

· 论 著 ·

迷走神经刺激术对药物难治性癫痫患者认知功能的影响及其相关因素分析

郑 玺 顿晓熠

【摘要】目的 探讨迷走神经刺激术对药物难治性癫痫患者认知功能的影响及其相关因素。**方法** 2014 年 1 月至 2015 年 4 月收治符合标准药物难治性癫痫 40 例,均经 MRI、视频脑电图、PET 或 SPECT 等检查与评估后行迷走神经刺激术治疗。采用蒙特利尔认知功能量表进行认知功能评定,根据中国修订版韦氏成人智力量表、中国修订版韦氏记忆测验量表等评估言语智商、操作智商。**结果** 术后 3、6、12 个月蒙特利尔认知功能量表评分分别为 (22.3±4.6) 分、(23.5±3.1) 分、(25.2±2.9) 分,均显著高于术前 [(18.9±3.5) 分; $P<0.05$]。单因素分析和多元线性回归分析显示年龄、抗癫痫药物服用种类显著影响患者言语智商 ($P<0.05$),致病灶位置、全面强直阵挛发作、癫痫发作频率显著影响患者操作智商 ($P<0.05$)。**结论** 迷走神经刺激术能有效改善药物难治性癫痫患者认知功能,但治疗前需对患者认知功能进行评估,减少或去除相关影响因素,选取对患者认知功能影响较小的药物、手术进行干预治疗,最大程度控制癫痫发作,减轻癫痫对患者认知功能造成的损害。

【关键词】 药物难治性癫痫;迷走神经刺激术;认知功能;相关因素

【文章编号】 1009-153X(2017)03-0142-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1[†]

Observation of cognitive function and analysis of factors related to it in patients with intractable epilepsy after treatment by vagus nerve stimulation

ZHENG Xi, DUN Xiao-yi. Department of Neurosurgery, The 474th Hospital, PLA, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective To study the change in cognitive function in the patients with intractable epilepsy (IE) treated by vagus nerve stimulation (VNS), and analyze the factors related to the change in the cognitive function. **Methods** MRI, video electroencephalograph or single photon emission computed tomography were performed in 40 patients with IE admitted to the hospital from January, 2014 to April, 2015. All the patients were treated by VNS. The changes in the cognitive function after VNS were observed and its related factors were analyzed in all the patients. **Results** The cognitive function scores, which were (22.3±4.6) points, (23.5±3.1) points, (25.2±2.9) points respectively 3, 6, 12 months after the VNS, were significantly higher respectively than that [(18.9±3.5) points] before VNS in these patients ($P<0.05$). The cognitive function was significantly related to the patients' age, types of anti-epileptic drug, site of epileptogenic focus, epileptics with generalized tonic clonic seizure and frequency of epileptic seizure in the patients with IE after VNS ($P<0.05$). **Conclusion** VNS can effectively improve patients' cognitive function in the patients with IE. But patients' cognition should be evaluated before treatment so as to reduce or eliminate the effects of the related factors. Selecting drug with less effect on the cognitive function, controlling the generalized tonic clonic seizure and frequency of epileptic seizure and so on are helpful to improvement of the cognitive function in the patients with IE after VNS.

【Key words】 Intractable epilepsy; Vagus nerve stimulation; Cognitive function; Related factors

癫痫是一种慢性、短暂性脑功能失调综合征,复发率高,主要特征为神经元异常放电造成反复痫性发作^[1,2]。临床主要采用抗癫痫药物治疗,疗效较好,但仍有 1/3 的患者无法得到有效控制,被称为药物难治性癫痫。癫痫反复发作、长期用药等对患者学习、认知功能具有长期影响^[3,4]。药物难治性癫痫主要采用手术治疗,可缓解或避免癫痫发作,调节患者行为

学习能力及认知功能^[5]。迷走神经刺激术作为典型的神经调控手术之一,治疗药物难治性癫痫疗效明显,但其作用机制、对患者认知功能的影响等尚不明确^[6]。本研究探讨迷走神经刺激术对药物难治性癫痫认知功能的影响及其相关因素。

1 资料与方法

1.1 入选标准 纳入标准:①术前均经 MRI、视频脑电图、PET 或 SPECT 等检查与评估确诊符合难治性癫痫相关诊断标准^[7];②致病灶表现广泛、多灶,或致病灶位于重要功能区,无法行开颅手术治疗;③术前经抗

癫痫药物治疗效果不理想;④患者对本研究均知情,且均为自愿参加。排除标准:①术前经临床检查发现存在海绵状血管瘤及神经系统肿瘤等进行性加重疾病;②伴有严重的心脏疾病、肝肾功能异常及精神疾病等;③全身状况不佳而无法耐受迷走神经刺激术。

1.2 研究对象 2014 年 1 月至 2015 年 4 月收治符合上述标准药物难治性癫痫 40 例,其中男 23 例,女 17 例;年龄 5~40 岁,平均(26.6±5.4)岁;病程 1~17 年,平均(10.7±3.2)年;全面性发作 3 例,部分性发作 10 例,部分继发全面性发作 27 例。

