

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-006

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

颞叶癫痫患者治疗前后海马代谢改变的相关性研究^①

陈丹蕾^{a②}, 廖文象^b, 樊里根^b, 苏 涵^b, 俸军林^{b③}

(桂林医学院附属医院 a.老年科; b.神经内科, 广西 桂林 541001)

摘要 目的:探讨颞叶癫痫患者治疗前后海马代谢变化情况。方法:入组55名颞叶癫痫患者和20名健康受试者,分析颞叶癫痫患者海马NAA/(Cr+Cho)值在治疗前后的变化情况。结果:治疗前,癫痫组患侧海马NAA/(Cr+Cho)值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),对侧海马NAA/(Cr+Cho)值与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,癫痫组患侧、对侧分别与对照组海马NAA/(Cr+Cho)值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,癫痫组治疗后患侧海马头、海马体和海马NAA/(Cr+Cho)值升高($P < 0.05$);治疗后,癫痫治疗无效组患侧海马头NAA/(Cr+Cho)值低于有效组($P < 0.05$);治疗前,癫痫组癫痫发作频率与患侧海马NAA/(Cr+Cho)值呈负相关。结论:癫痫患者海马的异常代谢可在有效抗癫痫治疗后恢复至正常水平,其中海马头代谢改变可能对于癫痫控制情况最为敏感。

关键词: 颞叶癫痫; 氢质子磁共振波谱; 海马

中图分类号: R742.1

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)01-0037-06

Correlation study on hippocampal metabolic alterations in patients with temporal lobe epilepsy before and after treatment^①

CHEN Danlei^{a②}, LIAO Wenxiang^b, FAN Ligen^b, SU Han^b, FENG Junlin^{b③}

(a. Dept. of Geriatrics; b. Dept. of Neurology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Objective: To investigate the hippocampal metabolic alterations of patients with temporal lobe epilepsy before or after the treatment. Methods: 55 temporal lobe epilepsy patients and 20 healthy controls were enrolled, and the changes of hippocampus NAA/(Cr+Cho) value in patients with temporal lobe epilepsy were compared before or after treatment. Results: Before treatment, the NAA/(Cr+Cho) value in the affected side hippocampus in the epilepsy group was lower than that of the control group, and the

① 基金项目:广西重点研发计划(桂科 AB17292045);桂林市科学研究与技术开发计划课题(2016012706-9);广西科技基地和人才专项(桂科 AD19110113)。

② 第一作者简介:陈丹蕾,硕士,住院医师,研究方向为癫痫的影像学研究。

③ 通信作者:俸军林, E-mail: 2274196104@qq.com。

difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference of the NAA/(Cr+Cho) value of the contralateral hippocampus compared with the control group ($P > 0.05$). After treatment, there were no statistical differences of the respective NAA/(Cr+Cho) values between the affected side and contralateral hippocampus in the epilepsy group and those of the hippocampus in the control group ($P > 0.05$). Compared with that before treatment, NAA/(Cr+Cho) value in the affected hippocampal head, hippocampus body in the epilepsy group was increased ($P < 0.05$); NAA/(Cr+Cho) value of the affected hippocampal head in the epilepsy inefficiency treatment group was lower than that in the effective group after treatment ($P < 0.05$). The frequency of seizures was negatively correlated with the NAA/(Cr+Cho) value of the affected hippocampus in the epilepsy group before treatment. Conclusion: The abnormal metabolism of hippocampus in patients with epileptic can be restored to normal level after effective antiepileptic treatment, and the metabolic alterations of hippocampal head may be the most sensitive to epileptic control.

Keywords: temporal lobe epilepsy; hydrogen proton ^1H magnetic resonance spectroscopy; hippocampus

颞叶癫痫是指癫痫病灶起源于颞叶的局灶性癫痫,其是成人隐源性癫痫中最常见的类型^[1]。经抗癫痫治疗后,约 1/3 癫痫发展为难治性癫痫,而这些难治性癫痫中,颞叶癫痫约占 71.9%,其中海马硬化是导致癫痫治疗效果欠佳最常见的病因^[2-3]。氢质子磁共振波谱成像技术(^1H magnetic resonance spectroscopy, $^1\text{HMRS}$)从生化代谢角度出发,测定特定区域内各种化合物含量的变化情况,有助于致痫灶的精准定位,其对于轻度海马硬化或不伴有海马硬化的颞叶癫痫患者,具有一定的定位诊断作用。本研究通过 $^1\text{HMRS}$ 检测颞叶癫痫患者海马代谢变化,探讨抗癫痫药物治疗对海马代谢的影响作用,为将来进一步研究抗癫痫精准治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

