

儿童丛状神经纤维瘤的诊治进展*

王生才¹ 李艳珍¹ 张杰¹ 倪鑫¹

【摘要】 I型神经纤维瘤病(NF1)是一种常染色体显性遗传病,是由位于染色体17q11.2的NF1基因突变导致神经纤维蛋白失活或表达下调,从而产生以神经纤维瘤为主要特征的一系列神经皮肤损害。丛状神经纤维瘤(PN)作为NF1的主要表现之一,常引发患者疼痛、功能障碍、骨骼畸形、外貌变化等多种症状,严重者可造成气道及重要器官受压,危及生命,且PN有向恶性转化的风险。目前,其治疗仍是一个棘手的问题,手术是治疗PN的主要方法,但常常难以完全切除。近些年,针对PN的化学药物治疗成为热点。本文对近年来PN的发病机制、诊断及治疗等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 儿童; I型神经纤维瘤病; 丛状神经纤维瘤; 诊断; 治疗

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.015

【中图分类号】 R596.1 **【文献标志码】** A

Progress in diagnosis and treatment of neurofibromatosis in children

WANG Shengcai LI Yanzhen ZHANG Jie NI Xin

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing Key Laboratory for Pediatric Disease of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing, 100045, China)

Corresponding author: NI Xin, E-mail: nixin@bch.com.cn

Summary Neurofibromatosis type 1(NF1) is an autosomal dominant genetic disease in which a mutation in the NF1 gene on chromosome 17q11.2 results in inactivation or down-regulation of neurofibromin. This results in a series of neurocutaneous lesions characterized by neurofibromatosis. Patients with plexiform neurofibromas (PN), as one of the main manifestations of NF1, often experience pain, dysfunction, skeletal deformities, changes in appearance and other symptoms. In severe cases, compression of the airways and vital organs occurs, and the PN is at risk of malignancy progression. At present, its treatment is still challenging. Surgery is the primary treatment for PN, but complete resection is often difficult. In recent years, chemotherapy for PN has become a hot topic. This article reviews the research progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PN in recent years.

Key words child; neurofibromatosis type 1; plexiform neurofibromas; diagnosis; therapy

I型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1)是一种由NF1基因突变引起的常染色体显性遗传病^[1],主要累及皮肤及神经系统。该病于1882年由Frederich von Recklinghausen首次描述。约1/2的NF1病例具有家族遗传史,其余病例则为散发。世界范围内,NF1的患病率约为1/2500~1/3000^[2],无明显性别或种族差异。不同国家或地区NF1患病率统计略有差异,芬兰为1/4088,其中0~4岁儿童患病率最高为1/1706,古巴

9~11岁儿童中患病率为1/1141^[3-4],目前尚缺乏中国NF1患者的流行病学数据。在美国,NF1患者的中位死亡年龄为59岁,较普通人群预期寿命降低约15岁^[5]。NF1患者恶性外周神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNSTs)等恶性肿瘤的发生风险增加,儿童期及青春期的发生风险最高,患者预后较差^[6]。

丛状神经纤维瘤(plexiform neurofibromas, PN)是NF1的主要表现之一,表现为沿多个神经干和(或)分支形成大的肿瘤团块,占NF1患者的30%~50%^[2,7]。PN沿神经鞘生长可涉及人体所有鞘神经,常见于椎旁神经、臂丛、腰骶丛、坐骨神经以及胸壁和颈部神经,引发患者疼痛、功能障碍、骨骼畸形、外貌变化等多种症状,严重者压迫气

*基金项目:首都临床诊疗技术研究及转化应用(No: Z201100005520077)

¹首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉头颈外科 国家儿童医学中心 儿童耳鼻咽喉头颈外科疾病北京市重点实验室(北京,100045)

通信作者:倪鑫,E-mail:nixin@bch.com.cn

道及重要器官,危及生命^[8-9]。PN 有转化为 MPNSTs 的风险,PN 瘤体数量、大小及患者年龄是 MPNSTs 发生发展的重要危险因素^[10]。

传统放、化疗治疗对 PN 无效,手术仍是 PN 唯一潜在有效的治疗方法^[11]。由于 PN 沿神经弥漫生长,手术切除难度大,通常不能完整切除,并且手术可能进一步加重神经损伤、功能障碍等并发症^[12]。近年来,随着分子生物学的发展,靶向治疗药物不断涌现,在部分患者中可缓解症状或使瘤体缩小,有效缓解疾病进展^[7]。本文就 PN 的发病机制、诊断以及治疗进展进行综述,以期帮助小儿外科医师更好地认识 PN。

