

选择性杏仁核-海马切除术对内侧颞叶癫痫病人
神经心理学的影响

贾延增 杨朋范 林 巧 裴家生 陈其钻 钟忠辉

【摘要】目的 探讨选择性杏仁核-海马切除术(SAH)对内侧颞叶癫痫病人认知功能的影响。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月~2017 年 5 月接受 SAH 治疗的 67 例内侧颞叶癫痫的临床资料,术前、术后 3 个月和术后 1 年均行详细的神经心理学评估,包括智商、记忆商和语言功能。**结果** 36 例行左侧 SAH,31 例行右侧 SAH。术后 1 年,癫痫控制效果达到 Engel 分级 I 级 50 例,Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 8 例,Ⅳ级 2 例。术后 3 个月,左侧手术病人言语功能、记忆商较术前明显降低($P<0.05$),右侧手术病人言语理解指数、语义流畅性测验明显改善($P<0.05$);术后 1 年,无论是左侧手术病人,还是右侧手术病人,智商、记忆商、言语功能较术后 3 个月略改善($P>0.05$);手术前后视觉记忆均无明显变化($P>0.05$)。**结论** 海马硬化性内侧颞叶癫痫行 SAH 后,左侧手术病人会出现比较明显的言语和记忆功能减低。

【关键词】 内侧颞叶癫痫;海马硬化;选择性杏仁核-海马切除术;认知功能

【文章编号】 1009-153X(2018)11-0711-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1⁺1

Effects of selective amygdalohippocampectomy on neuropsychological outcomes in patients with mesial temporal lobe epilepsy

JIA Yan-zeng, YANG Peng-fan, LIN Qiao, PEI Jia-sheng, CHEN Qi-zuan, ZHONG Zhong-hui. Epilepsy Center, Department of Neurosurgery, Fuzhou General Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

【Abstract】 Objective To assess the effects of selective amygdalohippocampectomy (SAH) on neuropsychological outcomes in the patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). **Methods** Sixty-seven patients with MTLE underwent SAH in Fuzhou General Hospital from January, 2009 to May, 2017. All the patients received detailed neuropsychological tests including the intelligence quotient (IQ) test, memory quotient (MQ) test, and language function test before the surgery, and 3 months and 1 year after the surgery. **Results** Thirty-six (56.7%) patients underwent left SAH and 31(43.3%) underwent right SAH. The following-up 1 year after the surgery showed that, according to Engel classification, the outcomes of epileptic control were Engel class I in 50 (74.6%) patients, class II in 7 (10.4%), class III in 8 (11.9%) and class IV in 2 (3.0%). The scores of verbal IQ and MQ were significantly lower after the surgery than those before the surgery in the patients undergoing left SAH ($P<0.05$). The scores of performance IQ and full scale IQ were significantly higher after the surgery than those before the surgery in all the patients including the patients undergoing left and right SAH ($P<0.05$). The visual memory was improved a little after the surgery compared with that before surgery in all the patients. The verbal memory scores were significantly lower after the surgery than those before the surgery in the patients undergoing left SAH ($P<0.05$). **Conclusion** Left SAH may have a detrimental effect on verbal memory and language ability in the patients with MTLE.

【Key words】 Mesial temporal lobe epilepsy; Hippocampal sclerosis; Selective amygdalohippocampectomy; Neuropsychological outcomes

手术治疗药物难治性内侧颞叶癫痫,常规前颞叶切除术疗效确切,但牺牲了并非致痫灶的颞叶前外侧新皮质。选择性杏仁核-海马切除术(selective amygdalohippocampectomy, SAH)可在切除致痫灶同时保全新皮质^[1]。2009 年 1 月至 2017 年 5 月经颞下

入路 SAH 治疗内侧颞叶硬化性癫痫 67 例,手术前后做了详细的智商、记忆、语言功能等神经心理学检测。本文总结 SAH 对药物难治性内侧颞叶癫痫病人神经心理学功能的影响。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 67 例中,男 39 例,女 28 例;年龄 19~47 岁,平均 26.3 岁。初发病时年龄 5~18 岁,病程 4~33 年,平均 12.7 年。发作频率:2 次/月~5 次/d。
- 1.2 辅助检查 3.0 T MRI 示单侧海马硬化 47 例,双侧海马硬化(一侧明显)9 例,未见海马体积和信号异

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.11.003
基金项目:全军后勤科研计划(CNJ14J008)
作者单位:350025 福州,福建医科大学福总临床医学院(福州总医院)神经外科癫痫中心(贾延增、杨朋范、林 巧、裴家生、陈其钻、钟忠辉)
通讯作者:杨朋范, E-mail:neurosurg.yang@163.com

