

- [19] 周育平,胡元会,吴华芹,等.缺血性心力衰竭中医证候与心功能相关性的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(12):1389-1391.
- [20] 韩玲,杨建波,陈继红,等.心力衰竭患者脑钠肽、左室射血分数与中医辨证分型关系的临床研究[J].新疆中医药,2009,27(2):18-20.
- [21] 孙灿朝,高嵩山.保元汤合桃红四物汤加减治疗心衰病气虚血瘀型临床观察[J].中医临床研究,2014,6(17):62-63.

- [22] 范倩,杨承芝,李秀珍,等.益气活血通络法治疗慢性心衰气虚血瘀证临床研究[J].吉林中医药,2012,32(8):808-809.
- [23] 黄飞翔,严萍,叶盈,等.中西医结合治疗气虚血瘀证慢性心衰临床研究[J].中国中医急症,2014,23(4):592-593,631.

(收稿日期:2016-03-07 修回日期:2016-06-20)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.039

## 脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物研究进展\*

林昌海,李丽仙,冉静,刘预综述,易琳<sup>△</sup>审校  
(肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室 400030)

[关键词] 脑胶质瘤;血液;肿瘤标志物

[中图分类号] R739.41

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4293-04

脑胶质瘤起源于脑部神经胶质细胞,是常见的颅内肿瘤,约占中枢神经系统肿瘤的40%~50%,其中恶性胶质瘤(世界卫生组织分类Ⅲ、Ⅳ级)约占所有胶质瘤的77.5%。脑胶质瘤具有“三高一低”的特点,即高发病率、术后高复发性、高病死率及治愈率低,最大的生物学特性是肿瘤细胞呈浸润性生长,手术常无法全部切除。尽管其治疗方法已经由单一的手术治疗发展到今天的手术加放化疗等综合治疗,但是在过去的几十年里脑胶质瘤患者的预后并未得到明显改善。因此,寻找脑胶质瘤早期诊断、疗效评价及判断预后的指标至关重要。目前,临床上脑胶质瘤的诊断依赖于病理组织学检查结果,但由于其材料通常难以获取,也不能实现对病情状况的动态监测,因此,临床上迫切需要脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物。近几年,研究者陆续发现了一些与胶质瘤发生、发展有密切联系的循环肿瘤标志物,下面本文将对这些结果分类作一综述。

### 1 细胞类标志物

**1.1 循环肿瘤细胞(CTC)** CTC是存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称,常因自发或诊疗操作从实体肿瘤病灶(原发灶、转移灶)脱落而进入外周血,大部分CTC在进入外周血后发生凋亡或被吞噬,少数能够逃逸并发展成为转移灶,增加恶性肿瘤患者的复发风险。目前,CTC检查在临床上已普遍用来判断乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等上皮细胞来源肿瘤患者的预后情况。有证据显示,约有0.4%~0.5%的脑胶质瘤患者存在远端转移灶,这说明胶质瘤细胞可以通过血道转移,患者血液中应该含有CTC。在脑胶质瘤患者捐献器官后,接受其器官移植的患者有的术后发现了胶质瘤。这些病例直接证明脑胶质瘤细胞可转移至其他器官和组织<sup>[1]</sup>。然而由于血脑屏障和技术限制,脑胶质瘤患者体内极少发现CTC。不过有研究团队利用CTC芯片技术对33例胶质瘤患者外周血中的CTC进行了检测,发现13例标本(39%)检测出1个以上的CTC<sup>[2]</sup>。说明利用CTC来检测脑胶质瘤是可行的,只是需要更多的研究来验证CTC作为脑胶质瘤的临床生物标志物是否合适。

**1.2 淋巴细胞** 人体正常的免疫系统具有重要的抗肿瘤作

用。当人体的免疫功能下降,体内突变的细胞不能及时被清除,人体易发生肿瘤。陈贤斌等<sup>[3]</sup>对44例脑胶质瘤患者的研究结果显示,脑胶质瘤患者免疫功能低下,自然杀伤细胞(NK)细胞活性明显降低,且二者与肿瘤的恶性程度有关,由于NK细胞具有抗肿瘤和免疫调节等功能,是机体抗肿瘤免疫的重要防线。因此,他们推测脑胶质瘤患者的发生、发展过程可能与NK细胞数量减少和活性降低有关。他们进一步的研究发现,T细胞亚群及NK细胞活性与神经功能状态KRS计分呈正相关,证实了这个观点<sup>[3]</sup>。

