

# 海马-杏仁核脑深部电刺激术治疗难治性内侧颞叶癫痫长期疗效及其对认知功能的影响

苏乐 王健 赵虎林 凌至培 王湘庆 崔志强

**【摘要】** 目的 探讨海马-杏仁核脑深部电刺激术(AH-DBS)治疗难治性内侧颞叶癫痫的长期疗效及其对认知功能的影响。方法 共纳入 2014 年 1 月至 2018 年 12 月解放军总医院第一医学中心收治的 7 例难治性内侧颞叶癫痫患者,均行 AH-DBS,对比手术前后癫痫发作形式、发作频率和抗癫痫发作药物应用情况,采用韦氏成人智力量表修订版(WAIS-R)评估认知功能;术后记录刺激参数以及手术相关并发症。结果 共 7 例患者行双侧 AH-DBS 4 例,左侧 AH-DBS 2 例,左侧 AH-DBS 联合右侧颞前叶切除术 1 例;经枕部入路 6 例,经额部入路 1 例;仅 1 例患者术后出现头皮切口愈合不良,经局部植皮后痊愈。术后平均随访(73.00±8.98)个月,随访期间复杂部分性发作频率[1.00(0.00, 31.00)次/月对 2.00(1.50, 60.00)次/月;  $Z = -2.207, P = 0.027$ ]、继发性全面性强直-阵挛发作频率[0.00(0.00, 1.00)次/月对 2.00(1.00, 3.00)次/月;  $Z = -2.428, P = 0.015$ ]和总发作频率[1.00(0.50, 31.00)次/月对 5.00(2.50, 64.00)次/月;  $Z = -2.366, P = 0.018$ ]均较术前减少,而手术前后抗癫痫发作药物种类[1.00(1.00, 2.00)种对 1.00(1.00, 3.00)种;  $Z = -1.633, P = 0.102$ ]和 WAIS-R 评分[(85.50±7.09)分对(89.00±9.47)分;  $t = -1.761, P = 0.078$ ]差异无统计学意义。结论 AH-DBS 作为一种新型抗癫痫治疗方法,可以减少难治性内侧颞叶癫痫发作频率,无严重不良事件,且对认知功能无明显影响。

**【关键词】** 癫痫, 颞叶; 深部脑刺激法; 海马; 杏仁核; 认知

## Long-term efficacy of amygdala-hippocampus deep brain stimulation in the treatment of refractory medial temporal lobe epilepsy and its impact on cognitive function

SU Le<sup>1</sup>, WANG Jian<sup>2</sup>, ZHAO Hu-lin<sup>2</sup>, LING Zhi-pei<sup>3</sup>, WANG Xiang-qing<sup>4</sup>, CUI Zhi-qiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2023, Graduate School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, <sup>4</sup>Department of Neurology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China

Corresponding author: CUI Zhi-qiang (Email: zhiqiangcui2008@hotmail.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the long-term efficacy of amygdala-hippocampus deep brain stimulation (AH-DBS) in treating refractory medial temporal lobe epilepsy (mTLE) and its impact on cognitive function. **Methods** Seven patients with refractory mTLE who were treated at The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2014 to December 2018 were enrolled in this study. All 7 patients underwent AH-DBS. Seizure types, seizure frequency, and antiepileptic seizure medicine (ASM) usage were compared before and after surgery. Cognitive function was assessed using Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R). Post-operative stimulation parameters and surgery-related complications were recorded. **Results** Of the 7 patients, 4 patients received bilateral AH-DBS, 2 patients received left AH-DBS, and one patient received left AH-DBS combined with right anterior temporal lobectomy. There were 6 patients underwent the occipital approach, and one patient underwent the frontal

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.07.007

作者单位:063000 唐山,华北理工大学临床医学院研究生院 2023 级(苏乐);100853 北京,解放军总医院第一医学中心神经外科医学部(王健、赵虎林、崔志强),神经内科医学部(王湘庆);572013 三亚,解放军总医院海南医院神经外科(凌至培)

