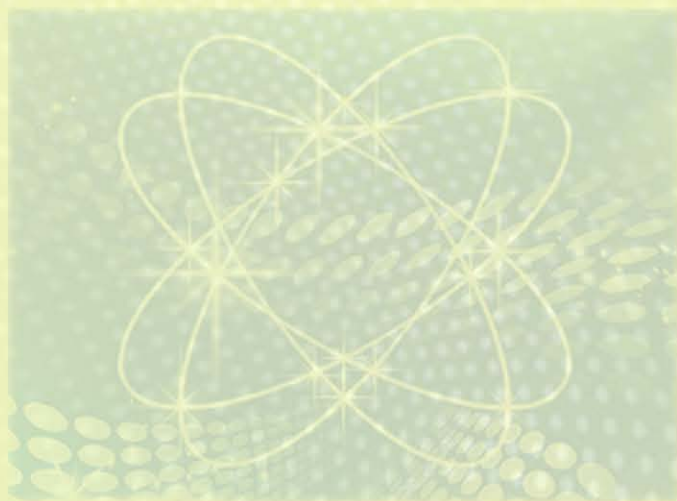


高级临床外科诊疗进展

费秀渠等 主编



内蒙古科学技术出版社

高级临床外科诊疗进展

费秀渠 宁思全 刘永萍 主 编
刘建辉 崔新国 徐希春

内蒙古科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

高级临床外科诊疗进展 / 费秀渠等主编. —赤峰:
内蒙古科学技术出版社, 2008. 5

ISBN 978 - 7 - 5380 - 1626 - 0

I. 高… II. 费… III. 外科—疾病—诊疗 IV. R6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 048135 号

出版发行:内蒙古科学技术出版社

地 址:赤峰市红山区哈达街南一段 4 号

邮 编:024000

出 版 人:额敦桑布

组织策划:那明

责任编辑:那明

封面设计:永胜

印 刷:赤峰地质宏达印刷有限责任公司

字 数:590 千

开 本:787 × 1092 1/16

印 张:20.75

版 次:2008 年 5 月第 1 版

印 次:2008 年 5 月第 1 次印刷

定 价:40.00 元

编委会

主编：

- | | |
|-----|--------------|
| 费秀渠 | 山东省烟台山医院 |
| 宁思全 | 山东省烟台山医院 |
| 刘永萍 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 刘建辉 | 山东省烟台山医院 |
| 崔新国 | 山东省烟台山医院 |
| 徐希春 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |

副主编(按姓氏笔画为序)：

- | | |
|-----|--------------|
| 于华齐 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 王奎军 | 山东省烟台山医院 |
| 王峻 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 刘文娟 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 刘温豹 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 曲永柏 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 牟旭日 | 山东省烟台山医院 |
| 李杰 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 邱桂斌 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 张海鹰 | 山东省烟台山医院 |
| 周颜明 | 山东省烟台山医院 |
| 胡永平 | 山东省莱州市人民医院 |
| 宫玉典 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 修巧珍 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 赵鲁新 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 高瑞英 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |
| 廖捷 | 山东省烟台山医院 |
| 臧雪红 | 山东省烟台市莱阳中心医院 |

前 言

随着分子生物学技术的飞速发展,外科疾病的临床诊疗研究取得了令人瞩目的成就。目前有关临床外科诊疗的专著虽然较多,但仍难以满足临床和科研工作者对知识更新的需要。我们觉得有责任和义务将目前这些宝贵的科学研究前沿资料加以整理萃取,编写本书。

本书主要参考国际国内近三年的科学前沿文献,重点突出临床外科诊断与治疗方面的新知识、新技术、新进展。主要目的是让广大医务工作者能进行知识更新,提高临床诊治水平。

全书共三十七章,近六十万字。内容新颖、翔实、言简意赅,可作为各级医务人员、医学院校教师、医学生、研究生和相关科研工作者的专业书籍和参考读物。

本书参编人员来自于不同的专业,但所写内容均是编者所从事或熟悉的专业,对于不熟悉的专业内容宁缺毋滥,故而未能全面阐述临床外科诊疗各方面的进展,加上编写时间紧、任务重、编者水平有限,不当之处在所难免,敬请读者海涵并指正。各位编者在百忙之中不辞辛苦按时完成各自承担的写作任务,才使得本书按时出版,在此表示衷心地感谢!

最后编委会想强调的一点就是:患者应当注意此书只是介绍外科疾病诊疗的专业知识书籍,读者群主要面向专业医务人员。如果患者本人或其家属患有某种疾病,最好是到医院进行诊治。千万不要自作主张,胡乱吃药,贻误病机。

