

- [20] Zhu G, Wang X, Wu S, et al. Neuroprotective effects of puerarin on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced Parkinson's disease model in mice. *Phytother Res*, 2014, 28(2): 179-186.
- [21] Li R, Liang T, Xu L, et al. Puerarin attenuates neuronal degeneration in the substantia nigra of 6-OHDA-lesioned rats through regulating BDNF expression and activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Brain Res*, 2013, 1523(31): 1-9.
- [22] Rudra P, Shrestha S, Gulam M, et al. Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology*, 2014, 25(48): 485102.
- [23] Anna F, Antonio G, Paola T, et al. Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin-associated familiar Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 902-915.

炎症与癫痫

张菲菲^{1,2}, 程艳伟¹ 综述 石向群¹ 审校

1. 兰州军区总医院神经内科, 甘肃省兰州市 730050

2. 兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730030

摘要: 癫痫是一种以反复发作性大脑神经元异常放电致短暂性大脑功能异常为特征的慢性疾病。由癫痫发作引起的脑组织炎症反应是癫痫发作后脑组织病理改变的主要原因。目前, 越来越多证据表明炎症反应和癫痫发作之间存在相互促进作用。本文就近几年来证实的参与癫痫发作的多种炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2、TGF- β 等)和相关受体(如 TLR、IL-1R 等)进行概述, 并探讨不同炎症因子及受体在癫痫发作中的作用机制, 进一步说明炎症反应与癫痫发作的关系。

关键词: 癫痫; 炎症因子; 受体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.022

目前多数实验和临床证据表明脑组织炎症是不同病因所致耐药性癫痫脑组织过度兴奋性病变的固有特性。在慢性癫痫脑组织, 一些特异性炎症介质及同源受体表达增加, 这种现象称为“神经炎症”, 通过药物干预相关炎症信号通路可抑制实验性痫性发作, 结合干扰炎症通路的转基因大鼠对痫性发作敏感性发生改变的证据, 推测其产生过量或组织暴露其中时间过长则会产生病态改变, 如神经变性和癫痫发生^[1]。本文将重点概述炎症因子及其相关受体在癫痫发生发展中的作用及相关机制。

1 白细胞介素-1

白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 细胞因子家族由 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 组成。IL-1 系统的激活主要依赖于兴奋性/拮抗性配体 (IL-1 β /IL-1ra) 之间的平衡。

1.1 IL-1 β

许多研究证实 IL-1 β 具有促癫痫作用。已知 caspase-1/ICE 是一种蛋白水解酶, 可使 31 kDa 无活性 IL-1 β 前体转变成 17 kDa 生物活性 IL-1 β 。应用选择性 ICE 抑制剂可降低 IL-1 β 水平、延迟痫性发作及缩短发作持续时间^[2]。给啮齿类 KA 癫痫模型海马内注射 IL-1 β 可加剧和延长痫性活动^[3]。药理学实验也证实脑组织 IL-1 β 水平升高可降低痫性发作阈值。

然而, 有研究报道 IL-1 β 在癫痫发作之前就已升高, 并持续到癫痫活动终止^[4], 提示 IL-1 β 可能通过增加神经元敏感性而促进癫痫发生^[5]。另外, 研究发现 IL-1 β 促癫痫作用间接证据有: 超表达内源性 IL-1 β 拮抗剂 (IL-1ra) 的转基因小鼠痫性发作敏感性显著下降^[6]; 小鼠皮质应用 LPS 诱导神经元过度兴奋, 而 IL-1ra 可阻止这种效应。

收稿日期: 2016-07-22; 修回日期: 2016-10-14

作者简介: 张菲菲 (1990-), 女, 在读研究生, 主要从事癫痫和发作性疾病的机制研究和临床研究。

通讯作者: 石向群 (1966-), 男, 主任医师, 教授, 博士后, 主要从事脑血管疾病及血管介入研究。E-mail: shixq_2003@163.com。

