

does not reduce the shivering threshold in healthy volunteers[J]. Br J Anaesth, 2006, 96(6): 732-737.

- [18] Alfonsi P, Passard A, Gaude-Joindreau V, et al. Nefopam and alfentanil additively reduce the shivering threshold in humans whereas nefopam and clonidine do not[J]. Anesthesiology, 2009, 111(1): 102-109.
- [19] 阮丁异, 林锡群, 陈明华, 等. 奈福泮加氟哌利多预防硬膜外麻醉后患者寒战的效果观察[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(1): 911.
- [20] Mao CC, Tsou MY, Chia YY, et al. Pre-anesthetic oral clonidine is effective to prevent post-spinal shivering [J]. Acta Anaesthesiol Sin, 1998, 36(3): 137-142.

- [21] Jeon YT, Jeon YS, Kim YC, et al. Intrathecal clonidine does not reduce post-spinal shivering [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(10): 1509-1513.
- [22] Elvan EG, OC B, Uzun S, et al. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25(5): 357-364.
- [23] 王平超, 王龙. 右美托咪定预防硬膜外麻醉期间寒战反应的效果观察[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(24): 4614.

(收稿日期: 2011-12-04 修回日期: 2012-01-29)

· 综 述 ·

低级别胶质瘤的手术治疗进展

朱海波 综述, 张懋植[△] 审校

(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050)

关键词: 神经胶质瘤; 外科手术; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.13.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)13-1338-03

胶质瘤是神经外胚层衍化而来的胶质细胞发生的肿瘤, 具有浸润性生长的特点, 手术很难彻底切除, 治疗上仍存在高复发率、高致残率、高病死率的问题, 成为神经系统继中风之后第 2 大威胁人类健康的疾病^[1]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将胶质瘤分为 4 级, 其中 I 级和 II 级属于低级别胶质瘤, III 级和 IV 级属于高级别胶质瘤。低级别胶质瘤相对偏良性, 生长相对缓慢, 但存在肿瘤去分化从而转化为高级别恶性胶质瘤的可能性。随着微创神经外科学、神经影像学及相关学科的发展, 在最大限度切除肿瘤的基础上, 使患者神经组织、血管的损伤降到最低, 最大程度地保留了神经功能。

1 低级别胶质瘤的手术原则

对于有没有必要手术, 有学者曾认为低级别胶质瘤全切除患者的 5~10 年生存期与部分切除, 甚至仅进行观察者相似^[2]。美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)统计了 1973~2001 年共 2 009 例低级别胶质瘤患者的生存情况, 结果显示手术能够延长患者的生存时间^[3]。

1.1 手术原则及适应证 欧美国国家制定的胶质瘤治疗标准指出, 对于低级别胶质瘤的手术治疗要遵循在不损伤神经功能的前提下, 尽量广泛地切除肿瘤。适应证: (1)除癫痫外又出现了新的症状和体征; (2)神经影像学上存在明显的占位效应; (3)动态观察示肿瘤生长加快; (4)患者年龄大于 50 岁^[4]。

1.2 手术时机的选择 在国内, 对于低级别胶质瘤手术时机的选择存在争议, 低级别胶质瘤的高复发率、高致残率、高病死率的特性给年轻及处于工作年龄段的患者带来了严重的社会和经济问题^[1]。欧美国国家治疗脑胶质瘤有动态的观察标准: (1)年龄小于 40 岁; (2)肿瘤影像学无增强; (3)药物能够控制癫痫发作; (4)没有占位效应; (5)长时间无神经症状者。观察期间需要每 6~12 个月进行磁共振成像(magnetic resonance imagine, MRI)影像学 and 神经系统检查^[4]。在 22 845 例低级别

胶质瘤的回顾性研究中, 将年龄小于 40 岁、肿瘤最大直径小于 3 cm、影像学上肿瘤无强化、无神经功能损害或仅有癫痫发作且药物能够有效控制的患者列为低危险组; 其他为高危险组。在低危险组患者中, 早期手术治疗并未显著性改善患者存活时间及预后; 而对高危险组患者, 早期手术较延迟手术、单纯放射或化学药物治疗能够显著性改善 5 年存活率, 降低肿瘤复发率^[5]。

