

海马硬化合并局灶性皮质发育不良致难治性颞叶癫痫手术预后的影响因素

霍俊杰,朱海涛,杨露,徐宏浩,张锐

【摘要】 目的 探讨影响海马硬化(hippocampal sclerosis, HS)合并局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)双重病理所致难治性颞叶癫痫手术预后的因素。方法 回顾性分析45例病理学证实为双重病理(HS合并FCD)致难治性颞叶癫痫手术患者的临床资料。术后随访1~5年,将随访结果进行Engel分级,Engel I-II级者为治疗有效组,III-IV级者为治疗无效组。应用二元Logistic回归分析影响预后的相关因素。结果 术后Engel分级:治疗有效组29例(64.4%),其中I级者27例、II级者2例;治疗无效组16例(35.6%),其中III级者9例、IV级者7例。二元Logistic回归分析示,病理分型为FCD IIIa型($P=0.032$, $OR=6.098$, $95\% CI=1.167\sim31.863$)和致痫灶是否完全切除($P=0.002$, $OR=13.487$, $95\% CI=2.574\sim70.679$)对手术预后的影响有统计学意义;而发病年龄、术前发作频率、病程、手术年龄、有无高热惊厥史、头颅MRI是否异常对手术预后的影响均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 病理分型为FCD IIIa型、完全切除致痫灶是双重病理(HS合并FCD)所致颞叶癫痫手术预后良好的影响因素。

【关键词】 颞叶癫痫; 海马硬化; 局灶性皮质发育不良; 手术; 预后

【中图分类号】 R742.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-7770(2019)04-0298-05

Analysis on prognostic factors in surgery for refractory temporal lobe epilepsy induced by hippocampal sclerosis with focal cortical dysplasia HUO Jun-jie, ZHU Hai-tao, YANG Lu, et al. Department of Functional Neurosurgery, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHANG Rui

Abstract: Objective To study the prognostic factors of surgical operation in patients with refractory temporal lobe epilepsy (TLE) induced by dual pathology of hippocampal sclerosis (HS) with focal cortical dysplasia (FCD). **Methods** The clinical data of 45 patients with refractory TLE induced by pathological proved dual pathology (HS with FCD) were analyzed retrospectively. The postoperative follow-up ranged from 1 to 5 years, according to the follow-up results. Engel class I-II were taken as the effective treatment group and Engel class III-IV were taken as the ineffective treatment group. The binary logistic regression analysis was used to investigate the factors influencing the prognosis of surgery. **Results** 29 (29/45) patients were in the effective treatment group. Among them, 27 were Engel class I and 2 were Engel class II. 16 (16/45) patients were in the ineffective treatment group. Among them, 9 were Engel class III and 7 were Engel class IV. Binary logistic regression analysis showed that histopathological subtypes were FCD IIIa or not ($\chi^2=4.593$, $P=0.032$, $OR=6.098$, $95\% CI=1.167-31.863$) and complete resection of epileptogenic area or not ($\chi^2=9.477$, $P=0.002$, $OR=13.487$, $95\% CI=2.574-70.679$) were statistically significant. Onset age, preoperative seizure frequency, course of onset, age at operation, having a history of febrile seizure or not and positive or not on MRI were not statistically

基金项目:南京市医学科技发展专项资助一般课题(YKK17136)

作者单位:210029 南京,南京医科大学附属脑科医院功能神经外科

通信作者:张锐

significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The operative prognoses of the patients with TLE induced by dual pathology (HS with FCD) are associated with histopathological subtypes, complete resection of epileptogenic area.

