

转化医学及其在神经外科的应用

袁季 综述 钱若兵 审校

安徽医科大学附属省立医院神经外科, 安徽 合肥 230001

摘要:转化医学是指实验室与临床研究之间双向、迅速而有效转化的研究体系,近年已引起国内外医学界人士的关注并得到迅速发展。本文综述了转化医学的概况,转化医学在神经外科学基础研究、临床诊疗、教学等方面的应用,并对转化医学在神经外科的应用前景进行了展望。

关键词:转化医学;神经外科;基础研究;临床应用

转化医学(Translational Medicine),也称为转化研究(Translational Research),是国际医学领域近年出现的新分支学科及新概念,首先由 Erhouni 全面阐述,一般是指将实验室研究的最新成果快速有效地转化为临床医学应用且同时将临床医疗的实际情况及时反馈给实验室以开展研究的双向转化体系,即“从实验台到病床旁”(bench to bedside)的一个连续、双向、开放的研究过程^[1]。转化医学强调多学科交叉合作,不仅涉及分子生物学、细胞生物学、病理生理学、药理学等学科,还涉及到电子、信息、统计、物理、化学、模型、网络、纳米等领域;它还是一个立体的、涉及微观和宏观、人文科学与自然科学交叉的系统,可分为三个层次:一是将实验室、临床研究成果用于提高疾病诊断防治效果;二是将研究成果用于制定预防、保健卫生决策;三是将实验与临床研究作为制定公共卫生法律法规的依据^[2]。其目的是要打破基础医学与药物研发、临床及公共卫生之间的固有屏障,在其间建立起直接关联;致力于弥补基础实验研发与临床和公共卫生应用之间的鸿沟,为开发新药品、研究新的治疗方法开辟出了一条具有革命性意义的新途径,从而攻克疾病,促进人类健康。

1 神经外科学的发展及现状

神经外科是医学中最年轻、最复杂且发展最快的一门学科,同时还是一门理论性、专业性和实践性很强的学科。近 10 年来,由于一些新的设备、方法和技术应用于神经外科的诊断、治疗及教学中,神经外科学发展迅速。

1.1 诊断方法

CT 和 MRI 的应用是神经系统疾病诊治发展的里程碑,但近年来多模态神经影像、神经电生理学技术的迅速发展提供了比普通影像检查方法更高的空间与时间分辨率用以探究大脑功能的异常,也使得临床医生能够借助于影像学、神经电生理技术更加直观地对神经外科疾病进行定性和定位诊断^[3]。例如功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)可以提供以往无法获得的感觉运动等功能脑区的激活图像^[4]、PET-CT 可以提高颅内恶性肿瘤原发灶及其转移灶探查的敏感性和特异性^[5]、长程视频脑电图可以提高难治性癫痫术前致痫灶定位的精确性^[6],这些技术在我国逐渐普及,提高了神经外科疾病诊断的准确性。

1.2 治疗手段

经过传统神经外科、显微神经外科的发展,目前已经进入了微创神经外科时代^[7],通过高分辨率的神经外科显微镜、立体定向系统、神经导航、神经内窥镜、伽马刀等技术和设备对神经系统病变进行微创手术,具有手术创伤小、省时、预后好等优点;而基于计算机模拟环境下神经外科的发展应用^[8],通过仿真模拟技术、虚拟现实(virtual reality, VR)技术、3D 成像技术等集成运用,为神经外科医生提供了一个可视化可重复而无风险的模拟手术环境,以此学习显微解剖知识,熟悉手术关键程序,锻炼手术技能,制定手术方案,降低患者术后并发症的几率;另外,当前生物治疗已成为颅内肿瘤治疗的重要辅助手段,特别是随着对神经干细胞

基金项目:安徽医科大学 2011 年度校级教学研究重点项目(jyxm201158)

收稿日期:2012-05-17; **修回日期:**2012-07-09

作者简介:袁季(1988-),男,硕士研究生在读,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。

通讯作者:钱若兵(1972-),男,硕士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事功能性神经外科和脑功能成像的研究。