常但PET显示单侧颞叶代谢明显减低11例。排除影像学检查示患侧内侧颞叶以外部位尚存致病病变的病例。头皮视频脑电图检查记录到3次以上惯常发作,临床表现以复杂部分性发作为特征,参照国际10-20系统安放电极并增加F9、F10、P9、P10四根颞底电极,发作期和发作间期脑电图记录到的痫性放电主要位于单侧颞底和颞区电极,能提示单侧颞叶内侧癫痫诊断^[2]。

1.3 智商和记忆商测验 术前进行神经心理测验,包括智力、记忆、语言等,术后3个月、1年重复测验。采用中国修订韦氏成人智力量表(Wechsler adult intelligence scale revised by China, WAIS-RC)测量智商(intelligence quotient, IQ)[包含言语智商(verbal IQ, VIQ)、操作智商(performance IQ, PIQ)和全量表智商(full scale IQ, FIQ)]和言语理解指数(verbal comprehension index, VCI)。采用韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)测量记忆商(memory quotient, MQ)和视觉记忆能力(visual memory, VM)。

1.4 语言功能测验 包括受控口语词汇联想测验(controlled oral word association test, COWAT)、语义流畅性测验(semantic fluency test, SFT)、听觉言语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)、中文命名测验(chinese naming test, CNT)、连线测验(trails making test, TMT)等。

1.5 手术方法 全麻后取仰卧位,躯干上倾15°,患侧肩下垫高,转头使颞部水平,头顶下斜30°。设计环耳郭C形头皮切口,前端止于颞弓上1 cm,后端到达乳突中部后缘。翻开头皮-颞肌-骨膜瓣至外耳门,于乳突上嵴和外耳门前上方各钻一孔,磨开两孔间骨质,铣下骨片2 cm×2.5 cm。磨平外耳道外段上壁。切开硬脑膜,显露颞下回和颞中回下份后段。67例中,13例可见Labbe静脉自术野后上区域走行,其余因位于骨窗后上方而未显露。切开颞下沟和枕颞沟表面蛛网膜释放脑脊液,轻抬颞叶底部,开放颞底池,进一步释放脑脊液,使脑组织松弛。经梭状回造瘘进入侧脑室颞角,分块切除杏仁核、内嗅皮质、海马-海马旁回簇。缝合硬脑膜,置回骨片,用骨屑填充骨缺损。分层缝合颞肌筋膜、帽状腱膜、头皮^[1]。

1.6 癫痫疗效分级 采用Engel分级评估疗效。

1.7 统计分析 采用SPSS 19.0软件进行分析;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 差表示;各测验时点的比较,采用重复测量方差分析;同一测验时点两组比较,采用独立样本 t 检验;同一组内不同测验时点比较,采用Bonferroni法进行多重比较配对 t 检验;检测水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 手术效果 36例(56.7%)行左侧SAH, 31例(43.3%)行右侧SAH。术后1年随访,效果达到Engel分级Ⅰ级50例(74.6%),Ⅱ级7例(10.4%),Ⅲ级8例(11.9%),Ⅳ级2例(3.0%)。

2.2 智商和记忆商 术前,左侧手术病人FIQ和MQ略低于右侧手术病人($P>0.05$),而VIQ显著低于右侧手术病人($P<0.05$)。术后3个月,左侧手术病人VIQ较术前有所降低($P>0.05$),MQ明显降低($P<0.05$);右侧手术病人IQ各项指标、MQ均有轻微升高($P>0.05$)。术后1年,左侧手术病人VIQ接近术前水平,MQ保持稳定;右侧手术病人PIQ、FIQ、MQ显著高于术前($P<0.05$)。左侧手术病人或右侧手术病人手术前后视觉记忆无明显变化($P>0.05$)。详见表1。

2.3 语言功能 术前:右侧手术病人VCI、COWAT、SFT、CNT和AVLT显著高于左侧手术病人($P<0.05$),而TMT显著低于左侧手术病人($P<0.05$)。术后3个月:左侧手术病人所有语言功能测验成绩较术前都明显减退($P<0.05$);而右侧手术病人VCI和SFT较术前明显增高($P<0.05$),COWAT、TMT、CNT和AVLT略降低($P>0.05$)。术后1年:左侧或右侧手术病人所有语言功能测验成绩较术后3个月略有提高($P>0.05$)。详见表2。

3 讨论

癫痫手术的原则是最大限度地切除致病灶,并尽可能保护非致病性组织。本文67例癫痫术后1年Engel分级Ⅰ级50例(74.6%, 50/67)。这与文献报道前颞叶切除术癫痫疗效相当^[3]。有文献报道SAH疗效不如前颞叶切除术的原因,可能在于入选病例致病灶范围超过内侧颞叶结构范围,对新皮质有致病灶的病例不适当地应用SAH^[4]。

