论著

文章编号:1000-5404(2012)22-2244-05

皮质发育障碍所致儿童癫痫176例手术治疗的临床分析

刘仕勇[1],安 宁[1],杨 辉[1],杨梅华[1],侯 智[1],廖 伟[2],肖 农[3],张 琴[4],蔡方成[4] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院:神经外科,全军癫痫病诊治中心[1],儿科[2];400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:康复中心[3],神经内科[4])

[摘要] **目的** 分析不同类型皮质发育障碍(malformation of cortical dysplasia,MCD)所致儿童癫痫的临床特征、术前评估和预后,探讨不同类型儿童MCD的外科干预策略。**方法** 回顾性分析我中心采用外科手术治疗176例MCD伴儿童癫痫的临床资料,致痫灶定位情况和外科手术结果,并对不同类型MCD的结果进行比较分析。**结果** MCD占同期儿童癫痫病因的34.2%。术后疗效按Engel分级,Ⅰ级106例,Ⅱ级31例,Ⅲ级21例,Ⅳ级14例,有效率89.8%,优良率77.8%,平均智商(IQ)从术前的66.5分提高到72.9分。在不同类型MCD中,半巨脑、结节性硬化、局灶性皮质发育障碍、无/巨脑回畸形、灰质异位和多小脑回的术后癫痫控制优良率依次为100%、90.9%、76.8%、75.0%、66.7%和62.5%,Ⅱ型局灶性皮质发育障碍(focal cortical dysplasia,FCD)疗效优于Ⅰ型FCD(84.2% *vs* 70.5%),合并肿瘤的FCD的优于单纯的FCD(86.4% *vs* 76.6%),伴海马硬化的患儿疗效较佳(85.7% *vs* 76.7%)。智力评估结果显示,FCD和结节性硬化患儿均得到显著提高,其他类型智力改善不明显。**结论** 不同类型MCD具有不同的临床特点、影像学特点、电生理特点、功能学和外科预后,因此需要重视针对不同类型MCD,进行差异化、个体化的外科评估程序和手术处理。

[关键词] 儿童难治性癫痫;外科治疗;皮质发育障碍;局灶性皮质发育障碍;结节性硬化
[中图法分类号] R742.1;R742.8;R748 [文献标志码] A

Surgery for intractable epilepsy on children with malformation of cortical development

Liu Shiyong[1], An Ning[1], Yang Hui[1], Yang Meihua[1], Hou Zhi[1], Liao Wei[2], Xiao Nong[3], Zhang Qin[4], Cai Fangcheng[4] ([1]Department of Neurosurgery, Center of Epilepsy Diagnosis and Treatment, [2]Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [3]Department of Rehabilitation Center, [4]Department of Neurology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characters, preoperative evaluation, surgical procedures and outcomes of pediatric intractable epilepsy patients with malformation of cortical development (MCD). **Methods** The clinical data, epilepsy focus localization and surgical outcomes of 176 pediatric patients with MCD between 2005 – 2010 were retrospectively analyzed. The results of different subtypes of MCD were compared. **Results** MCD was the most important pathology of pediatric intractable epilepsy (34.2%). The postoperative follow-up on average of 3.3 years showed that 106 patients (60.2%) had an Engel Class Ⅰ outcome, 31 patients (17.6%) had rare seizure (Engel Class Ⅱ), 21 patients had a decrease in seizure frequency (Engel Class Ⅲ), and 14 patients had an Engel Class Ⅳ outcome. The mean intelligence quotient (IQ) improved from 66.5 to 72.9. The excellent rates of surgical outcomes in different subtypes of MCD were 100% in hemimegalencephaly, 90.9% in tuberous sclerosis (TS), 76.8% in focal cortical dysplasia (FCD), 75.0% in pachygyria/agyria, 66.7% in gray matter heterotopia and 62.5% in polymicrogyria. The outcomes of the patients with subtype Ⅱ FCD were better than those of the patients with subtype Ⅰ FCD (84.2% *vs* 70.5%), the outcomes of the FCD patients complicated with tumor were better than those of the patients with FCD alone (86.4% *vs* 76.6%), and the outcomes of the FCD patients complicated with hippocampal sclerosis were better than those of the FCD patients without hippocampal sclerosis (85.7% *vs* 76.7%). Significant improvement of IQ was shown in patients with FCD and TS as compared with other patients. **Conclusion** Different subtypes of MCD show distinct characteristics in clinical symptoms, imaging, neurophysiology, brain function and surgical outcome, and individual preoperative evaluation and different surgical strategies should be conducted for different subtypes of MCD.