癫痫组选取 2012 年 1 月至 2020 年 12 月在桂林医学院附属医院神经内科就诊未经治疗的颞叶癫痫患者。入组标准:①临床确诊为癫痫患者,并结合癫痫发作特点和脑电图检查结果,临床定位起源于颞叶的癫痫患者;②年龄为 18~70 岁。排除标准:①存在重大疾病史,如严重心、肝、肾脏疾病及肿瘤疾病;②痴呆病史;③入组前一年内发生过卒中、心肌梗死、进行过手术、心肺复苏治疗。对照组选取本研究

通过广告宣传招募年龄为 18~70 岁的健康受试者,排除标准同癫痫组。本研究经桂林医学院附属医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方案

采集两组受试者一般资料信息,并记录癫痫患者病史情况,包括癫痫发作频率、抗癫痫药物使用等。癫痫组受试者接受脑电图检查(包括普通脑电图、动态脑电图和视频脑电图)和头颅 $^1\text{HMRS}$ 扫描。经过一年以上随访,再次进行脑电图和 $^1\text{HMRS}$ 检查,且在随访期间不干涉抗癫痫药物使用。对照组进行 $^1\text{HMRS}$ 检查,不进行随访。所有受试者均签署了本研究项目知情同意书。

1.3 观察指标

癫痫患者致痫灶主要根据癫痫发作时临床表现和脑电图结果综合判定。 $^1\text{HMRS}$ 主要分析氮-乙酰天门冬氨酸/(肌酸+胆碱)即 NAA/(Cr+Cho)值,该比值可以反映神经元功能和胶质增生状况,比值下降提示神经元损伤严重。根据抗癫痫药物治疗效果,将癫痫患者分为有效组和无效组,其中有效组指癫痫频率减少 50%以上,而无效组指癫痫发作频率减少小于 50%。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验;单因素方差分析采用 F 检验;计量资

料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验或方差分析;相关性检验使用皮尔逊相关分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NAA/(Cr+Cho)值

海马不同部位 NAA/(Cr+Cho) 值比较分析显示,患侧海马头、海马体、海马尾及海马 NAA/(Cr+

Cho)值均低于对照组,患侧海马头、海马尾和海马 NAA/(Cr+Cho)值低于对侧,差异均具有统计学意义($P<0.05$);而癫痫组对侧海马头、海马体、海马尾及海马 NAA/(Cr+Cho)值与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,癫痫组患侧、对侧及对侧的海马各部位 NAA/(Cr+Cho)值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 癫痫组与对照组海马 NAA/(Cr+Cho) 值比较单因素方差分析($\bar{x}\pm s$)

	癫痫组-患侧	癫痫组-对侧	对照组	F	P
海马头 A	0.45 ± 0.18	0.61 ± 0.23*	0.58 ± 0.23 [#]	8.35	<0.05
海马体 A	0.57 ± 0.14	0.62 ± 0.15	0.69 ± 0.14 [#]	5.38	<0.05
海马尾 A	0.66 ± 0.16	0.73 ± 0.14*	0.75 ± 0.13 [#]	4.44	<0.05
海马 A	0.56 ± 0.10	0.65 ± 0.10*	0.68 ± 0.10 [#]	15.88	<0.05
海马头 B	0.55 ± 0.21	0.58 ± 0.20	0.58 ± 0.23	0.43	>0.05
海马体 B	0.63 ± 0.18	0.66 ± 0.15	0.69 ± 0.14	1.15	>0.05
海马尾 B	0.70 ± 0.17	0.71 ± 0.16	0.75 ± 0.13	0.71	>0.05
海马 B	0.63 ± 0.12	0.65 ± 0.10	0.68 ± 0.10	1.66	>0.05

表中数据方差齐性检验 P 值均大于 0.05; A 表示治疗前¹HMRS 数据; B 表示经治疗后¹HMRS 数据;癫痫组对侧与患侧比较,* $P<0.05$;对照组与癫痫组患侧比较,[#] $P<0.05$

