

低级别胶质瘤与癫痫

姜宗飞¹, 杨文平² 综述 张新定³ 审校

1. 莱芜市人民医院神经外科, 山东 莱芜 271100

2. 莱芜市人民医院呼吸内科, 山东 莱芜 271100

3. 兰州大学第二医院神经外科, 兰州大学神经精神研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要:低级别胶质瘤与癫痫的发生密切相关,但是机制不明。目前研究发现不同肿瘤类型,不同病理级别,不同部位及功能区与非功能区癫痫发生率却有显著的差别。口服抗癫痫药物,治疗原发性肿瘤包括手术,放化疗及生物治疗等措施均能够较好的控制癫痫发作。本文就低级别胶质瘤与癫痫的关系及低级别胶质瘤患者中癫痫的控制作一综述。

关键词:低级别胶质瘤;癫痫;手术

胶质瘤是最常见的神经系统肿瘤。在临床工作中,习惯将 WHO I ~ II 级的星形细胞起源、少突胶质细胞起源及混合性胶质瘤统称为低级别胶质瘤。它约占成人颅内肿瘤的 15%。低级别胶质瘤患者癫痫发生率很高,大约为 60% ~ 85%。其中 45% 的患者癫痫是其首发症状。但是不同肿瘤类型,不同病理类型,位于不同部位以及功能区与非功能区的肿瘤,癫痫的发生率显著不同,本文就此问题及其癫痫的治疗作一综述。

1 肿瘤病理类型与癫痫的关系

胶质瘤患者癫痫的发生与肿瘤类型密切相关。胚胎发育不良性肿瘤癫痫的发生率为 100%,神经节胶质瘤为 80% ~ 90%,低级别胶质瘤为 75%。神经节胶质瘤是最常见的致病性肿瘤,大约占有致病性肿瘤的 40%^[1]。可能是由于它通常位于颞叶,导致临近皮层的结构异常所致。Lote 等^[2]报道 1028 例胶质瘤病例中,低级别胶质瘤中癫痫的发生率为 85%,星形细胞瘤癫痫的发生率为 (84.7%),与少突胶质细胞瘤及混合型胶质瘤 (85.6%) 相比,没有明显的差异。Lynam 等^[3]报道了一组不存在神经节胶质瘤,神经节瘤,多形性黄色星形细胞瘤及胚胎发育不良性神经上皮性肿瘤的病例,他们发现少突胶质细胞瘤患者癫痫的发生率 100%,II 级星形细胞瘤为 60%。刘爱军等^[4]报道 143 例幕上胶质瘤患者中,少突胶质细胞瘤的癫痫发病率最高 (86.7%) 其次为 I - II 级的星形细胞瘤 (74.2%),由于室管膜瘤通常位置较深,一

般不会累及皮层,癫痫发作少见。普遍认为少突胶质细胞瘤癫痫发生率高与其较常出现钙化有关。

2 不同部位胶质瘤与癫痫的发生

现在的研究认为,癫痫的发生与肿瘤的病变部位有关。早在 1940 年, Penfield 曾报道,顶叶、额叶、颞叶、枕叶肿瘤癫痫的发生率为 68%、53%、48%、32%。国内郭熙雄等^[5]报道,额叶胶质瘤癫痫发生率为 57.89%,颞叶为 61.9%,顶叶为 44.44%,额颞叶为 45.45%,颞枕叶 25%,基底节、丘脑 9.09%、胼胝体 33.33%,而肿瘤主体位于枕叶、颞顶枕、脑室、小脑、脑干桥小脑角均无癫痫发作。此文章报道额叶肿瘤癫痫的发生率最高,我们认为可能与额叶体积最大及与基底节,丘脑,脑干等存在广泛联系有关。同时 Lote 等^[2]还报道 T1 期低级别胶质瘤患者癫痫的发生率为 91.2%,而其他所有各期的发生率为 72.9%,这可能是因为按照 UICC 肿瘤分类系统, T1 期肿瘤小于 5 cm,没有跨过中线或者侵犯脑室结构造成的。有人在原发性中枢神经系统肿瘤的一组病例中报道,顶叶病变癫痫的发生率为 80%,颞叶为 74%,额叶 62%,而枕叶无癫痫发作^[6]。边缘系统胶质瘤是颅内胶质瘤中一种特殊的肿瘤,肿瘤常累及颞极、颞叶内侧、岛叶和眶额部,临床表现主要为癫痫发作。齐鲁医院报道 28 例经手术证实的边缘系统胶质瘤,其中 24 例以癫痫发作为临床特点^[7]。Schramm 等^[8]报道 235 例颞叶内侧基底肿瘤患者,有 168 (71.4%) 例患者存在癫痫发作病史。江澄川

