

- tus epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure*. 2002,11(5):335-339.
- [9] Vespa PM, Nenov V, Nuwer MR. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1999,16(1):1-13.
- [10] Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000,54(2):340-345.
- [11] Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001,57(2):200-206.
- [12] Claassen J, Vu A, Kreiter KT, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*. 2004,32(3):832-838.
- [13] Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004,115(12):2699-2710.
- [14] Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy. *J Neurol*. 2013,260(4):1087-1098.
- [15] Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012,53 Suppl 3:1-51.
- [16] Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004,62(10):1743-1748.
- [17] Laccheo I, Sonmez Turk H, Bhatt AB, et al. Non-convulsive status epilepticus and non-convulsive seizures in neurological ICU patients. *Neurocritical Care*. 2015,22(2):202-211.
- [18] Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1996,37(9):863-867.
- [19] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2001,57(6):1036-1042.
- [20] Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, et al. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998,39(1):18-26.
- [21] Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: a comparative cohort study. *CNS drugs*. 2013,27(4):321-329.
- [22] Hottinger A, Sutter R, Marsch S, et al. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS drugs*. 2012,26(9):761-772.

神经调控技术在癫痫治疗方面的研究进展

严得斌¹ 综述 王小峰²,尹剑¹ 审校

1. 大连医科大学附属第二医院神经外科及辽宁省癫痫疾病诊疗中心,辽宁 大连 116023

2. 渭南市中心医院神经外科,陕西 渭南 714000

摘要:神经调控技术作为治疗难治性癫痫的新方向,可有效的减少及减轻药物控制不理想或不适合切除性手术及术后控制不理想的难治性癫痫的发作频率及严重程度。目前应用及研究比较广泛的神经调控技术有迷走神经刺激、脑深部刺激及闭环刺激,三者均可有效控制一部分难治性癫痫发作,改善患者生活质量。

关键词:神经调控;癫痫;治疗方法

DOI:10.16636/j.cnki.jimm.2017.03.018

癫痫是常见的神经系统慢性疾病,困扰着全球约5000万的人群,严重影响患者身心健康的同

收稿日期:201703-08;修回日期:2017-05-27

作者简介:严得斌(1993-),男,硕士研究生在读,攻读方向为癫痫的外科治疗。

通讯作者:尹剑(1971-),男,教授、主任医师、博士生导师,主要从事癫痫外科的临床与基础研究。JYIN@dmu.edu.cn

时,也对社会与家庭造成了巨大的经济及精神压力^[1]。长期以来,约1/3的患者不能通过服用抗癫痫药物得到有效控制发作,而归类于难治性癫痫^[2]。随着癫痫外科的发展,开颅手术治疗成为难治性癫痫的有效解决方案,对有明确致痫灶的难治性癫痫患者,60%~70%可以通过致痫灶的切除术而获得满意效果^[3],但仍有大部分患者由于致痫灶散在或不能精确定位,或致痫灶位于功能区而不能切除等种种原因,不适合接受切除性手术治疗;而对于约2/3的药物治疗可以控制癫痫发作的患者,长期或大量使用抗癫痫药物会引起神经系统、消化系统及血液系统的严重不良反应。

因此,癫痫的替代或辅助疗法的研究具有重要意义。神经调控技术是科技、医疗和生物工程技术多学科领域相结合产生的治疗手段。该技术通过(非)植入性技术等对神经系统邻近或远隔部位神经元或神经信号转导进行调控,发挥调节作用,从而达到改善神经功能之目的^[4]。目前已经应用于震颤、癫痫、疼痛、抑郁等疾病的治疗^[5-8],近年来,学者们致力于神经调控在癫痫治疗方面的研究,并取得了一定成果。目前主要的神经调控技术有:迷走神经刺激(vagus nerve stimulation VNS)、脑深部刺激(deep brain stimulation DBS)、闭环刺激,本文就此三种神经调控技术的临床应用进展综述如下。

1 迷走神经刺激(VNS)

