神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001015

功能磁共振联合荧光素钠引导运动区胶质瘤切除的应用

郑皓文[1],张　苓[1],都荣霞[3],张海旺[1],彭里磊[1],陆笑非[2],刘洛同[1],明　扬[1],陈礼刚[1]
（西南医科大学附属医院 1. 神经外科;2. 影像科;3. 泸州市人民医院输血科,泸州　646000）

【摘　要】目的:探讨功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)联合荧光素钠(fluorescein sodium,FLS)引导运动区胶质瘤手术治疗的临床应用价值。**方法**:将我院收治的 45 例运动区胶质瘤患者随机分组手术治疗。试验组(联合手术组,23 例)术前行头颅 fMRI 检查,术中联合使用 FLS 治疗;对照组(传统手术组:22 例)术前行头颅 MRI 辅查。术后 3 d 所有患者行 MRI 评估肿瘤全切率,术后 2 周使用 Karnofsky 评分评价患者术后生存质量。治疗结束后随访 2 年。观察两组患者在肿瘤切除程度、生存质量及术后 2 年生存率是否有统计学差别。**结果**:术后试验组患者中,肿瘤全切除比例为 87%,而对照组仅为 59.1%。试验组术后 2 周生存质量分级比例分别为非依赖级为 91.3%、半依赖级为 8.7%,无依赖级患者;对照组中非依赖级患者比例为 45.5%、半依赖级为 45.5%和依赖级为 9%。实验组术后 2 年生存率为 78.3%,对照组生存率为 50%。试验组在肿瘤的全切率(P=0.037)、患者术后 2 周生存质量(P=0.001)和术后 2 年生存率(P=0.042)均高于传统手术组。**结论**:在运动区胶质瘤的手术治疗中,fMRI 联合 FLS 能指导尽可能全切肿瘤组织,保护功能敏感区,显著提高患者生存质量,延长患者术后生存时间。

【关键词】运动区;胶质瘤;荧光素钠;功能磁共振;传统手术
【中图法分类号】R730.264;R730.56;R814　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-02-20

Application of fMRI combined with fluorescein sodium in the excision of glioma in motor function area

Zheng Haowen[1], Zhang Ling[1], Du Rongxia[3], Zhang Haiwang[1], Peng Lilei[1], Lu Xiaofei[2], Liu Luotong[1], Ming Yang[1], Chen Ligang[1]
(1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Radiology, the Affiliated Hospital, Southwest Medical University; 3. Department of Blood Transfusion, Luzhou People Hospital)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical application of functional magnetic resonance imaging(fMRI) combined with fluorescein sodium(FLS) in the excision of gliomas located in motor function area. ***Methods***: Forty-five patients diagnosed as gliomas in or near the motor function area were admitted in our hospital for surgery, and were randomly divided into experimental group(combined surgery group, 23 cases) and control group(traditional surgery group, 22 cases). The patients in experimental group received fMRI before surgery, and FLS was used during the operation. The patients in control group received MRI before operation. After the operation, MRI were performed on 3rd day to evaluate the total resection rate of tumor, and Karnofsky score was used to evaluate the patients' quality of life . All patients were followed up for two years after surgery, and two-year survival rate was counted. ***Results***: After the operation, the total tumor resection rate was 87% in experimental group and 59.1% in control group. At postoperative 2 weeks, in experimental group, proportion of independent patients, semi-dependent patients and dependent patient was 91.3%, 8.7%, 0.0% respectively, as compared with 45.5%, 45.5%, 9% in control group. The 2-year survival was 78.3% in experimental group and 50% in control group. The total resection rate of gliomas(P=0.037), the quality of life at 2 weeks after surgery(P=0.001) and 2-year survival rate(P=0.042) were significantly higher in experimental group than in control group. ***Conclusion***: In the resection of gliomas in or near the motor function area, fMRI combined with FLS can improve the degree of tumor resection, protect the motor function area, and significantly improve the quality of life and prolong the survival of patients.