1.3 治疗方法 采用全身麻醉,取仰卧位,头向右侧稍偏,将左肩适当垫高。于左锁骨、乳突之间和胸锁乳突肌的中部前界、甲状软骨的水平左侧行横切口 3 cm。将颈阔肌分离,顺着胸锁乳突肌的前界将颈深筋膜、颈动脉鞘分离并打开,在颈动脉、颈内静脉后方将迷走神经分离并使其充分显露,游离迷走神经干约 3 cm。于迷走神经干上固定缠绕线与电极,在深筋膜上固定导线。于左腋前线上端及锁骨下方行横切口 5 cm,在胸大肌浅层位置游离 1 个囊袋状间隙。由胸部切口采用隧进器通过皮下连接至颈部切口,从外套内将导线送到胸部囊袋内,连接脉冲发生器并将其锁定。开机测试显示正常后,固定多余电线,将胸部切口、颈部切口缝合。术后 2 周将迷走神经刺激器开启,起始治疗参数设置:电流为 0.25 mA,脉宽为 250 ms,频率为 30 Hz,刺激时间为 30 s/次,刺激间隔时间为 5 min。根据患者术后癫痫复发情况决定随访时间,可适当调整参数调节频率。发作期间,家属可运用磁铁将发作持续时间缩短。术后随访 12 个月。

1.4 观察指标 ①认知功能:采用蒙特利尔认知功能量表进行认知功能评定^[8],主要包括注意力、计算能力、语言能力、定向力、执行功能、记忆力、抽象思维及视觉空间 8 项内容,总分 30 分,≥26 分表示认知功能正常。②影响因素分析:包括性别、癫痫发作起始年龄、癫痫发作频率、癫痫病程、致病灶部位、口服抗癫痫药物种类、是否存在全面性强直阵挛发作等 7 项内容,根据中国修订版韦氏成人智力量表、中国修订版韦氏记忆测验量表等制定的相关检验方法、内容与标准,对患者言语智商、操作智商进行评定,并对影响认知功能的相关因素进行分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 *t* 检验;采用线性回归分析法分析影响因素;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后认知功能变化 40 例术前 7 d 认知功能平均得分为(18.9±3.5)分,术后 3 个月为(22.3±4.6)分,术后 6 个月为(23.5±3.1)分,术后 12 个月为(25.2±2.9)分。术后 3、6、12 个月认知功能评分均明显高于术前(*P*<0.05)。

2.2 相关因素分析 单因素分析和多元线性回归分析显示年龄、抗癫痫药物服用种类显著影响患者言语智商(*P*<0.05),致病灶位置、全面强直阵挛发作、癫痫发作频率显著影响患者操作智商(*P*<0.05),见表 1、2。

表 1 药物难治性癫痫患者迷走神经刺激术后操作智商和言语智商影响因素(分, $\bar{x}\pm s$)

影响因素		例数(例)	操作智商	言语智商
性别	男	23	101.7±13.7	86.0±8.8
	女	17	99.3±14.0	87.5±13.3
年龄(岁)	≥14	22	100.7±13.5	97.1±14.2 ^a
	<14	18	97.5±11.6	84.7±11.9
病程(年)	≥10	25	98.4±12.5	84.7±13.7
	<10	15	103.4±11.5	86.4±12.2
抗癫痫药物服用种类(种)	<2	15	104.7±15.6	90.0±12.2 ^b
	≥2	25	97.2±14.1	78.4±10.2
致病灶位置	额叶	12	102.8±17.7 ^c	83.0±11.3
	颞叶	19	87.3±12.9	91.7±11.0
	其他	9	94.9±15.2	86.4±14.5
全面强直阵挛发作	有	25	90.8±11.3 ^d	85.5±9.6
	无	15	99.1±7.0	90.0±14.4
发作频率(次/周)	<1	18	103.6±9.4 ^e	85.1±9.2
	≥1	22	93.0±15.8	88.5±13.1

注:与年龄≥14 岁患者相应值比,a *P*<0.05;与应用抗癫痫药物≥2 种患者相应值比,b *P*<0.05;与病灶位于颞叶或其他部位患者相应值比,c *P*<0.05;与无全面强直阵挛发作患者相应值比,d *P*<0.05;与发作频率≥1 次/周患者相应值比,e *P*<0.05

表 2 药物难治性癫痫患者迷走神经刺激术后认知功能与临床因素相关性的多元线性回归分析结果

影响因素	言语智商		操作智商	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.189	0.048	0.179	0.061
抗癫痫药物服用种类	0.316	0.007	0.163	0.182
致病灶位置	0.152	0.214	0.243	0.043
伴有全面强直阵挛发作	0.181	0.062	0.349	0.002
癫痫发作频率	0.204	0.092	0.252	0.035