[通信作者] 杨 辉,电话:(023)68755610,E-mail:yanghxq@email.cta.cq.cn

[**Key words**] pediatric intractable epilepsy; surgery; malformation of cortical development; focal cortical dysplasia; tuberous sclerosis

Corresponding author: Yang Hui, Tel: 86-23-68755610, E-mail: yanghxq@email.cta.cq.cn

皮质发育障碍(malformation of cortical dysplasia, MCD)是儿童癫痫的重要病因[1-2]。不同类型的MCD,如局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)、结节性硬化(tuberous sclerosis, TS)、半巨脑、多小脑回、无脑回畸形等常在儿童期出现严重的癫痫发作,且皮质发育畸形越重,伴发癫痫的可能性越大[3]。MCD所致癫痫的一个显著特点即药物治疗效果不佳,其中15%~53%的患儿为药物难治性癫痫,而在小于3岁的婴幼儿难治性癫痫患儿中可高达56%~80%[3]。同时,MCD尚可导致严重的智力和认知障碍,影响患儿的生活自理能力和预后。因此这部分患儿成为外科干预的重要目标。近年来随着影像技术的进步,尤其是高清晰MRI的使用,MCD的临床发现率逐渐增高。我院自2005年引进高清晰MRI,现将此后进行外科手术,并经病理诊断为MCD的176例儿童癫痫患儿的临床治疗情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我中心自2005年6月至2010年12月期间施行由MCD所致的儿童癫痫患儿共176例,占同期儿童癫痫手术患儿的34.2%,均经病理诊断为MCD。其中男性98例,女性78例。年龄7个月至14岁,平均7.8岁,其中包含婴幼儿癫痫41例。癫痫起病时间1个月至11岁,平均5.9岁,癫痫病程6个月至12年,平均7.2年。癫痫发作类型主要为单纯部分性发作94例,复杂部分性发作44例,全身强直阵挛38例,强直性发作14例,痉挛性发作38例,不典型失神发作15例,失张力发作14例,平均发作类型为1.5种。其中表现为婴儿痉挛症(West综合征)35例,Lennox-Gastaut综合征6例,大田原综合征4例。47例患儿具有局灶性神经体征,包括不同程度的偏瘫(18例)、单瘫(7例)、感觉异常(8例)、视力障碍(6例)、失语(8例)。

根据影像学检查和病理报告分型,局灶性皮质发育障碍82例,结节性硬化44例,多小脑回12例,无脑回或巨脑回畸形8例,灰质异位16例,半巨脑10例。其中MCD合并脑裂畸形7例,FCD合并胚胎发育不良性神经上皮肿瘤12例,神经节细胞瘤10例。在局灶性皮质发育异常中,诊断为Ⅰ型44例,Ⅱ型38例。不同类型MCD的临床资料见表1。

以上病例均经正规抗癫痫药物治疗(至少2种一线抗癫痫药物治疗无效),112例患儿药物治疗时间在2年以上,39例在1~2年,25例患儿药物难治时间少于1年。平均药物种类2.6种。113例患儿术前有血药浓度检测且在正常范围。癫痫发作频率均在4次/月以上。