【Key words】motor function area; glioma; fluorescein sodium; functional magnetic resonance imaging; traditional operation

作者介绍:郑皓文,Email:470124021@qq.com,
研究方向:功能神经外科与立体定向。
通信作者:明　扬,Email:zhh-302102@163.com。
基金项目:四川省科技厅资助项目(编号:2013SZZ002、LZ-LY-9);泸州市科技局重点资助项目(编号:12029)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20160706.1633.014.html (2016-07-06)

运动区胶质瘤是临床上较为常见的神经恶性肿瘤。目前首选治疗方案仍以手术为主，其目的是在保留正常神经功能前提下，最大范围切除肿瘤病灶[1-2]。由于运动区胶质瘤生长部位结构复杂，手术难度大，术中极易损伤临近重要神经功能区。如何精确判定运动区胶质瘤与临近神经功能区的位置关系以及肿瘤组织边界，是外科治疗的棘手难题。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging，fMRI)是一种无创磁共振成像技术，可显示神经功能区的位置关系[3]。荧光素钠(fluorescein sodium，FLS)在可使肿瘤产生荧光效应，从而使肿瘤组织区分于正常大脑[4]。运动区胶质瘤手术中，术前行 fMRI 能明确功能区敏感区与肿瘤空间关系，指导术中尽量保护临近神经功能敏感区；术中使用 FLS，可使术者明辨肿瘤边界，对全切肿瘤具有重要意义。二者联合运用于运动区胶质瘤，可综合权衡肿瘤切除与神经功能保护，从而使患者获取最大手术效益。本研究拟探讨术前应用头颅 fMRI 联合术中应用荧光素钠显像技术指导运动区胶质瘤手术治疗的临床应用价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

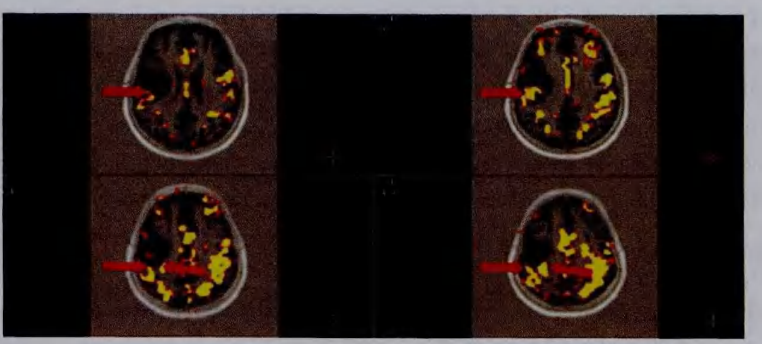
1.1.1 患者纳入及排除标准 所有患者经头颅 CT 或 MRI 诊断为运动区胶质瘤。患者纳入标准：①临床诊断为运动区胶质瘤，采取手术治疗；②首次行颅内肿瘤切除术；③术前未经放化疗等治疗，术后同意规范放化疗者；④术后定期随访；⑤患者为右利手；⑥同一手术小组完成手术治疗。排除标准：①肿瘤为非运动区胶质瘤；②胶质瘤复发，再次手术者；③不同意手术者，或首选其他治疗方案；④患者有明显神经功能障碍，既往患有特殊的脑部及精神疾病病史；⑤对荧光素钠过敏者。

1.1.2 患者一般资料 本研究纳入于 2011 年 2 月至 2013 年 9 月在西南医科大学附属医院收治的头颅 CT 或 MRI 诊断为运动区胶质瘤患者。本研究方案报我院伦理委员会批准，所有患者或家属签署相关知情同意书，共有 45 例患者纳入本研究。按入院的先后顺序采用随机数字表将其随机分为传统手术组（以常规 MRI 影像学检查为依据制定手术入路，对照组，22 例）和 fMRI 联合 FLS 手术组（试验组，23 例）。所有患者年龄在 21~65 岁，平均年龄为(45.84 ± 10.83)岁，男女性别分别为 28 例、17 例，Ⅰ~Ⅳ级分别为 4 例、10 例、19 例、12 例。对照组年龄在 21~62 岁，平均年龄为(45.49 ± 11.53)岁，男女性别分别为 15 例、7 例，胶质瘤 WHO 分级Ⅰ~Ⅳ级分别为 2 例、5 例、9 例、6 例；试验组年龄在 26~65 岁，平均年龄约为(47.04 ± 10.23) 岁，男女性别为 13 例、10 例，胶质瘤 WHO 分级Ⅰ-Ⅳ级分别为 1 例、6 例、11 例、5 例。两组在年龄、性别、肿瘤分级等一般资料均无统计学差异(表 1)。