### 2 核酸类标志物

**2.1 循环肿瘤DNA(ctDNA)** ctDNA源于从瘤体脱落的肿瘤细胞或者当细胞凋亡后释放进入循环系统中的肿瘤细胞DNA,其主要以DNA-蛋白复合体形式存在。由于ctDNA中的突变来自于肿瘤细胞,不同于体细胞的遗传突变,因此,ctDNA是一种带有特征性的肿瘤生物标记物,并且还可以被定性、定量和追踪。一些实验结果表明,在脑胶质瘤患者血液中可以检测到ctDNA。Boisselier等<sup>[4]</sup>从异柠檬酸脱氢酶-1(IDH-1)阳性的脑胶质瘤患者的血浆中成功检测到了突变的IDH-1 DNA,而且IDH-1 DNA检出率与血脑屏障损伤程度之间存在着某种联系。已有文献报道在脑胶质瘤患者中检测到了循环甲基化DNA。Balana等<sup>[5]</sup>运用甲基化特异性聚合酶链式反应(PCR)分析了28例脑胶质瘤患者血清中的O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)、P16、死亡相关蛋白激酶(DAPK)和肿瘤抑制基因RAS相关区域家族1A(RASSF1A)在血清和肿瘤组织中的甲基化情况,结果发现血清ctDNA的灵敏度和特异性均超过75%。另一项研究也证实脑胶质瘤相关基因在肿瘤组织DNA和ctDNA之间甲基化的一致性达到67%<sup>[6]</sup>。ctDNA的检测及其生物学指标的研究,将有可能为脑胶质瘤的早期诊断、预后判定及跟踪随访等提供一系列方便、快捷、特异、无创或微创的分子生物学检测手段。

**2.2 微小RNA(miRNA)** miRNA是一类内源性非编码小RNA,其长约为18~25个核苷酸,其通过碱基互补的作用机制与靶基因mRNA的3'非编码区结合,通过对靶mRNA进行

\* 基金项目:重庆市医学科研计划基金资助项目(2013-2-124)。 作者简介:林昌海(1986-),检验技师,硕士,主要从事临床分子检测及肿瘤遗传方面研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel:(023)65303776; E-mail:2923235172@qq.com。

降解或抑制翻译来调节靶基因的表达。肿瘤患者血清中有许多特异的 miRNA,并且具有较高的灵敏度、特异度及稳定性。这些特点都使得血清 miRNA 成为非常有前景的标志物。目前,研究已发现某些 miRNA 与脑胶质瘤的发生、侵袭、预后有着紧密的联系。Roth 等<sup>[7]</sup>对 20 例脑胶质瘤和对照组血液中的 1 158 个 miRNA 进行检测后发现脑胶质瘤患者血液中有两个 miRNA 发生了明显改变,分别是 miR-128 上调和 miR-342-3p 下调。Sun 等<sup>[8]</sup>的研究同样认为 miRNA-128 有助于脑胶质瘤的诊断。Manterola 等<sup>[9]</sup>在对 25 例脑胶质瘤患者血清微泡中的 miRNA 检测后发现一个非编码小 RNA(RNU6-1)和 2 个 miRNA(miRNA-320 和 miRNA-574-3p)与脑胶质瘤的发生高度相关,而且 RNU6-1 还可以作为脑胶质瘤诊断的独立预测因子。Huang 等<sup>[10]</sup>的研究发现脑胶质瘤患者 miRNA-340 明显下调。miRNA-340 高水平的脑胶质瘤患者总生存期(OS)明显长于 miRNA-340 低水平患者。他们发现 miRNA-340 能够抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭性并诱导细胞凋亡。其他一些研究表明,miRNA-21、miRNA-195、miRNA-196b、miRNA-181、miRNA-34a 等 miRNA 可能也参与了脑胶质瘤的发生、发展,是潜在的脑胶质瘤标志物<sup>[11]</sup>。目前,胶质瘤相关 miRNA 的研究十分迅速,这将为更深层次的认识胶质瘤的发病机制及诊断治疗铺平道路。

