

影响难治性颞叶癫痫外科疗效的临床特征及相关因素分析

王新军, 杨胜, 武跃辉, 王振, 单峤, 李培栋, 吴建珩
 郑州大学第五附属医院神经外科, 河南 郑州 450052

摘要:目的 探讨影响难治性颞叶癫痫患者术后近、远期疾病控制率的相关临床因素。方法 纳入 196 例难治性颞叶癫痫手术病例进行回顾性分析, 观察术后癫痫控制情况及其与影响因素的相关性。结果 术后 2 年内, OC1 级 142 例 (72.4%), OC2 级 10 例 (5.1%), OC3 级 25 例 (12.8%), OC4 级 14 例 (7.1%), OC5 级 5 例 (2.6%), OC6 级 0 例 (0.0%)。效果优良率为 77.6%。术后第 3 年至第 6 年, 平均控制时间为 60.287 ± 14.6181 个月。颞叶癫痫分型 [HR = 1.763, 95% CI: 1.510 ~ 2.060], 癫痫病程 [HR = 1.083, 95% CI: 1.045 ~ 1.122] 及术后急性期发作频率 [HR = 1.725, 95% CI: 1.297 ~ 2.296] 是影响术后复发的独立危险因素。结论 对于难治性颞叶癫痫患者, 因根据病程长短, 做到尽早手术; 术前明确癫痫分型可预测癫痫术后控制率, 尤其在颞叶附加症分型上尤为重要; 同时减少围术期癫痫的发作频率, 对于提升颞叶癫痫术后远期控制率, 具有积极的意义。

关键词: 难治性颞叶癫痫; 外科治疗; COX 风险回归模型;

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.007

An analysis of clinical features and related factors influencing the surgical outcome of intractable temporal lobe epilepsy

WANG Xin-jun, YANG Sheng, WU Yue-hui, WANG Zhen, SHAN Qiao, LI Pei-dong, WU Jian-heng. *Epilepsy surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zheng Zhou, Henan, China, 450052.*

Abstract: **Objective** To explore the clinical factors influencing the short-term and long-term disease control rate in patients with intractable temporal lobe epilepsy after surgery. **Methods** A total of 196 patients with intractable temporal lobe epilepsy who were surgically treated were retrospectively analyzed. The disease control after surgery, as well as its relationship with clinical factors, was evaluated. **Results** Within 2 years after surgery, there were 142 cases of OC1 (72.4%), 10 cases of OC2 (5.1%), 25 cases of OC3 (12.8%), 14 cases of OC4 (7.1%), 5 cases of OC5 (2.6%), and 0 case of OC6 (0.0%). The excellent and good rate was 77.6%. At 3–6 years after surgery, the mean control time was 60.287 ± 14.6181 months. Temporal lobe epilepsy classification (hazard ratio [HR] = 1.763, 95% confidence interval [CI]: 1.510–2.060), the course of disease [HR = 1.083, 95% CI: 1.045–1.122], and the frequency of acute postoperative seizures [HR = 1.725, 95% CI: 1.297–2.296] were independent risk factors for postoperative recurrence. **Conclusions** For patients with intractable temporal lobe epilepsy, surgery should be performed as early as possible based on the course of disease; preoperative classification of epilepsy, especially temporal lobe additional symptoms, can help predict postoperative epilepsy control rate; it is significant for increasing the postoperative long-term control rate of temporal lobe epilepsy to reduce the frequency of perioperative seizures.