编委会

二〇〇八年三月

目 录

第一章 癫痫的诊疗进展	1
第一节 癫痫致痫灶的定位	1
第二节 癫痫磁共振脑功能成像	4
第三节 癫痫患者的依从性	8
第四节 创伤性癫痫	10
第五节 微创手术治疗癫痫	13
第六节 脑移植治疗癫痫	19
第二章 脑脊液漏	23
第三章 硬脑膜外血肿	26
第四章 亚低温治疗重型颅脑损伤的并发症	28
第五章 微创血肿穿刺引流治疗高血压脑出血	30
第六章 气管诊疗进展	34
第一节 气管切开术	34
第二节 气管移植概论	36
第三节 气管—支气管内自展性支架	40
第七章 纵隔肿瘤与纵隔镜	44
第一节 纵隔肿瘤概论	44
第二节 纵隔镜手术治疗胸部肿瘤	48
第八章 肺 癌	51
第一节 肺癌外科综合治疗	51
第二节 肺癌的 CT、磁共振诊断和鉴别诊断	53
第三节 CT 和 MRI 在肺癌 TNM 分期中的应用	56
第九章 食管癌	60
第一节 食管癌手术治疗	60
第二节 食管狭窄扩张治疗	62
第十章 心脏疾病	66
第一节 心脏微创手术切口的解剖学	66
第二节 心肌保护	67
第三节 组织工程心脏瓣膜支架	71
第四节 药物洗脱支架介入治疗冠心病	74
第五节 室间隔缺损的介入治疗	76
第十一章 乳腺癌的手术治疗	80
第一节 乳腺癌癌前病变的手术治疗	80
第二节 乳腺癌手术方式	81
第三节 乳腺癌手术并发症	91

第四节	哨兵淋巴结活检与手术治疗	92
第十二章	肝脏疾病进展	95
第一节	肝硬化门静脉高压症	95
第二节	肝细胞癌的诊治	97
第三节	肝门胆管癌的外科治疗	99
第四节	肝动脉化疗栓塞术	103
第五节	中药诱导肝癌细胞凋亡	113
第六节	肝移植概论	116
第七节	影像学在肝移植中的应用	118
第八节	肝移植手术	121
第九节	肝移植术后并发症及术后处理	123
第十三章	胆胰疾病	131
第一节	先天性胆管扩张症的诊治	131
第二节	胆总管探查后的一期缝合	132
第三节	急性胆源性胰腺炎的外科治疗	134
第四节	多层螺旋 CT 诊断胰腺疾病	137
第十四章	急性腹膜炎	140
第十五章	腹主动脉瘤病因进展	146
第十六章	肠道疾病	148
第一节	肠上皮干细胞	148
第二节	肠梗阻	150
第三节	结肠 CT 仿真内镜诊断结肠癌	151
第四节	多层螺旋 CT 诊断结肠癌	154
第十七章	腹股沟疝的外科治疗进展	159
第十八章	腹部手术后肺部并发症的防治	161
第十九章	肾脏疾病进展	166
第一节	多囊肾的诊治	166
第二节	肾缺血再灌注损伤	168
第三节	快速进展性肾功能衰竭	171
第四节	肾移植慢性排斥	176
第五节	肾癌的诊治	179
第二十章	前列腺增生症	182
第一节	前列腺增生症的外科治疗	182
第二节	前列腺增生尿道支架置入术	185
第三节	中药治疗良性前列腺增生症	187
第二十一章	创伤性尿道狭窄治疗	191
第二十二章	骨关节疾病进展	194
第一节	骨形成蛋白-4 研究进展	194
第二节	肩锁关节脱位的治疗	196
第三节	膝关节骨性关节炎	198

第四节	关节镜下膝关节软骨全层缺损修复	201
第五节	成人股骨头坏死	204
第六节	骨生物材料	209
第七节	中药治疗腰椎间盘突出症	213
第二十三章	骨髓坏死	215
第二十四章	骨 折	217
第一节	骨折成因与骨折段的移位	217
第二节	骨折的临床表现	219
第三节	骨折的治疗	220
第四节	骨折愈合及其障碍	226
第五节	中药促进骨折愈合	229
第二十五章	异位妊娠概论	233
第二十六章	多囊卵巢综合征概论	240
第二十七章	子宫阴道疾病	245
第一节	子宫内膜异位症概论	245
第二节	阴道恶性肿瘤	250
第三节	中药外用治疗慢性宫颈炎	252
第二十八章	外科麻醉进展	255
第一节	慢性阻塞性肺疾病的麻醉与镇痛	255
第二节	罗哌卡因的临床应用	257
第三节	特异性 COX -2 抑制剂与术后镇痛	261
第四节	麻醉深度监测	263
第二十九章	外科检验进展	268
第一节	循证检验医学	268
第二节	检验结果的正确分析	270
第三节	基因芯片技术	271
第四节	厌氧菌的临床检验	274
第五节	微生物检验技术在外科的应用	275
第六节	微生物检验指导抗生素的应用	276
第七节	尿液检查在膀胱癌诊断中应用	277
第八节	膀胱癌的肿瘤标记物诊断	282
第三十章	导尿护理进展	287
第一节	留置气囊导尿管	287
第二节	留置尿管并发症护理	289
第三十一章	膀胱手术护理	293
第一节	膀胱癌术后护理	293
第二节	膀胱癌术后膀胱灌注治疗的护理	295
第三节	膀胱痉挛的护理	296
第三十二章	腔内泌尿外科护理	299
第三十三章	大肠癌护理	302

第一节	结肠癌肝转移的护理	302
第二节	结肠癌术后腹腔化疗的护理	305
第三节	直肠癌术后乙状结肠造口并发症及护理	306
第三十四章	骨科手术护理	309
第一节	脊柱外科手术的护理	309
第二节	人工关节置换术护理	311
第三十五章	心内直视手术后护理	314
第三十六章	急性脑出血护理	317
第三十七章	多器官功能不全综合征护理	321

