doi:10.11659/jjssx.08E022157

·临床研究·

荧光素钠神经显微手术在脑胶质瘤切除中的应用

张 川,谈晚生,王 杰 (黄石市第二医院神经外科,湖北 黄石 435002)

[摘 要] **目的** 探讨荧光素钠神经显微手术在脑胶质瘤患者中的应用效果及其对血清S100B、神经元特异性烯醇化酶(NsE)及髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的影响。**方法** 选取我院收治的脑胶质瘤患者76例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组38例。对照组患者行常规胶质瘤切除术,观察组患者行荧光素钠神经显微手术。比较2组患者胶质瘤切除情况、手术相关指标、手术前后脑损伤相关指标(血清S100B、NsE、MBP)、血清miRNA水平、神经功能恢复情况[长谷川智能量表(HDS)、简易精神状态量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)]。随访12个月,观察2组患者生存情况。**结果** 观察组全切率高于对照组(P<0.05),次全切率低于对照组(P<0.05)。观察组手术时间、术后下床时间、术后住院时间均短于对照组(P<0.05),术中出血量少于对照组(P<0.05)。术后6个月、12个月,观察组miR-29c水平高于对照组(P<0.05),miR-720水平低于对照组(P<0.05)。观察组术后3 d、7 d血清S100B、NsE、MBP水平低于对照组(P<0.05)。观察组术后6个月、12个月HDS、MMSE、ADL评分高于对照组(P<0.05)。随访12个月,观察组中位无进展生存期为7个月,中位生存期为11个月,对照组中位无进展生存期为6个月,中位生存期为9个月。**结论** 荧光素钠神经显微手术能顺利切除脑胶质瘤,肿瘤全切率高,同时能减轻脑组织损伤,促进术后早期康复和神经功能的改善,且其肿瘤切除范围大,可延缓肿瘤进展,有助于延长患者无进展生存期。

[关键词] 脑胶质瘤;病情转归;神经显微手术;荧光素钠

[中图分类号] R739.41 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-08-29

Application of fluorescein sodium neuromicrosurgery in glioma resection

ZHANG Chuan, TAN Wan-sheng, WANG Jie (Department of Neurosurgery, Huangshi Second Hospital, Huangshi Hubei 435002, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of fluorescein sodium neuromicrosurgery in patients with glioma and its effects on serum S100B, neuron-specific enolase (NsE) and myelin basic protein (MBP) levels. **Methods** A total of 76 patients with glioma in our hospital were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 38 cases in each group. Patients in the control group underwent conventional glioma resection, while patients in the observation group underwent fluorescein sodium neuromicrosurgery. The resection of glioma, surgery-related indicators and cerebral injury related indicators (serum S100B, NsE, MBP), serum miRNA levels and neurological functional recovery [hasegawa dementia scale (HDS), mini-mental state examination (MMSE), activity of daily living scale (ADL) before and after surgery of the two groups were compared. Follow up for 12 months, the survival of patients in both groups were observed. **Results** The total resection rate in the observation group was higher than that in the control group (P<0.05), and the subtotal resection rate was lower than that in the control group (P<0.05). The operation time, bed-leaving time and hospital stay after operation in the observation group were shorter than those in the control group (P<0.05), and the intraoperative blood loss was less than that in the control group (P<0.05). The level of miR-29c 6 and 12 months after surgery in the observation group was higher than that in the control group (P<0.05), and the level of miR-720 was lower than that in the control group (P<0.05). The levels of serum S100B, NsE and MBP 3 and 7 days after surgery in the observation group were lower than those in the control group (P<0.05). The scores of HDS, MMSE and ADL 6 and 12 months after surgery in the observation group were higher than those in the control group (P<0.05). The patients were followed up for 12 months, the median progression-free survival period of patients in the observation group was 7 months,and the median survival period was 11 months;while the median progression-free survival period of patients in the control group was 6 months, and the median survival period was 9 months. **Conclusion** Fluorescein sodium neuromicrosurgery can successfully remove glioma with a higher total tumor resection rate. It can also reduce brain tissue damage, promote early postoperative rehabilitation, and improve neurological function. And the large tumor resection range can delay tumor progression and help to prolong the progression-free survival period of patients.