Key words: epilepsy; hippocampal sclerosis; focal cortical dysplasia; operation; prognosis

颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 是药物难治性癫痫中最常见的类型, 而手术治疗是其合适的选择^[1]。海马硬化 (hippocampal sclerosis, HS) 和局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) 是难治性 TLE 中两种最常见的病理类型^[2]。当这两种病变同时存在时, 称之为双重病理 (dual pathology, DP)^[3]。南京医科大学附属脑科医院功能神经外科从 2013 年 6 月—2017 年 6 月行癫痫手术治疗患者 247 例, 其中术后病理检查证实为 HS 合并 FCD 的难治性颞叶癫痫患者 45 例。本研究对这 45 例患者的临床资料进行回顾性分析, 以探讨影响其手术预后的相关因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组患者中, 男 27 例, 女 18 例; 发病年龄 3 ~ 45 岁, 平均 16.7 岁; 手术年龄 15 ~ 51 岁, 平均 27.9 岁; 病程 1 ~ 42 年, 平均 11.3 年。临床表现均为典型的颞叶癫痫^[6], 术前发作频率 1 ~ 150 次/月, 平均 23.5 次/月。选择标准: (1) 符合 2010 年国际抗癫痫联盟规定的药物难治性癫痫的标准: 应用正确选择且能耐受的两种抗癫痫药物 (单药或联合用药), 仍未能达到持续无发作^[4]; (2) 术前联合头颅 MRI、视频脑电图 (V-EEG) 和 (或) 皮层电极脑电监测 (ECOG) 定位致痫灶; (3) 行标准前颞叶切除术; (4) 术后病理诊断为双重病理 (HS 合并 FCD); (5) 术后随访 1 ~ 5 年的患者。

1.2 术前影像学及电生理检查

1.2.1 影像学检查 所有患者均行头颅 MRI 检查。采用 3.0 T 磁共振扫描仪 (德国西门子), 扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、FLAIR; 增加 FLAIR 冠状位海马薄层扫描, 用以评估海马结构。HS 的 MRI 诊断标准: T₁WI 显示海马体积缩小、侧脑室颞角扩大, 海马区 T₂WI 高信号, 以及 FLAIR 序列高信号^[5]。头颅 MRI 检查显示, HS 患者 28 例, 未见 HS 者 17 例。

1.2.2 电生理学检查 本组所有患者均行头皮长程视频脑电图检查, 按照国际 10-20 系统放置头皮电极, 监测时长 5 ~ 14 d, 记录 3 次以上癫痫临床发作。

1.2.3 皮层脑电监测 根据症状学、头皮视频脑电

图及头颅 MRI 检查仍不能精确定位致痫灶的患者, 埋置颅内电极, 应用视频脑电监测系统监测。根据患者发作情况持续监测 24 ~ 168 h, 评估癫痫灶的位置。

1.3 手术方法 根据症状学分析、头颅 MRI 检查结果、视频脑电图和 (或) 皮层脑电图放电提示精确定位致痫灶, 确定具体手术范围及手术方式。所有患者均采用标准前颞叶切除术。

1.4 术后病理分型 病理诊断采用 2011 年 Blumcke 的 FCD 新分类^[7], FCD 分为 I 型、II 型及 III 型。其中 FCD I 型合并 HS 属于 FCD III a 型; FCD II 型合并 HS 不纳入 FCD III 型。本组患者中 FCD III a 型者 26 例, HS 合并 FCD II 型者 19 例。

1.5 术后随访及预后的评估 本组患者通过门诊复查及电话询问等随访 1 ~ 5 年。预后分级按照 Engel 标准分为 Engel I-IV 级; Engel I 级和 II 级者为治疗有效, Engel III 级和 IV 级者为治疗无效。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。选取可能影响 HS 合并 FCD (双重病理) 所致难治性颞叶癫痫手术预后的相关临床指标: 首发年龄、术前发作频率、癫痫病程、手术年龄、有无高热惊厥史、头颅 MRI 是否显示病灶、病理分型是否为 FCD III a 型、致痫灶是否彻底切除, 进行单因素和多因素二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗有效及无效患者的相关指标 治疗有效的患者 29 例 (64.4%), 其中 Engel I 级 27 例、Engel II 级 2 例。治疗无效的患者 16 例 (35.6%), 其中 Engel III 级 9 例、Engel IV 级 7 例。治疗有效及无效患者的相关临床指标见表 1。

