论著

文章编号:1000-5404(2013)01-0054-03

# 幕上胶质瘤继发癫痫患者皮层脑电异常放电脑组织的病理学研究

方 升[1,2],熊伟茗[1],但 炜[1],王 超[1],詹 彦[1],谢延风[1],石全红[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科[1]; 610031 成都,成都市第三人民医院神经外科[2])

[摘要] **目的** 探讨幕上胶质瘤继发癫痫患者皮层脑电异常放电脑组织的病理学改变。**方法** 选择28例首次以癫痫发作入院的非功能区胶质瘤患者,在术中皮层脑电(electrocorticography,ECoG)监护下行肿瘤切除+痫样放电切除术。将切除有癫痫样放电的脑皮质作为试验组,无痫样放电的显微镜下显示肿瘤周边正常的哑区组织(胶质瘤切除附带)或内减压脑组织作为对照组。分析比较试验组与对照组术后病理检查的结果及试验组ECoG波型特点。**结果** ①病理特点:28例试验组中15例(53.57%)发现胶质瘤细胞,7例(25.00%)单纯胶质细胞增生,6例(21.43%)患者示脑组织充血水肿。13例对照组中3例(23.08%)出现胶质细胞增生,6例(46.15%)单纯充血水肿,4例(30.77%)为正常脑组织。术后病理检查结果显示,试验组胶质瘤或胶质增生明显高于对照组($P<0.05$)。②ECoG波型特点:试验组28例中22例术后病检显示胶质瘤或胶质增生者,ECoG显示17例(77.27%)为反复出现的单个极高幅棘波、多棘慢波,5例(22.72%)为高幅尖波节律;6例脑组织充血水肿者ECoG显示1例(16.67%)为高幅尖波节律,4例(66.67%)呈多灶性间隙性成簇出现的中高幅多棘波/多棘尖波,1例(16.67%)为散在于背景中单个棘尖波/棘尖慢波。**结论** 幕上胶质瘤继发癫痫患者ECoG异常放电脑组织的病理学改变多表现为胶质瘤细胞和胶质细胞增生;胶质瘤周围ECoG反复出现极高幅棘波、棘尖波和尖波节律放电的脑皮质区应积极处理。

[关键词] 皮层脑电图;幕上胶质瘤;继发性癫痫;病理学

[中图法分类号] R446.8; R739.41; R742.1 [文献标志码] A

# Pathological features of brain tissues with electrocorticographic abnormalities on secondary epilepsy in patients with supratentorial glioma

Fang Sheng[1,2], Xiong Weiming[1], Dan Wei[1], Wang Chao[1], Zhan Yan[1], Xie Yanfeng[1], Shi Quanhong[1] ([1]Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Neurosurgery, Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan Province, 610031, China)

[**Abstract**] Objective To explore the pathological features of brain tissues with electrocorticography (ECoG) abnormalities on the secondary epilepsy in patients with supratentorial glioma. Methods Twenty-eight patients with nonfunctional areas glioma who were admitted by seizures for the first time were enrolled. By the ECoG monitoring, the patients underwent the resection of tumor and epileptic discharge tissues. The resected brain cortices with epileptic discharges were collected as an experimental group ($n=28$), and normal dumb tissues (parenthesis of glioma resection) or decompression brain tissues in tumor surrounding area observed by microscopy without epileptic discharges were collected as a control group ($n=13$). The postoperative pathologic results were analyzed and compared between the experimental group and control group, and the characteristics of specific ECoG wave were analyzed in the experimental group. Results ①Pathological features: In the experimental group, glioma cells were found in 15 cases (53.57%), simple glial cell proliferation was found in 7 cases (25.00%), and brain congestion and edema was found in 6 cases (21.43%). In the control group, focal gliosis was found in 3 cases (23.08%), simple congestion and edema was found in 6 cases (46.15%), and normal brain tissue was found in 4 cases (30.77%). The postoperative pathological examination found that the incidence of glioma or gliosis in the experimental group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). ②Characteristics of ECoG wave in the experimental group: In the 22 cases that were confirmed as glioma or gliosis by postoperative pathological examination, 17 cases (77.27%) had recurring single high

[基金项目] 重庆市卫生局重点课题(2012-1-008)

