

难治性癫痫相关病理学最新研究进展

朴月善 卢德宏

【摘要】 外科手术切除致痫灶的大力开展,为难治性癫痫的神经病理学研究提供了充足的病例资源。近年来,国际上关于皮质发育畸形和海马硬化的分类均有了新的研究成果和共识,同时结合分子生物学和分子遗传学的探索为我们认识癫痫相关病变的疾病谱系和发病机制提供了新的依据。未来几年,关于致痫灶的分子病理学及其致痫性的研究将成为热点。

【关键词】 癫痫;颞叶; 皮质发育畸形; 海马; 病理学; 综述

Research progress on pathology of intractable epilepsy

PIAO Yue-shan, LU De-hong

Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: PIAO Yue-shan (Email: yueshanpiao@126.com)

【Abstract】 With increased surgical operation samples of intractable epilepsy, there are sufficient cases for neuropathological study. Some new studies and consensus on classification of malformations of cortical development or hippocampal sclerosis were proposed recently. Moreover, researches using molecular and genetic methods have provided new opinions for disease spectrum and pathogenesis of epilepsy associated lesions. In the next few years, further studies on the molecular pathology and epileptogenesis of the epileptic foci are necessary.

【Key words】 Epilepsy, temporal lobe; Malformations of cortical development; Hippocampus; Pathology; Review

This study was supported by High-level Technical Training Project Funding of Beijing Health System (No. 2011-3-095).

癫痫是临床常见且严重的中枢神经系统疾病,以儿童和青壮年好发,目前其发病率已位居中枢神经系统疾病第2位。随着外科手术治疗难治性癫痫的进展,皮质发育畸形(MCD)被提至癫痫病因分类的重要位置,尤其是儿童和青少年患者。我们研究小组曾经开展一项最大样本的国人难治性癫痫病理学研究,共连续收集435例难治性癫痫病例的组织标本,结果显示:以局灶性皮质发育不良(FCD)、结节性硬化症(TSC)、半侧巨脑症(hemimegalencephaly)等为代表的皮质发育畸形和以节细胞胶质瘤(GG)为代表的低级别胶质神经元肿瘤性病变是难治性癫痫的常见病理学表现,约占

总病例数的68.97%(300/435),其中又以局灶性皮质发育不良最为常见^[1]。与此同时,海马硬化(HS)可发生于17.01%(74/435)的癫痫患者且多伴局灶性皮质发育不良、瘢痕或肿瘤^[1]。近年来,对皮质发育畸形的分类、疾病谱系、发病机制,以及海马硬化的分类原则有了一些新的研究成果和认识,本文介绍如下。

一、皮质发育畸形的新分类及疾病谱系

皮质发育畸形是一组局灶性或弥漫性皮质结构异常性病变之总称。其中最为常见的局灶性皮质发育不良是神经元迁移和(或)形成皮质的整合过程出现异常所致的脑发育畸形性病变,病变多局限于皮质内。1971年,Taylor等^[2]首次对局灶性皮质发育不良进行描述;2004年,Palmini等^[3]综合该类患者临床、病理学和影像学表现对其进行分类,目前已广泛应用于临床。2011年,国际抗癫痫联盟(ILAE)发表了局灶性皮质发育不良专家共识^[4]。新分类标准的最大变化是将单纯局灶性皮质发育

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.003

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(项目编号:2011-3-095)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院病理科

通讯作者:朴月善 (Email: yueshanpiao@126.com)

