DOI:10.16016/j.2097-0927.202107129

动态脑电图评估在胶质瘤相关癫痫患者术后减停抗癫痫药物中的价值

梁新宜,但 炜,姜代分,练 欢,李 欣,谢延风,石全红,詹 彦 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科

[**摘要**] **目的** 探讨术前有胶质瘤相关癫痫(glioma related epilepsy,GRE)病史的患者术后停药前动态脑电图(ambulatory electroencephalogram,AEEG)异常是否与癫痫复发相关。**方法** 回顾性分析本院2014年1月至2020年6月68例行手术治疗且长期随访的GRE患者AEEG及临床资料,根据停用抗癫痫药后是否出现癫痫复发,将病例分为发作组(停药后癫痫复发)和对照组(停药后无癫痫发作),分析两组棘尖波及阵发性慢波事件(paroxysmal slow wave events,PSWEs)出现率、数量差异。通过回顾性分析停药前AEEG显示有痫性放电的47例患者临床资料,探讨影响其癫痫预后的因素。**结果** ①发作组31例患者停药前AEEG中有痫性放电者29例(93.5%),有PSWEs者11例(35.5%),对照组37例患者停药前AEEG中有痫性放电者18例(48.6%),有PSWEs者5例(13.5%)。发作组与对照组之间棘尖波及PSWEs出现率差异具有统计学意义($P<0.05$)。②发作组棘尖波及慢波数量明显高于对照组,发作组主要以中大量棘尖波(25/29,86.2%)及大量阵发性慢波(8/11,72.7%)为主,对照组主要以少量棘尖波(14/18,77.8%)及少中量阵发性慢波(4/5,80.0%)为主。③伴有AEEG痫性放电时,肿瘤切除程度及肿瘤累及皮层与癫痫预后有关($P<0.05$)。**结论** 当肿瘤为次全切除或肿瘤累及皮质,同时停药前AEEG显示中量、大量棘尖波及PSWEs时,需考虑减缓停药,延长患者无发作间隔时间以降低癫痫复发风险。

[**关键词**] 胶质瘤;癫痫;动态脑电图;抗癫痫药物;减停
[**中图法分类号**] R730.264; R741.044; R742.1 [**文献标志码**] A

Value of ambulatory electroencephalogram in evaluation of postoperative withdrawal of antiepileptic drugs in patients with glioma-related epilepsy

LIANG Xinyi, DAN Wei, JIANG Daifen, LIAN Huan, LI Xin, XIE Yanfeng, SHI Quanhong, ZHAN Yan
Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To explore whether the abnormality of ambulatory electroencephalogram (AEEG) prior to postoperative drug withdrawal is related to the recurrence of epilepsy after drug discontinuation in patients with glioma related epilepsy (GRE). **Methods** The clinical data and AEEG of 68 GRE patients who underwent surgical treatment in our hospital with long-term follow-up from January 2014 to June 2020 were collected and retrospectively analyzed. The patients were subsequently divided into seizure group (seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs, $n=31$) and control group (no seizure after withdrawal, $n=37$). The differences in the occurrence rate and number of spike waves and paroxysmal slow wave events (PSWEs) were analyzed and compared between the 2 groups. The factors affecting the prognosis of epilepsy were discussed through analyzing the data of 47 patients who presented epileptic discharge on

[**基金项目**] 国家临床重点专科建设项目[(2011)170号];重庆市卫生局重点课题(2012-1-008)
[**通信作者**] 但 炜,E-mail:2843161092@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

AEEG before drug discontinuation. **Results** ① In the seizure group, 29 patients (93.5%) had epileptic discharges on AEEG before drug withdrawal and 11 (35.5%) showed PSWEs, while there were only 18 (48.6%) and 5 (13.5%) patients correspondingly in the control group, indicating a significant difference in the occurrence rate between the 2 groups ($P<0.05$). ② The number of spike and slow waves was significantly larger in the seizure group than the control group. In the seizure group, medium to large number of spike waves (25/29, 86.2%) as well as large number of paroxysmal slow waves (8/11, 72.7%) were predominant, whereas the control group mainly had small amount of spike waves (14/18, 77.8%) and small to medium amount of paroxysmal slow waves (4/5, 80.0%). ③ With epileptic discharge of AEEG, the extent of tumor removal and involvement of cortex were related to the epilepsy prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** When the tumor is sub-radical resected or the tumor involves the cortex, and the pre-discontinuation AEEG shows moderate to large number of epileptic discharge and PSWEs, it is necessary to consider suspending drug withdrawal and extending the interval between seizures to reduce the risk of seizure recurrence.

