

• 论著 •

难治性颞叶癫痫术后急性发作对远期预后的预测价值

王嗣嵩¹ 张杰² 吴建兵² 李良² 冯文² 高晋健²

1. 四川医科大学, 四川 泸州 646000

2. 四川医科大学附属成都 363 医院神经外科, 四川 成都 610041

摘要:目的 探讨药物难治性颞叶癫痫术后急性发作对远期预后的影响。方法 回顾性分析我院自 2009 年 6 月 - 2010 年 6 月收治的 52 例药物难治性颞叶癫痫患者的临床资料, 所有患者均接受外科治疗, 术后定期门诊或电话随访。根据术后 7 天患者有无急性发作, 分为 2 组, 分为实验组(复发), 对照组(未复发)。将 2 组患者随访资料、远期预后(5 年)等进行对比分析。结果 实验组癫痫控制满意率为 35.0%, 对照组控制满意率为 68.8%, 实验组明显低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.683$, $P = 0.017$)。在多元 Logistic 回归分析结果中, 复发次数、术前使用抗癫痫药物数量、术后脑电图, 术后急性发作与术前习惯性发作相似是影响远期预后的独立影响因子。结论 难治性颞叶癫痫术后急性发作对患者远期预后存在影响, 已明确的影响因子包括: 复发次数、术前抗癫痫药 ≥ 3 种, 术后脑电图及术后急性发作与术前习惯性发作相似。

关键词: 颞叶癫痫; 急性发作; 远期预后

Long-term prognostic value of acute postoperative seizures in patients with refractory temporal lobe epilepsy

Wang Si-Song, Zhang Jie, Wu Jian-Bing, Li Liang, Feng Wen, Gao Jin-Jian. Department of Neurosurgery, Chengdu 363 Hospital, Chengdu, 610041, China

Abstract: **Objective** To study the impact of acute postoperative seizures (APOS) on the long-term prognosis in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy. **Methods** The clinical data of 52 patients with medically intractable temporal lobe epilepsy who were admitted to our hospital from June 2009 to June 2010 were retrospectively analyzed. All patients received surgery and regular postoperative follow-up in the clinic or by telephone. According to the APOS situation within one week after surgery, these patients were divided into experimental group (relapse) and control group (non-relapse). The follow-up data and long-term prognosis were compared between the two groups. **Results** The proportion of patients who were satisfied with seizure control was significantly lower in the experimental group than in the control group (35.0% vs 68.8%, $\chi^2 = 5.683$, $P = 0.017$). According to the multivariate logistic regression analysis, relapse frequency, the dosage of anti-epileptic drug (AED) prior to surgery, postoperative electroencephalogram (EEG), and APOS that was similar to preoperative habitual seizures were independent influencing factors for the long-term prognosis. **Conclusions** APOS has an impact on the long-term prognosis in patients with refractory temporal lobe epilepsy. This study reveals several prognostic factors including relapse frequency, taking three or more types of AEDs prior to surgery, postoperative EEG, and APOS that is similar to preoperative habitual seizures.

Key words: Temporal lobe epilepsy; Acute postoperative seizures; Long-term prognosis

癫痫是神经系统的常见疾病, 全球目前约有 5 千万癫痫患者, 此外尚不断有新发病例^[1]。我国癫痫的患病率约为 7‰, 约 9 百万患者, 其中 30% ~ 40%

的患者耐药并发展成为难治性癫痫。目前, 外科干预已成为难治性癫痫最为有效的治疗方式。术后急性发作 (acute postoperative seizures, APOS) 定义为