不良(I型和II型)与其他致病性病变相关局灶性皮质发育不良(III型)区分开来,这是由于二者在临床表现、脑电图、影像学 and 术后结局等方面均存在明显差异。FCD III型的皮质分层异常与某种责任病灶相关联,二者通常相毗邻或在同一皮质区或同一脑叶。FCD III型亚型包括伴海马硬化的FCD III a型、伴中枢神经系统肿瘤的FCD III b型、伴血管畸形的FCD III c型以及伴其他早年获得性责任病变的FCD III d型(早年获得性责任病变系围产期缺血或出血所致的胶质瘢痕,以及Rasmussen脑炎、边缘性脑炎等炎症性或感染性疾病)。另一项改变是,将FCD I型由先前Palmini等^[3]的I a和I b两种亚型转变为3种亚型,即FCD I a型,表现为放射状迁移和神经元成熟异常,存在丰富的微柱结构异常;FCD I b型,出现切向迁移异常;FCD I c型,同时存在上述两种异常。此外,当病理诊断FCD I型,临床可疑与某种责任病灶相关但未能获得该病灶组织进行病理学检查时,称FCD III型[不附加规定型(NOS型)]。FCD II型与海马硬化、中枢神经系统肿瘤、血管畸形等病变伴随出现时,称为双重病理。

广义皮质发育畸形的分类依赖于神经发育学和遗传学,随着许多新型综合征、新基因类型和已知基因突变的发现,其分类方法和标准也在不断发生改变。2012年,Barkovich等^[5]在2001和2005年两次分类基础上,吸取分子生物学、遗传学和影像学最新进展,对皮质发育畸形的神经发育学和遗传学分类标准进行了修订和更新:第1组(Group I),神经元和神经胶质异常增生或凋亡导致的畸形;第2组(Group II),神经元迁移异常导致的畸形;第3组(Group III),神经元迁移后发育异常导致的畸形。与2005年分类标准相比,新分类标准无明显变化,鉴于神经元在迁移过程中同时进行整合,故将第3组“整合异常”修订为“迁移后发育异常”。在首都医科大学宣武医院癫痫外科病理诊断的皮质发育畸形中,Group I c型为出现异常细胞成分的皮质发育畸形,包括FCD II a型、FCD II b型和结节性硬化症;Group I d型表现为伴异常细胞增生和新生的皮质发育异常,包括两种临床十分常见的胶质神经元混合性肿瘤,即节细胞胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT);Group III c型,包括FCD I a型和FCD I b型。

我们的体会是:大多数难治性癫痫可进行完整细化的分型。若遇到罕见或非典型病例,则依据组

织形态学特点,遵循广义皮质发育畸形的分类标准进行分型,为临床提供粗略的诊断方向和组织病理学分型,甚至有部分病例需结合分子遗传学检测方能最终明确诊断。例如,FCD II b型和结节性硬化症同属有异常细胞成分出现的皮质发育畸形,有时在组织病理学水平难以鉴别,因此需结合翔实的临床资料(包括家族史和影像学信息等)和分子遗传学检测证据。

二、雷帕霉素靶蛋白病

近年来,通过实验室技术可在致病灶内发现一些通路蛋白异常活化,使得一些具有特殊功能的信号转导通路逐渐引起关注,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导通路即为其中之一。1991年,免疫抑制剂雷帕霉素靶点首次被发现,mTOR信号转导通路在轴索和树突生长、突触建立和正常脑组织发育的其他进程中发挥一定作用。mTOR信号转导通路上游调节因子功能缺失变异(loss-of-function mutations)与皮质发育畸形、癫痫和神经发育性病变密切相关^[6]。另一方面,mTOR信号转导通路还存在一些下游通路,如核糖体S6蛋白和S6蛋白激酶、4EBP1/eIF4E转录因子,这些通路能够调节多种功能各异的蛋白质合成,目前这些下游通路的作用机制尚未完全阐明。我们曾对FCD II型和结节性硬化症患者脑组织异常细胞成分[形态异常神经元(DN)和气球细胞(BC)]中的mTOR信号转导通路下游分子的表达变化进行探讨,结果显示:局灶性皮质发育不良异常细胞成分中的两种下游分子(4EBP1和S6)呈高度活化^[7](图1)。已知形态异常神经元和气球细胞作为局灶性皮质发育不良的特征性表现,其组织学形态难以与结节性硬化症中的形态异常神经元和巨细胞(GC)相区别。结节性硬化症为肿瘤抑制基因TSC1或TSC2突变所致的常染色体显性遗传性疾病,以癫痫发作为典型症状。近年来对果蝇的研究显示,TSC1和TSC2编码的错构瘤蛋白(hamartin)和马铃薯球蛋白(tuberin)可在细胞内构成肿瘤抑制复合物,从而发挥对mTOR信号转导通路的抑制作用。另外,我们研究小组的前期临床观察和相关研究结果均提示,节细胞胶质瘤早期病变和局灶性皮质发育不良构成了胶质神经元肿瘤性病变谱系,免疫组织化学染色发现节细胞胶质瘤磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)-mTOR信号转导通路下游分子(4EBP1和S6)亦呈高度活化^[7]。