1.2 方法

1.2.1 试验组 试验组使用飞利浦 3.0 T 磁共振行 fMRI 检查(图 1)。使用左右手对指法进行 fMRI 刺激采集[5]。在 fMRI 检查前教会患者双手同时做对指运动，fMRI 检查中让患者听从指示做双手同时对指运动，以显示相应运动功能敏感区，检查过程中保持环境安静。使用 IViewBold 软件处理影像资料，以显示运动功能敏感区与胶质瘤的位置关系。在麻醉前 30 min 对试验组行 FLS(0.5 g/支，美国爱尔康公司生产)皮试[6]，若患者无皮肤红疹及生命体征变化，在显露肿瘤位置后静脉注入 10% FLS 10 ml，约 1 min 后瘤体染色，由颜色浅黄色逐渐加深。肿瘤及瘤周变为深黄色、浅黄色及无黄染区域。瘤体染色后，使用显微镜（德国目乐）进行显微手术操作，术者根据脑组织染色有无及颜色深浅判定胶质瘤的范围和边界，将肿瘤呈深黄色、浅黄色区域在显微镜下切除，结合术前 fMRI 资料，最大程度减少对临近功能敏感区的损伤。切除组织送病理检查，所有患者术后根据肿瘤级别早期接受规范放化疗治疗。

1.2.2 对照组 对照组术前使用飞利浦 3.0 T 磁共振行常规



黄色区域表示功能敏感区域，红色箭头示肿瘤对临近功能敏感区的推挤移位和包绕

图 1 试验组患者手术治疗前 fMRI 影像资料

Fig.1 FMRI imaging before operation in the experimental group

MRI辅查，术中术者结合术前影像等资料在显微镜下经验性行胶质瘤切除。切除组织送病理检查，术后患者治疗方案与试验组相同，所有患者术后根据肿瘤级别早期接受规范放化疗治疗。

1.3 观察指标及随访

所有患者术后 3 d 复查头颅 MRI。对高级别恶性胶质瘤患者采用 T1W 增强扫描，而低级别恶性胶质瘤患者采用 T2W 或 FLAIR 成像。根据患者术前和术后影像学检查的容积定量分析来判断胶质瘤切除程度，并将其分为全切与未全切进行分类统计比较。术后 2 周用 Karnofsky 评分（表 2）评价患者生存质量，根据其 Karnofsky 评分结果将患者分为非依赖级（≥80 分）、半依赖级（≥60 分且≤70 分）和依赖级（≤50 分）进行比较[7]。患者出院后每月定时电话或门诊随访，随访内容为病情是否加重及肿瘤复发，期限为 2 年，统计每组患者术后 2 年生存率。观察比较 2 组患者肿瘤切除程度、患者术后 2 周生存质量及 2 年生存率是否有统计学差别。

1.4 统计学处理

用 SPSS 13.0 统计软件分析数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，对两组的肿瘤切除程度采用卡方检验；生存质量采用秩和检验；患者术后 2 年的生存分析采用 Kaplan-Meier 法，采用卡方检验比较组间生存率。检验标准为 α=0.05。

2 结 果

2.1 试验组与对照组肿瘤切除程度的比较

2 组患者肿瘤切除程度如表 3 所示。试验组中，20 例患者达到肿瘤完全切除，肿瘤全切率为 87%，3 例有肿瘤残留；对照组有 12 例达到肿瘤全切，肿瘤全切率为 59.1%，9 例患者仍有残留。2 组患者肿瘤切除程度相比，试验组肿瘤切除程度明显高于对照组，有统计学意义（χ^2=4.465，P=0.037）。