收稿日期: 2015-09-01; 修回日期: 2015-11-04

作者简介: 王嗣嵩 (1988 -), 男, 四川医科大学在读硕士, 主要研究方向: 功能神经外科。

通讯作者: 高晋健, 男, 主任医师, 主要从事功能神经外科基础与临床研究。Email: 285638541@qq.com

术后7天内的发作,不包括先兆发作^[4]。术后急性发作常被病人及家属关心,发作后给病人及家属带来严重的精神负担。国内外报告中APOS对远期预后的影响存在争议。本次研究为明确APOS与癫痫手术远期预后的关系,回顾性分析我院癫痫术后有急性发作史病人的随访资料,主要针对癫痫术后急性发作对远期预后的影响进行分析,为癫痫术后预后判断提供依据。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择四川医科大学附属成都363医院神经外科自2009年6月~2010年6月收治的59例难治性颞叶癫痫患者,其中2例在术后2年内接受再次手术治疗,4例失访,1例因其他原因死亡。共52例纳入本次研究。其中男28例,女24例;年龄13.5~42岁,平均 (30.1 ± 6.9) 岁;病程3~29年,平均 (14.3 ± 7.3) 年。术前均正规服用抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)治疗。根据术后是否发生APOS,将患者分为实验组(复发)与对照组(未复发),分别为20例与32例。两组患者性别比例、年龄、病程等差异无统计学意义。见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	病程(年)
实验组	20	9/11	29.5 ± 7.7	12.3 ± 7.5
观察组	32	19/13	30.4 ± 6.5	15.4 ± 7.0
χ^2/t 值		1.023	0.98	0.463
P值		0.312	0.327	0.500

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①术前均正规服用AEDs仍不能控制癫痫发作;②发作频率每月2次以上,病程2年以上;③所有患者的癫痫手术均由同一手术医师主刀;④具有完整的病历资料,包括姓名、性别、年龄、术前影像、电生理资料、手术记录等资料;⑤随访均在5年以上,且有完善的随访资料;⑥患者或家属对本次研究知情,且同意签署知情同意书。排除标准:①不符合纳入标准者;②恶性肿瘤患者;③并发心血管疾病;④随访途中无法继续配合者。

1.3 手术适应症

①术前均正规服用AEDs仍不能控制癫痫发作;②发作频率每月2次以上,病程2年以上;③患者因癫痫而引起智能、精神及发育障碍等,对患者正常工作及生活产生影响但智商不低于70分;④

临床症状学与影像学及脑电图描绘区相符合;⑤患者及家属手术意愿明确;⑥所有病例均由我院神经外科、神经内科、电生理室、神经心理室及癫痫中心专家会诊后确定。

1.4 手术方式

癫痫手术均由我院同一神经外科医师主刀,主要采用标准前颞叶切除联合内侧颞叶结构切除术,术中均行皮层电生理监测,结合术前影像学检查、深部电极监测、蝶骨嵴埋藏电极监测等,描绘致痫灶位置及手术切除范围。切除范围:右侧为颞极后6cm,左侧为颞极后5cm,一般向后不超过Labbe静脉。术中监测致痫灶波及其它脑叶,行前颞叶切除+颞叶外病灶切除。手术过程反复进行皮层监测确定致痫区,手术至监测区皮层监测图转为正常波形后手术结束。术后切除组织常规送病理检查。

1.5 术后处理

所有术后患者均使用注射用丙戊酸钠3天,并于术后第2天加用口服AEDs。口服药根据患者术前发作类型,首选单药治疗。若单药无效或控制不佳,则根据患者病情加用或更换AEDs。

1.6 随访资料收集

患者术后随访时间为1、3、6月,此后每年定期随访。随访工作主要由神经外科及癫痫中心完成。建立完整的随访资料,从而对患者手术预后进行系统评价,两组患者的随访时间平均为 (61.3 ± 4.3) 个月。

1.7 远期预后评定方法

参考ENGEL分级标准对两组患者术后第5年预后进行评定,I级为发作完全控制或仅有先兆发作;II级为发作次数减少95%以上或发作次数每年<3次;III级为发作次数减少75%~94%,发作次数每年>3次;IV级为发作次数减少<75%。远期疗效为ENGEL I-II级者为疗效满意;ENGEL III-IV级为疗效不满意。

1.8 统计学方法

本次研究结果采用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料及计数资料比较分别采用两样本t检验与卡方检验;采用Logistic回归分析对患者癫痫术后急性发作的远期疗效的危险因素进行分析, $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者病理结果

两组患者术后病理显示海马硬化18例(34.6%),皮层结构发育不良9例(17.3%),肿瘤5例(9.6%),

血管畸形 2 例 (3.8%) ,14 例 (26.9%) 术后病理检查未发现异常 4 例 (7.7%) 为双重病理(海马硬化及其他部位局限病灶)。

2.2 实验组与对照组术后远期(5 年)预后对比分析。结果显示术后 5 年癫痫总体缓解率 ENGEL I-II 级,29 例 (56%) ENGEL III-IV 级 23 例 (44%)。对照组明显高于实验组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 难治性癫痫术后复发对远期疗效的影响

