

# 双极电凝热灼术联合神经生长因子对功能区癫痫患者的神经功能和癫痫控制的作用探究

梁 勇<sup>1</sup>,周林裕<sup>2\*</sup>

(西安交通大学附属 3201 医院 1. 神经内科,2. 神经外科,陕西 西安 723000)

**摘 要:** 探究双极电凝热灼术联合神经生长因子对功能区癫痫患者的神经功能和癫痫控制的作用。将 84 例癫痫患者均分为联合组和手术组。手术组采用双极电凝热灼术治疗,联合组在此基础上联合鼠神经生长因子治疗。结果显示:治疗后,联合组和手术组患者发作频率均得到显著改善,联合组的癫痫控制程度显著优于手术组。联合组癫痫患者的认知功能显著高于手术组。联合组的神经功能相关指标(S-100B、NSE、GFAP、MBP)表达水平和美国国立卫生研究院卒中量表评分改善程度显著高于手术组。功能区癫痫患者行双极电凝热灼术联合神经生长因子治疗后,能显著改善认知功能和神经功能。

**关键词:** 双极电凝热灼术; 神经生长因子; 癫痫; 神经功能

中图分类号:R749.05 文献标识码:A

癫痫是一种表现为慢性、反复、短暂的脑功能失调综合征,其发病率仅次于脑卒中<sup>[1]</sup>,严重影响患者身心健康。约 1/3 的癫痫患者不能通过服用单药或多种药物得到较好的癫痫发作控制,近年来越来越多循证医学证据证实外科对癫痫的治疗价值<sup>[2]</sup>。功能区癫痫病灶起源于功能区或周围皮层,常规手术切除不当极大可能会引起功能障碍。功能区电凝热灼术是功能区癫痫的主要治疗方法,通过双电凝热灼术治疗癫痫,已取得一定疗效<sup>[3]</sup>。神经生长因子有助于神经生长和修复,且可以参与促进神经祖细胞增殖和分化,对神经异常发生过程具有重要的调控作用。蒋国会等<sup>[4]</sup>学者认为神经生长因子将是抗癫痫发作的一个新靶标。国内外相关报道均显示,神经生长因子对癫痫患者具有脑保护,改善其认知、记忆功能作用,但是其联合 MST 在对功能区癫痫的研究却鲜为少见。因此,本文主要通过神经生长因子联合 MST 在对功能区癫痫患者的神经修复和癫痫控制改善作用进行了探究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月至 2016 年 12 月在本院接受诊治的癫痫患者 84 例,其中男性 49 例,女性 35 例;

年龄 18~51 岁之间,平均年龄(33.1±4.2)岁;病程 4~10 年,平均 6.4 年;病因情况:脑血管疾病 9 例,脑肿瘤 23 例,脑外伤 52 例。根据数字表法随机分为联合组和手术组,每组各 42 例,两组患者的一般资料无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 纳入或排除标准

纳入标准:①年龄≥18 岁;②均经过电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)及磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)确诊为癫痫病灶在功能区, MRI 上呈长 T1 信号或混杂信号, DWI 呈低信号;发作间期 FDG-PET 示葡萄糖代谢减低。长程视频脑电图(video-electroencephalogram, VEEG)定位癫痫病灶根据发作间期 75% 以上痫性放电(棘波或尖波)固定产生于一个区域,且该区域在癫痫发作前早期出现节律或波幅的改变;③均经过≥2 年的正规抗癫痫药物治疗但控制不佳,每月仍有 2 次以上癫痫发作,影响生活及工作;④患者及其家属签署知情同意书;⑤经过医院伦理委员会批准。排除标准:①排除有严重精神疾病的患者;②排除全量表智商≤70 的患者。

### 1.3 方法

1.3.1 手术方法 对患者进行全麻后,根据术前 CT、MRI 检测的癫痫病灶为中心,开颅将骨瓣和硬脑膜翻开,手术切除非功能区病灶,而后行功能区致皮质电凝热灼。双极电凝镊尖横行垂直脑回长轴,镊尖与脑表面呈 45°,每 3 mm 热灼一道,即用生理盐水冲洗,监测电凝热灼前后热灼区域脑电图

变化,若放电减少不明显,重复上述操作。热灼后覆盖人工硬膜防止黏连。

1.3.2 分组方法 手术组行常规的功能区电凝热灼术治疗,术后常规口服丙戊酸钠等抗癫痫药物。联合组在手术组的基础上给予鼠神经生长因子(注射剂,舒泰神(北京)药业有限公司生产,国药准字 S20060023)治疗,剂量为 30 μg/次,1 次/天,4 周/疗程,治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 癫痫次数控制率比较分析 治疗前后通过 Engel 分级法评估,其中,癫痫发作完全消失或者仅仅有先兆为 I 级;发作 <3 次/年,为 II 级;发作 ≥3 次/年,相比术前发作次数减少 >75% 为 III 级;发作次数较多,减少程度 ≤75% 为 IV 级。

