

## 论著·临床研究

# 显微手术对 87 例脑胶质瘤患者认知、生活能力及血流灌注和神经肽水平的影响\*

苏祖禄,陈浩皓<sup>△</sup>,苏海,张毅

(重庆医科大学附属永川医院神经外科 402160)

**摘要:**目的 研究显微手术治疗对于脑胶质瘤患者认知、生活能力、皮层血流灌注和脑脊液神经肽类物质水平的影响。**方法** 采用显微手术和传统手术分别治疗 87 例脑胶质瘤患者,采用长谷川智能量表(HDS)、简易精神状态量表(MMSE)和日常生活能力量表(ADL)评估患者认知、生活能力,并检测患者术后皮层血流灌注情况和脑脊液精氨酸加压素(AVP)、催产素(OT)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、生长抑素(SS)和神经降压素(NT)的水平。**结果** 显微手术患者的 HDS、MMSE 和 ADL 量表评分均显著优于传统手术,且皮层血流灌注丰富,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );脑脊液中 5 种神经肽类物质水平也高于传统手术患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 显微手术能够改善脑胶质瘤患者认知、生活能力,改善脑血流灌注,恢复脑脊液神经肽水平。

**关键词:**显微外科手术;胶质瘤;认知功能;生活能力;血流灌注;神经肽

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)05-0534-03

## Effects of microsurgical technique treatment on acknowledge ability, activities of daily living, cortex blood perfusion and neuropeptide levels of brain glioma patients<sup>\*</sup>

Su Zulu, Chen Haohao<sup>△</sup>, Su Hai, Zhang Yi

(Department of Neurosurgery, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**Abstract: Objective** To explore the effects of microsurgical technique treatment on acknowledge ability, activities of daily living, cortex blood perfusion and neuropeptide levels of brain glioma patients. **Methods** Microsurgical technique treatment and traditional operation were given to 87 brain glioma patients, respectively. The acknowledge ability and activities of daily living were measured by HDS, MMSE and ADL; the cortex blood perfusion were revealed by PET, and the neuropeptide levels including arginine vasopressin, oxytocin,  $\beta$ -endorphin, somatostatin and neuropeptideneurotensin of patients from two different surgical groups were compared.

**Results** As compared with the traditional operation, the acknowledge ability and activities of daily living of patients from microsurgical treatment group were significantly improved( $P<0.05$ ), the cortex blood perfusion were statistically increased( $P<0.05$ ) and the levels of five kinds of neuropeptide were all profoundly increased( $P<0.05$ ). **Conclusion** Microsurgical technique treatment could improve the acknowledge ability and activities of daily living of brain glioma patients, the mechanisms of which could be the increase of cortex blood perfusion and the increase of neuropeptide levels.

**Key words:** microsurgery; brain glioma; acknowledge ability; activities of living; blood perfusion; neuropeptide

脑胶质瘤是颅内最为常见的肿瘤类型之一,占颅内所有肿瘤的 45% 左右<sup>[1]</sup>。脑胶质瘤具有极强的侵袭生长性,但是颅内不同部位的胶质瘤具有不同的病理类型,其恶性程度也各不相同。除少数儿童小脑星形细胞瘤和毛细胞呈星形细胞瘤为良性肿瘤,预后较好之外;其他高分化级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)和低分化级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)的恶性程度均较高,手术后复发率高,Ⅲ~Ⅳ 级星形细胞瘤达到 95% 以上,导致临床预后差<sup>[2]</sup>,术后平均存活时间分别为 2 年左右和 4 年左右<sup>[3]</sup>。脑胶质瘤的传统治疗手段为传统外科手术切除联合术后放疗和(或)化疗,但如何将肿瘤病灶彻底切除,又要减少手术带来的损伤,最大限度地保留患者的脑功能,这是神经外科学者长期研究的课题<sup>[4]</sup>。在传统外科手术中,手术者肉眼难以辨别正常组织和肿瘤组织的界限,既不利于恶变组织的全部切除也不利于正常脑组织功能结构的保护。随着显微外科技术的发展,显微手术已经越来越多的应用到包括脑胶质瘤在内的颅脑肿瘤的外科手术治疗当中。然而,目前关于显微手术对于脑胶质瘤患者术后的认知、生活能力的改善情况

