

# 难治性癫痫儿童致痫灶切除术后认知功能随访

冯 硕 金子琪 闫秀贤 程大志 王子晴 姬辛娜 秦广彪 李云林 许克铭 陈 倩

**摘要** **目的** 随访致痫灶切除难治性癫痫患儿术后认知功能并分析其影响因素。**方法** 采用癫痫计算机化认知任务测试的方法(computerized cognitive testing in epilepsy, CCTE)对2016年12月~2020年7月6岁以上接受致痫灶切除的难治性癫痫共29例患儿进行术前及术后9~14个月认知能力评估并加以比较。**结果** 言语工作记忆(正背)、言语工作记忆(倒背)改善者分别占20.7%及17.2%,受损者分别占58.6%及51.8%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余各项手术前后比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后维斯康星卡片分类认知稳定者较认知改善或认知受损者的起病年龄偏大( $P < 0.05$ );在圆点数量估计及简单数字计算两项测验中,术后认知受损组较改善组患儿手术时年龄偏大( $P < 0.05$ );术后认知改善或受损与癫痫病程无关( $P > 0.05$ );致痫灶位于左侧半球患儿其配对联结学习项目的改善比例高于右侧( $P < 0.05$ );致痫灶位于右侧者其配对联结学习受损比例高于左侧( $P < 0.05$ );22例局灶皮质发育不良(focal cortex dysplasia, FCD)患儿术后认知较术前无明显变化。**结论** 本研究发现术后言语工作记忆功能较术前多有受损;年龄较大儿童尽早手术有益于数学能力的保留。故对难治性癫痫儿童术后长期随访并评估其认知功能的损害非常重要,以便尽早发现其损害情况并给予干预。

**关键词** 难治性癫痫 手术前后 认知功能 儿童

中图分类号 R742

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.019

**Cognitive Function Follow-up after Epilepsy Surgery in Children with Refractory Epilepsy.** FENG Shuo, JIN Ziqi, YAN Xiuxian, et al. Department of Neurology, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

**Abstract Objective** To analyze the cognitive function of children with refractory epilepsy after epilepsy surgery and its influencing factors. **Methods** The cognitive function of preoperative and postoperative at 9-14 months were evaluated and compared in 29 children with refractory epilepsy who underwent epilepsy surgery from December 2016 to July 2020 by using Computerized Cognitive Testing in Epilepsy (CCTE). **Results** The changes of Cognitive function after surgery: verbal working memory (forward) and verbal working memory (backward) improved account for 20.7% and 17.2%, respectively, impaired account for 58.6% and 51.8%, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); there were no significant difference in other cognitive functions between before and after surgery ( $P > 0.05$ ). The analysis of influencing factors: the age of onset was older in children with stable Wisconsin Card Sorting Test function than those with improved or impaired cognition ( $P < 0.05$ ); In the two tests of dot number estimation and simple digital calculation the children in the cognitive impairment group were older than the improved group at the time of surgery ( $P < 0.05$ ). Cognitive function improvement or impairment was not related to the course of epilepsy ( $P > 0.05$ ). Children with left hemisphere lesions had a higher proportion of improvement in paired-associate learning than those in the right hemisphere ( $P < 0.05$ ); the proportion of paired-associate learning was higher in children with right hemisphere lesions than those in the left hemisphere ( $P < 0.05$ ). There was no significant change in cognition after operation among the 22 children with focal cortex dysplasia (FCD). **Conclusion** The verbal working memory function was more impaired after surgery than before surgery, and early surgery in older children is beneficial to the preservation of mathematical ability. Therefore, it is very important to follow up children with refractory epilepsy for the long term and assessment impairment of cognitive in order to detect and intervene as early as possible.

