

- [16] Piccioni DE, Selfridge J, Mody RR, et al. Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. *Neuro Oncol*, 2014, 16(6): 815-822.
- [17] Rahman R, Hempfling K, Norden AD, et al. Retrospective study of carmustine or lomustine with bevacizumab in recurrent glioblastoma patients who have failed prior bevacizumab. *Neuro Oncol*, 2014, 16(11): 1523-1529.
- [18] Levin VA, Mendelssohn ND, Chan J, et al. Impact of bevacizumab administered dose on overall survival of patients with progressive glioblastoma. *J Neurooncol*, 2015, 122(1): 145-150.
- [19] Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, et al. Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma. *Oncologist*, 2015, 20(2): 166-175.
- [20] Simonetti G, Trevisan E, Silvani A, et al. Safety of bevacizumab in patients with malignant gliomas: a systematic review. *Neurol Sci*, 2014, 35(1): 83-89.
- [21] Chamberlain MC. Salvage therapy with lomustine for temozolomide refractory recurrent anaplastic astrocytoma: a retrospective study. *J Neurooncol*, 2015, 122(2): 329-338.
- [22] Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1168-1174.
- [23] Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3212-3218.
- [24] Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4601-4618.
- [25] Han SJ, Rolston JD, Molinaro AM, et al. Phase II trial of 7 days on/7 days off temozolomide for recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol*, 2014, 16(9): 1255-1162.
- [26] Weller M, Tabatabai G, Kästner B, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(9): 2057-2064.
- [27] Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14): 2192-2202.

纳米载体递药跨血脑屏障治疗胶质瘤的研究进展

解彦东¹, 刘洪梅¹, 戚艳华¹, 周秀萍¹ 综述 于如同² 审校

1. 徐州医学院神经系统疾病研究所, 江苏 徐州 221000

2. 徐州医学院神经系统疾病研究所、徐州医学院附属医院神经外科, 江苏 徐州 221000

摘要: 胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤, 恶性程度高、侵袭性强, 传统的手术、放化疗对其治疗效果均不理想。血脑屏障的存在, 使很多治疗药物难以到达脑部肿瘤组织。纳米载体, 作为一种新型的药物载体, 能有效穿过血脑屏障, 增强胶质瘤治疗效果。本文主要介绍近年来跨血脑屏障纳米药物载体在治疗胶质瘤方面的研究进展, 分别总结和阐述了常用于脑部递药的纳米载体、改造纳米载体增强其跨血脑屏障能力的方法, 以及纳米药物载体在胶质瘤治疗中的应用。

关键词: 血脑屏障; 胶质瘤; 靶向递药; 纳米载体

纳米药物载体由人工或天然高分子材料合成, 其粒径在 10~1000 nm 之间^[1], 与传统的药物制剂相比具有诸多优势, 如: 靶向性强、粒径小、易修饰、副作用低、起效时间长、可透过机体屏障

等^[2], 其在脑胶质瘤治疗中的作用越来越受到重视。本文将从常用于脑部递药的纳米载体、改造纳米载体增强其跨血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)能力的方法, 以及近年来纳米药物载体在胶质瘤治

收稿日期: 2015-06-12; 修回日期: 2015-08-20

作者简介: 解彦东(1990-), 男, 徐州医学院神经外科在读硕士研究生, 主要从事纳米载体递药治疗胶质瘤的研究。

通讯作者: 于如同(1963-), 男, 教授、主任医师、博导, 科主任, 徐州医学院神经系统疾病研究所所长。主要从事脑胶质瘤的分子生物学机制及胶质瘤干细胞的生物学行为与机制研究。

疗中的研究应用三个方面分别进行介绍。

1 常用于脑部递药的纳米载体

不同的药物有不同的物理化学性质,选择合适的纳米载体不仅可以提高载药量和药物的稳定性,而且利于药效的发挥。纳米载体可根据材料和粒子形态进行分类,目前常用于脑部递药的纳米载体有脂质体、聚合物纳米颗粒、树枝状聚合物、纳米胶束和固体脂质纳米颗粒。

脑胶质瘤的发生虽然会一定程度的破坏 BBB,但没有被破坏部分 BBB 仍限制着纳米药物载体进入胶质瘤细胞^[3]。而经过适当的改造后,纳米药物载体跨 BBB 的能力可明显提高,能够有效地抑制脑胶质瘤的生长。下面我们就纳米药物载体的改造方法进行介绍。