第一章 癫痫的诊疗进展

第一节 癫痫致痫灶的定位

癫痫的诊断和治疗是目前神经内外科的一个难题。1875 年 Jackson 提出局灶性癫痫的发生与颅内致痫灶之间存在着关系的理论后,1886 年 Horsley 对一位由于颅骨骨折而引起癫痫的患者进行了最早的大脑皮层切除术,并且使该患者的癫痫发作明显减少。在这以后,许多神经科医生都试图通过各种方法来确定致痫灶,用手术的方法来切除致痫灶达到治疗癫痫的目的。但是,对于癫痫致痫灶的定位仍然是比较困难的。Penfield 在 20 世纪初期,通过 X 线定位的方法来发现致痫灶,并且通过手术的方法来治疗难治性癫痫。最初的 X 线定位的方法有颅骨的 X 线摄片、脑室造影、气脑造影等,通过这些方法能够发现一些癫痫患者的 X 线影像学上的异常,上述方法的诊断阳性率是十分低的,并且无法显示出颅脑的病理学改变。20 世纪 20 年代年脑电图应用于临床,对于癫痫的定位起到了很大的帮助。1970 年 CT 应用于神经系统疾病的诊断,使得医生能够直观地发现颅内的病灶。但是,对于一些微小的病灶及疾病早期,CT 影像学上还未表现出来的病灶的检查阳性率很低。1980 年 MRI 应用于人脑的研究,使得一些微小的病灶及疾病早期尚未在 CT 影像学上表现出来的病灶,也能在 MRI 检查中被发现。最近 20 年来,随着科学的不断发展,又有一些新的方法被应用于神经科,如长程脑电图、皮层电极、偶极子定位、磁共振波谱扫描(MRS)、通过 MR 扫描测量海马体积(MRIVol)、单光子发射计算机体层扫描(SPECT)、正电子发射体层扫描(PET)、脑磁图(MEG)等,使得癫痫致痫灶定位和阳性率有了很大的提高。

一、临床资料

主要包括详细的病史和体检。这是最基本的诊断方法,不容忽视。如能严格执行,常可大致推断病变所在的位置,指导进一步检查。

二、脑电图

脑电图应用于癫痫的诊断和定位已经有很长的历史了,它能够发现一些癫痫患者的癫痫波的起源,从而提高了致痫灶定位的阳性率。由于头皮电极易受外界干扰,并且电极距离颅内癫痫灶较远,影响了它的准确性;另一方面,在癫痫发作的间歇期,通过常规的 EEG 也无法发现癫痫波。多导的脑电图,如 128 导的脑电图具有更高的分辨率,对于癫痫的定位也具有重要的作用。但是,由于电极太多,彼此的干扰,又会影响定位的准确性。为了排除头皮电极的干扰,通过深部电极或硬膜下皮层电极的置入,能够准确地记录脑电波的变化。在手术切除病灶的过程中,使用皮层电极(ECoG)的描记,可以确定癫痫灶的范围,从而指导手术切除的区域,手术切除致痫灶后再行皮层电极描记,可以了解棘波或棘-慢波是否消失。皮层结构和功能异常是引起癫痫的一种常见原因,在儿童中主要为大脑皮层发育不全,通过使用 ECoG 的定位,既能达到切除癫痫灶的目的,又能避免过多地切除皮层范围,从而减少并发症的出现。由于很多癫痫患者的癫痫发作发生于夜间或睡眠中,而在发作间歇期脑电图表现为正常,对于这样的患者,就需要进行长时间的脑电监测。长程脑电图亦称为 24 小

时动态脑电图或脑电 Holter,它通过 24 小时连续监测脑电变化,可以发现在常规脑电图中无法发现的异常改变,尤其对于在睡眠中发作的癫痫患者,有时能够记录到癫痫波。结合 24 小时的视频脑电图监视,可以观察在癫痫发作时的脑电图变化以及肢体的抽动情况。常规脑电图对癫痫病人的棘波和棘-慢波的检出率大约为 30%,而 24 小时的动态脑电图的检出率则为 80% 左右。上世纪 90 年代后,由于电场理论、数学理论和计算机技术的发展,出现了偶极子定位法(dipole localization method, DLM)。电场理论认为球表面的电位来源于其内部的偶极子,所以,在头皮表面记录的脑电活动也来源于颅内的一个或多个偶极子的活动,通过各种球体模拟真实人头颅的解剖和生理学特征,使用 DLM 来对癫痫灶定位成为可能。国外很多的癫痫治疗中心使用 DLM 定位来进行癫痫灶的定位,具有定位准确、误差小的优点,并且与深部电极、皮层电极相比,是一种无创性的检查。通过偶极子定位后,还可以将偶极子定位点与 MRI、MEG 图像相融合,在 MRI 或 MEG 的图像上直接读出致痫灶,这种方法需要专用的软件来进行图像处理。