**Key words** Refractory epilepsy; Before and after surgery; Cognitive function; Children

癫痫是一种以持久致病因素导致的反复癫痫发

作倾向为特征的脑部疾病,可共患精神行为异常及认知障碍、并具有较高的死亡风险<sup>[1-3]</sup>。经过合理选择并正确使用2种耐受良好的抗癫痫药物治疗,仍未达到发作控制者称为难治性癫痫,其中1/3难治性癫痫患儿存在皮质结构异常病灶,对于这部分难治性癫痫患儿的致痫灶切除是去除致病病因的根治性治疗。

基金项目:北京市科技计划项目(Z171100000417020)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所附属儿童医院神经内科(冯硕、金子琪、闫秀贤、程大志、王子晴、姬辛娜、许克铭、陈倩),神经外科(秦广彪、李云林)

通信作者:陈倩,电子邮箱:chenqainxh@163.com

既往文献报道,致痫灶切除后癫痫发作可得到控制,对认知功能有所改善,并且与年龄、致痫灶侧别、致痫灶病理类型等相关<sup>[4]</sup>。故对患儿的术前评估,排除对致痫皮质进行定位诊断,可观察和预测术后的认知变化情况,目前国内外对难治性癫痫术后的认知评价多集中在整体智商水平,本研究对29例患儿手术前后认知功能细化评估,拟比较其认知功能变化并初步分析其影响因素。

### 对象与方法

1. 研究对象:本研究纳入2016年12月~2020年7月共29例难治性癫痫患儿,经笔者医院小儿神经内科、神经外科、神经心理、神经电生理、神经影像等多学科综合评估完成了脑皮质致痫灶的定位诊断后,进行了致痫灶的切除手术。本研究方案获得首都儿科研究所附属儿童医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号:SHERLL2015023)。且患儿及家属知情同意。

2. 纳入标准:手术时年龄6岁以上,发育里程碑同正常同龄儿,能正确理解测试内容,上肢活动正常,可独立操作计算机并独立作答。排除标准:手术时年龄小于6岁,发育落后或不能理解测试内容,不能独立操作计算机或独立作答。

3. 认知功能测试:对研究对象术前及术后9~14个月分别进行认知功能测试。

4. 认知功能测试方法:本研究采用癫痫计算机化认知任务测试(CCCTE)组套,包括8类认知功能共计20项认知任务<sup>[3]</sup>。感知觉认知功能:选择反应时、视觉觉、视觉工作记忆;记忆认知功能:空间工作记忆、图片记忆、配对联结学习与测试(语言)、配对联结学习与测试(数学)、听觉词语学习测验即刻回忆、言语工作记忆(正背)、言语工作记忆(倒背);空间认知功能:三维心理旋转;数学认知功能:圆点数量估计、数字数量比较大小、简单数字计算;推理认知功能:图形关系推理测验、数字序列推理;语言认知功能:词语辨析测验、汉字押韵测验;注意认知功能:视觉追踪;执行认知功能:威斯康辛卡片分类。主试者对被试患儿进行一对一测试。正式测验之前主试者讲解指导语,并指导患儿练习,视觉追踪测验时,患儿点击鼠标选择答案,其他认知能力测验使用左右手食指点击键盘上的“PQ”键选择答案。测答对题的原始分数为答对的题数和每题的反应时间,系统会自动记录,总测试时间约为50min,依据患儿配合状态进行分任务分段测试。29例患儿术前进行首次认知任务测试,术

后复测距术前首次测试时间间隔>6个月。

5. 手术前后认知功能变化的判定:参照公认的认知变化的判定标准,结合笔者医院与北京师范大学共同制定的多维认知心理网络平台认知测试计算得出认知功能的变化得分,即手术前后认知变化值(%)=(术后原始分-术前原始分)/术前原始分×100%<sup>[5,6]</sup>。根据变化值分为以下3种状况:①认知改善:认知变化值≥10%者;②认知稳定:-10%<认知变化值<10%以上者;③认知受损:认知变化值≥-10%者。

6. 统计学方法:应用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析。计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验、连续校正 $\chi^2$ 、秩和检验或Fisher精确检验方法,以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患儿临床资料:29例患儿,其中男性20例,女性9例,均为右利手;起病年龄1.5~15.6岁,患者平均年龄为 $6.89\pm 3.45$ 岁,手术年龄 $6.1\sim 17.2$ 岁,患者平均年龄为 $10.12\pm 2.86$ 岁;手术时的癫痫病程为 $3.29\pm 2.89$ 年。29例中,病灶位于额叶14例,颞叶6例,顶叶3例,枕叶1例,岛叶1例,多脑叶4例。致痫灶位于左侧半球者19例,右侧半球者10例;致痫灶切除脑组织病理结果,其中局灶皮质发育不良(focal cortex dysplasia, FCD)22例,节细胞胶质瘤(ganglioglioma, GG)3例,结节性硬化1例,脑动静脉畸形2例,脑软化灶1例。术后9~14个月仍维持原口服抗癫痫药物数量及剂量治疗,术后至认知功能评定时均无癫痫发作,监测脑电图背景波均无显著变化。

