·临床研究·

共振弥散张量成像在评估颞叶癫痫药物治疗预后中的应用

曾庆意，李锐，任光丽，朱露佳，陈紫仙，任王芳，范小琴，王超超，李亚迪，谢国民

【摘要】目的　通过磁共振弥散张量成像（DTI）评估海马连接纤维束微结构改变对颞叶癫痫（TLE）药物治疗预后的价值。**方法**　纳入 52 例 TLE 患者及 36 例健康对照（HC），将 TLE 分为 26 例良性颞叶癫痫（BTLE）和 26 例难治性颞叶癫痫（RTLE）。采集各组头颅 DTI 序列数据，基于 ICBM-DTI-81 白质图谱提取病灶同侧海马旁扣带束（PHC）、扣带束（CG）、穹隆（FORX）的 DTI 参数，比较组间差异并构建药物治疗预后分类模型。**结果**　RTLE 组病灶同侧 PHC-FA 值均低于 HC 组、BTLE 组，其中右侧 RTLE 患者差异更显著（均 $P < 0.05$）。病灶同侧 PHC-FA 值是导致 RTLE 的独立影响因素（$P < 0.05$）。基于病灶同侧 PHC-FA 值联合发作频率、海马硬化（HS）、热性惊厥史等临床指标构建的药物治疗预后分类模型受试者工作曲线下面积（*AUC*）为 0.828。**结论**　病灶同侧 PHC 微结构损伤是 TLE 药物难治的特异性影像标志，基于病灶侧 PHC-FA 值和临床特征构建的药物治疗预后分类模型可为精准识别 RTLE 提供可量化依据。

【关键词】　弥散张量成像；海马旁扣带束；难治性颞叶癫痫；良性颞叶癫痫；预后分类模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.008

【中图分类号】　R742.1　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2025)07-0691-04

颞叶癫痫（temporal lobe epilepsy，TLE）是成人最常见的局灶性癫痫类型[1]，30%～ 40%的患者进展为药物难治性颞叶癫痫（refractory temporal lobe epilepsy，RTLE），但仍有 28.9%～ 46.5%的 TLE 患者经药物治疗即可实现 1 ～ 2 年无发作，被定义为良性颞叶癫痫（benign temporal lobe epilepsy，BTLE）[2-3]。值得注意的是，尽管海马硬化（hippocampal sclerosis，HS）被公认为 TLE 的重要影像标志且与药物治疗不良预后相关[1,4]，但 HS 检出率仅为 70%[5]，且 HS 与预后存在分离现象，43.8%～ 45.7%发现 HS 征象患者仍属 BTLE，而 27.7%～ 34.5%的 RTLE 患者 MRI 却未检出 HS[3,5-7]。弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI）可通过检测水分子扩散各向异性定量评估白质纤维束完整性，部分各向异性指数（fractional anisotropy，FA）降低、平均弥散率（mean diffusivity，MD）升高提示纤维束的损伤[8]。研究显示[9]，RTLE 较 BTLE 患者表现出更显著的颞叶白质 DTI 参数异常改变，但该研究未能阐明特定纤维束损伤与预后的关联。此外，研究发现胼胝体（corpus callosum，CC）压部微结构损伤与 RTLE 相关，但由于 CC 与海马缺乏直接纤维连接，这种关联更可能源于癫痫发作通过 CC 传播导致的继发性损伤[10]。研究发现，TLE 患者的海马旁扣带束（parahippocampal cingulum，PHC）、扣带束（cingulum fibers within the cingulate gyrus，CG）、穹隆（fornix，FORX）等海马连接纤维束存在一定损伤[11]。因此，本研究通过 DTI 评估海马连接纤维束微结构改变对 TLE 药物治疗预后的价值，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　纳入 2019 年 1 月至 2023 年 12 月在宁波市医疗中心李惠利医院就诊的 TLE 患者，纳入标准：（1）年龄 16 ～ 70 岁；（2）根据临床和脑电图（electroencephalogram，EEG）表现，符合 TLE 诊断标准[12]；（3）除单侧 HS，头颅 MRI 未发现与癫痫相关的病变。排除标准：（1）不能完成头颅 MRI 扫描；（2）妊娠或哺乳期妇女；（3）有严重心脏、肝、肾等脏器功能障碍、影响抗癫痫发作药物（anti-seizure medications，ASMs）治疗效果；（4）日常服药依从性差；（5）