1 PN 的发病机制

PN 是由黏液样基质及多种细胞成分组成的良性纤维瘤, Schwann 细胞占有所有细胞的 60%~80%,此外还包括成纤维细胞、内皮细胞、肥大细胞等^[13]。研究显示, Schwann 细胞及 Schwann 前体细胞中 *NF1* 基因失活是 PN 发生发展的首要驱动因素^[14]。*NF1* 基因位于染色体 17q11.2,编码 neurofibromin 蛋白。该蛋白是 RAS 的 GTP 活化蛋白。*NF1* 基因缺陷引起的 neurofibromin 蛋白失活可导致 RAS/RAF/MAPK 信号通路激活时间延长,使细胞过度增殖。此外, neurofibromin 蛋白失活使 PI3K/AKT/mTOR 信号通路过度激活,使细胞免于凋亡^[15]。PN 可在患儿出生时出现,在 10 岁前瘤体增长最为显著,在青春期及成年早期继续生长^[2]。在多数 PN 患儿中,瘤体的生长速度快于体重增长速度^[16]。

2 儿童 NF1-PN 的诊断

目前 *NF1* 的临床诊断标准为美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)在 1988 年制定的 2/7 诊断标准:① ≥ 6 个皮肤咖啡牛奶斑(最大直径:青春期前儿童 > 5 mm,青春期后成人 > 15 mm);② ≥ 2 个任何类型的神经纤维瘤或 1 个 PN;③腋窝或腹股沟区雀斑;④视神经胶质瘤;⑤ ≥ 2 个虹膜错构瘤(Lisch 结节);⑥特征性骨损害,包括蝶骨发育不良、长骨骨皮质变薄或假性关节;⑦直系一级亲属(父母、兄弟姐妹或子女)中患有 *NF1*。凡是符合 2 条以上者即可诊断为 *NF1*。因 *NF1* 的某些临床表现取决于年龄,根据现有的 NIH 诊断标准,在非家族性儿科病例尤其儿童期病例中可能难以明确诊断。研究显示,青春期前患儿的表型相对较轻,可能仅存在皮肤咖啡牛奶斑^[17]。

PN 的诊断需要结合患者症状、体征(特征性串状肿块,好发位置,疼痛,功能障碍)和影像学表现。影像学检查可用于评估 PN 疾病程度,其中 MRI 通常用于 PN 肿瘤负荷的评估以及术后随访^[18]。对于 *NF1* 患儿,在儿童期建议每年进行包括 MRI

检查在内的方法评估 PN 肿瘤负荷^[19]。由于 PN 瘤体分布较为分散且形状不规则, MRI 能够准确显示肿瘤的生长形态、生长部位、大小以及与周围血管神经的关系,有助于明确肿瘤边界、评估肿瘤体积及生长特点^[20]。MRI 肿瘤 3D 容积计算对 PN 瘤体大小的测量具有较高的灵敏度及可重复性^[21]。近年来针对 PN 的临床试验中,通过肿瘤 3D 容积计算,能够相对客观地评估药物治疗效果,其中 PN 容积减少 $\geq 20\%$ 可认为 PN 部分缓解,容积增加 $\geq 20\%$ 则认为是疾病进展^[7]。

在已出现 PN 的部位,发生 MPNSTs 的风险增加可达 20 倍, MPNSTs 患者的 5 年生存率低于 20%^[22-23]。由于良性肿瘤细胞和恶性肿瘤细胞可以同时出现在一个瘤体内,因此应格外重视 PN 与 MPNSTs 的鉴别。对于 PN 患者,应警惕患者主诉疼痛(尤其是持续性或影响睡眠的疼痛)以及肿块快速生长或质地改变,需考虑 PN 恶性转化的可能^[23]。¹⁸F-FDG-PET 对于评估 PN 可能发生的恶性转化有较高的灵敏度和特异度^[24]。另有研究显示,结合 MRI 中 PN 肿瘤的形态学信息及 FDG-PET 肿瘤代谢信息,对 PN 病灶的生长速度与代谢活性进行关联,有利于识别 PN 恶性转化^[25]。