2. 术后认知功能的变化:29例患儿均完成言语工作记忆术前及术后评估。言语工作记忆(正背)术后改善者例6例(20.7%),稳定者例6例(20.7%),受损者17例(58.6%)。言语工作记忆(正背)术后受损者比例高于术后改善者,差异有统计学意义( $P=0.003$ )。言语工作记忆(倒背),术后改善者5例(17.2%),稳定者9例(31%),受损者15例(51.8%)。言语工作记忆(倒背)术后受损者比例高于术后改善者,差异有统计学意义( $P=0.006$ )。余各项认知项目术前术后变化比较,差异无统计学意义(图1)。

3. 术后认知变化的影响因素:(1)起病年龄:26例患儿完成术前术后威斯康星卡片分类测验,术后认知改善者13例(50%),起病年龄平均为6.32岁;稳

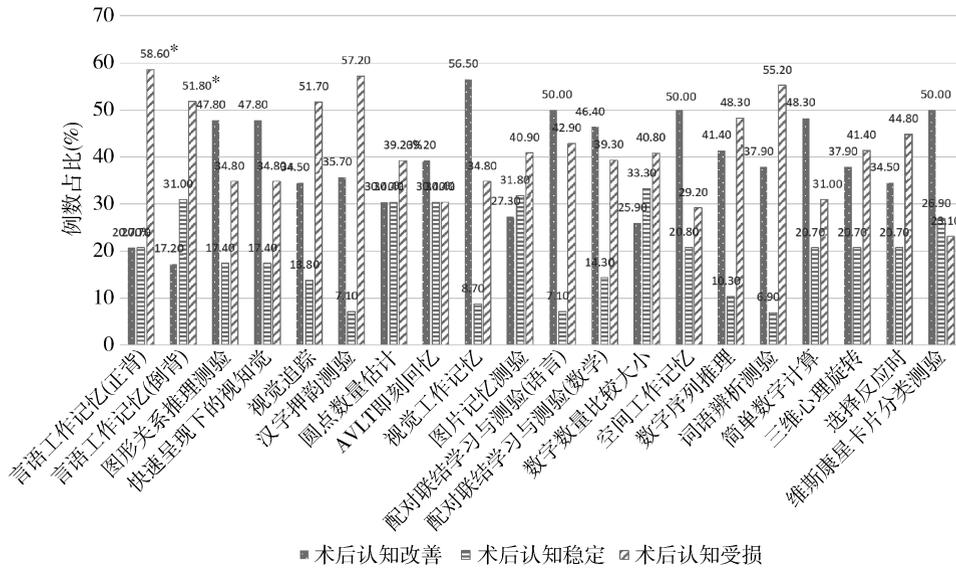


图 1 术后认知变化情况

\*  $P < 0.05$

定者 7 例 (26.9%), 起病年龄平均为 10.07 岁; 受损者 6 例 (23.1%), 起病年龄平均为 5.62 岁。术后认知稳定者起病年龄大于认知改善及认知受损起病年龄, 差异有统计学意义 ( $P = 0.029$ ), 其余认知各项变化与起病年龄比较, 差异无统计学意义。(2) 手术时年龄: 23 例患儿完成术前术后圆点数量估计测试, 术后认知改善者 7 例 (30.4%), 平均手术时年龄为 9.64 岁; 受损者 9 例 (39.2%), 平均手术时年龄为 11.83 岁。原点数量估计测试术后认知受损者年龄大于认知改善者, 差异有统计学意义 ( $P = 0.042$ )。29 例患儿完成术前术后简单数字计算测试, 术后认知改善者 14 例 (48.3%), 平均手术年龄为 9.52 岁; 受损者 9 例 (31.0%), 平均手术时年龄为 11.83 岁。简单数字计算术后认知受损者手术时年龄大于认知改善者, 差异有统计学意义 ( $P = 0.046$ )。其余认知各项术后认知变化与致痫灶切除手术时年龄比较, 差异无统计学意义 (图 2)。(3) 病程: 致痫灶切除后各项认知功能改善者病程平均为 1.58 ~ 4.35 年, 认知稳定者病程平均为 1.35 ~ 5.55 年, 认知功能受损者病程平均为 2.68 ~ 4.85 年, 各项认知变化与癫痫病程比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。(4) 致痫灶侧别: 28 例患儿完成术前术后语言配对联结学习测试, 致痫灶位于左侧即优势半球侧术后认知改善者 12 例 (66.7%), 稳定者 1 例 (5.5%), 受损者 5 例 (27.8%)。致痫灶位于右侧即非优势半球侧术后认知改善者 2 例 (20%), 稳定者 1 例 (10%), 受损者 7