Key words: Intractable temporal lobe epilepsy; Surgical treatment; Cox proportional hazards regression model

药物难治性颞叶癫痫 (Drug refractory temporal lobe epilepsy, TLE) 是成人及青少年中最常见的, 也是外科治疗效果较好的癫痫综合征, 占药物难治性

癫痫患者的 60% ~ 70%^[1]。部分患者术后控制情况不理想, 影响了患者的信心和恢复, 本研究通过总结 TLE 手术患者的临床特征, 分析其与术后近

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (201204047)

收稿日期: 2017-09-25; 修回日期: 2018-01-17

作者简介: 王新军 (1969-), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 难治性癫痫的基础研究与临床治疗。

期、远期控制率的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取郑州大学第五附属医院癫痫外科 2010 年至 2015 年行 TLE 手术的 196 例颞叶癫痫患者。其基本临床资料及术后 2 年内疗效情况见表 1。

1.2 辅助检查

1.2.1 影像学检查 影像学检查所有患者均在术前行头颅 MRI 平扫、增强及 MRS、fMRI(2)扫描，

明确致痫灶部位。

1.2.2 神经电生理检查 神经电生理监测术前患者均多次行 32 导联(5 岁以下患儿行 20 导联)24 小时长程视频脑电监测,采取睡眠剥夺、有计划地逐步减量或停用 AEDs、药物诱发等手段,必要时行 SEEG 监测,均观察到痫性波发放,明确部位为颞叶,分为五个亚型,分别为内侧型、外侧型,内-外侧型、颞极型和颞叶附加症,具体见表 1。

表 1 颞叶癫痫患者基本临床特征与 ILAE 分级

临床资料	数据	ILAE 分级		P		临床资料	数据	ILAE 分级		P
		I ~ II	III ~ VI					I ~ II	III ~ VI	
性别				0.467		术前发作频率				0.126
男	103	82	21			每天≥3 次	84	63	21	
女	93	70	23			每周≥3 次	73	62	11	
年龄(岁)				0.538 *		每月≥3 次	39	27	12	
儿童组(2~6)	18	15	3			发作先兆及伴发症状、体征				0.154
少年组(7~14)	72	59	13			自律性	93	71	22	
青年组(15~35)	28	21	7			情感性	10	8	2	
中年组(36~60)	71	55	16			感觉性	38	23	15	
老年组*(61~)	7	2	5			自动症或精神运动发作	153	124	29	
既往史				0.141		意识朦胧状态	50	42	8	
新生儿缺血缺氧性脑病	28	19	9			记忆障碍	164	127	37	
高热惊厥	37	22	15			影像学检查结果				0.002
外伤	21	19	3			海马硬化	57	51	6	
颅内感染	32	19	13			畸形或发育不良	50	42	8	
发作类型				0.003		无明显异常	89	59	30	
单纯部分性发作	10	9	1			颞叶癫痫分型				0.000
单纯部分性发作继发复杂部分性发作	18	13	5			内侧型	57	55	2	
复杂部分性发作	59	53	6			外侧型	32	29	3	
复杂部分性发作继发强直阵挛发作	56	46	10			内-外侧型	28	22	6	
单纯部分性发作继发强直阵挛发作	31	18	13			颞极型	37	35	2	
强直阵挛发作	22	13	9			颞叶附加症	42	11	31	
癫痫病程(年)				0.000		术后急性期发作频率				0.005
≤10	124	117	7			≤3 次/天	69	62	7	
>10	72	35	37			>3 次/天,≤10 次/天	68	51	17	
						>10 次/天	59	39	20	

* 因老年组人数较少,故在统计运算中与中年组合并计算。

1.3 手术方法

本组手术均由同一组手术医师合作完成,术前 24 小时停用口服 AEDs。全身麻醉,气管插管,以额颞皮瓣入路开颅,充分暴露颞叶及部分额叶,以利于皮层脑电监测及深部电极监测。根据术前影像,长程视频脑电监测及术中脑电监测情况施行以下手术:单纯前颞切除术,前颞切除+海马切除,前颞切除+功能区皮层热灼术,病灶切除术。皮层脑电监测前 15 分钟麻醉医师配合减药,以利于术中脑电监测。颞叶及病灶切除后对显露创面及脑