[**Key words**] glioma; epilepsy; ambulatory electroencephalogram; antiepileptic drugs; drug withdrawal

Supported by the National Clinical Key-Discipline Construction Program of China (2011-170) and the Key Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-1-008). Corresponding author: DAN Wei, E-mail: 2843161092@qq.com

胶质瘤相关癫痫(glioma related epilepsy,GRE)即继发于胶质瘤的症状性癫痫,其发生率可达 50%~90%[1-2]。研究表明手术切除病灶和辅助抗肿瘤治疗后约 80%的患者可能实现长期无癫痫发作[3]。而对于长期无癫痫发作尤其是生存期较长的低级别胶质瘤(low-gradeglioma,LGG)及部分间变性胶质瘤患者,是否应停用抗癫痫药物(antiepleptic drugs,AEDs)成为患者及临床医师需要考虑的问题。尽管已有许多关于胶质瘤术后癫痫控制及发作的预测因素研究,但 GRE 机制尚未完全明确,停药需充分权衡患者获益及癫痫复发风险,是一个复杂且具有争议的问题[4-6]。脑电图作为癫痫诊疗中重要的检查方法,在非肿瘤性癫痫患者中停药前脑电图异常是公认的可能导致癫痫复发的危险因素[7]。目前关于 GRE 患者术后脑电图的研究较少。本研究拟回顾 GRE 患者停药前脑电图及临床资料,探讨动态脑电图(ambulatory electroencephalogram,AEEG)对术后长期无癫痫发作的 GRE 患者减停 AEDs 的指导价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 1 月至 2020 年 6 月于本院神经外科经手术治疗且长期随访的 GRE 患者 AEEG 及临床资料。纳入标准:①术前影像学资料确认为幕上病变,术后病理学诊断为 WHOⅡ及 WHOⅢ级的胶质瘤;②术前临床症状学、AEEG 检查诊断为 GRE;③术后随访时间为停用抗癫痫药后 1 年及以上。排除标准:①缺乏术前或术后 AEEG 及临床资料;②随访过程中出现肿瘤明显进展或复发;③不规律服用 AEDs 患者;④AEEG 质量较差,影响分析。共筛选出 68 例患者纳入研究。其中男性 40 例,女性 28 例;年龄 12~60(37.3±10.5)岁;术前癫痫发作≥3 次 37 例,术前癫痫发作<3 次 31 例;额叶 38 例,颞叶 12 例,顶叶 5 例,其他(累及多叶)13 例;WHOⅡ级 47 例,WHOⅢ级 21 例;肿瘤全切除 41 例,次全切除 27 例,异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)1 突变 44 例,Ki67≤10% 56 例;停药后癫痫复发者 31 例,无癫痫复发 37 例。本研究已获得本院伦理委员会批准[2021 年科研伦理(2021-525)]。

1.2 手术方法、术后随访及 ADEs 减停

68 例 GRE 患者入院后开始服用抗癫痫药,术中均采用皮层脑电监护,对致痫灶行手术切除或皮层热灼。术后规律服用左乙拉西坦或丙戊酸钠,至少持续 2 年无发作。由神经外科临床医师根据患者围术期情况、随访磁共振综合评估后,与患者商讨决定是否减停药物。停药前患者均行 AEEG 监测,停药后至少随访 1 年。

1.3 方法

1.3.1 脑电图监测 AEEG 监测采用深圳博英公司 16 导动态脑电图记录仪,电极放置使用估计国际

10-20 系统,参考电极为乳突参考。脑电图分析参数设置:0.5~30 Hz,走纸速度 30 mm/s,灵敏度 7.5 μV/mm(可根据波幅适当调整)。脑电图结果分析由 2 名长期从事神经电生理的专业人员分别完成,若存在争议,则共同讨论决定。