基金项目：　宁波市医学科技计划项目（2019Y02）；浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY311）；宁波市重点扶持学科（2022-F05）；宁波市医疗卫生品牌学科（PPXK2024-01）

作者单位：　315040 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者：　谢国民，Email：drxie01@qq.com

有精神疾病或智能障碍者。同期匹配 36 名健康对照人群（healthy controls，HC）。本文采用 1989 年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy，ILAE）提出的 TLE 诊断标准[12]，并结合症状学特点进行 TLE 的诊断及病灶定侧、定位，EEG 间期痫样放电定侧标准参照 Labate 等[9]的研究进行。任何颞叶以外部位起源的症状学提示或痫样放电，HS 侧别与 EEG 表现不一致患者均不考虑纳入。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院伦理委员会批准（批件号：KY2020PJ003、KY2020PJ118），所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集　记录纳入患者人口学特征、TLE 发作类型及侧别、HS、长程视频 EEG（包括发作期和发作间期）的痫样放电部位及侧别、癫痫特征及治疗情况。癫痫特征包括发病年龄、病程、热性惊厥史（fever convulsions，FC）、发作频率等；治疗信息包括既往及目前接受 ASMs 治疗的种类、剂量及持续时间。根据 ILAE 药物难治性癫痫判定标准[13]，分为 BTLE 和 RTLE。

1.2.2　DTI 数据采集及分析　使用美国 GE 公司 MR750 3.0T 磁共振扫描仪行头颅 MRI 检查，使用标准头线圈（八通道相阵头线圈）作为发收和接受线圈。采集研究序列包括 3D-T1 BRAVO 和 DTI 序列。DTI 序列采用 SE-EPI 序列采集，层数 80，层厚 2 mm，层面内分辨率：1×1 mm，间距=0，TR=9 000 ms，TE=72 ms，NEX=2，矩阵=128×128，FOV=25.6×25.6 cm，b=0 s/mm^2（3 个），b=1 000 s/mm^2（30 个非线性梯度方向）。3D-T1 BRAVO 序列：TR 8.16 ms，TE 3.18 ms，翻转角 12°，矩阵 256×256 mm，体素尺寸 1×1×1 mm，无层间距。符合癫痫 MRI 扫描规范[14]的高分辨 2D 海马斜冠位 T2 及 3D FLAIR 序列用于评估 HS 在内的颅内病变。

使用 dcm2niix 对原始 DTI 数据进行 NIfTI 格式转化，并行数据质量检查，使用 MRtrix3 进行图像优化，然后用 FSL 的 BET 工具包进行剥脑。最后行张量拟合：使用 FSL 计算每个体素的扩散张量，生成 FA、MD 图像，并进一步将 FA 图像体素重切至 2×2×2 mm。对 T1 结构像作格式转化、剥脑预处理后，基于 FSL 构建多阶段配准流程（个体空间线性配准、标准空间非线性配准），实现弥散张量成像（FA 图像）与标准空间（MNI152）的映射，并完成白质图谱的空间转换，为后续感兴趣区（region of interest，ROI）提取提供解剖参考。

基于 ICBM-DTI-81 白质图谱，选择和海马连接紧密的纤维束 CG、PHC、FORX 作为指定 ROI。将 ICBM-DTI-81 脑图谱配准到个体的张量图像（如 FA 图像），生成对应的个体化的脑图谱。提取每个个体对应的脑图谱中选定的 ROI 的 DTI 参数，包括 FA、MD 值，因 CG、PHC、FORX 在双侧大脑均有分布，进一步根据 TLE 致痫灶定侧独立提取病灶同侧数据，如左侧 TLE 取左侧 ROI（L-CG/L-PHC/L-FORX）。