通讯作者:崔志强,Email:zhiqiangcui2008@hotmail.com

approach. Only one patient experienced poor healing of the scalp incision, which healed after local skin grafting. The mean follow-up period was  $(73.00 \pm 8.98)$  months. During the follow-up period, there were reductions in complex partial seizure (CPS) frequency [1.00 (0.00, 31.00) times per month vs. 2.00 (1.50, 60.00) times per month;  $Z = -2.207$ ,  $P = 0.027$ ], secondary generalized tonic-clonic seizure (SGTCS) frequency [0.00 (0.00, 1.00) times per month vs. 2.00 (1.00, 3.00) times per month;  $Z = -2.428$ ,  $P = 0.015$ ], and the total seizure frequency [1.00 (0.50, 31.00) times per month vs. 5.00 (2.50, 64.00) times per month;  $Z = -2.366$ ,  $P = 0.018$ ]. However, there were no significant differences in the number of ASM types [1.00 (1.00, 2.00) types vs. 1.00 (1.00, 3.00) types;  $Z = -1.633$ ,  $P = 0.102$ ] or WAIS-R [ $(85.50 \pm 7.09)$  scores vs.  $(89.00 \pm 9.47)$  scores;  $t = -1.761$ ,  $P = 0.078$ ] before and after surgery. **Conclusions** As a novel anti-epileptic treatment method, AH-DBS can reduce the frequency of refractory mTLE without serious adverse events and has no significant impact on cognitive function.

**[Key words]** Epilepsy, temporal lobe; Deep brain stimulation; Hippocampus; Amygdala; Cognition

**Conflicts of interest:** none declared

内侧颞叶癫痫(mTLE)是最常见的难治性癫痫类型之一<sup>[1]</sup>,严重影响患者生活质量,并对认知功能构成潜在威胁。常规手术方案是切除颞叶及内侧结构,术式大体分为前颞叶及内侧结构切除术和选择性海马-杏仁核切除术<sup>[2]</sup>,传统前颞叶及内侧结构切除术虽可有效控制癫痫发作<sup>[3]</sup>,但亦损害认知功能<sup>[4]</sup>。海马-杏仁核是边缘系统和Papez回路的重要组成部分,与癫痫发作的发生和传播密切相关<sup>[5]</sup>。海马-杏仁核脑深部电刺激术(AH-DBS)作为一种神经调控技术,通过电刺激海马-杏仁核区域,破坏Papez回路癫痫发作的发生和传播,发挥一定抑制作用<sup>[6]</sup>,为双侧起源于颞叶的癫痫甚至是切除单侧颞叶后起源于对侧颞叶的癫痫提供了新的治疗方案<sup>[7]</sup>。AH-DBS可以减少或者避免传统手术对脑组织的破坏,降低对认知功能的损害<sup>[8]</sup>。然而迄今行AH-DBS的病例数很少,其对难治性内侧颞叶癫痫的确切疗效尚不肯定,特别是关于AH-DBS的长期疗效及其对认知功能影响的报道较少。解放军总医院第一医学中心近年采用AH-DBS治疗7例难治性内侧颞叶癫痫患者并随访至少5年,评估其长期效果及其对认知功能的影响,以为临床提供更多参考及数据支持。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)难治性内侧颞叶癫痫定义为经临床诊断的规律服用一线抗癫痫发作药物(ASM)2年后无法充分控制发作的内侧颞叶癫痫<sup>[9]</sup>。(2)癫痫发作形式包括单纯部分性发作(SPS)、复杂部分性发作(CPS)、继发性全面性强直-阵挛发作

(SGTCS)、强直发作、阵挛发作、失神发作。(3)年龄 $>16$ 岁。(4)术前至少连续6个月完成每月随访及术前评估。(5)均为首次行AH-DBS。(6)认知功能基本正常[韦氏成人智力量表修订版(WAIS-R)评分 $\geq 70$ 分]。

2. 排除标准 (1)假性癫痫发作。(2)存在可能影响电极植入的解剖学变异。(3)术前6个月接受试验性药物治疗。(4)曾行脑深部电刺激术。(5)合并进展性疾病或严重系统性疾病。(6)认知功能减退(WAIS-R评分 $<70$ 分)。(7)患者依从性差、无法遵守随访时间表或临床资料不完整。