2 改造纳米载体增强其跨 BBB 能力的方法

不同的纳米载体构造各不相同,其跨 BBB 的改造方式也各不一样。目前已知,药物可通过被动转运、载体介导转运、受体介导转运、吸附介导转运等方式透过 BBB^[4]。根据药物跨 BBB 的机制,对纳米载体进行相应改造,可增强其跨 BBB 的能力。

2.1 利用被动转运机制改造纳米载体

与正常组织相比,肿瘤组织血供丰富、血管间隙宽、淋巴回流缺失,使得大分子物质或脂质颗粒在肿瘤组织具有高通透和高滞留效应,这种效应称为实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permea-

bility and retention effect, EPR 效应)^[5]。正常情况,纳米颗粒不能通过 BBB,而肿瘤存在时, BBB 渗透性增加,纳米颗粒则可通过。通过 EPR 效应提高肿瘤组织的药物浓度,即被动转运。在血液中胶体颗粒稳定性差,会被巨噬细胞、kupper 细胞等网状内皮细胞很快清除。研究表明,在纳米颗粒表面修饰糖脂、聚乙二醇等亲水性基团,可避免颗粒与网状内皮细胞发生作用,延长药物血浆半衰期,增加血液中药物浓度^[6]。在纳米颗粒的表面修饰表面活性剂,如多山醇酯、泊洛沙姆,能增强内皮细胞脂质流动,促进药物跨 BBB。此两种方法均可提高纳米药物载体跨 BBB 的能力。Nance 等^[7]用乙二醇包被含有紫杉醇的聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒,发现 70 nm 大小的纳米颗粒在 1 s 时渗透速度比相似大小未修饰乙二醇的纳米颗粒快 110 倍(图 1A)。与单纯的紫杉醇和未包被乙二醇的纳米载体药物相比,其能够更好的抑制恶性胶质瘤的生长(图 1B)。Wilson 等^[8]用 1% 多山醇酯 80 包被含有安吉四氢吡啶的聚 n-氰基丙烯酸正丁酯纳米颗粒,和未被包被的纳米颗粒相比,其在肝、脾等组织中含量减少。与单用安吉四氢吡啶和未包被的纳米颗粒相比,包被的纳米颗粒能更好的在脑组织中聚集。脑部递药纳米载体的功效不仅受到表面活性剂的影响,还与核心聚合物、所载药物和载体本身的稳定性有关^[9]。

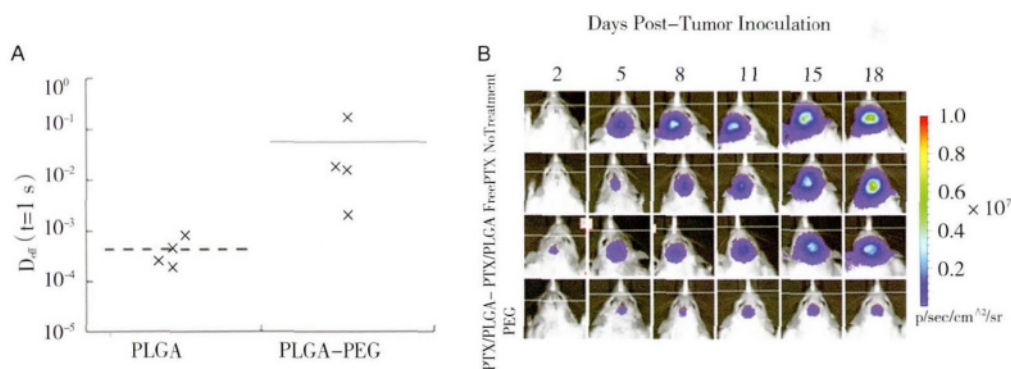


图 1 不同脂质体在肿瘤内扩散系数和抑制在体肿瘤生长效果的比较。A. 纳米载体在肿瘤组织中的扩散系数。B. 表达荧光素酶 9L 胶质肉瘤细胞小鼠肿瘤模型活体成像。