皮层均再次行皮层脑电监测,直至痫样放电消失,背景脑电基本正常后,结束手术。

1.4 术后随访

术后继续服用与术前相同 AEDs,2 年后根据随诊情况,若条件允许,可逐步减小服药剂量,甚至停药。采用电话随访及定期门诊随诊方式。随诊时间为术后 3 个月,6 个月,1 年,1 年后每年随访 1 次。随访内容主要包括:癫痫控制情况,用药情况,生长发育情况,智力及记忆力变化,复查脑电图及所用药物的血药浓度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22 对数据结果进行统计学分析,对患者一般临床资料及与 ILAE 分级相关性采用卡方检验,对癫痫远期控制率采用 Kaplan-Meier 生存曲线法进行估计,运用 Log-Rank 检验及 Breslow 检验判定生存曲线是否有统计学差异。对癫痫患者手术 2 年后症状控制情况影响因素采用 COX 比例风险回归模型进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 手术情况

其中行前颞叶切除 46 例,前颞叶切除 + 海马切除 57 例,前颞叶切除 + 皮层热灼 43 例,病灶切除术 50 例。术后出现肢体轻瘫 20 例,失语 32 例,记忆力减退 62 例,经治疗后均恢复。术后除 1 例

出现昏迷,30 天后意识状态恢复外,其余病例均无严重并发症,无死亡病例。

2.2 TLE 致痫灶病理

2.2.1 HE 染色结果: 手术切除癫痫病灶(非占位)均有不同程度的病理改变。106 例星形胶质细胞增生,54 例可见软化灶,73 例皮质发育不良,57 例海马硬化及灰质异位 13 例。

2.2.2 神经元细胞电镜下改变: 致痫灶组织中存在程度不同的胶质增生,细胞变性,缺血缺氧,局部神经元固缩,突触数量减少,突触结构破坏及血脑屏障破坏等状况。

2.2.3 HMGB1 的表达(免疫组化法,具体实验过程参照本课题组的研究成果^[3])水平: 致痫灶组织中 HMGB1 的阳性表达率为 86.1%。见图 1

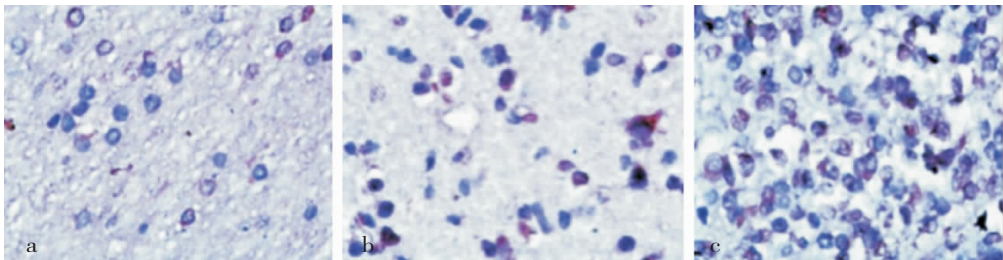


图 1 HMGB1 免疫组化染色表现(SP,X400)

a:对照脑组织中 HMGB1 少量表达;b:致痫灶脑组织中 HMGB1 低表达;c:致痫灶脑组织中 HMGB1 高表达。

2.3 术后癫痫控制情况

2.3.1 近期疗效: 术后 2 年内(平均随访时间 1.756 ± 0.1541 年)疗效按国际抗癫痫联盟手术疗效评估表^[4]评定,见表 2。

表 2 国际抗癫痫联盟手术疗效评估表

分级标准	例数	占比(%)
OC1	142	72.4
OC2	10	5.1
OC3	25	12.8
OC4	14	7.1
OC5	5	2.6
OC6	0	0.0

总有效率为 77.6%,效果优良率为 90.3%

2.3.2 远期控制率: 2 年以上,每年随访一次,以生存曲线判定见图 2,终点事件为发作,若发作随时就诊,平均控制时间为 $60.287(95\% \text{ CI } 58.245 - 62.328)$ 月。

2.3.3 癫痫病程长短对术后远期控制率的影响 术后 2 年后,以术前癫痫病程长短分为小于 10 年组及大于等于 10 年组,生存曲线判定疗效,见图 3,终点事件为发作,平均控制时间(月)为:小