Keywords: glioma; disease outcome; neuromicrosurgery; fluorescein sodium

胶质瘤是颅内常见恶性肿瘤,病灶组织呈浸润性生长,且边界不清,手术切除难度大[1]。目前,显微手术为胶质瘤治疗的主流术式,在新技术辅助下其优势更加明显[2]。近年来,多种新技术广泛应用于胶质瘤切除术中,如MRI成像技术、立体定向技术、荧光引导技术等[3]。目前,关于荧光素钠引导技术临床多有报

[基金项目] 湖北省卫生计生西医类一般项目(WJ2015MB275)

[通信作者] 王 杰,E-mail:18676756@qq.com

道,借助荧光剂使病灶及周围组织呈不同层次的染色,便于术者快速、精准地确定安全切缘,以实现完全切除操作[4]。以往对胶质瘤的研究多集中于病灶切除范围、切除安全性等方面,较少涉及血清miRNA表达、脑组织损伤等。因此,本研究深入分析荧光素钠神经显微手术在脑胶质瘤中的应用效果及其对血清S100B、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NsE)及髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein,MBP)水平的影响,旨在探索一种能在最大程度切除肿瘤病灶的同时减少脑组织损伤的手术方式,进一步为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

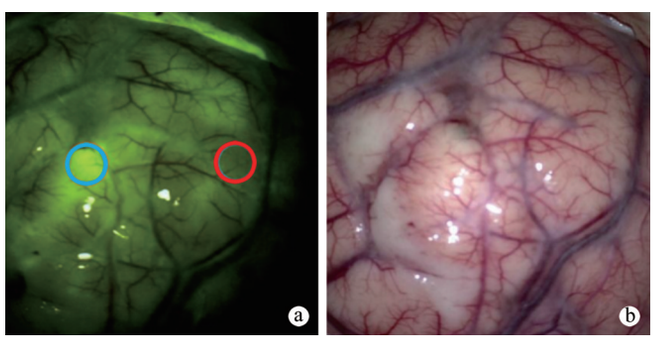
选取2019年1月至2021年1月我院收治的脑胶质瘤患者76例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组38例。纳入标准:①影像学检查为单一颅内占位病变,病理结果证实为胶质瘤;②首次采取外科手术治疗;③术前未行放、化疗等。排除标准:①合并其他急慢性严重疾病;②合并其他脑部疾病;③对荧光素钠过敏;④KPS评分≤60分;⑤颅内多发肿瘤。观察组中男20例,女18例;年龄53~85岁,平均(62.47±6.47)岁;临床分期Ⅰ期22例,Ⅱ期16例;肿瘤直径≤6 cm 21例,>6 cm 17例。对照组中男23例,女15例;年龄50~87岁,平均(60.34±5.32)岁;临床分期Ⅰ期27例,Ⅱ期11例;肿瘤直径≤6 cm 25例,>6 cm 13例。2组患者性别、年龄、临床分期、肿瘤直径等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究经我院医学伦理委员会审批[(2018)伦审第(1833)号]。

1.2 手术方法

对照组行常规胶质瘤切除术,患者取仰卧位,全身麻醉,颅脑开窗,暴露胶质瘤中心及浸润部分,切除肿瘤组织,对于边界不清、体积较大的肿瘤,先行瘤内切除,减压后再对周边增生及病变组织进行分块切除,关颅缝皮。

观察组行荧光素钠神经显微手术,患者于术前30 min行荧光素钠(美国AMRESCO公司,批号H20090507,规格:5 mL∶500 mg,10%)过敏试验,若15 min内无异常变化,提示过敏试验阴性。全身麻醉后常规开颅,去除骨瓣,剪开硬脑膜,充分显露肿瘤表面,以5 mg/kg静脉滴注10%荧光素钠,手术显微镜仔细观察瘤体,在560 nm荧光状态下,瘤体组织呈淡黄色并逐渐加深。10~15 min后荧光强度达到高峰并维持,瘤体呈醒目黄绿色荧光,周围组织呈浅黄色荧光,正常组织无荧光(图1a),若转换模式至普通白光,则不显现显著荧光(图1b),术中可根据操作需求自由切换两种模式。术中可根据荧光强度对肿瘤边界进行准确判断,沿边缘完全切除病灶。显微镜下小心切除浅黄色及黄绿色区域组织,直至无黄色荧光区,同时注意保护周围神经、血管及重要结构。荧光黄染脑组织送冰冻病理,以验证胶质瘤诊断,确认荧光染色组织切除完毕后,关颅缝皮,送麻醉复苏室。