三、磁共振成像

常规的 MRI 检查能够发现引起癫痫发作的一些病理改变,如颞叶的硬化、肿瘤、血管畸形、大脑皮层发育不全等,使用 MRI 对于上述病变的检查阳性率明显高于 CT 检查。对于一些早期的肿瘤,如胶质细胞增生、星形细胞瘤 I 级,在 CT 扫描中有时无法发现,通过 MRI 扫描,尤其是 GD-DTPA 增强扫描,能够发现肿瘤或者在 T2 像上表现为周围水肿。通过 MR 的血管成像(MRA)能够发现动静脉畸形或动脉瘤。颞叶癫痫是一种比较常见的癫痫,通过 MRI 扫描,尤其是冠状位 T1 像扫描能够发现海马结构的萎缩,T2 像扫描发现颞叶信号的增强,Kobayashi 的一组颞叶癫痫病例,62% 的病人能发现海马的萎缩或硬化。通过 MRI 扫描测量海马容积(MRIVol)和液体衰减反向恢复序列(FLAIR),是近年来用于发现海马萎缩的一种比较有意义的方法。但是,对于海马体积变化多大才是萎缩,目前尚无统一标准。Brillmann RS 使用 1.5Tesla 和 3.0Tesla 的磁共振对正常人的海马的容积进行测量,1.5Tesla 的磁共振测量出的海马容积平均为 272mm^3 ,而 3.0Tesla 的磁共振测量出的容积为 206mm^3 ,并且后者的准确性高于前者。海马容积的变化程度与海马(尤其是内侧颞叶)的萎缩和硬化呈正比,与癫痫大发作的发作频率和持续时间并无明显的关系。磁共振波谱扫描(MRS)是根据磁共振现象和化学位移原理来检测化学物并且形成波谱的无创性的扫描方法,常用的核素有 ^1H 、 ^{31}P 等。通过用 ^1H -MRS 和 ^{31}P -MRS 来检测中枢神经系统中的神经递质或代谢产物,如 N-乙酸钠冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、磷酸肌酸(Pcr)、肌酸(Cr)等,能够发现局灶性神经元的损害或功能障碍。在癫痫发作的患者中,NAA 含量下降,而 Cho 和 Cr 含量上升,它能用于颞叶海马萎缩和硬化的检查,如果同 MRIVol 和 EEG 相结合,诊断和定位的准确性大大提高。Maton 对一组颞叶癫痫的患者同时进行 MRS 和头皮 EEG 的检查,MRS 组中有 95% 出现异常,而 EEG 组中只有 64% 出现异常的脑电波。功能性磁共振(fMRI)近年应用于癫痫灶的定位,由于 fMRI 的成像原理是利用血氧水平依赖性测量技术,当局部脑组织活动增强时动脉血流量增加,代谢增强,并且局部脑组织的脱氧血红蛋白减少,而脱氧血红蛋白是一种顺磁性物质,这样就使得局部脑组织的 T2 时间延长,表现为高信号。在癫痫发作时,如果进行 fMRI 的扫描,可以发现癫痫灶处的 T2 信号增强;在发作的间歇期进行 fMRI 扫描,有时却表现为正常的图像。如果在 fMRI 扫描的同时进行同步 EEG 描记,可以提高癫痫灶的定位准确性。但是,磁共振机器产生的磁场会影响 EEG 对脑电活动的采集并且产生误差。

四、SPECT 和 PET

放射性核素计算机断层扫描(ECT)近年来应用于神经科,尤其是在癫痫的定位上具有创伤小、定位准确的优点。由于人脑中血脑屏障的存在,使得血液中水溶性放射性药物无法透过并进入脑组织,从而表现为脑组织的放射性低,显像时呈放射性空白区;当脑组织发生病变或血脑屏障受到破坏时,放射性药物进入脑组织内,形成放射性浓缩区。癫痫发作时由于脑血流量的增加和代谢的增强,在癫痫灶处出现放射性核素的聚集,而发作停止后则出现脑血流量的减少、代谢的减低,使得癫痫灶处的放射性核素的分布明显减少。ECT 分为 SPECT 和 PET 两种,PET 的空间分辨率明显高于 SPECT,目前临床中应用于癫痫灶定位的大多使用 PET。单光子发射计算机断层扫描(SPECT)的放射源为普通的 γ 照相机,使用的放射性核素有 ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{66}Ga 、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 等,上述放射性物质能够释放出 γ 光子,通过探测器收集后形成图像。Lee 报告的一组 20 例病人中,通过发作期和发作间期的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - SPECT 检查,能够发现 61.1% 的病人存在大脑皮层发育不全,并且能够发现 MRI 检查不能显示的小的病变。通过计算机辅助的 SPECT 与 MRI 相结合的方法(Subtractionictal SPECT coregistered to MRI, SISCOM)可以提高癫痫灶的检出率,尤其对于那些在常规 MRI 检查中无异常发现的局灶性癫痫,通过此方法,可以比较直观地在 MRI 图像中发现病灶处的脑血流量的增加和代谢的增强。正电子发射计算机断层扫描(PET)通过探测电子中正电子湮灭所发射的 γ 射线进行成像,使用的放射性核素有 ^{11}C 、 ^{13}O 、 ^{14}N 、 ^{18}F 。目前使用的 PET 大多是通过用氟标记的去氧葡萄糖(^{18}F - FDG),检测脑的不同区域的葡萄糖代谢,反映脑功能的变化。

Lee 报告,通过 ^{18}F - FDG - PET 的检查对于大脑半球处的病灶的检出率为 65%,而对于大脑半球以外的病灶的检出率为 15%,尤其适用于在常规 MRI 检查中无异常发现的病人。大约 60% 的颞叶癫痫病人存在海马的硬化或萎缩,通过 PET 检查能发现海马的异常。GABA 是中枢神经系统的一种抑制性神经递质,能抑制癫痫的发作,而苯二氮类药物如安定等能增强 GABA 的功能;由于氟马亚尼(FMZ)是一种对苯二氮类药物具有很强亲和力的拮抗剂,在 PET 扫描中,通过用 ^{11}C 标记的 FMZ 进行 PET 检查能发现海马的萎缩或硬化,并且这种方法的灵敏度明显优于 ^{18}F - FDG - PET。