于 10 年组: $62.902(95\% \text{ CI } 60.483 \sim 65.322)$,大于等于 10 年组: $55.782(95\% \text{ CI } 58.245 \sim 62.328)$ 。运用 Log-Rank 检验及 Breslow 检验, P 均小于 0.05。
2.3.4 术后急性期发作频率对术后远期控制率的影响: 术后 2 年,以术后 30 天急性发作频率分为 ≤ 3 次/天组, > 3 次/天且 ≤ 10 次/天组及 > 10 次/天组,生存曲线判定疗效(见图 4),终点事件为发作,平均控制时间为: ≤ 3 次/天组: $65.403(95\% \text{ CI } 62.489 \sim 68.316)$, > 3 次/天且 ≤ 10 次/天组: $61.484(95\% \text{ CI } 58.762 \sim 64.205)$, > 10 次/天组: $52.924(95\% \text{ CI } 48.575 \sim 57.272)$ 。运用 Log-Rank 检验及 Breslow 检验, P 均小于 0.05。

2.3.5 癫痫分型对术后远期控制率的影响: 术后 2 年,以癫痫分型分为:内侧型组,外侧型组,内-外侧型组,颞极型组,颞叶附加症组,生存曲线判定疗效(见图 5),终点事件为发作,平均控制时间为:内侧型组 $68.895(95\% \text{ CI } 66.809 \sim 70.981)$,外侧型组 $65.838(95\% \text{ CI } 62.010 \sim 69.665)$,内-外侧型组 $55.311(95\% \text{ CI } 49.793 \sim 66.132)$,颞极型组 $62.765(95\% \text{ CI } 49.398 \sim 66.132)$,颞叶附加症组

45.510 (95 % CI 41.200 ~49.819) 。运用 Log-Rank 检验及 Breslow 检验 ,*P* 均小于 0.05 。

2.4 术后 2 年癫痫复发风险评估

先将年龄,术前影像学表现,癫痫病程,发作类型,术前发作频率,术后急性期发作频率及癫痫分型进行单因素分析,将有统计学意义的术前影像学表现,癫痫病程,发作类型,术后急性期发作频率及癫痫分型纳入 COX 比例风险回归模型,进行多因素分析,发现发作类型及术前影像学表现可能为混杂因素,从模型中去掉,对 TLE 手术 2 年后再发有显著影响的因素是:癫痫分型,病程和术后急性期发作频率,见表 3,4。

表 3 TLE 患者手术 2 年后症状控制情况单因素分析结果

因素	β	SE	Wald χ ²	<i>P</i> 值
年龄	0.005	0.008	0.346	0.556
术前影像学表现	0.443	0.132	11.245	0.001
癫痫病程	0.067	0.02	10.807	0.001
发作类型	0.511	0.189	7.291	0.007
术前发作频率	-0.238	0.144	2.711	0.100
术后急性期发作频率	0.534	0.133	16.193	0.000
颞叶癫痫分型	0.609	0.081	56.399	0.000

表 4 TLE 患者手术 2 年后症状控制情况相关多因素 COX 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ ²	<i>P</i> 值	HR(95% CI)
颞叶癫痫分型	0.567	0.079	51.205	0.000	1.763(1.510 ~2.060)
术后急性期发作频率	0.545	0.146	14.002	0.000	1.725(1.297 ~2.296)
癫痫病程	0.080	0.018	19.181	0.000	1.083(1.045 ~1.122)

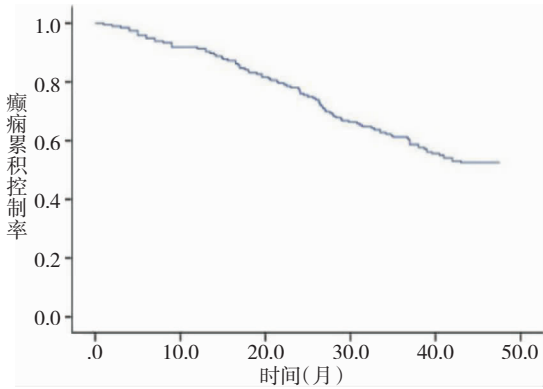


图 2 TLE 手术远期控制率生存曲线(2 年后)；

3 讨论

TLE 的外科治疗可以有效地控制癫痫发作,有效率可达到 70% ~90%^[5]。本研究结果显示:2 年内,ILAE 分级评价,OC1 级 142 例(72.4%),OC2