3. 一般资料 选择2014年1月至2018年12月在解放军总医院第一医学中心神经外科医学部行AH-DBS治疗的难治性内侧颞叶癫痫患者共7例,男性5例,女性2例;年龄17~56岁,平均 $(31.71 \pm 15.49)$ 岁;病程6~30年,中位病程11(10,30)年;既往有1例(例2)于8月龄时患化脓性脑膜炎,1例(例1)1岁时患脑炎,1例(例3)于50岁时行子宫肌瘤全切除术。

### 二、研究方法

1. 术前评估 记录患者性别、年龄、病程、既往史、术前癫痫发作形式和发作频率、抗癫痫发作药物应用情况,以及头部MRI、发作期脑电图(EEG)和立体定向脑电图(SEEG)、PET/CT结果。其中术前癫痫发作频率为术前6个月每月癫痫发作次数的平均值。

2. 海马-杏仁核脑深部电刺激术 手术当日无需停用抗癫痫发作药物。患者先于局部麻醉下将Leksell-G定位框架(瑞典Elekta公司)固定于头部,并行CT扫描;通过Elekta手术计划系统,将CT图像

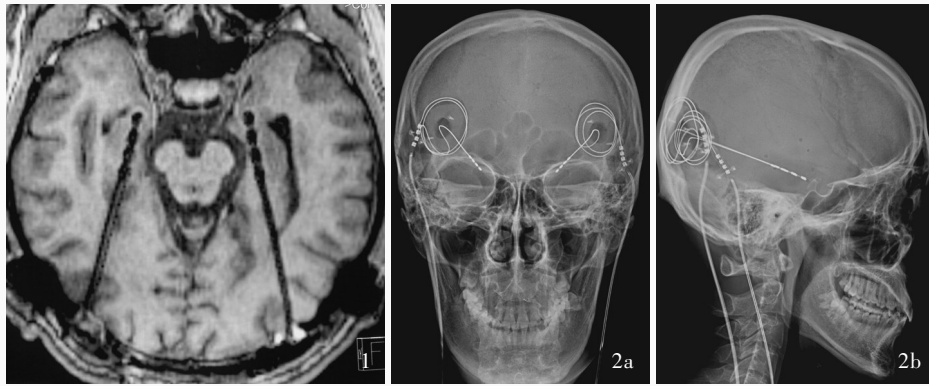


图1 AH-DBS术中头部横断面T<sub>1</sub>WI显示,双侧电极植入海马-杏仁核位置精准 图2 AH-DBS术后第2天颅骨X线检查所见 2a 正位X线显示双侧电极位置对称 2b 侧位X线显示电极经枕部入路到达海马-杏仁核

**Figure 1** Axial T<sub>1</sub>WI intraoperative AH-DBS showed bilateral precise electrode positioning in hippocampus-amygdala. **Figure 2** X-ray imaging findings at the second day after AH-DBS Anteroposterior X-ray showed symmetrical electrode positions on both sides (Panel 2a). Lateral X-ray showed electrode reaching hippocampus-amygdala via occipital approach (Panel 2b).

与术前MRI图像融合,定位电极植入靶点为海马-杏仁核。再于全身麻醉下植入电极,6例患者(例1、例2、例3、例4、例6、例7)取俯卧位,经枕部植入电极,穿过海马头部至杏仁核(第1个电极触点为杏仁核、第2个电极触点为海马头部、第3和第4个电极触点为海马体部);1例患者(例5)取仰卧位,经额部(额中回)植入电极,穿过白质至杏仁核,再穿过杏仁核至海马头部。电极植入后即行头部MRI检查,确认双侧电极植入位置精准(图1)。再经皮下隧道于胸部植入脉冲发生器(美国Medtronic公司或北京品驰医疗设备股份有限公司)。术后第2天行颅骨X线检查,确认双侧电极植入位置精准(图2)。术后2周开启刺激,根据癫痫发作情况不定期随访并调整刺激参数和抗癫痫发作药物。

3. 认知功能评估 所有患者分别于术前和末次随访时由2位有丰富经验的临床医师采用WAIS-R量表评估认知功能。该量表包括词汇、类同、常识、积木、拼图、矩阵推理、算术、背数、译码和符号检索共10项分测验,每项评分为20分,总评分以离差智商表示,≤69分为智力缺陷、70~79分为边缘智商、80~89分为中等偏下智商、90~109分为中等智商、110~119分为中等偏上智商、120~129分为超常智商、≥130分为极超常智商。