近年来,对皮质发育畸形和结节性硬化症动物

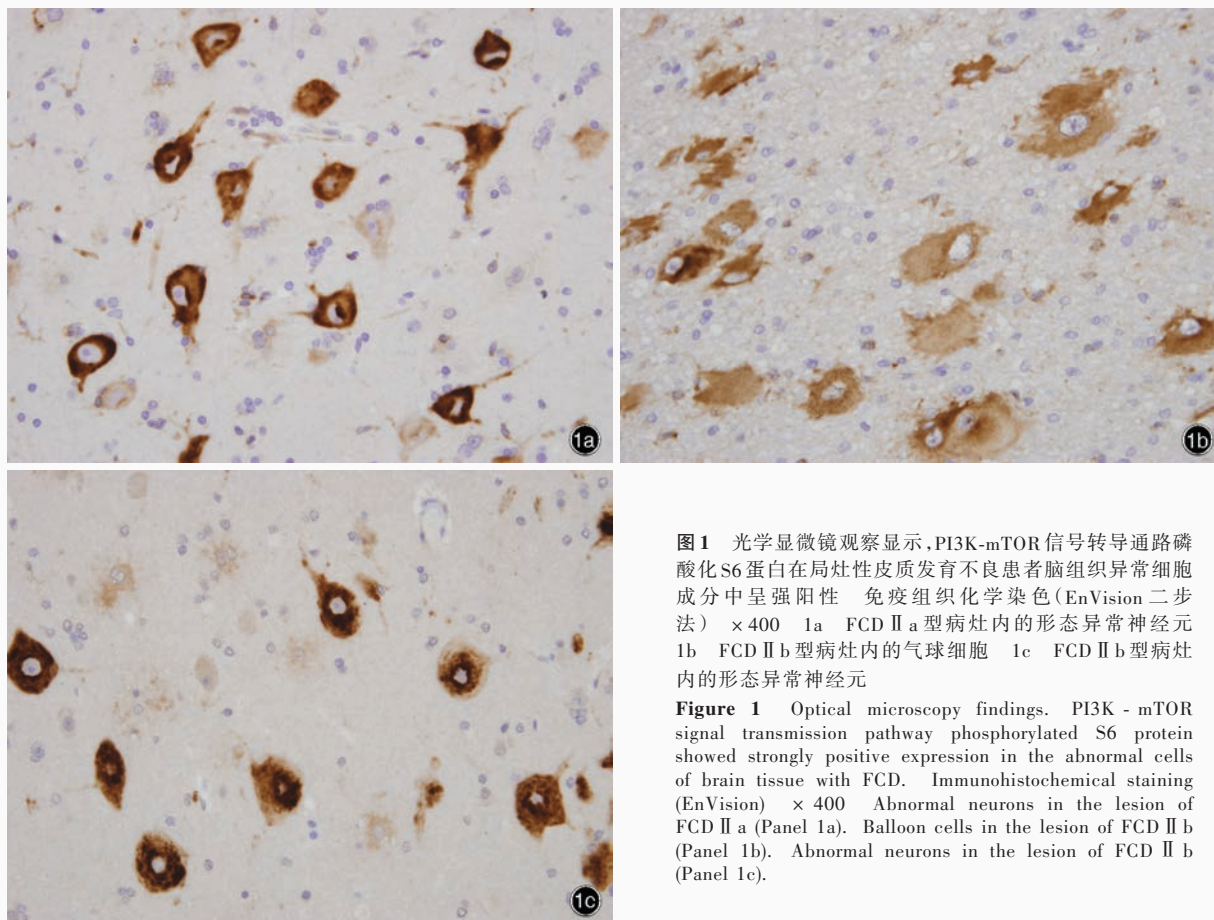


图1 光学显微镜观察显示,PI3K-mTOR信号转导通路磷酸化S6蛋白在局灶性皮质发育不良患者脑组织异常细胞成分中呈强阳性。免疫组织化学染色(EnVision二步法) ×400 1a FCD II a型病灶内的形态异常神经元 1b FCD II b型病灶内的气球细胞 1c FCD II b型病灶内的形态异常神经元

Figure 1 Optical microscopy findings. PI3K - mTOR signal transmission pathway phosphorylated S6 protein showed strongly positive expression in the abnormal cells of brain tissue with FCD. Immunohistochemical staining (EnVision) × 400. Abnormal neurons in the lesion of FCD II a (Panel 1a). Balloon cells in the lesion of FCD II b (Panel 1b). Abnormal neurons in the lesion of FCD II b (Panel 1c).

模型的研究发现,mTOR信号转导通路异常活化可导致癫痫和神经病理学异常,而雷帕霉素则能阻止癫痫发作、抑制产生相关细胞学和分子表型异常。2008年,Zeng等^[8]报告,mTOR信号转导通路抑制剂雷帕霉素具有抑制结节性硬化症动物模型癫痫发作频率的作用,甚至可使病灶缩小。新近的研究提议,采用“雷帕霉素靶蛋白病(TORopathies)”一词定义与mTOR信号转导通路异常相关的具有相似临床和病理学表现的疾病谱系,包括FCD II型、结节性硬化症、节细胞胶质瘤和半侧巨脑症^[9]。