2.2 癫痫组治疗前后对比分析

治疗后,癫痫组患侧海马头、海马体及海马 NAA/(Cr+Cho) 值均较治疗前明显升高($P<0.05$),

海马尾与治疗前比较,无统计学差异($P>0.05$);而对侧 NAA/(Cr+Cho) 值治疗前后比较,无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 癫痫组治疗前后海马 NAA/(Cr+Cho) 值比较分析($\bar{x}\pm s$)

	治疗前	治疗后	t	P
发作频率(次/3个月)	20.45 ± 13.57	5.91 ± 10.82	11.59	<0.05
海马头-患侧	0.45 ± 0.18	0.55 ± 0.21	-2.79	<0.05
海马体-患侧	0.57 ± 0.14	0.63 ± 0.18	-2.13	<0.05
海马尾-患侧	0.66 ± 0.16	0.70 ± 0.17	-1.54	>0.05
海马-患侧	0.56 ± 0.10	0.63 ± 0.12	-3.82	<0.05
海马头-对侧	0.61 ± 0.23	0.58 ± 0.20	0.50	>0.05
海马体-对侧	0.62 ± 0.15	0.66 ± 0.15	-1.28	>0.05
海马尾-对侧	0.73 ± 0.14	0.71 ± 0.16	0.75	>0.05
海马-对侧	0.65 ± 0.10	0.65 ± 0.10	0.16	>0.05

抗癫痫治疗有效组和无效组进行对比分析显示,无效组治疗后患侧海马头、海马 NAA/(Cr+Cho) 值均低于有效组($P<0.05$),其余海马部位 NAA/(Cr+Cho)

值在有效组和无效组间比较,无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同治疗效果的癫痫组海马 NAA/(Cr+Cho) 值比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

	有效组 (n=42)	无效组 (n=13)	χ^2/t	P
性别(男/女)	17/25	7/6	0.72	>0.05
年龄(岁)	30.90 ± 12.21	35.31 ± 12.17	-1.14	>0.05
发作频率 A(次/3 个月)	17.52 ± 9.60	29.92 ± 19.66	-3.10	<0.05
发作频率 B(次/3 个月)	1.55 ± 2.66	20.00 ± 14.88	-7.80	<0.05
海马头-患侧 A	0.45 ± 0.17	0.44 ± 0.21	0.28	>0.05
海马体-患侧 A	0.58 ± 0.16	0.54 ± 0.06	0.96	>0.05
海马尾-患侧 A	0.67 ± 0.16	0.64 ± 0.14	0.49	>0.05
海马-患侧 A	0.57 ± 0.10	0.54 ± 0.09	0.88	>0.05
海马头-对侧 A	0.62 ± 0.26	0.56 ± 0.10	0.71	>0.05
海马体-对侧 A	0.64 ± 0.16	0.59 ± 0.08	1.04	>0.05
海马尾-对侧 A	0.72 ± 0.14	0.75 ± 0.13	-0.67	>0.05
海马-对侧 A	0.66 ± 0.11	0.64 ± 0.07	0.75	>0.05
海马头-患侧 B	0.59 ± 0.20	0.43 ± 0.19	2.49	<0.05
海马体-患侧 B	0.64 ± 0.19	0.58 ± 0.18	1.01	>0.05
海马尾-患侧 B	0.71 ± 0.18	0.69 ± 0.17	0.40	>0.05
海马-患侧 B	0.65 ± 0.12	0.57 ± 0.08	2.27	<0.05
海马头-对侧 B	0.59 ± 0.21	0.56 ± 0.19	0.45	>0.05
海马体-对侧 B	0.66 ± 0.17	0.67 ± 0.09	-0.18	>0.05
海马尾-对侧 B	0.72 ± 0.15	0.68 ± 0.17	0.80	>0.05
海马-对侧 B	0.66 ± 0.10	0.64 ± 0.10	0.62	>0.05