至于 IL-1 β 促癫痫机制, Dey 等^[7]认为: (1) 通过阻止 ASTGlu 再摄取及增加 Glu 释放, 增加胞外 Glu 浓度。 (2) 通过激活 Src 酪氨酸激酶和 NR2A/B 亚单位磷酸化加强 NMDA 受体功能。 (3) 改变 GABA 能神经递质。 (4) 调节电压门控离子通道。 (5) 激活 caspase-1, 促进 HMGB1 分泌。

然而, 也有少数研究证实 IL-1 β 具有抗癫痫效应。例如: 与 IL-1 β 共孵育的突触神经小体上 GABA 介导的 Cl⁻ 通透性增加; 腹腔注射 1 μ g 的 IL-1 β 使 PTZ 诱导大鼠癫痫发作阈值升高。研究也发现, 胞内 Ca²⁺ 浓度伴随 IL-1 β 剂量依赖性方式增加^[8], 因此, IL-1 β 可能通过影响胞内 Ca²⁺ 浓度方式影响神经元兴奋性的。有研究每天脑室注射低于加剧痫性发作剂量 100 倍 IL-1 β 使点燃模型癫痫发作延迟^[9], 这与应用低剂量 IL-1 β 能够抑制癫痫的长时效应一致, 因此, 脑组织 IL-1 β 上升的程度对于神经元兴奋性结局是至关重要的, 即较低浓度 IL-1 β 可能通过降低胞内 Ca²⁺ 水平和加强 GABA 能传递发挥抗癫痫作用, 而高浓度 IL-1 β 可能具有促癫痫作用。

1.2 IL-1RI

在正常脑组织中很少检测到 IL-1RI。研究证实 IL-1RI 与 NMDAR-NR2B 共定位于胞体和树突突触后区域。IL-1 β 与 IL-1RI 结合, 募集 IL-1RAcP (IL-1R 辅助蛋白) 和 MyD88 (胞浆接头蛋白), 激活信号转导通路, 如胞外信号调节激酶 (ERK)、p38-MAPK、c-JunN 氮末端激酶 (JNK) 及 NF- κ B 等, 诱导 Src 激酶介导的 NMDA-NR2B 亚单位酪氨酸磷酸化, Ca²⁺ 内流增加, 而 p-NR2B 通过阻止其内吞作用及被钙蛋白酶降解而使膜受体稳定性增加。

p38-MAPK 参与调节神经元离子通道, 如副交感神经节大电导 KCa (BK) 通道、海马神经元 h 通道及电压门控 Na⁺ 通道 Na_v1.6 等。其特异性抑制剂 SB203580 能够阻止 IL-1 β 对神经元 NMDA-OUT 的抑制作用, 但是不会被 ERK 和 JNK 抑制剂所阻止。此外, 胞内注射活性重组 p38 α 能够显著降低 INMDA-OUT 波幅, 提示 IL-1 β 依赖于 p38 发挥兴奋神经元作用^[10]。在癫痫发作时, 血管周 AST 血管终足和微脉管系统内皮细胞 IL-1 β 和 IL-1RI 免疫反应性都增强, 这可能与血清白蛋白溢出相关, 提示脑组织炎症和 BBB 破坏之间存在相关性^[11]。研究证实 IL-1 β 通过破坏紧密连接组织或

产生 NO 和激活内皮细胞基质金属蛋白酶影响 BBB 的渗透特性。此外, BBB 渗透性改变也有助于外周免疫细胞进入脑组织, 值得注意的是, BBB 渗透程度与大鼠自发性癫痫发作频次呈正相关。

至于 IL-1 β /IL-1RI 对神经元兴奋性的影响机制有: 作用于 NMDAR-NR2B、GABA-AR、TRPV1, 激活 PKC, 导致 Ca²⁺ 内流增加、GABA 电流降低、Glu 释放增加^[1]; 破坏紧密连接组织, 增加 BBB 破坏和渗透性。

1.3 IL-1/Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 不仅参与神经元离子通道和神经递质调节, 而且参与神经网络过度兴奋的靶系统 (如抑制 Glu 重吸收、促进 ASTGlu 释放及改变 Glu 受体亚单位等)^[12]。