1.2 辅助检查

术前脑电图检查:包括动态脑电(AEEG)和视频脑电监测(VEEG),辅助密集电极、蝶骨电极及眶电极等特殊电极,动态脑电和视频脑电图至少监测到1次癫痫临床发作,必要时使用诱发试验。结果显示局灶性放电105例,多灶性放电或一侧半球为主弥漫性痫样放电71例,58例行埋藏电极确定致痫灶。CT和MRI检查:全部患儿有CT(85例)或MRI(176例)资料,影像资料显示FCD 54例,皮层结节44例(伴室管膜下结节38例),多小脑回12例,灰质异位16例,半巨脑10例,无脑回或巨脑回畸形8例,合并脑裂畸形7例,肿瘤18例,同时MRI显示伴海马硬化21例,脑白质病变14例,胼胝体发育不良8例,CT显示皮层钙化或室管膜下钙化31例。SPECT检查:有43例患儿行发作间期SPECT,显示低灌注灶41例,其中31例同时行发作期SPECT,29例显示有1个或多个高灌注区(较发作间期比较),其中26例与脑电图吻合。26例患儿行磁共振质子波谱分析(MRS),其中16例显示一侧海马代谢减低,4例显示双侧减低,其余6例正常。21例行PET检查均显示低灌注区。11例患儿行fMRI语言区(包括运动性和感觉性语言区)和手运动区定位。不同类型MCD的影像学和电生理特点见表1。

智力检查:176例患儿中,132例患儿有术前和术后智力评定结果,采用韦氏智力儿童(6~14岁)和幼儿(4~6岁)智力量表进行智商(IQ)检查。韦氏智力评定中以70分以下为智力低下,术前IQ(66.5±18.7)分,其中智力低下68例。44例4岁以下患儿采用盖塞尔发展量表评分。不同类型MCD的临床治疗见表1。

表1 不同类型皮质发育障碍的临床资料(%)

MCD类型	起病年龄小于3岁	部分性发作	难治性癫痫综合征	神经体征	伴智力低下	多灶性放电	使用埋藏电极	MRI阳性	病灶位于颞叶	MRI病灶范围大于4 cm	合并海马硬化	致痫病灶涉及重要功能区	致痫病灶完全切除
Ⅰ型FCD(44例)	52.3	54.5	20.5	15.9	25	43.2	38.6	54.5	47.7	27.3	18.2	20.5	77.3
Ⅱ型FCD(38例)	76.3[a]	78.9[a]	13.2	15.8	18.4	18.4[a]	26.3	78.9[a]	23.7[a]	21.1	10.5	13.2	86.8
结节性硬化(44例)	77.3	59.1	54.5	34.1	50	47.7	31.8	100	50	47.7	13.6	25	93.2
多小脑回(12例)	50	83.3	0	66.7	58.3	33.3	50	100	33.3	75	8.3	66.7	33.3
无/巨脑回(8例)	62.5	100	37.5	50	50	37.5	37.5	100	50	87.5	0	50	62.5
灰质异位(16例)	50	81.3	6.3	18.8	18.8	43.8	43.8	100	31.3	81.3	6.3	37.5	50
半巨脑(10例)	70	70	30	40	70	90	10	100	100	100	10	50	100

a: $P<0.05$,与Ⅰ型皮质发育障碍比较

1.3 手术方法

对术前检查显示为局灶性改变的105例患者以病变为中心大骨瓣开颅,行致痫病灶切除或脑叶切除,同时根据术前评估和术中脑电图在致痫病灶周围行剪裁式致痫灶切除。致痫灶位于功能区者行多软膜下横纤维切断术。术前检查示一侧半球多灶或弥漫性改变的71例患儿中,55例行多脑叶切除为主的联合手术方式,其余16例患儿行改良的大脑半球切除术(患儿伴有病灶对侧的痉挛性偏瘫)。对32例含有跌倒发作或对侧亦有明显放电的患儿加以胼胝体前部切开。行多脑叶切除时应结合术前、术中脑电图,尤其是发作期脑电图,切除痫样放电最为严重的脑叶,此后再复查皮层脑电图,必要时再分别加作其他脑叶的切除,作额极切除时应保留优势半球的额下回后部。7例患儿因致痫病灶位于语言区且能配合,术中进行唤醒麻醉,采用电刺激方法确定语言区,11例患儿在唤醒麻醉或全麻下采用电刺激方法确定运动区和感觉区。