2.2 单因素 Logistic 回归分析 可能影响手术预后 8 项相关临床指标的单因素二元 Logistic 回归分析显示, 病理分型是否为 FCD III a 型 ($\chi^2 = 9.651$, $P = 0.002$) 和致痫灶是否完全切除 ($\chi^2 = 13.784$, $P = 0.001$) 对手术预后影响有统计学意义。而首发年龄、术前发作频率、病程、手术年龄、有无高热惊厥史及头颅 MRI 是否阳性, 对手术预后的影响均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

表1 治疗有效组及无效组患者的相关临床指标

相关指标	全组(n=45)	治疗有效组(n=29)	治疗无效组(n=16)
首发年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	16.67 ± 9.70	14.31 ± 6.62	20.94 ± 12.82
术前发作频率($\bar{x} \pm s$,次/月)	23.53 ± 40.39	17.41 ± 25.58	34.63 ± 57.97
病程($\bar{x} \pm s$,年)	11.26 ± 7.54	11.21 ± 5.43	11.34 ± 11.58
手术年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	27.93 ± 9.27	25.55 ± 6.80	32.25 ± 11.62
高热惊厥史(例)	22	14	8
头颅MRI阳性(例)	28	20	8
FCD IIIa型(例)	26	22	4
致痫灶完全切除(例)	29	25	4

表2 影响手术预后相关指标的单因素 Logistic 回归分析

相关指标	χ^2	P值
首发年龄	0.020	0.888
术前发作频率	0.752	0.386
病程	0.527	0.468
手术年龄	0.192	0.661
有无高热惊厥史	0.012	0.912
头颅MRI是否为阳性	1.551	0.213
病理分型是否为FCD IIIa型	9.651	0.002
致痫灶是否完全切除	13.784	0.001

表3 手术预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

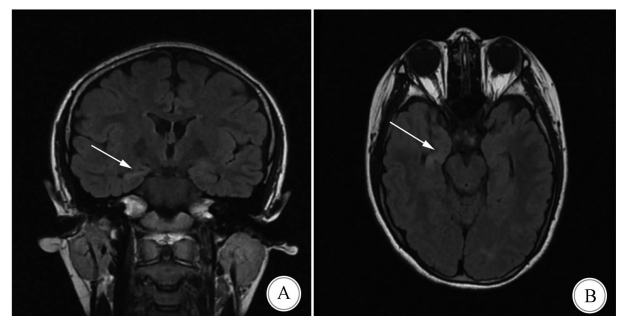
危险因素	χ^2	P值	OR	95% CI
病理分型是否为FCD IIIa型	4.593	0.032	6.098	1.167 ~ 31.863
致痫灶是否完全切除	9.477	0.002	13.487	2.574 ~ 70.679

2.4 典型病例 患者女,17岁;癫痫病史12年,诊断为难治性颞叶癫痫。患者的癫痫发作类型为复杂部分性发作,具体表现为发作性恐惧感,数十秒后意识模糊,左手姿势性障碍,有时伴左侧肢体抽搐,发作持续2~3 min缓解,每个月发作3次。头颅MRI检查示,两侧HS伴右侧海马萎缩(图1)。长程视频脑电图检查示异常脑电图:(1)发作间期右侧前颞尖波单发,右侧半球各导慢波持续性发放;(2)发作期右侧各导联以右侧前额、前颞为主 θ 波持续发放。结合患者的临床表现及影像学、视频脑电图检查结果,考虑致痫灶定位于右侧额颞叶;但仍不能具体定位,遂行右侧额颞叶皮层电极置入术(图2)。术后监测到惯常发作3次,分析同步脑电图监测结果示,1、7、13、19、20电极对应皮层低幅快波起源,间歇期放电位于58、59、60电极,与术前视频脑电图评估定位较一致。给患者行右侧标准前颞叶切除术;术后复查头颅MRI示手术切除范围满意(图3)。术后病理检查示,HS合并皮层发育不良(图4)。术后随访18个月,患者无癫痫发作;术后18个月时复查长程视频脑电图为正常脑电图。预后分级