约 50% 的患者无 *NF1* 家族病史,非家族性儿童病例可能难以诊断 *NF1*。中国一项研究显示,在 *NF1* 临床疑似患儿中,71.6% 的患者存在 *NF1* 突变^[26]。基因检测在嵌合体 *NF1* 的肿瘤中有决定作用,能够为临床疑似病例以及产前诊断的患者提供重要参考信息^[27]。基因检测也可协助诊断非典型特征的孤立型 PN,同时有助于鉴别 Legius 综合征等疾病,是未来纳入诊断标准的重要候选指标^[23,28]。

3 儿童 NF1-PN 的治疗

3.1 手术治疗

手术一直是 PN 公认的有效治疗方法。对于首次诊断的 PN 患儿,应定期采用 MRI 等技术整体评估肿瘤负荷,仔细观察病灶有无恶性转化迹象,并对表现出快速生长的病灶进行活检^[29]。PN 的手术指征尚无统一意见,多数学者认为,当 PN 患儿出现疼痛、毁容、功能缺陷等症状、肿块具有影像学恶变证据以及直径 > 6 cm 时,通常建议手术^[30]。在不造成新的神经功能缺陷的情况下,应尝试彻底切除瘤体。然而,由于 PN 沿神经弥漫生长,与周围组织边界不清,通常难以完全清除,手术疗效欠佳。

研究显示,对于小型浅表型 PN 进行早期手术,有助于预防毁容和功能缺陷,但目前学术界对早期手术尚存争议^[31]。对于大型瘤体组织的手术切除,有助于恢复患部正常外观和功能,并减轻疼痛,但手术难度较大,且因瘤体血供丰富,可能引发

大出血等并发症^[32]。若首次未能全部切除瘤体,则可造成肿瘤继续生长,可能需要进行二次手术。在PN肿瘤中,头部、颈部及胸部的肿瘤复发率最高^[33]。一项基于MRI评估PN术后进展的研究显示,16%的患者出现了出血/血肿、伤口愈合延迟、坏死等急性手术并发症,13%的患者出现了远期并发症,19%的患者(6例儿童和2例成人)因肿瘤进展进行了二次手术^[34]。虽然近期的研究显示,在荧光素引导下手术并联合术中神经电生理检测,有助于提高PN的安全切除率^[35],但总体来看,PN的手术治疗仍面临手术难度大、疗效不佳等诸多限制。相较于成年PN患者,儿童PN患者更需谨慎处理。年龄、切除范围及肿瘤位置是影响PN手术患者预后的重要因素,年龄<10岁的患儿复发风险更高^[12]。针对低龄儿童的头颈部PN,应充分权衡手术利弊。

3.2 化学药物治疗

目前仍缺乏针对PN的化疗方案,常规化疗疗效较差,尚未有研究证明标准化疗对PN有益^[36]。近年来,丝裂酶原激活蛋白激酶(MEK)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)等靶向治疗药物不断涌现,是PN患者可选择的新治疗方式。截至目前,MEK抑制剂Selumetinib是全球唯一获批的PN治疗药物,对于≥2岁、有NF1相关症状且无法手术的PN患儿,FDA已批准其用于临床治疗^[37]。

3.2.1 MEK抑制剂 MEK是细胞外信号相关激酶(ERK)通路的上游调节因子,抑制MEK的活性能够通过抑制RAS调节的RAF/MEK/ERK通路活性,抑制肿瘤生长^[38]。Selumetinib为选择性MEK1/2抑制剂,对无法手术的NF1-PN患儿的I期临床研究显示,经Selumetinib中位治疗30周期(28d/周期),71%的患儿肿瘤体积较基线减少超过20%^[39]。对于无法手术且有症状的PN患儿,II期研究结果显示,经Selumetinib连续给药(28d/周期),35例(70%)患儿达到了经证实的部分缓解,其中28例达到了持续缓解(持续≥1年),3年无进展生存率为84%^[40]。在患儿报告的肿瘤疼痛程度、整体健康相关的生活质量以及功能结局等方面,均有改善。此外,近期的研究显示,Selumetinib能够减轻NF1及PN患者的脊髓神经纤维瘤负担,减少患者手术干预需求^[41]。安全性数据显示,Selumetinib治疗相关不良事件包括胃肠道副作用、轻度痤疮、甲沟炎、烦躁不安、肌酸激酶轻度升高等,多数患者可耐受^[42]。除Selumetinib外,MEK抑制剂Trametinib在PN患儿的治疗中也显示出一定疗效,1例颈部巨大肿瘤的PN患儿经Trametinib治疗6个月肿瘤体积缩小22%,最终得以进行手术切除^[43]。目前多项MEK

