

· 综 述 ·

# 胶质瘤相关性癫痫的诊治研究进展

江洪祥 邓 钢 综述 刘宝辉 陈谦学 审校

【关键词】 胶质瘤;癫痫;诊治进展

【文章编号】 1009-153X(2021)10-0804-03

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 742.1

胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤。癫痫可能是胶质瘤唯一和最早的临床表现,20%~80%的脑胶质瘤可并发癫痫<sup>[1]</sup>,也是胶质瘤术后常见的并发症。与非胶质瘤相关性癫痫比较,胶质瘤相关性癫痫对抗癫痫药物的反应较差,预后不良。抗癫痫药物不仅对病人的认知功能造成损害,也会对治疗胶质瘤有一定影响,而胶质瘤的治疗对癫痫的治疗也有潜在的作用。低级别胶质瘤预后尚可,生存期相对较长,并发癫痫几率明显高于高级别胶质瘤。本文就胶质瘤相关性癫痫的诊疗进展进行综述。

## 1 胶质瘤相关性癫痫的临床特点

1.1 癫痫特征 癫痫发作表现形式多样,根据异常放电起始部位可分为局灶性发作和全面性发作。神经元异常放电是癫痫发病的电生理基础,而局灶性癫痫可在一定程度上反映胶质瘤的位置信息,预测癫痫预后。嗅觉性发作多表现为闻到特殊气味,提示病灶在颞前窝底嗅束周围;视觉性发作表现为幻视,如闪光感,提示病灶靠近枕叶距状沟皮质;听觉性发作表现为幻听,如耳聋,提示致痫灶位于顶叶、枕叶及颞叶交会处的颞上回位置。单纯感觉或运动性癫痫发作提示病灶在中央区周围;伴随语言障碍的痫性发作的致痫灶位于优势半球的额下回后份<sup>[2]</sup>。复杂部分发作同右侧颞-岛区的发生最为密切;而大发作关系最密切的脑区位于左侧运动前区<sup>[3]</sup>。

脑电图(electroencephalogram, EEG)是诊断癫痫最基础的检查,长程视频脑电图可对长达数分钟或数小时的发作性事件进行监测,有助于癫痫的分类、确定癫痫的起源部位。EEG对发现痫性放电部位有独特作用,有辅助致痫灶定位、指导病灶切除、预测

癫痫复发风险、指导调整抗癫痫药物的作用。低级别胶质瘤 EEG 多表现局灶性棘波、尖波,少部分为持续性局限性慢波,部分异常放电可传播至整个全脑。术后皮质脑电图痫性放电增多,提示早期癫痫复发可能性大,对长期癫痫预后尚无预测作用。

1.2 肿瘤特征 并发癫痫的胶质瘤多位于幕上。额叶胶质瘤伴发癫痫的概率最高,原因可能是:额叶在各脑叶中体积最大;额叶同基底节、脑干、下丘脑等存在着紧密联系,神经元放电可传导到上述部位引发病性发作;额叶同语言、精神活动及随意运动等功能密切相关,兴奋性的控制相对不稳定,兴奋在受刺激后易于扩散。颞叶也是癫痫发作的高发区域,病灶本身并非导致癫痫的原因,而癫痫的发生同病灶周围皮质受累密切相关。

肿瘤类型同癫痫发生也密切相关。胚胎发育不良性神经上皮肿瘤的致病率可达100%,神经节胶质瘤为80%~90%,低级别胶质瘤为75%,脑膜瘤癫痫的伴发率可达50%,转移性脑肿瘤致病率达25%,中枢神经系统淋巴瘤致病率约10%<sup>[4]</sup>。高级别胶质瘤并发癫痫率显著降低,胶质母细胞瘤伴发癫痫率仅30%。致病率的明显差异反映不同级别胶质瘤癫痫发生机制可能不同。低级别胶质瘤可能无出血、坏死、感染,甚至无占位效应,其谷氨酸的累积可能与癫痫发生相关<sup>[5]</sup>。低级别星形细胞瘤的首发症状多表现为癫痫,星形胶质细胞在早期能抑制癫痫的发生发展,浸润性生长可影响白质和灰质间的纤维联系,导致痫性发作。高级别胶质瘤较低级别胶质瘤有更强的侵袭生长能力,可造成瘤周组织缺血、坏死,在一定程度上破坏了传播放电的神经纤维,使神经元过渡放电的传播无法完成。

1.3 影像学特征 MRI 较 CT 诊断胶质瘤相关性癫痫更敏感,可辅助定位和确定脑结构异常,有助于癫痫的分类,对病因诊断,如灰质异位、颅内肿瘤等有提示作用。癫痫病灶是指可间接或直接癫痫发作或致