的深入研究,神经干细胞具有的多潜能分化、免疫原性低等诸多优点,使其成为颅内肿瘤基因治疗的理想载体,并已在动物临床试验中取得了成功^[9]。

1.3 教学

神经外科诊疗技术的发展日新月异,但目前神经外科教学大多局限于书本知识,新的研究方法、诊断方法、治疗方法在教科书中涉及很少,医学生们无法获取新的学科进展,同时医学生很难直接接触病人,无法使许多抽象的内容变得直观、具体,从而造成了医学生学习兴趣不高、不能主动地去分析和解决问题,无法为将来走向临床工作岗位奠定良好的基础,因此,传统的临床教学方法显然已不适应现代神经外科发展的教学要求。

2 转化医学在神经外科的应用

转化医学概念的提出,为神经外科的发展提供了一种全新的模式,对传统的神经外科基础研究、诊疗技术、人才培养及医学教育等提出了挑战,同时也为神经外科的可持续性发展带来了难得的机遇。目前,国内外已将转化医学应用于神经外科的各项研究及实践中,并取得了良好效果。

2.1 基础研究成果在临床实践中的应用

神经外科基础研究旨在探究神经系统生理和病理的过程和疾病发生发展的分子与细胞机制,为相关疾病的诊断、治疗和预防提供理论基础。神经外科临床实践中会遇到各种问题,需要建立在神经外科基础研究平台上进行探索和解决,同时一些新的研究方法、设备、技术的应用,也促进了神经外科基础研究的发展;在转化医学领域,基础研究与临床应用是互相依存、互相促进的。Friess 等^[10]基于转化医学理念,通过建立大型动物模型探究小儿脑外伤的重症神经生理监护的指标,研究者利用四周龄的小猪通过非击打性旋转的方式建立脑损伤模型,结果推论出丙酮酸比率和脑氧分压可以作为脑外伤急性期的异常干预和治疗的评估指标,据此 Friess 认为动物模型可为脑外伤的基础实验与临床应用之间的转化提供良好的平台,基础研究中提出的理论可以在动物模型中得到验证,而临床诊疗中发现的问题也可以通过建立动物模型进行反复研究,以此为疾病探索有效的治疗措施。

恶性胶质瘤的治疗是神经外科领域面临的挑战和难以攻克的顽症^[11]。而基于转化医学理念,恶性胶质瘤分子生物学与分子遗传学基础研究的积累促使了全新靶向治疗技术的出现,尤以抗肿瘤

血管生成的治疗方法进展迅速^[12]。研究显示,肿瘤的发生与发展涉及细胞内信号转导过程中多基因的异常,这些异常基因参与调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡和血管生成等相关过程,而目前由临床前概念已过渡到临床试验性治疗的治疗靶点就选择在细胞内信号转导通路中,主要集中在受体介导的酪氨酸激酶通路,并已开发出一系列靶向小分子抑制剂药物和单克隆抗体,包括酪氨酸激酶抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂、整合素抑制剂等;另外,由于肿瘤免疫学及肿瘤干细胞学基础研究的进展和相关转化医学的研究,全新的免疫治疗及干细胞治疗也成为可能^[13]。恶性胶质瘤的新型治疗临床试验结果为患者预后带来了乐观前景。然而,神经外科医生是恶性胶质瘤新型治疗由实验室到临床试验的直接实践者,也需要在治疗中不断发现和克服出现的新难题,并及时反馈到基础研究领域。

2.2 临床诊疗方面的应用

神经外科手术的成功与否取决于对病变切除范围的准确程度和对大脑功能区域的保护程度,由于损伤的不可复性,脑功能区的术前定位尤为重要。近年来,脑功能成像技术,特别是 fMRI 研究的深入,临床上已可利用 fMRI 进行有关视觉、语言、听觉、运动等功能区域的术前、术中定位,同时结合术中电生理技术和脑皮质电刺激技术综合应用,以实现全面的大脑功能区域定位^[14]。随着对 fMRI 技术的不断深入研究及临床的广泛应用,功能影像提供的信息在神经外科疾病的诊断、确定手术的可行性、制定手术的术前计划、术中导航、术后病情康复评估等各个环节均对外科医师的临床决策产生重大影响。

外科手术特别是神经外科手术,受到人手活动度的影响很大,而随着显微外科技术的日趋发展,同样考验着神经外科医生对手部灵活度、精准度和持久度的极限。一款新型外科手术机械系统-“神经臂”(NeuroArm)由包括医学、物理、软件、电子和机械等相关专业的 Sutherland 团队共同研发,为神经外科手术带来了革命性的影响^[15];该系统由外科医师操控计算机系统,由 NeuroArm 实际执行手术,结合实时的核磁共振图像,为外科医师提供前所未有的细节和控制,使他们能够进行显微神经外科手术和立体定向手术。然而一项革新技术的推广应用,必须能够将实验研究与临床应用联系起来互相转化,该团队对 NeuroArm 系统进行了相关的