2.2 试验组与对照组患者术后 2 周生存质量的比较

2 组患者术后 2 周生存质量比较如表 4 所示。与对照组比较，试验组患者术后 2 周生存质量较高，具有统计学差异（Z=-3.312，P=0.001）。

2.3 试验组与对照组患者术后 2 年生存率的比较

2组患者术后 2 年生存曲线如图 2 所示。经术后 2 年的随访，试验组平均生存时间为（22.1 ± 0.9，95%*CI*=20.5~23.8）月，生存率为 78.3%；对照组平均生存时间为（18.8 ± 1.3，95% *CI*=16.3~21.4）月，生存率为 50 %。试验组中，共有 5 例患者死亡，包括肿瘤未全切 3 例（2 例Ⅲ级、1 例Ⅳ级）及 2 例肿瘤全切者（2 例Ⅳ级）。对照组中，共有 11 例患者死亡，包括肿瘤未全切 8 例（1 例Ⅱ级、4 例Ⅲ级、3 例Ⅳ级）及 3 例肿瘤全切者（1 例Ⅲ级、2 例Ⅳ级）。2 组患者 2 年生存率比较分析，试验组生存率明显高于对照组，有统计差异（χ^2=4.120，P=0.042）。

表 1 患者一般资料

Tab.1 General information of patients

组别	性别		年龄（岁）	胶质瘤 WHO 分级（n,%）			
	男性（n,%）	女性（n,%）		Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
试验组	13（59.1）	10（40.9）	47.04 ± 10.23	1（4.3）	6（26.2）	11（47.8）	5（21.7）
对照组	15（68.2）	7（31.8）	45.49 ± 11.53	2（9.1）	5（22.7）	9（40.9）	6（27.3）
χ^2/t 值	0.650		0.753	0.693			
P 值	0.420		0.456	0.875			

表 2 Karnofsky 评分表

Tab.2 Karnofsky score sheet

计分	患者机能状态	计分	患者机能状态
100	正常，无疾病征象	50	需更多的帮助
90	能正常活动，仅有微小症状	40	有残疾，需特殊帮助
80	经过努力可以正常活动，可有些症状	30	有严重残疾
70	可以自理，但不能进行正常的活动	20	严重残疾，需给支持治疗
60	需偶尔的帮助及更多的照顾	10	僵死状态

表 3 2 组术后 3 d 肿瘤切除程度比较

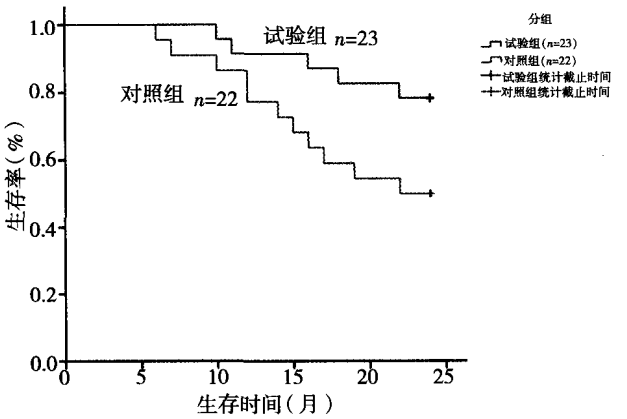
Tab.3 Comparison of tumor resection degree between the two groups on 3 day after surgery

组别	全切（n,%）	未全切（n,%）	χ^2 值	P 值
试验组（23 例）	20（87.0）	3（13.0）	4.465	0.037
对照组（22 例）	13（59.1）	9（40.9）		

表 4 2 组患者术后 2 周生存质量的比较

Tab.4 Comparison of quality of life between the two groups at 2 week after operation

组别	非依赖级≥80 分（n,%）	60 分≤半依赖级≤70 分（n,%）	依赖级≤50 分（n,%）	Z 值	P 值
试验组（n=23）	21（91.3）	2（8.7）	0（0）	-3.312	0.001
对照组（n=22）	10（45.5）	10（45.5）	2（9）		