为Engel I级。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 对单因素分析得出的有意义的两项指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病理分型是否为FCD IIIa型($\chi^2 = 4.593, P = 0.032, OR = 6.098, 95\% CI = 1.167 \sim 31.863$)和致痫灶是否完全切除($\chi^2 = 9.477, P = 0.002, OR = 13.487, 95\% CI = 2.574 \sim 70.679$)对手术预后的影响有统计学意义(表3)。表明病理分型不是FCD IIIa型和致痫灶未完全切除为影响手术预后的独立危险因素。

为 Engel I 级。



A:冠状位T₂FLAIR; B:轴位T₂FLAIR,见右侧海马结构信号增高,海马体积缩小(箭头所指),右侧侧脑室颞角扩大
图1 典型病例的术前端MRI检查

3 讨论

颞叶FCD和HS同时存在是很常见的现象^[8],而这种颞叶双重病理的同时存在被认为是胚胎发育或早期发育阶段拥有同样病理机制的有力证据^[9]。最近关于海马组织发育方面的分子神经病理学研究提示,HS是海马组织发育过程中出现错误而导致的异常结果^[10]。FCD这种病理学改变,如异形神经元

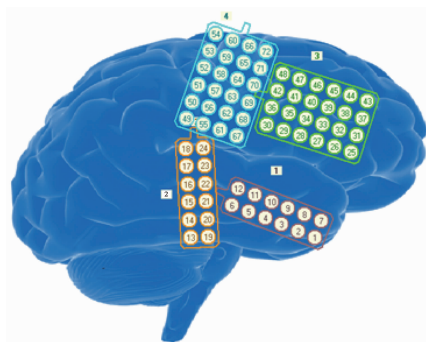


图 2 皮层电极模式图

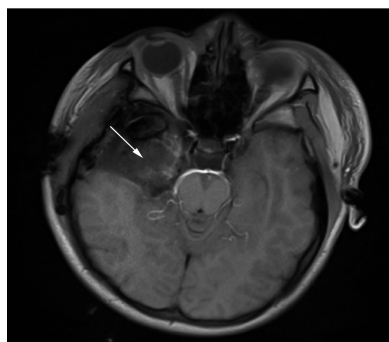


图 3 典型病例术后 MRI 复查示手术切除范围满意

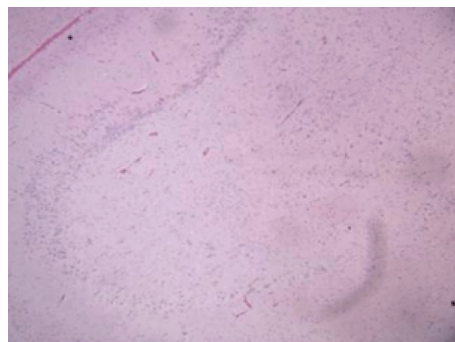


图 4 术后病理检查示右侧 HS 伴 FCD(HE 染色,4×10 倍)

和气球样细胞被发现在药物难治性颞叶癫痫患者的海马组织中^[11-12]。Lawn 等注意到 HS 的形成和外侧颞叶起源的癫痫发作无明显关系,HS 可能反映了更大范围的脑组织发育异常^[13]。另一种关于 HS 和 FCD 同时存在的解释是 HS 是 FCD 引起的癫痫发作而导致的继发性发育异常^[14]。HS 可以在边缘癫痫持续状态的动物模型中证实,这些动物中许多都出现与人类内侧颞叶癫痫相似的反反复复癫痫发作^[15]。在人类中与 HS 联系最频繁的就是幼年时期长期反复的热性惊厥。有研究证据表明,长期的起源于新皮层的癫痫发作会导致人类的海马组织损伤^[16-18]。另外,新皮层癫痫发作中海马组织的损伤可能导致海马组织出现常规 MRI 检查难以发现的细微的皮层发育不良。