及其相关机制知之甚少。本院分别采用显微手术和传统手术治疗 87 例脑胶质瘤患者,比较两种手术方式对于脑胶质瘤患者认知、生活能力、皮层血流灌注和脑脊液神经肽类物质水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院从 2008 年 3 月至 2010 年 3 月收治的 174 例脑胶质瘤患者,分为显微手术组和传统手术组,每组各 87 例患者。显微手术组男 53 例,女 34 例。年龄 8~67 岁,中位年龄 36 岁;高峰年龄为 28~47 岁,占所有患者的 51.72% (45/87);病程为 15 d 至 41 个月,平均病程为 7 个月。传统手术组男 47 例,女 40 例,患者年龄分布在 11~65 岁,中位年龄 39 岁;高峰年龄为 31~48 岁,占所有患者的 59.77% (52/87);病程为 3~44 个月,平均病程为 9 个月。所有患者术后均进行病理组织学检查复核诊断,脑胶质瘤病理类型依据 WHO 1990 年颁布的脑肿瘤分类及分级标准确定。术后摘除胶质瘤体积最大者 7.2 cm×6.5 cm×6.0 cm,体积最小者 1.0 cm×1.0 cm×2.0 cm。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义

\* 基金项目:重庆市永川区科委自然科学基金项目(yestc,2013nc8083)。 作者简介:苏祖禄(1969—),副主任医师,本科,主要从事颅脑外伤、颅内肿瘤及脑血管疾病研究。 △ 通讯作者, Tel:15310089112; E-mail:chenhaohnh168@sina.com。

( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 依据患者术前 CT 和 MRI 检查结果确定肿瘤定位, 根据不同肿瘤定位采用下列 3 种不同的手术入路和显微手术切除方法, 即功能区、非功能区及重要血管区的各自肿瘤手术方式进行。传统手术组患者均行常规开颅术。两个手术组的 LGG 患者术后无特殊处理, 未能全切者行术后放疗; HGG 患者无论肿瘤切除程度如何均进行术后放、化疗。所有患者术后门诊随访 1 年, 随访期内无患者死亡。

**1.2.2 长谷川智能量表(HDS)评估患者认知功能** 针对具有小学及以上文化程度的脑胶质瘤患者采用 HDS<sup>[5]</sup> 评估术后 12 个月认知能力。HDS 总分 32.5 分, 一共包括 11 个问题: 2 个定向力问题, 4 个记忆力问题, 2 个常识问题, 1 个计算题, 2 个物体铭记命名回忆题。

**1.2.3 简易精神状态量表(MMSE)评估患者认知功能** 在排除 3 例患者由于年龄太小不适用本量表的基础上, 采用 MMSE<sup>[6]</sup> 评估两组患者术后 12 个月的认知精神状态。MMSE 一共有 30 个项目, 分为定向力、记忆力、注意力及计算力、回忆和语言 5 个方面。

**1.2.4 日常生活能力量表(ADL)评估患者生活能力** 采用 ADL<sup>[7]</sup> 评估两组患者术后 12 个月的生活能力。ADL 一共包括 14 个项目, 分为进食、穿衣、梳洗等 6 项躯体生活自理能力项目和打电话、烹饪、做家务等 8 项工具性日常生活能力项目。每项评分为 1~4 分 4 个等级: 患者自己完全可以完成计 1 分, 患者可以完成但是存在困难计 2 分, 患者需要他人帮助才能完成计 3 分, 患者根本无法完成计 4 分。总分 16 分及以下为正常, 大于 16 分则认为存在不同程度的日常生活能力下降。

**1.2.5 血流灌注检查** 两组患者术后 6、12 个月均进行 PET 检查以评估大脑皮层血流灌注情况。患者于检查前静脉注射<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 700~900 MBq, 5 min 后嘱患者仰卧于检查床上, 激光对位固定于其头部并开始二维采集。发射采集 20 min 后穿透采集 5 min, 矩阵 128×128, 放大 2.5 倍, 截止频率 0.40, 经过<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga 穿透衰减校正, 汉宁滤波, 滤波反投射进行图像重建, 最终获得层厚为 2.4 mm 的颅脑横断面、冠状面和矢状面断层图像。

**1.2.6 神经肽水平检测** 两组患者在手术 6、12 个月后于清晨安静状态下进行腰椎穿刺获取 5 mL 脑脊液, 脑脊液经 500 KIU/mL 抑肽酶处理, 4 000 r/min 离心 15 min 后分离上清液, 置于-20℃保存备用。精氨酸加压素(AVP)、催产素(OT)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、生长抑素(SS)和神经降压素(NT)标准品和相应抗血清均购于 Sigma 公司。样品均由氯胺 T 法进行<sup>125</sup>I 标记, 在小牛血清清蛋白平衡的 P2 或 P4 层析柱中分离, 所有样品采用顺序饱和加样法测定。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, HDS、MMSE 和 ADL 量表评分, 血流灌注情况以及神经肽水平的比较均采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者手术及术后治疗情况** 显微手术组术后发生偏瘫 7 例, 单瘫 4 例, 运动性失语症 2 例, 偏瘫合并运动性失语症 1 例; 2 例患者发生严重术后感染, 经过积极抗感染治疗, 2 例患者均康复。传统手术组术后发生偏瘫 6 例, 单瘫 6 例, 运动性失语症 1 例。两组患者术后并发症发生情况比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=3.538, P=0.472$ )。