注：试验组与对照组相比，术后 2 年生存率有差异（χ^2=4.120，P=0.042）

图 2 2 组患者术后 2 年生存率比较

Fig.2 Comparison of survival rate between two groups at 2 years after operation

3 讨 论

目前运动区胶质瘤仍以手术切除肿瘤为主，术后伴随放化疗等综合治疗[1,8]。无论胶质瘤的级别高低，手术切除肿瘤范围、彻底程度为胶质瘤患者预后独立因素，与其生存时间正相关[9-10]。由于胶质瘤呈侵润性生长，往往缺乏肉眼可辨的组织学边界，即使在显微操作下，也很难辨别肿瘤与正常脑组织完整边界。随着神经影像技术在胶质瘤手术治疗的应用与发展，其极大地提高了手术治疗效果[11]。但普通 MRI 仅提供脑肿瘤的定位，不能反映肿瘤与临近功能区的位置关系[12]，另外，即使在增强的 T1MRI 图像上，胶质瘤的边缘也模糊不清[13]。胶质瘤的边界不清，常导致肿瘤切除不全。有研究表明，在术后早期影像复查中，仅有 60%患者可以达到全切除[14]。术后肿瘤的残留，极易引起复发，造成患者远期预后差。然而，在运动区胶质瘤的手术治疗中，扩大切除范围，虽可提高胶质瘤的全切率，延长患者生存时间，但这可能导致临近神经功能敏感区过多地损伤，引起患者术后严重的神经功能障碍，易导致其生存质量明显下降，并增加术后并发症及死亡的风险。因此，对于运动区胶质瘤而言，最大程度地切除肿瘤病变而又最小程度地损伤神经功能敏感区，是神经外科医生的主要挑战[1]。

FLS 及荧光相关技术的问世为胶质瘤手术切除带来了新的希望[15]。荧光素钠是一种具有荧光特性的化合染料，静脉注射后可发生强烈的荧光效应。由于胶质瘤的侵袭性生长，这破坏了血脑屏障，静脉注射的荧光素钠就能够通过破坏的血脑屏障进入肿瘤组织及被肿瘤侵袭的脑组织并呈现黄色荧光，在肉眼或普通手术显微镜下可清晰分辨出肿瘤的边界，指导术者进行肿瘤切除[16]。在胶质瘤手术中，使用 FLS 能够较为直观地判断肿瘤边界，提高肿瘤全切率[17-18]，改善患者术后生存质量[17]，延长恶性肿瘤患者术后肿瘤无进展生存期[19]。本研究中，试验组术中使用 FLS，对肿瘤全切除程度明显高于传统手术组，且患者远期生存时间明显延长；而传统手术组，由于肿瘤组织切除不全，患者生存时间较试验组明显缩短。

患者术后生存质量是评价患者手术疗效及判断预后的重要指标，而患者生存质量与功能区胶质瘤术中临近功能敏感区损伤程度密切相关。虽然术中使用 FLS 可明确肿瘤边界，提高全切率，但 FLS 不能显示肿瘤临近的功能敏感区。另外，在病理状态下，由于肿瘤压迫和脑组织移位，受累功能区可发生功能重塑[20]，且其位置也可发生改变[21]，术者很难根据术前常规影像资料或术中解剖标志来定位临近功能敏感区。术区盲目手术操作，极易损伤临近功能敏感区。而神经功能敏感区过多破坏将降低患者术后生存质量[22]，增加术后一系列并发症和缩短患者生存时间。fMRI 能够明确各种刺激所对应的大脑功能区域，并在一定程度上判定各功能区之间的相互关系[9]。与脑功能区的“金标准”皮质电刺激定位相比，脑肿瘤患者 fMRI 对运动区的定位与术中体感诱发电位和皮层电刺激结果有较高的一致性[23]。本文联合应用 fMRI，既提示了运动区胶质瘤

位置边界，优化手术入路及手术方式，也显示肿瘤临近的重要功能敏感区分布，这弥补了术中使用FLS的不足。二者联合的应用，术者可综合权衡肿瘤切除与术中功能区神经功能保护，指导尽可能全切除肿瘤并保留临近功能敏感区域，最大程度地减少了临近功能敏感区损伤，从而使患者获取最大手术效益。本研究中，试验组患者术后 2 周生存质量明显高于传统手术组。

综上所述，术前使用 fMRI 能够判断运动区胶质瘤与功能敏感区的空间关系，优化手术入路及手术方式；术中使用 FLS 能够判断胶质瘤与正常脑组织的边界，二者联合应用指导运动区胶质瘤的手术切除，在达到肿瘤全切的前提下，尽量减少功能敏感区地破坏，最终提高肿瘤全切率，并改善患者术后生存质量、延长生存时间。虽然本次研究样本量少，随访时间短，但 fMRI 联合 FLS 引导切除运动区胶质瘤临床疗效好，值得相应临床推广。

参 考 文 献

[1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2012)[J]. 中华医学杂志，2013，93(31)：2418-244.