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

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121207.1022.005.html(2012-12-07)

amplitude spikes and multispike-slow wave in ECoG, and 5 cases (22.72%) had high amplitude sharp wave rhythm. In the other 6 cases that were confirmed as congestion and edema by postoperative pathological examination, 1 case (16.67%) had high amplitude sharp wave rhythm, 4 cases (66.67%) had clustered medium-high amplitude spikes/multispike-sharp wave, and 1 case (16.67%) had single spike sharp wave/spike-and-sharp slow wave scattered in the background. **Conclusion** The pathological features of brain tissues with ECoG abnormalities on the secondary epilepsy in patients with supratentorial glioma are mainly glioma cells and glial cell proliferation. Cerebral cortex around glioma with recurring high amplitude spikes, spike sharp waves and sharp wave rhythm of discharge in ECoG should be actively treated.

[**Key words**] electrocorticography; supratentorial glioma; secondary epilepsy; pathology

Supported by the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008). Corresponding author: Dan Wei, Tel: 86-23-89012796, E-mail: Dan_Wei@sina.com.cn

幕上肿瘤常继发癫痫的发生率 Shamji 等[1]报道在30%左右。其中幕上胶质瘤,特别是低级别的星型细胞瘤和少突胶质细胞瘤其继发癫痫的发生率可达60% ~85%[2]。目前越来越多报道支持手术切除肿瘤组织同时并在皮层脑电监测下对痫样放电区脑组织进行处理,可减少术后癫痫发作。但也有学者认为单纯切除病变即能控制癫痫发作[3],特别是对于首次以癫痫发作为主要表现的患者,他们认为这类患者皮层脑电(electrocorticography,ECoG)监测到的痫样放电区可能仅仅是肿瘤组织压迫、刺激导致,肿瘤切除后癫痫也会不治而愈。本研究拟在 ECoG 的监护下,对肿瘤周围痫样放电的皮层脑组织进行病理学的研究,以揭示哪种处理方式更为恰当、合理,为伴癫痫的胶质瘤患者手术术式的选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2009 年 10 月至 2011 年 12 月首次以癫痫发作入院的非功能区颅内占位,术后病理证实为胶质瘤的患者 28 例,其中男性 15 例,女性 13 例;年龄 19 ~57 岁,平均 36.9 岁。

### 1.2 临床表现

28 例患者均以癫痫为主要临床症状。癫痫发作类型:复杂性部分发作 19 例,全身强直阵挛发作 9 例。

### 1.3 术前脑电图、影像学检查及术后病理检查结果

术前均行 24 h 动态脑电图检查,发作间期痫性放电部位均与病灶同侧。头颅 MRI 检查提示颅内幕上占位病变,病变部位:额叶 17 例,颞叶 6 例,顶叶 5 例。术后病理检查提示:星形细胞瘤 4 例(Ⅰ级),星形细胞瘤 15 例(Ⅱ级),少突胶质细胞瘤 9 例(Ⅱ级)。

### 1.4 手术及 ECoG 监测方式

28 例患者均选用静吸复合麻醉,皮层脑电监测前均停用丙泊酚麻醉药物用量 10 ~15 min,均行肿瘤切除 + 痫样放电切除术;其中对于肿瘤靠近额极及颞极处的患者,在 ECoG 监测下同时行额极、颞极内减压切除。

### 1.5 分组

在 ECoG 监测下,肿瘤切除后仍有癫痫样放电的非功能区皮层切除组织作为试验组,而未见明显异常放电显微镜下观察到的肿瘤周边正常的哑区组织(胶质瘤切除附带)或内减压脑组织作对照组,分别送病检。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件,对各组计数资料采用 $\chi^2$ 检验,关联性分析采用 Pearson 列联系数,检验水准 $\alpha$ 取 0.05。