迷走神经是混合颅神经,其中传入纤维成分占80%,大部分传入纤维止于孤束核,小部分止于三叉神经脊束核、网状结构和疑核等结构,并投射至下丘脑、杏仁核、背侧中缝核及丘脑^[9]。上述结构与癫痫发生发展有密切联系,通过刺激迷走神经,经神经通路传导后间接影响这些核团或双侧皮层的痫样放电。此外,通过刺激迷走神经能增加脑内抑制性递质和减少兴奋性递质的释放。如增加 γ -氨基丁酸的释放和降低谷氨酸亚胺甲基转移酶的释放,降低了边缘系统兴奋性,从而发挥抗癫痫作用^[10];还有研究发现,VNS会使丘脑灌注减少而边缘系统灌注增加,提出脑内局部血流重新分布也参与抗癫痫作用^[11]。目前,虽然其控制癫痫的机制尚不明确,但学者们普遍认为是多种机制共同作用的结果。

Elliott等^[12]报道了65例接受VNS治疗随访长达10年以上的患者(平均年龄30岁),在接受VNS治疗后1、4及10年的癫痫发作减少频率分别

为52.1%、60.4%及75.5%,10年后癫痫发作减少>50%的患者占64.9%,其中24.6%的患者完全无发作,另4.6%的患者无明显改善。同样的结果在儿童方面也有报道,Orosz等^[13]报道了347例儿童(6个月至17.9岁)。在接受VNS治疗后6、12、24个月,癫痫发作减少>50%的患儿分别为32.5%、37.6%、和43.8%;FDA最早规定VNS适用于12岁以上的难治性癫痫患者,但目前研究表明,VNS对12岁以下患儿也是安全和有效的,12岁以下组与12岁以上组的治疗效果无明显差异;另外有趣的是Marras等^[14]发现既往颅脑手术史并不影响VNS的疗效以及VNS对Lennox-Gastaut综合征疗效较好^[15]。在众多研究中都认为VNS具有累积效应,随着手术后刺激时间的延长,临床疗效也越来越好。此外研究还发现,VNS治疗后患者认知能力、生活质量、抑郁乃至自杀倾向均有所好转^[8,16]。对于难治性癫痫患者,VNS是一种有效的辅助治疗措施,还可改善药物所致认知功能障碍。目前已广泛应用于临床,但是作为辅助性治疗方法,常需结合药物治疗,所以必须强调术前评估,只有在不适于切除性手术时才考虑VNS以免延误病情。

2 脑深部刺激(DBS)

研究表明,癫痫发作的起始和扩散与一些脑内环路密切相关,主要有Papez环路(海马-乳头体-丘脑前核-扣带回-海马)及丘脑-皮质通路等。DBS控制癫痫的机制目前研究尚未明确,但其实质是通过Papez环路及丘脑-皮质通路等与癫痫相关的脑内环路中的特定核团给予适当的电刺激,刺激通过神经网络的扩散影响整个大脑皮层兴奋性,达到控制癫痫发作的目的^[5,17]。目前主要选择的靶点核团有以下几个。

2.1 海马-杏仁核复合体

海马-杏仁核是Papez环路的起点和终点,在癫痫发作的起始与扩散中具有重要作用。Velasco等^[18]对10例难治性癫痫患者进行海马电刺激,结果显示间期棘波频率及发作次数减少;Cukiert等^[19]对9例难治性癫痫患者进行海马电刺激,结果显示7例患者经单侧海马电刺激癫痫发作减少66%~100%,其中2例为单侧海马硬化,3例为双侧海马硬化,2例为MRI阴性患者;而另外2例患者(1例双侧海马硬化,1例MRI阴性)虽经双侧海马电刺激仍无效;海马-杏仁核电刺激是癫痫的有

