

• 预防研究 •

脑胶质瘤术后早期癫痫发作相关危险因素的 Logistic 回归分析*

张晓聪, 马骏鹏[△], 朱创业, 余强, 陈恳, 姜杰

614100 四川 乐山, 四川省夹江县中医医院 神经外科(张晓聪、朱创业、余强、陈恳), 重症监护室(姜杰); 610041 成都, 四川大学华西医院 神经外科(马骏鹏)

[摘要] 目的: 探讨脑胶质瘤术后早期癫痫发作的相关危险因素, 为改善脑胶质瘤患者手术预后, 提高术后生活质量提供参考。方法: 采用以医院为基础的回顾性病例对照设计, 连续收集 2017 年 3 月至 2018 年 2 月在四川大学华西医院行开颅脑胶质瘤切除手术的 322 例患者, 进一步按照是否合并早期癫痫发作分为病例组和对照组, 收集患者的临床病理资料, 采用多因素 Logistic 回归模型分析脑胶质瘤术后早期癫痫发作的相关危险因素。结果: 单因素分析显示, 术前癫痫发作频率、术前运动障碍、手术切除程度、病理分级、肿瘤位置、肿瘤大小、术后瘤腔出血、手术前后预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素(均 $P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示: 术前癫痫发作频率(≥ 1 次/d)、术前有运动障碍、病理分级(Ⅱ级)、肿瘤大小($\geq 5\text{cm}$)、手术前无预防性抗癫痫用药、手术后无预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论: 临床治疗应针对脑胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素, 采取合理预防对策, 进行个体化评估与治疗, 以降低术后早期癫痫发作的风险。

[关键词] 神经胶质瘤; 癫痫; 危险因素; 病例对照研究

[中图分类号] R739.41 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.008

引文格式: Zhang XC, Ma JP, Zhu CY, et al. Logistic regression analysis of risk factors related to early seizure after glioma surgery[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(2): 138-142. [张晓聪, 马骏鹏, 朱创业, 等. 脑胶质瘤术后早期癫痫发作相关危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(2): 138-142.]

Logistic Regression Analysis of Risk Factors Related to Early Seizure after Glioma Surgery

Zhang Xiaocong, Ma Junpeng, Zhu Chuangye, Yu Qiang, Chen Ken, Jiang Jie

Department of Neurosurgery, Jiajiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614100, Sichuan, China (Zhang Xiaocong, Zhu Chuangye, Yu Qiang, Chen Ken); Intensive Care Unit, Jiajiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614100, Sichuan, China (Jiang Jie); Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China (Ma Junpeng)

Corresponding author: Ma Junpeng, E-mail: 284035460@qq.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81900498).

[Abstract] **Objective:** To explore the risk factors of early epileptic seizures after glioma surgery, so as to improve the prognosis and quality of life of patients with gliomas. **Methods:** A hospital-based prospective case-control design was used to continuously collect 322 patients who underwent glioma resection at West China Hospital from March 2017 to February 2018. The patients with or without early seizures were further assigned to the case group and the control group. Clinical and pathological data of the patients were collected. And multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors associated with early seizures caused by glioma. **Results:** Univariate analysis showed that the frequency of preoperative seizure, preoperative dyskinesia, resection degree, pathological grade, tumor location, tumor size, postoperative cavity hemorrhage, preoperative use of prophylactic antiepileptic drugs

were the risk factors for early seizure of gliomas after surgery (all $P < 0.05$); multivariate logistic regression analysis showed that the frequency of preoperative seizure (≥ 1 time/

[收稿日期] 2020-04-27 **[修回日期]** 2020-11-29

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81900498)

[通讯作者] [△] 马骏鹏, E-mail: 284035460@qq.com

d), preoperative dyskinesia, grade II, tumor size ≥ 5 cm and no history of prophylactic antiepileptic drugs before and after operation were independent risk factors of early epilepsy after glioma operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** In order to reduce the risk of early epilepsy after glioma surgery, reasonable preventive measures and individualized evaluation and treatment are recommended.