4. 疗效及安全性评估 术后记录手术入路及手术相关并发症包括手术切口感染、颅内出血、脑脊液漏、原因不明发热等。随访期间记录癫痫发作形式和发作频率、抗癫痫发作药物应用情况以及刺激参数。

5. 统计分析方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理与分析。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验,呈正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,手术前后WAIS-R评分的比较采用配对t检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示,采用Wilcoxon符号秩检验。以P≤0.05为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组7例患者术前癫痫发作形式包括复杂部分性发作占6/7,继发性全面性强直-阵挛发作占7/7;发作频率2~151次/月,中位频率为5.00(2.50, 64.00)次/月;服用5种抗癫痫发作药物,分别为奥卡西平(4/7)、托吡酯(3/7)、左乙拉西坦(3/7)、丙戊酸钠(1/7)、拉莫三嗪(1/7),单药治疗4例、药物联合治疗3例。头部MRI显示,海马硬化5例,右侧颞极蛛网膜囊肿1例,未见异常1例;发作期脑电图均呈现痫样放电,5例位于双侧颞区、1例位于双侧额颞区、1例位于左侧颞区,6例痫样放电为双侧起源、1例为单侧起源;有2例(例4、例6)进一步行发作期SEEG,痫样放电均位于双侧颞区,与脑电图结果一致;5例行PET/CT显像,均呈现低代谢,2例位于双侧颞叶、2例位于左侧颞叶、1例位于右侧颞叶。行双侧AH-DBS 4例,左侧AH-DBS 2例,左侧AH-DBS联合右侧颞前叶切除术1例;经枕部入路6例,经额部入路1例。术后1例(例1)出现头皮切口愈合不良,经局部植皮后伤口愈合;未见其他手术相关并发症。7例患者的临床资料参见表1;AH-DBS前后

表1 7例行AH-DBS患者的临床资料

Table 1. Clinical characteristics of 7 patients undergoing AH-DBS

序号	性别	年龄(岁)	病程(年)	既往史	MRI表现	PET/CT显像(低代谢脑区)	发作期EEG(痫样放电)	发作期SEEG(痫样放电)	刺激靶点	手术入路	随访时间(月)	手术相关并发症
1	女性	17	10	1岁时患脑炎	双侧海马硬化, 右侧为著	双侧颞叶	双侧颞区弥漫性, 右侧为著	—	双侧海马-杏仁核	枕部入路	83	头皮切口愈合不良, 局部植皮后痊愈
2	男性	29	6	8月龄时患化脓性脑膜炎	正常	右侧颞叶	双侧颞区弥漫性	—	双侧海马-杏仁核	枕部入路	81	无
3	女性	56	10	50岁行子宫肌瘤全切除术	双侧海马硬化	左侧颞叶	双侧颞区弥漫性	—	双侧海马-杏仁核	枕部入路	78	无
4	男性	18	17	无	右侧颞极蛛网膜囊肿, 大小约1 cm×1 cm×2 cm	左侧颞叶	双侧颞区弥漫性	双侧颞区弥漫性	双侧海马-杏仁核	枕部入路	78	无
5	男性	19	11	无	双侧海马硬化	双侧颞叶	双侧颞区弥漫性, 左侧为著	—	左侧海马-杏仁核	额部入路	66	无
6	男性	35	30	无	右侧海马硬化	—	双侧颞区弥漫性	双侧颞区弥漫性	左侧海马-杏仁核(联合右侧额前叶切除术)	枕部入路	62	无
7	男性	48	30	无	左侧海马硬化	—	左侧颞区弥漫性	—	左侧海马-杏仁核	枕部入路	63	无

—, not detected, 未检测。SEEG, stereo-electroencephalography, 立体定向脑电图

表2 7例行AH-DBS患者手术前后癫痫发作类型和发作频率、抗癫痫发作药物及术后刺激参数

Table 2. Seizure types, seizure frequency, ASM, and postoperative stimulation parameters of 7 patients with AH-DBS before and after surgery