**2.2 两组患者 HDS、MMSE 和 ADL 评价认知、生活能力情况** 在接受相应手术治疗 1 年后, 显微手术组的患者不论是在认知功能还是在日常生活能力的改善方面均显著优于传统手术组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者术后 1 年 HDS、MMSE 和 ADL 评分 ( $n=87, \bar{x} \pm s, 分$ )

项目	传统手术组	显微手术组	t	P
HDS 评分	13.49±4.03	24.17±3.22	2.416	0.013
MMSE 评分	15.64±2.25	23.17±1.94	2.751	0.006
ADL 评分	18.67±6.37	33.61±5.27	4.614	<0.001

**2.3 两组患者血流灌注改善情况** 胶质瘤患者术后大脑皮层<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 标准摄取值持续升高, 并且与术后恢复时间呈现时间-浓度效应。显微手术组患者在术后 6 个月的大脑皮层<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 标准摄取值比传统手术组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在手术后 12 个月, 显微手术组患者的大脑皮层<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 标准摄取值高于传统手术组同期水平, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者术后 6、12 个月大脑皮层血流灌注情况 ( $n=87, \bar{x} \pm s, 分$ )

时间	传统手术组	显微手术组	t	P
手术后 6 个月	1.35±1.20	3.07±0.62	3.125	0.034
手术后 12 个月	1.43±0.87	4.76±1.03	5.184	<0.001

**2.4 两组患者神经肽水平改变** 患者接受显微手术 6、12 个月后, 显微手术组患者脑脊液中 AVP、OT、 $\beta$ -EP、SS 和 NT 5 种神经肽水平均高于同期传统手术组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 3 两组患者术后 6、12 个月脑脊液神经肽水平 ( $n=87, \bar{x} \pm s, 分$ )

组别	时间	AVP	OT	$\beta$ -EP	SS	NT
传统手术组	术后 6 个月	10.23±2.57	2.37±0.54	45.26±5.68	16.46±10.23	64.26±13.95
显微手术组		12.46±1.67	5.88±1.06	72.67±5.49	23.47±11.08	85.34±11.87
<i>t</i>		4.26	4.87	5.13	2.92	2.97
<i>P</i>		0.007	0.003	<0.01	0.049	0.042
传统手术组	术后 12 个月	11.17±1.98	3.64±0.72	60.27±5.31	20.85±12.38	75.64±16.95
显微手术组		15.64±2.12	6.12±0.84	82.37±4.98	36.94±10.74	96.84±15.34
<i>t</i>		5.23	5.46	6.12	3.04	3.17
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	0.037	0.026

### 3 讨 论

目前,手术切除联合术后放疗和(或)化疗是治疗脑胶质瘤的有效手段。手术尽可能彻底切除肿瘤病变组织,以最小的脑功能障碍,获取最大的治疗效果是胶质瘤手术治疗中应遵循的原则<sup>[8]</sup>,而传统外科手术治疗脑胶质瘤由于仅依靠手术医生的视觉确定瘤体与正常组织之间的界限。该方式既不能保证将胶质瘤体完全切除,且可能导致肿瘤的复发,而肿瘤复发是导致临床预后较差的主要原因<sup>[9]</sup>;而且还容易造成正常脑组织,特别的脑功能区组织的过度切除和损伤,从而影响患者神经功能,遗留下较为严重的神经功能障碍<sup>[10]</sup>。此外,由于传统手术治疗脑胶质瘤还需要较为宽泛的手术视野以利于充分暴露胶质瘤中心及其四周浸润部分,因此常进行颅脑开窗术;不仅手术创面较大,且正常脑组织的在术中暴露时间也较长<sup>[11]</sup>。随着显微外科手术技术的发展,越来越多的应用于包括脑胶质瘤在内的多种脑肿瘤的手术切除治疗当中。它不仅可以充分利用面积有限的骨窗完成对肿瘤组织的充分暴露和精准切除,还可以减少正常脑组织的无效暴露,同时还能够保护临近肿瘤的正常脑组织的完整性和神经功能<sup>[12]</sup>。