收稿日期:2012-04-29;修回日期:2012-08-20

作者简介:姜宗飞 (1984-) 男,硕士,主要从事中枢神经系统肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者:张新定,男,硕士,教授,主任医师。研究方向:功能神经外科

等^[9]报道的 46 例丘脑基底节肿瘤中有 4 例存在癫痫。

3 不同级别胶质瘤与癫痫的发生

不同级别胶质瘤中癫痫的发生是不同的。但是,关注的较少。有人报道,在 WHO 分级 II 级的星形细胞瘤以癫痫为最常见的症状,大约在 80% 的患者中发生^[10]。国内湘雅医院曾报道, I 级胶质瘤患者癫痫的发生率为 47.6%, I - II 级为 48.1%, II 级为 55.2%^[11]。II 级胶质瘤比 I 级胶质瘤患者癫痫发生率较高的原因,可能与高级别肿瘤更易发生瘤周水肿有关。

4 功能区与非功能区胶质瘤与癫痫的发生

国内张晓华等^[12]报道一组 24 例的中央沟区肿瘤,有 10 例患者术前存在癫痫发作,其中 8 例为局灶性癫痫,2 例为全身大发作。Ius 等^[13]报道一组 58 例的功能区 II 级胶质瘤患者,均存在癫痫发作病史。在一组位于功能区病变术中唤醒与全麻手术的随机对照试验显示,两组患者最常见的症状均是癫痫,术中唤醒组为 (80.8%),全麻组为 (81.5%)^[14]。

5 治疗

5.1 胶质瘤患者癫痫的药物治疗

低级别胶质瘤患者进行抗癫痫治疗是非常重要的,却常常被忽略。这是因为神经外科医生更关注肿瘤的治疗。通常认为,癫痫发作频繁的脑肿瘤患者,预防性应用抗癫痫药物可能是有效的,而对仅仅发作一次的癫痫患者,应用抗癫痫药物亦被认为是合理的;但是,从未出现癫痫症状的脑肿瘤患者应用抗菌药物能否起到预防作用仍不确定。

对已行手术治疗的肿瘤患者预防性应用抗癫痫药物治疗的效果进行评估,结论是有争议的,因此在术前还是在术后应用尚无定论^[15]。有学者认为,脑肿瘤患者不推荐常规应用抗癫痫药物,如果对从未出现癫痫症状的患者术后行抗癫痫治疗,一周内应停止应用^[16]。Wick 及其同事报道^[17]患者应用卡马西平、应苯妥英及丙戊酸出现癫痫的复发的几率分别为 70%、51%、44%,提示后者是应用于脑肿瘤患者抗癫痫药物的首选。

5.2 肿瘤治疗对癫痫的控制

5.2.1 手术治疗 手术在低级别胶质瘤诊断及治疗中一直都占有重要地位。尽管有人报道,肿瘤全切患者的 5 年及 10 年生存率与部分切除,甚至仅行观察的患者相似^[18]。鉴于此,以前并不强调

低级别胶质瘤的手术全切除。近年来随着研究的深入,低级别胶质瘤的广泛切除术备受推崇。这是因为广泛切除术能够切除残余的肿瘤、减轻肿瘤负荷、增加患者对辅助治疗的敏感性、同时能够明显改善症状及提高确诊率。

对存在药物难治性癫痫的低级别胶质瘤患者行手术治疗是有益的。有研究证实手术治疗可使三分之二以上的患者癫痫得到控制^[19]。这是因为在这些研究中,肿瘤与致病灶一起被切除,而以前的手术则只是肿瘤的部分或全切除,没有特别的关注致病灶^[20]。

5.2.2 放射治疗 尽管放射治疗在低级别胶质瘤的治疗中发挥重要作用,但是它的有效性及其治疗时机仍存有争议。目前,来自回顾性分析得出的结论也是矛盾的,一部分研究认为放疗能够提高生存率^[21],一部分研究则结果相反^[22]。可能是由于引入标准及治疗方案的不一致导致了这种差别。由于低级别胶质瘤具有浸润性,肿瘤细胞通常已经侵犯超过影像检查异常的范围。因此,低级别胶质瘤的术后复发多位于原发病灶附近。现在通常采用的是针对肿瘤及其周围较小范围的放疗。尽管这种治疗方式没有提高疗效,但是却降低了副作用。适宜的放疗剂量也存在争议。在欧洲及美国的两个前瞻性临床研究中将患者分为低剂量组与高剂量组。两组在治愈及无进展生存方面无差别,但是高剂量组存在着更高的毒性反应。放疗反应率两者是相似的,大约有 32% 的患者肿瘤体积至少缩小了 50%^[23]。