2.2 利用主动靶向机制改造纳米载体

BBB 表面存在许多内源性营养物质传导系统,这些系统在介导营养物质入脑的同时也可用来传输纳米载体。当前被用于主动靶向跨 BBB 的传导系统主要有两种:载体介导转运(carrier-mediated transport, CMT)和受体介导转运(receptor-mediated

transcytosis, RMT)。

2.2.1 利用 CMT 机制改造纳米载体 BBB 内皮细胞表面已鉴定出 20 多种载体蛋白^[10],这些载体蛋白可以介导葡萄糖、氨基酸、核苷等营养物质入脑。若将纳米载体设计成该类载体蛋白的底物,则可以像营养物质一样被转运进脑。Qin 等通过葡萄

糖转运载体途径设计具有脑靶向功能的脂质体纳米颗粒,发现具有靶向功能的纳米载体对毛细血管内皮细胞的毒性低于普通的脂质体载体^[11],其 AUC₀₋₄ 和 C_{max} 值均高于对照组。体外 BBB 模型证实,随着脂质体被修饰的糖基量增加,脂质体纳米颗粒跨 BBB 能力也逐渐增强。

2.2.2 利用 RMT 机制改造纳米载体 RMT 是目前研究较为成熟的靶向策略之一,BBB 内皮细胞表面存在许多特异性受体,可介导胰岛素、胰岛素样生长因子、转铁蛋白、低密度脂蛋白等物质通过 BBB^[12]。在纳米载体表面修饰特定配基,能提高纳米载体与受体的亲和性。

Dieu 等^[13]在聚二甲基硅氧烷嵌合聚 2-甲基-2-噁唑啉(PDMS-b-PMOXA)的两亲性共聚物表面连接抗人胰岛素受体抗体 83-14,在体外 BBB 模型中用过量的游离抗体与胰岛素受体竞争性结合后发现,修饰抗体的纳米载体跨 BBB 能力明显增强。Zhang 等^[14]通过转铁蛋白修饰装载有紫杉醇的混合胶束加强其对 BBB 的穿透能力,发现修饰转铁蛋白能够显著提高小鼠初级脑毛细血管内皮细胞对胶束的吸收,其吸收量是未修饰转铁蛋白胶束的 2.4 倍。Demeule 等^[15]报道一种起源于抑肽酶 Kunitz 结构域的肽 angiopep-2,其与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)结合,具有较高的 BBB 穿透能力。Li 等^[16]通过 angiopep-2 修饰纳米颗粒增强化疗药物 DOX 和基因治疗药物 pORF-hTRAIL 对胶质瘤的疗效。首先,将 DOX 插入到 Trail 中形成一个稳定的复合物,然后,同修饰有 angiopep-2 配基的高树枝状聚 L 赖氨酸压缩复合物形成纳米共同转运系统。相比于对照组,修饰 angiopep-2 的纳米载体药物在鼠脑中浓度明显增高,能够有效促进肿瘤细胞凋亡、提高小鼠的中位生存期。当前,通过琥珀酰将三分子紫杉醇和一分子 angiopep-2 连接到一起的化疗药物 ANG1005 已处于临床试验阶段,成为第一个在临床上利用 LRP1 跨 BBB 治疗脑胶质瘤的药物。

但胰岛素受体、转铁蛋白受体和低密度脂蛋白受体这三种转运体有一个共同缺陷:全身广泛表达,严重影响脑组织对药物的摄取。因此部分学者着手研究神经系统特异性转运体,如 FC5 和 RVG29。FC5 属于纳米抗体,可与脑血管内皮表面糖蛋白 TMEM-30A 特异性结合,跨膜后结构基本不被破坏,已被用于修饰脂质体递送化疗药物阿霉素的^[17]。RVG29 是狂犬病毒糖蛋白的一个结

构域,能与神经性 nACh 受体特异性结合,其修饰的纳米载体已用于神经退行性疾病的研究^[18]。当然并不是所有脑内配体都适合直接用于修饰纳米载体,有些配体需要进行适当改造。Wei 等发现^LCDX (L-肽配体)的同分异构体^DCDX 能与 nAChR(烟碱样乙酰胆碱受体)很好的结合,可用于改造纳米载体^[19]。与脑组织内本身存在的^LCDX 不同,^DCDX 能够有效地抑制溶酶体的降解,其穿过 BBB 的能力高于^LCDX。^DCDX 修饰脂质体包载 DOX 形成的纳米载体,比用^LCDX 修饰的脂质体纳米药物载体和单纯的 DOX 治疗胶质瘤都有效。免疫荧光标记发现,^DCDX 修饰的药物在大脑部位荧光强度最高(图 2A)。在相同的给药方式下,用^DCDX 修饰的药物治疗小鼠,其平均中位生存期为 33.5 天,而^LCDX 修饰的药物和单纯的 DOX 治疗的小鼠平均中位生存期则分别为 28 天和 24 天(图 2B)。

