

. 综 述 .

基于 BEST 资源的癫痫生物标志物研究现状及进展

孙菱琦 综述 孙红斌 审校

【关键词】癫痫; BEST; 生物标志物

【文章编号】1009-153X(2019)07-0442-03

【文献标识码】A

【中国图书资料分类号】R 742.1

癫痫是由多种病因引起的大脑神经元突发性异常放电, 导致各种临床表现反复发作的慢性疾病。据估计, 全球每年有 240 万人被诊断为癫痫, 每 13 秒就有一个新的病人被诊断为癫痫。然而, 目前尚无有效的临床治疗手段可用于阻止或减轻高危病人的癫痫发作, 缩短其病程^[1]。因此, 寻找敏感可靠的生物标志物对癫痫的诊治具有重要意义。2016 年初, 美国食品药品监督管理局-国立卫生研究院联合领导委员会提出了“最佳”(Biomarkers, Endpoints, and other Tools, the BEST)资源这一理念, 将生物标志物分为七大类, 用以提高生物标志物术语在生物医学研究、临床实践和医疗产品研发领域的理解和应用。而大多数文献报道的生物标志物都是诊断性生物标志物, 只有少数属于预测性或反应性生物标志物。这七种类别中, 有四种尚未有癫痫相关研究涉及报道^[2]。此外, 这七类生物标志物类别之间的界限并不明确, 一个生物标志物因检测时间和频率不同, 可被分入好几个类别。本文采纳 BEST 理念推荐的对不同类型癫痫生物标志物的分类方法, 回顾了癫痫生物标志物研究的现状, 并对未来发展方向进行展望。

1 易感性/风险性生物标志物

易感性/风险性生物标志物可定义为“用于指示目前未出现明显临床症状或未接受相应治疗的个体, 未来患上某种疾病或接受相关治疗的潜在可能性”。在癫痫领域, 该类生物标志物可用于增加癫痫患病风险相关的暴露因素评估以及病人个体因素识别。例如, 具有 CD1 基因背景或携带 APP/PS1 突变基因小鼠, 在颅脑损伤后罹患癫痫的风险将增加^[3]。

^{4]}。此外, 易感性/风险性生物标志物还可以指导预防策略, 确定需要对某疾病进行严密监控的个体。

2 诊断性生物标志物

2.1 癫痫的诊断性生物标志物 诊断性生物标志物可定义为“一种用于检测并确认某种疾病状态或该病亚型是否存在的生物标志物”。脑电图记录或临床出现的一次癫痫发作, 是癫痫诊断性生物标志物中的金标准^[2]。然而, 在许多情况下, 癫痫发作仅作为应对一过性脑损伤的急性应激事件, 因此, 并不能仅凭癫痫发作来确诊癫痫。而癫痫发作除作为诊断性生物标志物外, 还可作为预后或预测性生物标志物用于疾病分型。近年来, 文献报道的癫痫诊断性生物标志物有血浆/血清/脑脊液/血浆外泌体/皮层脑组织微小 RNA 生物标志物、颅脑 MRI 弥散张量成像/弥散加权成像生物标志物以及电生理生物标志^[5-10]。但是, 这些标志物大多没有验证, 特异性亦未知, 因此, 这些标志物距临床应用仍有一定困难。

最近, 有研究显示皮质病变区域附近血脑屏障的造影剂钆渗漏, 可区分颅脑损伤病人是否罹患癫痫^[11]。还有报道指出, 睡眠状态下, 从 N3 期向快速眼动期转变过程中, 睡眠纺锤波持续时间的缩短以及主频减慢, 可诊断大鼠侧向液压冲击损伤(fluid-percussion injury, FPI)导致颅脑损伤后继发癫痫^[12]。

2.2 癫痫发生与致痫灶的诊断性生物标志物 癫痫发生指始于首次癫痫发作前并持续至癫痫诊断后的连续过程, 而致痫灶从阈下刺激水平至频繁发作各有不同。明确受试者正处于癫痫发生状态, 以及描述致痫灶的具体部位, 是临床研究面临的重要挑战。

目前, 已有一部分研究对明确癫痫发生的非侵入性诊断性生物标志物进行了一定的尝试。迄今为止, 仅有的与癫痫发生相关的血清生物标志物为总量增加的、乙酰化、还原性或二硫化的高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1), 可以从发作

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.07.023

作者单位: 646000 成都, 西南医科大学/四川省医学科学院/四川省人民医院神经内科(孙菱琦、孙红斌)