1.3 低级别胶质瘤的显微手术切除 显微手术技术是低级别胶质瘤综合治疗的基础, 熟练的显微神经外科技术在全切肿瘤的基础上, 还可以最大程度的减少并发症。显微手术方法: (1)切开硬脑膜前通过各种手段控制颅压, 防止脑膨出。(2)切开硬脑膜后, 先环绕电灼软脑膜后剪开。一是锁定切除范围, 不受脑组织变形塌陷的影响; 二是部分释放脑压; 三是阻断软脑膜向肿瘤的供血。(3)术中仔细分离与肿瘤粘连的过路血管, 大脑中浅静脉常常受压变细, 必须在显微镜下仔细分离, 静脉损伤将引起静脉源性出血和脑组织水肿, 可造成神经功能障碍, 在阻断主要供血动脉之前不要切断主要回流静脉, 以免肿瘤因血液循环障碍而出现急性脑肿胀。(4)肿瘤切除过程中, 对于非功能区如额极、颞极和枕极的肿瘤最好采用整块切除的方法, 并可以适当扩大切除; 对于功能区的肿瘤可以采用术中 B 超、导航等方法严格明确肿瘤界限, 避开重要血管及功能区皮质, 采用瘤内分块或大块切除相结合的方法, 待肿瘤体积明显缩小后, 再逐步向肿瘤周边扩展, 以避免或减少重要神经元和神经纤维的损伤。当肿瘤与重要血管粘连紧密或与脑实质分界不清时勿强行或盲目切除以免造成副损伤, 可姑息保留部分残瘤待术后放、化疗, 避免留下严重后遗症; (5)当低级别脑胶质瘤发生肿瘤囊性变时, 如肿瘤节位于囊壁某处即所谓瘤在囊内者, 只需将囊液排除并切除肿瘤结节, 处理好肿瘤结节的基底, 无须全切除囊壁, 可取得较好疗效; 如囊腔在肿瘤内时

[△] 通讯作者, Tel: 15201286313; E-mail: zhuhaiwowcc@163.com。

即所谓囊在瘤内时,则必须尽量切除肿瘤。(6)肿瘤侵及岛叶或癫痫发作频繁,切除岛叶和岛盖周围皮质有利于控制癫痫,切除岛叶肿瘤时在显微镜下见到组织颜色变为淡灰色时说明已经达到影像基底节灰质结构,应停止切除并且不要用双极电凝灼烧。

2 低级别胶质瘤手术治疗现状

胶质瘤手术的两个难点,一个是肿瘤边界的判断,另一个是神经功能的保留。所以功能区胶质瘤的手术治疗是神经外科临床工作的一个大难题^[6]。随着微创神经外科学、神经影像学及相关学科的发展,在最大程度切除肿瘤的情况下,使得脑组织及血管神经损伤降至最低。

2.1 神经影像新技术在低级别胶质瘤手术治疗中的应用 传统的神经影像学检查(主要指 MRI 与 CT)已不能满足神经外科医生在手术切除过程的要求。随着磁共振软、硬件的开发和日趋成熟,基于形态学基础上的功能成像包括灌注成像、波谱成像、血氧水平依赖性功能磁共振成像(blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、弥散加权成像和弥散张量成像已开始应用于临床。其中灌注成像、波谱成像和弥散加权成像对于术前胶质瘤分级、鉴别肿瘤复发和放射性坏死、为活检提供靶点和评价疗效方面发挥了很大作用^[7],功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、弥散张量成像和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)技术可以为胶质瘤术前显示肿瘤与功能区的关系和术中直接皮质电刺激提供靶点,为优化手术方案提供了可视化方案。fMRI 定位脑皮层功能区、弥散张量成像显示皮层下神经传导束并在明确病灶边界的同时精确定位邻近功能区,有助于提高病变切除率,且避免神经功能损伤。1996 年 Mueller 等^[8]首先报道了 BOLD-fMRI 在运动区肿瘤中的应用。

脑磁图和磁源性影响技术可与 MRI 解剖影像学信息叠加整合后形成脑功能解剖学定位。该技术对于术前评价切除肿瘤的风险、制定手术方案有重要作用,并且可以配合神经导航技术,将脑磁图的术前皮质功能区的定位图像与神经导航系统结合,对于功能区及附近的肿瘤切除有重要指导意义。Firsching 等^[9]对 30 例肿瘤位于中央区附近的患者进行脑磁图术前定位,并将结果与导航结合,结果发现术后 7 例患者运动障碍改善,5 例无变化,5 例一过性加重,提示脑磁图引导下的导航手术能够对功能区附近肿瘤手术确定一个安全的手术入路。

2.2 术中成像技术 术中超声(intraoperative ultrasound, IIOUS)近些年被广泛应用于临床,有研究表明,无论 CT 或 MR 是否强化,低级别胶质瘤的超声影像均为高回声,而且 IIOUS 能很好地显示低级别胶质瘤的边界,张伟等^[10]研究发现,实质性低级别胶质瘤 15 例中,IIOUS 影像的共同特征也表现为均匀弥漫性、中等程度的回声增高,以较规则和清晰的脑沟为边界,因而可在 IIOUS 成像的引导下获得安全、有效的微创手术治疗,尤其对于优势半球的脑叶胶质瘤来说有相当重要的临床意义。IIOUS 虽然分辨率不高,且易受血流、空气等因素影响,对深部小病变及残余组织显示有一定的困难,但其应用无创、简便、便宜,且可以在几个手术间同时使用,在临床上被广泛应用,并且肿瘤切除程度明显提高^[11-12]。