例 (70%), 致痫灶位于左侧认知改善率高于右侧, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。致痫灶位于右侧语言配对联结学习与测试术后受损率高于左侧, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其余术后认知变化与致痫灶侧别无明显关系 (图 3)。(5) 局灶皮质发育不良: 对 22 例 FCD 患儿进行分析, 各项认知项目术前术后变化比较, 差异无统计学意义。

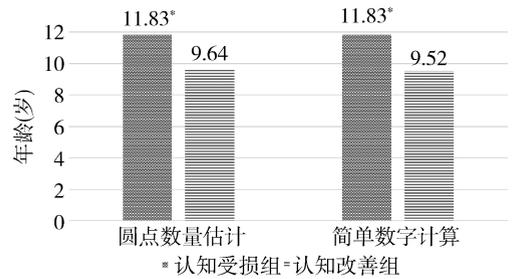


图 2 圆点数量估计及简单数字计算认知受损与手术年龄关系

与认知改善组比较, \*  $P < 0.05$

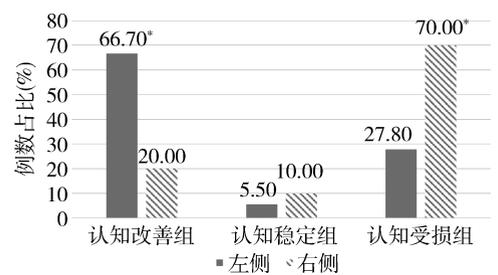


图 3 术后语言配对联结学习与测试与致痫灶侧别关系

与右侧比较, \*  $P < 0.05$

## 讨 论

外科手术是治疗难治性癫痫的手段之一,癫痫发作多在术后得以缓解,由于儿童相较于成人具有更大的认知功能的可塑性,本研究以感知觉、记忆、空间、数学、推理、语言、执行、注意功能等多维度认知功能为切入点,研究难治性癫痫患儿手术后认知获益或受损情况及其影响因素<sup>[7]</sup>;观察难治性癫痫儿童术后认知的获益或受损有助于了解患儿认知发展的轨迹及其脑功能的重组过程,必要时给与相应的干预。

国外的一项研究显示,难治性癫痫患儿术后在注意力、视觉空间功能和语言方面恢复显著;但言语工作记忆、图形记忆和智商没有明显的改善<sup>[6]</sup>。工作记忆涉及高级认知的所有领域,包括记忆、执行功能、视觉空间加工和注意力,而这些认知功能对儿童的学习能力、社会能力至关重要。工作记忆在青春期趋于成熟,与优势半球密切相关,由不同的侧别及脑区负责<sup>[8,9]</sup>。癫痫术后的认知功能重组被广泛认可,左侧前额叶皮质特别是腹外侧前额叶皮质负责言语工作记忆<sup>[9,10]</sup>。言语工作记忆的重组与左侧半球内部重组相关,本研究结果显示,患儿在术后9~14个月言语工作记忆受损比例较高,表明手术损害了言语工作记忆认知,但对其能否恢复或改善,需更长时间的追踪观察。

