

• 论著 •

不同病程颞叶癫痫术后疗效及相关性分析

张杰¹, 高晋健^{2*}, 吴建兵², 冯文², 杜春富², 高利民², 曹毅², 李良²

1. 泸州医学院, 四川 泸州 646000

2. 泸州医学院附属成都三六三医院神经外科, 四川 成都 610041

摘要: 目的 探讨不同病程颞叶癫痫患者术后疗效有无差异及手术疗效与病程有无相关关系。方法 回顾性分析 2002 年 1 月 - 2011 年 1 月在泸州医学院附属成都三六三医院神经外科接受手术治疗的颞叶癫痫患者 183 例, 根据 Engel 分级评估分析不同病程患者术后疗效有无差异以及手术疗效与病程有无相关关系。结果 早期手术治疗组术后无癫痫发作率占 78.9%; 中期手术治疗组术后无癫痫发作率占 67.9%; 晚期手术治疗组术后无癫痫发作率占 58.6%。早期手术治疗组术后无癫痫发作率高于中期手术治疗组和晚期手术组, 疗效差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 颞叶癫痫病程与术后疗效存在负相关关系 ($r = -0.213$, $P = 0.002$), 即病程越长, 疗效越差。结论 早期手术干预可能更加有利于控制癫痫发作, 提高患者生存质量。

关键词: 颞叶癫痫; 病程; 手术预后

Surgical outcomes of temporal lobe epilepsy patients with different disease courses: a comparative and correlative analysis

Zhang Jie¹, Gao Jinjian^{2*}, Wu Jianbing², Feng Wen², Du Chunfu², Gao Limin², Cao Yi², Li Liang² 1. Department of Neurosurgery, Luzhou Medical College, Sichuan, 646000, China; 2. Department of Neurosurgery, Chengdu 363 Hospital, Sichuan, 610041, China

Abstract: **Objective** To compare the surgical outcomes of temporal lobe epilepsy patients with different disease courses and to investigate the relationship between surgical outcome and disease course. **Methods** To compare the surgical outcomes of temporal lobe epilepsy patients with different disease courses and to investigate the relationship between surgical outcome and disease course. **Results** A retrospective analysis was performed on 183 patients with temporal lobe epilepsy who received surgical treatment in the Department of Neurosurgery, Affiliated 363 Hospital, Luzhou Medical College from January 2002 to January 2011. The surgical outcomes of patients with different disease courses were evaluated based on Engel's classification, and the relationship between disease course and surgical outcome was analyzed. Results After operation, the early surgical treatment group had a significantly higher seizure-free rate than the middle surgical treatment group and late surgical treatment group (78.9% vs 67.9% and 58.6%, $P < 0.05$). The course of disease was negatively correlated with surgical outcome ($r = -0.213$, $P = 0.002$); the longer the duration of disease, the worse the surgical outcome. **Conclusions** Early surgical intervention may be more beneficial for controlling temporal lobe epilepsy and improving patient's quality of life.

Key words: temporal lobe epilepsy; disease course; surgical outcome

颞叶癫痫是最常见的难治性癫痫, 大约占有癫痫的 40%, 也是进行外科干预后疗效较好的一种癫痫, 70% 左右术后能达到无癫痫发作^[1-2]。在对癫痫灶的准确定位、熟练的手术技能的基础上, 如何进一步提高颞叶癫痫疗效, 是目前癫痫外科的一大挑战。早期手术治疗颞叶癫痫是否能有效地提高术后无癫痫发作率, 改善患者的生活质

量, 相关研究报道的结论不一。为进一步明确早期手术治疗颞叶癫痫患者的疗效, 为临床治疗策略提供可靠证据, 笔者对不同病程的颞叶癫痫患者术后疗效进行分析探讨。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2002 年 1 月 ~ 2011 年 1 月在泸

基金项目: 四川省科技支撑计划项目(编号: 2011FZ0032)

收稿日期: 2013-08-22; 修回日期: 2013-11-07

作者简介: 张杰(1981-), 男, 在读研究生, 主要从事难治性癫痫外科治疗的基础与临床研究。

通讯作者: 高晋健, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事功能神经外科基础与临床研究。

州医学院附属成都三六三医院神经外科接受手术治疗的颞叶癫痫 243 例,其中有完整的门诊或/和电话随访资料患者 183 例,有效回访率 75.3% (失访患者多为术后 5 年以上,无癫痫发作,自动退出随访)。本文通过分析 183 例颞叶癫痫病人 1~10 年(平均 6.5 年)随访结果。评估不同病程颞叶癫痫患者术后的长期癫痫控制情况。纳入研究的病例共 183 例,其中男 116 例,女 67 例,年龄 2~53 岁,平均年龄 22.37 岁,病程 2~38 年,平均 10.26 年;癫痫灶位于左侧 94 例,右侧 82 例,双侧 7 例;其中早期手术治疗组(病程 2~5 年)57 例(31.1%),中期手术治疗组(病程 5~10 年)56 例(30.6%),晚期手术治疗组(病程 10 年以上)70 例(38.6%)。