临床前和临床研究,包括显微手术绩效评估、导航精度评估、I期临床试验^[16];结果显示 NeuroArm 系统的显微手术效果与传统手术同样安全有效、导航精度较传统导航系统更加精准、I期临床试验的实用性和安全性也得到医生和患者的认可,而 NeuroArm 系统已经具备了进行下阶段的临床试验,而临床试验中暴露的问题同样会及时反馈给研究团队来促进该系统的不断升级和完善;NeuroArm 系统最终将会在临床中得到广泛运用,帮助神经外科医生能够更轻松并且更高成功率的完成手术,同时减少患者所受的痛苦。

2.3 神经外科学教学方面的应用

神经外科学作为医学教学中概念化、抽象化知识比较集中的典型课程,其教学的难度在课程教学中有目共睹;神经外科学教学中存在着基础与临床脱节的问题,因此对医学生开展转化医学教育,培养转化医学意识,无疑是培养合格神经外科医师的有效途径之一。实施转化医学教育,可以开拓医学生的思维方式,提高其基础研究与临床应用相结合的意识;可以促使医学生总结过往临床及实验中的经验教训,提高专业知识和临床技能;可以为医学生提供一个平台,培养医学生的团队协作精神,促进多学科多领域的学生交流合作^[17]。其中,将以问题为导向的教学方法(problem-based learning, PBL)运用于神经外科的教学中,可以作为开展转化医学教育的一种新颖方式。PBL 教学方法^[18]是以问题为中心,以学生为主体的教学方式,强调将问题设置在临床有关的具体而复杂的情境下,需要学生依靠扎实、宽厚而稳定的专业知识,通过学生互相间的合作解决实际的问题,并且学习隐含于问题中的专业知识,加深对知识的理解和应用,形成自我学习与探索的能力。Zhang 等^[19]在外科教学中引入 PBL 教学法,并与传统的以授课为基础的单向教学方法进行比较,PBL 教学组学生取得的成绩有显著提高,尤其在病例分析和手术操作技能方面成绩突出,而学生的自我评估显示:PBL 教学法能够使学生产生共鸣,提高学习兴趣,促使学生更加主动参与学习;能够促进学生团队合作学习能力的提高,有助于学生自我总结和提炼知识内容;能够巩固学生在课堂中所学的专业技能知识,从而提高学生在临床实践中的自信心。

3 小结与展望

转化医学是一个多学科多领域相互交叉的新

兴学科分支,打破了基础研究与临床应用之间的屏障,弥补了基础医学与临床医学之间的鸿沟,在基础医学与临床应用之间架起了一座桥梁^[20],也将会在医学研究中起到催化剂的作用,因此神经外科的发展需要以转化医学为中心展开学科建设,更好地利用现有的基础研究知识,实现临床资源的最大限度利用,促进学科的可持续发展。当然转化医学在神经外科应用过程中仍存在一些问題,如对转化医学的建设与巨大的投入可能在短期内并无显著效果;神经外科医生需要进行繁忙的临床工作同时从事相关的基础研究,而一些重大神经系统疾病的研究的复杂性已经远远超越了人们的预料,临床问题的解决最终已经不能由单一神经外科医生来完成,而需多学科多领域的协作研究。未来的神经外科,将以转化医学为指导,从基础研究方向的选择、临床应用的科学创新、人才梯队的培养及学科教学的多元化等方面全面协调发展,从而更好地为人类健康服务。

参 考 文 献

- [1] Erhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. Science, 2003, 302(5642): 63-72.
- [2] Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA, 2008, 299(2): 211-213.
- [3] He B, Yang L, Wilke C, et al. Electrophysiological imaging of brain activity and connectivity-challenges and opportunities. IEEE Trans Biomed Eng, 2011, 58(7): 1918-1931.
- [4] Kanai R, Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(4): 231-242.
- [5] Santra A, Kumar R, Sharma P, et al. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. Eur J Radiol, 2012, 81(3): 508-513.
- [6] Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. Epilepsy Behav, 2009, 15(1): 22-33.
- [7] Ishii M, Gallia GL. Application of technology for minimally invasive neurosurgery. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21(4): 585-594.
- [8] Malone HR, Syed ON, Downes MS. Simulation in neurosurgery: a review of computer-based simulation environments and their surgical applications. Neurosurgery, 2010, 67(4): 1105-1116.
- [9] Kim SU. Neural stem cell-based gene therapy for brain tumors. Stem Cell Rev, 2011, 7(1): 130-140.
- [10] Friess SH, Ralston J, Eucker SA. Neurocritical care monitoring correlates with neuropathology in a swine model of pediatric