2.3 利用其它机制的纳米载体改造

吸附介导的脑内转运是利用带正电荷的纳米载体,与 BBB 内皮细胞表面的负电荷相互吸引而介导细胞内吞转运。阳离子纳米颗粒的特异性低,在体内会被广泛地吸收^[20],降低纳米载体表面的正电荷可减轻这一副作用。然而,降低纳米载体表面正电荷的同时其与内皮细胞的吸附作用也会随之降低,因此通过吸附途径加强纳米载体跨 BBB 的作用受到限制。细胞旁路途径目前多采用渗透性高的药物,来暂时收缩 BBB 的内皮细胞、开放旁路通道,以增加抗癌药物在肿瘤组织中的浓度^[21]。因为此种方法药物选择性低、靶向性差,所以在实际应用中受到限制。与未经改造的纳米药物载体相比,改造之后的纳米药物载体跨 BBB 的能力显著提高,可更好地应用于脑胶质瘤的治疗。然而用纳米药物载体治疗胶质瘤不能仅考虑其跨 BBB 的问题,更应该考虑载体跨 BBB 后所处的肿瘤微环境。只有制备出在胶质瘤特殊微环境中能够特异性释药的纳米药物载体,才能最大程度的提高纳米载体在胶质瘤治疗中的应用,提高胶质瘤治疗效果。

3 纳米药物载体在胶质瘤治疗中的研究应用

随着胶质瘤治疗要求的提高,对化疗药物的要求也随之提高,单纯具有跨 BBB 功能的纳米药物载体已不能满足临床需要。细胞信号转导途径和相关基因在胶质瘤发生、发展中的作用逐步阐明,使胶质瘤的分子靶向治疗成为可能^[22]。目前,在胶质瘤细胞已发现多种治疗靶点,如表皮生长因子

受体、血管内皮细胞生长因子受体、血小板源性生长因子受体、基质金属蛋白酶、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体等。作为新型的药物载体,纳米载体可修饰胶质瘤细胞治疗靶点,能携带化疗药物和基因治疗药物,可根据肿瘤细胞的特殊微环境调节药物释放,实现胶质瘤细胞和 BBB 内皮细胞的双靶向。Shao 等^[23] 针对肿瘤细胞内高浓度 GSH 能够有效断裂二硫键的微环境,设计了用二硫键控制药物释放、用脱氢抗坏血酸靶向胶质瘤细胞的新型纳米载体药物。结果显示周围覆盖二硫键的纳米载体比未覆盖的载体粒径小、表面所带正电荷低(表 1),修饰后的靶向纳米载体的细胞摄取率从 10 mol% 上

升到 40 mol%。用改造后的药物载体治疗胶质瘤小鼠模型,结果显示肿瘤组织的药物浓度明显高于正常组织,小鼠中位生存明显提高。Yang 等^[24] 用具有双重靶向功能的 angiopep-2 和具有渗透性活性的 neuropilin-1 受体共同修饰纳米载体,携带基因药 siRNA 和化疗药阿霉素治疗胶质瘤,抑瘤实验显示,改造后药物的 IC_{50} 值明显低于对照组,其凋亡指数是对照组的 8.3 倍。Gao 等^[25] 根据胶质瘤细胞表面带有的基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 设计可裂解的 PLGLAG 连接片段,将具有渗透胶质瘤细胞功能的正电荷渗透肽 R8 很好的隐藏了起来,实现了纳米药物载体对胶质瘤的双靶向治疗(图 3)。