1.4.2 认知功能比较分析 治疗前后对患者进行韦氏智力测试(Wechsler Intelligence Scale)及记忆测试。测试内容为:操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)、语言智商(verbal intelligence quotient, VIQ)、总智商(full intelligence quotient, FIQ)和记忆商(Memory Quotient, MQ),分值越高表明患者智力水平即认知功能越高。

1.4.3 治疗前后神经功能因子变化情况 包括神经功能因子 S100B 蛋白(S-100B)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、神经胶质纤维酸性蛋白(Recombinant Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)以及髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)水平,以及采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者治疗前后神经功能缺损情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对本次研究相关数据进行处理与分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫次数控制率比较

治疗前,两组患者的发作频率无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,联合组和手术组患者发作频率均得到显著改善( $P < 0.05$ );联合组的癫痫控制程度显著优于手术组( $P < 0.05$ )(表 1)。

2.2 认知功能比较

治疗前,两组患者的认知功能各项指标差异无显著性( $P > 0.05$ ),治疗后,联合组癫痫患者的认知

功能(VIQ、PIQ、FIQ 和 MQ)显著高于手术组( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 两组患者治疗效果比较 (例,%)

	Engel 级别	联合组	手术组	$\chi^2$	<i>P</i>
治疗前	I	0(0.00)	0(0.00)	1.937	0.083
	II	2(4.76)	3(7.14)		
	III	23(54.76)	24(57.14)		
	IV	17(40.48)	15(35.71)		
治疗后	I	6(14.29)	3(7.14)	4.172	0.038
	II	22(52.38)	13(30.95)		
	III	12(28.57)	17(40.48)		
	IV	2(4.76)	9(21.43)		
$\chi^2$	-	4.273	3.819	-	-
<i>P</i>	-	0.037	0.040	-	-

(*n*=42)

表 2 两组患者治疗前后认知功能比较

		联合组	手术组	<i>T</i>	<i>P</i>
治疗前	VIQ	41.7±9.4	41.0±8.5	1.037	0.183
	PIQ	48.4±8.0	48.7±7.2		
	FIQ	62.9±6.9	43.2±7.4		
	MQ	45.4±6.3	46.3±7.0		
治疗后	VIQ	72.2±6.0	52.9±7.3	4.673	0.021
	PIQ	71.2±8.0	58.9±7.8		
	FIQ	78.4±5.9	61.2±6.5		
	MQ	69.3±5.9	58.9±5.8		

(*n*=42)

2.3 神经功能指标和 NIHSS 评分比较

神经功能相关指标(S-100B、NSE、GFAP 和 MBP)表达水平和 NIHSS 评分在治疗前差异无显著性( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者的总体神经功能得到一定程度的改善,其中,联合组的改善程度要显著高于手术组( $P < 0.05$ ,表 3)。

3 讨论

药物难治性癫痫的手术治疗效果已得到广大临床医生和患者的认可,癫痫病灶的切除虽然可以从根本上治疗或缓解患者的癫痫病症,但是其破坏性大,对多数癫痫患者有较大的限制,特别是其癫痫病灶位于重要功能区的患者<sup>[5]</sup>。研究认为,皮质共分为 6 层,而癫痫的放电主要起始于第 IV ~ V 层神经元,通过 I ~ III 层纤维传导,从而产生癫痫症状<sup>[6]</sup>。双极电凝热灼术是在 4 ~ 5W 功率下损伤 I ~ III 层神经元及神经纤维,而深部的神经元及神经

表3 治疗前后神经功能指标变化情况

组别	S-100B ( $\mu\text{g/L}$ )		NSE ( $\mu\text{g/L}$ )		GFAP ( $\text{ng/L}$ )		MBP ( $\mu\text{g/L}$ )		NIHSS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	0.8±0.1	0.4±0.1	13.3±2.4	9.8±1.8	1.3±0.2	0.8±0.2	3.0±0.3	1.8±0.3	18.3±3.8	12.2±2.9
手术组	0.8±0.2	0.6±0.1	13.1±2.5	11.6±1.9	1.3±0.3	1.1±0.1	3.0±0.4	2.4±0.4	19.0±4.0	15.9±3.2
<i>t</i>	1.043	3.732	0.892	3.823	1.194	3.923	1.338	4.123	1.241	4.383
<i>P</i>	0.107	0.043	0.194	0.043	0.100	0.042	0.074	0.038	0.095	0.028