痫性放电的异常脑组织形态或形态,是癫痫发作的病理基础,CT 或 MRI 可显示典型病灶。海马硬化及大脑皮质异常发育是与癫痫密切关联的结构异常。以癫痫为首要症状者,MRI 显示幕上占位,额颞顶部有圆形或类圆形异常征象,应优先考虑肿瘤性病变,尤其为低级别胶质瘤。胶质瘤细胞分化程度越低,强化亦明显,恶性程度越高;反之多较良性可能。星形胶质细胞瘤 MRI 可见向白质内生长,可伴皮质受累;颞叶低级别胶质瘤常向岛叶内生长,MRI 可见病灶多位于灰白质或白质的交界处,边界相对清楚,少见弥漫性浸润,部分肿瘤可见钙化或囊变,增强后强化不明显。部分与颞叶癫痫有关的星形细胞瘤多局限于边缘系统内部,具体机制尚不清楚。

2 胶质瘤致病的机制

胶质瘤相关性癫痫的发生机制复杂,病理改变多样化,形成机制尚无定论,多倾向是多种因素相互共同影响的结果。目前认为,同肿瘤相关基因异常表达、肿瘤占位压迫、微环境改变及免疫细胞因子等机制相关。

2.1 肿瘤占位压迫及微环境改变 缓慢生长的低级别胶质瘤可因瘤体的占位及水肿对瘤周脑组织产生压迫效应,占位可使颅内压增高,间接使瘤周的血流灌注减少而代谢增加,造成短暂或长期的缺氧环境,微循环受损,间质液 pH 值改变,细胞内外离子浓度失衡,细胞去极化,神经元异常放电而诱发病性发作。胶质母细胞则通过损伤组织,如含铁血黄素沉积或坏死,导致癫痫的发生。瘤周水肿可使毛细血管通透性改变和促使新生血管形成,炎性反应增加,小胶质细胞的聚集也可诱发癫痫的产生<sup>[6]</sup>。瘤周星形胶质细胞对神经细胞膜稳定性相关的谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸等神经递质的摄取维持能力下降,神经兴奋性的增加,可诱发癫痫发作<sup>[7]</sup>。突触活动的能力调节受阻,膜离子通道的通透性受影响,细胞内外的钠和钙的浓度失衡,神经元产生去极化,异常的过度放电增加,导致癫痫的发生。通常瘤体及水肿的占位效应越明显,癫痫的发生概率越大。

2.2 免疫细胞因子 多种促炎细胞因子参与癫痫的发生发展,痫性发作与多种细胞因子的失衡密切相关。脑胶质瘤可导致肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达上调,而 TNF- $\alpha$ 可激活神经元并参与诱导胶质细胞增殖,进一步影响颅内谷氨酸的水平,可诱发癫痫的发作<sup>[8]</sup>。同时, TNF- $\alpha$ 可促使脑胶质瘤细胞分泌细胞因子白细胞介素(inter-

leukin, IL)- $1\beta$ 及 IL-6,两者均可调节海马组织内谷氨酸的释放,激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 2A/NR2B 亚基,抑制 $\gamma$ -氨基丁酸受体,使中枢神经系统的兴奋性增加,也可诱发癫痫的发作。

2.3 肿瘤相关基因异常表达 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate-dehydrogenase, IDH)1、IDH2 突变同低级别胶质瘤癫痫,尤其是星形细胞起源肿瘤的癫痫,密切相关。目前,约 80%的低级别胶质瘤普遍存在 IDH1 突变。有研究表明, Ki-67 表达越高的胶质瘤细胞增殖能力以及侵袭性越强<sup>[9]</sup>。郭熙雄等<sup>[10]</sup>研究显示, Ki-67 可通过增强肿瘤细胞的增殖、侵袭能力,使肿瘤组织浸润生长,引发瘤旁的神经元异常放电,导致癫痫。抑癌基因 LGI1 同胶质瘤的增殖和侵袭等密切相关,其在低级别胶质瘤中的表达明显高于高级别胶质瘤。有研究显示 LGI1 同低级别胶质瘤癫痫的发生密切相关<sup>[11]</sup>。

3 胶质瘤相关性癫痫的治疗

3.1 手术 从癫痫机制、改善胶质瘤预后和防止低级别胶质瘤向高级别胶质瘤转化等方面考虑,手术均为胶质瘤的首选治疗。肿瘤切除程度是术后癫痫预后的重要因素。研究显示初发低级别胶质瘤切除术能改善癫痫预后。功能 MRI、神经导航、荧光引导技术、电生理监测技术等有利于肿瘤的切除,包含瘤周致痫灶的切除,减少癫痫复发的概率<sup>[12]</sup>。

3.2 辅助放、化疗 放、化疗有利于胶质瘤相关性癫痫的控制,可能同放、化疗减轻瘤周水肿、减轻占位压迫效应相关。胶质瘤术后放疗后 1 年甚至更长时间的随访发现,约 75%的癫痫发作频率明显降低<sup>[13]</sup>。低级别胶质瘤术后的替莫唑胺化疗不但有抗肿瘤作用,还有抗癫痫效应,同抗癫痫药物如丙戊酸钠等同时使用,可增加抗癫痫药物的浓度。MRI 无明显强化的低级别胶质瘤使用替莫唑胺辅助化疗后,癫痫的控制情况明显改善<sup>[14,15]</sup>。