通讯作者: 孙红斌, E-mail: shb1369@aliyun.com

癫痫持续状态后的大鼠中筛选出痫性大鼠^[10]。另有报道称,出生后 11 d 经高温诱导癫痫持续状态的大鼠,基底外侧及内侧杏仁核、内侧丘脑的 T₂弛豫时间减少可筛选出那些最终进展为癫痫的大鼠^[13]。还有报道称,大鼠 FPI 后 12 个月进行戊四氮试验,丘脑和海马区域 MRI T₂加权成像可明确癫痫发作的易感性^[14]。另外,在出生后 21 d 进行锂-匹罗卡品诱导癫痫持续状态的大鼠模型中,海马肌醇/总肌酸比值增加是癫痫诊断性生物标志物^[15]。

有研究表明,使用脑电图 θ 波动态变化评估脑部损伤后 2~4 d 颅内电极情况,可诊断癫痫发生^[16]。FPI 导致颅脑损伤大鼠高频振荡 (high-frequency oscillations, HFOs) 的产生是致痫灶的诊断性生物标志物^[17],典型相似波形或棘波与 HFOs 组合是定位大脑致痫区域颇具敏感性与特异性的生物标志物^[18-20]。
2.3 癫痫持续状态及药物难治性癫痫的诊断性生物标志物 近年来,有研究发现,miR-451a (或 miR-21p) 水平升高或脑脊液 miR-19b 水平降低可筛选出癫痫持续状态病人^[6]。血清乙酰化 HMGB1 增加可从癫痫耐药病人中区分出药物反应型^[10]。颞叶白质各向异性分数及平均扩散系数可从难治性颞叶内侧癫痫病人中区分出良性病人^[21]。

3 监测性生物标志物

监测性生物标志物可定义为“一种连续监测病人情况以评估疾病或治疗状况,了解相关治疗或环境因素对病人所产生影响的生物标志物”。监测性生物标志物指标变化提示脑损伤病人癫痫发作的演变、癫痫诊断后的进展、治疗依从性、治疗有效性或毒性。神经电生理是最常用的监测癫痫疾病状态的方法,如颅脑损伤后,对特定皮质区域癫痫发作时棘波/HFOs 进行后续分析,可作为监测癫痫发生发展的生物标志物。然而,迄今为止对癫痫生物标志物的研究报道中,尚未有任何一篇的生物标志物是在疾病进程中进行连续测量的^[2]。

4 预后性生物标志物

预后性生物标志物可定义为“在患有某种疾病或正在行相关治疗的病人中,能判断其疾病进展或复发等临床事件可能性的一种生物标志物”。预后性生物标志物与某些诊断性生物标志物可交叉互用,如上述癫痫发生的诊断性生物标志物,便可看作在给定相应类型的脑损伤后癫痫发展的预后性生物标志物。值得一提的是,由于癫痫病人使用的药物

类型不同,预后性生物标志物结果的敏感性和特异性也会受到一定影响^[11]。

5 预测性生物标志物

预测性生物标志物可定义为“用于指示正在接受某医疗用品治疗或暴露于某种环境因素下的个体,出现该生物标志物指标变化更可能在未来受到有利或不利影响”,可以提示症状的改善、生存率提高或是某种负面影响。近年有报道指出外侧颞叶皮层一组基因的相对下调是癫痫术后痫性发作自由度的预测性生物标志物^[22]。需要指出的是,在探索预测性生物标志物过程中应遵循个体化的理念。

6 药效学/反应性生物标志物

药效学/反应性生物标志物可定义为“一种用于指示在医疗产品 (或环境因素) 影响下的个体,体内所出现各类生物反应的生物标志物”。在治疗阶段,药效学/反应性生物标志物水平发生变化,能就某种最新治疗的剂量范围以及治疗时间提出合理建议,报告出可能具有的安全隐患。有研究指出,阿那白滞素/BoxA 基因/艾芬地尔治疗防止癫痫持续状态大鼠血浆中的 HMGB1 水平升高,可看作是评估药效学/反应性生物标志物^[10]。

7 安全性生物标志物

安全性生物标志物可定义为“用于检测治疗过程中或暴露于某一环境因素下的个体指标,以指示其未来出现不良影响的可能性、存在或毒性程度的生物标志物”,目的是确定哪些病人因重大安全风险而不应接受某些特殊治疗。然而,在癫痫领域中,尚无相关安全性肿瘤标志物的报道。临床实践中最常用的一种安全性生物标志物,是抗癫痫治疗时用以全程监测治疗安全性的肝酶^[2]。