术后监测并控制血压及其他生命体征指标,行抗癫痫、吸氧、脱水降颅压、补液、预防感染及其他对症支持治疗。术后1 d复查头颅CT,如无异常情况,则继续上述治疗,术后7 d内再次行CT检查,评估肿瘤切除情况。



a:术中560 nm荧光模式下胶质瘤荧光素钠显影表现(蓝色圆圈为荧光阳性部位,红色圆圈为阴性部位);b:白光下胶质瘤及周围脑组织表现

图1 观察组术中所见

1.3 观察指标

比较2组患者胶质瘤切除情况,于术后3 d行头颅CT检查,观察患者胶质瘤全切除和次全切除情况。记录并比较2组患者术中出血量、手术时间、术后下床时间、术后住院时间等手术相关指标。比较2组患者术前及术后3 d、7 d的S100B、NsE及MBP等脑损伤相关指标。比较2组患者术前及术后6个月、12个月血清miR-29c、miR-720等miRNA水平。比较2组患者神经功能恢复情况,于术前及术后6个月、12个月分别采用长谷川智能量表(hasegawa dementia scale,HDS)、简易精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)、日常生活能力量表(activity of daily living scale,ADL)评估患者认知功能、智力状态、生活能力,其中HDS包含计算(1个)、常识(2个)、记忆力(4个)、物体铭记(2个)及定向力问题(2个),总分0~32.5分,评分越高,则认知功能恢复越好;MMSE共30个题目,总分0~30分,分值越高则智力状态越好;ADL总分100分,评分越高则生活能力越强。术后随访12个月,记录2组患者中位无进展生存期、中位生存期等生存情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表

示,采用t检验,检验标准α=0.05。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤切除情况

观察组的全切率高于对照组,次全切率低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 胶质瘤切除情况[n=38,例(%)]

组别	全切	次全切
观察组	37(97.37)	1(2.63)
对照组	23(60.53)	15(39.47)
χ^2	15.517	15.517
P	<0.001	<0.001

2.2 手术相关指标

观察组手术时间、术后下床时间、术后住院时间均短于对照组,术中出血量少于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

2.3 血清miRNA水平

2组患者术前血清miRNA水平比较差异无统计学意义(P>0.05);术后6个月、12个月,2组患者miR-29c水平均高于术前,miR-720水平均低于术前;观察组术后6个月、12个月miR-29c水平高于对照组,miR-720水平低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

表2 手术相关指标($\bar{x}\pm s$,n=38)

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术后下床时间(d)	术后住院时间(d)
观察组	263.25±72.36	178.69±16.10	6.12±2.11	14.12±2.89
对照组	295.78±68.54	286.57±22.36	10.67±3.48	21.36±5.10
t	2.050	24.136	6.892	7.614
P	0.044	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 脑损伤相关指标

2组患者术前脑损伤相关指标比较差异无统计学意义(P>0.05);2组患者术后3 d、7 d血清S100B、NsE、MBP水平均较术前升高,而术后7 d较术后3 d出现回落,且观察组术后3 d、7 d的血清S100B、NsE、MBP水平低于对照组(P<0.05),见表4。

2.5 神经功能恢复情况

2组患者术前神经功能相关指标比较差异无统计学意义(P>0.05);2组患者术后6个月、12个月HDS、MMSE、ADL评分均较术前升高,且观察组术后6个月、12个月的HDS、MMSE、ADL评分高于对照组(P<0.05),见表5。

2.6 生存情况

随访12个月,观察组失访1例,死亡3例,中位无进展生存期为7个月,中位生存期为11个月;对照组失访2例,死亡5例,中位无进展生存期为6个月,中位生存期为9个月,观察组中位无进展生存期、中位生存期均长于对照组。