五、MEG

脑组织内的神经元兴奋时会产生微弱的电流,该电流又会产生一个微弱的磁场。脑磁图是利用超导技术制作的超导磁力计来测量脑内磁场的变化,并且使用偶极子建立模型和求逆原理,通过与 MRI 信息的整合建立脑功能的解剖图像。脑磁图检测致痫灶的优点:①脑磁图具有良好的时间分辨率和空间分辨率,它能够检测出直径小于 3.0mm 的致痫灶,并且其时相分辨率达到 1.0ms。癫痫发作时的异常放电可以由致痫灶通过胼胝体传导至对侧半球,从而形成“镜灶”,其时间相差约为 20ms,常规的 EEG 是无法确定致痫灶与“镜灶”之间的时间差的,通过 MEG 则能辨别出致痫灶与“镜灶”的区别。对于多个致痫灶,MEG 的分辨率明显优于 EEG。②使用 EEG 时由于头皮、颅骨阻抗的存在以及电极的干扰,对于致痫灶的定位存在误差。MEG 确定致痫灶的误差在数毫米以内。③利用脑诱发技术可以检测运动、语言、视觉、听觉功能区的脑磁图。对于癫痫病人可以通过深部电极的刺激诱发癫痫发作,从而形成致痫灶的 MEG。④目前 MEG 还可以与脑电图的偶极子定位相结合,并且在图像上融合,增加了对致痫灶定位的准确率。Shiraishi 进行的一组病例研究中,4 例病人在发作期和发作间期同时进行 MEG、EEG、MRI、SPECT、PET 等检查,MEG 定位的准确率明显高于 EEG、MRI、SPECT、PET 等检查,并且在发作期和发作间期都能对病灶进行定位。David 将

MEG 和 EEG 进行对比研究并用皮层电极描记验证,MEG 定位的准确性明显高于头皮 EEG 的偶极子定位。MEG 是目前对癫痫致病灶进行功能定位的一种比较准确的检查,大约能发现 70% 以上病人的致病灶,诊断价值优于 EEG、MRI,与 PET 相比,由于缺少大量的病例对比,尚无明显的差别。由于 MEG 的价格昂贵,临床应用受到了限制。

六、神经心理学定位

该测试是提供认知功能最直接的方法。由于其易受与癫痫源本身无关因素的影响,常给测试结果的判断带来困难。目前该测试已不起主要的定位作用。

七、神经功能定位

为防止手术造成严重神经功能障碍,术前要进行重要功能区的定位,方法有:①Wada 试验(颈内动脉注射阿米妥试验):被认为是确定语言优势半球的“金标准”,同时能够显示偏侧的记忆障碍,是目前普遍应用的术前(尤其是颞叶手术)检查方法。②皮层刺激术。通过刺激皮层来确定某些功能区的位置,与癫痫灶之间的解剖关系,以指导手术进行。但这种方法仍有争议。③fMRI、MSI 等新技术。前已述及,目前尚不成熟,但将来有可能成为无创性地确定语言、记忆、运动等功能区的重要方法。

随着各种新的技术和设备应用于临床,上述的各种方法,如 EEG、MRI、MRS、SPECT、PET、MEG 的结合使用,极大的提高了癫痫致病灶定位的准确性。但是,到目前为止,还没有哪一种方法能完全准确地确定所有癫痫病人的致病灶,尤其是对于颅内没有明显病灶的原发性癫痫。对于癫痫病人,不但要在神经电生理上明确有无棘波或棘-慢波的发作,还要在结构上确定癫痫波的起源部位,从而指导手术的切除部位和范围。在未来,将神经电生理技术与神经影像学技术相结合,并且与神经导航技术相融合,将极大地提高癫痫致病灶定位的准确性,达到用微侵袭的方法治疗癫痫。

(刘建辉)

第二节 癫痫磁共振脑功能成像

癫痫是神经科仅次于脑血管病的第二高发疾病,其中约 70% 的病例可用药物治愈或控制,其余为难治性癫痫。手术治疗是控制顽固性癫痫的重要手段。目前,手术能使 80% 的患者癫痫发作得到有效控制,其治疗效果有赖于癫痫灶和脑功能区的准确定位。近年来磁共振功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术飞速发展,对癫痫患者认知功能及手术治疗评价能发挥重要作用。

一、fMRI 成像的病理生理学基础

脑细胞发作性过度放电是癫痫发病的基础。这种异常放电与正常脑功能活动时局部代谢及血流动力学变化在某种程度上有类似之处。神经兴奋时伴随着相应功能区血流量增加,20 世纪 80 年代后期,用 PET 技术可直接观察到这一生理变化,发现当给予感觉刺激时,相应皮层血流量(rCBF)、血容量(CBV)和组织氧耗量均增加,而局部耗氧量的增加并不明显,也就是说,局部小血管内去氧血红蛋白较非兴奋区相对减少,意味着含氧血红蛋白/去氧血红蛋白比率增高,这一特征性的生理变化是磁共振机能成像获得功能信息的基础。去氧血红蛋白属顺磁性物质,在梯度磁场内,其含量与 T2 加权信号强度成反比,因而在脑兴奋区 T2 加权信号有明显增高,对这一瞬时性变化可通过超高速扫描的平面回波成像(echoplanar imaging, EPI)技术获得,此项技术又被称为血氧水平依赖性 EPI(BOLD-EPI)功能成像法。