抑制剂相关的临床研究尚在进行中,如Selumetinib(NCT03326388)、Trametinib(NCT03363217)、Binimetinib(NCT03231306),期待能为MEK抑制剂治疗儿童PN提供更多临床证据。

3.2.2 mTOR抑制剂 mTOR抑制剂西罗莫司为大环内酯类抗生素,能够抑制mTOR活性、阻断T淋巴细胞及B淋巴细胞的细胞周期,主要应用于减缓器官移植手术后的免疫排斥反应^[44]。在PN患者的治疗中,一项病例报告显示,西罗莫司能够缓解重度NF1相关PN患者的疼痛^[45]。Weiss等^[46]的II期临床研究显示,经西罗莫司治疗后大部分患者(3.0~17.7岁,中位年龄8.2岁)表现为瘤体体积基本稳定,患者肿瘤体积最大减少比例为17%,未能达到20%的部分缓解标准。与历史安慰剂相比,西罗莫司能够显著延长进行性PN患者的中位疾病进展时间(11.9个月vs15.4个月, $P<0.01$)。此外,有病例报告显示,西罗莫司能够在一定程度上改善患儿PN相关疼痛^[45]。有研究显示,对于非进行性PN患者西罗莫司不能缩小肿瘤体积,但该研究同时纳入了儿童及成人患者(3~35岁,平均年龄16岁),未针对儿童患者进行亚组分析^[47]。依维莫司为西罗莫司的衍生物,IIa期研究显示,依维莫司未能缩小PN成年患者的肿瘤体积^[48]。近期一项对11岁PN患儿的病例报告显示,口服依维莫司能够缩小PN肿瘤体积,并减少疼痛,患儿耐受性良好^[49]。对于mTOR抑制剂的疗效,未来仍需进行大规模前瞻性研究以证实。

3.2.3 TKI 甲磺酸伊马替尼为TKI类药物,广泛应用于各期慢性髓细胞白血病的治疗。Armstrong等^[50]的研究显示,早期应用低剂量的甲磺酸伊马替尼能够抑制NF1模型小鼠PN的产生。一项纳入36例PN患者的II期临床研究^[11]显示,经甲磺酸伊马替尼治疗6个月,26%的患者一个或多个PN肿瘤体积缩小≥20%,在3~9岁组、10~18岁组及≥19岁组中分别有13%、9%和13%的PN肿瘤体积缩小≥20%。但该研究样本量相对较小,患者人群具有明显异质性,其临床疗效仍需进一步探索。

多靶点TKI药物cabozantinib为广谱抗癌药,用于肾癌、甲状腺癌等实体瘤的治疗。Shih等(2018)的研究显示,该药能够减小≥16岁的PN患者PN肿瘤体积,经cabozantinib治疗1年,42%的患者达到部分缓解,目前正在开展2岁以上儿童患者疗效的临床试验。

3.2.4 其他小分子抑制剂或生物制剂 Tipifarnib为强效、高度选择性法尼基转移酶抑制剂,具有多瘤种治疗潜力。在PN患儿的治疗中,tipifarnib显示出良好的耐受性,但与安慰剂相比并未显著延

缓患者疾病进展^[51]。

3.3 其他治疗

有病例报告显示,放疗能够缓解 PN 患者的神经相关疼痛并缩小肿瘤体积,但目前仍缺乏对于 PN 放疗相关的系统性临床研究^[52]。鉴于放疗可能会增加 NF1 患者转化为 MPNSTs 的风险^[53],在 PN 患者放疗前应慎重评估其风险及获益。干扰素具有抗增殖、抗肿瘤活性,Ⅱ期临床研究显示,皮下注射聚乙二醇化干扰素 α -2b 能够延缓青少年 PN 患者(1.6~21.4 岁,中位年龄 10 岁)的疾病进展,但未能达到满意的临床疗效^[54]。联合治疗模式可能更有助于 PN 患者的治疗,如对于无法切除的巨大肿瘤,经药物治疗缩减肿瘤体积后更利于手术顺利切除^[43]。