表3 血清miRNA水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-29c			miR-720		
		术前	术后6个月	术后12个月	术前	术后6个月	术后12个月
观察组	34	2.43±0.75	3.56±0.38*	3.80±0.51*	3.85±1.10	2.32±0.75*	1.96±0.36*
对照组	31	2.38±0.86	2.95±0.52*	3.24±0.40*	3.71±1.32	2.85±0.63*	2.40±0.48*
t		0.250	5.433	4.893	0.496	0.309	4.204
P		0.803	<0.001	<0.001	0.612	0.003	<0.001

注:排除失访及死亡病例,*表示与术前比较,P<0.05

表4 脑损伤相关指标($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	S100B			NsE			MBP		
		术前	术后3 d	术后7 d	术前	术后3 d	术后7 d	术前	术后3 d	术后7 d
观察组	34	1.45±0.36	2.14±0.42*	1.78±0.50*#	17.85±3.24	30.48±6.58*	18.62±2.89*#	10.58±2.11	19.10±3.87*	13.44±2.69*#
对照组	31	1.38±0.48	2.98±0.56*	2.12±0.32*#	18.32±4.10	36.79±5.12*	21.33±4.78*#	9.77±2.96	24.77±4.75*	18.77±3.00*#
t		0.669	6.880	3.230	0.515	4.285	2.794	1.279	5.296	7.553
P		0.506	<0.001	0.002	0.608	<0.001	0.007	0.206	<0.001	<0.001

注:排除失访及死亡病例,*表示与术前比较,P<0.05,#表示与术后3 d比较,P<0.05

表5 神经功能恢复情况($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	HDS评分			MMSE评分			ADL评分		
		术前	术后6个月	术后12个月	术前	术后6个月	术后12个月	术前	术后6个月	术后12个月
观察组	34	10.65±2.96	20.55±3.69*	24.52±2.89*	11.01±3.54	19.77±2.75*	23.11±3.18*	45.69±5.11	63.22±4.10*	76.58±6.11*
对照组	31	9.98±3.12	13.22±2.65*	16.10±1.75*	10.00±2.32	12.11±1.96*	15.69±2.69*	43.99±6.30	52.25±3.85*	65.75±4.36*
t		0.888	9.119	14.039	0.697	12.818	10.105	11.199	11.091	8.154
P		0.378	<0.001	<0.001	0.415	<0.001	<0.001	0.235	<0.001	<0.001

注:排除失访及死亡病例,*表示与术前比较,P<0.05

3 讨论

目前,手术在脑胶质瘤的治疗中发挥着主导作用,完全切除不仅能为后续治疗提供有利条件,还可显著提升预后效果[5-6]。近年来,术中明确瘤体安全切缘一直是胶质瘤外科手术的首要挑战,为解决这一难题,术中辅助技术应运而生。其中荧光引导技术在众多辅助技术中脱颖而出,通过静脉注射人工合成的荧光剂,使其进入肿瘤组织并蓄积,光源照射下能显现特殊染色,为界定瘤体安全切缘提供帮助[7-8]。荧光素钠是一种合成药物,当肿瘤因生长侵袭对血脑屏障微结构产生破坏时,血液内的荧光素钠可经受损血脑屏障在病灶组织中大量蓄积,且其无法与肿瘤细胞结合,在560 nm激发光源照射下,蓄积了大量荧光素钠的病灶会呈现较为醒目的黄绿色荧光,而病灶周围组织则呈浅黄绿色荧光,正常组织不显示荧光,术中可根据荧光显色情况快速、准确地判断安全切缘,精准且最大程度地切除病灶[9-11]。近年来,随着医疗技术的进步及神经外科显微镜的广泛应用,荧光素钠逐渐被临床所重视。研究显示,在荧光素钠引导技术辅助下切除脑胶质瘤,效果显著,且无严重不良反应,全切率高达80%[12-13]。本研究结果显示,相比常规胶质瘤切除术,荧光素钠神经显微手术全切率高达97.37%,且手术时间明显缩短,术中出血量减少,术后康复更快。证实荧光素钠神经显微手术切除胶质瘤,肿瘤实体显色明显,层次清晰,不仅能提高瘤体整体切除率,还可加快手术进程,减少脑组织损伤,促进患者术后早期康复[14-15]。