内侧颞叶结构与长期记忆的编码、储存、检索等功能有密切联系,并与前额叶皮质有广泛联系,后者对记忆也有重要作用。在海马硬化性癫痫,作为致病灶的杏仁核、海马-海马旁回等结构,因病理改变本身导致认知功能减退,痫性放电对颞叶外侧皮质的不良影响,以及放电传导至对侧颞叶和同侧额叶等脑区对其功能的干扰^[5],也是导致认知功能减退的重要因素。本文术前做了详细的神经心理学评估,发现左侧颞叶癫痫病人术前VIQ明显低于右侧颞叶癫痫病人,提示内侧颞叶癫痫认知功能网络失调具有很大的差异性。

表 1 内侧颞叶癫痫病人SAH前后的智商和记忆商变化(分)

组别	评估时间	IQ			MQ	VM
		VIQ	PIQ	FIQ		
左侧SAH	术前	75.1±12.3	83.0±14.1	77.2±14.8	83.1±20.2	16.3±7.5
	术后3个月	71.9±15.1	87.2±12.7	82.1±13.4	76.1±17.5*	16.8±8.2
	术后1年	73.8±14.7	90.5±14.3*	84.9±12.9*	76.3±18.8*	17.1±7.9
右侧SAH	术前	81.2±12.5	76.8±9.8	78.1±11.1	85.1±19.2	14.1±8.1
	术后3个月	83.1±14.1	84.1±11.7	83.2±14.3	87.9±16.1	14.3±7.6
	术后1年	85.3±12.0	89.0±12.9*	88.2±12.5*	93.9±17.8*	14.4±7.3

注:与术前相应值比较,**P*<0.05;与左侧SAH相应值比,#*P*<0.05;IQ.智商;MQ.记忆商;VM.视觉记忆能力;VIQ.言语智商;PIQ.操作智商;FIQ.全量表智商;SAH.选择性杏仁核-海马切除术

表 2 内侧颞叶癫痫病人SAH前后语言功能变化(分)

组别	评估时间	VCI	COWAT	TMT	SFT	CNT	AVLT
左侧SAH	术前	83.8±3.9	27.1±2.1	84.2±4.1	31.3±1.7	43.7±2.2	5.7±1.9
	术后3个月	81.1±4.2*	25.8±2.3*	81.7±3.7*	28.2±2.2*	35.9±2.9*	3.2±1.3*
	术后1年	82.7±3.8	26.9±1.9	83.1±3.9	28.3±2.0*	37.1±2.7*	3.5±2.0*
右侧SAH	术前	93.2±6.1	29.3±1.6	81.3±5.2	40.3±2.7	52.0±2.2	13.1±1.8
	术后3个月	95.7±5.9*	28.9±1.5	80.5±4.5	44.1±2.5*	51.5±2.0	11.2±2.0
	术后1年	96.1±6.5*	29.1±2.0	80.9±5.1	44.3±2.8*	51.8±2.3	11.4±1.9

注:与术前相应值比较,**P*<0.05;与左侧SAH相应值比,#*P*<0.05;VCI.言语理解指数;COWAT.受控口语词汇联想测验;TMT.连线测验;SFT.言语流畅性测验;CNT.中文命名测验;AVLT.听觉言语学习测验;SAH.选择性杏仁核-海马切除术

对颞叶癫痫手术疗效的评估,除发作控制效果外,术后认知功能状态也是重要的评价指标。从神经心理学角度看,局限性切除病灶或非功能区,有利于减少神经功能损失,这是SAH相比于前颞叶切除术的优势。术前患侧颞叶内侧结构尚存的功能,是影响术后认知功能的主要因素^[6]。手术侧别不同,认知功能减退的具体模式常常不同。本文术后3个月复查,左侧手术病人多出现VIQ、MQ减低,言语功能减退,右侧手术病人变化不明显。这与既往文献报道一致^[4,5]。本文右侧手术病人术后3个月IQ各项指标、MQ均有提升。这与文献报道一致^[7],分析原因,术前从右侧颞叶扩散出的癫痫活动,会使左侧优势半球功能减退,术后自上述癫痫活动释放出的左侧颞叶,可更有效地支持记忆等功能^[7]。有研究报道,右侧手术病人可导致视觉记忆的减退^[8],有些则不会^[6]。我们发现,手术前后视觉记忆无明显变化。