术中磁共振成像(intraoperative magnetic resonance imaging, iMRI)技术是目前纠正神经导航术中脑移位最精确、可靠

的解决方案^[13],1995 年第 1 台术中磁共振 GE 公司 0.5 T 的 Sigma SP 系统在美国布莱根妇女医院投入使用以来该技术受到了高度关注。Claus 等^[14]回顾性分析 iMRI 的长期疗效,156 例低级别胶质瘤次全切除者复发风险是全切除者的 1.4 倍,死亡风险是 4.9 倍,使用 iMRI 指导手术者 1、2、5 年死亡率分别为 1.9%、3.6%、17.6%。

2.3 微创技术在低级别胶质瘤手术治疗中的应用 神经导航技术对于术中判断肿瘤边界,最大程度的切除肿瘤提供了保障。导航系统的技术关键在于空间追踪立体定向,使术者能实时了解手术部位准确的影像学解剖位置,被用于颅内各种占位病变。切除胶质瘤尤其是低度恶性的星形细胞瘤是神经导航的最佳选择,对于低级别脑胶质瘤可采用 MRIT2W 或 FLAIR 序列影像引导手术切除范围。由于其定位精确度高达 2 mm 左右,利用它可对不同部位、不同体积的病变进行术中引导与监视,提高肿瘤切除的手术质量。有研究显示,82.7%的脑胶质瘤患者可以达到影像学全切除,患者术后致残率为 15.0%,临床疗效优于非导航手术患者^[15-18]。应用神经导航技术主要问题就是术中脑移位,而功能神经导航、术中实时成像以及染料标记^[19]等措施在很大程度上纠正了这一弊端。

1971 年神经外科医师 Wilson 首先提出“锁孔外科”(key-hole surgery)。锁孔手术的原理是门镜效应。低级别胶质瘤手术后永久神经功能障碍主要是由于过度牵拉、肿瘤切除过度或血管痉挛造成功能区的永久性损害所致^[20]。锁孔手术通过个体化的手术入路减少了对脑组织的牵拉和损伤,有效地减轻了术后并发症,提高了患者的生活质量。张伟等^[21]报道的扣带回胶质瘤的锁孔手术治疗中,均采用经纵裂入路,且该组患者均为低级别胶质瘤,手术全切除 25 例,近全切除 6 例,全部患者术后癫痫症状缓解,术后一过性对侧肢体偏瘫 3 例,无手术死亡者,平均随访 26 个月,无术后复发者。经纵裂入路减少了对脑组织的损伤,进而减少了术后并发症的发生。微创是一种理念,随着微创神经外科学的发展,锁孔手术以其所具有的微创性在神经外科疾病中得到应用,包括低级别胶质瘤的治疗。

2.4 术中麻醉唤醒技术 麻醉唤醒技术主要用于功能区附近的病变,患者在清醒状态下进行手术,术中需结合神经电生理监测、神经导航、IOUS 和功能神经影像学检查,才有可能较准确定位功能区皮层及皮层下结构,以最小的医疗创伤,达到理想的手术效果。Duffau^[22]利用皮层及皮层下电刺激技术确定功能区皮层及皮层下结构为 103 例低级别胶质瘤患者手术,术后 MRI 显示 92%的患者达到全切除,并发现所有术后存在一定神经功能缺失的患者,3 个月后的 4 例出现永久性功能障碍。脑功能区麻醉唤醒手术的关键问题是如何使脑功能区手术患者在术中处于安静无痛的清醒状态。近年有研究发现,使用喉罩静脉麻醉技术的术中麻醉唤醒方法不仅能够达到满意的镇静、镇痛效果,而且患者易于唤醒并能在保持清醒状态下配合手术,与术者在进行良好沟通,使术者在容易确定脑功能状态下完成手术。另外该方法操作方便,可在非直视下重新插入喉罩,使术者可以根据需要随时在全身麻醉状态下进行手术。

2.5 直接皮层电刺激技术 直接皮层电刺激是术中诱发电位监测技术的一种,但远较其他定位技术精确。对于功能区胶质瘤的术前功能神经影像学检查仍然有许多局限性,术中直接电

刺激术在切除每个位置和每个时刻都能够实时监测皮质和皮质下功能区,是一种可靠、准确、安全的技术,已成为皮质和皮质下功能结构的金标准^[1,6]。乔慧等^[23]报道应用麻醉唤醒下皮层刺激语言和运动功能区技术对 52 例胶质瘤患者进行手术治疗,成功进行皮层功能区电刺激的 42 例患者 Karnofsky 评分平均分由术前的 85.7 分恢复至术后的 95.2 分。