(n=42)

纤维未受到损伤,既起到了治疗癫痫的作用,又保留了神经功能。翟锋等<sup>[6]</sup>人应用双极电凝热灼联合病灶切除治疗功能区癫痫取得了良好效果,患者术后并发症发生率降低。神经生长因子在大量研究中对神经修复,脑保护中均显示出良好的疗效。蒋国会等<sup>[4]</sup>学者认为神经生长因子是抗癫痫治疗的新靶点,可以调控神经突触及神经细胞状态。有学者<sup>[7-8]</sup>则通过鼠神经生长因子对癫痫小鼠的治疗中发现其对脑部海马区具有重要的保护作用。

本文将双极电凝热灼术与神经生长因子联合治疗功能区癫痫疾病,探究二者共同作用下对患者的神经功能和认知功能的改善作用。结果显示,治疗前,两组患者的发作频率无统计学意义,治疗后,联合组和手术组患者发作频率均得到显著改善,组间比较,联合组的癫痫控制程度显著优于手术组。且在认知功能比较中发现,治疗后,联合组各项认知功能指标均显著高于手术组。这可能因为癫痫疾病通常导致的学习、记忆等认知功能障碍主要的集中在海马区,而参与其中的 CREB 和 PSD95 是最先发现在记忆中起到重要的转录因子,而神经生长因子可以通过促进 CREB 和 PSD95 蛋白的表达来改善整体的记忆、学习等认知功能<sup>[9-10]</sup>。癫痫产生的因素复杂,是一个慢性过程,涉及多个方面,频繁而持续的癫痫发作,脑内各种酶、神经递质、氨基酸等化学物质迅速变化,可导致脑细胞的损伤。通过对血和脑脊液的研究,发现一些生化标志物可以用来判断神经系统的损害范围和预测预后。其中 S-100B、NSE、GFAP 和 MBP,成为监测脑损伤的分子标志物。反映神经缺损的指标较多,其中,S-100B 是神经胶质细胞中一种营养蛋白,NSE 则是神经元细胞轴突胞质中的可溶性胞浆蛋白,在神经损伤后,二者由于崩解进入血液而使其表达水平增高,因而,临床中常根据这二者的表达水平来判断神经损伤程度<sup>[11-13]</sup>。本研究中,治疗后,联合组的 S-100B、NSE、GFAP 和 MBP 等各指标均显著优于手术组。相关报道显示,脑组织在受损后,会应激性

地分泌一些神经营养因子进行自我保护和营养,但是在受损的情况下,脑自身分泌的神经营养因子依旧有限,因此通过外界给予足够神经营养因子可以极大缓解脑损伤,甚至对神经具有一定的修复作用<sup>[14-15]</sup>。

本文通过对功能区癫痫患者进行神经生长因子和双极电凝热灼术联合治疗发现,可以显著改善患者的认知功能和神经功能,保证治疗效果。但是对患者的远期疗效如何,还需进一步探究。

#### 参考文献:

- [1] 常琳. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2):161-4.
- [2] 李立民, 梁树立. 癫痫外科的发展与现状[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(11): 2033-8.
- [3] Cui ZQ, Luan GM, Zhou J. Pure bipolar electro-coagulation on functional cortex in the treatment of epilepsy involving eloquent areas [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1-2): 139-46.
- [4] 蒋国会, 余巨明, 王晓明. 神经生长因子: 抗癫痫发作新靶标 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(18):3421-5.
- [5] KOUBEISSI MZ, KAHRIMAN E, FASTENAU P, et al. Multiple hippocampal transections for intractable hippocampal epilepsy: Seizure outcome [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2016, 58(24):86-90.
- [6] 翟锋, 周健, 栾国明. 双极电凝热灼联合病灶切除治疗涉及功能区癫痫的疗效观察 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2014, 19(9): 389-91.
- [7] PATIL AA, ANTHONY A, ANDREWS R. Efficacy of vagus nerve stimulation (VNS) after multiple subpial transections (MST) for extra-temporal seizure foci [J]. *Surgical Science*, 2013, 4(5): 273-6.
- [8] 柴长风, 刘振宇, 毕晓莹. 结合临床促进癫痫教学的应用与思考 [J]. 海军医学杂志, 2017, 38(02):193-4.
- [9] DINCEL N, ÜNALP A, KUTLU A, et al. Serum nerve growth factor levels in autistic children in Turkish population; a preliminary study [J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2013, 138(6):900.
- [10] EDD VRIES, BVD MUNCKHOF, KPL BRAUN, et al. Inflammatory mediators in human epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, 63(31):177-190.

