

· 综 述 ·

磁共振弥散成像技术在难治性癫痫手术治疗中的应用

黄雨达 曹 航 王凝瑞 魏鹏虎 单永治 赵国光

【摘要】 癫痫是一种由局部神经元异常放电并通过网络传导引起的中枢神经系统功能障碍性疾病,其中约 1/3 的病人服用两种或两种以上抗癫痫药物治疗难以控制癫痫发作,称药物难治性癫痫。手术切除致痫灶是治疗药物难治性癫痫的有效手段。因难治性癫痫的发病机制复杂,临床表现形式多样,手术治疗面临诸多问题,例如术前病因学诊断不准确、术中易损伤功能区、术后预后评估不理想等。近年来,磁共振弥散成像技术不断进步,其在分析白质结构改变、脑结构网络等方面具有独特优势,在药物难治性癫痫的术前病因学诊断、术中功能区保护和术后预后评估中发挥着日益重要的作用。本文综述磁共振弥散成像技术在药物难治性癫痫手术治疗中的应用进展,以期临床提供帮助。

【关键词】 药物难治性癫痫;手术治疗;磁共振弥散成像技术;术前诊断;术中保护;术后评估
【文章编号】 1009-153X(2024)09-0556-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1[†]

Application of magnetic resonance diffusion imaging in the surgical management for drug-resistant epilepsy
HUANG Yu-da¹, CAO Hang¹, WANG Ning-ru^{1,2}, WEI Peng-hu¹, SHAN Yong-zhi, ZHAO Guo-guang¹. 1. Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University & Epilepsy Clinical Diagnosis and Treatment Research Center, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Epidemiology, School of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, China

【Abstract】 Epilepsy is a disorder of the central nervous system resulting from abnormal electrical discharges of local neurons and their propagation through neural networks. Approximately one-third of patients with epilepsy fail to control seizures despite taking two or more antiepileptic drugs, which is known as drug-resistant epilepsy (DRE). Surgical resection of the epileptogenic focus is an effective approach for treating DRE. However, due to the complex pathogenesis and diverse clinical manifestations of DRE, surgical treatment encounters numerous challenges, such as inaccurate preoperative etiological diagnosis, potential damage to functional areas during surgery, and suboptimal postoperative prognosis assessment. In recent years, magnetic resonance diffusion imaging has been constantly evolving and possesses unique advantages in analyzing white matter structure alterations and brain structural networks. It plays an increasingly crucial role in preoperative etiological diagnosis, intraoperative protection of functional areas, and postoperative prognosis evaluation for DRE surgery. This article reviews the application advancements of magnetic resonance diffusion imaging in the surgical treatment of DRE, with the expectation of providing clinical assistance.

【Key words】 Drug-resistant epilepsy; Surgical treatment; magnetic resonance diffusion imaging; Preoperative diagnosis; Intra-operative protection; Postoperative evaluation

癫痫是一种由局部神经元异常放电并通过网络传导引起的中枢神经系统功能障碍性疾病^[1],其中,约 1/3 的病人服用两种或两种以上抗癫痫药物治疗难以控制癫痫发作,称药物难治性癫痫^[2]。手术切除致痫灶是治疗药物难治性癫痫的有效手段,常见术式包括局部皮质切除术、单脑叶或多脑叶皮质切除术和大脑半球切除术等。因药物难治性癫痫的发病

机制复杂,临床表现形式多样,外科治疗仍面临诸多问题,如术前病因学诊断不准确,随机对照研究表明仅有 58% 的颞叶癫痫病人术后 1 年无意识障碍性癫痫发作^[3];术中易损伤功能区,出现部分偏盲、失语、运动障碍、感觉障碍或颅神经麻痹,语言记忆显著下降等并发症^[4];术后预后评估不理想,术后 5~10 年远期预后不佳等^[5]。

磁共振弥散成像技术包括弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及在其基础上衍生的弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)与弥散谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)等技术,可以检测活体水分子的弥散情况,评估组织情况和推测微观形态及结构特点,无创评估脑白质结构改变,个体化分析纤维走行和连接强度,并以此为基础构