效治疗方式,尤其是颞叶癫痫。

2.2 丘脑前核

丘脑前核是 Papez 环路的一部分,其接受来自乳头体的纤维投射,并发出纤维投射到额颞叶。Fisher 等^[20]报道了一项多中心随机双盲对照试验。该试验纳入了 110 例难治性部分性发作(包括继发全面性发作)的癫痫患者,按照随机双盲的原则将 110 例患者分为刺激组(开机状态)与对照组(关机状态),评估 3 个月(双盲期)后将所有患者开机进入随访期。双盲期结果为对照组患者癫痫发作减少 14.5%,刺激组患者癫痫发作减少 40.4%,且发作形式也较前减轻。所有患者随访 2 年后,平均癫痫发作次数减少 56%;癫痫发作减少 >50% 的患者占 54%,并且此试验还显示,丘脑前核电刺激对颞叶癫痫患者的治疗效果明显好于非颞叶癫痫患者。Lee 等^[21]通过回顾(随访时间至少 1 年以上)207 例在接受丘脑前核电刺激治疗癫痫的患者,结果显示,与基线相比较,所有患者癫痫发作平均减少 67.8%,其中 22 例(81.5%)发作频率减少 >50%,2 例(7.4%)无癫痫发作超过 1 年。与额叶癫痫(55%)等相比,颞叶癫痫患者表现出更好的改善(74.9%)。目前丘脑前核是 DBS 治疗癫痫最被肯定的靶点,且主要适用于颞叶癫痫的控制。

2.3 丘脑中央中核

丘脑中央中核属于髓板内核团,与皮质间存在广泛的神经纤维联系,对皮质兴奋及维持觉醒有重要作用;1987 年,Valasco 等^[22]最早将丘脑中央中核刺激应用于临床试验,结果显示痫性棘波及慢波明显减少;该团队在 2006 年又报道了 13 例接受丘脑中央中核 DBS 治疗的 LGS 患者:刺激 18 个月总发作减少 80%,其中 2 例患者达到无癫痫发作,8 例患者发作减少 >80%,余 3 例患者无效。该研究提示,丘脑中央中核 DBS 对 LGS 有良好疗效^[23]。Valentin 等^[24]进行了一项关于丘脑中央中核 DBS 治疗全面性癫痫及额叶癫痫的双中心单盲对照试验:其中收纳了 11 例患者(6 例全面性癫痫和 5 例额叶癫痫);在 5 例额叶癫痫中,只有 2 例发作改善 >50%,6 例全面性癫痫中,5 例发作改善 >50%,其中 1 例达到无发作,3 例发作改善 60~95%。提示丘脑中央中核 DBS 对全面性发作有效,而对额叶癫痫可能效果欠佳,针对中央中核的研究较少,但丘脑中央中核 DBS 对于 LGS 及全面

性癫痫可能是一个有效的治疗方法。

2.4 丘脑底核

丘脑底核与黑质有密切的联系,主要应用于运动性疾病的治疗,在癫痫治疗方面的潜力逐渐被发觉,其抗癫痫机制可能与刺激丘脑底核能够激活抑制性 γ -氨基丁酸神经元有关^[17]。Neme 等^[25]报道了 4 例接受丘脑底核 DBS 的患者,随访 8~18 个月后,2 例发作频率及程度明显改善,另 2 例无效;Capecchi 等^[26]对 2 例患者进行了丘脑底核 DBS 治疗,结果 1 例发作缓解 65%,而另一例无效;目前对于丘脑底核 DBS 治疗癫痫的研究,缺乏大宗的临床对照研究,只有少许个案报道,其治疗癫痫的有效性还需进一步研究。

3 闭环刺激

目前临床上应用的神经调控技术大多为开环模式,也就是说刺激参数是提前设定的程序化模式,无法根据患者的临床症状或疾病本身的即时情况的演变而变化。虽然开环模式的刺激方式是有效的,但开环模式的局限性依赖于临床经验的积累^[27]。目前应用于癫痫控制的闭环刺激主要有反应性神经刺激(responsive neurostimulation, RNS)和尚在研究阶段的闭环迷走神经刺激。