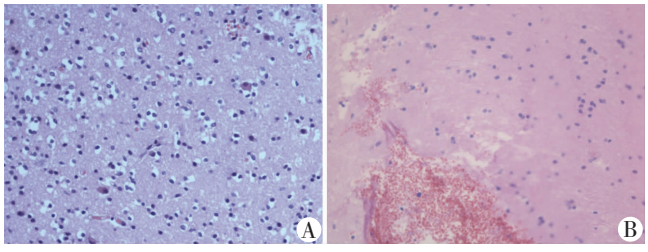
## 2 结果

### 2.1 ECoG 监测结果

28 例患者肿瘤切除后,肿瘤残腔周围呈类同心圆似的不同部位均不同程度残留有痫性放电,其距离肿瘤残腔边缘 1.5 ~6 cm,平均 2.5 cm,将痫样放电皮层组织切除送病理(试验组)。同时其中有 10 例切除了离肿瘤中心约 2.5 cm 的额极无痫样放电的脑皮质组织及 3 例切除了离肿瘤中心约 2.5 cm 的无痫样放电的颞极的脑皮质组织作为对照组送病理检查。

### 2.2 病理检查结果

28 例患者痫样放电区脑组织(试验组)病理检查结果显示:15 例(53.57%)发现胶质瘤细胞,主要在血管、神经元周围及软脑膜下呈浸润性生长,不形成局部瘤团,未破坏脑组织本身的解剖结构,瘤细胞浸润部位正常神经组织轻度受损;7 例(25.00%)单纯胶质细胞增生;6 例(21.43%)患者仅有脑组织充血、水肿。对照组 13 例病理检查结果显示:3 例(23.08%)出现胶质细胞增生,6 例(46.15%)单纯充血水肿,4 例(30.77%)为正常脑组织。见图 1。




A:单纯胶质细胞增生;B:充血水肿

**图 1 痫样放电组织病理学变化** (HE ×400)

将胶质瘤细胞与胶质细胞增生的病理改变视为不可逆性改变组,其中试验组 22 例,对照组 3 例;而单纯充血水肿及正常组织视为可逆性改变组,其中试验组 6 例,对照组 10 例。在试验组中,有 22 例(78.57%)术后病理检查显示为不可逆性改变,明显高于对照组 3 例(23.07%,$\chi^2 = 9.28$,$P < 0.05$)。采用 Pearson 分析其列联系数 $r = 0.43$,可看出,关联程度不密切。

### 2.3 痫样放电脑皮质细胞的形态学变化与ECoG波型比较

在试验组术后病理检查显示为不可逆性改变22例中，ECoG显示17例(77.27%)为反复出现的单个极高幅棘波、多棘慢波，5例(22.72%)为高幅尖波节律；6例可逆性改变中ECoG显示1例(16.67%)为高幅尖波节律，4例(66.67%)呈多灶性间隙性成簇出现的中高幅多棘波/多棘尖波，1例(16.67%)为散在于背景中单个棘尖波/棘尖慢波。

## 3 讨论

手术切除颅内病变组织是胶质瘤综合治疗中不可或缺的手段。而对于胶质瘤继发性癫痫是否对致痫灶进行外科处理目前仍无统一认识。部分神经外科医生注重病灶的切除，而对病灶周围有棘波的脑皮质不予处理[4]。但也有学者提出病变加致痫灶切除能更好地控制癫痫发作[5]。近年来随着肿瘤致痫机制的研究，越来越多的文献支持肿瘤切除+应用ECoG监测指导癫痫灶的处理。其方法多采用非功能区直接切除，功能区行多处软膜下横切术(multiple subpial transection，MST)[6]或皮层热灼[7]。但对于这类癫痫患者，特别是首次以癫痫发作来就诊患者，其瘤周癫痫放电区是否与海马硬化、皮质发育不良等难治性癫痫患者致痫区皮层一样存在细胞形态学上不可逆的改变[8]，目前少有报道。因此本研究拟对伴癫痫胶质瘤患者瘤周痫样放电区脑组织进行病理学探讨，为指导其术式的选择提供病理学和神经电生理学依据。

从结果2.1可知，28例患者肿瘤切除后，肿瘤残腔周围，呈类同心圆似的不同部位，均不同程度残留有痫性放电，其距离肿瘤残腔边缘1.5～6.0 cm，平均2.5 cm。由此可见，瘤周皮层的癫痫放电不会因肿瘤的切除而消失。症状性癫痫病灶与致痫灶常不一致已达成共识。有学者对肿瘤与致痫灶的关系进行研究后报道致痫灶大多在其边缘甚至远离肿瘤2～8 cm[9]。本结果与文献报道相似。