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.09.011
作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科/首都医科大学癫痫临床诊疗与研究中心(黄雨达、曹 航、王凝瑞、魏鹏虎、单永治、赵国光)750000 银川,宁夏医科大学公共卫生学院流行病学教研室(王凝瑞)
通信作者:赵国光,Email:ggzhao@vip.sina.com

建结构连接网络。敏感地发现微小的白质结构改变可以有利于精准地定位致痫灶,明确病因学诊断;显示个体化白质纤维走向有助于避免术中损伤功能区;评估癫痫结构网络进而识别异常网络结构具有预测手术预后和认知改善情况的潜力^[6]。同时,弥散成像易产生伪影,空间分辨率较低,解读影像所需技术和时间要求高^[7]。本文综述弥散成像技术在药物难治性癫痫手术治疗中的应用进展,以期为临床提供帮助。

1 药物难治性癫痫切除性术中存在的困难

常见的药物难治性癫痫包括由内侧颞叶硬化导致的颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)和颞外新皮质起源的颞外新皮质癫痫。Wiebe 等^[3]2001 年完成的一项随机对照研究显示,TLE 术后 1 年内无损害意识的癫痫发作比例显著优于药物治疗的病人(58% vs. 8%; $P<0.001$),最常见的手术方式是前颞叶切除术和选择性海马-杏仁核切除术。新皮质癫痫病人术后无癫痫发作率在 30%~55%^[8-10],常采用的手术方式包括局部皮质切除术以及单脑叶或多脑叶皮质切除术。TLE 的 MRI 常表现为海马萎缩,T₂信号强度增加,与皮质发育不良或畸形相关的新皮质癫痫显示为皮质信号强度改变或皮质结构异常。然而,约 30% 的药物难治性癫痫病人在 MRI 影像中没有发现病变^[11],这导致癫痫病因学诊断存在困难。Christian 等^[12]2009 年进行的一项队列研究显示,由于术前致痫灶定位准确性不佳,MRI 阴性癫痫术后 1 年无癫痫发作率低于 MRI 阳性病人(38% vs. 66%; $P<0.001$)。因此,术前检出病灶的敏感性和准确性亟待改善。此外,癫痫术中易对功能区造成损伤。0.4%~4% 的病人在颞叶切除术后出现部分偏盲、失语、运动障碍、感觉障碍或颅神经麻痹,9%~40% 的病人在颞叶切除术后认知功能下降^[4,13,14]。这提示手术切除范围的精准规划尤为重要。长期队列研究表明,药物难治性癫痫术后 5 年内完全无发作率为 52%,术后 10 年内无发作率为 47%^[5],远期预后不佳。这提示传统手术的术式选择仍存在讨论空间。

2 弥散成像新技术

随着弥散成像技术的不断成熟和发展,多种弥散模型在临床中被投入应用。传统 DWI 技术存在图像分辨率较低、失真、噪声较多等不足,限制了其精确度。近年来,弥散成像技术持续发展,取得了一定进步,如高角度分辨率扩散成像(high angular

diffusion magnetic imaging, HARDI),在 DTI 的基础上增加了扫描角度和提高了扫描 b 值,可以体现更复杂的神经纤维交叉方向分布;DSI 通过概率密度函数描述体系内水分子弥散运动方向的概率分布,其高角分辨率的特点可有效弥补 DTI 的不足,精准显示走行复杂的白质纤维结构;神经突方向离散度与密度成像(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)可反映神经元轴突变化的情况,提高了对各向同性组织微观结构的敏感性,有助于灰质病变的检出。随着临床工作中对癫痫的外科治疗理念逐渐从致痫灶的切除过渡到脑网络的全面评估,弥散成像技术以其在无创评估白质纤维走行方向和连接强度上不断提高的优势,在癫痫网络评估和治疗中发挥了日益重要的作用。