3.1 RNS

RNS 主要通过预先在异常脑电频发区域植入颅内电极,实时收集脑电信号传送至脉冲发生器分析脑电信号,自动识别发作前脑电信号,随即释放电刺激通过颅内电极传导至靶点皮层,从而中止发作^[27]。Morrell 等进行了一项为期 2 年的双盲随机对照研究,纳入了 191 例成年药物难治性部分性癫痫患者,这些患者均接受了 RNS 系统植入,术后 1 个月,按 1:1 比例随机分为治疗组(开机状态)与对照组(关机状态),评估 12 周后将所有患者开机,再观察 84 周。在前 12 周中,相较于对照组(17.3%),治疗组癫痫发作显著改善(37.9%, $p=0.012$),两组在不良反应方面的差异无统计学意义;全部开机 1 年后及 2 年后的癫痫发作减少分别为 44% 和 53%,并表现出渐进的、随着刺激时间延长显著改善的特性,同时观察到 RNS 可显著改善生活质量,对神经心理功能或情绪无不良影响,耐受性及安全性好^[28]。RNS 应用于临床的时间较短,还存在许多问题需要完善:治疗局限于部分性癫痫发作的控制,发作前脑电信号的识别及相应刺激参数的设置等,但由于其能够根据癫痫患者

个体化特点而及时应对,必然是未来的发展方向,随着临床研究的逐渐开展,将会有越来越多的癫痫患者从中受益。

3.2 闭环迷走神经刺激

闭环迷走神经刺激与目前投入临床应用的VNS的区别就在于增加了监测心率并给予适当刺激的模块。众多研究发现有71.2%~86.9%的癫痫患者在癫痫发作前会有心率增加的现象,学者们也开展了许多基于此现象的预测癫痫发作的技术^[29,30]。心率反应性迷走神经刺激则是将其与VNS结合在一起的一种新型治疗手段^[27]。目前,Fisher等^[31]公布了一项关于反应性迷走神经刺激的研究结果。该研究主要针对具有发作性心动过速史的部分性发作癫痫患者。研究包括术后3~5天的监测期和长达12个月的随访期;研究结果显示,20例患者在监测期出现了89次癫痫发作。复杂部分和继发全身性发作中,有68次(73.7%)显示心率增加 $\geq 20\%$ 。31次(34.8%)癫痫发作被VNS系统监测到并进行反馈性电刺激;其中19次(61.3%)癫痫发作在刺激期间结束。随访12个月后,患者生活质量和癫痫发作严重程度显著改善,对刺激有效者为50%。心率反应性迷走神经刺激与开环迷走神经刺激相比有明显优势,但其仅适用于具有发作性心动过速史的癫痫患者。随着进一步的研究和改善,该技术也将投入临床应用。

4 安全性

神经调控技术为植入性手术,其安全性不容忽视。目前文献报道,常见的并发症是感染、出血、术区疼痛、设备故障及神经功能障碍等^[12,20,24,28]。术后感染是最常见的并发症,其中VNS、DBS及RNS感染发生率分别为2.5%、9.1%、5.2%,因严重感染而移除设备者亦有报道^[24];术区出血主要与DBS及RNS颅内植入电极相关,DBS及RNS颅内出血的发生率分别是4.5%、4.7%;颅内出血一般量较少,很少引起局部神经功能障碍。神经功能障碍主要与电刺激相关,神经功能障碍在VNS中较常见,主要是声音嘶哑(37%~62%)及咳嗽(7%~21%);而DBS相关神经功能障碍为感觉减退(18.2%)、短暂失写(9%)等,RNS相关神经功能障碍为感觉减退(6.3%)、记忆力减退(4.2%)以及癫痫发作频繁(2.6%~6.3%)等;术区疼痛也是术后常见并发症,常见于DBS及RNS中,发生率分别是10.9%、15.7%;设备故障是植入性手

术不可避免的并发症,主要是电缆断裂、电极损坏和脉冲发生器故障,发生率为2.6%~5.4%,另外脉冲发生器的电池耗尽后需手术更换,目前可充电脉冲发生器的发明使这问题得以解决。

