

胶质瘤术后继发癫痫影响因素研究进展

曹 伟 综述 朱广廷 审校

(济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

关键词 胶质瘤术后; 继发癫痫; 相关因素

中图分类号: R739.41 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2014)04-145-03

胶质瘤是颅内肿瘤最常见的肿瘤, 而癫痫又是胶质瘤的主要症状之一, 并且也是胶质瘤术后常见的临床并发症。对胶质瘤术后继发癫痫的发病机制及相关因素的研究并对其进行干预已成为神经外科临床研究的热点问题。现将胶质瘤术后继发癫痫的相关因素的研究进展综述如下。

1 胶质瘤术后继发癫痫的影响因素

1.1 个体因素

目前多数学者认为胶质瘤术后继发癫痫的患者个体间存在很大的差异, 患者年龄、脑血管疾病、遗传基因及颅脑外伤史均为导致术后继发癫痫的重要因素。流行病学资料表明 ≥ 65 周岁的患者术后癫痫的发病率明显高于其他任何年龄组, 尤其是伴有脑卒中等脑血管疾病的老年人。有关外伤性癫痫的研究^[1]发现, 患者外伤后 1a 内发生癫痫的概率最高。即使在外伤后的十几年, 患者发生癫痫的风险仍高于没有外伤史者, 因此术前曾有脑外伤史的患者术后更易发生癫痫。

此外, 尽管术前从未有过癫痫发作, 但具有癫痫家族史的患者, 其家族遗传易感性能增加患者术后继发癫痫的发生, 这一现象被广泛证实。

1.2 肿瘤因素

1.2.1 肿瘤的不同病理级别对术后继发癫痫的影响 WHO 组织制定的中枢神经系肿瘤分类法将胶质瘤分为 I~IV 级, 该分类法对胶质瘤的治疗和预后评估起到了很好的指导作用。其中 I~II 级为低级别胶质瘤, III~IV 级为高级别的胶质瘤。有文献报道^[2-3]低级别胶质瘤术后癫痫的发生率明显高于恶性胶质瘤, 且更难治疗。近几年的研究发现, 病理级别与患者术后继发癫痫的发生率成负相关。肿瘤的级别越低, 术后继发癫痫的发生率就越

高。其原因为 III~IV 级的胶质瘤对脑组织的损害多以破坏为主, 造成灶内组织失活、坏死而失去电活动能力, 同时由于其浸润使周围组织处于抑制状态, 电活动减少, 从而较少发生术后癫痫。而 I~II 级胶质瘤生长速度较慢, 恶性程度低, 对周围组织的生存竞争和抑制较多, 使周围组织缺氧、水肿, 甚至硬化、变形, 形成瘢痕、增生, 而发生癫痫。

1.2.2 肿瘤的不同部位对术后继发癫痫的影响

有文献^[4]发现肿瘤的生长部位与术后癫痫的发生有密切联系。Samiin 等^[5]研究发现额叶部位的胶质瘤术后继发癫痫的发病率约为 43.14%, 占首要地位, 其次为颞叶, 占 25.49%。他们认为额叶胶质瘤的癫痫发病率与其生理特点有关。一方面额叶体积在各脑叶中最大, 癫痫发生的概率也最高。另一方面额叶与下丘脑、基底节、脑干联系密切。额叶的神经元放电容易扩展到上述部位, 即使肿瘤全切, 仍会引起术后癫痫的发生。国内公方和等^[6]曾报道发生术后癫痫概率最高的部位多位于额叶、顶叶、颞叶及中央区, 其它部位发生术后癫痫的比较少见。我们认为这些部位的胶质瘤在手术时, 可能会损伤局部脑皮质、供血动脉及回流静脉, 致术后脑水肿, 进而形成癫痫灶诱发癫痫。

1.2.3 瘤周组织水肿对术后继发癫痫的影响

瘤周组织水肿一方面可累及瘤周星形胶质细胞, 使其摄取维持神经细胞膜稳定的谷氨酸、GABA 等递质的能力下降, 使神经兴奋性占优势, 从而发生癫痫^[7]。同时, 由于调节突触活动的的能力受阻, 影响了膜离子通道, 进而影响了细胞内外的 Na^+ 和 Ca^{2+} 的浓度, 造成神经元容易去极化、过度放电, 导致癫痫^[8]。另一方面易引起毛细血管通透性增加, 血脑屏障破坏, 血浆中成分外溢, 细胞内外离子分布异常, 而导致癫痫。国内有学者使用美国