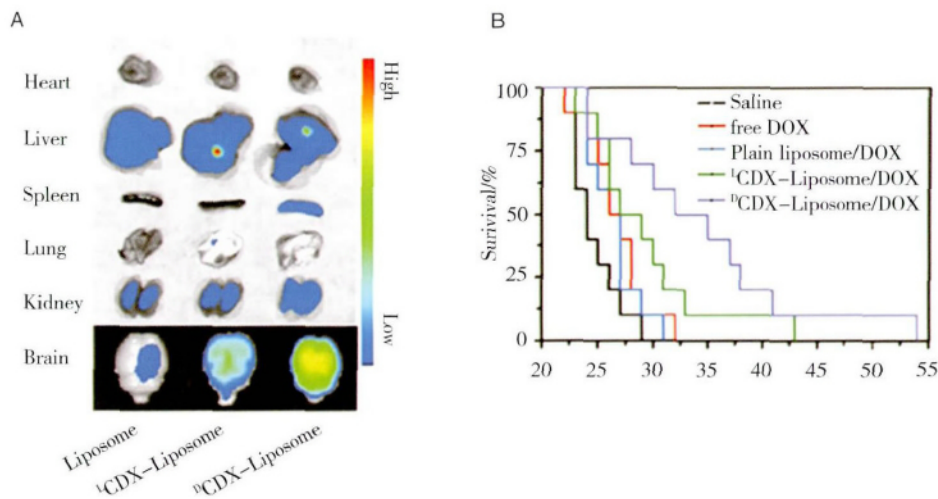


图 2 不同类型脂质体在裸鼠体内的分布以及对胶质瘤模型生存期的影响。A: 罗丹明荧光标记的脂质体在裸鼠体内的分布状况。B: 裸鼠 U87 胶质母细胞瘤模型生存曲线。

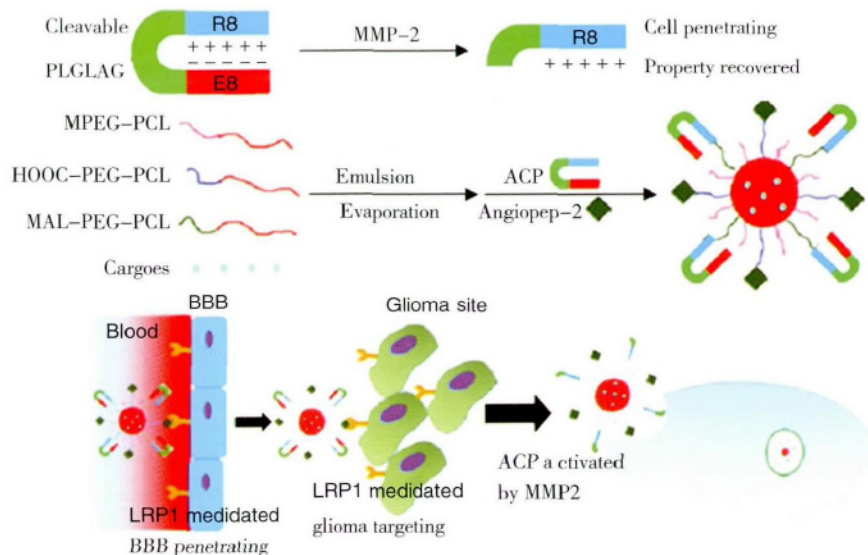


图 3 利用 MMP-2 设计的纳米载体跨 BBB 靶向治疗脑胶质瘤模型示意图

表1 修饰二硫键后纳米载体粒径和电位的变化

| Polymeric micelles | size(d, nm) ^a | PDI | zeta-potential(mV) ^a |
|---------------------------------|--------------------------|-------------|---------------------------------|
| DHA-PLysP/PTX | 59 ± 4 | 0.11 ± 0.01 | 14.1 ± 1.1 |
| DHA-PLys _(S-S) P/PTX | 47 ± 3 | 0.09 ± 0.03 | 2.35 ± 0.1 |