### 3 蛋白类标志物

蛋白质是最常见、应用最广泛的肿瘤标志物。例如前列腺癌标志物前列腺特异性抗原(PSA)、结肠癌标志物癌胚抗原(CEA)、胰腺癌标志物糖类抗原 199(CA199)、卵巢癌标志物糖类抗原 125(CA125)等。与 ctDNA 和 CTC 相比,循环蛋白质作为肿瘤标志物不足之处在于它是肿瘤的衍生产物,特异性不高。但由于其标本易采集、检测费用较低、易动态监测,因而在临床应用上最为广泛。目前,研究发现的脑胶质瘤蛋白标志物主要分为以下几类:神经细胞相关蛋白质、血管生成蛋白质、酶类标志物、免疫调节因子等。

#### 3.1 神经细胞相关的蛋白质

**3.1.1 胶质纤维酸性蛋白(GFAP)** GFAP 主要分布于中枢神经系统的星形胶质细胞,参与细胞骨架的构成并维持其张力强度。研究发现 III 和 IV 等高级别胶质瘤患者血清或血浆中 GFAP 的水平显著增加,而且 GFAP 和血浆胎盘生长因子(PIGF)联合检测能够区分高级别脑胶质瘤和脑转移瘤<sup>[12]</sup>。

**3.1.2 S100 $\beta$  蛋白** S100 $\beta$  是 S100 蛋白家族中的成员之一,由神经外胚层的细胞表达和分泌,在脑损伤后可由损伤脑细胞直接释放或分泌至细胞外,通过受损的血脑屏障或者通过脑脊液循环入血,是中枢神经系统损伤的标志蛋白。已有文献报道 S100 $\beta$  可能是脑胶质瘤患者独立的预后影响因素,与患者的预后呈负相关<sup>[13]</sup>。

**3.1.3 脑源性神经营养因子(BDNF)** BDNF 广泛分布于中枢神经系统内,是成熟的神经元维持生存及正常生理功能所必需的。研究发现,高级别胶质瘤患者血清中的 BDNF 表达水平与健康对照组比较有明显差异,而 I、II 级胶质瘤患者 BDNF 表达水平与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。这提示 BDNF 水平高低可能与胶质瘤的病理类型和恶性程度有关<sup>[14]</sup>。

#### 3.2 血管生成相关蛋白质

**3.2.1 血管内皮细胞生长因子(VEGF)** VEGF 主要诱导体内血管新生。目前,临床上认为低级别胶质瘤主要表现为细胞低速的分裂增生;而高级别胶质瘤则表现为高速的细胞分裂增生及伴随的新生血管生成。所以,低级别胶质瘤往往 VEGF 低表达,而高级别胶质瘤高表达。研究发现高级别胶质瘤患者

血浆、脑脊液中 VEGF 的浓度均显著高于低级别胶质瘤组及正常组,并且如果胶质瘤复发患者接受贝伐单抗治疗,同时 VEGF 降低,这有助于提高无进展生存期(PFS)和 OS( $P = 0.038, 0.013$ )<sup>[15]</sup>。这些提示 VEGF 可以作为胶质瘤恶性程度和预后的指标。

**3.2.2 碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)** b-FGF 是人体中一种多功能的生长因子,具有细胞增殖、诱导新生血管形成、参与神经系统的分化与维持等作用。已有文献报道,b-FGF 是一个反应胶质瘤患者病情和预后的指标,临床药物试验表明,b-FGF 是使用抗血管生成药物患者的预后影响因素,高水平的血清 b-FGF 能够增加患者复发风险<sup>[16]</sup>。