1.3　统计方法　采用 SPSS 25.0 和 MedCalc20.0.4 软件包进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示，偏态分布资料以中位数（四分位数间距）表示，采用 t 检验、单因素方差分析或 Mann-Whitney U 检验；计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，以曲线下面积（area under curve，AUC）评估各指标的预测效能。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　颞叶癫痫患者的临床资料　本研究纳入 BTLE 和 RTLE 患者各 26 例。RTLE 组基础发作频率更高（$P < 0.05$），两组 FC、HS、年龄、病程等其他临床指标差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2　DTI 参数比较　RTLE 组 PHC 损伤最为显著，且右侧尤为明显，PHC-FA 值显著低于 HC 组、BTLE 组（均 $P < 0.05$），MD 值高于 HC 组（$P < 0.05$）。RTLE 病灶同侧 PHC-FA 值低于 BTLE 组（$P < 0.05$）。RTLE 组右侧 CG 的 FA 值低于 HC 组（$P < 0.05$），其他纤维束损伤并不明显（均 $P > 0.05$），且 BTLE 组各纤维束的 DTI 参数与 HC 组差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 2。

2.3　TLE 药物治疗预后分类模型构建　将病灶同侧 PHC-FA 值做分类变量处理，截断值设定为≤0.394 5，并基于表 1 结果选取存在近显著差异（$P < 0.1$）的临床指标进行 Logistic 回归分析构建药物治疗预后分类模型，结果显示病灶同侧的 PHC-FA 值（≤0.394 5

vs ＞ 0.394 5，*OR*=3.702，95%*CI*：1.000 ～ 13.709，*P* ＜ 0.05）和基础发作频率（＞ 1 次/月 *vs* ≤1 次/月，*OR*=7.646，95%*CI*：1.742 ～ 33.567，*P* ＜ 0.05）独立影响 TLE 药物治疗预后。在发作频率基础上，分别纳入不同因素构建预后分类模型，显示 PHC-FA 可额外增加*AUC*；进一步与 HS、FC 一同构建预后分类模型，*AUC* 为 0.828，判定药物治疗结局准确率为 78.8%，可达到良好的 TLE 药物治疗预后分类能力；而 HS 在发作频率基础上，并不增加 *AUC*，仅与 FC 共同作用时才可显出统计学差异（*P* ＜ 0.05），见图 1。

3　讨论

本研究通过 DTI 序列成像评估 TLE 患者海马连接纤维束的微结构病变，发现病灶同侧 PHC-FA 值降低（≤0.394 5）是 RTLE 的独立影像学标志物。相较于既往组间 DTI 参数比较的研究[8,11]，本文通过合理的 PHC-FA 截断值设定为临床转化提供了直接参考。

PHC 作为边缘系统的重要组成部分，是连接扣带回的海马传入纤维。尽管 HS 是 TLE 的经典影像学标志，但本研究中 34.6%的 RTLE 患者未发现 HS，

表 1　颞叶癫痫患者的临床资料

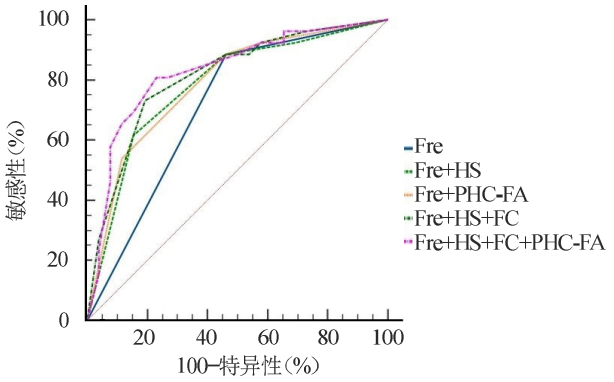
指标		BTLE 组（*n*=26）	RTLE 组（*n*=26）	χ^2（*Z*）值	*P* 值
侧别	左侧	14	11	0.69	＞ 0.05
	右侧	12	15		
性别（例）	男	10	11	0.08	＞ 0.05
	女	16	15		
年龄（岁）		32.33（15.53）	30.86（17.28）	（0.24）	＞ 0.05
起病年龄（岁）		24.28（17.10）	25.50（19.58）	（0.42）	＞ 0.05
病程（月）		50.0（96.0）	72.0（62.0）	（0.25）	＞ 0.05
发作频率[例（%）]	≤1 次/月	14（53.8）	3（11.5）	10.58	＜ 0.05
	＞ 1 次/月	12（46.2）	23（88.5）		
FC[例（%）]		5（19.2）	11（42.3）	3.25	＞ 0.05
进展为强直-阵挛发作[例（%）]		18（60.0）	18（64.3）	0.32	＞ 0.05
HS[例（%）]		10（38.5）	17（65.4）	3.78	＞ 0.05