在对动物和癫痫患者的 PET、SPECT 研究中发现,癫痫发作时局部 rCBF、CBV 及氧代谢特点与上述生理性改变是一致的,提示,异常放电事件产生的局部血液动力学变化也可被 fMRI 捕获。1994 年 Jackson 等将 fMRI、MRS 和 SPECT 联合对频繁发作的部分性癫痫患者进行病灶定位,fMRI 显示的信号位置与 MRS 和 SPECT 确定的癫痫病灶完全吻合,而 fMRI 采集的癫痫病灶信号的时间分辨和空间分辨效果更佳,此研究结果预示,fMRI 技术在癫痫研究领域具有潜在的临床应用前景。

二、磁共振室内 EEG 记录及 EPI 图像采集方法

在磁环境下获得高质量的 EEG 监测是开展癫痫灶 fMRI 功能定位研究的前提条件。只有同步地记录清晰可辨的 EEG,才有可能识别癫痫性放电事件以及及时启动 EPI 扫描。然而,在磁场中进行 EEG 记录受到诸多因素的干扰,解决这些问题是一项技术性很强的工作。磁共振室内进行 EEG 记录主要来自两类磁场干扰:一类是静态磁场,另一类为图像扫描时使用的梯度磁场和头线圈发出的射频磁场。血液快速流动时,因受到静磁场的作用形成跨血管壁的电位差;由于心脏搏动和呼吸动作引起的头部和身体的浮动,可带动着记录电极及导线在磁场中进行一定程度的摆动,产生感应电压。这两种感应电压叠加于脑电信号,导致 EEG 波形变异。在图像扫描过程中,由于变换磁场的作用使上述电磁转换更为错综复杂,这也是 EEG 电信号最主要的干扰源之一。与 EEG 在磁场内受到的干扰类似,ECG 变形主要表现在 S-T 段抬高和出现高波幅 T 波,叠加于 EEG 信号上使之严重失真。热烧伤也是 EEG 记录中的一大问题,由电极、导线和人体构成的闭合回路,在动态磁场中形成较强的感应电流,于电极末端产生热效应,具有导致局部皮肤烧伤的危险。尽管目前对于磁共振环境下产生 EEG 信号干扰的原因并未完全了解,要获得较为理想的 EEG 记录和确保受试者的安全,在技术上应至少考虑以下几方面问题。

(一)在磁共振室内进行 EEG-ECG 一体化监测

ECG 波形在一定程度上影响 EEG 的信噪比,ECG 胸前导联电极不同的位置与 EEG 质量有直接的关系。笔者在试验中体会到,以 V5 或 V6 处获得的 ECG 波形容易在 EEG 上识别,并对睁闭眼时枕部出现的 EEG 事件无明显影响。此外,EEG 各电极的分布应尽可能相对集中于靶部位(避免电极之间相互接触),一方面有利于局部癫痫性放电事件的描记,同时也避免了因电极间相距较远形成较大的闭合环路,可减少感应电流的产生。最近,采用数字转换技术将电信号经主放大器转换成数字信号,再由光纤线路传输到核磁室外的 D/A 转换器并重建模拟信号,最终显示在 EEG 监视屏上。经此技术处理后,很大程度上降低了磁场干扰以及因金属导线在磁场内的电磁效应,EEG 图形效果十分满意。

(二)排除电极热烧伤的措施

采用标准 Ag/AgCl 圆盘电极,在每个电极上均配置限流电阻,电阻值的最低要求为 13k Ω ,而且,每个电阻必须贴近电极。此外,导线在扫描孔腔内如何摆置、ECG-EEG 记录系统材料的选择等,都是确保 EEG 质量和受试者安全的必要措施。有关癫痫的 EPI 图像采集方法已有许多报道,在此不予赘述。磁场内 EEG 同步监视技术的解决,避免了以往为捕获癫痫发作时 EPI 图像而在磁共振室内不定时等待,不仅提高了 fMRI 对癫痫灶定位的检查效率,还可对频发的癫痫性放电事件进行反复扫描,以确保癫痫病灶定位的可重复性。Krakow 等对拟手术治疗的难治性癫痫患者进行 EEG、皮层电极和 fMRI 综合定位研究,常规 EEG 显示,患者均表现为频繁的局灶性癫痫样放电,他们对每位患者至少进行 2 次 fMRI 检查,每次对 20~50 个癫痫性放电事件进行图像采样,结果证实,多数患者 fMRI 的病灶定位

重复性很好。进行 fMRI 扫描时难免遇到其他因素的干扰,出现一些噪声信号,在图像分析过程中可考虑以下几个方面的问题:①排除图像扫描过程中因某个动作造成的伪影,可根据其出现的部位及 EEG 描记图得到某种提示以利于辨别。②噪声信号一般不会跨层面连续出现,在重复扫描时也不会反复出现。③噪声信号多出现于脑脊液与脑组织交界处,如脑干、半球间沟裂处、侧脑室及额枕极等。认识这些干扰信号对病灶的分析和确定十分重要。