本研究表明:(1)显微手术和传统手术后,两组患者的疾病状态均得到了一定程度缓解和康复,同时也都出现了一定数量的术后并发症,两组患者之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.538$ ,  $P = 0.472$ )。说明不论是显微手术还是传统手术均能够起到治疗脑胶质瘤的作用,并且在本研究中两种手术方式在术后并发症的发生率上没有差异。(2)两组患者术 1 年后所进行的认知、生活能力改善的评估中,显微手术组 HDS、MMSE 和 ADL 量表评分均显著优于传统手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示在术后改善患者认知、生活能力方面,显微手术略有优势。(3)两组患者随着术后恢复时间的增加,他们的大脑皮层血流灌注均增加。但根据术后 6 个月和 1 年的 PET 检查结果来看,显微手术组患者反映大脑皮层血流灌注的指标<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 标准摄取值均显著高于传统手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明显微手术更有利于脑胶质瘤患者,术后大脑皮层血流灌注的恢复。(4)两组患者分别在手术后 6、12 个月抽取脑脊液检测 5 种神经肽水平。显微手术组患者脑脊液 AVP、OT、 $\beta$ -EP、SS 和 NT 水平均显著高于同期传统手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明与传统手术相比,显微手术术后患者神经肽水平恢复期更短,恢复效果更理想。

综上所述,显微手术和传统手术在治疗脑胶质瘤患者的术后并发症发生率上没有差异。但是与传统手术相比,显微手术能够更加显著地改善患者术后的认知、生活能力,改善大脑皮层血流灌注,恢复脑脊液神经肽水平。

### 参考文献:

- [1] Kawanabe Y, Sawada M, Yukawa H, et al. Radiation-induced spinal cord anaplastic astrocytoma subsequent to radiotherapy for testicular seminoma-case report[J]. Neuropatologia medico-chirurgica, 2012, 52(9): 675-678.
- [2] Tugcu B, Postalci LS, Gunaldi O, et al. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma[J]. Turk Neurosurg, 2010, 20(3): 117-125.
- [3] Schulz C, Woerner U, Luelsdorf P. Image-guided neurosurgery for secondary operative removal of projectiles after missile injury of the brain[J]. Surg Neurol, 2008, 69(4): 364-368.
- [4] 叶敏. 脑胶质瘤的显微手术治疗[J]. 中华显微外科杂志, 2009, 27(1): 73-74.
- [5] Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, et al. Prospective assessment of health-related quality of life in patients with low-grade glioma: A single-center experience [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1859-1868.
- [6] Olson R, Iverson G, Carolan H, et al. Prospective comparison of the prognostic utility of the Mini mMental State Examination and the Montreal Cognitive Assessment in patients with brain metastases[J]. Support Care Cancer, 2012, 19(11): 1849-1855.
- [7] Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, et al. Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(10): 2315-2325.
- [8] 王伟民. 重视神经胶质瘤手术治疗的方法研究[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(4): 312-313.
- [9] Tugcu B, Postalci LS, Gunaldi O, et al. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma[J]. Turk Neurosurg, 2010, 20(2): 117-125.
- [10] Senft C, Schoenes B, Gasser T, et al. Feasibility of Intraoperative intraoperative MRI Guidance guidance for cCraniotomy and tTumor rResection in the sSemi-sitting Positionposition[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2011, 23(3): 241-246.
- [11] Recinos P, Raza S, Jallo G, et al. Use of a minimally invasive tubular retraction system for deep-seated tumors in pediatric patients technical note[J]. J Neurosurg Pediatr, 2011, 7(5): 516-521.
- [12] Modesto P, Oliveira K, L'Abbate G, et al. Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up[J]. Acta Neurochirurgica, 2009, 151(10): 1215-1230.

(收稿日期:2013-09-18 修回日期:2013-11-07)

(上接第 533 页)

- 个性调查表使用指导书[M]. 北京:中国科学院心理研究所, 1989: 40-50.
- [6] 宋维真, 主修. 中国人使用明尼苏达多项个性调查表结果分析[J]. 心理学报, 1985, 30(4): 346-355.
- [7] Benedek K, Tajti J, Vecsei L. Headache: diagnosis and treatment[J]. Orv Hetil, 2006, 147(37): 1771-1776.
- [8] Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, et al. Headache and psychiatric comorbidity: Clinical aspects and outcome in an 8-

year follow-up study[J]. Cephalalgia, 1998, 18(7): 455-462.

- [9] Radat F, Sakh D, Lutz G, et al. Psychiatric comorbidity is related to headache induced by chronic substance use in migraineurs[J]. Headache, 1999, 39(7): 477-480.
- [10] 吴德云, 高宗恩, 于燕. 偏头痛患者的心理健康水平、人格特性及应对方式[J]. 山东医药, 2010, 50(25): 55-56.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-11-05)