4 总结与展望

目前大多数化疗药物都难以有效地通过 BBB 到达脑胶质瘤细胞,且副作用高,对人体危害大。纳米药物载体具有易修饰性,可以携带基因药物和化疗药物,可以提高药物跨 BBB 的能力,能够实现对 BBB 和胶质瘤细胞的双重靶向。在提高药效和血浆半衰期的同时,有效地降低了药物的副作用,为药物治疗脑胶质瘤带来了新希望。然而,纳米药物载体也有诸多缺陷仍未解决,现已证实吸入纳米材料会对小鼠多个脏器产生不良反应,对脑组织也会产生一定的毒性^[26]。不同的纳米材料对脑组织的毒性并不相同,其具体机理仍待阐明。目前大多数纳米药物载体还处在临床前研究阶段,寻找低廉、安全、高效的纳米药物载体将是未来研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Lobatto ME, Fuster V, Fayad ZA, et al. Perspectives and opportunities for nanomedicine in the management of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(11): 835-852.
- [2] Lim EK, Jang E, Lee K, et al. Delivery of cancer therapeutics using nanotechnology. *Pharmaceutics*, 2013, 5(2): 294 - 317.
- [3] Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(5): 881-890.
- [4] Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 640-665.
- [5] Wong AD, Ye M, Ulmschneider MB, et al. Quantitative analysis of the enhanced permeation and retention (EPR) Effect. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123461.
- [6] Cai L, Wang X, Wang W, Qiu N, et al. Peptide ligand and PEG-mediated long-circulating liposome targeted to FGFR overexpressing tumor in vivo. *Int J Nanomedicine* 2012(7): 4499-4510.
- [7] Nance E, Zhang C, Shih TY, et al. Brain-Penetrating Nanoparticles Improve Paclitaxel Efficacy in Malignant Glioma Following Local Administration. *ACS Nano*, 2014, 8(10): 10655-10664.
- [8] Wilson B, Samanta MK, Santhi K, et al. Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(1): 75-84.
- [9] Gelperina S, Maksimenko O, Khalansky A, et al. Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of the formulation parameters. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2): 157-163.
- [10] Qutub AA, Hunt CA. Glucose transport to the brain: a systems model. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 49(3): 595-617.
- [11] Qin Y, Fan W, Chen H, et al. In vitro and in vivo investigation of glucose-mediated brain-targeting liposomes. *J Drug Target*, 2010, 18(7): 536-549.
- [12] Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res* 2007 24(9): 1759-1771.
- [13] Dieu LH, Wu D, Palivan CG, et al. Polymersomes conjugated to 83 - 14 monoclonal antibodies: in vitro targeting of brain capillary endothelial cells. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(2): 316-324.
- [14] Zhang P, Hu L, Yin Q, et al. Transferrin-modified c[RGDFK]-paclitaxel loaded hybrid micelle for sequential blood-brain barrier penetration and glioma targeting therapy. *Mol Pharm*, 2012, 9(6): 1590-1598.
- [15] Demeule M, Régina A, Che C, et al. Identification and design of peptides as a new drug delivery system for the brain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(3): 1064-1072.
- [16] Li J, Guo Y, Kuang Y, An S, et al. Choline transporter-targeting and co-delivery system for glioma therapy. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9142-9148.
- [17] Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 48-57.
- [18] Liu Y, Huang R, Han L, et al. Brain-targeting gene delivery and cellular internalization mechanisms for modified rabies virus glycoprotein RVG29 nanoparticles. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4195-4202.
- [19] Wei X, Zhan C, Shen Q, et al. A D-peptide ligand of nicotine acetylcholine receptors for brain-targeted drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(10): 3023-3027.
- [20] Elsabahy M, Zhang S, Zhang F, et al. Surface charges and shell crosslinks each play significant roles in mediating degradation, biofouling, cytotoxicity and immunotoxicity for polyphosphoester-based nanoparticles. *Sci Rep*, 2013, 3(3): 3313.
- [21] Haluska M, Anthony ML. Osmotic blood-brain barrier modification for the treatment of malignant brain tumors. *Clin J Oncol Nurs*, 2004, 8(3): 263-267.
- [22] Cerchia L, Martinez Montero JC, Monfared P. Signal transduction alterations in glioma: implications for diagnosis and therapy. *J Signal Transduct*, 2012, 2012: 704247.
- [23] Shao K, Ding N, Huang S, et al. Smart nanodevice combined tumor-specific vector with cellular microenvironment-triggered property for highly effective antiglioma therapy. *ACS Nano*, 2014, 8(2): 1191-1203.
- [24] Yang ZZ, Li JQ, Wang ZZ, et al. Tumor-targeting dual peptides-modified cationic liposomes for delivery of siRNA and docetaxel to

- gliomas. *Biomaterials*, 2014, 35(19): 5226-5239.
- [25] Gao H, Zhang S, Cao S, et al. Angiopep-2 and activatable cell-penetrating peptide dual-functionalized nanoparticles for systemic glioma-targeting delivery. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2755-2763.