3 弥散成像新技术在药物难治性癫痫手术中的应用

2010 年,世界抗癫痫协会对癫痫的定义进行了修正,突出了癫痫疾病的网络属性,即癫痫是起源于局部脑网络的异常放电,并动态向其他脑区播散的神经系统疾病^[15]。弥散成像技术以其无创评估个体白质纤维走行和连接强度的优势,在测量人脑结构连接方面和癫痫网络研究中具有重要作用。Sinha 等^[16]将 51 例 TLE 基于术前 DTI 构建的结构网络与 29 例健康对照相对比,计算异常网络连接节点,发现 TLE 术后剩余异常节点数量多、异常节点分布范围广者,手术预后不佳,为 TLE 提供了一种新的个体化无创术前评估方式。

近年来,通过数据算法将弥散技术与脑电技术相连接,构建个体化的脑神经网络模型模拟大脑活动已成为弥散成像研究新的热点。解释大脑的结构与功能活动间的关系,手术干预异常结构,改善异常功能活动与癫痫的外科治疗息息相关。Shah 等^[17]使用 HARDI 纤维束图构建结构连接网络,并将其与基于颅内脑电图的功能网络相耦合,分析 9 例单侧耐药局灶性癫痫 45 次发作前和发作期的白质连接网络和颅内脑电网络,发现从发作前到发作期的结构-功能耦合显著增加,并与短距离结构连接存在密切关系。这提示癫痫的结构和功能连接之间的关系可能会为手术治疗提供更多信息,并为更有针对性的干预提供帮助。Olmi 等^[18]发现病人特定的结构网络连接可预测癫痫传播模式,癫痫传播可通过干预连接网络关键节点得到控制,干预癫痫网络特定节点的手术方式与传统的切除手术相比可以显著减少手术创伤。An 等^[19]基于“虚拟脑”平台,通过 DTI 数据

构建个体化癫痫虚拟网络连接模型,模拟切除癫痫网络中传播通路中的关键节点,术后全脑经模拟电刺激产生的继发活动显著降低。这提示对癫痫网络中特定关键节点进行外科干预可以有效缓解癫痫功能障碍,同时有助于癫痫外科手术精准化、微创化。

3.1 弥散成像新技术在 TLE 手术中的应用 在接受切除性手术治疗的药物难治性癫痫中,TLE 是最常见的表现形式。常用的手术方式是切除患侧颞极、颞干、内嗅皮层、钩状回、海马、海马旁回和部分杏仁核的前颞叶切除术和在此基础上保留颞叶新皮质的选择性杏仁核海马切除术^[20]。尽管手术治疗 TLE 的效果确切,但仍面临着以下难点有待解决:一是部分 TLE 头颅 MRI 表现正常,病因学诊断存在困难;二是手术易对病人功能区造成损伤;三是部分病人术后仍有癫痫发作,手术预后评估尚需完善。

弥散成像技术有助于辅助 TLE 病因学诊断。TLE 在 DTI 中表现为患侧颞叶、边缘系统和额下回各向异性分数(fractional anisotropy, FA)减少和平均弥散率(mean diffusivity, MD)增加^[21],有助于术前明确 MRI 阴性 TLE 的病因学诊断。Munsell 等^[22]以两个临床中心共 70 例 TLE 的 DTI 数据构建结构连接网络,训练机器学习验证模型,结果显示,机器学习模型可以有效地区分病人和健康对照,对 TLE 的诊断准确率达 80%。

视野缺损是 TLE 颞叶切除术后常见的功能障碍并发症,主要源于手术对走行于颞叶前方的视辐射下部(Meyer 袢)损伤。David 等^[23]通过基于 DTI 的多模态影像学分析发现,在体素水平上,接受选择性海马-杏仁核切除术的病人中,同侧视辐射 FA 下降程度与视野缺损程度呈正相关;在结构网络水平上,术后视野缺损病人同侧半球结构网络连接的连接数略有下降;同时,未发生术后视野缺损病人颞下回到楔前叶的连接计数较低,前额叶区域整体连接更强,对颞叶切除术病人术后出现视野缺损并发症的预测有所帮助。