在 TLRs 中, TLR4 是 LPS 敏感受体, 可被 HMGB1 激活。Silveira 等^[13] 和 Vezzani 等^[14] 证实 IL-1/TLR 参与 IRAK-4、TRAF-6 介导的 MAPK 及 NF- κ B 激活。有趣的是, 在癫痫患者和慢性癫痫动物脑组织样本中 TLR4 和 HMGB1 均表达上调^[15]。促惊厥性损伤后, 神经元、AST 和 MG 快速释放 HMGB1, 一方面通过加强 NMDA 受体功能和激活 TLR 加剧癫痫发作^[16]; 另一方面, 通过激活糖化终产物促进神经元过度兴奋^[17]。因此, 推测 HMGB1/TLR4 信号通路参与癫痫发生发展过程。

至于 HMGB1/TLR4 对神经元兴奋性的影响机制有: 作用于 NMDAR-NR2B, 增加 Ca²⁺ 内流, 增加癫痫易感性; 作用于胶质细胞谷氨酸转运体 (GLUT-1), 增加 AST 释放 Glu。

2 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 主要由 MG 产生, 参与免疫细胞增殖分化。细胞形态学研究证实胶质细胞表达 p55 和 p75, 而神经元仅表达 p75。

研究表明 TNF- α 在癫痫中扮演双重角色^[18], 主要依赖于受体类型, TNFR1 (p55) 和 TNFR2 (p75), p55 受体参与程序性细胞死亡的激活, 而 p75 参与 NF- κ B 系统的激活。研究杏仁核内注射 KA 诱发小鼠边缘性癫痫发作 3~24 h 后海马 p55 和 p75 变化情况, 结果 p55 在癫痫起始 8~24 h 后出现平顶曲线效应, 即高原效应, 且持续到 48 h 后; p75 在癫痫发作后 2~6 h 出现短暂性升高后逐渐下降。另外, 发现体外应用皮摩尔浓度 TNF- α 能够有效的激活 p55 通路, 而激活 p75 通路则需

要更高浓度^[19]。因此,低浓度 TNF- α 可能主要通过激活 p55 发挥促癫痫效应,而高浓度 TNF- α 可能通过激活 p75 通路发挥抗癫痫效应。

目前已证实 p55 促癫痫机制包括:作用于神经元或 AST 及微血管系统影响 Glu 等神经递质,尤其是影响突触 Ca^{2+} 渗透性 AMPAR 和 NMDA-NR1 受体,促进神经元过度兴奋^[20];诱导 GABA-A 受体内吞,降低抑制性强度^[21];抑制 ASTGLUT-1 和诱导 AST 释放 Glu^[22];激活表达 TNFRs 的内皮细胞,促进 BBB 渗透特性改变^[23],导致脑组织长时程兴奋效应。

3 转化生长因子- β

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种多功能细胞因子,参与细胞增殖分化、损伤愈合、免疫反应及细胞凋亡。TGF- β 异二聚体首先激活 T β RII,使 T β RI 和活化素氧激酶 5 (ALK5) 磷酸化,进一步激活胞内 Smad 蛋白复合物和多个 MAPK 通路,调节下游多个信号途径^[24]。目前,研究证实 TGF- β 参与 BBB 破坏相关性癫痫^[25]。BBB 破坏后白蛋白迅速进入脑组织细胞间隙,与 TGF- β R 结合,引起 K^+ 缓冲和 Glu 代谢受损、促炎细胞因子上调,导致神经元兴奋性增高和自发性癫痫发作^[26],其效应可被 SJN2511 (选择性 TGF- β /ALK5 抑制剂) 所阻断^[27]。