尽管放疗对低级别胶质瘤的有效性、治疗时机及放疗剂量均存在争议,但放射治疗在控制胶质瘤患者的癫痫发作方面的作用是肯定。有研究证实对放疗后患者随访 12 个月或更长时间发现,有 75% 以上的患者出现癫痫发作频率的降低^[24]。但是,由于继发的并发症,如水肿、出血及放射性坏死等,偶尔也会导致在手术或放疗后癫痫发作频率的增加。

5.2.3 化学治疗 最近有文献探讨了替莫唑胺化疗方案应用于新诊断的低级别胶质瘤,结果显示尽管替莫唑胺能够延长病情的稳定期,但对生存期的延长作用仍有限。尽管在处于进展期的胶质母细胞瘤放疗过程中添加替莫唑胺能够提高疗效,但是把这种治疗方式扩展到低级别胶质瘤则是有害的。对中位生存期 5 ~ 7 年或更长的患者来说,药

物的迟发毒性是明确的。但是替莫唑胺能够降低50%~60%胶质瘤患者癫痫的发生率,使20%~40%的患者癫痫完全得到控制^[25]。一个应用亚硝基脲化疗的研究显示,所有的患者癫痫发作频率下降,60%的患者癫痫得到完全控制。

5.2.4 生物治疗 最近研究发现,胶质瘤患者的生物学表达有一系列的离子通道,如电压门控钾通道,电压门控钠通道,钙依赖的钾通道,电压门控氯通道及容量依赖的氯通道等。胶质瘤细胞能够通过离子通道,调整自身的形状及大小使其易于侵入狭窄空间。这个过程是由伴随着钾离子或钠离子的氯离子分泌,进而导致细胞失水及皱缩实现的。因此应用氯通道特异性阻滞剂5-nitro-2-(3-phenylpropylamino)-benzoate(5-硝基-2,3-苯丙胺基苯甲酸)可以阻止胶质瘤细胞的浸润^[26]。同时人们还发现钙依赖的钾通道在胶质瘤增殖过程中发挥重要作用。钙依赖钾通道由细胞膜的去极化触发并由钙浓度的升高强化。胶质瘤细胞的迁移是通过改变细胞内的钙浓度来调控的。钙依赖的钾通道特异性阻滞剂iberiotoxin和paxilline也能够激活离子通道进而抑制胶质瘤细胞迁移^[27]。但是,目前尚无生物化学治疗与控制癫痫相关的报道。

6 小结

目前低级别胶质瘤患者癫痫的发生机制仍不确定,但是我们已经发现低级别胶质瘤患者中癫痫的发生率与肿瘤的类型、肿瘤部位、病理级别以及是否位于功能区有关。目前手术、放疗、化疗及生物化学治疗对低级别胶质瘤的疗效不佳,但是对癫痫的治疗效果是明确的。相信随着对低级别胶质瘤患者中癫痫机制的不断阐明,癫痫的控制水平必定会显著提高。

参 考 文 献

- [1] Shamji M, Fric-Shamji E, and Benoit B. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurgical Review*, 2009, 32 (3): 275-285.
- [2] Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, et al. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *European Journal of Cancer*, 1998, 34 (1): 98-102.
- [3] Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski J F, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: A retrospective review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2007, 109 (7): 634-638.
- [4] 刘爱军, 李安民, 傅相平, 等. 幕上胶质瘤致癫痫因素分析. *中国临床神经外科杂志*, 2006, 11 (8): 467-469.
- [5] 郭熙雄, 陈谦学, 田道锋, 等. 脑胶质瘤致癫痫因素临床分析. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12 (9): 531-535.
- [6] Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: A retrospective review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2007, 109 (7): 634-638.
- [7] 刘猛, 刘玉光, 张良文, 等. 边缘系统胶质瘤的临床病理特征和显微手术治疗. *中华外科杂志*, 2005, 43 (13): 882-884.
- [8] Schramm J, Aliashkevich A. Temporal mediobasal tumors: a proposal for classification according to surgical anatomy. *Acta Neurochirurgica*, 2008, 150 (9): 857-864.
- [9] 江澄川, 万经海. 丘脑基底节肿瘤的外科治疗. *中华神经外科杂志*, 1995, 11 (5): 288-290.
- [10] Wessels PH, Weber WE, Raven JG, et al. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol*, 2003, 2 (7): 395-403.
- [11] 杨治权, 袁贤瑞, 周艳红, 等. 不同级别胶质瘤的癫痫发生率及其临床特征比较. *医学临床研究*, 2008, 25 (12): 2186-2188.
- [12] 张晓华, 邱永明, 葛建伟, 等. 经脑沟入路切除中央区肿瘤(附24例临床分析). *立体定向与功能神经外科杂志*, 2007, 20 (4): 205-208.
- [13] Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, et al. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: Towards a "minimal common brain". *NeuroImage*, 2011, 56 (3): 992-1000.
- [14] Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, et al. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex—A prospective randomised study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2007, 109 (4): 335-343.
- [15] Shaw MD. Post-operative epilepsy and the efficacy of anticonvulsant therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990, 50: 55-57.
- [16] Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000, 54 (10): 1886-1893.
- [17] Wick W, Menn O, Meisner C, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie*, 2005, 28 (8-9): 391-396.
- [18] Piepmeyer J M. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg*, 1987, 67 (2): 177-181.
- [19] Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, et al. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia*, 1994, 35 (6): 1130-1135.
- [20] Khan RB, Onar A. Seizure recurrence and risk factors after

antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia*, 2006, 47 (2): 375-379.

- [21] Jeremic B, Bamberg M. Radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma in adults. *J Neurooncol*, 2001, 55 (2): 101-112.
- [22] Nicolato A, Gerosa MA, Fina P, et al. Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol*, 1995, 44 (3): 208-221.
- [23] Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J*

Clin Oncol, 2002, 20 (9): 2267-2276.

- [24] Chalifoux R, Elisevich K. Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumors. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1996, 67 (3-4): 169-182.
- [25] Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol*, 2003, 14 (12): 1715-1721.
- [26] Yin LT, Fu YJ, Xu QL, et al. Potential biochemical therapy of glioma cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, 362 (2): 225-229.
- [27] Debska G, Kicinska A, Dobrucki J, et al. Large-conductance K^+ channel openers NS1619 and NS004 as inhibitors of mitochondrial function in glioma cells. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 65 (11): 1827-1834.

微小分子 RNA 在胶质瘤中的研究进展

付胜伟¹ 综述 岳树源² 审校

1. 天津市滨海新区汉沽医院神经外科, 天津 300480

2. 天津医科大学总医院神经外科, 天津 300052

摘要:神经胶质瘤的治疗预后很差,胶质母细胞瘤中存在致肿瘤和抗细胞凋亡的特异性 miRNA 谱系。6 个相互独立的表达谱研究确认了胶质瘤中 28 个上调的 miR 和 33 个下调的 miR。其中 miR-10b、miR-21 和 miR-221/222 是胶质瘤中最主要的 miRNA 体系。miR-221 和 miR-222 的过可以导致蛋白碱性磷酸酶 μ (PTP μ) 的下调,从而使得胶质瘤细胞的迁移率和生长率升高,并且 p27、p57 和 PTEN 都是 miR-221 和 miR-222 的作用靶点。同时 miRNA 的表达可能与 GBM 病人的生存期具有很强的关联。近年来研究表明 miRNA 可以在血液中稳定的存在,至于其存在的机制及对胶质瘤可能产生的影响,目前尚不确定。目前 miRNAs 作为肿瘤诊断分子标志物的作用已经在肿瘤研究领域逐渐显现出来。未来随着对 miRNA 研究的深入,有可能为胶质瘤的治疗提供新的思路。

关键词:miRNA; 胶质瘤; 研究进展

神经胶质瘤是来源于神经上皮的肿瘤,是颅内最常见的恶性肿瘤,约占全部颅内肿瘤后的 40%~50%,具有高发病率、高复发率、高病死率和低治愈率的特点^[1]。其中胶质母细胞瘤的中位生存期不到一年时间。脑胶质瘤异质性高、病因尚未明确,临床研究进展缓慢,目前对于胶质瘤的检测,治疗和预后的效果都不太理想。近几年关于微小分子 RNA (miRNAs 或 microRNAs) 的研究日益深入,关于 miRNAs 在神经胶质瘤方面的研究也逐渐兴起。

微小分子 RNA 是一类长 20~25 个核苷酸的非编码内源性单链小 RNA 分子,其通过与靶标信使 RNA 的 3' 端非翻译区结合,抑制其翻译或直接使其降解,对基因的表达起转录后的调控作用,进而调节细胞的增殖、分化和凋亡等。此类小分子 RNA 的发现为胶质瘤的研究提供了新的思路。

1 MicroRNAs 和胶质瘤之间的关系

近年来发现 MicroRNAs 和胶质瘤包括胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 之间的关系密切。Benard 和 Douc-Rasy^[2] 第一次发现了 microRNA 和 GBM 之

收稿日期:2012-04-24;修回日期:2012-07-13

作者简介:付胜伟 (1978-),男,在职研究生,主治医师,主要研究方向:颅脑损伤及胶质瘤的基础研究等。