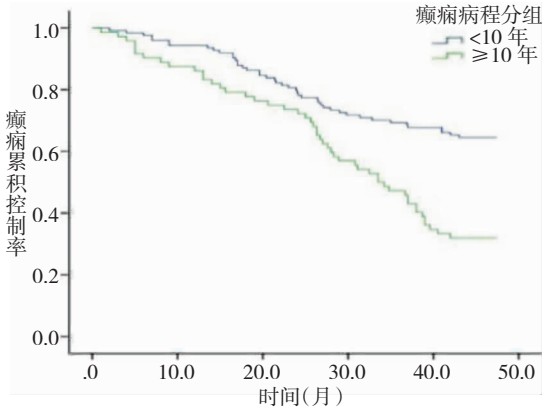


图 3 TLE 手术远期控制率生存曲线(2 年后,按癫痫病程分组结果)

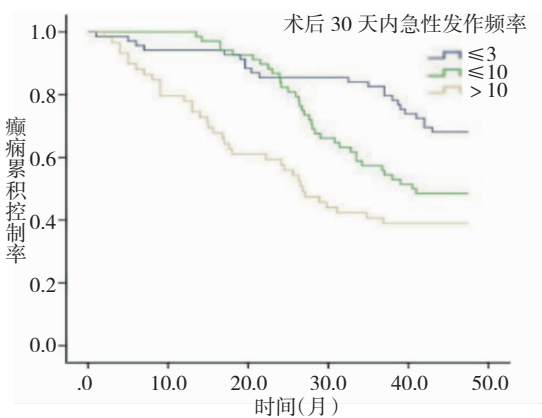


图 4 TLE 手术远期控制率生存曲线(2 年后,按术后急性期发作频率分组结果)

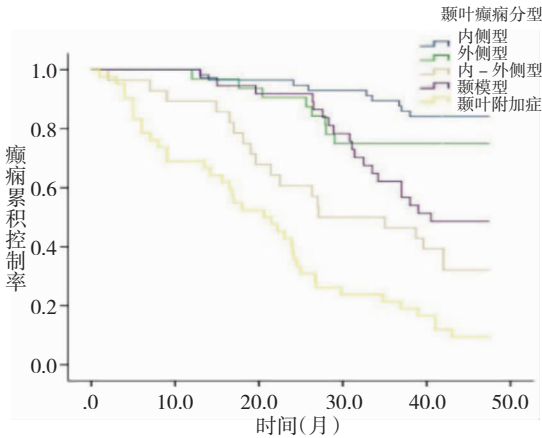


图 5 TLE 手术远期控制率生存曲线(2 年后,按癫痫病程分组结果)

级 10 例(5.1%),OC3 级 25 例(12.8%),OC4 级 14 例(7.1%),OC5 级 5 例(2.6%)OC6 级 0 例(0.0%)。总有效率为 90.3%。效果优良率为

77.6%。既往 Wiebe 等学者 2001 年发表于新英格兰医学杂志的研究表明:前颞叶切除术后 1 年,58% 的患者无再次发作,优于药物组 8% 的患者^[6]。本研究结果与其较一致,肯定了外科手术在治疗药物难治性癫痫方面的优势。两项研究结果区别在于手术方式及定位手段。本研究根据术前和术中脑电定位结果采用综合术式,对癫痫灶及“癫痫网络系统”破坏更加彻底,另外,随着长程视频多导联脑电,术中皮层脑电和深部脑电监测的技术改进及大量应用,及随着功能磁共振的新兴检查技术的出现,使致痫灶的定位较以往更加精确,是本研究组取得更加优异疗效的原因。