另外,氯沙坦(血管紧张素II受体拮抗剂)也被证实具有阻断 TGF- β 信号作用,可有效抑制白蛋白诱导的 TGF- β 激活及后续的自发性癫痫发作^[28]。

4 环氧合酶

环氧合酶 (cyclo-oxygen-ase, COX) 是前列腺素类 (包括 PGD₂、PGE₂、PGF₂ α 、PGI₂、TXA₂) 合成限速酶,存在 3 种同工酶,即 COX-1、COX-2、COX-3。COX-1 在全身组织表达相对恒定,参与人体正常生理功能调节,属于结构酶;COX-2 为“迅速反应基因”,属于诱导酶,在海马神经元胞体和树突棘低中度表达,由突触活性所调节;对于 COX-3 的研究报道尚不多见。研究发现,癫痫发作后神经元表达 COX-2 增加。敲除 COX-2 基因的癫痫模型海马反复痫性发作和神经元死亡显著减少^[29]。多种 COX-2 选择性 (如塞来昔布和 NS398) 和非选择性抑制剂 (如阿司匹林) 被证实具有抗癫痫作用,如在 KA 注射后 5 h 应用 NS398,可发挥神经保护作用^[30]。同样,应用塞来昔布可明显降低自发性反复痫性发作及海马神经元死亡^[31]。应用阿司匹林也可减少反复痫性发作^[32],然而,在 Pico 注射后

3 d 处理大鼠,则癫痫易感性增加^[33],表明 COX-2 诱导的双面性,即早期神经保护,远期神经毒性。前列腺素 (PGs) 是刺激炎症反应的主要因素,其中 PGE₂ 作为 COX-2 的主要产物,在神经炎症、神经元过度兴奋、神经毒性方面起重要作用,如促进血管通透性增加、免疫细胞渗透及炎症介质上调等^[34]。PGE₂ 作用于 4 个 G 蛋白偶联受体,即 EP₁、EP₂、EP₃、EP₄。基因删除或药物抑制 G α q 偶联 EP₁ 受体发挥神经保护作用,如升高癫痫发作阈值,降低神经损伤和炎症反应^[35],提示 PGE₂ 可能通过 EP₁ 受体介导神经毒性作用。

PGE₂ 通过 G α s 偶联 EP₂ 受体调节正常生理功能,然而,许多证据表明在慢性炎症和神经变性模型中 EP₂ 受体激活与神经毒性之间存在相关性。报道 EP₂ 受体竞争性拮抗剂 TG4-155 可降低海马神经炎症和神经元损伤^[36]。推测 PGE₂ 可能通过 EP₁ 和 EP₂ 信号通路参与癫痫发作后神经炎症和神经变性改变。EP₃、EP₄ 和 FP 主要参与外周和 CNS 的炎症反应,是否具有促癫痫作用仍不清楚。

塞来昔布的抗癫痫作用可被脑室内注射 PGE₂ 逆转,提示 COX-2 通过 PGE₂ 促进癫痫发作。相反,PGD₂ 则通过 DP₁ 受体发挥抗癫痫作用。因此,针对特异性 PGE₂ 受体,而不是 COX-2 酶本身,可以避免干扰 PGD₂ 和 PGF₂ α 介导的抗癫痫作用。

5 总结

目前研究证实癫痫发作和炎症因子之间确实存在相关性,但是,对于炎症因子参与癫痫发作多局限于 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2、TGF- β 等炎症因子及相关信号通路 (IL-1R1/IL-1RAcP、IL-1/TLR、HMGB1/TLR4、TGF- β /ALK5 等),对于不同剂量细胞因子产生的差异性效应机制仍不十分清楚。目前阻断特异性炎症信号通路已进入临床试验,作为炎症病理的潜在疗法,也可具有治疗与脑炎相关性癫痫潜力。因此,研究一种通过调节炎症反应而降低癫痫发作频次和严重性的修饰药品仍是值得的^[37]。相信随着研究的不断深入,靶向炎症反应通路将为癫痫疾病的治疗开辟新的道路,为癫痫患者带来福音,尤其是难治性不明原因性癫痫。

参 考 文 献

- [1] Iori V, Frigerio F, Vezzani A. Modulation of neuronal excitability by immune mediators in epilepsy. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 26: 118-123.
- [2] Henshall DC, Clark RS, Adelson PD, et al. Alterations in bel-