序号	发作类型和发作频率		ASM(mg/d)		电极+脉冲发生器	术后刺激参数			
	术前	术后	术前	术后		电极触点及程控模式	电压(V)	脉宽(μs)	频率(Hz)
1	CPS(2次/月), SGTCS(2次/月)	无发作	奥卡西平(900), 托吡酯(50)	奥卡西平(900), 左乙拉西坦(1000)	Medtronic 3391S, Activa PC 37601	左侧杏仁核-海马(单极刺激: 8-11+)/右侧杏仁核-海马(单极刺激: 0-3+)	2.00/2.00	450/450	130/130
2	CPS(2次/月), SGTCS(3次/月)	CPS(1次/月), SGTCS(1次/月)	奥卡西平(1200), 丙戊酸钠(500), 托吡酯(125)	奥卡西平(1200), 丙戊酸钠(1000)	Medtronic 3391S, Activa SC 37603	左侧海马头部-海马体部(双极刺激: 9-10-C+)/左侧海马体部(单极刺激: 11-C+)/右侧海马头部-海马体部(双极刺激: 1-2-C+)/右侧海马体部(单极刺激: 3-C+)	2.00/2.50/2.00/2.50	60/60/60/60	125/125/125/125
3	CPS(8次/月), SGTCS(2次/月)	CPS(1次/月)	奥卡西平(1200), 托吡酯(100), 左乙拉西坦(1000)	奥卡西平(1200)	Medtronic 3391S, Activa SC 37603	右侧杏仁核-海马头部-海马体部(三负极刺激: 0-1-2-3+)/左侧杏仁核-海马头部-海马体部(三负极刺激: 8-9-10-11+)	2.20/2.20	400/400	30/30
4	CPS(150次/月), SGTCS(1次/月)	CPS(30次/月), SGTCS(1次/月)	左乙拉西坦(2000)	自行停药	Medtronic 3391S, Activa SC 37603	右侧杏仁核-海马头部-海马体部(三负极刺激: 0-1-2-3+)/左侧杏仁核-海马头部-海马体部(三负极刺激: 8-9-10-11+)	1.00/1.00	300/300	130/130
5	SGTCS(2次/月)	SGTCS(1次/月)	左乙拉西坦(1000)	左乙拉西坦(1000)	Medtronic 3387S, Activa SC 37603	左侧海马头部(单极刺激: 9-C+)	2.50	400	130
6	CPS(60次/月), SGTCS(4次/月)	CPS(45次/月), SGTCS(2次/月)	拉莫三嗪(200)	卡马西平(400)	Medtronic 3391S, Activa SC 37603	左侧杏仁核-海马头部-海马体部(四负极刺激: 8-9-10-11-C+)	1.00	300	10
7	CPS(1.5次/月), SGTCS(1次/月)	CPS(0.5次/月)	奥卡西平(900)	奥卡西平(300)	PINS L-303, G102R	左侧杏仁核-海马头部-海马体部(三负极刺激: 5-6-7-8+)	2.00	450	30

+, positive pole, 正极; -, negative pole, 负极。ASM, antiepileptic seizure medicine, 抗癫痫发作药物; CPS, complex partial seizure, 复杂部分性发作; SGTCS, secondary generalized tonic-clonic seizure, 继发性全面性强直-阵挛发作

癫痫发作类型和发作频率、抗癫痫发作药物应用及术后刺激参数参见表2。术后随访62~83个月, 平均(73.00±8.98)个月; 随访期间复杂部分性发作占5/7; 继发性全面性强直-阵挛发作占4/7; 发作频率为0~47次/月, 中位频率1.00(0.50, 31.00)次/月; 其

中复杂部分性发作减少72.85%, 手术前后差异有统计学意义(P=0.027), 继发性全面性强直-阵挛发作减少100%, 手术前后差异有统计学意义(P=0.015), 总发作频率减少79.50%, 手术前后差异亦具有统计学意义(P=0.018, 表3), 1例(例1)术后完