语言功能在大部分人群中是一种侧化功能,因此语言优势半球检测对保护 TLE 术后语言功能十分重要。术前颈内动脉异戊巴比妥试验(又称为 Wada 试验)常用于语言功能区定位,但因其有创性检查,存在很大局限性。Delgado-Fernandez 等^[24]运用 DTI 技术对 TLE 语言功能的研究发现,TLE 语言优势半球弓状束 FA 和纤维数量均高于非优势半球,优势侧钩状束的纤维长度较长;弓状束和钩状束的体积均在优势半球更为突出;据此建立的线性判别模型能

够正确对 80% 病人的语言优势半球进行预测。这提示 DTI 技术是无创评估颞叶癫痫病人语言优势半球的一项有效手段。

近年来,机器学习技术广泛应用于弥散影像特征分析中,提供了预测 TLE 手术预后的新方法。Munsell 等^[22]基于两个中心各 35 例被试术前 DTI,使用 10 倍交叉验证模型基于病人术前结构网络连接对病人手术预后建模,预测准确率达 70%。Gleichgerricht 等^[25]通过全脑弥散张量成像重建 50 例 TLE 术前的结构连接网络,并以此为基础训练深度学习网络,使用 5 倍交叉验证对术后癫痫发作结果进行分类,阳性预测值为 $(88 \pm 7)\%$,阴性预测值为 $(79 \pm 8)\%$,优于仅基于临床变量的分类模型的准确率(45.5%)。2020 年,Gleichgerricht 等^[26]进一步扩展至六个临床中心的 168 例 TLE(训练集 121 例,验证集 47 例),基于术前 DTI 计算结构连接网络,使用图论方法通过术前结构网络特征差异训练机器学习算法,对病人手术预后建模,基于中介性核心性的 ROC 曲线下面积为 0.88,显著优于基于灰质体积、度、强度和聚类系数的模型,其中双侧海马旁回和颞上回节点在预测模型中贡献最大,为 TLE 手术预后预测提供了新的可行方法。2022 年,Gleichgerricht 等^[27]采用基于体素和连接组学的方法对来自 3 个癫痫中心的 113 例 TLE 的手术范围与术后预后的相关性进行分析,结果显示,术中切除海马、杏仁核-梨状皮质复合体和内嗅皮质,以及离断钩束、前穹窿和穹窿中白质纤维与病人更好的手术预后相关。这些研究结果为传统 TLE 手术方式和手术范围的优化提供了新的评估方法。

3.2 弥散成像技术在颞外新皮质癫痫中的应用 颞外新皮质癫痫发作缺乏特征性,与致痫灶解剖位置及毗邻脑区功能相关性大,通过症状学和脑电图诊断相对困难,其中局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)是儿童耐药局灶性癫痫最常见的原因^[28]。依据术前 MRI 确定 FCD 病灶位置是制定手术治疗计划的关键,但部分 FCD 病灶在常规 MRI 序列上难以分辨,存在着一定挑战性。弥散成像技术因其对白质结构改变的敏感性强,在 FCD 病灶的检出上存在着一定优势。Lampinen 等^[29]开展一项基于体素比较常规 MRI 和弥散成像在鉴定 FCD 病灶的差异研究发现,在弥散成像中,FCD 病灶表现出皮质样和白质样的混合部分,显微各向异性图中 FCD 病灶大部分部位可见黑色皮质样信号,边界模糊处可见亮白质样信号,所检出病灶内白质样体素数量多于

常规 MRI。这提示弥散成像在检出 FCD 病灶的敏感性上较常规 MRI 存在优势。Lorio 等^[30]开展一项弥散成像研究发现,在纳入的 33 例 FCD 中,FCD 病变与其对侧健康同源区域相比,NODDI 成像所示细胞内的体积分数和球面平均技术神经突内体积分数均明显减弱,微观张量参数均显著升高;同时,相较于健侧,FCD IIb 型病变相对于 FCD IIa 型病变在 MD 上有更显著的不对称性,有助于术前对病理分型做出判断。Lee 等^[31]基于弥散成像对 FCD 结构网络进行分析,发现 FCD 结构脑网络的局部效率显著低于健康对照组,FCD 的平均聚类系数、整体效率、局部效率和传递性显著低于健康对照组。