#### 3.3 酶类蛋白标志物

**3.3.1 神经元特异性烯醇化酶(NSE)** NSE 是神经元及神经内分泌细胞所特有的一种蛋白酶,特异性地存在于成熟神经元胞浆中,当神经元受损破裂或血脑屏障被破坏时入血,且浓度变化与脑损伤程度密切相关。因此血清 NSE 水平是反映脑损伤的特异性指标。有研究发现脑胶质瘤恶性程度愈高,NSE 浓度越高,在敲除 NSE 基因后,能够降低胶质瘤细胞的侵袭和迁移,增强其放化疗的敏感度<sup>[17]</sup>。同时 NSE 高水平的胶质瘤患者较低水平患者其生存期明显降低。这些研究表明,NSE 对于脑胶质瘤的诊断、疗效评价、预后判断有着重要的临床应用价值。

**3.3.2 基质金属蛋白酶(MMPs)** MMPs 是极为重要的一组蛋白酶,具有降解各种细胞外基质的能力。肿瘤细胞侵袭转移能力与其诱导产生 MMPs 活性密切相关。目前,研究发现,与脑胶质瘤密切相关的 MMPs 有 MMP-1、-2、-9、-11 等。一项临床研究发现患者如果接受贝伐单抗和伊立替康联合治疗,同时血清 MMP-2 升高而 MMP-9 降低,这有助于降低复发风险,延长 OS<sup>[18]</sup>。这些研究结果说明 MMPs 水平高低在脑胶质瘤诊断,病情进展评估,预后判断具有较大意义。

#### 3.4 免疫调节因子

**3.4.1 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )** TNF- $\alpha$  是一种具有多种生物学功能的细胞因子,参与肿瘤细胞调控,在诱导肿瘤细胞凋亡、杀伤肿瘤细胞方面具有特殊意义。同时它也是中枢神经系统中参与免疫应答和炎症反应的重要介质。研究发现脑损伤患者血清 TNF- $\alpha$  水平明显增高,且颅脑损伤越重,神经元的损伤越严重,血清中 TNF- $\alpha$  升高越明显。因此,TNF- $\alpha$  的动态变化能较准确地反映颅脑损伤的程度,提示 TNF- $\alpha$  可作为评估神经元损伤严重程度的敏感指标和颅脑损伤病情和预后的重要指标之一<sup>[19]</sup>。

**3.4.2 白细胞介素(IL)类** 李春生等<sup>[20]</sup>通过检测健康对照组和胶质瘤组血清 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- $\alpha$  后发现,低级别和高级别脑胶质瘤组的这些指标显著升高。高级别组的 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  与低级别组相比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。他们发现区分低级别和高级别脑胶质瘤的诊断价值最好的指标为 IL-10,其诊断灵敏度和特异度分别为 74.90% 和 65.80%。IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  联合检测时其灵敏性和特异性分别为 92.30% 和 93.10%<sup>[20]</sup>。另一项研究发现 IL-17 水平与胶质瘤患者的预后呈正相关,IL-17 水平有可能是判断胶质瘤患者预后的一项独立因素<sup>[21]</sup>。

#### 3.5 其他标志物

**3.5.1 类几丁质酶 3 样蛋白(YKL-40)** YKL-40 是由一些恶性肿瘤细胞(如乳腺癌或神经胶质瘤细胞)和一些非恶性细胞(如中性粒细胞、巨噬细胞等)分泌的蛋白,具有促进肿瘤细胞生长和抗凋亡等作用。有文献报道胶质瘤患者血清 YKL-40 水平不仅显著高于健康对照组,而且也显著高于其他脑肿瘤,

YKL-40、胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)、GFAP 联合检测可以区分脑肿瘤类型,有助于疾病的诊断,而高级别脑胶质瘤患者术后 YKL-40 血清水平与其预后呈正相关,提示 YKL-40 可作为高级别胶质瘤患者的预后判断指标<sup>[22]</sup>。