1.3.2 AEEG 结果判读 主要分析 AEEG 中有无痫性放电及 PSWEs,并计算其数量。痫性放电包括棘波、尖波、多棘波及棘尖慢复合波,PSWEs 定义为同时出现在各导联或双侧大脑前区的正弦型慢波,频率多为 4~7 Hz 的 θ 活动,也可为 2~3 Hz 的 δ 活动,波幅高于背景 1 倍及以上,通常成节律间歇性出现。选取患者睡眠状态 NREM Ⅰ~Ⅱ期棘尖波数量较集中处进行分析,依据其数量差异分为:少量棘尖波,20 min 内棘尖波<4 个;中量棘尖波,20 min 棘尖波≥4 个,而 10 s 内<1 个;大量棘尖波,10 s 内棘尖波≥1 个。选取患者清醒安静闭目状态下标记 PSWEs,在其数量最集中处选取 5 min 进行分析。根据慢波数量差异分为:少量,慢波数量≤10%;中量,10%<慢波数量≤20%;大量,慢波数量>20%。

1.3.3 分组 根据患者停药后有无癫痫复发分为癫痫发作组(31 例)及对照组(37 例)(Engle Ⅰ级定义为术后癫痫控制,将 Engle Ⅱ~Ⅳ级定义为术后癫痫发作),比较 2 组患者停药前 AEEG 痫性放电及 PSWEs 之间的差异;对停药前 AEEG 显示痫性放电的 47 例患者临床资料进一步分析,探讨影响其癫痫预后的相关因素。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行两独立样本 t 检验,计数资料行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 停药前 AEEG 差异与停药后癫痫复发关系

2.1.1 停药前 AEEG 有无痫性放电及 PSWEs 与癫痫的关系 发作组与对照组患者在性别、年龄、肿瘤级别及位置差异无统计学意义。发作组 31 例患者停药前 AEEG 中有痫性放电者 29 例(93.5%),有 PSWEs 者 11 例(35.5%),对照组 37 例患者停药前 AEEG 中有痫性放电者 18 例(48.6%),有 PSWEs 者 5 例(13.5%)。发作组与对照组之间棘尖波及 PSWEs 出现率差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.1.2 棘尖波及 PSWEs 数量在发作组与对照组之间的差异 痫性放电与慢波数量在 2 组之间的差异行 χ^2 或 Fisher 精确检验,结果显示:2 组患者棘尖波及 PSWEs 数量差异有统计学意义($P<0.05$,表 1),发作组以中、大量棘尖波及 PSWEs 为主,对照组则主要为少量棘尖波及 PSWEs。

2.2 影响停药前 AEEG 显示痫性放电患者癫痫预后的因素分析

进一步对停药前 AEEG 显示痫性放电患者的临床资料行 χ^2 检验或 Fisher 精确检验显示,肿瘤切除程度及肿瘤累及皮层与癫痫预后有关($P<0.05$),其他因素如年龄、性别、术前癫痫发作次数、术前 AEEG 显示痫性放电、肿瘤位置及级别、肿瘤大小、IDH1 突变、Ki67 表达水平对癫痫预后无明显影响(表 2)。

表 1 痫性放电及慢波数量在发作组和对照组之间的差异 [$n=68$,例(%)]

组别	棘尖波数量			PSWEs 数量		
	少量	中量	大量	少量	中量	大量
发作组	4(13.8)	12(41.4)	13(44.8)	1(9.1)	2(18.2)	8(72.7)
对照组	14(77.8)	2(11.1)	2(11.1)	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)
P 值		<0.001			0.048	

表 2 影响停药前 AEEG 显示有痫性放电患者癫痫预后的因素 ($n=47$)

影响因素	停药后癫痫复发	停药后无癫痫复发	P 值
年龄/岁($\bar{x}\pm s$)	37.45±10.29	40.50±11.77	0.355
性别(男/女,例)	18/11	10/8	0.685
术前癫痫发作频率(例)			
癫痫发作≥3 次	20	10	0.533
癫痫发作<3 次	9	8	
术前 AEEG 痫性放电(例)	25	14	0.692
肿瘤部位(例)			
额叶	17	10	0.800
颞叶	5	2	
顶叶	1	2	
其他	6	4	
肿瘤累及皮质(例)	21	7	0.023
肿瘤大小(例)			
直径<3 cm	5	6	0.291
直径≥3 cm	24	12	
肿瘤切除范围(例)			
全切除	10	13	0.017
次全切除	19	5	
肿瘤级别(例)			
WHO Ⅱ级	21	12	0.749
WHO Ⅲ级	8	6	
IDH1 突变(例)	21	10	0.236
Ki67≤10%(例)	24	13	0.473