4 总结和展望

弥散成像以其无创评估大脑白质纤维结构改变,个体化分析白质纤维走行和连接强度的特点,在药物难治性癫痫手术治疗中的术前病因学诊断、术中功能区保护和术后预后预测中发挥着重要作用。随着药物难治性癫痫的外科治疗理念逐渐转向癫痫网络的精准化调控,弥散成像技术在癫痫外科中的应用前景更加广阔。但同时,弥散成像技术在癫痫外科治疗中仍存在着临床研究证据等级较低的不足,尚未成为辅助诊断和手术治疗的金标准,仍有待临床进行进一步完善。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:黄雨达负责查阅文献、撰写论文;曹航负责拟定写作思路及修改论文;王凝瑞负责查阅并整理文献;单永治、赵国光把控文章方向,参与修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] FEIGIN V L, NICHOLS E, ALAM T, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–80.

[2] KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069–1077.

[3] WIEBE S, BLUME WT, GIRVIN JP, *et al.* A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(5): 311–318.

[4] SPENCER S, HUH L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 525–537.

[5] DE TISI J, BELL GS, PEACOCK JL, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study [J]. *Lancet*, 2011, 378(9800): 1388–1395.

[6] LACERDA LM, CLAYDEN JD, HANDLEY SE, *et al.* Microstructural investigations of the visual pathways in pediatric epilepsy neurosurgery: insights from multi-shell diffusion magnetic resonance imaging [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 269.

[7] JONES DK, KNOSCHE TR, TURNER R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do’s and don’ts of diffusion MRI [J]. *Neuroimage*, 2013, 73: 239–254.

[8] NOE K, SULC V, WONG-KISIEL L, *et al.* Long-term outcomes after nonlesional extratemporal lobe epilepsy surgery [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(8): 1003–1008.

[9] SEE SJ, JEHI LE, VADERA S, *et al.* Surgical outcomes in patients with extratemporal epilepsy and subtle or normal magnetic resonance imaging findings [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(1): 68–77.

[10] KIM DW, LEE SK, MOON HJ, *et al.* Surgical treatment of nonlesional neocortical epilepsy: long-term longitudinal study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(3): 324–331.

[11] BERG AT, VICKREY BG, LANGFITT JT, *et al.* The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery [J]. *Epilepsia*, 2003, 44(11): 1425–1433.

[12] BIEN CG, SZINAY M, WAGNER J, *et al.* Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(12): 1491–1499.

[13] 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.

[14] JOBST BC, CASCINO GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review [J]. *JAMA*, 2015, 313(3): 285–293.

[15] ZHAO GG. Epilepsy precision treatment towards brain-networks oriented epilepsy surgery [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(41): 3361–3364.

赵国光. 癫痫脑网络外科精准治疗的探索[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(41): 3361–3364.

[16] SINHA N, WANG Y, MOREIRA DA, *et al.* Structural brain network abnormalities and the probability of seizure recurrence after epilepsy surgery [J]. *Neurology*, 2021, 96(5): e758–e771.

[17] SHAH P, ASHOURVAN A, MIKHAIL F, *et al.* Characterizing the role of the structural connectome in seizure dynamics [J]. *Brain*, 2019, 142(7): 1955–1972.

[18] OLM I S, PETKOSKI S, GUYE M, *et al.* Controlling seizure propaga-

tion in large-scale brain networks [J]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(2): e1006805.

[19] AN S, BARTOLOMEI F, GUYE M, *et al.* Optimization of surgical intervention outside the epileptogenic zone in the Virtual Epileptic Patient (VEP) [J]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(6): e1007051.

[20] SHEIKH SR, NAIR D, GROSS RE, *et al.* Tracking a changing paradigm and the modern face of epilepsy surgery: a comprehensive and critical review on the hunt for the optimal extent of resection in mesial temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2019, 60(9): 1768–1793.

[21] FOCKE NK, YOGARAJAH M, BONELLI SB, *et al.* Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis [J]. Neuroimage, 2008, 40(2): 728–737.

[22] MUNSELL BC, WEE CY, KELLER SS, *et al.* Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data [J]. Neuroimage, 2015, 118: 219–230.

