

- [26] Fang S, Wang L, Jia C. Association of p22phox gene C242T polymorphism with coronary artery disease: a meta-analysis. *Thromb Res*, 2010, 125(5): 197-201.
- [27] Rifici VA, Khachadurian A. Effects of dietary vitamin C and

E supplementation on the copper mediated oxidation of HDL and on HDL mediated cholesterol efflux. *Atherosclerosis*, 1996, 127(1): 19-26.

癫痫患者执行功能研究进展

刘天龙¹, 刘维洲¹ 综述 周农² 审校

1. 铜陵市人民医院神经内科, 安徽省铜陵市 244000
2. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽省合肥市 230022

摘要: 癫痫患者常存在执行功能障碍, 且受病灶部位、发作类型、病程、控制情况、临床下痫样放电及抗癫痫药物等的影响, 最终导致患者生活质量下降, 执行功能障碍的防治正逐渐受到临床工作者的重视。执行功能的评估方法多种多样, 各自侧重点不同, 评估时应选择适当的方法。

关键词: 癫痫; 认知; 执行功能

癫痫患者存在认知障碍已成共识, 其中高级认知功能之执行功能障碍十分常见。近年来, 随着执行功能评估方法、神经影像学等的发展, 对癫痫患者执行功能障碍特点、影响因素、机制及防治等的研究越来越深入。本文拟结合国内外最新研究, 就执行功能的概念、常用的评估方法、癫痫患者执行功能的相关研究进行综述, 以为癫痫临床诊疗提供参考。

1 执行功能概述

执行功能指个体在实现某一特定目标时, 协同操作许多认知加工过程而使用的灵活、优化的神经认知机制, 主要包括: ①抑制控制: 是指在实现某个认知表征的目标时抑制无关刺激的能力; ②认知灵活性(定势转移): 是指从一种行为、思考模式切换到另外一种行为、思考模式的认知功能; ③工作记忆: 指对信息进行暂时的存储和加工; ④计划: 指规划目标行为的加工序列; ⑤监控: 指的是一种监控并调整自己思想和行为的能力。近年来 Zelazo 等^[1] 将执行功能划分为“热”执行功能和“冷”执行功能。“热”执行功能以高度的情感卷入为特征,

需要对刺激的情感意义做出灵活评价; 而“冷”执行功能则由相对抽象的、去情景化的问题引发。自从提出生态效度的概念以后, 就有学者指出在实验室环境中完成的神经心理测验不能从生态学纬度评定执行功能。执行功能的生态学纬度是指将执行功能的研究结果应用到现实生活中的有效程度, 包括似真性和预真性; 似真性指测验的要求和环境与被试者的日常生活的环境相似; 预真性指测验结果能真实预测被试者日常生活能力^[2]。

2 常用的执行功能评估方法

2.1 心理测验

目前常用于执行功能评估的心理测验方法有: 评估认知灵活性的威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)、连线测验(Trail Making Test, TMT)等; 评估工作记忆的 Rey 复杂图形记忆、数字广度、听觉言语工作记忆和视觉空间工作记忆测验等; 评估抑制控制的 Stroop 测验、反应/不反应任务、连续操作测验等; 主要评估执行功能中的计划能力、顺序能力和问题解决能力的汉诺塔测试(tower of Hanoi, TOH)及伦敦塔测试

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2012A175)

收稿日期: 2014-08-21; 修回日期: 2014-10-18

作者简介: 刘天龙(1988-), 男, 住院医师, 硕士, 主要从事癫痫相关研究。

通讯作者: 周农(1960-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事癫痫相关研究。

(tower of London, TOL); 言语流畅性测验、执行性画钟作业(CLOX)等亦常用于执行功能的评估。各测验评估执行功能的侧重点不同,国内外已有多种由数个常用执行功能分测验组成的执行功能成套测验,其中 Delis 等^[3]编制的 Delis-Kaplan 执行功能系统(The Delis-Kaplan Executive function system, D-KEFS)比较全面,它包括连线测验、言语流畅性、图案流畅性、Stroop 测验、卡片分类测验、20 问题测验、汉诺塔测验和谚语理解测验。Zelazo 等^[1]根据情感的程度将执行功能的研究任务分为冷执行功能任务和热执行功能任务,冷执行功能任务包括搜寻、规则运用、优势规则抑制、矛盾冲突、问题解决和图片工作记忆等任务,热执行功能任务包括心理理论、延迟满足、儿童博弈、反向择物等任务。