3 讨论

由于胶质瘤的弥漫性浸润生长特性,肿瘤并无完全明确界限,无法做到真正意义上的全切,因而术前有GRE病史的患者术后仍需常规使用抗癫痫药物。研究表明:20%~40%的GRE患者在术后长期抗癫痫治疗中出现AEDs副作用,如嗜睡、头晕、疲劳、认知障碍以及情绪或行为改变等,严重影响患者生活质量[8-9]。但停用AEDs可能出现癫痫发作复发,部分患者还会产生耐药性[10]。KERKHOF等[9]在关于胶质瘤患者停用AEDs后癫痫复发的前瞻性研究中发现,停药组出现癫痫复发风险高于继续治疗组。并且在癫痫复发的情况下,LGG患者的肿瘤进展风险要比继续治疗组高出4倍,认为可能是由于丙戊酸也具有一定抗肿瘤作用[11]。因此,即使GRE患者术后长期无癫痫发作,停用AEDs仍需谨慎。王磊等[2]在GRE临床诊疗指南中建议,术前有GRE患者,病程<6个月且手术全切除肿瘤,≥12个月连续无发作可考虑停药。FRENCH[10]则认为AEDs的停用需对每位患者进行个体化的风险收益评估。我们的前期研究发现[12-13]:AEEG异常不仅与幕上肿瘤术前癫痫易感性相关,而且对开颅术后癫痫发作有一定预测价值。因此,本研究进一步探讨了术后长期无癫痫发作的GRE患者停药前AEEG异常是否与停药后癫痫发作相关以及伴有AEEG痫性放电时,影响患者癫痫复发的因素,以期为临床提供参考。

本研究发现发作组停药前AEEG中棘尖波出现率(29/31,93.5%)明显高于对照组(18/37,48.6%),同时棘尖波数量在2组中也存在差异。发作组以中量及大量棘尖波为主(25/29,86.2%),未发作组中主要是少量棘尖波(14/18,77.8%)。LUNDSTROM等[14]在对不同癫痫发作可能性及无癫痫病史患者的颅内脑电图数据的回顾性研究中发现:棘尖波的频率和波幅与患者癫痫发作的可能性以及局灶性癫痫患者癫痫发作区的接近程度相关。YAO等[15]报道停药前脑电图异常的癫痫患者,停药后复发率高达73.2%。也有研究者认为停用AEDs前脑电图异常与停药后癫痫复发没有相关性[16]。因此,发作间期的脑电图是否可用于预测癫痫发作仍存在争议。我们进一步对停药前AEEG中棘尖波出现率与癫痫复发率行Kappa一致性分析发现$\kappa=0.431$,可见虽然发作组棘尖波出现率及数量显著高于未发作组,但棘尖波出现率与癫痫复发并非高度一致。KAROLY等[17]发现尽管癫痫发作前棘尖波出现率可能升高、不变甚至下降,但棘尖波与癫痫发作表现出相似的概率分布及周期性变化,认为它们并不是完全独立的过程,并且可能存在共同调控机制。因此,GRE患者停药前仍建议行脑电图检查,若存在中量或大量棘尖波则可考虑减缓停药并加强脑电图动态随访。

FRAUSCHER等[18]在对8例癫痫患者头皮-颅内联合脑电图的分析中发现:频繁但不连续的广泛高幅慢波(即本研究定义的PSWEs)介导了癫痫活动的激活。同时我们的前期研究发现:PSWEs不仅与幕上肿瘤术前以及术后早期癫痫发作有关,并且是开颅术后癫痫发作的高危波形[12-13]。在本研究中,发作组停药前AEEG中出现PSWEs者11例(35.5%),中量PSWEs者2例,大量PSWEs者8例;未发作组停药前AEEG中出现PSWEs者5例(13.5%),其中少量PSWEs者3例,中量及大量PSWEs者共2例。可见发作组PSWEs出现率及其数量明显高于未发作组,停药前AEEG中PSWEs可能与GRE患者停药后癫痫复发相关。MOXON等[19]将癫痫的振荡状态描述为在高同步性和低同步性之间的交替变化,认为向癫痫发作过渡的关键因素是超同步性,而PSWEs是一个高度同步化的时期,通过影响中间神经元的功能,调节了它们控制癫痫发作的能力。MILIKOVSKY等[20]发现PSWEs是帕金森患者非惊厥性癫痫发作的脑电图表现,并且在癫痫患者及动物模型中也显著增加,认为这些缓慢、短暂的事件代表了癫痫发生区内(或附近)的发作间期病理。故与GRE术后AEEG常出现的局灶性慢活动不同,停药前较多PSWEs可能与癫痫复发相关。