1.2 术前评估

所有患者常规行头颅 1.5 TMRI,长程视频脑电图监测(VEEG)定位癫痫病灶,其中 45 例因不能准确定位癫痫起始区或者 VEEG 与 MRI 结果不一致,行进一步硬膜下电极(45 例)+立体定向深部电极监测(单侧 28 例,其中双侧颞叶癫痫者 7 例行 PET, Wada 试验定位主要癫痫起始区侧)。所有病例均由神经外科、神经内科、神经电生理学、神经放射学、神经心理学组成的专家组评估决定是否手术。

1.3 手术方式

手术由我院同一癫痫外科医师操作,手术取额颞部大“?”切口,充分暴露颞叶组织,术中常规行皮层脑电监测,进一步明确癫痫灶位置及手术切除范围。当术中监测显示异常放电局限于颞叶时行标准前颞叶切除,部分术前考虑癫痫灶位于颞叶内侧,术中监测发现致痫灶已经波及颞叶,行颞叶切除或加行海马、杏仁核、内嗅区皮质切除;术中监测致痫灶已经超出颞叶范围,波及到额极、额叶、顶叶,行颞叶致痫灶切除+颞叶外病灶切除;病灶波及到功能区时采取术中功能监测、术中唤醒技术等确定功能区后,行颞叶致痫灶切除+多处皮层热灼术或多处软膜下横切术。术中反复性皮层脑电监测,直至监测区域内皮层脑电图转为正常波形后手术结束。术后通过电话或/和门诊面谈方式,术后 1~10 年的随访,平均随访 6.5 年,按照 Engel 分级标准评估术后癫痫控制情况。

1.4 统计学方法

结果采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,比较三种不同时期手术后疗效结果采用 Kruskal-Wallis

H 秩和检验。计量指标以均数标准差描述,双向有序治疗采取 spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 术后结果

颞叶癫痫患者 183 例,术后 Engel I 级 124 例(67.7%),Engel II 级 26 例(14.2%),Engel III 级 15 例(8.2%),Engel IV 级 18 例(9.8%)。

早期手术治疗组(病程 2~5 年)57 例,Engel I 级 45 例(78.9%),Engel II 级 7 例(12.3%),Engel III 级 3 例(5.3%),Engel IV 级 2 例(3.5%),术后一侧肢体轻度偏瘫 3 例(5.2%),记忆功能下降 2 例(3.5%),视力下降 3 例(5.2%),一过性认知功能下降 3 例(5.2%)例。

中期手术治疗组(病程 5~10 年)56 例,Engel I 级 38 例(67.9%),Engel II 级 9 例(16.1%),Engel III 级 4 例(7.1%),Engel IV 级 5 例(8.9%),术后一侧肢体轻度偏瘫 4 例(7.1%),记忆功能下降 2 例(3.5%),视力下降 3 例(5.3%)例,一过性认知功能下降 9 例(16.0%),术区出血 2 例(3.5%),颅内感染 1 例(1.7%)。

晚期手术治疗组(病程 10 年以上)70 例,Engel I 级 41 例(58.6%),Engel II 级 10 例(14.2%),Engel III 级 8 例(11.4%),Engel IV 级 11 例(15.7%)。术后一侧肢体轻度偏瘫 7 例(10.0%),记忆功能下降 3 例(4.2%),视力下降 4 例(5.7%),一过性认知功能下降 17 例(24.2%),术区出血 3 例(4.2%),颅内感染 2 例(2.9%)。

2.2 不同病程与术后疗效关系

三组不同时期手术后疗效 Kruskal-Wallis H 秩和检验显示($H = 7.27, P = 0.026$),不同病程颞叶癫痫术后疗效相关分析($r = -0.213, P = 0.002$)上述结果均有统计学差异。随着癫痫病程的延长,手术预后越差,颞叶早期手术干预可能更加有利于控制癫痫发作,见表 1、表 2。

表 1 不同时期颞叶癫痫术后疗效 Engel 分级构成比(%)

组别	Engel I 级	Engel II 级	Engel III 级	Engel IV 级	合计
早期手术组	45(78.9)	7(12.3)	3(5.3)	2(3.5)	57(100%)
中期手术组	38(67.9)	9(16.1)	4(7.1)	5(8.9)	56(100%)
晚期手术组	41(58.6)	10(14.2)	8(11.4)	11(15.7)	70(100%)
合计	124(67.7)	26(14.2)	15(8.2)	18(9.8)	183(100%)