A 表示治疗前数据;B 表示治疗后数据

2.3 癫痫组相关因素分析

为研究癫痫发作频率对海马代谢水平的影响,采用皮尔逊相关分析探讨治疗前后癫痫发作频率与

各海马部位 NAA/(Cr+Cho) 值的关系。结果显示,治疗前癫痫发作频率与患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 癫痫发作频率与海马 NAA/(Cr+Cho) 值相关分析(皮尔逊相关分析)

r	海马头-患侧 A	海马体-患侧 A	海马尾-患侧 A	海马-患侧 A	海马头-患侧 B	海马体-患侧 B	海马尾-患侧 B	海马-患侧 B
发作频率 A	-0.25	-0.24	-0.19	-0.36*	—	—	—	—
发作频率 B	—	—	—	—	-0.22	-0.01	-0.01	-0.13

A 表示治疗前数据;B 表示治疗后数据;*表示 $P<0.05$

3 讨论

$^1\text{HMRS}$ 技术可以在活体中无创检测脑组织代谢物水平变化情况。既往研究显示,在海马硬化的癫痫患者中, $^1\text{HMRS}$ 诊断结果超过 82% 与脑电图和

SPECT 结果一致;而在无海马硬化癫痫患者中,则超过 67% 结果相一致^[4],这提示 $^1\text{HMRS}$ 在癫痫定侧诊断中具有较高的准确性。本研究采用 $^1\text{HMRS}$ 检测治疗前后颞叶癫痫患者海马代谢水平,主要发现以下几

个结果:①颞叶癫痫患者患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值明显下降;治疗后有效组患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值恢复正常,而无效组患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值仍显著降低。②颞叶癫痫患者海马 NAA/(Cr+Cho) 值与癫痫发作频率呈负相关。

在颞叶癫痫患者中,患侧海马代谢降低可能是致痫灶的典型表现。颞叶癫痫患者癫痫发作对脑代谢的影响可能具有积累效应,从而导致发作期间皮质-皮质下代谢紊乱^[5]。既往研究表明,患侧海马 NAA/Cho 和 NAA/Cr 比值显著低于对侧和对照组,其中偏侧率 72%,对偏侧率诊断敏感性约 85%,双侧代谢异常 24%~30%^[6-7]。但是无论以海马体积还是海马代谢物改变作为依据,均不能完全准确地对癫痫患者偏侧化进行诊断^[8]。此外,有研究结果显示:颞叶癫痫患者致痫灶对侧海马代谢情况,包括 NAA/Cr 值和 NAA/(Cr+Cho) 值均低于对照组^[9]。这可能是由于癫痫的反复发作,神经元异常放电通过海马联合等结构传达到对侧海马,引起继发性海马损伤,形成相对独立的镜像病灶^[10]。也有研究显示,颞叶癫痫患者颞叶以外其他脑区 NAA 值和 NAA/(Cr+Cho) 值均显著低于对照组^[11-12],并且癫痫反复发作会引起远离颞叶的脑区相对应的神经认知功能受到损伤^[13],这些研究结果提示,癫痫异常放电可能会引起弥漫性代谢功能紊乱。然而,既往也有研究提示颞叶癫痫对侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值与对照组无统计学差异,与本研究结果相似^[14-15]。导致这些研究结果不一致的可能原因是:①各样本癫痫发作类型不一致。颞叶癫痫是局灶性癫痫,部分患者发展为复杂性癫痫发作,即神经元异常放电弥散至对侧可能是导致对侧海马代谢改变的原因之一。②各样本癫痫发作频率不一致。本研究证实癫痫发作频率与海马代谢水平呈负相关,发作频率较低可能不会引起对侧海马代谢改变。

海马代谢水平可能是癫痫发作情况的内在表现。既往研究证实,颞叶癫痫患者经过外科手术后,术前明显下降的对侧海马 NAA 值可恢复至正常水平^[16],这提示致痫灶对侧海马代谢情况具有可逆性;而对于经手术后癫痫仍控制不佳的患者,其代谢障碍更为严重^[17]。Hammen 等^[18]研究显示,颞叶癫

痫海马 NAA 值与脑电图中癫痫样放电频率呈负相关,海马 Cr 值与脑电图记录的癫痫持续时间呈正相关。既往有研究发现,越接近癫痫犬最后一次癫痫发作时间,其 NAA/Cho 比值越低^[19]。这些研究结果表明,海马代谢水平受到癫痫发作动态影响。本研究结果提示,治疗后癫痫治疗有效组患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值恢复正常水平,而治疗后无效组患侧海马 NAA/(Cr+Cho) 值未恢复,结合癫痫发作频率与海马 NAA/(Cr+Cho) 值呈负相关的结果,进一步证实海马代谢改变可能是癫痫发作情况的内在表现,同时表明海马头可能是对神经元异常放电最为敏感的结构。对于海马代谢改变是否能影响癫痫发作频率仍需进一步研究探讨,本研究仅为阐述癫痫发作与代谢的关系提供一定参考。

