, 2011, 20(7): 564-569.
- [3] 但炜, 唐文渊, 刘福英, 等. 颅内肿瘤切除前后皮层脑电图的变化对术后癫痫的预测价值[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(8): 737-739.
- [4] Tandon P N, Mahapatra A K, Khosla A. Epileptic seizures in supratentorial gliomas[J]. Neurol India, 2001, 49(1): 55-59.
- [5] 邱炳辉, 公方和, 方陆雄, 等. 脑膜瘤术后癫痫发生的危险因素分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(12): 536-538.
- [6] Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, et al. Prior hospitalization for epilepsy, diabetes, and stroke and subsequent glioma and meningioma risk[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(3): 643-650.
- [7] 毛悦时, 朱文炳, 汪昕. 脑肿瘤与癫痫[J]. 国外医学: 神经病学神经外科学分册, 2001, 28(1): 19-21.
- [8] Ferrier C H, Aronica E, Leijten F S, et al. Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistent epilepsy[J]. J Neurosurg, 2007, 107(3): 495-503.
- [9] De-Santis A, Villani R, Sinisi M, et al. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study[J]. Epilepsia, 2002, 43(2): 175-182.
- [10] 张义, 周良辅, 杜固宏, 等. 苯妥英钠和丙戊酸钠预防术后癫痫的对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26(4): 231-233.
- [11] Foldvary N, Nashold B, Mascha E, et al. Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis[J]. Neurology, 2000, 54(3): 630-634.
- [12] Leone M A, Ivashynka A V, Tonini M C, et al. Risk factors for a first epileptic seizure symptomatic of brain tumour or brain vascular malformation. A case control study[J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141: w13155.
- [13] Lieu A S, Howng S L. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors[J]. Epilepsy Res, 2000, 38(1): 45-52.
- [14] Pouratian N, Reames D L, Frysinger R, et al. Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimulation surgery. Clinical article[J]. J Neurosurg, 2011, 115(2): 310-315.
- [15] 程宏伟, 罗靖, 李严, 等. 幕上脑膜瘤术后早期癫痫的临床分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2008, 21(6): 348-350.
- [16] Iannelli A, Guzzetta F, Battaglia D, et al. Surgical treatment of temporal tumors associated with epilepsy in children[J]. Pediatr Neurosurg, 2000, 32(5): 248-254.
- [17] Rasmussen T B. Surgical treatment of complex partial seizures: results, lessons, and problems[J]. Epilepsia, 1983, 24(Suppl 1): S65-S76.

(收稿:2012-03-14;修回:2012-04-23)

(编辑 王小寒)