有报道认为胶质瘤继发癫痫，其致痫灶多以胶质细胞瘤为主要病理改变，可表现为：乳头状胶质神经元细胞瘤、血管中心性胶质瘤及神经节细胞胶质瘤等病理类型，也可表现为胚胎发育不良性神经上皮瘤[10]。基于“星形胶质细胞长时间反复的异常高功能状态与癫痫的发展密切相关，其对细胞外离子变化的缓冲缺陷可促成癫痫的发生[11]”的理论，本研究将病理证实为胶质瘤、胶质增生等不可逆改变者归为一类，将病理学证实为局部脑皮质充血水肿的可逆性改变或正常脑皮质组织者归为另一类，从结果2.2可知，28例伴癫痫发作的胶质瘤患者瘤周痫样放电区(试验组)有78.57%存在胶质细胞瘤及胶质细胞增生，与对照组比较，差异有统计学意义。但从其关联度上分析，关联程度并不密切($r=0.43$)；有21.43%的病例病理结果为单纯充血水肿，其痫样放电也可能只是单纯的刺激性改变，这与Siegai[4]报道的结果一致。因此对于已存在细胞形态学不可逆改变的痫样放电脑皮质组织，建议积极进行处理。

本研究进一步将痫样放电区脑组织病检结果与ECoG波型特点进行分析，发现试验组术后病检为胶质瘤或胶质增生者有77.27%的患者ECoG记录到反复出现的高幅棘波、棘尖波和尖波节律，而试验组术后病检提示脑组织单纯充血水肿者有66.67%的患者ECoG表现为成簇出现的中高幅多棘波/多棘尖波。因此对于ECoG反复出现高幅棘波、多棘尖波和尖波节律者，我们建议在切除肿瘤组织同时，位于非功能区该部位皮层脑组织予以切除；位于功能区时，应在保护神经功能的同时最大程度的行MST或皮层热灼术以中断癫痫暴发活动的传播环路/投射束[12]。而ECoG提示有成簇出现的中高幅多棘波/多棘尖波者，若波幅不高，量不多时可不予处理，尤其是位于功能区者，但建议术后予以抗癫痫药物，以减少术后癫痫发生。

## 参考文献：


[1] Shamji M F, Fric-Shamji E C, Benoit B G. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes[J]. Neurosurg Rev, 2009, 32(3): 275-284.

[2] Avila K E, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010, 10(1): 60-67.

[3] Giulioni M, Galassi E, Zucchelli M, *et al*. Seizure outcome of lesionectomy in glioneuronal tumors associated with epilepsy in children[J]. J Neurosurg, 2005, 102 (3 Suppl): 288-293.

[4] Siegel A M. Presurgical evaluation and surgical treatment of medically refractory epilepsy[J]. Neurosurg Rev, 2004, 27(1): 1-18.

[5] Sandberg D I, Ragheb J, Dunoyer C, *et al*. Surgical outcomes and seizure control rates after resection of dysembryoplastic neuroepithelial tumors[J]. Neurosurg Focus, 2005, 18(6A): E5.

[6] Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol[J]. Brain, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.

[7] 崔志强，栾国明. 单纯脑皮层电凝热灼术治疗功能区癫痫[J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26(6): 483-485.

[8] Cruz V B, Prayson R A, Neuropathology in patients with multiple surgeries for medically intractable epilepsy[J]. Ann Diagn Pathol, 2012, 16(6): 447-453.

[9] 梁建广，刘建民. 颅内肿瘤伴发癫痫的手术治疗[J]. 江苏大学学报：医学版, 2004, 14(2): 166-167.

[10] 王玮，朴月善，陈莉，等. 难治性癫痫的神经病理学进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(12): 751-753.

[11] Hinterkeuser S, Schroder W, Hager G, *et al*. Astrocytes in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy display changes in potassium conductances[J]. Eur J Neurosci, 2000, 12(6): 2087-2096.

[12] 张朝凤，谢竹青. 皮质电图监测下手术治疗颅内结构性损害[J]. 现代电生理学杂志, 2006, 13(1): 20-22.


(**收稿**:2012-08-01；**修回**:2012-10-22)

(编辑　王小寒)