(下转第 314 页)

内压(ICP)的高低及压力波型,可及时分析病人颅内压(ICP)变化,对判断颅内伤情、脑水肿情况和指导脱水药物的应用,估计预后等都有重要的参考价值<sup>[16]</sup>。观察组患者随着患者脑梗死面积的加大,脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)和平均通过时间(MTT)显著下降,颅内压(ICP)显著上升,说明脑梗死患者常并发严重脑水肿,脑血管调节中枢的功能紊乱,脑血管反应性扩张,使脑血流量急剧增加,颅内压增高,患者脑组织内血液循环受阻,血液回流障碍,脑内的神经冲动传导阻滞。

综上所述,脑梗死患者血浆 Hcy、血管内皮功能和血流动力学的改变可提示患者脑内动脉硬化及血管功能障碍的发生;随着患者疾病程度的加重和脑梗死灶的大小变化,各个指标的实时监测有助于脑梗死的临床诊断与进展判断,可作为临床评估脑梗死病情诊断和进展的有效指标。

#### 参考文献:

- [1] 陈涛,王应良,王一萍,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测动脉粥样硬化性脑梗死的临床意义[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(5):562-5.
  - [2] 张玉杰,李淑娟,关明,等. 高同型半胱氨酸型高血压与急性脑梗死的相关性分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(12): 637-40.
  - [3] 区景运,余仲苟,刘华钊. 依达拉奉联合重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死的效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(4):26-8.
  - [4] 张雪芹. 益气解毒通络汤治疗糖尿病性脑梗死疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(6):103-5.
  - [5] 于善花,庄爱霞,王阳,等. 豆纹动脉区分支动脉粥样硬化病和腔隙性脑梗死早期神经恶化的临床研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(5):822-7.
  - [6] 杨锐,陈晓荣,刘安陆,等. DWI 联合 ADC 在原发性中枢神经系统淋巴瘤与急性脑梗死鉴别诊断中的价值[J]. 现代医学, 2018, 46(1):23-6.
  - [7] 顾汉沛,葛剑青,王光胜. 血浆 Lp-PLA2、HCY、尿酸与血脂对稳定大动脉粥样硬化性脑梗死病人颈动脉斑块的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5):613-6.
  - [8] 唐细容,伍媚春. 脑梗死患者病前智力水平的估计与认知障碍的识别[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2):206-9.
  - [9] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379.
  - [10] 颜雪琴,陈勇. 急性脑梗死并发上消化道出血相关因素的临床分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(7):770-811.
  - [11] 李佳佳,康玲伶,马征,等. 丹参注射液联合阿司匹林对急性脑梗死患者血清炎性因子水平的影响研究[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(2):173-6.
  - [12] 李子彬,刘宁. 老年高血压患者脉压与血同型半胱氨酸及颈动脉粥样硬化相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(8): 1326-7.
  - [13] 王雪莲,毛芝芳. 活血通络中药熏蒸联合综合康复训练治疗脑梗死后肩手综合征疗效及对 CGR、NO、ET-1 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):1004-6.
  - [14] 陈元媛,谭兵. D-二聚体联合同型半胱氨酸监测在脑梗治疗中的临床意义[J]. 现代医学, 2018, 46(3):268-72.
  - [15] 刘涛,刘宗涛. H 型高血压合并腔隙性脑梗死患者 Hcy 水平与动脉粥样硬化的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4):482-6.
  - [16] 周映彤,刘李攀,黎罗明,等. 52 例大面积脑梗死患者颅内压动态监测的临床分析[J]. 吉林医学, 2017, 38(1):16-7.
- (本文编辑:秦旭平)
- 
- (上接第 280 页)
- [11] 李龙宽,谢娟,张玲敏,等. 左乙拉西坦及奥卡西平对癫痫患儿丙戊酸钠及其代谢产物 2-丙基-2-戊烯酸血药浓度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(1):41-5.
  - [12] UBHI K, ROCKENSTEIN E, VAZQUEZ-ROQUE R, et al. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. Journal of Neuroscience Research, 2013, 91(2):167-77.
  - [13] NTSAMB-EBA G, VAZ G, DOCQUIER MA, et al. Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique[J]. Neurosurgery, 2013, 72(6):897-8.
  - [14] OLIVECRONA Z, BOBINSKI L, KOSKINEN L O D. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers[J]. Brain Injury, 2015, 29(4):446-9.
  - [15] LE AP, FRIEDMAN WJ. Matrix metalloproteinase-7 regulates cleavage of pro-nerve growth factor and is neuroprotective following kainic acid-induced seizures[J]. Journal of Neuroscience, 2012, 32(2):703-12.
- (本文编辑:秦旭平)