¹HMRS 作为一种反映脑内代谢情况的技术,可以为癫痫诊断和治疗提供有价值的信息。综合本研究分析结果显示,颞叶癫痫患侧海马代谢明显下降,癫痫症状控制后恢复正常,其中海马头代谢改变对于癫痫控制情况最为敏感。但是¹HMRS 技术目前仍然存在一定的局限性,其对癫痫诊断和治疗提供的信息特异性不强。未来仍需从不同角度对癫痫患者海马代谢改变机制进行探讨,为进一步阐述癫痫的病理生理改变提供理论依据。

参考文献:

- [1] WIEBE S. Epidemiology of temporal lobe epilepsy[J]. *Can J Neurol Sci*, 2000, 27(1): S6-10.
- [2] KWAN P, BRODIE M J. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [3] BLUMCKE I, SPREAFICO R, HAAKER G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- [4] DOELKEN M T, RICHTER G, STEFAN H, et al. Multimodal coregistration in patients with temporal lobe epilepsy—results of different imaging modalities in lateralization of the affected hemisphere in MR imaging positive and negative subgroups[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(3): 449-454.
- [5] HOU J L, ZHU H Y, XIAO L, et al. Alterations in cortical-

- subcortical metabolism in temporal lobe epilepsy with impaired awareness seizures [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:849774.
- [6] CHANG K H, KIM H D, PARK S W, et al. Usefulness of single voxel proton MR spectroscopy in the evaluation of hippocampal sclerosis [J]. *Korean J Radiol*, 2000, 1 (1): 25-32.
- [7] PARK S W, CHANG K H, KIM H D, et al. Lateralizing ability of single-voxel proton MR spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with MR imaging and positron emission tomography [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(4): 625-631.
- [8] VOETS N L, HODGETTS C J, SEN A, et al. Hippocampal MRS and subfield volumetry at 7T detects dysfunction not specific to seizure focus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16138.
- [9] 宋双双, 李伟, 张丕宁, 等. 质子磁共振波谱与脑电图在无病灶颞叶癫痫定侧诊断中的价值对照研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(12): 912-916.
- [10] SHIH J J, WEISEND M P, SANDERS J A, et al. Magnetoencephalographic and magnetic resonance spectroscopy evidence of regional functional abnormality in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Brain Topogr*, 2011, 23(4): 368-374.
- [11] MUELLER S G, LAXER K D, BARAKOS J A, et al. Identification of the epileptogenic lobe in neocortical epilepsy with proton MR spectroscopic imaging [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(12): 1580-1589.
- [12] MUELLER S G, SUHY J, LAXER K D, et al. Reduced extrahippocampal NAA in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(10): 1210-1216.
- [13] NICKELS K C, WONG-KISIEL L C, MOSELEY B D, et al. Temporal lobe epilepsy in children [J]. *Epilepsy Res Treat*, 2012, 2012: 849540.
- [14] 刘金有, 郭佳. 癫痫患者的海马¹H-MRS 分析研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(11): 1918-1921.
- [15] 安阳, 孙海珍, 倪红艳, 等. ¹H-MRS 测量颞叶癫痫患者海马代谢物浓度变化的研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(7): 457-461.
- [16] VERMATHEN P, ENDE G, LAXER K D, et al. Temporal lobectomy for epilepsy: recovery of the contralateral hippocampus measured by ⁽¹⁾H MRS [J]. *Neurology*, 2002, 59(4): 633-636.
- [17] PAN J W, ANTONY A, TAL A, et al. MR spectroscopic imaging at 3T and outcomes in surgical epilepsy [J]. *NMR Biomed*, 2021, 34(6): e4492.
- [18] HAMMEN T, SCHWARZ M, DOELKEN M, et al. ¹H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 263-269.
- [19] OLSZEWSKA A, SCHMIDT M J, FAILING K, et al. Interictal single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobe in dogs with idiopathic epilepsy [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 644.

[收稿日期: 2022-09-14]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 阳雨君]