1.4 术后处理和随访

术后常规静脉使用抗癫痫药物,并在5 d内转变为口服抗癫痫药物,抗痫药的使用根据临床症状及血液浓度监测结果而调整,至少服用2年。术后随访3~6个月进行1次,观察发作情况和智力变化,并复查脑电图,根据随访情况进行MRI检查。

1.5 统计学分析

数据采用SPSS 17.0统计软件,计数资料采用卡方检验,计量资数采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 术后病理

切除脑组织均经病理检查,大部分标本均显示神经细胞变性、萎缩,胶质细胞增生。病理均诊断为皮质发育障碍,表现为皮质分层结构紊乱、异位神经元、异形细胞、气球样细胞等特点,结合临床资料诊断为局灶性皮质发育障碍82例,其中按Plamini的分型标准,Ⅰ型FCD 44例,Ⅱ型38例。结节性硬化44例,多小脑回12例,无脑回或巨脑回畸形8例,灰质异位16例,半巨脑10例,MCD合并胚胎发育不良性神经上皮肿瘤12例,神经节细胞瘤10例。病理显示海马硬化21例。

2.2 术后随访

本组随访1~7年,平均3.3年。术后疗效按Engel分级,Ⅰ级为106例,Ⅱ级31例,Ⅲ级21例,Ⅳ级14例,有效率89.8%,优良率77.8%(Ⅰ级和Ⅱ级结果)。其中术前评估为单致痫灶的105例患儿优良率为80.9%,多灶或一侧弥漫性病灶者为73.2%,两组间无统计学差异。

在不同种类的MCD中,半巨脑效果最好,优良率100%(Ⅰ级和Ⅱ级结果),其次为结节性硬化(90.9%),此后依次为FCD、无/巨脑回畸形、灰质异位和多小脑回,优良率分别为76.8%、75.0%、66.7%和62.5%。在灰质异位中,具有带状灰质异位(双皮质综合征)仅2/5的患儿达到Engel评级优良效果。在FCD中,Ⅱ型FCD优于Ⅰ型FCD,优良率分别为84.2%、70.5%,合并肿瘤的MCD的优于单纯的MCD(86.4% *vs* 77.8%)。伴海马硬化的患儿疗效较佳,优良率为85.7%,见表2。

表2 不同类型皮质发育障碍所致儿童癫痫的外科治疗结果

MCD类型	n	Engel分级				优良率(%)	有效率(%)
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ		
Ⅰ型FCD	44	23	8	6	7	70.5	84.1
Ⅱ型FCD	38	29	3	4	2	84.2	94.7
结节性硬化	44	30	10	3	1	90.9	97.7
多小脑回	12	5	3	2	2	66.7	83.3
无/巨脑回	8	4	2	2	0	75.0	100.0
灰质异位	16	7	3	4	2	62.5	87.5
半巨脑	10	8	2	0	0	100.0	100.0
合并肿瘤	22	15	4	2	1	86.4	95.5
合并海马硬化	21	14	4	1	2	85.7	90.5
合计	176	106	31	21	14	77.8	89.8

132例患儿具有手术前后IQ智力评定,平均IQ从术前的66.5分提高到72.9分,其中FCD和结节性硬化患儿均得到显著提高($P<0.05$),但以Ⅱ型FCD更为明显。半巨脑和无/巨脑回畸形患儿的智力有所提高,但没有统计学差异,多小脑回畸形和灰质异位的智力改善不明显,见表3。

表3 不同类型皮质发育障碍手术前后的智力变化($\bar{x}\pm s$)

MCD类型	n	术前IQ	术后IQ	IQ增加
Ⅰ型FCD	30	73.4±16.3	79.7±15.8	6.3±3.3[a]
Ⅱ型FCD	28	64.2±17.1	75.3±13.4	11.1±5.2[a]
结节性硬化	34	66.7±18.1	73.9±14.8	7.2±4.6[a]
多小脑回	10	64.5±12.7	65.1±15.7	0.5±2.1
无/巨脑回	9	63.1±14.8	67.3±12.9	4.2±2.5
灰质异位	13	61.7±13.3	63.2±14.5	1.5±3.5
半巨脑	8	62.1±13.5	66.5±14.6	4.4±4.2
合并肿瘤	18	70.4±14.6	76.5±18.2	6.1±4.2
合并海马硬化	20	67.6±16.2	73.5±16.9	5.9±4.9
合计	132	66.5±16.4	72.9±17.8	6.4±4.5

