

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.018

柳氮磺胺吡啶对神经胶质瘤致癫痫的疗效研究

谢东伟¹,赵信德²,周忠保¹,黄柒金^{2△}

(1. 广东省南雄市人民医院神经外科 512400; 2. 南方医科大学珠江医院神经外科, 广州 510282)

[摘要] **目的** 探究柳氮磺胺吡啶(SAS)治疗神经胶质瘤导致的癫痫的疗效。**方法** 选择2006年3月至2013年12月就诊南方医科大学珠江医院神经外科的胶质瘤导致癫痫的患者,予以SAS控制癫痫的发作,分别计算50%、75%有效率及发作完全控制率来评估SAS治疗的疗效,同时根据癫痫发作结局的评分标准对患者进行评分,来分析SAS对不同类型的癫痫的疗效。**结果** 患者给予SAS治疗后1、2、3个月时每个月发作频率平均减少率分别为54.32%、61.71%、75.74%。每个月发作频率平均减少率在治疗后较治疗前差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后50%有效率、75%有效率、完全控制率不同时间点与治疗前比较,差异有统计学意义($F = 20.007, P < 0.01$)。治疗3个月后不同类型癫痫患者中单纯部分性发作(SPS)和复杂部分性发作(CPS)类型癫痫的完全控制和发作改善率均为100.00%,而部分性发作继发全面性强直阵挛发作(SGTCS)和特发性或隐源性全面性发作(GS)分别为84.62%和75.00%,它们完全控制和发作改善率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SAS能够有效控制胶质瘤导致的癫痫发作,且对各种类型的癫痫均有效。

[关键词] 神经胶质瘤;癫痫;柳氮磺胺吡啶;谷氨酸**[中图分类号]** R742.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)17-2360-02

Efficacy of sulfasalazine in the treatment of epilepsy caused by gliomas

Xie Dongwei¹, Zhao Xinde², Zhou Zhongbao¹, Huang Qijin^{2△}

(1. Department of Neurosurgery, Nanxiong People's Hospital of Guangdong, Nanxiong, Guangdong 512400, China; 2. Department of Neurosurgery, the Affiliated Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510282, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy of sulfasalazine for treatment for epilepsy induced by gliomas. **Methods** The patients with epilepsy caused by gliomas in neurosurgery department were recruited from March 2006 to December 2013. Epilepsy was controlled with sulfasalazine. The efficacy of sulfasalazine for treatment for epilepsy induced by glioma were analyzed to calculate the 50% response rate, 75% response rate and seizure-free rate. Meanwhile the outcomes scores of therapy of sulfasalazine for varieties types of epilepsy were evaluated, according to the end result of scoring criteria in epileptic seizures. **Results** A total of 31 patients were controlled with sulfasalazine. The average reduction rate of seizure frequency per month was 54.32%, 61.71%, 75.74% after three months of treatment. The differences of average reduction rate of seizure frequency before and after the treatment have an evident statistic significance ($P < 0.01$). The 50% response rate, 75% response rate and seizure-free rate per month after treatment with sulfasalazine have significant higher than those before treatment ($F = 20.007, P < 0.01$). After 3 month of therapy, four different types of epilepsy was 100.00%, 100.00%, 84.62% and 75.00% in improvement rate added complete control rate. Those have no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Sulfasalazine can effectively control seizures, and both effective various types of epileptic.

[Key words] glioma; epilepsy; sulfasalazine; glutamate

癫痫发作可以是神经胶质瘤患者首发和惟一症状。有研究表明,神经胶质瘤继发癫痫患者肿瘤周围谷氨酸浓度增加,局部 γ -氨基丁酸和谷氨酸浓度不平衡所致的兴奋性及抑制性机制的不平衡等导致癫痫作用^[1-2]。柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SAS)是食品和药物管理署(FDA)批准使用的胱氨酸/谷氨酸转运体(Xc-)抑制剂。为此南方医科大学珠江医院神经外科于2006年3月起,开始应用SAS治疗神经胶质瘤导致的癫痫患者,取得满意的疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2006年3月至2013年12月南方医科大学珠江医院神经外科收治服用SAS治疗胶质瘤致癫痫患者31例,其中男19例数,女12例,平均年龄(34.33±13.27)岁。癫痫发作病程0.5~113.0个月,平均28.5个月。癫痫表现为

单纯部分性发作(SPS)者8例,复杂部分性发作(CPS)者8例,部分性发作继发全面性强直阵挛发作(SGTCS)者8例,特发性或隐源性全面性发作(GS)者8例。癫痫发作频率为每天12次至每半年1次,平均每周5次。纳入标准:(1)经影像学、手术和术后病理确诊为神经胶质瘤;(2)无头痛、恶心呕吐等颅内压增高症状;(3)治疗前癫痫发作病程为1~3个月,发作频次为2~5次/月,患者追踪随访至少3个月,才行手术治疗;(4)所有患者治疗前均详细了解了本研究的内容和治疗程序,消除恐惧心理,并在志愿书上签字。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 治疗患者给予SAS 1克/次,4次/天。用药期间记录症状变化及药物不良反应。