4 小结

PN 手术治疗难度大且疗效欠佳,常规放、化疗效果不理想。近年来,随着多种靶向治疗药物的涌现,尤其是 MEK 抑制剂 Selumetinib 获准在临床应用,为 PN 的临床治疗决策提供了新的选择。我们期待未来能够出现更多新型、有效的 PN 靶向治疗药物,为儿童 PN 的疗效提高和预后改善带来新的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 52: 39-46.
- [2] Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 834-843.
- [3] Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population[J]. *Genet Med*, 2018, 20(9): 1082-1086.
- [4] Orraca M, Morejón G, Cabrera N, et al. Neurofibromatosis 1 prevalence in children aged 9-11 years, Pinar del Río Province, Cuba[J]. *MEDICC Rev*, 2014, 16(3/4): 22-26.
- [5] Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U. S. death certificates[J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(5): 1110-1118.
- [6] Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(11): 2926-2932.
- [7] Gross AM, Dombi E, Widemann BC. Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(10): 2443-2452.
- [8] Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood[J]. *J Clin Psychol Med Settings*, 2019, 26(3): 259-270.
- [9] Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher C, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview[J]. *Hum Pathol*, 2017, 67: 1-10.
- [10] Nguyen R, Jett K, Harris GJ, et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1[J]. *J Neurooncol*, 2014, 116(2): 307-313.
- [11] Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12): 1218-1224.
- [12] Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994[J]. *J Pediatr*, 1997, 131: 678-682.
- [13] Pemov A, Li H, Patidar R, et al. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas[J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3168-3177.
- [14] Chen Z, Liu C, Patel AJ, et al. Cells of origin in the embryonic nerve roots for NF1-associated plexiform neurofibroma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 695-706.
- [15] Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers[J]. *Hum Genomics*, 2017, 11(1): 13.
- [16] Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight[J]. *Neurology*, 2007, 68(9): 643-647.
- [17] Mao B, Chen S, Chen X, et al. Clinical characteristics and spectrum of NF1 mutations in 12 unrelated Chinese families with neurofibromatosis type 1[J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 101.
- [18] Salamon J, Mautner VF, Adam G, et al. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors[J]. *Rofo*, 2015, 187(12): 1084-1092.
- [19] Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1[J]. *J Med Genet*, 2007, 44(2): 81-88.
- [20] Weizman L, Helfer D, Ben Bashat D, et al. PNist: interactive volumetric measurements of plexiform neurofibromas in MRI scans[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2014, 9(4): 683-693.
- [21] Cai W, Steinberg SM, Bredella MA, et al. Volumetric MRI Analysis of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: Comparison of Two Methods[J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(2): 144-152.
- [22] Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, et al. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1[J]. *Neurology*, 2005, 65(2): 205-211.

- [23] Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(5):e20190660.
- [24] Tovmassian D, Abdul Razak M, London K. The Role of [18F]FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1[J]. *Int J Surg Oncol*, 2016, 2016:6162182.
- [25] Reinert CP, Schuhmann MU, Bender B, et al. Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type I neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3):776-787.
- [26] Yao R, Yu T, Xu Y, et al. Clinical Presentation and Novel Pathogenic Variants among 68 Chinese Neurofibromatosis 1 Children[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(11):847.
- [27] Wimmer K, Yao S, Claes K, et al. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(3):265-276.
- [28] Wu-Chou YH, Hung TC, Lin YT, et al. Genetic diagnosis of neurofibromatosis type 1: targeted next-generation sequencing with Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification analysis[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):72.
- [29] Neville HL, Seymour-Dempsey K, Slopis J, et al. The role of surgery in children with neurofibromatosis[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36(1):25-29.
- [30] Garozzo D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: An overview on management and indications for surgical treatment in our experience[J]. *Neurol India*, 2019, 67(Supplement):S38-S44.
- [31] Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, et al. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children[J]. *World J Surg Oncol*, 2005, 3(1):6.
- [32] Canavese F, Krajbich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1[J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(3):303-311.
- [33] Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1[J]. *J Pediatr*, 2012, 160(3):461-467.
- [34] Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery[J]. *Genet Med*, 2013, 15(9):691-697.
- [35] Vetrano IG, Saletti V, Nazzi V. Fluorescein-guided resection of plexiform neurofibromas; how I do it[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(10):2141-2145.
- [36] Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(1):123-132.
- [37] Markham A, Keam SJ. Selumetinib; First Approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(9):931-937.
- [38] Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):340-347.
- [39] Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2550-2560.
- [40] Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15):1430-1442.
- [41] Jackson S, Baker EH, Gross AM, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas[J]. *Neurooncol Adv*, 2020, 2(1):vdaa095.
- [42] Baldo F, Grasso AG, Cortellazzo Wiel L, et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects[J]. *Paediatr Drugs*, 2020, 22(4):417-423.
- [43] Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, et al. Trametinib Induces Neurofibroma Shrinkage and Enables Surgery[J]. *Neuropediatrics*, 2019, 50(5):300-303.
- [44] Buhaescu I, Izzedine H, Covic A. Sirolimus--challenging current perspectives[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(5):577-584.
- [45] Hua C, Zehou O, Ducassou S, et al. Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(6):e1792-1797.
- [46] Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(4):596-603.
- [47] Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas; an NF clinical trials consortium phase II study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6):982-986.
- [48] Zehou O, Ferkal S, Brugieres P, et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(3):718-720.
- [49] Mateos ME, López-Laso E, Vicente J, et al. Response to everolimus of a progressive plexiform neurofibroma in Neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(7):857-859.
- [50] Armstrong AE, Rhodes SD, Smith A, et al. Early administration of imatinib mesylate reduces plexiform neurofibroma tumor burden with durable results after drug discontinuation in a mouse model of neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8):e28372.
- [51] Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(5):707-718.