术后1年,无论哪一侧手术,病人智商、语言、记忆、执行及注意功能均有改善,在发作控制良好的病人尤其明显。除了与癫痫发作控制、药物负担减轻、

学习能力恢复等因素相关外,近期尚有研究探讨颞叶癫痫术后神经可塑性机制,发现手术对侧出现补偿性的功能MRI活动,健侧海马与其它脑区的联系增加^[9],致痫灶以外术前代谢减低的脑区术后代谢水平出现不同程度的改善^[10]。

我们的研究也存在一些局限性。一是术前没有进行Wada实验以评估语言和记忆功能,只是根据利手确定左侧半球为优势半球。二是因为伦理方面的原因,无法与前颞叶切除术等术式进行随机对照研究,也没有排除手术创伤、药物、教育等因素对神经心理变化的影响,有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Yang PF, Zhang HJ, Pei JS, *et al.* Neuropsychological outcomes of subtemporal selective amygdalohippocampectomy via a small craniotomy [J]. J Neurosurg. 2016, 125(1): 67–74.

(下转第 765 页)

中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2016, (4):302-308.

[9] Liu Y, Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy [J]. Cell Death Differ, 2015, 122(3): 367-376.

[10] Maday S. Mechanisms of neuronal homeostasis: autophagy in the axon.[J].Brain Res, 2016, 1649(Pt B):143-150.

[11] Lee JY, He Y, Sagher O, *et al.* Activated autophagy pathway in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Brain Res, 2009, 1287: 126-135.

[12] Jing CH, Wang L, Liu PP, *et al.* Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. Neuroscience, 2012, 213(2):144-153.

[13] Galluzzi L, Pedro BS, Blomgren K, *et al.* Autophagy in acute brain injury [J]. Nat Rev Neurosci, 2016, 17(8): 467-484.

[14] Wang LF, Yokoyama KK, Chen TY, *et al.* Male-specific alleviation of iron-induced striatal injury by inhibition of autophagy [J]. Plos One, 2015, 10(7): e0131224.

[15] Beek NV, Klionsky DJ, Reggiori F. Genetic aberrations in macroautophagy genes leading to diseases [J]. Biochim Biophys Acta, 2018, 1865(5): 803-816.

[16] Liu W, Shang G, Yang S, *et al.* Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway [J]. Int J Mol Med, 2015, 37(2): 309-318.

[17] Zhao J, Zhai B, Gygi SP, *et al.* mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(52): 15790-15797.

[18] Kim SH, Park S, Yu HS, *et al.* The antipsychotic agent clozapine induces autophagy via the AMPK-ULK1-Beclin1 signaling pathway in the rat frontal cortex [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81: 96-104.

[19] Scherfler C, Schiefficker AJ, Delazer M, *et al.* Longitudinal profile of iron accumulation in good-grade subarachnoid hemorrhage [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3(10): 781-790.

[20] 鲍武乔. 铁离子在大鼠大脑中诱导自噬性细胞死亡的研究[D]. 浙江大学, 2013.

[21] Dodson M, Redmann M, Rajasekaran NS, *et al.* KEAP1-NRF2 signalling and autophagy in protection against oxidative and reductive proteotoxicity [J]. Biochem J, 2015, 469(3): 347-355.

[22] Xu J, Wu Y, Lu G, *et al.* Importance of ROS-mediated autophagy in determining apoptotic cell death induced by physapubescin B [J]. Redox Biol, 2017, 12: 198-207.

(2018-04-11 收稿, 2018-06-14 修回)

(上接第 713 页)

[2] Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns [J]. Epilepsia, 1996, 37(4): 386-399.

[3] Malikova H, Kramska L, Vojtech Z, *et al.* Different surgical approaches for mesial temporal epilepsy: resection extent, seizure, and neuropsychological outcomes [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2014, 92(6): 372-380.

[4] Spencer D, Burchiel K. Selective amygdalohippocampectomy [J]. Epilepsy Res Treat, 2012, 2012: 382095.

[5] Sherman EM, Wiebe S, Fay-McClymont TB, *et al.* Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates [J]. Epilepsia, 2011, 52(5): 857-869.

[6] Helmstaedter C, Petzold I, Bien CG. The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery-Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2011, 52(8): 1402-1408.

[7] Gül G, Yandim KD, Özerden M, *et al.* Cognitive outcome after surgery in patients with mesial temporal lobe epilepsy [J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54(1):43-48.

[8] Schmeiser B, Wagner K, Schulze-Bonhage A, *et al.* Surgical treatment of mesiotemporal lobe epilepsy: which approach is favorable [J]. Neurosurgery, 2017, 81(6): 992-1004.

[9] McCormick C, Quraan M, Cohn M, *et al.* Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(5): 809-818.

[10] Martin RC, Sawrie SM, Edwards R, *et al.* Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency [J]. Neuropsychology, 2000, 14(4): 501-508.

(2018-07-05 收稿, 2018-09-18 修回)