1.2.2 疗效评定 通过既往研究的癫痫发作减少百分率来判

定疗效。分别比较 SAS 治疗后 1、2 及 3 个月的 50% 有效率、75% 有效率、完全控制率的例数。(50% 有效率: 发作减少率 50%~74%; 75% 有效率: 发作减少率 75%~99%; 发作完全控制率: 发作减少率 100%。发作减少率 = 1 - 治疗后每月发作频率/治疗前每月发作频率)。在追踪随访终点对每位患者按照国际抗癫痫联盟对癫痫发作结局的评分标准^[2]进行评分: 1 分, 完全控制; 2~4 分, 发作改善; 5~6 分, 无改善。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。SAS 治疗前后发作频率的比较采用配对 t 检验, 治疗后不同时间点的 50% 有效率、75% 有效率、完全控制率比较采用单因素方差分析, 方差齐性组间比较采用 LSD- t 检验, 若方差不齐采用 Dunnett's T_3 法。癫痫发作结局的评分采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

SAS 治疗后, 患者 1、2、3 个月时每个月发作频率平均减少率分别为 54.32%、61.71%、75.74%。可见患者每月发作频率减少率均在 50% 以上, 配对 t 检验发现: SAS 治疗前后差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在治疗 1 个月 50% 有效率、75% 有效率、完全控制率达到 80.65%、16.13%、9.68%, 在 2、3 个月的 50% 有效率、75% 有效率、完全控制率仍有较高比率, 单因素方差分析示 SAS 治疗后不同时间点与治疗前比较, 差异有统计学意义($F = 20.007, P < 0.01$), 且 LSD- t 两两比较显示, 治疗后 1、2、3 个月间差异无统计意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 治疗后不同时间的疗效比较[n(%)]

时间	50% 有效率	75% 有效率	完全控制率
1 个月	25(80.65)	5(16.13)	3(9.68)
2 个月	25(77.42)	10(32.26)	7(22.58)
3 个月	26(83.38)	22(70.97)	14(45.16)

根据癫痫发作结局的评分标准对患者进行评分示, 见表 2。SPS 和 CPS 类型癫痫的完全控制和发作改善率均为 100.00%, SGTCS 和 GS 的完全控制和发作改善率分别为 84.62% 和 75.00%。 χ^2 检验结果表明这 4 种类型癫痫在治疗后的完全控制和发作改善率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 治疗后不同类型癫痫的疗效比较(n)

类型	例数	完全控制	发作改善	无改善
SPS	8	7	1	0
CPS	6	5	1	0
SGTCS	13	10	1	2
GS	4	2	1	1

3 讨 论

多数神经胶质瘤患者在其病程中至少发生 1 次癫痫, 并且约有 1/3 反复发作癫痫, 被称为肿瘤相关性癫痫, 抗癫痫药物往往无效。既往研究^[1,3-4]提示, 肿瘤细胞分泌出刺激性的神经递质谷氨酸, 神经胶质瘤患者常常会发生癫痫。神经胶质瘤的生存需要有氨基酸脱氨酸的存在, 在肿瘤上的 Xc-将脱氨酸送往肿瘤细胞中之时, 肿瘤也在附近的脑组织周围分泌出大量的谷氨酸, 而代谢型谷氨酸受体在中枢神经元猝发性放电中起着重要的作用, 导致肿瘤附近的神经细胞过度活跃, 引起癫痫发作。Buchkingham 等^[1]研究发现, 这种活性与 Xc-系统释放

的谷氨酸盐之间的相关性, 明确了 Xc-系统是癫痫治疗的一个可行的新靶点, 同时给患肿瘤的小鼠使用 SAS, 发现这种药物能阻止导致肿瘤的大脑谷氨酸水平的升高, 也能减少神经胶质瘤所引发的小鼠癫痫发作。

SAS 是 FDA 批准使用的 Xc-抑制剂, Xc-在谷氨酸的生物合成中起着关键作用^[5]。Timmerman 等^[6]报道 SAS 能够特异阻断脱氨酸转运体, 抑制癌细胞的生长所需的脱氨酸, 达到抑制肿瘤的作用。本研究使用 SAS 治疗胶质瘤引起癫痫患者, 其能在短时间内控制癫痫的发作, 且对各种类型的癫痫具有明显的疗效。