[Key words] Glioma; Epilepsy; Risk factors; Case-control study

脑胶质瘤是指一组神经上皮组织来源的神经胶质细胞肿瘤,约占全部颅内肿瘤的 46%^[1-2],其具有较强的侵袭性、较高的复发率和病死率,是临床上常见公认的预后较差的原发性颅内肿瘤之一^[3-4]。手术切除联合同步放疗、辅助化疗是目前临床胶质瘤的主要治疗方式,癫痫发作不仅是脑胶质瘤的主要临床表现,同时也是其术后常见并发症^[5],术后早期癫痫发作会进一步加剧患者脑组织的病理损伤,增加致残率和死亡风险^[6]。但术后早期(1 周内)癫痫发作的相关机制目前尚不明确^[7-8],因此,本研究以四川大学华西医院收治行开颅脑胶质瘤切除手术的 322 例患者作为研究对象,进一步按照是否合并早期癫痫发作分为病例组和对照组,探讨术后早期癫痫发作的危险因素,为改善脑胶质瘤患者的手术预后,提高脑胶质瘤患者术后生活质量提供相关参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续选择四川大学华西医院神经外科 2017 年 3 月至 2018 年 2 月收治的 322 例脑胶质瘤患者作为研究对象。纳入标准:1) 年龄 > 18 岁;2) 术前影像学检查提示脑胶质瘤且具有手术指征;3) 术后经病理确诊为原发性脑胶质瘤;4) 病变处于幕上区,术后预期生存时间 > 3 个月;5) 患者知情同意,并签署知情同意书。排除标准:1) 复发性或转移性脑胶质瘤患者;2) 同时合并有其他部位肿瘤者;3) 合并严重感染或妊娠或哺乳期患者。

1.2 手术方法

全部患者均行开颅脑胶质瘤切除术,患者术前均接受 CT 或 MRI 检查以明确病灶部位及其周围组织情况,术前 30 min 予以苯巴比妥钠 1.0 g 进行镇静和抗惊厥处理,然后在显微镜下实施开颅胶质瘤切除术,术中采用美国 GE 公司 Logiq p5 彩色超声多普勒诊断仪引导下进行手术操作,术毕逐层关颅,待患者清醒后进行神经系统功能评估,复查脑 CT 或 MRI 确定术区情况,术后全部患者均采取营养支持与抗感染等支持治疗。

1.3 资料收集

采用查阅电子病历资料及电话随访复核的方式收集全部入组患者的临床资料,主要包括患者的性别、年龄、术前卡氏功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分、术前癫痫发作及发作频率、术前运动障碍、循环系统疾病、代谢性疾病情况、手术时间、手术切除程度、病理诊断、肿瘤位置、肿瘤分期、肿瘤大小、术后瘤腔出血、手术前后预防性抗癫痫用药、术后 1 周内癫痫发作等。

1.4 统计学方法

本次研究采用 Microsoft Excel 2007 建立数据库并录入数据资料,采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计处理分析。对服从正态分布或近似服从正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本的 t 检验;对计数资料采用率/构成比/百分比(%) 进行描述,组间比较采用卡方检验;单因素分析基础上,采用多因素 Logistic 回归模型分析脑胶质瘤术后早期癫痫发作的相关危险因素。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

322 例脑胶质瘤手术患者中,男性 188 例(58.39%)、女性 134 例(41.61%),男女性别比为 1.40:1;患者年龄 22 ~ 78 岁,平均年龄(51.22 ± 6.78)岁;按照术后 1 周内是否有早期癫痫发作分为病例组(55 例,17.08%)和对照组(267 例,82.92%)。