2.2 评估量表

执行功能评估量表近年来应用较多的有:执行缺陷综合征的行为评价量表(Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, BADS)、额叶功能评定量表(Frontal Assessment Battery, FAB)和执行功能行为评定量表(Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF)。BADS 是 Wilson 等^[4]在综合比较了多种执行功能的研究方法后制定出来的,它包括规则转换卡、程序性动作、搜索钥匙、时间判断、动物园分布图和修订的六元素等 6 个子测验。BADS 主要考察受试者规则转换、计划、问题解决、计划、组织和行为监督等能力,也涉及前瞻性记忆;其最大特点是具有生态有效性,即可测查和预测在日常生活中的执行功能障碍。FAB^[5]包含 6 个亚测验,分别测查抽象能力、智力灵活性、动作程序性、对抗干扰力、注意抑制力、环境影响力等。BRIEF^[6]的内容为日常生活中涉及执行功能的行为问题,可从生态学角度反应受试的日常生活实际执行功能水平。BRIEF 有适用于幼儿、学龄儿童和成人的 3 个版本,其中学龄儿童执行功能行为评定量表父母版、教师版及成人版自评问卷已被证实在我国文化背景下具有良好的信效度。

3 癫痫患者执行功能研究现状

近年来,癫痫患者执行功能的研究越来越受到人们的关注。Witt 等^[7]对 247 例新诊断且未使用药物治疗的癫痫患者进行执行功能评估,发现 49.4% 的患者存在执行功能障碍,其中 19% 为轻度障碍,30.4% 为重度障碍。另一项对 186 例成人癫痫患者的研究显示 13.7% ~ 38.7% 的患者存在执

行功能障碍,这个比例在颞叶癫痫患者中约 55%,而在肌阵挛癫痫患者中则高达 83.33%^[8-10]。然而,上述研究均采用的是操作性神经心理测验方法。MacAllister 等^[11]使用 BRIEF 量表研究发现癫痫青少年亦有生态学执行功能障碍,与刘天龙等^[12]的研究结果一致。

4 癫痫患者执行功能障碍的影响因素

影响癫痫患者执行功能的因素很多,如病因、病灶部位、发作类型、起病年龄、病程、发作频率、控制情况、临床下痫样放电及抗癫痫药物(AEDs)均与癫痫患者执行功能相关。

4.1 病因、病灶部位

症状性癫痫患者执行功能较隐源性及特发性癫痫患者受损更明显^[7],额叶癫痫和颞叶癫痫患者均存在执行功能障碍,且额叶癫痫患者执行功能障碍更明显^[13],也有研究发现枕叶癫痫同样存在执行功能障碍^[14]。

4.2 发作类型

Jackson 等^[15]通过对特发全面性癫痫(包括肌阵挛癫痫、伴中央颞部棘波良性儿童癫痫、失神性癫痫等)和局灶性癫痫患者进行执行功能的对比研究显示,两者均存在执行功能障碍,且全面性癫痫患者更明显。