[2] Nabors LB，Ammirati M，Bierman PJ，et al. Clinical Practice Guidelines in Oneology：Central Nervous System Cancers[J]. J Natl Compr Canc Netw，2013，11(9)：1114-51.

[3] 霍坤良，陈礼刚. DTI 和 fMRI 在颅内肿瘤手术中的运用进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志，2013，40(1)：51-54.

[4] Pogue BW，Gibbs-Strauss S，Valdes PA，et al. Reviewof Neurosurgical Fluorescence Imaging Methodologies[J]. IEEE J Sel Top Quantum Electron，2010，16(3)：493-505.

[5] 郭莉莉，柏根基，张 辉，等. 功能磁共振成像在运动区脑胶质瘤的临床应用[J]. 江苏医药，2013，39(2)：223-224.

[6] 廖 进，刘洛同，彭理磊，等. 荧光素钠在高级别胶质瘤手术价值的研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志，2014，19(2)：64-65.

[7] 张海旺，张 苓，陈礼刚，等. 弥散张量联合荧光素钠指导功能区胶质瘤手术治疗价值[J]. 第三军医大学学报，2014，36(4)：06-409.

[8] 范阳华，吕世刚，吴 雷，等. 放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤疗效及安全性的系统评价[J]. 重庆医科大学学报，2015，40(5)：729-735.

[9] McGirt MJ，Chaichana KL，Attenello FJ，et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas[J]. Neurosurgery，2008，63(4)：700-707.

[10] Sanai N，Polley MY，Berger MS. Insular glioma resection：assessment of patient morbidity：survival：and tumor progression[J]. J Neurosurg，2010，112(1)：1-9.

[11] 戴宜武，王振光，秦家振. 脑胶质瘤治疗进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版)，2013，7(14)：6225-6228.

[12] 霍坤良. 弥散张量成像和功能核磁共振成像在运动功能区胶质瘤手术中的指导作用比较[D]. 泸州：泸州医学院，2013.

[13] Liu JT，Meza D，Sanai N. Trends in fluorescence image-guided surgery for Gliomas[J]. Neurosurgery，2014，75(1)：61-71.

[14] Ammimti M，Vick N，Liao YL，et al. Effect of he extent of snrgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas[J]. Neurosurgery，1987，21(2)：201-206.

[15] Nguyen QT，Tsien RY. Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation--a new cutting edge[J]. Nat Rev Cancer，2013，13(9)：653-662.

[16] 余时智. 荧光素钠注射液的不良反应观察与干预措施[J]. 中国医药指南，2010，8(10)：69-70.

[17] 刘 明，刘 楠，刘晓亮，等. 荧光素钠引导辅助下胶质瘤切除的应用[J]. 中国实验诊断学，2015，19(2)：210-213.

[18] Hadjipanayis CG，Widhalm G，Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas?[J]. Neurosurgery，2015，77(5)：663-673.

[19] Stummer W，Pichlmeier U，Meinel T，et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma：a randomised controlled multicentre phase III trial[J]. Lancet Oncol，2006，7(5)：392-401.

[20] Hartley T，Burgess N.Complementary memory systems：competition：cooperation and compensation[J]. Tlends Neurosci，2005，28(4)：169-170.

[21] De Benedictis A，Duffau H. Brain hodotopy：from esoteric concept to practical surgical applications[J]. Neurosurgery，2011，68(6)：1709-1723.

[22] Chang CY，Peck KK，Brennan NM，et al. Functional MRI in the presurgical evaluation of patients with brain tumors：characterization of the statistical threshold[J]. Stereotact Funct Neurosurg，2010，88(1)：35-41.

[23] Roberts TP，Ferrari P，Perry D，et al. Presurgical mapping with magnetic source imaging：comparisons with intraoperative findings[J]. Brain Tumor Pathol，2000，17(2)：57-64.

（责任编辑：张辉洁）