2.2 脑胶质瘤术后早期癫痫发作危险因素的单因素分析

分别对病例组和对照组患者的一般资料、临床资料等进行单因素分析,结果显示:术前癫痫发作频率、术前运动障碍、手术切除程度、病理分级、肿瘤位置、肿瘤大小、术后瘤腔出血、手术前、后预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素(均 $P < 0.05$)(表 1)。

2.3 脑胶质瘤术后早期癫痫发作危险因素的多因素 Logistic 回归分析

以脑胶质瘤患者术后是否早期癫痫发作作为因变量(病例组: $Y = 1$, 对照组: $Y = 0$),以单因素筛选

的有统计学意义的危险因素作为自变量进行 Logistic 回归分析(自变量赋值见表 2),结果显示:术前癫痫发作频率(≥ 1 次/d)、术前有运动障碍、病理分级(II

级)、肿瘤大小(≥ 5 cm)、手术前无预防性抗癫痫用药、手术后无预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的独立危险因素(均 $P < 0.05$)(表 3)。

表 1 脑胶质瘤术后早期癫痫发作危险因素的单因素分析

Table 1. Univariate Analysis of Risk Factors Related to Early Epilepsy after Glioma Surgery

Variable	Case group (n = 55) (%)	Control group (n = 267) (%)	χ^2/t	P
Sex			2.242	0.134
Male	38 (69.09)	150 (56.18)		
Female	17 (30.91)	117 (43.82)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year) *	52.13 $\pm$ 5.58	51.07 $\pm$ 6.66	1.103	0.271
Preoperative KPS score			0.796	0.372
<90	25 (45.45)	139 (52.06)		
≥ 90	30 (54.55)	128 (47.94)		
Frequency of seizure before operation			18.219	<0.001
<1 time/d	15 (27.27)	157 (58.80)		
≥ 1 time/d	40 (72.73)	110 (41.20)		
Preoperative dyskinesia			29.413	<0.001
No	37 (67.27)	248 (92.88)		
Yes	18 (32.73)	19 (7.12)		
Preoperative circulatory diseases			0.052	0.820
No	42 (76.36)	200 (74.91)		
Yes	13 (23.64)	67 (25.09)		
Preoperative metabolic diseases			0.910	0.340
No	43 (78.18)	192 (71.91)		
Yes	12 (21.82)	75 (28.09)		
Operation time ($\bar{x} \pm s$, h) *	10.22 $\pm$ 1.83	10.09 $\pm$ 1.41	0.629	0.530
Resection degree			11.513	<0.001
Partial	34 (61.82)	99 (37.08)		
Total	21 (38.18)	168 (62.92)		
Pathological grade			47.424	<0.001
II	36 (65.45)	53 (19.85)		
III ~ IV	19 (34.55)	214 (80.15)		
Tumor location			17.743	<0.001
Frontal lobe	31 (56.36)	75 (28.09)		
Temporal lobe	14 (25.45)	85 (31.84)		
Parietal lobe	6 (10.91)	59 (22.10)		
Occipital lobe	4 (7.27)	48 (17.98)		
Tumor size (maximum diameter)			57.648	<0.001
<5 cm	26 (47.27)	240 (89.89)		
≥ 5 cm	29 (52.73)	27 (10.11)		
Tumor boundary			0.117	0.732
Blurring	42 (76.36)	198 (74.16)		
Clear	13 (23.64)	69 (25.84)		
Postoperative cavity hemorrhage			21.230	<0.001
Nothing	25 (45.45)	171 (64.04)		
Oozing blood	11 (20.00)	68 (25.47)		
Hematoma	19 (34.55)	28 (10.49)		
History of prophylactic antiepileptic drugs before operation			60.865	<0.001
No	44 (80.00)	67 (25.09)		
Yes	11 (20.00)	200 (74.91)		
History of prophylactic antiepileptic drugs after operation			45.439	<0.001
No	31 (56.36)	40 (14.98)		
Yes	24 (43.64)	227 (85.02)		

* t test; χ^2 test was used for the rest.

KPS: Karnofsky performance status.