**表 3** 手术前后癫痫发作类型、发作频率和抗癫痫发作药物种类的比较 [ $n = 7, M(P_{25}, P_{75})$ ]

**Table 3.** Comparison of seizure types, seizure frequency, and types of ASM before and after surgery [ $n = 7, M(P_{25}, P_{75})$ ]

时间	CPS (次/月)	SGTCS (次/月)	总发作频率 (次/月)	ASM 种类 (种)
术前	2.00 (1.50, 60.00)	2.00 (1.00, 3.00)	5.00 (2.50, 64.00)	1.00 (1.00, 3.00)
术后	1.00 (0.00, 31.00)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.50, 31.00)	1.00 (1.00, 2.00)
Z 值	-2.207	-2.428	-2.366	-1.633
P 值	0.027	0.015	0.018	0.102

CPS, complex partial seizure, 复杂部分性发作; SGTCS, secondary generalized tonic-clonic seizure, 继发性全面性强直-阵挛发作; ASM, antiepileptic seizure medicine, 抗癫痫发作药物

全无发作。随访期间共服用 4 种抗癫痫发作药物, 分别为奥卡西平(4/7)、左乙拉西坦(2/7)、丙戊酸钠(1/7)、卡马西平(1/7), 单药治疗 4 例、药物联合治疗 2 例、自行停药 1 例, 药物种类减少 28.57%, 但手术前后差异无统计学意义( $P = 0.102$ , 表 3)。手术前后 WAIS-R 评分差异亦无统计学意义[(85.50 ± 7.09) 分对 (89.00 ± 9.47) 分;  $t = -1.761, P = 0.078$ ]。

## 讨 论

AH-DBS 治疗内侧颞叶癫痫的报道较少, 尽管有回顾性研究表明其疗效肯定, 但目前仍缺乏多中心对照双盲临床试验, AH-DBS 的长期疗效及其对认知功能的影响尚待深入研究。2011 年, Boëx 等<sup>[10]</sup>报告 8 例难治性内侧颞叶癫痫患者, 均行 AH-DBS, 经 12 ~ 74 个月随访, 2 例实现术后无发作, 4 例癫痫发作频率减少 65% ~ 75%, 余 2 例发作未见明显减少。Cukiert 等<sup>[11]</sup>于 2017 年采用 AH-DBS 治疗 16 例难治性内侧颞叶癫痫患者, 为期 6 个月的试验中有 8 例予以电刺激、8 例行阻抗测试, 刺激组有 7 例术后发作频率减少 > 50%, 试验结束后均予以常规电刺激; 他们于 2021 年又报告 25 例行 AH-DBS 的难治性内侧颞叶癫痫患者, 其中局灶知觉损害性发作 (FIAS) 和局灶知觉性发作 (FAS) 频率分别减少 66% 和 91%<sup>[12]</sup>。同年, Wang 等<sup>[13]</sup>对 7 例内侧颞叶癫痫患者行 AH-DBS, 术后平均随访 48 个月, 癫痫发作频率减少 78.1%。2022 年, Velasco 等<sup>[14]</sup>报告 16 例难治性内侧颞叶癫痫患者, 其中 4 例行 AH-DBS, 术后随访 6 个月时癫痫发作频率减少 30%, 随访 12 个月时减少 67%, 随访 18 个月时减少 66%。本研究 7 例

内侧颞叶癫痫患者总发作频率减少 79.50%, 略高于既往文献报道, 推测可能与本研究随访时间较长有关, 也可能与刺激参数反复调整, 最终选择适宜刺激参数有关。

认知功能是评估抗癫痫治疗是否优越的重要指标之一。电刺激海马对认知功能影响较小, 甚至可在一定程度上改善认知功能。McLachlan 等<sup>[15]</sup>对 2 例难治性颞叶癫痫患者行 AH-DBS, 采用霍普金斯词语学习测验修订版 (HVLRT-R) 和简易视觉空间记忆测验 (BVMT) 评估记忆功能, 手术前后记忆力无明显变化。Velasco 等<sup>[16]</sup>对 9 例内侧颞叶癫痫患者行 AH-DBS, 分别于术前和术后 18 个月评估语言记忆 [Rey 听觉-词汇学习测验 (RAVLT)、数字计数、逻辑记忆] 和非语言记忆, 发现术后记忆力并未减退, 甚至轻度改善。本研究对比分析 AH-DBS 前后认知功能, 发现 WAIS-R 评分无明显变化, 提示 AH-DBS 未对认知功能造成明显的负面影响, 推测可能与电刺激海马-杏仁核区域提高神经元可塑性相关。研究显示, 予以外部电刺激后, 海马 CA1 区可诱产生长时程增强 (LTP) 作用, 这一效应在海马依赖性记忆中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。