a: $P<0.05$,与术前比较

2.3 术后并发症

术后出现暂时性部分性失语24例,肢体轻偏瘫35例,均于术后2~3周内恢复。出现暂时性大脑失连接综合征2例,3周内恢复。术后继发血肿1例,颅内感染3例,头皮感染1例,经处理后好转,2例发生脑积水,行脑室腹腔分流后好转。术后癫痫持续状态4例,其中1例行气管切开,无手术死亡。

2.4 术后EEG和癫痫复发情况

术后2周脑电图显示大部分患儿得到明显改善,1~3年随访脑电图114例癫痫波消失,37例显著改善,其余患儿痫样放电无明显改善。术后4例患儿经至少2年缓解期后再次出现癫痫发作,其中3例长期随访结果为稀少的发作。

3 讨论

皮质发育障碍是由于神经细胞在增殖、迁移和分化过程中发育异常所导致的一类疾病。其临床主要表现为药物难治性癫痫和精神运动发育迟滞[1,3]。流行病学调查显示,MCD在儿童药物难治性癫痫的病因分

析中占据首位,尤其是在3岁以下的婴幼儿癫痫,其发生率可以达到80%[3-4]。因此,MCD成为儿童药物难治性癫痫最重要的病因。此前,我们曾报道了2006年以前的1组儿童病例,MCD发生率为18.4%[2],而本组中MCD的发生率得到显著提高,达到34.2%,这可能和近年来高清晰MRI的应用和临床医生对MCD的认识提高有关。外科手术是治疗MCD所致儿童难治性癫痫的主要手段,多个研究显示,外科切除性手术后癫痫发作的完全控制率在43%~77%,这显示MCD所致癫痫具有良好的外科预后[3-4]。本组对176例儿童期MCD的外科手术结果也支持这一观点,60.2%的患儿术后癫痫完全控制,77.8%患儿达到优良结果,同时部分患儿的智力较术前获得明显改善,这显示对MCD所致的儿童难治性癫痫患儿,外科手术是控制癫痫发作,并获得智力改善的重要手段。

根据目前的分类,临床上与癫痫发作联系紧密的MCD类型主要包括FCD、TS、半巨脑、多小脑回、灰质异位和无/巨脑回畸形等类型[5-6]。FCD是最常见的MCD类型,手术疗效也最为肯定,Rowland等[7]分析了之前发表的关于FCD的37篇外科手术报道,共2 014例患儿,完全控制的比例为(55.8±16.2)%,部分性癫痫发作、颞叶定位、Ⅱ型FCD、MRI阳性病灶为影响手术效果的预后因素。FCD根据病理学特点分为Ⅰ和Ⅱ型FCD,2种亚型的FCD具有明显区别的生物学特征和临床学特征,如Ⅱ型FCD在起源上表现为发生时期更早,病理上Ⅱ型FCD有特异的异形神经元和气球样细胞等。本组结果显示,Ⅱ型FCD较Ⅰ型FCD不仅具有更高的MRI阳性率,且病灶位置更多位于非颞叶位置,电生理上表现为局灶性放电,从预后来看,Ⅱ型FCD的手术后癫痫控制结果和智力的改善也较Ⅰ型FCD更佳,这提示不同类型的FCD可能具有不同的致痫特点。