3.3 抗癫痫药物 在选择抗癫痫药物时,需考虑其同肿瘤化疗药联合使用时的协同效应及副作用。卡马西平有酶诱导的不良影响,可能影响胶质瘤的化疗效果,对骨髓造血功能也有抑制作用。苯妥英钠和替莫唑胺均有骨髓抑制效应,两者联合使用时,白细胞减少更为明显。丙戊酸钠对骨髓的抑制作用相对较轻,可减少替莫唑胺的清除,发挥协同抗肿瘤作用,同时丙戊酸钠可降低耐药性。目前,公认的脑胶质瘤相关性癫痫首选的抗癫痫药为丙戊酸钠,癫痫控制欠佳时,可添加左乙拉西坦。

目前,尚无胶质瘤相关性癫痫的诊疗指南,经验认为:对癫痫频繁发作的脑胶质瘤,抗癫痫药物的预防性使用是有效的;对一过性的癫痫,抗癫痫药物的使用也是合理的;对有多危险因素的大脑胶质瘤术后预防性的抗癫痫药物,多推荐使用,但其撤药时间不确定;对无癫痫发作的脑胶质瘤,术后是否预防性使用抗癫痫药物,尚存在较大的争议;考虑到抗癫痫药物带来的不良反应及心理作用,不主张预防性抗癫痫药物的使用,术前预防性抗癫痫药物也建议在术后 1 周停止使用。

综上所述,脑胶质瘤继发癫痫的发病机制复杂,建议尽早、尽可能全切除病灶,术后肿瘤分子病理检测和辅助放化疗对癫痫的控制有一定作用,术后规范化的抗癫痫治疗是癫痫控制的关键一环。针对其发病机制,进行较早期的干预治疗,对胶质瘤继发癫痫发作信号通路相应的靶点实施干预阻断,研发有效且不良反应较小的靶向药物,是今后研究的重要方向。

【参考文献】

[1] Zentner J, Hufnagel A, Wolf HK, *et al.* Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy [J]. *Neurosurgery*, 1997, 41(2): 378-387.

[2] Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain* [M]. Boston: Little, Brown, 1954. 645-646.

[3] 王引言,江涛. 低级别胶质瘤继发性癫痫的易感脑区 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(4): 342-344.

[4] Vercuei L. Brain tumor epilepsy: a reappraisal and six remaining issues to be debated [J]. *Rev Neural(Paris)*, 2011, 167(10): 751-761.

[5] 王煜,雷霆,李龄. 脑肿瘤与癫痫[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2006, 11(1): 58-61.

[6] Vignone E, Ulmann L, Levavasseur F, *et al.* Status epilepticus induces a particular microglial activation state characterized by enhanced purinergic signaling [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 9133-9144.

[7] Field RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication [J]. *Science*, 2002, 298: 556-562.

[8] Takahashi Y, Imai K, Ikeda H, *et al.* Open study of pralutast add-on therapy in intractable partial epilepsy [J]. *Brain Devel*, 2013, 35(3): 236-244.

[9] 周兴旺,董辉,周桥,等. 低级别胶质瘤复发再次术后癫痫预后危险因素分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(9): 513-516.

[10] 郭熙雄,陈谦学,田道锋,等. 脑胶质瘤致癫痫因素临床分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(9): 531-535.

[11] Brodtkorb E, Nakken KO, Steinlein OK. No evidence for a seriously increased malignancy risk in LGI1 caused epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2003, 56: 205-208.

[12] Brogna C, Gil S, Duffau H. Brain tumors and epilepsy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(6): 941-955.

[13] Chalifoux R, Elisevich K. Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumors [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1996, 67(3-4): 169-182.

[14] Pace A, Vidiri A, Galì E, *et al.* temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma: clinical benefits and radiological response [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(12): 1722-1726.

[15] Brada M, Viviers L, Abson C, *et al.* Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(12): 1715-1721.

(2019-08-22 收稿, 2019-12-29 修回)

(上接第 803 页)

[21] Schnell A, Chappuis S, Schmutz I, *et al.* The nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  regulates Fabp7 and modulates adult hippocampal neurogenesis [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9: e99883.

[22] Qi X, Wang G, Zhong X, *et al.* Sema3A-mediated modulation of NR1D1 expression may be involved in the regulation of axonal guidance signaling by the microbiota [J]. *Life Sci*, 2019, 223: 54-61.

[23] 郁珽,李晓南. 生物钟与肥胖[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(12): 1327-1331.

[24] 马倩雯,谈勇. 生物节律的研究进展[J]. *重庆医学*, 2019, 48(1): 129-130.

[25] 陈越,金凤. 生物钟 Bmal1 基因与肿瘤治疗的研究进展及未来新思路[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(10): 518-523.

(2019-09-18 收稿, 2019-12-03 修回)