**3.5.2 1 型胰岛素样生长因子(IGF-I)及其结合蛋白-2(IGFBP-2)** 有文献报道,II、III、IV 级脑胶质瘤患者血清学指标 IGF-I 及 IGFBP-2 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ );IV 级胶质瘤患者 IGF-I 及 IGFBP-2 水平明显高于 I~III 级患者( $P < 0.05$ )。复发肿瘤组 IGFBP-2 浓度也明显高于未复发组( $P < 0.05$ )<sup>[23]</sup>。另有研究显示,胶质瘤肿瘤体积和血浆 IGFBP-2 水平之间呈正相关( $P = 0.025$ ),IGFBP-2 水平可能是脑胶质瘤患者一个独立的预后影响因素<sup>[21]</sup>。其他研究也发现了一些有潜在应用价值的胶质瘤标志物。例如,Popescu 等<sup>[24]</sup>报道尿液中的 2-羟基戊二酸蛋白(2-HG)水平有助于区分 IDH 突变型和野生型的脑胶质瘤。Strojnik 等<sup>[25]</sup>运用时间飞行质谱法、高效液相色谱法和酶联免疫吸附试验(ELISA)对胶质瘤患者血清中的蛋白质进行了筛选和验证,最终鉴定出 3 个蛋白 S100A8、S100A9 和 CXCL4,并认为它们在胶质瘤发生过程中起了重要的作用<sup>[25]</sup>。另有文献报道 C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体、细胞内黏附分子-5(ICAM-5)、神经细胞黏附分子(NCAM)、免疫球蛋白 IgE、神经肽 Y(NPY)和某些热休克蛋白(HSPs)等有助于胶质瘤的诊断,并与预后相关<sup>[12,14-15,24]</sup>。

#### 4 总 结

目前,脑胶质瘤的诊断主要依靠超声波、脑电图、放射性同位素、核磁共振、病理诊断等检查。其中胶质瘤确诊的最主要指标是病理诊断,其依赖于肿瘤组织标本的获取。但现实情况是无论肿瘤组织或脑脊液取材都比较困难,而且反映的是肿瘤的静态信息。而脑胶质瘤患者外周血循环肿瘤标志物的升高可先于影像学改变和临床症状数月,而且标本便于获取、方法简便而且能够实现早期筛查、实时监测、疗效评价和动态监测,因此,建立和发展循环肿瘤标志物就成为了胶质瘤诊断的新途径。

迄今,已在胶质瘤患者外周血中鉴定出多种有潜在临床应用价值的肿瘤标志物。这些标志物从层次上可划分为 3 类:细胞水平、核酸水平、蛋白水平。细胞水平最主要的肿瘤标志物为 CTC,目前,临床上已普遍使用 CTC 检查来判断乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌等上皮细胞来源肿瘤患者的预后情况。国外已有文献报道在胶质瘤患者血液中检测到 CTC,不过胶质瘤 CTC 目前仍处于研究探索阶段,与临床运用还有一定距离。核酸水平上的标志物为 ctDNA 和 miRNA。目前,已发现胶质瘤患者血清中存在特异性的 ctDNA 和多种与胶质瘤相关的 miRNA。由于核酸类标志物半衰期比细胞或蛋白质更短,因而更灵敏,数量也更多,可以跟踪肿瘤的出现、扩散和复发,更适合作为肿瘤的生物学指标。因此,ctDNA 和 miRNA 作为脑胶质瘤标志物潜力巨大,有可能为胶质瘤的治疗带来新的希望。蛋白水平上标志物从已有文献来看,数量众多。由于血脑屏障的作用,直接源于肿瘤组织的蛋白发现较少,更多的是肿瘤引发的衍生蛋白。关于这些蛋白对胶质瘤的诊断和预后的提示作用临床上至今尚未达成共识。不过随着蛋白质组检测技术的不断发展和众多研究者的努力,目前,已从胶质瘤患者血清蛋白质图谱中筛选出几个有价值的候选标志物,相信能够为胶质瘤患者的诊断与预后判断带来福音。

#### 参考文献

[1] Lun M, Lok E, Gautam S, et al. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme[J]. J

Neurooncol, 2011, 105(2):261-273.