最近开展的后续研究陆续发现皮质发育畸形患者脑组织PI3K-mTOR信号转导通路上游或下游调节功能异常的证据。2012年,Chen等^[10]采用针对人乳头状瘤病毒16(HPV16)编码的E6蛋白抗体对50例FCD II b型患者进行研究,自气球细胞胞质中检测出呈高表达的E6蛋白,而不含气球细胞的脑组织则不表达E6蛋白;同时亦在36例非局灶性皮质发育不良相关颞叶癫痫对照者和其他5种癫痫相

关脑发育异常(包括结节性硬化症)对照者的脑组织中发现E6蛋白表达的证据。众所周知,HPV16感染为女性宫颈癌常见病因,业已证实,在宫颈癌患者宫颈病变过程中,E6蛋白作用机制与FCD II b型气球细胞中TSC2基因表达下调的作用机制十分类似,即蛋白激酶B[PKB,亦称丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)]和丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)磷酸化作用增强,随之mTOR信号转导通路活化增强。另一方面,从目前的研究已获知,mTOR信号转导通路在自噬调节过程中起重要作用,气球细胞中含大量线粒体、中间丝和囊泡^[11]。2013年,Yasin等^[11]的研究表明,结节性硬化症患者的脑组织中存在自噬异常,在体外分离培养的气球细胞培养基上给予雷帕霉素干预后,磷酸化S6蛋白表达下调。基于上述研究结果,笔者认为,mTOR相关性异常自噬或许是局灶性皮质发育不良和结节性硬化症的发病机制。