手术相关并发症主要集中于手术切口愈合情况和电刺激相关并发症。Velasco 等<sup>[16]</sup>报告的 9 例行 AH-DBS 患者中 3 例术后 24 ~ 26 个月出现皮肤破溃感染, 均始于延伸导线和电极之间的连接部位, 可能由于延伸导线太长或者连接器直径太大所致, 经抗感染治疗和外科皮肤修复后, 移除脉冲发生器和电极。Cukiert 等<sup>[18]</sup>报告 9 例行 AH-DBS 患者, 其中 1 例术后 2 年出现手术部位皮肤破溃感染, 移除脉冲发生器和电极; 他们还发现, 调节刺激参数时更快增加电压 (0.50 V) 可以增加癫痫发作频率, 而以 0.20 V 的增量增加电压则未见刺激相关不良事件。Salanova 等<sup>[19]</sup>进行的多中心、大样本、随机对照试验——SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy) 纳入 110 例难治性癫痫患者, 均行双侧丘脑前核 (ANT) 脑深部电刺激术, 随访期间最常见的并发症为植入部位疼痛 (23.6%)、感觉异常 (22.7%) 和植入部位感染 (12.7%)。本研究仅 1 例患者出现头皮切口愈合不良, 经局部植皮后痊愈, 与护理经验不充分、枕部切口护理不当有关, 此后采取术后侧卧位, 避免平卧位手术切口受压、血供不充分而影响头皮血供, 未再出现头皮切口愈合不良相关并发症; 部分患者出

现刺激相关并发症,如刺激后头晕、恶心等,缓慢调节刺激参数后患者逐渐适应;未见设备故障相关并发症。

刺激参数的调整是术后治疗的重要环节,合理的刺激参数设置可以确保脑深部电刺激术效果的最大化,同时避免不必要的不适感和不良反应。Jin等<sup>[20]</sup>对3例难治性内侧颞叶癫痫患者行AH-DBS,高频(130、150和170 Hz)刺激海马后癫痫发作频率分别减少95%、92%和91%。Böex等<sup>[21]</sup>的AH-DBS对3例难治性内侧颞叶癫痫患者予以高频(130 Hz)和低频(5 Hz)间断交替刺激,其余刺激参数一致(电压1 V、脉宽450  $\mu$ s),发现高频刺激与癫痫发作频率减少相关。然而在海马注射红藻氨酸(KA)制备的小鼠癫痫模型中,低频(1 Hz)刺激可以阻止局灶性发作<sup>[22]</sup>。Koubeissi等<sup>[23]</sup>的AH-DBS对3例难治性内侧颞叶癫痫患者随机予以2或5 Hz的低频刺激,采取2个月刺激-2个月关闭方案,随访14个月,低频刺激时癫痫发作频率为(0.96  $\pm$  1.23)次/月,未刺激时为(3.14  $\pm$  2.67)次/月,表明低频刺激可以减少癫痫发作频率。本研究有3例予以低频刺激(例3为30 Hz、例6为10 Hz、例7为30 Hz),3例予以高频刺激(例1、例4、例5均为130 Hz),1例予以交叉脉冲刺激(例2为125 Hz),但由于病例数太少,未能总结出高频与低频刺激的优劣。提示在临床实践中应重视术后刺激参数的个性化调整和优化。