[23] DAVID B, EBERLE J, DELEV D, *et al.* Multi-scale image analysis and prediction of visual field defects after selective amygdalohippocampectomy [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1444.

[24] DELGADO-FERNANDEZ J, GARCIA-PALLERO MA, MANZANARES-SOLER R, *et al.* Language hemispheric dominance analyzed with magnetic resonance DTI: correlation with the Wada test [J]. J Neurosurg, 2020, 134(6): 1703–1710.

[25] GLEICHGERRCHT E, MUNSELL B, BHATIA S, *et al.* Deep learning applied to whole-brain connectome to determine seizure control after epilepsy surgery [J]. Epilepsia, 2018, 59(9): 1643–1654.

[26] GLEICHGERRCHT E, KELLER SS, DRANE DL, *et al.* Temporal lobe epilepsy surgical outcomes can be inferred based on structural connectome hubs: a machine learning study [J]. Ann Neurol, 2020, 88(5): 970–983.

[27] GLEICHGERRCHT E, DRANE DL, KELLER SS, *et al.* Association between anatomical location of surgically induced lesions and post-operative seizure outcome in temporal lobe epilepsy [J]. Neurology, 2022, 98(2): e141–e151.

[28] BLUMCKE 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(1): 158–174.

[29] LAMPINEN B, ZAMPELI A, BJORKMAN-BURTSCHER IM, *et al.* Tensor-valued diffusion MRI differentiates cortex and white matter in malformations of cortical development associated with epilepsy [J]. Epilepsia, 2020, 61(8): 1701–1713.

[30] LORIO S, ADLER S, GUNNY R, *et al.* MRI profiling of focal cortical dysplasia using multi-compartment diffusion models [J]. Epilepsia, 2020, 61(3): 433–444.

[31] CHEN C, LI H, DING F, *et al.* Alterations in the hippocampal-thalamic pathway underlying secondarily generalized tonic-clonic seizures in mesial temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study [J]. Epilepsia, 2019, 60(1): 121–130.

(2022-07-18 收稿, 2024-02-16)

~~~~~

(上接第 555 页)

[31] MARTONEZ-ORTEGA A, FLORES-MARTINEZ A, VENEGAS-MORENO E, *et al.* Sex hormone receptor expression in craniopharyngiomas and association with tumor aggressiveness characteristics [J]. J Clin Med, 2022, 11(1): 281–288.

[32] ZHOU ZQ, SHI XE, SUN YM, *et al.* Outcomes of microsurgical resection of recurrent craniopharyngiomas in children [J]. Chin J Neurosurg, 2017, 33(11): 1103–1106.

周忠清, 石祥恩, 孙玉明, 等. 显微手术切除复发性儿童颅咽管瘤的疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(11): 1103–1106.

[33] BOBEFF EJ, MATHIOS D, MISTRY AA, *et al.* Predictors of extent of resection and recurrence following endoscopic endonasal resection of craniopharyngioma [J]. J Neurosurg, 2023, 139(5): 1235–1246

[34] JI C, CHENG H, ZHOU X, *et al.* Ectopic recurrence craniopharyngioma: series report and literature review [J]. Chin Neurosurg J, 2023, 9(1): 13–20.

[35] CHEN Z, MA Z, HE W, *et al.* Impact of pituitary stalk preservation on tumor recurrence/progression and surgically induced endocrinopathy after endoscopic endonasal resection of suprasellar craniopharyngiomas [J]. Front Neurol, 2021, 12: 753944–753952.

[36] ZHAO YQ, ZHONG LY. The efficacy and safety of rhGH replacement therapy for children and adolescents with GHD after craniopharyngioma surgery: a preliminary observation [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2017, 33(1): 34–39.

赵亚群, 钟历勇. 颅咽管瘤术后生长激素缺乏儿童和青少年重组人生长激素治疗的疗效和安全性初步观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 34–39.

[37] NGUYEN QUOC A, BECCARIA K, GONZOLEZ BRICEO L, *et al.* GH and childhood-onset craniopharyngioma: when to initiate GH replacement therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8): 1929–1936.

(2024-02-19 收稿, 2024-07-02 修回)