三、海马硬化

有60%~70%的难治性癫痫为颞叶癫痫

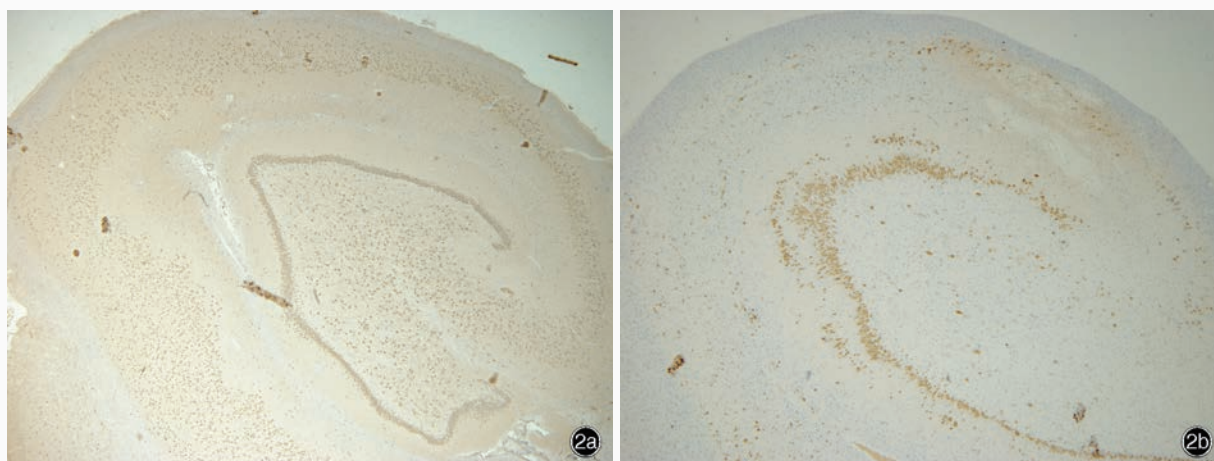


图 2 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×40 2a 正常海马结构 2b 重度海马硬化患者海马 CA1~CA4 区神经元严重缺失,颗粒细胞层变薄、离散和双层异位

Figure 2 Optical microscopy finding of hippocampus. Immunohistochemical staining (EnVision) ×40 Normal hippocampus (Panel 2a). Severe hippocampal sclerosis. Serious absence of neurons could be seen in CA1-CA4 regions. Thinning, scattering and double displacement of granule cell layers were also seen (Panel 2b).

(TLE),目前对颞叶癫痫的发病机制尚未阐明^[12]。其常见的组织病理学表现为海马硬化和局灶性皮质发育不良。

海马硬化又称颞叶内侧硬化,其主要病理改变是海马皮质锥体细胞缺失伴不同程度神经胶质细胞增生。1992年,Wyler等^[13]首次提出一种半定量海马硬化分类方法,即根据海马CA1~CA4区神经元缺失比例共分为5种类型,其中经典型海马硬化和重度海马硬化较为常见。该分类方法临床实用性良好,但对神经元缺失程度的划分较为主观,且未考虑到其与临床之间的关系。2007年,Blümcke等^[14]采用统计学方法(聚类分析)区分出5种不同类型的海马硬化模式,经临床与病理关系分析,发现该分类方法能够很好地预测患者预后。我们研究小组参考Blümcke等^[14]的分类方法,采用神经元核抗原(NeuN)免疫组织化学染色对51例海马硬化患者脑组织神经元进行标记并计数,观察其组织病理学特点,结果显示:I型所占比例(76.47%)与Blümcke等^[14]的研究结果(71.35%)基本一致,即大多数患者表现为CA1区神经元严重缺失,而其他区域神经元亦有不同程度缺失。海马硬化I型根据CA2区神经元缺失程度又分为Ia型和Ib型,前者即经典型海马硬化,后者为重度海马硬化(图2)。进一步统计分析显示,突发事件如产伤、热性惊厥、颅脑创伤、脑膜炎和发生年龄,以及首次癫痫发作年龄、病程和潜伏期比较,海马硬化各亚型之间存在

明显差异;而且突发事件发生年龄越早(<4岁)、CA1区神经元缺失越严重,若患者突发事件发生年龄更早(<2岁),其神经元缺失范围更广泛,突发事件出现越晚,其海马结构越接近正常^[15]。这种新分类方法对癫痫患者手术预后亦具有较好的预测价值。我们研究小组的结果显示,术后1年海马硬化患者癫痫发作总控制率约为84.44%,其中以I型患者预后最佳,癫痫控制率可达94.29%,而非典型患者癫痫控制率较低,仅为50%^[15]。