Nicoletone 视频脑电图仪于大脑皮层病灶及周围暴露皮层分别在肿瘤切除前、后进行 ECOG 地毯式检查,研究发现,有明显瘤周水肿的患者,在肿瘤组织切除后 ECOG 显示癫痫样放电增多的发生率为 40.0%,而无明显瘤周水肿的患者其发生率为 16.2%,两者间有显著性差异。国外文献^[9]也有报道认为胶质瘤瘤周组织水肿会增加术后癫痫发生的风险。国内程宏伟等^[10]也认为在胶质瘤手术前、后局部脑组织水肿均可导致癫痫的发生,这也是目前神经外科医师在围手术期或术后大剂量应用脱水剂或激素等药物减轻脑水肿的原因之一。

1.3 手术因素

1.3.1 术中肿瘤切除程度对术后继发癫痫的影响

目前,充分利用现有的技术,在保留神经功能的前提下,尽可能的切除肿瘤,这种观点已被众多学者普遍认同。肿瘤全部切除能够较好地避免术后癫痫的发生^[11]。同时也有研究^[12]证实肿瘤全切除要比部分切除对术后癫痫的控制明显要好,特别是良性肿瘤。有文献报道,肿瘤全切除术后继发癫痫完全控制率为 30%~85.2%,部分切除和单纯活检患者癫痫完全控制率仅为 12.5%~50.0%。这是因为残留肿瘤可继续刺激皮层或侵犯脑组织,导致皮层脑组织癫痫样放电,从而发生术后癫痫。随着显微技术在神经外科的应用,极大地促进了神经外科的发展。借助手术显微镜可相对清晰地分辨肿瘤组织和正常脑组织,而有利于充分切除肿瘤并减少对重要解剖结构的损伤。

1.3.2 手术创伤对术后继发癫痫的影响 国外有学者研究^[13]认为脑皮层损伤是引起术后继发癫痫的重要因素。手术中一方面因肿瘤边界的剥离及烧灼,另一方面因皮层暴露时间过长等都可引起脑皮层损伤,此外,在手术中一味追求肿瘤的全切而损伤重要的回流静脉如侧裂静脉、额叶回流矢状窦静脉均可加重术后脑水肿、脑出血,导致术后癫痫的发生^[14]。因此,术中尽量减少脑组织的暴露、牵拉和损伤并注意对主要回流静脉的保护以减少术后脑水肿、脑出血,这已经成为目前临床神经外科医师的共识。

1.3.3 瘤腔出血对术后继发癫痫的影响 术后瘤腔出血及由手术导致的蛛网膜下腔出血也是导致术后癫痫发生的关键因素。其机制可能一方面形成脑血肿对脑组织产生压迫性刺激,另一方面血液

中的铁离子可催化氧自由基产生,进而形成过氧化脂质,引起神经元坏死及促使异常电活动的产生,导致术后癫痫。因此,这就要求我们术中止血要彻底,关颅前将血压升高至平时的基础血压水平后再次仔细检查瘤腔有无出血,并酌情放置引流措施,均能有效防止术后癫痫的发生。

1.4 术后综合治疗

术后颅内感染可导致脑组织瘢痕形成及广泛粘连与手术后晚期癫痫的发生有密切的联系。抗癫痫药物引起的脑病及不能正确合理的预防性使用抗癫痫药物也可能是导致术后癫痫发作的主要原因之一。此外,有研究^[15]发现术后患者电解质紊乱,特别是血钠快速降低导致水钠潴留,细胞外液量增加并进入细胞内,造成脑细胞的水肿,继而导致癫痫发生。因此,术后应及时复查电解质,积极预防电解质紊乱,特别是预防低钠血症的发生。

2 目前存在的问题

虽然国内外学者对于胶质瘤术后继发癫痫的研究越来越多,但仍然没有完全阐明其发病机制。对其控制及治疗也没有取得突破性的进展。目前对术前没有发生癫痫的患者术后是否预防性应用抗癫痫药物尚无共识。况且,有许多患者在术后预防性应用抗癫痫药物后仍出现癫痫,使其病因及治疗成为一个难题。对抗癫痫新药的临床研究缺乏,特别是药物的安全性、有效性及耐受性方面的临床数据太少。此外,术中应用的贴服于脑组织表面的止血纱布、明胶海绵等材料是否会成为诱发术后癫痫的因素,这在临床上尚未见有关报道及证实。

3 展望

近年来的研究^[16-17]表明,神经元兴奋性的增高以及癫痫发作相关的神经病变的加重与其脑内炎性反应密切相关。因此我们认为对特异性炎性反应途径的干扰及炎性因子的调控有可能成为抗癫痫药作用的新渠道。国内鲁有明等^[18]揭示了个体对于癫痫的易感性及其机制,这些都极可能会加速新抗癫痫药物的研发与应用。此外,随着纳米技术的开发,相信会有一种纳米型新技术及生物基因工程技术应用于临床,届时胶质瘤术后继发癫痫的患者将会得到更好、更及时的治疗。