注：TLE 为颞叶癫痫；BTLE 为良性颞叶癫痫；RTLE 为难治性颞叶癫痫；HS 为海马硬化；FC 为热性惊厥史

表 2　BTLE、RTLE 和 HC 组的感兴趣区 DTI 数值

ROI	DTI 参数	BTLE 组（*n*=26，L/R=14/12）	RTLE 组（*n*=26，L/R=11/15）	HC 组（*n*=36）	*F*（*t*）值	*P* 值
L-CG	FA	0.409 3±0.052 3	0.431 0±0.050 9	0.438 0±0.060 9	1.26	＞ 0.05
L-CG	MD	8.467 0±0.552 8	8.135 0±0.508 3	8.257 0±0.518 2	1.34	＞ 0.05
R-CG	FA	0.412 7±0.049 5	0.388 4±0.053 0[a]	0.431 5±0.048 5	4.04	＜ 0.05
R-CG	MD	8.305 0±0.454 8	8.578 7±0.500 4	8.249 7±0.606 0	1.87	＞ 0.05
L-PHC	FA	0.422 7±0.056 9	0.410 4±0.068 4	0.418 6±0.043 4	0.18	＞ 0.05
L-PHC	MD	12.553 6±1.253 7	11.758 2±0.722 8	11.979 2±1.323 1	1.55	＞ 0.05
R-PHC	FA	0.430 1±0.043 7	0.377 9±0.044 1[ab]	0.416 4±0.041 3	6.06	＜ 0.05
R-PHC	MD	11.454 2±0.839 4	12.399 3±1.399 5[a]	11.307 2±1.284 8	4.17	＜ 0.05
L-FORX	FA	0.525 6±0.038 3	0.519 1±0.026 5	0.539 1±0.033 5	1.87	＞ 0.05
L-FORX	MD	9.952 1±0.681 5	9.774 5±0.643 0	9.799 7±0.659 1	0.32	＞ 0.05
R-FORX	FA	0.505 4±0.034 1	0.480 2±0.054 0	0.500 7±0.038 8	1.57	＞ 0.05
R-FORX	MD	11.302 5±0.894 0	11.873 3±1.485 7	11.449 4±1.198 7	0.87	＞ 0.05
ips-CG	FA	0.410 8±0.050 0	0.406 4±0.055 4		（0.30）	＞ 0.05
ips-CG	MD	8.392 0±0.506 7	8.391 0±0.541 7		（0.01）	＞ 0.05
ips-PHC	FA	0.426 2±0.050 4	0.391 6±0.056 9		（2.32）	＜ 0.05
ips-PHC	MD	12.046 2±1.199 9	12.128 1±1.187 5		（0.25）	＞ 0.05
ips-FORX	FA	0.516 3±0.037 1	0.496 7±0.048 0		（1.65）	＞ 0.05
ips-FORX	MD	10.575 4±1.031 7	10.985 4±1.587 4		（1.10）	＞ 0.05

注：BTLE 为良性颞叶癫痫；RTLE 为难治性颞叶癫痫；HC 为健康对照；L/R 为左/右侧颞叶癫痫；ips 为汇总病灶同侧感兴趣区数据；DTI 为弥散张量成像；FA 为各向异性指数；MD 为平均弥散率；CG 为扣带束；PHC 为海马旁扣带束；FORX 为穹隆；a 为与 HC 组比较，*P* ＜ 0.05；b 为与 BTLE 组比较，*P* ＜ 0.05