完全切除致痫灶的预后价值目前已经得到一致的肯定^[19-25]。目前理论上的“完全切除”致痫灶,应包括头颅 MRI 显示的病灶、头皮视频脑电图及皮层脑电图监测到的癫痫发作起始区、易刺激区以及随后的传播区。而当致痫灶位于语言、运动等重要功能区时,则不能完全切除。但是仍有部分“完全切除”致痫灶的患者术后癫痫发作控制不佳,这表明“完全切除”致痫灶的标准需要进一步探讨。

另外病变严重程度对预后的影响却仍然充满了争议。Fauser 等认为较轻的病变能够获得更好的预后^[21],理由是:(1)FCD I 型主要位于颞叶,更容易被完全切除;(2)致痫灶在同等手术切除条件下残余的 FCD II 型的致病性要高于 FCD I 型。而另外一些学者则持有相反的观点^[20,23,26],其认为病变程度较重的病灶更容易通过各种诊断工具来精确定位,进而能够更容易实现完全切除;而病变较轻的病灶则不容易发现,难以实现完全切除。

本研究结果显示,通过 MRI、视频脑电图和(或)皮层脑电图监测精确定位致痫灶,并将致痫灶

完全切除能够获得更良好的预后。另外病变程度较轻的 FCD 类型(FCD III a 型)与良好的预后相关。但本研究纳入的病例数尚较少,并且随访时间也较短;可能存在一定的偏倚。所以将来还需要进行大样本和长时间随访的临床研究,来进一步探讨影响 HS 合并 FCD 致难治性颞叶癫痫手术预后的相关因素。

[参 考 文 献]

- [1] Engel J,Mcdermott MP,Wiebe S,*et al.* Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial [J]. JAMA,2012,307:922.
- [2] Miyata H,Hori T,Vinters HV. Surgical pathology of epilepsy-associated non-neoplastic cerebral lesions: A brief introduction with special reference to hippocampal sclerosis and focal cortical dysplasia[J]. Neuropathology,2013,33:442.
- [3] Rougier A. Dual pathology[J]. Neurochirurgie,2008,54:382.
- [4] 谭启富,陈谦学. 积极稳妥地开展癫痫的外科治疗[J]. 临床外科杂志,2015,23:410.
- [5] Vattoth S,Manzil FF,Singhal A,*et al.* State of the art epilepsy imaging an update[J]. Clin Nucl Med,2014,39:511.
- [6] 张小斌,姚一,谭启富,等. 磁共振表现为一侧海马硬化的颞叶癫痫手术治疗长期随访结果[J]. 临床神经外科杂志,2015,12:202.
- [7] Blümcke I,Thom M,Aronica E,*et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission[J]. Epilepsia,2011,52:158.
- [8] Srikijvilaikul T,Najm IM,Hovinga CA,*et al.* Seizure outcome after temporal lobectomy in temporal lobe cortical dysplasia [J]. Epilepsia,2003,44:1420.
- [9] Cendes F,Cook MJ,Watson C,*et al.* Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy[J]. Neurology,1995,45:2058.
- [10] Blümcke I,Thom M,Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy [J]. Brain Pathol,2002,12:199.
- [11] Kim SH,Cho YJ,Kim HS,*et al.* Balloon cells and dysmorphic neurons in the hippocampus associated with epileptic amnesic