嗅觉功能客观检查的应用研究及进展*

杜伟嘉¹ 陈福权¹

[摘要] 嗅觉是人类最原始的 5 种基本感觉功能之一,在日常生活中起着非常重要的作用。嗅觉的检查方法繁多且不统一、缺乏标准化,而且其客观评估的相关研究起步较晚。随着嗅觉传导通路的进一步破译,嗅觉客观检查的技术水平有了很大提升并且在相关领域的应用研究上也有了重大进展,如:嗅通路 MRI 及 fMRI 成像、嗅觉诱发电位、脑电地形图对于各种嗅觉障碍及神经退变早期诊断的优势和应用研究,以及基于仿生嗅觉传感技术的相关研究。本综述主要介绍几种常用的嗅觉客观检查的特点及研究进展,为更准确地评估嗅觉功能提供参考。

[关键词] 嗅觉;客观检查

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.06.016

[中图分类号] R765.6 **[文献标志码]** A

Application research and development of objective examination of olfactory function

DU Weijia CHEN Fuquan

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710032, China)

Corresponding author: CHEN Fuquan, E-mail: chenfq@fmmu.edu.cn

Summary The sense of smell is one of the five most primitive human sensory functions, and it plays a very important role in our daily lives. Despite numerous methods for evaluating olfactory function, there is still a lack of standardization of olfactory tests and the results are often inconsistent. Furthermore, the related research on objective evaluation started relatively late. Along with the deciphering of the olfactory pathway, the technical level of olfactory objective inspection has been greatly improved and significant progress has also been made in terms of clinical application, such as: olfactory pathway MRI and fMRI imaging, OERPs, BEAM for various olfactory disorders and early diagnosis of neurodegenerative disorders, as well as related research based on bionic olfactory sensing technology. This article mainly introduces the recent research progress of several commonly used objective olfactory tests and provides reference for more accurate evaluation of olfactory function.

Key words olfactory; objective examination

近年欧美多个国家关于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的最新研究指出,有 34%~68% 的 COVID-19 患者报告有嗅觉障碍^[1],而嗅觉丧失又是其中最常见的症状^[2],前期也有研究表明嗅觉功能障碍不同程度地降低了约 20% 成年人的生活质量^[3],同时随着社会经济的发展及人们生活水平的

提高,越来越多的人开始关注嗅觉。长期以来,嗅觉功能的检测主要依赖患者主诉和一些主观的检查方法,尽管嗅觉心理物理检测技术可靠性更高一些,但是其评估结果仍然依赖于被测试者的主观反应,为被测试者的文化和教育所影响,为此国内外的研究者一直致力于寻找更准确、更客观的嗅觉检查手段。嗅觉的客观检查目前被认为是评估嗅觉功能的“金标准”,而且近年来有了更深入的研究,本文针对嗅觉功能客观检查的应用研究及进展进行综述。

*基金项目:陕西省科技厅重点产业链(群)-社会发展领域(No:2021ZDLSF02-12)

¹空军军医大学西京医院耳鼻咽喉头颈外科(西安,710032)
通信作者:陈福权,E-mail:chenfq@fmmu.edu.cn

[52] Marchetti M, Franzini A, Nazzi V, et al. Radiosurgical treatment of ulnar plexiform neurofibroma in a neurofibromatosis type 1(NF1) patient[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(3):553-555.

[53] Binobaid L, Masternak MM. Molecular targets for NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumor[J]. Rep Pract Oncol Radiother. 2020, 25(4):

556-561.

[54] Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(2): 289-297.

(收稿日期:2021-08-14)