与此同时,不少学者提出,难治性颞叶癫痫患者脑组织齿状回颗粒细胞层可发生组织形态学改变,并将其称为颗粒细胞病理学(GCP)。目前仅有为数不多的学者系统地研究了齿状回病理变化与术后预后之间的关系。颗粒细胞的上述病理变化是否也参与了癫痫的发病机制,以何种机制参与,目前均不十分清楚,尚待进一步探讨。越来越多的研究表明,苔藓纤维(颗粒细胞轴突)出芽与慢性癫痫的反复自发性发作有关,而且可增加癫痫发作频率^[16]。2009年,Blümcke等^[17]对96例颞叶内侧癫痫患者手术切除的海马齿状回颗粒细胞进行形态计量学研究,发现颗粒细胞病理改变包括数目和结构异常,前者可见颗粒细胞层变薄、离散,后者为颗粒细胞离散、异位(散在异位、丛状异位、双层异位)。我们研究小组也观察到颞叶内侧硬化患者海马齿状回颗粒细胞的病理变化,值得注意的是:几乎所有海马硬化患者颗粒细胞层均显示出组织病理学改变,

包括颗粒细胞缺失、离散和异位至分子层(图 2),其中颗粒细胞缺失最为常见,与海马硬化关系密切,而且此类患者术后癫痫发作控制率较高。因此,广义的海马硬化应包括狭义的海马硬化和海马齿状回颗粒细胞层病变,而且颗粒细胞层病变与海马硬化严重程度存在一定关联性。

最新的研究对难治性癫痫相关性肿瘤有了进一步的规范分类。随着大量手术病例的积累,在长期癫痫相关肿瘤(LEAT)家族中不断出现不典型病例,甚至是新的肿瘤实体被认识,诸如乳头状胶质神经元肿瘤(PGNT)、血管中心型胶质瘤(AG)等^[18]。2013 年,Blümcke 教授作为神经病理学专题小组的牵头人接受了国际抗癫痫联盟的新任务,即制定具有国际共识的新的长期癫痫相关肿瘤分类标准(尚未发表)。作为该项计划的第一步,基于数字显微镜平台的国际调查启动,来自 19 个国家的 38 位神经病理学专家接受邀请,最终有 25 位专家对该数字平台的 30 个长期癫痫相关肿瘤家族提交了诊断和分级意见。作为该专题小组成员,笔者也参加了 2013 年 6 月在加拿大蒙特利尔召开的第 30 届国际癫痫大会暨国际抗癫痫联盟神经病理学专题小组首次会议,会议公布的调查结果显示,各位专家诊断一致性较低,仅 40% 的患者(包括 6 例节细胞胶质瘤和 6 例胚胎发育不良性神经上皮肿瘤)获得一致性诊断,甚至同一病例的 WHO 分级也存在较大分歧(WHO I ~ III 级不等)。专题小组认为,目前迫切需要制定更有效的具有组织病理学参数的标准化定义,将来的研究趋势和目标在于揭示长期癫痫相关肿瘤家族生物学本质或分子病理学、恶性转化危险因素、分子生物学标志和致病性的根本差异。