起病年龄与认知功能变化的影响目前研究尚不一致<sup>[11,12]</sup>。笔者研究指出起病年龄与执行功能相关。执行功能是高级的认知功能,对于人的学习、工作能力及个人社会生活各个方面均具有重要影响,并随着年龄的增大执行功能趋于成熟,与前额叶皮质密切相关。维斯康星卡片分类测验是检测执行功能的金标准。有研究者认为,在癫痫儿童中,维斯康星卡片分类测试分数明显减低,即便发作控制良好,仍然会出现测试分数减低,即存在执行功能障碍<sup>[13]</sup>。本研究发现,癫痫起病年龄偏大的儿童执行功能较年龄小的儿童稳定,与国外相关研究结果相符,对于起病年龄较大的患儿致痫灶切除对执行功能的影响不大<sup>[14]</sup>。难治性癫痫患儿手术后对执行功能的影响目前国内外研究较少,本研究发现,术后执行功能改善比例较高,表明手术对于改善难治性癫痫患儿的认知功能有一定的帮助。

有研究者采用各种认知测试方法研究指出,儿童术后认知变化与癫痫病程、手术时年龄无关,但另有研究指出,癫痫病程决定术后认知的最终结果<sup>[6,15,16]</sup>。笔者观察到术后认知功能的改善或受损

与癫痫病程无明显相关,但术后数学能力受损的患儿手术时年龄偏大。有文献研究指出,那些在术前认知表现更好的患儿,认知能力也更有可能会受损<sup>[5]</sup>。数学能力在大龄儿童中脆弱性更高,损失更为明显。因此,术后认知功能的改变不能只关注癫痫起病年龄及病程长短,对于年龄较大的难治性癫痫患儿,应尽早手术,以更多地保留相应的数学能力。

国外研究表明,手术侧别对于术后认知变化无影响<sup>[17]</sup>。本研究发现,致痫灶位于左侧配对联结学习功能术后改善更多。配对联结学习属于陈述性记忆的范畴,对于右利手而言,配对联结学习具有明显的左侧优势,主要涉及优势半球额叶、颞叶、顶叶、枕叶、扣带回<sup>[18,19]</sup>。本研究儿童均为右利手,左侧半球为优势半球,致痫灶为左侧患儿术后语言配对联结学习改善率明显高于右侧,说明虽病灶位于优势半球,但在术后病灶去除后,认知功能仍有改善。但当非优势半球手术后,语言配对联结学习受损比例更高,说明非优势半球同样参与配对联结学习且术后该认知受损更为明显,需收集更多病例分析具体脑区功能,并长期追踪患儿语言配对联结学习功能的变化情况。

FCD术后癫痫发作控制较好,既往对于FCD术后认知功能的变化相关研究表明术后认知功能趋于稳定<sup>[20]</sup>。本研究指出,FCD患儿术前术后无明显认知功能变化,与既往研究一致。

综上所述,对难治性癫痫患儿在致痫灶切除后应长期追踪观察其认知功能状态,了解其认知功能发展轨迹、及时给予相应的干预是非常重要的。

## 参 考 文 献

- 1 Puka K, Bax K, Andrade A, *et al.* A live - online mindfulness - based intervention for children living with epilepsy and their families: protocol for a randomized controlled trial of making mindfulness matter [J]. *Trials*, 2020, 21: 922
- 2 Emily L Johnson. Seizures and epilepsy [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 309 - 324
- 3 陈倩,程大志,郑彤,等. 新诊断良性癫痫伴中央颞区棘波儿童的认知特征[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(10): 754 - 759
- 4 汪大胜,李定一,汪洋,等. 儿童难治性癫痫手术前后对认知功能的影响[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2017, 30(6): 326 - 329
- 5 Helmstaedte RC, Beeres K, Elger CE, *et al.* Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: a monocentric 1 - year follow - up study in 306 patients of school age [J]. *Seizure*, 2020, 77: 86 - 92
- 6 Veersemá TJ, Schooneveld M, Ferrier CH, *et al.* Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of corti-

cal development and focal cortical dysplasia[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2019, 94: 209 – 215

7 秦广彪, 马康平, 易林华, 等. 儿童颞叶癫痫的手术疗效分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(8): 807 – 811

8 Deldar Z, Gevers – Montoro C, Khatibi A, *et al.* The interaction between language and working memory: a systematic review of fMRI studies in the past two decades[J]. *AIMS Neuroscience*, 2020, 8(1): 1 – 32

9 Ciumas C, Montavont A, Iliski F, *et al.* Neural correlates of verbal working memory in children with epilepsy with centro – temporal spikes[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2020, 28: 102392