尽管GRE患者停药前AEEG棘尖波出现率及数量显著高于未发作组,但棘尖波出现率与癫痫复发并非高度一致。因此,本研究进一步分析了伴有AEEG痫性放电时,影响患者癫痫复发的因素。结果显示:肿瘤次全切及肿瘤累及皮层与GRE患者停药后癫痫复发相关;其他因素如年龄、性别、术前癫痫发作次数、术前AEEG显示痫性放电、肿瘤位置及级别、肿瘤大小、IDH1突变、Ki67表达水平对癫痫预后无明显影响。研究表明:神经胶质瘤细胞与神经元之间存在相互作用[21-22],使得神经元过度兴奋、癫痫发作与肿瘤生长联系起来;同时GILL等[23]使用微电极阵列在离体胶质瘤模型中发现携带肿瘤的切片具有更大的癫痫发作倾向,并且包含多个不连续的癫痫病灶及源自肿瘤浸润边缘的痫性放电。可见,肿瘤次全切除和肿瘤累及皮层是影响GRE患者出现痫性放电和术后癫痫发作的重要因素[21,24],与本研究结果相符合。同时,本研

究发现肿瘤级别、IDH1 突变及 Ki67 水平等是影响术前癫痫发作的因素[25],对术后癫痫复发无明显影响,表明 GRE 患者癫痫发作可能存在多种机制,并且术前癫痫发作的致痫过程可能与术后癫痫发作不同[26]。

本研究为回顾性研究,且样本量较少,临床资料有限,未对患者 AEDs 使用情况、术前癫痫病程及减停药物后脑电图变化等因素进行研究,存在一定局限性。而停药后 AEEG 动态变化是否与 GRE 患者癫痫复发相关,我们将进一步随访及探讨。

综上所述,术后长期无癫痫发作的 GRE 患者停药需进行个体化的风险收益评估,而停药前 AEEG 异常可能与癫痫发作复发相关,能够为减停 AEDs 决策提供参考。当肿瘤为次全切除或肿瘤累及皮质,同时停药前 AEEG 显示中量、大量棘尖波及 PSWEs 时,需考虑减缓停药,延长患者无发作间隔时间以降低癫痫复发风险。

参考文献:

[1] YOU G, SHA Z Y, JIANG T. Clinical diagnosis and perioperative management of glioma-related epilepsy[J]. Front Oncol, 2020, 10: 550353. DOI: 10.3389/fonc.2020.550353.

[2] 王磊, 樊星, 梁树立.《成人弥漫性胶质瘤相关癫痫临床诊疗指南》解读[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(10): 976-980. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.10.002.
WANG L, FAN X, LIANG S L. Interpretation of "Guidelines for Clinical Diagnosis and Treatment of Adult Diffuse Glioma-related Epilepsy"[J]. Chin J Neurosurg, 2019, 35(10): 976-980. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.10.002.

[3] SHAN X, FAN X, LIU X, *et al*. Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(3): 324-331. DOI: 10.1093/neuonc/nox130.

[4] NEAL A, MOROKOFF A, O'BRIEN T J, *et al*. Postoperative seizure control in patients with tumor-associated epilepsy[J]. Epilepsia, 2016, 57(11): 1779-1788. DOI: 10.1111/epi.13562.

[5] POLITSKY J M. Brain tumor-related epilepsy: a current review of the etiologic basis and diagnostic and treatment approaches[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(9): 70. DOI: 10.1007/s11910-017-0777-3.

[6] LIANG S L, FAN X, ZHAO M, *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4527-4535. DOI: 10.1002/cam4.2362.

[7] LAMBERINK H J, OTTE W M, GEERTS A T, *et al*. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(7): 523-531. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30114-x.

[8] KOEKKOEK J A, DIRVEN L, TAPHOORN M J. The withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low-grade and anaplastic glioma[J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(2): 193-202. DOI: 10.1080/14737175.2016.1219250.

[9] KERKHOF M, KOEKKOEK J A F, VOS M J, *et al*. Withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low grade and anaplastic glioma after long-term seizure freedom: a prospective observational study[J]. J Neurooncol, 2019, 142(3): 463-470. DOI: 10.1007/s11060-019-03117-y.