三、fMRI 在癫痫病灶定位的应用

准确定位癫痫病灶是难治性癫痫手术成败的关键。近年来有学者对癫痫病灶(尤其 MRI 扫描无异常所见者)进行大量研究,发现 fMRI 在定位癫痫病灶、制定手术方案等方面有巨大临床应用前景,这不仅能增加手术安全性和精确性,还可提高病灶切除率和癫痫控制率。由于癫痫活动可引起相应部位脑血流的改变,而 fMRI 是应用血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)技术探测脑血流动力学改变,所以,可据此定位癫痫病灶。John 等对癫痫患者进行 fMRI 术前定位,发现其与术中皮层电极记录的癫痫病灶部位完全一致,而且显示病灶更为精确。Krings 等应用 fMRI 对 1 例癫痫部分发作者进行监测,不仅发现癫痫发作时相应部位脑区的激活,还可显示激活灶在时间上的先后顺序,并根据最初激活位置,推测致痫灶。脑电图(electroencephalography, EEG)触发的 fMRI 是近年发展起来的新技术,可充分发挥 fMRI 空间分辨率高和 EEG 时间分辨率高的优点。通过癫痫患者发作间期的异常放电,触发 fMRI 进行采集,获得神经元激活与局部脑血流在时间上的关系,以提高病灶检出率,并监测癫痫发作活动的传播,对深入探索癫痫发病机制有很高价值。Symms 和 Fernandez 等通过 EEG 触发的 fMRI 对发作间歇期癫痫患者进行多次定位研究,发现此技术能准确定位间歇期痫样放电部位,具有可靠性和重复性高的特点,极大提高了手术的成功率。Krakow 等采用 EEG 和 fMRI 对 24 例癫痫患者进行了研究认为,EEG 触发的 fMRI 可直接鉴别发作间期痫样活动的起源,对难治性癫痫术前评价具有重要作用。目前长期录像监测 EEG(video EEG, VEEG)与 fMRI 联合使用的方法在癫痫的临床应用中也取得了良好效果,经临床证实,fMRI 显示的信号位置与术中确定的癫痫病灶非常吻合。事件相关 fMRI 的应用也取得很大进展,根据事件触发采集到的异常神经兴奋信号所确定的癫痫病灶位置,与术中皮层电极探测的病灶部位的相关性非常好,连续进行事件相关 fMRI 扫描,可获得反映兴奋传播过程中 fMRI 信号变化的系列图像,为研究癫痫病灶兴奋及其传播过程提供重要实时信息。

四、语言记忆等认知功能的脑 fMRI 评价

许多癫痫患者在疾病发生与发展过程中,重塑语言与认知皮层功能区,导致语言与认知功能区的非典型分布。研究语言认知功能区的准确定位,不仅有利于对癫痫病的诊断和治疗,还有利于深入了解癫痫发病机制,有助于揭示语言、记忆等认知功能及其发展机制。Dupont 等应用 fMRI 对 7 例左内颞叶癫痫(medial temporal lobe epilepsy, MTLE)患者进行评价,以寻找癫痫患者词句记忆神经网络皮层再分布的证据,并以 10 名健康人为对照组。所有被试者均显示了海马旁回的激活,与对照组相比,癫痫患者在执行记忆任务中,还显示广泛一致的左前额叶激活。这些结果表明,与对照组相比,患者词句记忆任务并没有激活相同的功能区。其原因可能是由于癫痫发作及左侧海马硬化所致,它可能提示疾病早期发作或疾病的进一步恶化。一项新研究表明,癫痫患者的非典型语言侧化与脑白质纤维束异常有关。Briellmann 对 9 例枕叶癫痫患者进行 fMRI 和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究,发现 2 例非典型语言侧化患者均存在左侧颞叶 DTI 的异常;而其余 7 例典型语言侧化的患者都无明显的 DTI 异常改变。Masuoka 等对 10 例枕叶癫痫患者的视觉皮层进行 fMRI 研

究,进行全视野视觉刺激结果显示,6例出现明显左右不对称激活($P=0.04$),其激活异常侧与癫痫发作侧一致;其余4例患者未见异常激活($P=0.05$)。此实验结果表明癫痫灶同侧视觉皮层功能区异常,fMRI全视野刺激是一种检测癫痫灶的可靠、非创伤方法。联合应用事件相关电位与fMRI是另一项近年发展起来的新技术,具有光明的发展前景。该项检查应用认知范例,不仅产生fMRI血流激活图像,而且能显示事件相关的电生理改变。由于fMRI的血流反应依赖局部代谢需要,而事件相关电位可能与能量需要增长有关。所以,二者联合应用可同时获得癫痫灶和认知过程中某一心理事件的激活区,并加深对各种参与激活区的理解。