- 2 and caspase gene family protein expression in human temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2000, 55(2): 250-257.
- [3] Vezzani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of inflammatory cytokines and anti inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 5): 30-35.
- [4] Vezzani A, Aronica F, Mazarati A, et al. Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol*, 2013, 244(6): 11-21.
- [5] Stack JH, Beaumont K, Larsen PD, et al. IL-converting enzyme/caspase-1 inhibitor VX-765 blocks the hypersensitive response to an inflammatory stimulus in monocytes from familial cold auto inflammatory syndrome patients. *J Immunol*, 2005, 175(4): 2630-2634.
- [6] Vezzani A, Moneta D, Conti M, et al. Powerful anticonvulsant action of IL-1 receptor antagonist on intracerebral injection and astrocytic over expression in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(21): 11534-11539.
- [7] Dey A, Kang X, Qiu J, et al. Anti-Inflammatory Small Molecules to Treat Seizures and Epilepsy: From Bench to Bedside. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(6): 463-484.
- [8] Pita I, Jelaso AM, Ide CF. IL-1 beta increases intracellular calcium through an IL-1 type 1 receptor mediated mechanism in C6 astrocytic cells. *Int J Dev Neurosci*, 1999, 17(8): 813-820.
- [9] Sayyah M, Beheshti S, Shokrgozar MA, et al. Antiepileptogenic and anticonvulsant activity of interleukin-1 beta in amygdala-kindled rats. *Exp Neurol*, 2005, 191(1): 145-153.
- [10] Zhang R, Sun L, Hayashi Y, et al. Acute 38-mediated inhibition of NMDA-induced outward currents in hippocampal CA1 neurons by interleukin-1 β . *Neurobiol Dis*, 2010, 38(1): 68-77.
- [11] Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2008, 29(1): 142-160.
- [12] Balosso S, Ravizza T, Pierucci M, et al. Molecular and functional interactions between TNF- α receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. *Neuroscience*, 2009, 161(1): 293-300.
- [13] Silveira G, Teixeira AL. Insights into inflammation and epilepsy from the basic and clinical sciences. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(8): 1071-1075.
- [14] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 2013, 69(3): 16-24.
- [15] Walker A, Russmann V, Deeq CA, et al. Proteomic profiling of epileptogenesis in a rat model: focus on inflammation. *Brain Behav Imm*, 2015, 53: 138-158.
- [16] Balosso S, Liu J, Bianchi ME, et al. Disulfide-containing high mobility group box-1 promotes N-methyl-D-aspartate receptor function and excitotoxicity by activating Toll-like receptor 4-dependent signaling in hippocampal neurons. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(12): 1726-1740.
- [17] Iori V, Maroso M, Rizzi M, et al. Receptor for advanced glycation end products is up regulated in temporal lobe epilepsy and contributes to experimental seizures. *Neurobiol Dis*, 2013, 58(10): 102-114.
- [18] Yuhua Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in Shigella dysenteriae-related seizures. *Inf Imm*, 2003, 71(4): 2288-2291.
- [19] Grell M, Wajant H, Zimmermann G, et al. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1998, 95(2): 570-575.
- [20] Wheeler D, Knapp E, Bandaru VV, et al. Tumor necrosis factor- α -induced neutral sphingomyelinase-2 modulates synaptic plasticity by controlling the membrane insertion of NMDA receptors. *J Neurochem*, 2009, 109(5): 1237-1249.
- [21] Zou JY, Crews FT. TNF α potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: neuroprotection by NF κ B inhibition. *Brain Res*, 2005, 1034(1-2): 11-24.
- [22] Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 3): 33-39.
- [23] Frigerio F, Frasca A, Weissberg I, et al. Long-lasting pro-epileptogenic effects induced in vivo by rat brain exposure to serum albumin in the absence of concomitant pathology. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 1887-1897.
- [24] Cacheaux LP, Ivens S, David Y, et al. Transcriptome profiling reveals TGF β signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 8927-8935.
- [25] Heinemann U, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. *Glia*, 2012, 60(8): 1251-1257.
- [26] Weissberg I, Wood L, Kamintsky L, et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- β /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis*, 2015, 78: 115-125.
- [27] Bar-Klein G, Cacheaux LP, Kamintsky L, et al. Losartan prevents acquired epilepsy via TGF- β signaling suppression. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 864-875.
- [28] Takemiya T, Maehara M, Matsumura K, et al. Prostaglandin E2 produced by late induced COX-2 stimulates hippocampal neuron loss after seizure in the CA3 region. *Neurosci Res*, 2006, 56(1): 103-110.
- [29] Rojas A, Jiang J, Ganesh T, et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55(1): 17-25.
- [30] Gobbo OL, O'Mara SM. Post-treatment, but not pre-treatment, with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib markedly enhances functional recovery from kainic acid induced neurodegeneration. *Neuroscience*, 2004, 125(2): 317-327.
- [31] Ma L, Cui XL, Wang Y, et al. Aspirin attenuates spontane-

ous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Brain Res*, 2012, 1469(12): 103-113.