综上所述,AH-DBS作为一种新型抗癫痫治疗方法,在长期疗效、安全性及其对认知功能影响方面均表现出一定优势。尽管本研究取得可喜结果,但仍存在一定的局限性:本研究病例数太少,可能存在选择偏倚和样本代表性不足问题;本研究为回顾性研究,可能存在回忆偏倚和选择偏倚。尚待多中心、大样本、前瞻性随机对照试验和队列研究,为AH-DBS在癫痫治疗中的应用提供更可靠和更全面的证据支持。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Zangiabadi N, Ladino LD, Sina F, Orozco-Hernández JP, Carter A, Téllez-Zenteno JF. Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: a review of the literature[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 601.
- [2] Gross RE, Mahmoudi B, Riley JP. Less is more: novel less-invasive surgical techniques for mesial temporal lobe epilepsy that minimize cognitive impairment [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28:182-191.
- [3] Winter F, Krueger MT, Delev D, Theys T, Van Roost DM,

- Fountas K, Schijns OEMG, Roessler K. Current state of the art of traditional and minimal invasive epilepsy surgery approaches [J]. *Brain Spine*, 2024, 4:102755.
- [4] Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up [J]. *Epilepsia*, 2004, 45:960-962.
- [5] Lega BC, Halpern CH, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38: 354-360.
- [6] Zhong XL, Yu JT, Zhang Q, Wang ND, Tan L. Deep brain stimulation for epilepsy in clinical practice and in animal models [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 85(3/4):81-88.
- [7] Tellez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2006, 66:1490-1494.
- [8] Wang MY, Hu F, Shu K, Cai HB, Kang HC. Research of deep brain stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2023, 23:173-178. [王梦莹, 胡峰, 舒凯, 蔡宏斌, 康慧聪. 脑深部电刺激术治疗耐药性癫痫研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23: 173-178.]
- [9] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51:1069-1077.
- [10] Böex C, Seeck M, Vulliémaz S, Rossetti AO, Staedler C, Spinelli L, Pegna AJ, Pralong E, Villemure JG, Foletti G, Pollo C. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Seizure*, 2011, 20:485-490.
- [11] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a prospective, controlled, randomized, double-blind study [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:1728-1733.
- [12] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP. Long-term seizure outcome during continuous bipolar hippocampal deep brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy with or without mesial temporal sclerosis: an observational, open-label study [J]. *Epilepsia*, 2021, 62:190-197.
- [13] Wang S, Zhao M, Li T, Zhang C, Zhou J, Wang M, Wang X, Ma K, Luan G, Guan Y. Long-term efficacy and cognitive effects of bilateral hippocampal deep brain stimulation in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy [J]. *Neuro Sci*, 2021, 42:225-233.
- [14] Velasco F, Saucedo-Alvarado PE, Vazquez-Barron D, Trejo D, Velasco AL. Deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy: current status and future trends [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:796846.
- [15] McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Parrent A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory [J]. *Epilepsia*, 2010, 51:304-307.
- [16] Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study [J]. *Epilepsia*, 2007, 48:1895-1903.
- [17] Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches [J]. *Neuron*, 2004, 44:5-21.
- [18] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a

prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2014, 23:6-9.

[19] Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Tröster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R; SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. *Neurology*, 2015, 84:1017-1025.

[20] Jin H, Li W, Dong C, Wu J, Zhao W, Zhao Z, Ma L, Ma F, Chen Y, Liu Q. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Seizure*, 2016, 37:1-7.

[21] Boëx C, Vulliëmoz S, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2007, 16:664-669.

[22] Paschen E, Kleis P, Vieira DM, Heining K, Boehler C, Egert U, Häussler U, Haas CA. On-demand low-frequency stimulation for seizure control: efficacy and behavioural implications[J]. *Brain*, 2024, 147:505-520.

[23] Koubeissi MZ, Joshi S, Eid A, Emami M, Jaafar N, Syed T, Foreman PJ, Sheth A, Amdur R, Bou Nasif M, Puente AN, Aly R, Chen H, Becker A, Gholipour T, Makke Y, Elmashad A, Gagnon L, Durand DM, Gaillard WD, Shields DC. Low-frequency stimulation of a fiber tract in bilateral temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 130:108667.

(收稿日期:2024-06-17)  
(本文编辑:彭一帆)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名: 其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//专著主要责任者. 专著题名: 其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

举例:[3] 吕传真. 肌肉疾病[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[4] Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role[J/OL]. *Am J Nurs*, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[5] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名: 其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志], 会议地点, 年份. 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

举例:[6] 中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编[C], 北戴河, 2002. 北京: 中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.