3 讨论

癫痫作为常见的神经系统慢性疾病,患者认知功能因癫痫反复发作易受到严重损害,影响患者生活质量。迷走神经刺激术能减少部分药物难治性癫痫患者癫痫发作频率,其作用机制尚不明确,但大量数据显示,左侧迷走神经间歇性电刺激能有效降低青少年、成年患者癫痫发作率,安全性高。

本研究结果显示,患者术后认知功能较术前得到明显改善,说明迷走神经刺激术能改善患者认知功能。神经电生理机制研究显示,神经元的异常同步化放电是引发癫痫的神经电生理基础,迷走神经刺激术通过连续刺激迷走神经,能使神经元出现明显的操作极化,使兴奋性减弱,阻止同步化放电,降低癫痫发作风险^[9]。生化机制研究显示,脑内兴奋性递质、抑制性递质失衡可引起癫痫发作, γ -氨基丁酸增加、谷氨酸减少均能调整癫痫发作易感性,迷走神经刺激术能使丘脑的网状核兴奋性神经递质的受体活动改变,将抑制性神经递质受体活动增加,减弱大脑皮质兴奋性,阻止癫痫发生、发展^[10]。

抗癫痫药物作为治疗癫痫主要方法,其作用机制主要是经减弱兴奋性神经元活性,使抑制性神经元活性增强,从而控制癫痫发作。故抗癫痫药物对癫痫患者认知功能具有一定影响,而在引发认知功能障碍的相关机制内,抗癫痫药物对抑制性神经递质的氨络酸起到的作用表现可能最为明显。本研究结果显示,患者年龄、抗癫痫药物服用种类、致病灶位置、癫痫患者伴有全面强直阵挛发作、癫痫发作频率对癫痫患者认知功能具有明显影响;提示患者癫痫发作起始年龄越小,认知功能损伤越严重。而多数额叶认知功能损伤仅能在灵活性决策、行动需求高的复杂环境内明显体现;颞叶认知功能损害表现在记忆障碍,主要特征表现为海马硬化及典型颞叶行为异常发作的发作期、间歇期颞叶癫痫样放电。研究发现,颞叶癫痫患者海马区内 5-羟色胺 1A 型受体数量逐渐减少,结合 5-羟色胺能力减弱,可造成颞叶癫痫患者的记忆力下降^[11,12]。多种药物同时应用对患者记忆力、定向力、注意力等方面具有严重的损害,若调整为单药治疗,可从一定程度上改善患者神经功能。但本研究选取的病例多为病史较长的药物难治性癫痫,抗癫痫药物对认知功能的影响是一个漫长的过程,单药、多药治疗对认知功能影响的差距需较长时间才可体现。

综上所述,迷走神经刺激术能有效改善患者认

知功能,增强癫痫控制效果,降低癫痫复发风险;患者年龄、抗癫痫药物服用种类、致病灶位置、癫痫患者伴有全面强直阵挛发作、癫痫发作频率对癫痫患者认知功能具有明显影响,临床治疗前需对患者认知进行准确评估,减少或去除相关因素影响,以最大程度控制癫痫发作,减轻认知功能损害。

【参考文献】

- [1] 刘翠翠,陈诗赞,朴月善,等. 难治性癫痫相关脑炎的临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志,2016,45(5):318-323.
- [2] 吕梦娜. 难治性癫痫持续状态研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(3):212-214.
- [3] 申玉勤,邓艳春. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫的研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(4):313-315.
- [4] 刘爱华,宋璐,王玉平. 迷走神经刺激术在难治性癫痫领域的临床进展[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(1):96-99.
- [5] van Iterson L, Zijlstra BJH, Augustijn PB, *et al.* Duration of epilepsy and cognitive development in children: a longitudinal study [J]. Neuropsychology, 2014, 28(2): 212-221.
- [6] 颜惠真,江建东,原雨灵,等. 难治性癫痫患者语言及记忆功能测试的相关因素[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(5):432-436.
- [7] 桂秋萍. 癫痫临床病理诊断与新分型解析[J]. 诊断病理学杂志,2013,20(5):257-262.
- [8] 孙洪吉,谢越,张晓红,等. 蒙特利尔认知评估量表的条目分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(4):387-390.
- [9] 李南林,夏峰,冯国栋,等. 迷走神经刺激治疗 7 例难治性癫痫[J]. 中国神经精神疾病杂志,2014,40(4):234-236.
- [10] Han ZT, Chen QX. Curative effect and costs of surgical and gamma knife treatments on intractable epilepsy caused by temporal-hippocampal sclerosis [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 8555-8562.
- [11] Kim SE, Lee JH, Chung HK, *et al.* Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes [J]. Eur J Neurol, 2014, 21(5): 708-717.
- [12] 黄琴蓉,肖农. 癫痫患者术后认知功能障碍的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(5):423-426.

(2016-10-10 收稿,2016-11-29 修回)