多元 Logistic 回归分析结果显示,难治性癫痫

术后复发对远期疗效的独立危险因素有术前使用抗癫痫药物 ≥ 3 种、术后 3 月脑电图阳性,复发次数 ≥ 3 次,术后急性复发与术前习惯性发作相似。(表 3)。

表 2 两组患者术后 5 年癫痫缓解满意率对比

组别	例数	Engel1 + 2	Engel3 + 4	癫痫控制满意率(%)
实验组	20	7	13	35.0%
对照组	32	22	10	68.8%

$$\chi^2 = 5.683 \quad P = 0.017$$

表 3 影响难治性癫痫术后复发的远期预后因素的多元 Logistic 分析

因素		回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
有无急性复发	有	2.306	1.087	4.501	0.034	10.036	1.192 ~ 84.504
	无						
术后脑电图	阳性	2.316	1.023	5.129	0.024	10.135	1.366 ~ 75.212
	阴性						
术前 AEDs	≥ 3 种	2.023	1.007	4.038	0.044	7.562	1.051 ~ 54.401
	< 3 种						
复发次数	≥ 3 次	2.124	1.008	4.442	0.035	8.368	1.160 ~ 60.353
	< 3 次						
复发类型	习惯性发作	2.670	1.116	5.720	0.017	14.436	1.619 ~ 128.708
	非习惯性发作						

3 讨论

近几十年,不断有新型 AEDs 被用于临床,但仍有约 30% 患者耐药并发展成为难治性癫痫,且确诊难度大。Kwan 等^[2]重新对难治性癫痫进行定义,即在使用了两种可耐受的 AEDs,经规范且足量的单药或联合治疗仍不能达到癫痫无发作或者癫痫无发作期小于 3 倍,治疗前最长发作间隔超 12 个月,即可明确为难治性癫痫。这使得难治性癫痫的诊断时间大大缩短。目前,外科治疗是药物难治性癫痫的主要手段。

APOS 会使患者认为手术失败,而不是术后并发症,极大加重病人及家属的精神负担。手术中脑叶的过度牵拉、脑组织缺乏保护,术后神经胶质增生及瘢痕形成,是主要的诱发因素;术后的并发症,如感染、内环境失衡等降低癫痫发作的阈值,是术后癫痫发作的重要诱因。过去认为术后 2 ~ 3 天的癫痫发作,与脑组织缺氧、大脑皮层手术刺激有关,多为暂时性。本次研究中,最终评级为 ENGEL I-II 级的患者中 7/29 (24.1%) 以及 ENGEL III-IV 级的患者中 13/23 (56.5%) 出现 APOS,差异有统计学意义($P = 0.017$)。APOS 总体发生率在 38.5%,国外报道 APOS 发生率在 7% ~ 49%,

且颞叶外癫痫术后 APOS 的发生率远比颞叶癫痫的发生率高^[3-4]。就本研究而言,未经历 APOS 的患者在未来获得无痫性发作的机率更大。术后发作,通常为局灶发作及全身性发作或单纯型发作。Di Gennaro 等^[4]研究发现 APOS 与手术失败相关,特别是术后发作是之前习惯性发作的形式。其报告中,99 例病人癫痫控制较好。病例中 6 例经历了 APOS,且临床症状和之前的习惯性发作相似,所有 APOS 的病人长期预后不佳。笔者研究也发现术后与术前习惯性发作相似的 APOS,预后不佳。Greiner 等^[5]报告的儿童病例中,多数为接受前颞叶切除术的患者,其中 44% 的病人发生 APOS,仅 26% 的患者远期预后较好。同时,术后 APOS 发作的类型也与预后相关,术后习惯性发作的病人较术后先兆发作的预后差。McIntosh 等^[6]也报告,术后早期发作及术后残留可能是一个远期复发的因素。颞叶癫痫手术多数能清除病灶,术后癫痫发作控制满意,不能彻底清除致痫灶的患者需较大范围的使用多处软膜下横切,这一部分患者术后癫痫发作频率较高,因为软膜下横切手术早期对局部神经元肯定存在一定的刺激作用,同时也能引起局部脑组织水肿和离子通道的改变,降低癫痫发作的阈值,从而