* 早期手术组:病程≤5 年,中期手术组:病程 5~10 年,晚期手术组:病程>10 年

表2 不同病程颞叶癫痫与术后疗效的相关性

相关因素	术后疗效	
	r 值	p 值
癫痫病程	-0.213	0.002

3 讨论

传统的观点认为:经正规服用至少两种抗癫痫药物仍不能控制癫痫发作,每月发作3~4次以上,观察至少2年才考虑为难治性癫痫,而目前则认为在正确使用了两种可耐受的抗癫痫药物经足够的疗程及剂量治疗仍未能达到无癫痫发作(无癫痫发作期少于3倍治疗前最长发作间隔期或12个月),即可诊断为难治性癫痫^[3]。

目前关于颞叶癫痫病程与手术预后的关系国外报道的结论差异很大。早在1999年Engel^[4]就曾指出癫痫发作病程长短与癫痫预后密切相关,13年后Engel等^[5]再次通过一项随机临床对照研究结果强调早期手术(病程小于2年)可以显著提高术后无癫痫发作率。Siegel等^[6]也认为手术时患者年龄和术前癫痫病程长短对癫痫预后具有显著影响。本研究结果显示早期手术组术后无癫痫发作率明显较中、晚期手术组高(78.9%:67.9%:58.6%),支持上述结论。但是也有研究发现癫痫手术的预后与病程无关^[7-8]。Lowe等^[9]对76例颞叶癫痫患者术后随访结果也未提示手术预后与患者病程有相关关系。这种差异可能是由于样本量偏小,检验效能下降,不能反映总体资料的实际情况以及患者术前纳入标准、手术方式等多种混杂因素所致。Janszky及其团队^[10]在对171例颞叶癫痫患者长期随访中发现,术后癫痫缓解率与癫痫病程长短高度相关,病程低于10年的患者,术后高达90%的患者癫痫症状完全缓解,而病程大于30年的患者术后仅约30%的患者癫痫缓解。本组研究结果显示早期手术治疗患者(癫痫病程小于5年)术后满意(Engel I级+Engel II级)率达91.2%,而中期手术(病程5~10年)及晚期手术(10年以上)的患者术后癫痫控制率满意度分别只有84%及72.8%,差异有统计学意义($P=0.026$)。此外,我们进行相关分析发现不同颞叶癫痫患者病程与手术预后存在负相关性($r=-0.213$, $P=0.002$),即病程越长,癫痫术后无癫痫发作率及缓解率越低。笔者认为颞叶癫痫病程对疗效的影响其原因可能是病灶存在的时间越长,反复的癫痫发

作诱发远隔致痫灶的形成,产生多灶性发作的几率就越大,使得手术全切癫痫灶的难度增大,术后疗效降低。可见尽管癫痫手术的适应症之一为符合顽固性癫痫的诊断标准,但对于颞叶癫痫患者,适应症应该考虑适当放宽,尤其对于MRI提示有明确的海马硬化、VEEG显示棘波局限于一侧前颞叶、早期出现耐药时,应尽早手术,避免病程延长,形成多灶性癫痫,影响患者预后。当然,影响颞叶癫痫手术疗效的相关因素还很多,如癫痫发作的形式,致痫灶定位的准确度,手术者的技能及手术方式的选择,是否全切癫痫病灶,术后患者后续治疗的依从性等。

在手术疗效方面,本组183例颞叶癫痫患者,术后总体无癫痫发作率(Engel I级)为67.7%。与术前手术适应症的严格把握、致痫灶的准确定位、术中脑电图监测及术者熟练技术密不可分,同时本组研究病例术中处理颞叶外可疑的致痫灶时,延长了术中监测时间,对棘波固定出现区域(非功能区)一并切除,功能区则行多处皮层热灼术或多处软膜下横切术,提高了术后无癫痫发作率。Wiebe等^[11]早期证明了癫痫手术治疗短期内(术后1年)相对于药物治疗的绝对优势,确立了难治性癫痫治疗的金标准,并通过另外一项615例癫痫术后长期随访的研究结果显示,术后5年超过50%的患者无癫痫发作,术后10年近50%的患者无癫痫发作,而药物治疗难治性癫痫最多10%的患者达到无癫痫发作^[12]。上述报道手术满意率数据略低于本组数据,虽然手术疗效早已得到证实,但手术治疗难治性癫痫经常被延迟^[13]。Berg等^[14]调查结果显示,癫痫患者自首次癫痫发作到接受手术治疗平均经历约22年,经2种抗癫痫药物治疗失败、并确诊为难治性癫痫到接受手术治疗平均经历时间大约10年。这一惊人的事实不仅仅发生在美国,在其他国家也如此。本组数据结果显示,患者首次癫痫发作到手术时间平均10.23年,与上述报道结果相似。最近来自美国的一项研究也显示,难治性癫痫的住院数量显著增加,但接受手术的患者却在减少^[15],大量有确切手术指征的患者仍继续进行无效的药物治疗。本组难治性颞叶癫痫患者,仅30%的癫痫患者在5年内接受手术治疗,70%的患者选择了延迟手术,部分癫痫发作超过10年,甚至20多年后才接受手术治疗。我们认为这可能与许多神经科医师认为癫痫手术治疗疗效及安全性不确切,手术费用昂贵等有关,仍然将手术作