- [32] Jeong KH, Kim JY, Choi YS, et al. Influence of aspirin on pilocarpine induced epilepsy in mice. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(1): 15-21.
- [33] Viviani B, Gardoni F, Marinovich M. Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. *Int Rev Neurobiol*, 2007, 82(82): 247-263.
- [34] Rojas A, Gueorquieva P, Lelutiu N, et al. The prostaglandin EP1 receptor potentiates kainate receptor activation via a

protein kinase C pathway and exacerbates status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2014, 70(5): 74-89.

- [35] Jiang J, Ganesh T, Du Y, et al. Small molecule antagonist reveals seizure induced mediation of neuronal injury by prostaglandin E2 receptor subtype EP2. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3149-3154.
- [36] Jiang J, Yang MS, Quan Y, et al. Therapeutic window for cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus. *Neurobiol Dis*, 2015, 76(42): 126-136.
- [37] 何保明, 孙红斌. 抗癫痫药物相关分子作用靶点的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(2): 128-132.

胶质母细胞瘤分子靶向治疗研究进展

李朝晖¹, 韩亮¹ 综述 魏君² 审校

1. 吉林大学中日联谊医院神经外科, 吉林 长春 130031
2. 吉林大学中日联谊医院外科研究所, 吉林 长春 130031

摘要: 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 的分子靶向治疗是目前研究的热点。大量针对 GBM 进行分子靶向治疗的临床研究相继开展, 部分靶向药物如贝伐单抗、西地尼布、西仑吉肽、恩扎妥林和尼妥珠单抗已完成了 III 期临床试验。大部分 III 期临床试验未得出预想的阳性结果, 然而, 研究结果也显示某些特定的亚型能从靶向治疗中获益。未来的研究应充分考虑到 GBM 的异质性, 转变试图以一种靶向药物治疗所有 GBM 的观念。寻找能预测特定靶向治疗效果的分子标记物, 在基因和分子分型的基础上进行个体化的精准靶向治疗。

关键词: 胶质母细胞瘤; 靶向治疗; 临床试验; 精准医学

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.023

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是胶质瘤中恶性程度最高的病理类型, 侵袭性强, 极易复发。虽然 GBM 的治疗已发展为手术、放疗和化疗相结合的综合治疗模式, 其预后仍很差, 整体中位生存期 (overall survival, OS) 仅为 15 个月, 5 年生存率不到 10%^[1-3]。随着 GBM 中核心信号通路 RTK/RAS/PI3K 通路、P53 通路及 RB 通路的发现, 靶向抑制这些关键信号通路成为研究的热点^[4]。神经肿瘤研究者对 GBM 的分子靶向治疗进行了大量的临床研究, 分子靶向治疗已成为 GBM 治疗的一个重要方向, 在新近发布的 NCCN 指南、EANO 指南及

中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南中均有提及^[1, 2, 5]。

在 GBM 的靶向药物中, 目前已完成 III 期临床试验的有: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂贝伐单抗 (bevacizumab)、VEGF 受体抑制剂西地尼布 (cediranib)、整合素抑制剂西仑吉肽 (cilengitide)、蛋白酶抑制剂恩扎妥林 (enzastaurin) 和以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 为靶点的单抗药物尼妥珠单抗 (nimotuzumab)^[6]。本文对上述已完成 III 期临床试验的分子靶向药物研究进行综述。

基金项目: 吉林省卫生计生青年科研课题 (2015Q005)

收稿日期: 2016-10-09; **修回日期:** 2016-12-01

作者简介: 李朝晖 (1982-); 男, 博士, 主治医师, 主要从事胶质瘤的临床及基础研究。

通讯作者: 魏君, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事胶质瘤的基础研究。