参 考 文 献

- [1] Piao YS, Lu DH, Chen L, Liu J, Wang W, Liu L, Yu T, Wang YP, Li YJ. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases. *Brain Pathol*, 2010, 20:902-908.
- [2] Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, 34:369-387.
- [3] Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Lüders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 2004, 62(6 Suppl 3):2-8.
- [4] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmieri A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze - Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, 2011, 52:158-174.
- [5] Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, 2012, 135:1348-1369.
- [6] Wong M, Crino PB. mTOR and epileptogenesis in developmental brain malformations//Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th ed. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012: 1-11.
- [7] Ni HC, Sun FH, Piao YS, Ma XL, Lu DH. Expression of PI3K pathway proteins in refractory epilepsy associated with cortical malformation development. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2012, 41:391-395. [倪海春, 孙福海, 朴月善, 马晓丽, 卢德宏. PI3K 通路蛋白在难治性癫痫相关脑皮质发育畸形病灶中的表达. *中华病理学杂志*, 2012, 41:391-395.]
- [8] Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*, 2008, 63:444-453.
- [9] Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia*, 2012, 53:1119-1130.
- [10] Chen J, Tsai V, Parker WE, Aronica E, Baybis M, Crino PB. Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type II B. *Ann Neurol*, 2012, 72:881-892.
- [11] Yasin SA, Ali AM, Tata M, Picker SR, Anderson GW, Latimer-Bowman E, Nicholson SL, Harkness W, Cross JH, Paine SM, Jacques TS. mTOR - dependent abnormalities in autophagy characterize human malformations of cortical development: evidence from focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:207-218.
- [12] Thom M, Eriksson S, Martinian L, Caboclo LO, McEvoy AW, Duncan JS, Sisodiya SM. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68: 928-938.
- [13] Wyler AR, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy*, 1992, 5:220-225.
- [14] Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstöck J, Stefan H, Hildebrandt M. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*, 2007, 113:235-244.
- [15] Ruan QY, Ni HC, Piao YS, Lu DH, Yu T, Xiao DS, Wei LF, Zhao LH. Histological classification and clinico - pathological correlation study for mesial temporal sclerosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:874-878. [阮清源, 倪海春, 朴月善, 卢德宏, 遇涛, 肖东升, 隗立峰, 赵莉红. 颞叶内侧硬化的组织学分型及临床病理相关性. *中华神经科杂志*, 2012, 45:874-878.]
- [16] Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Quantified patterns of mossy fiber sprouting and neuron densities in hippocampal and lesional seizures. *J Neurosurg*, 1995, 82:211-219.
- [17] Blümcke I, Kistner I, Clusmann H, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Bien CG, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, Buchfelder M, Weigel D, Buslei R, Stefan H, Pauli E, Hildebrandt M. Towards a clinico-pathological classification of

granule cell dispersion in human mesial temporal lobe epilepsies. *Acta Neuropathol*, 2009, 117:535-544.

tumors. *Brain Pathology*, 2012, 22:350-379.

(收稿日期:2014-09-10)

[18] Thom M, Blümcke I, Aronica E. Long-term epilepsy-associated

· 临床医学图像 ·

胶质母细胞瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.020

Glioblastoma

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: mrbold@163.com)