为最后的手段。要改变目前现状,还需要神经内外科医师在癫痫术前检查及评估、手术操作等方面取得进一步突破,促进对颞叶癫痫手术的正确认识。

目前癫痫术后并发症主要为一侧肢体轻度偏瘫、视力下降、记忆功能及认知功能下降等,特别是在一过性认知功能下降方面,晚期手术治疗组(14.2%)与中期手术治疗组(16.0%)相比未见明显统计学差异。但两者与早期手术治疗组(5.2%)相比,发生率有明显的增加趋势。有资料^[16]显示随着癫痫病程的延长术后并发症的发生风险相应增高,这与本组研究数据结果保持一致。本研究表明,颞叶癫痫病程长短可作为预测手术后并发症发生的重要指标。

Westerveld 等^[17]研究显示,小儿及青少年癫痫患者早期手术对认知功能的发展未见不良影响。Paolicchi 等^[18]对 24 例小于 3 岁的癫痫婴幼儿术后随访研究发现,71% 的患儿术后达到无癫痫发作,略高于本研究,这可能与本研究资料中早期手术组患者病程相对较长、年龄较大有关。同时研究发现,术后无癫痫发作、智商显著改善患儿手术干预时间都在 1 岁以内;相反拒绝早期手术,一味的延迟手术时间,患者在认知、社会、心理等多方面可出现明显的功能障碍,高达 61% 晚期手术患者表现出智力下降、反应迟钝^[19]。

综上所述,手术是治疗颞叶癫痫的重要手段,疗效肯定。颞叶癫痫患者病程与手术预后相关,病程越长,手术预后越差。早期手术能够使颞叶癫痫患者术后获益更多,在癫痫灶定位准确、术者技能熟练的前提下,早期手术干预是提高颞叶癫痫手术疗效的有效途径。

参 考 文 献

- [1] Dlugos DJ. The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch Neurol*, 2001, 58(10): 1543-1546.
- [2] Tellez-Zenteno JF, Ladino LD. Temporal epilepsy: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Neurol*, 2013, 56(4): 229-242.
- [3] Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 27-29.
- [4] Engel J Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol*, 1999, 56: 1338-1341.
- [5] Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307(9): 922-930.
- [6] Siegel AM, Cascino GD, Meyer FB, et al. Surgical outcome and predictive factors in adult patients with intractable epilepsy and focal cortical dysplasia. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113(02): 65-71.
- [7] Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery. *Neurology*, 2005, 65: 912-918.
- [8] McIntosh AM, Wilson SJ, Bercovich SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*, 2001, 42: 1288-1307.
- [9] Lowe NM, Eldridge P, Varma T, et al. The duration of temporal lobe epilepsy and seizure outcome after epilepsy surgery. *Seizure*, 2010, 19(5): 261-263.
- [10] Janszky J, Janszky I, Schulz R, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*, 2005, 128: 395-404.
- [11] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 2001, 345(5): 311-318.
- [12] de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388-1395.
- [13] Engel J Jr, Shewmon DA. Overview: who should be considered a surgical candidate? In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1993: 23-34.
- [14] Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*, 2003, 60(2): 186-190.
- [15] Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, et al. Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008. *Neurology*, 2012, 17(16): 1200-1206.
- [16] Grivas A, Schramm J, Kral T, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia*, 2006, 47: 1364-1372.
- [17] Westerveld M, Sass K J, Chelune GJ, et al. Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *J Neurosurg*, 2000, 92(01): 24-30.
- [18] Paolicchi JM. Can early epilepsy surgery in infants improve their developmental outcome? *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(12): 662-663.
- [19] Loddenkemper T, Holland KD, Stanford LD, et al. Developmental Outcome After Epilepsy Surgery in Infancy. *Pediatrics*, 2007, 119(05): 930-935.