5 结语

虽然神经调控技术治疗癫痫的作用机制尚不明确且多为姑息性治疗,但对于无法进行切除性手术或术后疗效较差的患者来说,神经调控技术为这些饱受难治性癫痫折磨的患者及家庭提供了全新的治疗选择,其作为药物治疗的辅助治疗手段,在临床上也发挥着重要作用。目前临床应用最广泛的是VNS,全世界范围内已有8万余病例,另有呈蓬勃之势的DBS及RNS。在适应症及疗效方面,VNS适用于所有类型的难治性癫痫,DBS主要应用于颞叶癫痫的控制,RNS不适用于癫痫病灶超过2个或病灶不明确的癫痫患者。目前三者之间疗效的直接比较尚无报道,Heck等^[32]汇总分析了独立的6项研究,总结出颞叶癫痫应选择DBS或VNS;同时DBS及VNS都可用于切除性手术无效后,DBS还可用于VNS无效后,而RNS缺乏这方面的相关数据。

癫痫的治疗虽然以口服抗癫痫药为主,而微创、安全有效的神经调控技术则丰富了难治性癫痫的治疗手段。但神经调控技术在癫痫治疗方面仍有许多未解之谜,VNS、DBS、RNS及闭环迷走神经刺激之间直接比较,哪个疗效更好?其中一个无效后其他神经调控技术能否获益?与切除性手术的联合应用是否可行?以上这些疑问目前仍缺乏大宗数据对比,缺乏明确的证据,还有赖于进一步研究,随着上述问题研究的逐渐深入,神经调控技术有望成为难治性癫痫患者的治疗新选择。

参 考 文 献

- [1] Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2016,140:11-25.
- [2] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010,51(6):1069-1077.
- [3] Kumar A, Valentin A, Humayon D, et al. Preoperative estimation of seizure control after resective surgery for the treatment of epilepsy. *Seizure*. 2013,22(10):818-826.
- [4] Xu Z, Wang Y, Chen B, et al. Entorhinal Principal Neurons Mediate Brain-stimulation Treatments for Epilepsy. *EBio-*

- Medicine. 2016,14:148-160.
- [5] Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2014,11(3):508-526.
- [6] Boccard SG, Pereira EA, Aziz TZ. Deep brain stimulation for chronic pain. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015,22(10):1537-1543.
- [7] Honey CR, Hamani C, Kalia SK, et al. Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2017,44(1):3-8.
- [8] Eljamel S. Vagus Nerve Stimulation for Major Depressive Episodes. *Prog Neurol Surg*. 2015,29:53-63.
- [9] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2002,59(6 Suppl 4):S3-14.
- [10] Fraschini M, Puligheddu M, Demuru M, et al. VNS induced desynchronization in gamma bands correlates with positive clinical outcome in temporal lobe pharmacoresistant epilepsy. *Neuroscience letters*. 2013,536:14-18.
- [11] Vonck K, De Herdt V, Bosman T, et al. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure*. 2008,17(8):699-706.
- [12] Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav*. 2011,20(3):478-483.
- [13] Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014,55(10):1576-1584.
- [14] Revesz D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurgery Pediatr*. 2016,18(1):97-104.
- [15] Kim HJ, Kim HD, Lee JS, et al. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res*. 2015,110:10-19.
- [16] Ulate-Campos A, Cean-Cabrera L, Petanas-Argemi J, et al. Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: outcomes and effect on quality of life. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2015,30(8):465-471.
- [17] Wu C, Sharan AD. Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*. 2013,16(1):10-24.
- [18] Velasco AL, Velasco M, Velasco F, et al. Subacute and chronic electrical stimulation of the hippocampus on intractable temporal lobe seizures: preliminary report. *Archives of medical research*. 2000,31(3):316-328.
- [19] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014,23(1):6-9.
- [20] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010,51(5):899-908.
- [21] Lee WG, Shon YM, Seo DW. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy: A longitudinal data analysis. *Epilepsia*. 2016,57:39.
- [22] Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*. 1987,28(4):421-430.
- [23] Velasco AL, Velasco F, Jimenez F, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2006,47(7):1203-1212.
- [24] Valentin A, Garcia Navarrete E, Chelvarajah R, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*. 2013,54(10):1823-1833.
- [25] Dinner DS, Neme S, Nair D, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2002,113(9):1391-1402.
- [26] Capecchi M, Ricciuti RA, Orteni A, et al. Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy: long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy research*. 2012,98(2-3):135-139.
- [27] Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2014,11(3):553-563.
- [28] Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011,77(13):1295-1304.
- [29] Van Andel J, Ungureanu C, Petkov G. Tele-epilepsy: Developing a multi-modal device for noneeg, extramural, nocturnal seizure monitoring. *Epilepsy Currents*. 2013,13:21.
- [30] Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, et al. Detection of epileptic seizures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot. *Seizure*. 2015,24(C):1-7.