10 Sobczak – Edmans M, Lo YC, Hsu YC, *et al.* Cerebro – Cerebellar Pathways for verbal working memory[J]. *Frontiers Hum Neurosci*, 2019, 12: 530

11 Shurtleff HA, Barry D, Firman T, *et al.* Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 16(4): 383 – 392

12 Flint AE, Waterman M, Bowmer G, *et al.* Neuropsychological outcomes following paediatric temporal lobe surgery for epilepsies: evidence from a systematic review[J]. *Seizure*, 2017, 52: 89 – 116

13 Cheng D, Yan X, Gao Z, *et al.* Common and distinctive patterns of cognitive dysfunction in children with benign epilepsy syndromes[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 72: 36 – 41

14 Meryem Süt, Goksun T, Altan – Atalay A. The role of numeracy skills on the wisconsin card sorting test (WCST) performances of 5 – to 8 – Year – old turkish children[J]. *Bri J Dev Psychol*, 2021, 39(1): 231 – 246

15 Rudebeck SR, Shavel – Jessop S, Varadkar S, *et al.* Pre – and postsurgical cognitive trajectories and quantitative MRI changes in Rasmussen syndrome[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(6): 1210 – 1219

16 Braun K. Influence of epilepsy surgery on developmental outcomes in children[J]. *Eur J Paediatr Neuro*, 2019, 24: 40 – 42

17 Nobusuke K, Yukitoshi T, Hideo S, *et al.* Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia[J]. *Brain and Development*, 2019, 41(1): 77 – 84

18 Rosen ML, Sheridan MA, Sambrook KA, *et al.* The role of visual association cortex in associative memory formation across development[J]. *J Cognitive Neurosci*, 2018, 30(3): 365 – 380

19 Liu Y, Brincat SL, Miller EK, *et al.* A geometric characterization of population coding in the prefrontal cortex and hippocampus during a paired – associate learning task[J]. *J Cogn Neurosci*, 2020, 32(8): 1455 – 1465

20 Ramirez – Molina JL, Di Giacomo R, Mariani V, *et al.* Surgical outcomes in two different age groups with focal cortical dysplasia type II: any real difference? [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt A): 45 – 49

(收稿日期: 2022 – 06 – 02)

(修回日期: 2022 – 06 – 15)

# 自拟糖胃方结合穴位热敷香包治疗糖尿病胃轻瘫的临床随机对照研究

杨斯皓 詹云 袁艺 李宁

**摘要** **目的** 观察健脾活血疏肝解郁通络止痛方(自拟糖胃方)结合穴位热敷芳香醒胃香包治疗糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)的临床疗效。**方法** 采用单中心随机对照研究方案,将64例DGP患者随机分为研究组和对照组,每组各32例。在西药控制血糖的基础上,研究组口服笔者医院协定处方,自拟“糖胃方”,1日3次+中药芳香醒胃香包热敷中脘穴位1日2次;对照组口服枸橼酸莫沙必利分散片5mg,1日3次,均连续干预2周。观察两组治疗不同时间点的胃轻瘫主要症状指数量表(gastroparesis cardinal symptom index, GCSI)、体重指数(body mass index, BMI)及患者自我满意度评价。**结果** 两组GCSI临床症状评分、BMI均有改善,但研究组改善DGP症状、体质方面优于对照组,且研究组自我满意度优于对照组。1个月后随访,研究组的复发率为9.38%,对照组的复发率为18.75%,研究组复发率较低,再选择方案及交叉方案率优于对照组。**结论** 健脾活血疏肝解郁通络止痛方(自拟糖胃方)结合穴位热敷芳香醒胃中药香包治疗糖尿病胃轻瘫可以很好地改善患者临床症状,双向调节BMI,并减少临床复发,是值得临床推广运用的具有中医特色——内外合治的临床治疗方案。

**关键词** 糖尿病胃轻瘫 糖胃方 中药香包 随机对照研究

**中图分类号** R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.020

基金项目:四川省中医药管理局科学技术专项项目(2020JC0155)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院中西医结合科(杨斯皓、李宁);644000 宜宾市第二人民医院、四川大学华西医院宜宾医院中西医结合科(杨斯皓、詹云、袁艺)

通信作者:李宁,电子邮箱:zhenjiuhuaxi@163.com