表 2 脑胶质瘤术后早期癫痫发作危险因素赋值

Table 2. Assignment of Risk Factors of Early Epilepsy after Glioma Surgery

Risk factor	Assignment
Frequency of seizure before operation	<1 time/d = 0; ≥ 1 time/d = 1
Preoperative dyskinesia	No = 0; yes = 1
Resection degree	Partial excision = 0; Total excision = 1
Pathological grade	II = 0; III ~ IV = 1
Tumor location	Frontal lobe = 0; Temporal lobe = 1; Parietal lobe = 2; Occipital lobe = 3
Tumor size	<5 cm = 0; ≥ 5 cm = 1
Postoperative cavity hemorrhage	No or little oozing = 0; hematoma = 1
History of prophylactic antiepileptic drugs before operation	No = 0; yes = 1
History of prophylactic antiepileptic drugs after surgery	No = 0; yes = 1

表 3 脑胶质瘤术后早期癫痫发作危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors for Early Epilepsy after Glioma Surgery

Risk factor	OR (95% CI)	β	χ^2	P
Frequency of seizure before operation	3.317 (1.3354 ~ 6.239)	1.199	6.315	0.012
Preoperative dyskinesia	4.297 (1.794 ~ 9.410)	1.458	10.296	0.001
Pathological grade	0.324 (0.203 ~ 0.976)	-1.128	15.523	<0.001
Tumor size	2.995 (1.125 ~ 3.725)	1.097	18.826	<0.001
History of prophylactic antiepileptic drugs before operation	0.142 (0.098 ~ 0.568)	-1.953	19.816	<0.001
History of prophylactic antiepileptic drugs after surgery	0.165 (0.099 ~ 0.574)	-1.804	14.862	<0.001

3 讨论

脑胶质瘤是临床上最为常见的原发性颅内中枢神经系统肿瘤,由于其不断上升的发病率及较高的病死率及较差的预后,我国脑胶质瘤疾病负担呈现不断加重的趋势^[9-10]。癫痫发作是脑胶质瘤患者的主要临床表现,甚至是首发症状,这与肿瘤组织的侵袭性生长导致的压迫、脑组织破坏后引起的异常放电有关;同时,癫痫发作也是脑胶质瘤术后患者早期常见的并发症,临床表现为全身或局限性强直、肌肉抽搐、大小便失禁、突然意识丧失等,对患者的身心造成巨大伤害,严重影响患者生活质量,甚至危及患者的生命^[11-12]。针对性的分析脑胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素,并针对危险因素采取预防措施,对改善患者手术预后,提供生活质量有重要意义。

本研究通过单因素及多因素的 Logistic 回归分析发现,术前癫痫发作频率(≥ 1 次/d)、术前有运动障碍、病理分级(II 级)、肿瘤大小(≥ 5 cm)、手术前后无预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的独立危险因素。术前癫痫发作频率 ≥ 1 次/d 患

者有相较于 <1 次/d 者其术后早期癫痫发作风险更高($OR = 3.317$),陈颖东等^[13]的研究结果也显示术前癫痫发作频率 ≥ 2 次/d 是高危因素。而术前有运动障碍的脑胶质瘤患者术后早期癫痫发作的风险是无运动障碍患者的 4.297 倍,因此临床术前评估时应警惕该类患者,采取针对性干预措施,预防术后癫痫的发生。2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准将脑胶质瘤分为 I ~ IV 级, I 级良性, II ~ IV 级为恶性肿瘤,多数呈侵袭性生长,传统意义上又将 II ~ IV 级胶质瘤进一步分为低级别胶质瘤(II 级)和高级别胶质瘤(III ~ IV 级)^[14],本研究中纳入的为 II ~ IV 级恶性脑胶质瘤患者。脑胶质瘤的病理分级通常与患者术后早期癫痫发作事件呈负相关,低级别胶质瘤的肿瘤组织往往与周围的正常组织混杂在一起,更加容易破坏神经纤维和神经元回路等,导致神经元过度放电,而高级别胶质瘤由于肿瘤组织呈侵袭性生长且生长速度较快,更容易导致出现组织坏死、出血等临床表现^[15-16]。对于肿瘤体积更大的患者,病灶组织更容易压迫周围的正常脑组织,引起脑神经的缺氧与缺血以及代谢紊乱等现象,从而增加了术后癫痫发作的风险^[17]。本次研究还发现,术前