4.3 起病年龄、病程、发作频率、控制情况、临床下痫样放电

研究发现发病年龄越早、病程越长、发作频率越高、持续的临床下痫样放电的患者执行功能障碍越明显,而癫痫控制时间越长则越轻微^[8,10,16-18]。

4.4 AEDs

近年来有关 AEDs 对执行功能的影响日益受到关注,Koo 等^[19]对 55 例新诊断癫痫患者应用左乙拉西坦治疗,并在用药前及 12 个月后进行神经心理学评估,发现治疗后患者执行功能较治疗前明显改善;Helmstaedter 等^[20]对 70 例癫痫患者分别采用托吡酯、拉莫三嗪和拉克酰胺治疗,发现 53% 的托吡酯组患者治疗后执行功能明显下降,而拉莫三嗪组和拉克酰胺组患者治疗后执行功能下降率分别为 27% 和 14%,三组治疗后执行功能改善率分别为 0%、27% 和 23%,说明 AEDs 对执行功能的影响存在个体差异,托吡酯更倾向于导致执行功能障碍。AEDs 不仅影响患者本人认知功能,且对其后代也有一定影响,一项前瞻性研究发现胎儿期暴露于丙戊酸钠的儿童存在执行功能障碍,且暴露于高

剂量的儿童更明显,而暴露于卡马西平、苯妥英钠、拉莫三嗪的儿童未见明显异常^[21]。

5 癫痫患者执行功能障碍的机制

癫痫患者执行功能障碍的具体机制尚未明了,可能与脑损伤的部位、组织结构的变化及神经递质的变化等因素有关。既往研究表明执行功能主要与前额叶相关^[22],而 Ji 等^[23]对 23 例左侧中央颞叶癫痫(mTLE)患者进行功能磁共振研究发现大脑皮质、皮质下(海马、丘脑、基底神经节等)、胼胝体和小脑等组织结构均存在异常,其可能是导致执行控制网络连接中断的原因。刁丽梅等^[24]通过磁共振弥散张量成像来研究 30 例颞叶癫痫(TLE)患者双侧钩束结构的完整性和连续性及其与执行功能的关系,发现正常人的左侧钩束较右侧钩束的各项异性分数(FA)值高,无论是左侧还是右侧的 TLE,钩束 FA 值左侧优势不存在,并均出现左侧钩束 FA 值降低,揭示了 TLE 患者左侧钩束白质微结构的病理改变明显,而钩束是连接颞叶和额叶皮质的主要纤维束,其损害可以是导致 TLE 患者执行功能障碍的原因。另外,病理学研究亦发现原发性失神性癫痫儿童的额叶和海马区的皮质和皮质下白质有微小的畸变损害,提示额叶区和海马区有神经元迁移和皮质分化的紊乱^[25]。反复或长时间癫痫发作可导致缺氧、乳酸中毒及神经递质过度兴奋使神经元代谢异常及结构损伤,这也可能是导致执行功能等认知障碍的原因^[26]。

6 癫痫患者执行功能障碍的防治

癫痫患者执行功能障碍不仅引起其学习成绩下降、社会功能缺损、择业困难等问题,导致生活质量下降,甚至会增加自杀的风险,因而防治执行功能障碍与治疗癫痫本身同样重要。目前 AEDs 仍然是治疗癫痫的首选,为减少 AEDs 对执行功能的影响,应选择合理的 AEDs 种类及适宜的起始剂量、加药速度及治疗剂量。癫痫外科手术治疗是难治性癫痫的主要治疗手段,通过切断痫性电活动的传播还可能改善患者执行功能等认知功能^[27,28]。提高认知储备也可能改善执行功能^[7]。国外学者^[29]通过再训练法和代偿法对局灶性癫痫患者进行认知康复系统治疗发现能明显改善患者的神经心理和生活质量。国内学者^[30]对执行功能较低的学生进行执行功能训练后执行功能明显改善,可见执行功能训练不失为防治癫痫患者执行功能障碍的有效手段。

7 展望

癫痫患者常存在执行功能障碍,各临床特征对癫痫患者执行功能的影响逐渐明朗。随着执行功能评估方法的日益完善,能从实验操作及日常生活各个方面全面的测评患者执行功能,从而为患者的康复提供理论依据。癫痫患者执行功能障碍的具体机制尚未明了,但随着进一步深入的研究,终究会明确其病理机制,并指导临床防治。