颅脑损伤是术后不良事件发生的重要诱因,严重影响患者术后康复及预后。目前,脑损伤标志物作为影像学、神经电生理的补充,已用于脑损伤的诊疗和评估[16-18]。S100B、NsE及MBP是来源于神经细胞的蛋白分子,在颅脑损伤、手术或创伤时其表达水平显著升高,监测其变化对于评估脑组织损伤具有重要的参考价值[19]。本研究结果显示,2组患者术后3 d的血清S100B、NsE、MBP水平均较术前升高,提示手术可引起颅脑损伤,造成上述标志物激增,而术后7 d出现回落,随着创伤愈合逐渐降低,且术后观察组血清S100B、NsE、MBP水平明显低于对照组,分析原因在于,基于荧光素钠技术定位进行病灶切除,病变辨识度高,实现了瘤体组织精准切除,在保证神经系统完整及功能正常的同时整体切除病灶,可最大程度地减少组织损伤,保留重要血管[20]。此外,减少正常组织损伤对胶质瘤患者神经功能和预后的改善意义重大。本研究中,术后6个月、12个月观察组HDS、MMSE、ADL评分高于对照组,提示荧光素钠神经显微手术对患者正常脑组织及脑功能区具有保护作用,可促进神经功能恢复和改善。

本研究术后随访12个月,观察组中位无进展生存期及中位生存期均长于对照组,究其原因为观察组采用精准的术中侵袭性切除策略,可减少胶质瘤复发和进展,延长生存时间。miRNAs是一种小的、类似于siRNA的分子,可调节转录后的基因表达,参与肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡,对肿瘤诊断具有较高的灵敏性。miR-29c、miR-720是miRNAs家族中的典型成员,miR-29c表达升高时,胶质瘤细胞转移和增殖受到明显抑制,且胶质瘤患者miR-29c表达明显低于健康人群[21]。miR-720在多种类型肿瘤中呈异常表达,其参与了脑胶质瘤的发生与进展[22]。本研究中,观察组术后miR-29c、miR-720水平均优于对照组,表明荧光素钠神经显微手术可有效控制疾病进展。

综上,荧光素钠神经显微手术能顺利切除脑胶质瘤,肿瘤全切率高,同时能减轻脑组织损伤,促进术后早期康复和神经功能的恢复,且其肿瘤切除范围大,可延缓肿瘤进展,有助于延长患者无进展生存期,值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] Duffau H. Brain connectomics applied to oncological neuroscience: from a traditional surgical strategy focusing on glioma topography to a meta-network approach[J]. Acta Neurochir (Wien), 2021, 163(4): 905-917. doi:10.1007/s00701-021-04752-z.

[2] Tom MC, Cahill DP, Buckner JC, et al. Management for different glioma subtypes: are all low-grade gliomas created equal?[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 9(39): 133-145. doi:10.1200/EDBK_238353.

[3] Azad TD, Duffau H. Limitations of functional neuroimaging for patient selection and surgical planning in glioma surgery[J]. Neurosurg Focus, 2020, 48(2): 12-16. doi:10.3171/2019.11.FOCUS19769.

[4] 凌国源. 荧光素钠术中荧光辅助显微手术切除脑胶质瘤的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(1): 56-58. doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.01.021.

[5] Faulkner H, Arnaout O, Hoshide R, et al. The surgical resection of brainstem glioma: outcomes and prognostic factors[J]. World Neurosurg, 2021, 8(14): 639-650. doi:10.1016/j.wneu.2020.10.147.

[6] 刘宏志. 立体定向微创手术治疗脑胶质瘤患者的临床效果及对患者Th1/Th2细胞因子的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11): 1905-1908. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.11.043.

[7] Saito K. Glioma surgery and surgical supporting technology[J]. Neurol Surg, 2021, 49(3): 536-548. doi:10.11477/mf.1436204427.

[8] Waqas M, Shamim MS. Sodium fluorescein guided resection of malignant glioma[J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(6): 968-970. doi:10.1093/ons/opaa357.

[9] Markosian C, Mazzola CA, Tomycz LD. Sodium fluorescein-guided gross total resection of pediatric exophytic brainstem glioma: 2-dimensional operative video[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2021, 20(2): 146-147. doi:10.1093/ons/opaa357.