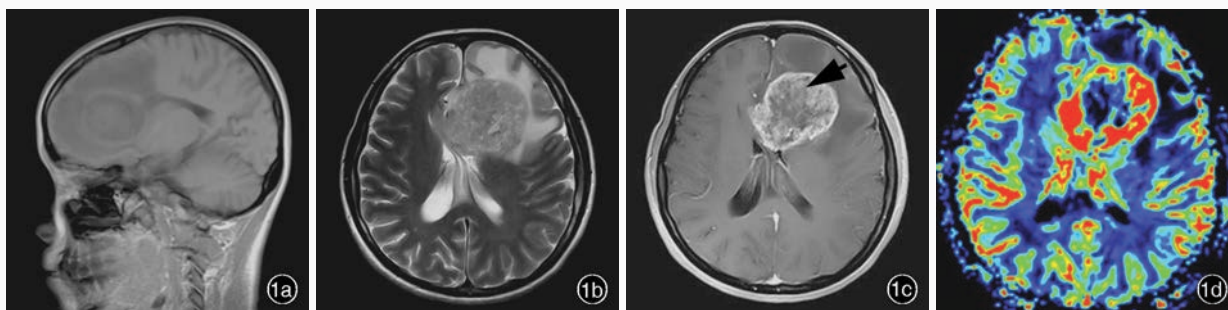


图1 男性患者,41岁。主因左侧额部疼痛2个月就诊。头部MRI检查显示左侧额部和胼胝体膝部占位性病变。术后病理证实胶质母细胞瘤(WHO IV级) 1a 矢状位T₁WI显示,左侧额部和胼胝体膝部类卵圆形病灶,呈低信号,信号强度不均匀,病灶周围明显水肿,侧脑室额角受压 1b 横断面T₂WI显示,病灶呈不均匀高信号,其内可见坏死囊 1c 横断面增强T₁WI显示,病灶边缘呈明显“花环”样环形强化,病灶内不均匀强化提示“假栅栏征”(箭头所示) 1d 横断面脑血容量(CBV)伪彩图显示,肿瘤边缘明显高灌注(红色区域所示),提示大量肿瘤新生血管

Figure 1 A 41-year-old male patient had suffered left frontal headache for 2 months and came to clinic. MRI showed an occupying lesion located in the left frontal lobe and genu of the corpus callosum. Postoperative pathological diagnosis revealed glioblastoma (WHO IV). Sagittal T₁WI showed an oval lesion with heterogeneous low-intensity signal located in the left frontal lobe and genu of the corpus callosum with obvious peritumoral edema. The adjacent frontal horn of the lateral ventricle was compressed (Panel 1a). Axial T₂WI showed heterogeneous high-intensity lesion with cystic component within it (Panel 1b). Axial enhanced T₁WI showed "ring" enhancement and a relatively weak or unremarkable heterogeneous central enhancement which revealed the "pseudopalisade" sign (arrow indicates, Panel 1c). Axial cerebral blood volume (CBV) map showed significantly increasing perfusion in the edge of tumor (red areas indicate), indicating obvious tumor vascularity (Panel 1d).

胶质母细胞瘤又称多形性胶质母细胞瘤(GBM),是星形细胞肿瘤中恶性程度最高的类型,属WHO IV级,分为原发性和继发性。其亚型包括巨细胞型胶质母细胞瘤和胶质肉瘤,占神经上皮组织肿瘤的23%;可发生于任何年龄阶段,以45~65岁高发,30岁以下者鲜见;男性明显高于女性。病变好发部位依次为额颞叶、顶叶和枕叶,小脑和基底节极为少见,可同时累及多个脑叶。肿瘤细胞分化差,常为多形性,密度高,异型性明显,核分裂活跃。明显的假“栅栏”样坏死和“肾小球/花蕾”样微血管增生是其组织病理学特点。肿瘤呈浸润性生长,可经胼胝体或丘脑间粘束越过中线侵犯对侧大脑半球,常见沿白质纤维束和血管周围间隙播散,也可沿室管膜、软脑膜下隙和蛛网膜下隙播散,少见硬脑膜和颅骨侵犯。

CT显示肿瘤呈边界不清的混杂密度影,常见瘤内出血所致高密度或囊性变、坏死;肿瘤跨胼胝体生长至对侧大脑半球时,呈“蝴蝶征”,水肿和占位效应明显。MRI在一定程度上能够揭示肿瘤的病理改变:T₁WI呈不均匀低信号(图1a),多合并坏死、囊性变或出血性改变;T₂WI呈混杂高信号,中心坏死区为高信号,肿瘤生长区周围呈等信号,部分病变与肿瘤周围水肿分界不清,肿瘤内异常血管增生形成线样“流空效应”区(图1b)。增强扫描肿瘤边缘呈显著对比强化,呈“花环”样(图1c)、不规则环形、岛形或螺旋形改变;囊变性和坏死区周围肿瘤实质呈特征性“假栅栏征”,即圆形、椭圆形未强化区散在分布在强化区内,类似乳突蜂窝小房。灌注成像显示,病灶周围和病灶内有多处高灌注区(图1d),提示大量肿瘤血管生成。胶质母细胞瘤虽具典型影像学特征,但仍需注意与颅内单发转移瘤、间变性胶质瘤、淋巴瘤等肿瘤性病变,以及脑脓肿、结核瘤、脱髓鞘假瘤等非肿瘤性占位性病变相鉴别。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)