参 考 文 献

- [1] Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. *Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development*. Oxford: Blackwell, 445-469.
- [2] 钱英,王玉凤. 学龄儿童执行功能行为评定量表父母版的信效度. *北京大学学报(医学版)*, 2007, 39(3): 277-283.
- [3] Delis D, Kaplan E, Kramer J. *The Delis-Kaplan executive function system*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2001.
- [4] Wilson BA, Alderman N, Burgess PW. *Behavioral assessment of the sysexecutive syndrome (BADS)*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company, 1996.
- [5] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB: a Frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 2000, 55(11): 1621-1626.
- [6] Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, et al. Test review behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, 2000, 6(3): 235-238.
- [7] Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*, 2012, 259(8): 1727-1731.
- [8] Tang V, Kwan P, Poon W. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behavior*, 2013, 29(2): 337-343.
- [9] Wang WH, Liou HH, Chen CC, et al. Neuropsychological performance and seizure-related risk factors in patients with temporal lobe epilepsy: A retrospective cross-sectional study. *Epilepsy Behavior*, 2011, 22(4): 728-734.
- [10] Moschetta SP, Valente KD. Juvenile myoclonic epilepsy: the impact of clinical variables and psychiatric disorders on executive profile assessed with a comprehensive neuropsychological battery. *Epilepsy Behav*, 2012, 25(4): 682-686.
- [11] MacAllister WS, Bender HA, Whitman L, et al. Assessment of executive functioning in childhood epilepsy: The Tower of London and BRIEF. *Child Neuropsychol*, 2012, 18(4): 404-415.
- [12] 刘天龙,周农. 原发性或隐源性癫痫儿童生态学执行

- 功能特点及其影响因素. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(4): 331-333.
- [13] 杨位霞, 吴卫文, 肖祥之, 等. 额叶和颞叶癫痫患者执行功能的研究. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(5): 407-409.
- [14] Bilo L, Santangelo G, Improta I, et al. Neuropsychological profile of adult patients with nonsymptomatic occipital lobe epilepsies. *J Neurol*, 2013, 260(2): 445-453.
- [15] Jackson DC, Dabbs K, Walker NM, et al. The Neuropsychological and academic substrate of new/recent-onset epilepsies. *J Pediatr*, 2013, 162(5): 1047-1053.
- [16] Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: executive functions. *Epilepsy Behavior*, 2012, 24(4): 403-407.
- [17] Nicolai J, Ebus S, Biemans DP, et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 1051-1059.
- [18] 徐学于, 张晓琴. 癫痫发作后认知功能与 Bcl-2 关系的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(5): 451-454.
- [19] Koo DL, Hwang KJ, Kim D, et al. Effects of levetiracetam monotherapy on the cognitive function of epilepsy patients. *Eur Neurol*, 2013, 70(1-2): 88-94.
- [20] Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behavior*, 2013, 26(2): 182-187.
- [21] Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 244-252.
- [22] Keller SS, Baker G, Downes JJ, et al. Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behavior*, 2009, 15(2): 186-195.
- [23] Ji GJ, Zhang Z, Zhang H, et al. Disrupted causal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63183.
- [24] 刁丽梅, 陈子蓉, 黄东红, 等. 颞叶癫痫患者双侧钩束的弥散张量成像研究. 南方医科大学学报, 2012, 32(011): 1639-1642.
- [25] Meeneke H. Pathological findings in childhood absence epilepsy/Duncan JS, Panayiotopoulos CP. Typical absences and related epileptic syndromes. London: Churchill Livingstone, 1995: 122-132.
- [26] Galanopoulou AS, Moshe SL. The epileptic hypothesis: developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia*, 2009, 50: 37-42.
- [27] Shin MS, Lee S, Seol SH, et al. Changes in neuropsychological functioning following temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurol Res*, 2009, 31(7): 692-701.
- [28] 张杰, 高晋健, 吴建兵, 等. 不同病程颞叶癫痫术后疗效及相关性分析. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(5-6): 404-407.
- [29] Engelberts NH, Klein M, Adèr HJ, et al. The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: a randomized controlled study. *Epilepsia*, 2002, 43(6): 587-595.
- [30] 王晶, 陈英和, 仲宁宁. 对低执行功能小学生的训练研究. 中国临床心理学杂志, 2009, 17(6): 777-779.