本研究对难治性颞叶癫痫患者术后远期控制率的影响因素进行了 COX 风险回归模型的单因素及多因素探究,在 COX 风险回归模型中参考 P 值的大小剔除了发作类型及术前影像学表现,原因有二:其一,此两因素为 $P \geq 0.05$ 项,无统计学意义;其二,此两项有大概率事件与其他因素存在重复混杂。在 TLE 分型上,可以看出颞叶附加症的术后疗效不佳直接拖累了整个颞叶癫痫在术后的整体控制率,值得我们警惕。在癫痫病程方面,每增加一年,术后患者复发的风险增加 1.083 倍 ($P = 0.000$, 95% CI: 1.045 ~ 1.122)。此结果与 Engel 等^[7] 学者及 Meguins 和国内张杰等人^[8-9] 的研究结果较一致;在术后急性期发作频率方面,其与不良结局存在关联,与 Greiner 等^[10] 人的研究较相符。由表 4 得出本研究的预后指数: $PI = 0.567 \times \text{颞叶癫痫分型} + 0.080 \times \text{癫痫病程} + 0.545 \times \text{术后急性期发作频率}$ 。可根据每名患者的取值计算出每名患者的 PI。按适当的规则将研究对象分成预后优良组,预后合格组,预后欠佳组,对制定合理的个体化治疗方案,正确指导病人的治疗,提高控制率有指导意义。本研究组利用生存曲线描述 TLE 患者术后 2 年以上的远期控制率,与 Sperling 等^[11] 学者的研究结果相差较大,究其原因,可能与患者的长病程、出院后依从性及口服药物有关,至于其具体的原因,需进一步研究。

综上所述,本研究分析了难治性颞叶癫痫外科治疗后近期和远期的控制率,探究了影响远期控制率的相关临床因素,利用 COX 风险回归模型做出了 TLE 术后远期癫痫控制率的预后指数,对今后 TLE 的个体化治疗及伴有多重危险因素的患者术后的控制率预测提供了理论依据:①TLE 一旦确诊,应尽

早手术;②在围术期,应采用多种方式控制急性期发作频率;③明确术前检查,提高不同分型 TLE 的诊断水平,尤其注意颞叶附加症的诊断;④由 COX 风险回归模型得出预后指数: $PI = 0.567 \times \text{颞叶癫痫分型} + 0.080 \times \text{癫痫病程} + 0.545 \times \text{术后急性期发作频率}$,此为量化的 TLE 术后远期预后情况。因为本研究并未涉及到具体定位脑电监测的不同波形和程度及出院后依从性等方面,研究样本量还需进一步扩充,以上几方面是否会影响远期 TLE 术后控制率,还需进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 793-804.
- [2] 汤国太, 潘树茂, 游潮. fMRI 对颞叶癫痫记忆功能的评价[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(4): 374-378.
- [3] 郭电渠, 王新军, 杨如意, 武跃辉, 王振, 谢井伟, 梁博, 周少龙, 李晓辉. 药物难治性颞叶癫痫患者致痫灶组织中高迁移率族蛋白 B1 表达与致痫灶切除术远期预后的关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(3): 309-313.
- [4] Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 282-286.
- [5] SoEL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders [J]. *Mayo Clin Proc*, 2002, 77(11): 1251-1264.
- [6] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy [J]. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345(5): 311-318.
- [7] Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy A Randomized Trial [J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2012, 307(9): 922-930.
- [8] Meguins LC, Rodrigo Antônio Rocha da Cruz Adry, Sebastião Carlos da Silva-Júnior, et al. Shorter epilepsy duration is associated with better seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(3): 212-217.
- [9] 张杰. 早期手术治疗颞叶癫痫的疗效优势[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2): 197-198.
- [10] Greiner HM, Horn PS, Arya R, et al. Acute postoperative seizures and long-term outcome following pediatric epilepsy surgery [J]. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 2014, 23(6): 483-486.
- [11] Sperling MR, Nei M, Zangaladze A, et al. Prognosis after late relapse following epilepsy surgery [J]. *Epilepsy Research*, 2008, 78(1): 77-81.