- ric traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2011, 69(5): 1139-1147.
- [11] Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments. *Semin Oncol*, 2011, 38(6): S2-S10.
- [12] Sul J, Fine HA. Malignant gliomas: new translational therapies. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77(6): 655-666.
- [13] Xu Q, Yuan X, Yu JS. Glioma stem cell research for the development of immunotherapy. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 746: 216-225.
- [14] Bick AS, Mayer A, Levin N. From research to clinical practice: implementation of functional magnetic imaging and white matter tractography in the clinical environment. *J Neurol Sci*, 2012, 312(1-2): 158-165.
- [15] Sutherland GR, Latour I, Greer AD. Integrating an image-guided robot with intraoperative MRI: a review of the design and construction of neuroArm. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 2008, 27(3): 59-65.
- [16] Pandya S, Motkoski JW, Serrano-Almeida C, et al. Advancing neurosurgery with image-guided robotics. *J Neurosurg*, 2009, 111(6): 1141-1149.
- [17] McGaghie WC. Medical education research as translational science. *Sci Transl Med*, 2010, 2(19): 1-3.
- [18] Schmidt HG, Rotgans JJ, Yew EH. The process of problem-based learning: what works and why. *Med Educ*, 2011, 45(8): 792-806.
- [19] Zhang Y, Chen G, Fang X, et al. Problem-based learning in oral and maxillofacial surgery education: the Shanghai hybrid. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(1): e7-e11.
- [20] Maxmen A. Translational research: The American way. *Nature*, 2011, 478(7368): S16-S18.

岛叶的结构与功能

沈笠雪 综述 王磊 审校*

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

摘要: 本文结合了影像学的最新进展, 详细介绍了岛叶的解剖结构。通过对近些年文献的研究与总结, 介绍了岛叶具有厌恶情绪的形成、成瘾的形成、痛觉的调控、抑郁情绪的产生、心脏活动的调节和语言的计划等功能, 并对脑功能的研究方法进行说明。

关键词: 岛叶; 结构; 功能; 厌恶情绪; 成瘾; 痛觉

岛叶是大脑半球唯一隐藏在深部的脑叶, 其位置较深, 占大脑半球体积较小, 国内外对其功能研究也相对较少。本文将对其结构与功能做如下综述。

1 岛叶的结构

1.1 岛叶的形态

岛叶位于外侧裂深部, 被额叶、顶叶、颞叶所构成的岛盖所覆盖。位于额眶盖、额顶盖、颞盖内侧面的前、上、下环岛沟, 将岛叶与岛盖皮质分开。岛叶深部由外向内依次为最外囊、屏状核、外囊、壳核。

岛叶呈倒金字塔型, 由多个岛回组成。岛中央

沟自后上向内下将岛叶分为前、后两部分。岛叶前部可分为前、中、后 3 个岛短回, 另有较小的岛横回和副岛回, 少部分人可有 4~5 个岛短回, 各岛短回向前下辐辏于岛尖; 岛叶后部由后中央沟分为前、后两个长回, 少部分人可只有 1 个长回。

岛阈为位于侧裂蝶骨部和岛盖部的结合处略微抬起的弓形边缘, 自颞极延伸至额叶眶面, 表层覆盖薄层灰质, 深部为钩束。岛短回于岛阈外侧融合为相对平滑的区域称为岛极, 位于岛叶前下缘, 其内侧缘是前穿质的外侧界^[1]。

1.2 岛叶的动脉

大脑中动脉分为 M1-M4 共四段, 其中 M2 段

收稿日期: 2012-01-16; 修回日期: 2012-07-04

作者简介: 沈笠雪(1988-), 男, 首都医科大学附属北京天坛医院七年制研究生, 主要从事脑胶质瘤研究。

通讯作者: 王磊(1962-), 男, 首都医科大学附属北京天坛医院主任医师, 教授, 医学博士, 主要从事脑胶质瘤研究。