注：Fre 为发作频率；HS 为海马硬化；PHC-FA 为海马旁扣带束的 FA 值；FC 为热性惊厥；BTLE 为良性颞叶癫痫；RTLE 为难治性颞叶癫痫

图 1 判定 TLE 药物治疗结局的 ROC 曲线

且病灶同侧 PHC-FA 对药物治疗预后的影响较 HS 明显，与 Labate 等[9]的研究结论一致。Kreilkamp 等[15]进一步通过自动化纤维束追踪证实，海马旁白质损伤独立于海马萎缩与癫痫病程进展密切相关，而 PHC 作为海马的传入白质纤维，其损伤可能作为 HS 病理级联的早期事件。值得注意的是，与 Labate 等[9]研究均未发现 BTLE 患者显著的 DTI 参数异常，进一步佐证白质微结构完整性可能是区分 TLE 预后的关键生物学特征。

本研究也存在一定局限性。首先，虽然按照颞叶内侧癫痫的症状学和 EEG 特点选取 TLE 患者，但仍不能完全排除部分颞极型、颞叶内侧-外侧型 TLE 混杂，以及少数定侧判定有误可能；其次，样本量相对有限且为单中心开展，可能影响统计效能和结论外推性。

综上所述，本研究证实病灶同侧 PHC 的 DTI 数值是 TLE 药物难治的独立分类影像标志物，其预后分类效能显著优于传统 HS 影像表现。基于病灶侧 PHC-FA 值和临床特征构建的药物治疗预后分类模型可为精准识别 RTLE 及制定个体化治疗方案提供可量化依据。未来仍需开展多中心、更大样本量研究验证 PHC 的预后评估价值，改善并验证模型的稳定性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 曾庆意、李锐、谢国民、任光丽：研究方案设计；朱露佳、陈紫仙、任王芳、王超超：数据收集、分析讨论；李亚迪、范小琴：研究指导

参 考 文 献

[1] BLÜCKE I, THOM M, ARONICA E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods[J]. Epilepsia, 2013, 54(7): 1315-1329.

[2] 陈聪, 汪珊, 王爽. 良性颞叶癫痫研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(12): 953-955.

[3] HERNANDEZ-RONQUILLO L, BUCKLEY S, LADINO L D, et al. How many adults with temporal epilepsy have a mild course and do not require epilepsy surgery?[J]. Epileptic Disord, 2016, 18(2): 137-147.

[4] CHONG S, PHI J H, LEE J Y, et al. Surgical treatment of lesional mesial temporal lobe epilepsy[J]. J Epilepsy Res, 2018, 8(1): 6-11.

[5] MUHLHOFER W, TAN Y L, MUELLER S G, et al. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know?[J]. Epilepsia, 2017, 58(5): 727-742.

[6] LABATE A, AGUGLIA U, TRIPEPI G, et al. Long-term outcome of mild mesial temporal lobe epilepsy: A prospective longitudinal cohort study[J]. Neurology, 2016, 86(20): 1904-1910.

[7] SERRANO-CASTRO P J, PAYAN-ORTIZ M, QUIROGA-SUBIRANA P, et al. Predictive model for refractoriness in temporal lobe epilepsy based on clinical and diagnostic test data[J]. Epilepsy Res, 2012, 101(1/2): 113-121.

[8] 周乾,张广浩,吴昌哲,等.磁共振扩散加权成像技术在癫痫中的应用进展[J].磁共振成像,2022,13(8):104-108.

[9] LABATE A, CHERUBINI A, TRIPEPI G, et al. White matter abnormalities differentiate severe from benign temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(7): 1109-1116.

[10] CALIGIURI M E, LABATE A, CHERUBINI A, et al. Integrity of the corpus callosum in patients with benign temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2016, 57(4): 590-596.

[11] BAO Y X, HE R Q, ZENG Q Y, et al. Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE)[J]. Epilepsy Behav, 2018, 83: 44-49.

[12] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes[J]. Epilepsia, 1989, 30(4): 389-399.

[13] KWAN P, ARZIMANOGLOU A, BERG A T, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies[J]. Epilepsia, 2010, 51(6): 1069-1077.

[14] BERNASCONI A, CENDES F, THEODORE W H, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force[J]. Epilepsia, 2019, 60(6): 1054-1068.

[15] KREILKAMP B A K, WEBER B, RICHARDSON M P, et al. Automated tractography in patients with temporal lobe epilepsy using TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA)[J]. Neuroimage Clin, 2017, 14: 67-76.

收稿日期：2025-04-07

（本文编辑：吴迪汉）