参考文献:

- [1] Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, et al. Longterm risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and yong adults: a-population-based cohort study[J]. Lancet, 2009,373;1105-1110.
- [2] Prakash O, Lukiw WJ, Peruzzi F, et al. Gliomas and seizures [J]. Med Hypoth-eses, 2012, 79(5):622-626.
- [3] Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA. Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma; a single center experience[J]. J Neuroon-col, 2010, 96(3):403-408.
- [4] Prayson RA, Fong J, Najm I. Coexistent pathology in chronic epilepsy patients with neoplasms[J]. Mod Pathol, 2010, 23 (8):1097-103
- [5] Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic-neuromas): the facial nerve-preser-va-tion an drestition of function[J]. Neurosurgery, 1997, 40 (4):684-694.
- [6] 公方和, 王国良, 王伟民, 等. 脑胶质瘤术后晚期癫痫发生的危险因素分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11 (1):66-68.
- [7] 宋颖, 乔慧, 孙异临, 等. 颞叶癫痫脑电图分析及病灶微结构观察[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24:281-283.
- [8] 周健, 王勇立, 栗国明. 顽固性癫痫性皮层组织差异表达基因的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23:741-743.
- [9] Pouratian N, Reames D L, Frysinger R, et al. Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimula-tion surgery. Clinical article[J]. J Neurosurg, 2011, 115(2): 310-315.

- [10] 程宏伟, 罗靖, 李严, 等. 幕上脑膜瘤术后早期癫痫的临床分 析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2008, 21(6):348- 350.
- [11] Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas-incidence, pathogenesis, surgical anagement, and pharmacotherapy[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2010, 35:81-111.
- [12] Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure chharacteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas[J]. J Neurosurg, 2008, 108(2):227-235.
- [13] Leone MA, Ivashynka AV, Tonini MC, et al. Risk factors for a first epileptic seizure symptomatic of brain tumour or brain vascular malformation. A case control study[J]. Swiss Med Wkly, 2011, 141:w13155.
- [14] Silvani A, Gaviani P. Lamperti Malignant gliomas; early diag-nosis and clinical aspects[J]. Neurol Sci, 2011, 32 Suppl 2: S207-208.
- [15] Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis G, et al. Oral tolvaptan issafe and effective in chronic hyponatremia[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):705-712.
- [16] Alapirtti T, Waris M, Fallah M, et al. C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video — electroencephalographic study[J]. Epilepsia, 2012, 53(5):790-796.
- [17] Silveira G, de Oliveira AC, Teixeira AL. Insights into in-flam-mation and epilepsy from the basic and clinical sciences[J]. J Clin Neurosci, 2012, 19(8):1071-1075.
- [18] Zhao K, Wen R, Wang X, et al. EPAC inhibition of SUR1 re-ceptor increases glutamate release and seizure vulnerability [J]. J Neurosc, 2013, 33(20):8861-8865.

(收稿日期 2013-11-05)

(上接第 144 页)

- [13] Brom M, Oyen WJ, Joosten L, et al. 68Ga-labelled Exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37:1345-1355.
- [14] Gao H, Niu G, Yang M, et al. PET of insulinoma using ¹⁸F-FBEM-EM3106B, a new GLP-1 analogue[J]. Mol Pharm, 2011, 8(5):1775-1782.
- [15] Kiesewetter DO, Gao H, Ma Y, et al. 18F-radiolabeled ana-logs of exendin-4 for PET imaging of GLP-1 in insulinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(3):463-473.
- [16] Andronesi D, Andronesi A, Tonea A, et al. Insulinoma of the pancreas; analysis of a clinical series of 30 cases[J]. Chirurgia (Bucur), 2009, 104(6):675-85.
- [17] Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insu-linoma[J]. Br J Surg, 2006, 93(3):264-275.

- [18] 安力春, 罗渝昆, 吕发勤, 等. 腹腔镜超声在腹腔镜胰岛素瘤 切除术中的定位诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20 (1):43-46.
- [19] Ayav A, Bresler L, Brunaud L, et al. Laparoscopic approach for solitary insulinoma; a multicentre study[J]. Langenbecks Arch Surg, 2005, 390(2):134-140.
- [20] Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, et al. US-guided eth-anol ablation of insulinomas; a new treatment option[J]. Gas-trointest Endosc, 2012, 75(1):200-206.
- [21] Schnack C, Hansen CO, Beck-Nielsen H, et al. Treatment of insulinomas with alcoholic ablation[J]. Ugeskr Laeger, 2012, 174(8):501-502.
- [22] Vanderveen K, Grant C. Insulinoma[J]. Cancer Treat Res, 2010, 153:235-252.

(收稿日期 2013-11-15)