结节性硬化是MCD中的特殊类型,其与FCD,尤其是ⅡB型FCD具有相类似的病理学特点[8]。TS突出的特点是基因的突变(TSC1和TSC2)和神经皮肤综合征,颅内皮层结节是其致痫的主要病灶[8-9]。与MCD中其他类型相区别的是,TS颅内皮层结节众多,可达数十个结节到数百个结节,这些分布于不同位置的结节在病程发展的不同时期都有可能成为致痫灶,并可能导致多灶性或弥漫性致痫灶的形成,这是目前外科干预TS所致难治性癫痫的主要障碍[8-9]。此前,我们及国内外多个中心的结果表明,切除单一皮层致痫结节或单一优势皮层致痫结节具有良好的疗效[9-10]。在本组44例患儿中,有47.7%的患儿在临床和电生理及影像学资料上表现为多致痫灶,54.5%的患儿表现为难治性癫痫综合征—婴儿痉挛症和Lennox-Gastaut综合征,而本组对这些既往认为难以处理或需要分期处理的多灶性TS进行一期手术处理,癫痫控制结果优良,部分患儿智力也得到改善,这提示结节性硬化是MCD外科处理的特殊亚型,即其尽管多表现为颅内多致痫灶,仍具有良好的外科预后。

MCD中还包括一些少见的类型,如半巨脑、多小脑回、灰质异位和无/巨脑回畸形等[3-4]。这些类型由于较为少见,目前尚无较大宗手术病例的报道。本组对10例半巨脑患儿的手术结果表明,半巨脑病因所致的儿童癫痫在所有MCD中类型中手术效果最佳,优于FCD和TS,这可能和其采用的手术方式——大脑半球切除术有关,即彻底的切除性手术能较好地控制患儿的癫痫发作,这也和其他中心的临床研究相吻合。但本组智力随访结果显示,尽管几乎所有患儿的癫痫发作都得到完全控制,但智力的改善却不明显,尤其是在年龄稍大的儿童,这一现象在Pulsifer[11]的结果中也得到反映,这提示半巨脑患儿的智力预后并不理想,可能需要更加早期的外科处理,以利对侧大脑半球的早期代偿功能恢复。

在本组中,多小脑回、无/巨小脑回和灰质异位的总体手术效果较其他MCD类型更差,不仅体现在癫痫控制结果,而且表现在智力改善方面,即使是在术前评估显示为局灶性致痫灶的情况下,手术后癫痫控制效果仍不能令人满意。多小脑回的致痫灶位置较为深在,且大部分病人的病灶累及语言和运动的功能区,所以难以进行较大范围的切除[3-4]。有研究显示,多小脑回病灶区域的功能仍然得到保存,本组结果也支持这一观点,5例行功能性核磁共振或术中电刺激,其中4例患儿的多小脑回区域仍然存在功能,手术只能采用部分切除或多软膜下横纤维切断术,这也是导致本组中多小脑回病例疗效较差的重要原因[4]。在其他类型的MCD,如FCD和结节性硬化,我们及其他学者的研究结果显示致痫病灶的功能已经弱化,因此针对不同类型的MCD可能需要差异化的外科处理方式,如在FCD和结节性硬化可采用更加积极的切除性手术方式,而在多小脑回则需要尽可能保护其功能[10]。精确的致痫灶定位是决定灰质异位手术效果的关键因素,多数灰质异位定位较为困难,如室周灰质异位、带状灰质异位,本组尽管采用了皮层和深部电极的颅内脑电图记录进行定位,但由于灰质异位涉及的病变范

围广,且正常皮层和海马也可能参与灰质异位致痫灶的形成,因此可能需要更多皮层和深部电极的覆盖,如立体脑电图就适合应用于此类MCD的致痫灶定位[3]。

本研究结果表明,不同类型的MCD具有不同的临床特点、影像学特点和电生理特点,在外科手术方面表现为相差异的致痫灶定位特征、功能学特征、癫痫控制效果和智力改善结果,因此需要重视针对不同类型MCD,进行差异化、个体化的外科评估程序和手术处理,提高MCD外科治疗效果。

参考文献:

[1] 肖惠生, 姚一, 谭启富. 局灶性皮质发育不良与难治性癫痫[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(2): 178-181.

[2] 刘仕勇, 安宁, 杨辉, 等. 儿童难治性癫痫的外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(5): 399-402.

[3] Mathern G W. Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia[J]. Epilepsia, 2009, 50(Suppl 9): 45-50.

[4] Lerner J T, Salamon N, Hauptman J S, *et al*. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience[J]. Epilepsia, 2009, 50(6): 1310-1335.