该技术与导航技术、麻醉唤醒技术、功能神经影像学检查的联合应用会更加准确的切除功能区的胶质瘤,在国内外均已有一些成功的报道^[24-25]。Duffau 等^[26]研究显示,用皮质电刺激监测组的患者与未用皮层电刺激组的患者相比,术后神经系统后遗症由 17.0% 降低至 6.5%。

3 展 望

伴随着神经影像、微创神经外科及相关技术的发展使得低级别胶质瘤的治疗有了很大的改善,也从很大程度上提高了患者的生存期和生活质量。但是,胶质瘤浸润性生长的生物学特点决定了单纯手术治疗无法达到疾病的根治,采取规范化和个体化的放、化疗,生物治疗仍然是神经胶质瘤研究的一项重要课题。

参考文献:

[1] 张懋植. 成人低级别胶质瘤的治疗进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(1): 1-2.

[2] Piepmeyer JM. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres [J]. J Neurosurg, 1987, 67(2): 177-181.

[3] Claus EB, Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas; data from the SEER program, 1973-2001 [J]. Cancer, 2006, 106(6): 1358-1363.

[4] 孙彦辉. 脑胶质瘤治疗标准及最新研究[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2006, 11(8): 337-339.

[5] van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults; the EORTC 22 845 randomised trial [J]. Lancet, 2005, 23(9490): 985-990.

[6] 江涛, 刘福生. 脑胶质瘤 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.

[7] 张冬, 邹立光, 文利, 等. MRI 弥散加权成像对胶质瘤分级的临床价值[J]. 重庆医学, 2008, 37(14): 1557-1559.

[8] Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, et al. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors [J]. Neurosurgical, 1996, 39(3): 515-521.

[9] Firsching R, Bondar I, Heinze HJ, et al. Practicability of magnetoencephalography-guided neuronavigation [J]. Neurosurg Rev, 2002, 25(1/2): 73-78.

[10] 张伟, 周大彪, 王磊, 等. 术中超声在脑胶质瘤外科治疗中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(7): 566-567.

[11] 张忠, 江涛, 谢坚. 术中实时超声在脑功能区胶质瘤手术

中的应用价值[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2007, 12(11): 497-498.

[12] Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, et al. Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality [J]. Neurosurgery, 2002, 51(2): 402-412.

[13] Schulder M, Carmel PW. Intraoperative magnetic resonance imaging: impact on brain tumor surgery [J]. Cancer Control, 2003, 10(2): 115-124.

[14] Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance [J]. Cancer, 2005, 103(6): 1227-1233.

[15] Du G, Zhou L, Mao Y. Neuronavigation guided glioma surgery [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(10): 1484-1487.

[16] 杜固宏, 周良辅, 毛颖. 神经导航在胶质瘤手术中的应用 [J]. 中华外科杂志, 2003, 41(3): 238-239.

[17] 高之宪, 王忠诚, 张懋植. 应用神经导航系统对成人幕上胶质瘤手术切除的临床研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19(3): 163-165.

[18] Kaus M, Steinmeier R, Sporer T, et al. Technical accuracy of a neuronavigation system measured with a high-precision mechanical micromanipulator [J]. Neurosurgery, 1997, 41(6): 1431-1436.

[19] Hirschberg H, Samset E. Intraoperative image-directed dye marking of tumor margins [J]. Minim Invasive Neurosurg, 1999, 42(3): 123-127.

[20] 李家亮, 于春江. 岛叶低级别胶质瘤的显微外科治疗 [J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(6): 364-365.

[21] 张伟, 齐巍, 张懋植. 扣带回胶质瘤的临床特点及其锁孔手术治疗 [J]. 首都医科大学学报, 2005, 26(4): 383-385.

[22] Duffau H. Management of low-grade gliomas [J]. Rev Prat, 2006, 56(16): 1771-1777.

[23] 乔慧, 张忠, 江涛, 等. 术中直接皮层电刺激判断大脑功能区在胶质瘤切除术中的应用 [J]. 临床电生理学杂志, 2006, 15(6): 331-334.

[24] Ebel H, Ebel M, Schillinger G, et al. Surgery of areas under local anaesthesia [J]. Minim Invasive Neurosurg, 2000, 43(4): 192-196.

[25] 王伟民, 施冲, 李天栋, 等. 脑功能区胶质瘤的手术策略 [J]. 中华神经外科杂志, 2004, 20(2): 147-150.

[26] Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas; a comparative study between two series without (1985-1996) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(6): 845-851.