- [26] Yang Z, Liu ZW, Allaker RP, et al. A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system. *J R Soc Interface*, 2010, 7 Suppl 4: S411-422.

眩晕的外科治疗

李勇刚 综述 雪亮 校审
天津医科大学总医院神经外科 天津 300052

摘要: 针对眩晕的诊断明确病因可予以手术治疗。选择性前庭神经切断术用于保守治疗无效、患耳尚有实用听觉功能、对侧耳有听觉功能障碍、眩晕严重者,保留骨迷路的结构和听觉纤维,保留有效听力;迷路切除术用于单耳迷路功能障碍并且伴有严重的感音性耳聋者,经乳突入路切除半规管椭圆囊和球囊;外淋巴瘘修补术用于存在外淋巴瘘而且对保守治疗无效者;选择性前庭下神经分支切断术及半规管阻塞术可用于治疗良性阵发性位置性眩晕者。

关键词: 眩晕;显微外科;手术

眩晕(vertigo)指的是自身或环境的旋转、摆动感,是一种运动幻觉,往往是前庭系统病变的结果;头晕(dizziness)指的是自身不稳感,既可以是前庭病变的恢复期或后遗症期的结果,也可以是深感觉或视觉系统病变的结果。头昏(woozy, light-headedness)指的是头脑不清晰感,通常是皮层功能障碍的结果。眩晕和头晕的发病机制各异,有时两者是同一疾病在不同时期的两种表现^[1,2]。

无论眩晕还是头晕,仅仅都是一种症状,其病因众多。根据疾病发生的部位,眩晕或头晕往往分为耳源性(周围性前庭病变)、中枢性(各种位于脑干、小脑和颅颈交界区的病变)、心理疾病相关性(主要是广场恐怖、焦虑和抑郁)、运动病(晕车、晕船、晕机和登高性眩晕)、全身性疾病相关性(血液病、内分泌疾病、心脏疾患、低血压、电解质紊乱和眼部疾患等)和原因不明性。耳源性眩晕约占30%~50%,其中良性位置性眩晕发病率居单病种首位,其次为梅尼埃病和前庭神经炎;中枢性眩晕约占2%~30%;心理疾病相关性头晕占到15%~50%;全身性疾病相关性头晕约为5%~30%;在现有的医疗技术水平下,至少有15%~

25%的眩晕,原因不明^[3-4]。对于眩晕患者应进行血液和脑脊液的常规、生化和免疫学检查以及神经和内耳影像学,除此以外,眼震电图、转椅试验、前庭自动旋转试验、听力检查、内听道薄层CT或MRI内耳水成像、前庭诱发肌源性电位等对诊断眩晕病因有重要的价值。诊断明确后,针对病因治疗至为重要,但遗憾的是目前近1/3的眩晕,甚至更多难以明确原因^[5]。对症治疗的目的减轻眩晕发作期的眩晕感受、止吐、控制心悸等。目前临床上常用的前庭抑制剂主要分为抗组胺剂(异丙嗪、苯海拉明、敏可静等)、抗胆碱能(东莨菪碱)和苯二氮卓类,上述药物既可能控制眩晕症状又可以止吐。止吐剂有苯酰胺衍生物(胃复安)、吩噻嗪类(氯丙嗪)、丁苯酞等,有时和前庭抑制剂合用控制某些严重眩晕症状。前庭抑制剂主要通过抑制神经递质而发挥作用,但如果应用时间过长,就会抑制中枢代偿机制的建立,所以当患者的急性期症状控制后就应该停用;不能用于前庭功能永久损害的患者,非前庭性头晕一般也不用前庭抑制剂。对于药物难以控制的持续性重症眩晕患者,需考虑内耳手术治疗^[6,7]。

收稿日期:2015-06-03;修回日期:2015-08-10

作者简介:李勇刚(1979-),男,硕士学位,博士在读,职称:主治医师,主要从事研究方向:显微神经外科

通讯作者:雪亮(1969-),男,医学博士学位,副主任医师,主要从事:显微神经外科及颅底外科