导致癫痫发作。

癫痫病因庞杂,变化多。纵使术前进行系统的评估,临床上还是存在切除不全之可能。同时,由于某些致病灶邻近或者位于功能区,手术切除可能造成永久性神经功能缺失。出于功能区保护而造成致病灶切除不全。在内侧颞叶组织中,海马和杏仁核是最重要的癫痫波起源,致病灶可能包括全部颞叶内侧组织或呈弥散分布,术中未切除的受损脑组织可能形成次级致病灶。因此,致病灶不全切除仍是影响癫痫术后疗效的一项重要因素。本次研究中,术后3例病人的MRI显示手术边缘有少量残存的病变组织。这些病人术后无一缓解,并均经历APOS,且复发均与术前习惯性发作相似。手术本身切口与周围脑组织水肿、脑组织的移位、血管痉挛、血流动力学改变等继发性反应都与APOS发生有关。脑组织水肿、缺血、坏死和神经元细胞的脱失、神经胶质细胞增生、瘢痕形成等,为远期癫痫复发的病理基础。对于因切除不完,而引起的癫痫复发,再次手术可能使患者从中获益^[7]。癫痫患者由于接受外科治疗后主要致病灶被切除或阻断,而一些潜在的、受抑制的低兴奋性痫样放电区可能成为新的主要致病灶。术后脑神经网络的损伤、离子通道的改变、脑部内环境稳态发生变化等,都可能使抗癫痫药物对潜在致病灶的敏感性下降。术前多联AEDs的使用,在一定程度上可以反映患者疾病的严重程度和耐药程度。研究中,术前AEDs大于3种较低于3种的患者,远期预后较差,差异有统计学意义($P = 0.028$)。Wichards等^[8]报告术前AEDs种类越多,术后癫痫复发风险越高。AEDs血药浓度的骤降可能是引起APOS的一个急性因素,其原因可能是:①术前检查及手术停用AEDs或术后更换药物导致原有药物的突然停药引起的癫痫发作;②手术创伤加速了AEDs的代谢;③术中和术后对AEDs的影响导致药物浓度下降。

手术早期引起的神经元膜结构损害,细胞内外极化状态失衡;离子平衡紊乱引起的去极化不能恢复,使细胞持续兴奋;超级化的丧失、局部神经元活动的同步化是癫痫电生理基础。Ratheore^[9]指出术后脑电图出现病理性痫样放电是提示预后不佳的强有力证据。研究中,术后3月复查的EEG有痫样放电的患者占25例(48.1%),在最后一次随访中,16/25例患者远期预后不佳。本次研究中,我们未能发现相关术前因素与APOS发生有关。

患者中大部分病史超过10年,我们虽未能发现病程与预后的关系,但患者若确诊为难治性癫痫,早期接受手术可以减少癫痫疾病相关的精神、心理问题的发生率,大大降低患者的痛苦及其家庭的经济、精神及社会负担。手术已成为难治性颞叶癫痫患者获得癫痫缓解的一种安全而有效的重要手段。Hemb等^[10]报告,术后两年癫痫的缓解率为78%,随后缓解率会缓慢下降。同时,术后2年癫痫复发的风险为22%,此后每年会以1.4%的速度增长,癫痫手术远期有效率呈下降趋势。本次研究显示,只有35%实验组患者在长期(5年)随访中取得较好预后,可见癫痫病情随着时间迁移而发生变化。关注不同时期的癫痫病情,有助于提高癫痫手术疗效。

参 考 文 献

- [1] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676–685.
- [2] Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable. *Lancet Neural*, 2010, 9(1): 27–29.
- [3] Di Gennaro G, D'Aniello A, De Risi M, et al. Prognostic significance of acute postoperative seizures in extra-temporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(8): 1536–1540.
- [4] Di Gennaro G, Casciato S, Quarato PP, et al. Acute postoperative seizures and long-term seizure outcome after surgery for hippocampal sclerosis. *Seizure*, 2015, 24: 59–62.
- [5] Greiner HM, Horn PS, Arya R, et al. Acute postoperative seizures and long-term outcome following pediatric epilepsy surgery. *Seizure*, 2014, 23(6): 483–486.
- [6] McIntosh AM, Averill CA, Kalnins RM, et al. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2012, 53(6): 970–978.
- [7] Jung R, Aull-Watschinger S, Moser D, et al. Is reoperation an option for patients with temporal lobe epilepsy after failure of surgery? *Seizure*, 2013, 22(7): 502–506.
- [8] Wichards WS, Schobben AF, Leijten FS, et al. Perioperative substitution of anti-epileptic drugs. *J Neurol*, 2013, 260(11): 2865–2875.
- [9] Rathore C, Radhakrishnan K. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges after epilepsy surgery. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27(4): 255–262.
- [10] Hemb M, Palmini A, Paglioli E, et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 800–805.