[31] Fisher RS, Afra P, Macken M, et al. Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance--The U. S. E-37 Trial. *Neuromodulation*, 2016, 19(2):188-195.

[32] Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year

seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014, 55(3):432-441.

液体活检在胶质瘤中的应用

张学文 综述 黄煜伦 审校

苏州大学附属第一医院神经外科, 江苏 苏州 215000

摘要:液体活检是指一种非侵入性检测方法,用来检测患者的血液、脑脊液或尿液等体液中的某些生物活性分子,通过对检测结果分析进而对肿瘤做出早期诊断。近年来研究结果显示外泌体、ctDNA、CTC及自身抗体在胶质瘤早期诊断中发挥着潜在的优势,而且这些指标对预后判断以及肿瘤复发监测有一定的指导意义。深入研究这些方法,将为我们提供新的胶质瘤早期诊断思路并有助于提高临床治疗的效果,延长患者生存时间。

关键词:液体活检;胶质瘤;诊断

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.019

目前肿瘤的诊断是以肿瘤组织的病理学诊断结果作为金标准,但其具有一定的局限性:①肿瘤具有异质性,②由于患者自身条件差或受到当前医学技术条件的限制导致不能得到病理诊断所需要的肿瘤组织,③在得出肿瘤组织病理诊断之前,只能给予患者经验性的治疗。鉴于以上的局限性,人们希望找到一种能对肿瘤进行早期诊断的检测技术从而使患者得到早期治疗,而液体活检技术有望解决病理诊断的局限性。

1 液体活检

具有非侵入性、敏感性高和检测速度快等优点,从而降低了病理诊断的潜在危害性,并能使临床医生尽早发现肿瘤。再者,我们通过分析利用液体活检技术重复提取肿瘤样本的定期检查结果进而调整治疗方案。目前液体活检技术主要包括细胞外泌体的检测、ctDNA检测、CTC检测、抗原检测及自身抗体检测等^[1]。现将胶质瘤液体活检的技术和最新进展总结如下:

1.1 外泌体检测

外泌体是起源于活细胞内吞途径的多泡体,直径约30~100nm,通透能力较强,易达到体液中,这就为外泌体的检测提供了可能^[2]。不同的外泌体所携带的分子不同,也就具有了不同的生物学功能,外泌体中含有DNA、mRNA或microRNA,通过对这些物质的分析,可以得出原发肿瘤的性质,进而形成了对肿瘤的早期诊断^[3]。胶质瘤细胞的外泌体更易通过被破坏了的血脑屏障进入血液,但即使是一些血脑屏障保持完好的胶质瘤患者血液中,也能检测出胶质瘤细胞的外泌体,相关研究已经分别从这两种胶质瘤患者的外泌体中检测到胶质瘤细胞的一个重要生物标志:IDH1G395A^[4]。利用全基因组测序法检测外泌体中的DNA发现:外泌体中DNA的全基因组与肿瘤细胞的全基因组具有高度的一致性^[5]。大部分外泌体中的mRNA具有稳定性差和容易降解的特征,而外泌体中的microRNA却具有含量高和较稳定的特征,因此,外泌体中的

收稿日期:2017-03-15;修回日期:2017-05-17

作者简介:张学文(1987-),男,在读硕士研究生,主要从事脑胶质瘤疾病发病及诊断机制研究。

通讯作者:黄煜伦(1973-),男,主任医师,副教授,硕士生导师,博士后,主要进行脑肿瘤特别是胶质瘤的手术及综合治疗以及神经内镜微创手术。