[10] FRENCH J A. Withdrawal of antiepileptic drugs: an individualised approach[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(7): 493-494. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30136-9.

[11] VALIYAVEETTIL D, MALIK M, JOSEPH D M, *et al*. Effect of valproic acid on survival in glioblastoma: a prospective single-arm study[J]. South Asian J Cancer, 2018, 7(3): 159-162. DOI: 10.4103/sajc.sajc_188_17.

[12] 方升, 但炜, 谢延风, 等. 双侧同步节律性慢波在幕上肿瘤患者继发癫痫中的易感性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(20): 2191-2194. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2011.20.022.
FANG S, DAN W, XIE Y F, *et al*. Susceptibility of bilateral synchronous rhythmic slow wave in secondary epilepsy in patients with intracranial tumor[J]. J Third Mil Med Univ, 2011, 33(20): 2191-2194. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2011.20.022.

[13] 魏钰, 但炜, 陶园, 等. 动态脑电图对开颅术后预防性抗癫痫药物减停的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(5): 461-466. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201810089.
WEI Y, DAN W, TAO Y, *et al*. Clinical study of ambulatory electroencephalography in reduction of prophylactic antiepileptic drugs after craniotomy[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(5): 461-466. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201810089.

[14] LUNDSTROM B N, MEISEL C, VAN GOMPEL J, *et al*. Comparing spiking and slow wave activity from invasive electroencephalography in patients with and without seizures[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129(5): 909-919. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.02.006.

[15] YAO J, WANG H, XIAO Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis [J]. Neurol Sci, 2019, 40(8): 1637-1644. DOI: 10.1007/s10072-019-03855-x.

[16] LI Y, CHEN S, QIN J, *et al*. Risk of seizure recurrence from antiepileptic drug withdrawal among seizure-free patients for more than two years[J]. Epilepsy Behav, 2020, 113: 107485. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107485.

[17] KAROLY P J, FREESTONE D R, BOSTON R, *et al*. Interictal spikes and epileptic seizures: their relationship and underlying rhythmicity[J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1066-1078. DOI: 10.1093/brain/aww019.

[18] FRAUSCHER B, VON ELLENRIEDER N, FERRARI-MARINHO T, *et al*. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves[J]. Brain, 2015, 138(Pt 6): 1629-1641. DOI: 10.1093/brain/awv073.

[19] MOXON K A, SHAHLAIE K, GIRGIS F, *et al*. From adagio to allegretto: The changing tempo of Theta frequencies in epilepsy and its relation to interneuron function[J]. Neurobiol Dis, 2019, 129: 169-181. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.02.009.

[20] MILIKOVSKY D Z, OFER J, SENATOROV V V, *et al*. Paroxysmal slow cortical activity in Alzheimer's disease and epilepsy is associated with blood-brain barrier dysfunction [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(521): eaaw8954. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw8954.

[21] WIRSCHING H G, WELLER M. Does neuronal activity promoteglioma progression? [J]. Trends Cancer, 2020, 6(1): 1-3. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.11.002.

[22] VENKATESH H S, MORISHITA W, GERAGHTY A C, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits[J]. Nature, 2019, 573(7775): 539-545. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y.

[23] GILL B J A, WU X P, KHAN F A, *et al*. *Ex vivo* multielectrode analysis reveals spatiotemporal dynamics of ictal behavior at the infiltrated margin of glioma[J]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104676. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104676.

[24] STILL M E H, ROUX A, HUBERFELD G, *et al*. Extent of resection and residual tumor thresholds for postoperative total seizure freedom in epileptic adult patients harboring a supratentorial diffuse low-grade glioma [J]. Neurosurgery, 2019, 85(2): E332-E340. DOI: 10.1093/neuros/nyy481.

[25] SHEN S, BAI Y, ZHANG B, *et al*. Correlation of preoperative seizures with a wide range of tumor molecular markers in gliomas: an analysis of 442 glioma patients from China[J]. Epilepsy Res, 2020, 166: 106430. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106430.

[26] ARMSTRONG T S, GRANT R, GILBERT M R, *et al*. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(6): 779-789. DOI: 10.1093/neuonc/nov269.

(**收稿**:2021-07-19;**修回**:2021-10-10)

(编辑 吴培红)