- [2] James PS, Brian VN, Mriisa WM, et al. Brain tumor cells in circulation are enriched for mesenchymal gene expression[J]. Cancer Discov, 2014, 4(11):1299-1309.
- [3] 陈贤斌,涂明,王成德,等. T 细胞亚群和自然杀伤性细胞活性在脑胶质瘤患者中表达的意义[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(1):90-91,124.
- [4] Boisselier B, Gállego Pérez-Larraya J, Rossetto M, et al. Detection of IDH1 mutation in the plasma of patients with glioma[J]. Neurology, 2012, 79(16):1693-1698.
- [5] Balana C, Ramirez JL, Taron M, et al. O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolamide plus cisplatin in glioblastoma multiforme[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4):1461-1468.
- [6] Wakabayashi T, Natsume A, Hatano H, et al. p16 promoter methylation in the serum as a basis for the molecular diagnosis of gliomas[J]. Neurosurgery, 2009, 64(3):455-461.
- [7] Roth P, Wischhusen J, Happold C, et al. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients[J]. J Neurochem, 2011, 118(3):449-457.
- [8] Sun J, Liao K, Wu X, et al. Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1):456-463.
- [9] Manterola L, Guruceaga E, Gállego Pérez-Larraya J, et al. A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(4):520-527.
- [10] Huang D, Qiu S, Ge R, et al. miR-340 suppresses glioblastoma multiforme[J]. Oncotarget, 2015, 6(11):9257-9270.
- [11] Lakomy R, Sana J, Hankeova S, et al. MiR-195, miR-196b, miR-181c, miR-21 expression levels and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation status are associated with clinical outcome in glioblastoma patients[J]. Cancer Sci, 2011, 102(12):2186-2190.
- [12] Ilhan-Mutlu A, Wagner L, Preusser M. Circulating biomarkers of CNS tumors: an update[J]. Biomark Med, 2013, 7(2):267-285.
- [13] Yao B, Zhang LN, Ai YH, et al. Serum S100 $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study[J]. Neurochem Res, 2014, 39(7):1263-1269.
- [14] Lange RP, Everett A, Dulloor P, et al. Evaluation of eight plasma proteins as candidate blood-based biomarkers for malignant gliomas[J]. Cancer Invest, 2014, 32(8):423-429.
- [15] Myron G, Nik S, Sebastiaan Z, et al. Liquid biopsies in patients with diffuse glioma[J]. Acta Neuropathol, 2015, 129(6):849-865.
- [16] Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(4):

708-715.

- [17] Yan T, Kai OS, Lina L, et al. Neuronal markers are expressed in human gliomas and NSE knockdown sensitizes glioblastoma cells to radiotherapy and temozolomide[J]. BMC Cancer, 2011, 11(9): 524-535.
- [18] Tabouret E, Boudouresque F, Barrie M, et al. Association of matrix metalloproteinase 2 plasma level with response and survival in patients treated with bevacizumab for recurrent high-grade glioma[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(3): 392-399.
- [19] Juengst SB, Kumar RG, Arenth PM, et al. Exploratory associations with tumor necrosis factor- $\alpha$ , disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury [J]. Brain Behav Immun, 2014, 41(10): 134-143.
- [20] 李春生, 张朋军. 脑胶质瘤患者血清 IL-6, IL-8, IL-10 和 TNF- $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 前沿科学, 2013, 12(2): 54-58.
- [21] Cui X, Xu Z, Zhao Z, et al. Analysis of CD137L and IL-17 expression in tumor tissue as prognostic indicators for

glioblastoma[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(2): 134-141.

- [22] Gállego Pérez-Larraya J, Paris S, Idhah A, et al. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma[J]. Cancer, 2014, 120(24): 3972-3980.
- [23] Lombardi G, Corona G, Bellu L, et al. Diagnostic value of plasma and urinary 2-hydroxyglutarate to identify patients with isocitrate dehydrogenase-mutated glioma[J]. Oncologist, 2015, 20(5): 562-567.
- [24] Popescu ID, Codrici E, Albulescu L, et al. Potential serum biomarkers for glioblastoma diagnostic assessed by proteomic approaches[J]. Proteome Sci, 2014, 12(1): 47-61.
- [25] Strojnik T, Smigoc T, Lah TT. Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the blood of patients with glioma[J]. Anticancer Res, 2014, 34(1): 339-347.