及术后未进行抗癫痫预防性用药均为脑胶质瘤术后早期癫痫发作独立危险因素($OR=0.142, 0.165$), 因此, 为降低术后早期癫痫发作风险, 应结合患者个人情况在手术前后常规进行抗癫痫预防性用药对策^[18]。

综上所述, 本研究初步探索了脑胶质瘤患者术后早期癫痫发作相关危险因素, 为改善脑胶质瘤患者的手术预后, 提高脑胶质瘤患者术后生活质量提供了一定的理论参考。术前癫痫发作频率(≥ 1 次/d)、术前有运动障碍、病理分级(Ⅱ级)、肿瘤大小(≥ 5 cm)、手术前后无预防性抗癫痫用药是脑胶质瘤术后早期癫痫发作的独立危险因素, 应根据上述因素并进行个体化评估与治疗预防术后早期癫痫发作。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Walker EV, Davis FG. Malignant primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in Canada from 2009 to 2013 [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(3):360-369.
- [2] 查震球, 刘志荣, 郑荣寿, 等. 2008-2012 年中国肿瘤登记地区脑及神经系统肿瘤发病与死亡分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(11):1101-1105.
- [3] Atkins I, Kinnersley B, Ostrom QT, *et al.* Transcriptome-Wide Association Study Identifies New Candidate Susceptibility Genes for Glioma [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8):2065-2071.
- [4] Muther M, Stummer W. Ependymal fluorescence in fluorescence-guided resection of malignant glioma: A systematic review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(2):365-372.
- [5] 李德培, 陈银生, 郭琤琤, 等. 脑胶质瘤的临床疗效和预后因素分析(附 741 例报告) [J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(9):905-909.
- [6] Yu Z, Zhang N, Hameed NUF, *et al.* The analysis of risk factors and survival outcome for Chinese patients with epilepsy with high-grade glioma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125:e947-e957.
- [7] Pallud J, McKhann GM. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1):43-54.
- [8] Izumoto S, Miyauchi M, Tasaki T, *et al.* Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7):4361-4366.
- [9] Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Cancer incidence and mortality in China in 2013: An analysis based on urbanization level [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(1):1-10.
- [10] 李育平, 朱磊, 王杏东, 等. 周细胞作为胶质瘤潜在治疗靶点研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 31(4):294-297.
- [11] 王磊, 樊星, 梁树立. 《成人弥漫性胶质瘤相关癫痫临床诊疗指南》解读[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 35(10):976-980.
- [12] 董晓杰, 曾宽, 田勤卿. 低级别胶质瘤合并癫痫患者手术预后相关影响因素分析[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(8):1586-1588.
- [13] 陈颖东, 彭彪, 罗冬冬, 等. 脑胶质瘤术后早期癫痫发作的危险因素[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(5):204-207.
- [14] Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: A consecutive series with 11-year follow-up [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(1):51-58.
- [15] 方富, 林元相, 康德智, 等. 以癫痫为首发症状的低级别胶质瘤患者的手术疗效及预后影响因素[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13):1031-1034.
- [16] 杨卓, 王新军, 单峤, 等. 胶质瘤相关性癫痫患者术后癫痫再发的临床特征及影响因素[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(4):405-408.
- [17] Liang S, Fan X, Zhao M, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10):4527-4535.
- [18] 张杰, 吴建兵, 杜春富, 等. 幕上神经胶质瘤相关性癫痫发作模式的危险因素分析[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(5):745-749.