五、fMRI对难治性癫痫手术的评估

外科手术是治疗顽固性癫痫的重要手段。临床医师早就知道手术时应避免损伤语言中枢,因此,手术前确定语言侧化和语言优势半球具有重要价值。如果能准确定位脑功能皮层,即可以预计手术切除癫痫病灶的危险水平,决定手术切除的范围。但是,人的语言中枢存在个体差异,而癫痫患者长期受异常放电的影响,也能使其语言中枢的位置发生较大变异。因此,术前评价癫痫患者的优势语言侧具有十分重要的意义。通常认为Wada试验是大脑语言中枢定位的金标准,并得到众多实验结果的证实。与电刺激定位和其他测试方法相比,Wada实验准确性和特异性均较高,但是Wada实验为创伤性检查,限制了其临床应用。与Wada试验相比,fMRI为无创伤检查,其重复性好,操作相对简单,患者易于接收。研究发现fMRI检查与Wada试验和电刺激皮层图(electrical stimulation mapping, ESM)均有较好的相关性,并证实fMRI能很好地确定癫痫患者语言侧化和语言优势半球。Binder等对22例癫痫患者进行语义决定任务的fMRI研究,发现18例为左半球优势,4例无典型优势半球,此结果与Wada试验有很高的相关性($r=0.96, P<0.0001$)。同样为探索fMRI的语言相关激活,以及对比fMRI与Wada试验在确定语言中枢侧化中的作用,Adcock等对19例颞叶癫痫患者进行语言范例研究(其中左侧病变12例,右侧病变7例),发现与控制组和右颞叶癫痫患者比较,左颞叶癫痫患者的右半球激活更多见,其出现几率高于双侧半球激活(33%),该结果与Wada试验有很好的相关性。此试验表明,很多难治性颞叶癫痫患者有语言半球重塑。Spreer等对1例左颞叶癫痫患者进行2种语言范例的fMRI研究,发现非典型右侧半球激活。手术后经长期随访,未发现任何明显语言缺陷。他们认为,对那些病变位于双侧半球潜在语言中枢的患者,在外科手术前,都应该进行fMRI评价。患者的术前评估应该包括确定语言优势半球和语言神经网络的皮层分布,以制订精细的手术计划,提高疗效,预防可能的神经损伤。Killgore等对8例术前经fMRI评价手术预后的颞叶癫痫患者进行1年随访,发现fMRI具有十分有效的作用。他们认为,fMRI与Wada试验具有互补作用,联合应用二者对手术预后评估更为有效。但是不同语言任务fMRI的结果有时有很大的可变性,因此多种实验任务结果的重叠表现了更大的优势。Deblaere等应用5种语言范例对9例同时进行语言功能定位研究,发现非侵入性的fMRI技术是一种可行可靠的语言相关定位方法,可对颞叶癫痫患者进行术前语言评估。

癫痫患者的fMRI研究虽然取得一些进展,但是受技术和方法局限性的影响,其临床应用尚处于初级阶段,有许多问题需要进一步解决。例如:EEG触发的fMRI对运动十分敏感,尤其对有智能障碍和不合作的患者难以保证检查的质量。其次,癫痫电传播速度快于fMRI的时间分辨率,所以无法进行实时信息采集。现有研究的样本量均较小,需要进行大样本研究。fMRI与其他技术联合应用于癫痫病的诊断及病灶定位,是当前的发展趋势,并成

为热点课题。这些技术主要包括:fMRI 与磁共振质子波谱技术(^1H magnetic resonance spectrum, ^1H MRS)、DTI、化学位移成像(chemical shift imaging, CSI)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)、脑磁源成像技术(magnetic source imaging, MSI),以及 SPECT 和 PET。联合应用上述技术增加了癫痫病灶定位的准确性,加深了对癫痫病生理变化的理解,使常规影像学检查无异常所见病例的诊断更为准确。fMRI 还可用于癫痫患者康复、疾病进展、疗效观察,以及对药物反应等方面的研究。Jokeit 等应用 fMRI 研究了药物卡马西平(carbamazepine)对症状性颞叶癫痫患者的影响,结果发现该药物能减少患者在完成视觉空间搜索任务时相应脑区的激活。因此,他们认为,fMRI 能用于癫痫患者长期药物治疗的监测。虽然此方面的研究才刚刚起步,经验十分有限,但是随技术不断改进,fMRI 必将在癫痫病应用方面发挥更大作用。

(崔新国)

第三节 癫痫患者的依从性

癫痫不是一个独立的疾病,而是一组疾病或综合征,对人类健康造成很大威胁。癫痫又是一种慢性反复发作性疾病,需终身服药,因此,病人能否遵医嘱用药治疗就涉及到了依从性问题。

一、依从性的概念

对于依从性一词,不同的学科(如物理学、生理学、行为科学等)有着不同的定义。30 多年前,这一概念开始出现在医学文献中。在卫生保健领域,Haynes 将依从性(compliance)定义为一个人的行为与医疗、指导的一致程度,这些行为包括服药、进饮食及生活方式的改变。近年来,有人提出以遵医性(adherence)、一致性(concordance)等词代替依从性,因为他们认为依从性过分强调了病人只是被动地按照医生的要求去做,不能体现出医患互动关系中病人所具有的主动性。也就是说,依从性的问题不只是病人的问题,医务人员也应考虑到自己的态度、言行在病人的遵医行为中的作用,重视对病人主动性的调动。大多数情况下,依从性及遵医性被视作同义词,二者可互换使用。

二、研究癫痫患者依从性的意义

与其他慢性疾病一样,癫痫的治疗疗程长,平均治疗时间需要 5 年,有的更长,且必需系统、规则治疗,而与其他慢性病又有不同之处,不接受抗癫痫药物治疗和频繁的癫痫发作将导致病人智力低下,生活质量下降。癫痫发作还可引起意外事故,如外伤、车祸、溺水等。如不遵从医嘱坚持治疗,突然停药或换药将导致抗癫痫药物的血药浓度突然下降,并引起进一步的癫痫发作,甚至癫痫持续状态的发生,也可能发展成顽固性癫痫或减少其最终控制的可能性。因此,依从性在癫痫治疗中有着极其重要的意义。

三、依从性差的原因

(一)医疗费用因素

癫痫费用占全球疾病负担的 1%,和女性中的乳腺癌、男性的肺癌病症负担一样。1990 年世界银行的资料表示我国的成年人癫痫的疾病负担为 17.1 万 DALY(disability adjusted life year),占我国疾病负担的 0.4%。陈文武等人对癫痫门诊病历建档的 150 例癫痫病人进行调查,结果发现临床疗效与依从性、费用成正相关,即依从性越好,则治疗的效果就越好,且费用较低;依从性差,结果导致费用很高。