(收稿日期: 2016-04-24 修回日期: 2016-07-12)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.040

## 腹横肌平面阻滞在老年手术患者中的应用\*

安民综述, 赵娜<sup>△</sup>审校

(重庆市妇幼保健院手术麻醉科 400013)

[关键词] 腹横肌平面阻滞; 老年麻醉; 复合麻醉; 多模式镇痛

[中图分类号] R614.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4296-03

随着社会老龄化发展, 老年人经历外科手术的机会也随之增多。由于老年患者特殊的生理和病理特点, 其全身并发症增多, 麻醉风险大大增加, 对麻醉管理和术后镇痛提出了更高的要求。中华医学会指南推荐老年患者围术期麻醉管理优先使用神经阻滞技术<sup>[1]</sup>。腹横肌平面(transversus abdominis plane, TAP)阻滞即是一种对腹部区域组织提供有效镇痛的神经阻滞技术。经过不断地发展与改进, 已愈来愈多地应用于各类腹部手术中, 而其在老年这一特殊群体中的应用报道不多。本文就 TAP 阻滞对老龄手术患者麻醉管理有效性及安全性的影响及应用进行综述。

### 1 老年围术期麻醉管理特点

老年患者由于机体生理功能减退, 其围术期麻醉管理风险显著高于青壮年患者。老年患者的循环、呼吸、认知等功能易受到全身麻醉药物的影响<sup>[2-3]</sup>, 术中低血压、低灌注、术后认知功能障碍等不良反应的发生率也明显增加<sup>[4-5]</sup>。因此, 优化老年患者麻醉方案, 促进患者术后快速康复是围术期医学发展的要求<sup>[6]</sup>。

最近的国内外专家共识认为, 出于对老年患者各组织器官的保护, 推荐在能够满足外科麻醉水平的条件下, 优先使用神经阻滞技术<sup>[1]</sup>, 包括椎管内麻醉及外周神经阻滞麻醉等方式。由于老年患者硬膜外间隙变窄, 脊椎韧带钙化及纤维性退变, 使得椎管内麻醉的穿刺与置管操作困难。其次, 部分患者长期服用抗凝剂, 限制了椎管内麻醉在老年人中的应用<sup>[7]</sup>。神经阻滞麻醉能够直接作用靶向目标减轻疼痛, 同时减少全麻药物的

用量, 降低因此产生的并发症, 更利于患者术后快速康复, 可能是老年患者更加适宜的麻醉方案。

### 2 腹横肌平面(TAP)阻滞

**2.1 TAP 阻滞的定义及解剖基础** TAP 阻滞是一种为前腹壁皮肤、肌肉及壁层腹膜提供镇痛的区域神经阻滞技术。正中腹壁包括腹直肌及其筋膜鞘, 侧腹壁包括腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌及其筋膜鞘, 存在于腹内斜肌和腹横肌之间的区域被称为腹横肌平面(TAP)。前腹部的皮肤、肌肉及壁层腹膜由下段的胸神经及第一腰段神经(T6-L1)支配, 这些神经从椎间孔穿出, 其终末分支穿入侧腹壁, 沿腹横肌平面走行, 在 TAP 内注入局部麻醉药物即可使一侧前腹壁区域产生镇痛效果<sup>[8]</sup>。2001 年由 Rafi<sup>[9]</sup> 提出, 经过不断地发展与补充, 目前临床采用超声引导下 TAP 阻滞, 使得阻滞质量及成功率大为提高, 并发症的发生率和严重程度降低, 提高了 TAP 阻滞的临床应用价值。

### 2.2 TAP 阻滞在老年患者中的应用

**2.2.1 TAP 阻滞有良好的麻醉效果** TAP 阻滞可应用于下腹部手术, 如疝修补术、阑尾切除术、剖宫产术、子宫切除术、肾移植术、大肠切除术及前列腺根治术等, 研究表明 TAP 阻滞在单独应用或者作为复合麻醉时均能发挥良好的镇痛作用<sup>[10-12]</sup>。付群等<sup>[13]</sup>报道在老年患者下腹部手术中, 使用超声引导下 TAP 阻滞联合喉罩全麻能减少麻醉用量, 缩短恢复时间, 不增加不良反应。Sigh 等<sup>[14]</sup>报道高龄危重患者腹股沟斜疝修补术选择 TAP 阻滞, 其对机体生理功能干扰小, 安全可

\* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(2016MSXM094)。 作者简介: 安民(1985—), 住院医师, 硕士, 主要从事临床妇产科麻醉与疼痛治疗研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13883525599; E-mail: 303483441@qq.com。