2016 年初,美国食品和药物管理局-国立卫生研究院联合领导委员会提出“BEST 资源理念”,用以提高生物标志物术语在生物医学研究、临床实践和医疗产品开发中理解和使用的准确性。其在癫痫生物标志物方面的规范化应用可在今后的实验探讨、计划和临床决策等多方产生深远影响。然而,优化癫痫生物标志物的研究过程在各个层面上来看仍有很大提升空间。目前,大多数生物标志物有效性的研究均依赖于明确定义初始损伤类型下的动物模型,而在针对人类的研究中,大部分数据则都来自于颞叶癫痫^[23]。因此,大多数可用的生物标志物数据

都只取自癫痫的某一小分支,而无法推广至全部癫痫人群。目前,对于不同癫痫指针对应下的生物标志物开发尚处于早期阶段。在未来探索的道路上,我们可以从其他一些已经发展得较为成熟的专业上学习到宝贵的经验,例如肿瘤学,该专业由组学技术的进步所驱动,使得其能够识别分子路径,并且在肿瘤切除术后,切除组织的广泛应用性也加速推动其发展。因此,我们可借鉴肿瘤学的经验,使未来癫痫生物标志物的探索在实验研究对象、生物标志物分析等方面更加完备、精确^[11]。

【参考文献】

- [1] Engel J Jr, Pitkänen A, Loeb JA, *et al.* Epilepsy biomarkers [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (4): 61-69.
- [2] Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, *et al.* Epilepsy biomarkers- toward etiology and pathology specificity [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, S0969- 9961(18): 30145-1.
- [3] Miszczuk D, Dębski KJ, Tanila H, *et al.* Traumatic brain injury increases the expression of nos1, aβ clearance, and epileptogenesis in app/ps1 mouse model of alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7010-7027.
- [4] Guo D, Zeng L, Brody DL, *et al.* Rapamycin attenuates the development of posttraumatic epilepsy in a mouse model of traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64078.
- [5] Wang R, Zeng GQ, Liu X, *et al.* Evaluation of serum matrix metalloproteinase- 3 as a biomarker for diagnosis of epilepsy [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 367: 291-297.
- [6] Raoof R, Jimenez-Mateos EM, Bauer S, *et al.* Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3328.
- [7] Avansini SH, de Sousa Lima BP, Secolin R, *et al.* Lopes-Cendes I, MicroRNA hsa- miR- 134 is a circulating biomarker for mesial temporal lobe epilepsy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0173060.
- [8] Yan S, Zhang H, Xie W, *et al.* Altered microRNA profiles in plasma exosomes from mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 4136-4146.
- [9] Won D, Kim W, Chaovalitwongse WA, *et al.* Altered visual contrast gain control is sensitive for idiopathic generalized epilepsies [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(2): 340-348.
- [10] Walker LE, Frigerio F, Ravizza T, *et al.* Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(6): 2118-2132.
- [11] Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, *et al.* Advances in the development of biomarkers for epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 2016(15): 8.
- [12] Andrade P, Nissinen J, Pitkänen A, *et al.* Generalized seizures after experimental traumatic brain injury occur at the transition from slow-wave to rapid eye movement sleep [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(7): 1482-1487.
- [13] Choy M, Dubé CM, Patterson K, *et al.* A novel, noninvasive, predictive epilepsy biomarker with clinical potential [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(26): 8672-8684.
- [14] Pitkänen A, Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(2): 286-296.
- [15] Pascente R, Frigerio F, Rizzi M, *et al.* Cognitive deficits and brain myo-Inositol are early biomarkers of epileptogenesis in a rat model of epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 146-155.
- [16] Milikovsky DZ, Weissberg I, Kamintsky L, *et al.* Electrographic dynamics as a novel biomarker in five models of epileptogenesis [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(17): 4450-4461.
- [17] Bragin A, Li L, Almajano J, *et al.* Pathologic electrographic changes after experimental traumatic brain injury [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(5): 735-745.
- [18] Liu S, Gurses C, Sha Z, *et al.* Stereotyped high-frequency oscillations discriminate seizure onset zones and critical functional cortex in focal epilepsy [J]. *Brain*, 2018, 141(3): 713-730.
- [19] Roehri N, Pizzo F, Lagarde S, *et al.* High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 84-97.
- [20] McCallum AP, Gallek MJ, Ramey W, *et al.* Cortical gene expression correlates of temporal lobe epileptogenicity [J]. *Pathophysiology*, 2016, 23(3): 181-190.
- [21] 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.
- [22] Gallek MJ, Skoch J, Ansay T, *et al.* Cortical gene expression: prognostic value for seizure outcome following temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy [J]. *Neurogenetics*, 2016, 17(4): 211-218.
- [23] Dingledine R, Coulter DA, Fritsch B, *et al.* Transcriptional profile of hippocampal dentate granule cells in four rat epilepsy models [J]. *Sci Data*, 2017, 4: 170061.

(2018-10-17 收稿, 2018-12-13 修回)