- syndrome: A case report [J]. *Epilepsia*, 2008, 49:905.
- [12] Da Silva AV, Houzel JC, Yacubian EM, *et al.* Dysmorphic neurons in patients with temporal lobe epilepsy [J]. *Brain Res*, 2006, 1072:200.
- [13] Lawn N, Londono A, Sawrie S, *et al.* Occipitoparietal epilepsy, hippocampal atrophy, and congenital developmental abnormalities [J]. *Epilepsia*, 2000, 41:1546.
- [14] Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, *et al.* Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112:151.
- [15] Represa A, Niquet J, Pollard H, *et al.* Cell-death, gliosis, and synaptic remodeling in the hippocampus of epileptic rats [J]. *J Neurobiol*, 1995, 26:413.
- [16] Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, *et al.* Spectroscopic evidence of hippocampal abnormalities in neocortical epilepsy [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13:256.
- [17] Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated abnormalities in epilepsy: Evidence from MR imaging [J]. *Epilepsia*, 2005, 46:760.
- [18] Parmar H, Lim SH, Tan NC, *et al.* Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings [J]. *Neurology*, 2006, 66:1732.
- [19] Cohen-Gadol AA, Ozduman K, Bronen RA, *et al.* Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia [J]. *J Neurosurg*, 2004, 101:55.
- [20] Tassi L, Colombo N, Garbelli R, *et al.* Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome [J]. *Brain*, 2002, 125:1719.
- [21] Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, *et al.* Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology [J]. *Brain*, 2004, 127:2406.
- [22] Fauser S, Bast T, Altenmueller DM, *et al.* Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:103.
- [23] Kim DW, Lee SK, Chu K, *et al.* Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia [J]. *Neurology*, 2009, 72:211.
- [24] Krsek P, Maton B, Jayakar P, *et al.* Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome [J]. *Neurology*, 2009, 72:217.
- [25] 赵伟, 朱海涛, 陈芳卿, 等. 局灶性皮质发育不良所致癫痫手术预后的影响因素分析 [J]. *临床神经外科杂志*, 2017, 14:190.
- [26] 孙恒, 冯兆海, 姜磊, 等. 局灶性脑皮质发育不良致难治性癫痫手术预后影响因素分析 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40:513.

(收稿 2018-08-30 修回 2018-11-05)

(上接第 297 页)

- [5] Van Herreweghe F, Festjens N, Declercq WA. Tumor necrosis factor-mediated cell death: to break or to burst, that's the question [J]. *Cellular Molecular Life Sci*, 2010, 67:1567.
- [6] Wang YL, Wang YT, Li JF, *et al.* CRNDE, a long-noncoding RNA, promotes glioma cell growth and invasion through mTOR signaling [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367:122.
- [7] 李昊文, 季楠, 董成亚, 等. 长链非编码 RNA CRNDE 调控胶质瘤细胞凋亡 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23:190.
- [8] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease [J]. *Cell*, 2011, 147:742.
- [9] Kurokawa MK. Kinases in a death grip [J]. *Cell*, 2009, 138:838.
- [10] Pradelli LA, Beneteau M, Ricci JE. Mitochondrial control of caspase-dependent and -independent cell death [J]. *Cellular Molecular Life Sci*, 2010, 67:1589.
- [11] Ellis BC, Graham LD, Molloy PC. A long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843:372.
- [12] Zheng J, Li XD, Wang P, *et al.* CRNDE affects the malignant biological characteristics of human glioma stem cells by negatively regulating miR-186 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6:25339.
- [13] Mizoguchi M, Yoshimoto K, Ma X, *et al.* Molecular characteristics of glioblastoma with 1p/19q codeletion [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2012, 29:148.
- [14] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, *et al.* Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106:11667.
- [15] Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta-Molecular Cell Res*, 2014, 1843:372.
- [16] Sun Y, Liu WZ, Liu T, *et al.* Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transd*, 2015, 35:600.
- [17] Hung CL, Wang LY, Yu YL, *et al.* A long noncoding RNA connects o-Myc to tumor metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111:18697.
- [18] Kim T, Jeon YJ, Cui R, *et al.* Role of MYC-regulated long noncoding RNAs in cell cycle regulation and tumorigenesis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107:505.
- [19] Shao K, Shi TM, Yang Y, *et al.* Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling in renal cell carcinoma [J]. *Tumor Biol*, 2016, 38:14505.
- [20] Gao YF, Wang ZB, Zhu T, *et al.* A critical overview of long non-coding RNA in glioma etiology 2016: an update [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37:14403.

(收稿 2018-10-10 修回 2019-01-03)