[5] Guerrini R, Barba C. Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization[J]. J Clin Neurophysiol, 2010, 27(6): 372-379.

[6] Luders H, Schuele S U. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(2): 169-174.

[7] Rowland N C, Englot D J, Cage T A, *et al*. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia[J]. J Neurosurg, 2012, 116(5): 1035-1041.

[8] Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex[J]. Brain Dev, 2009, 31(2): 104-113.

[9] Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, *et al*. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey[J]. Epilepsia, 2007, 48(8): 1625-1628.

[10] 刘仕勇, 安宁, 杨辉, 等. 结节性硬化病人功能区致痫皮质结节的手术处理: 附9例临床分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2009, 22(4): 206-209.

[11] Pulsifer M B, Brandt J, Salorio C F, *et al*. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children[J]. Epilepsia, 2004, 45(3): 243-254.

(**收稿**:2012-06-27;**修回**:2012-07-25)

(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)22-2248-01

循环肿瘤细胞检测指导老年非小细胞肺癌个体化治疗1例

张瑞萍[1],吴继华[2],黄英武[2],但汉雷[3],王社论[1] (100101 北京,解放军306医院:肿瘤科[1],病理实验科[2];621000 四川 绵阳,解放军520医院外一科[3])

[**关键词**] 循环肿瘤细胞;非小细胞肺癌;个体化治疗

[**中图法分类号**] R730.43 [**文献标志码**] B

目前,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是导致癌症死亡的首要原因[1]。老年肺癌患者并发症多,常常掩盖肺癌症状,就诊时多为晚期。同时老年患者各系统生理功能减退,无法耐受纤维支气管镜、胸膜和肺组织穿刺活检以及其他有创检查,诊断相对较困难。我们通过检测循环肿瘤细胞(circulation tumor cell, CTC)来指导老年NSCLC患者个体化治疗1例,报告如下。

1 临床资料

患者,女性,89岁,2012年2月19日因"咳嗽、咳痰伴胸闷、气短2个月"就诊于解放军306医院。2个月前,患者无明显诱因出现咳嗽、咳痰,伴胸闷、气短,无发热、胸痛等,在家自服止咳、化痰药物治疗无效,症状逐渐加重后入院。患者有脑梗死后遗症,长期卧床;有原发性高血压病史30年,口服硝苯地平缓释片10 mg,2次/d,血压维持正常;无心脏病病史、烟酒等不良嗜好。入院检查肿瘤标记物癌胚抗原15.3 ng/ml(正常<5 ng/ml),其余肿瘤标记物正常。血常规示轻度贫血,血生化结果基本正常,上腹部及盆腔CT无异常发现,头颅核磁示陈旧性脑梗死。胸部CT扫描双肺可见大小不等的结节,结合病史及检查结果考虑患者为肺癌肺内转移可能性大。由于患者年龄较大,家属拒绝做进一步检查。

采用免疫磁珠检测外周血循环肿瘤细胞。从患者肘正中静脉用ACD采血器采集空腹外周血20 ml,用缓冲液定容至45 ml,离心后去上清,加红细胞裂解液,孵育后去上清,重复裂解1次,所得细胞按每10^7个细胞加20 μl抗CD45免疫磁株抗体混合,过分离柱,收集未吸附的$CD45^-$的细胞(含CTC),离心后与抗EpCAM免疫磁株抗体混合,过分离柱,将柱子脱离磁场后用缓冲液洗脱收集$EpCAM^+$的细胞,离心后滴加于包被多聚赖氨酸的载玻片上,干燥后于95%乙醇中固定,HE染色观察。CTC鉴定:细胞直径>10 μm或裸核直径>8 μm;细胞核形状不规则,染色深,染色不均一,呈颗粒或点状染色,核仁大或多个核仁改变。如图1所示,细胞黏附成团,大小不一,患者诊断为肺癌,倾向于腺癌。同样方法,再次采血提取同样形态的

[**通信作者**] 张瑞萍,电话:(010)66356729

(下转2253页)