胶质瘤伴发癫痫的治疗主要以手术治疗为主, 对于胶质瘤不伴癫痫是否术前需要给予预防性抗癫痫治疗目前尚存在争论^[7-8]。有学者认为, 对于伴有癫痫发作的患者术前应用抗癫痫药, 可降低围术期的癫痫发生率, 提高手术安全性, 促进患者术后康复, 目前一线抗癫痫药主要是通过抑制或减少中枢神经元过度放电, 或提高正常脑组织的兴奋阈值, 减弱病灶兴奋的扩散, 防止癫痫复发。但是这些抗癫痫药可能会影响术中的脑电检测, 所以应慎用抗癫痫药^[7]。即使在胶质瘤手术治疗过程中, 癫痫在病变切除之后也可能存在。有文献报道^[9]随访 258 例胶质瘤术后患者, 发生癫痫达到 34.8%。单纯的肿瘤病灶切除仅可以使一部分患者获得满意的手术效果, 但有相当一部分患者并不能达到最好的临床治疗效果, 术后癫痫的出现严重影响了患者病情的恢复。只有在切除肿瘤, 并对过度的刺激性神经递质诱发癫痫的病因进行同时处理, 才达到最好的临床治疗效果^[10]。本研究对于胶质瘤伴有癫痫予以 SAS, 研究表明其能够明显有效控制癫痫发作。SAS 主要是通过抑制 Xc-系统来控制胶质瘤导致的癫痫发作, 不存在中枢性抑制, 具有较好的安全性, 同时其主要是通过抑制谷氨酸的生成来达到有效控制癫痫发作, 能够明显改善术后癫痫的复发。

SAS 目前有关其在控制胶质瘤导致的癫痫发作的机制和有效剂量还需进一步研究和验证。虽然目前还没有进行大规模的临床随机对照研究, 但是本研究的初步观察结果已经证实了 SAS 治疗胶质瘤致癫痫的有效性和安全性, 能够为以后的深入研究提供新思路。

参考文献

[1] Buckingham SC, Campbell SL, Hass BR, et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity [J]. Nature Medicine, 2011, 17(10): 1269-1274.

[2] Espie CA, Watkins J, Duncan R, et al. Perspectives on epilepsy in People with intellectual disabilities: comparison of family carer, staff carer and clinician score profiles on the Glasgow Epilepsy Outcome Scale (GEOS) [J]. Seizure, 2003, 12(4): 195-202.

[3] Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis [J]. Acta Neurol Scand, 2005, 111(2): 75-83.

[4] Wolf HK, Roos D, Blumcke I, et al. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies [J]. Acta Neuropathol, 1996, 91(4): 376-384.

[5] Guan J, Lo M, Dockery P, et al. The xc-cystine/glutamate antiporter as a potential therapeutic target for small-cell lung cancer: use of sulfasalazine [J]. Cancer (下转第 2364 页)

了多种恶性肿瘤的发生,并且有文献报道 C-Met 也参与胆管癌的发生过程^[10-12]。因此,本研究期望通过检测血清中 HGF 蛋白与 C-Met 蛋白的水平及在胆管癌组织中的表达,探讨其具有的临床意义。

本研究发现,胆管癌患者血清中 HGF 的水平较健康人明显升高,这与国外学者 Balaban 等^[13]的研究较为相似。据此,笔者检测了 HGF 在胆管癌组织中的表达,发现 HGF 蛋白的表达与淋巴结转移、分化程度及 TNM 分期相关,与性别、年龄、肿瘤大小等其他因素无关;C-Met 蛋白的表达与 TNM 分期、淋巴结转移相关,而与性别、年龄、肿瘤大小及分化程度无关。

有研究表明,HGF/C-Met 不仅可以调节肿瘤细胞间的黏附作用、促进细胞外基质的降解,还可以促进肿瘤血管生成。有文献表明,HGF/C-Met 可能影响胆管癌的预后^[14]。

为了研究 HGF/C-Met 与胆管癌预后的关系,笔者检测了胆管癌患者术后第 3、7、10 天血清中 HGF 及 C-Met 的水平,我们发现,术后第 3 天血清中 HGF 及 C-Met 的水平较术前并未明显下降,但在第 7、10 天胆管癌患者血清中 HGF 及 C-Met 的水平明显下降,甚至达到正常水平。因此,笔者认为血清中 HGF 及 C-Met 的水平对预测胆管癌的复发及转移具有一定的参考价值。

综上所述,本研究结果表明 HGF 及 C-Met 在胆管癌患者血清和组织中呈高度活化,其活化对维持胆管癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力起重要作用。本研究认为深入认识 HGF 及 C-Met 在胆管癌进展中的作用可以为开发胆管癌的分子靶向治疗提供实验依据。

参考文献

- [1] 毛志远,郭晓川,张婷婷,等.影响胆管癌预后的因素研究[J]. 华西医学,2014(11):2046-2049.
- [2] Luo XW, Yuan L, Wang Y, et al. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large Single-Center cohort study[J]. *Gastrointest Surg*, 2014, 18(3): 562-572.
- [3] Graziano F, Catalano V, Lorenzini P, et al. Clinical impact of the HGF/Met pathway activation in patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(5): 418-423.
- [4] Sano Y, Hashimoto E, Nakatani N, et al. Combining onartuzumab with erlotinib Inhibits growth of non-small cell

lung cancer with activating EGFR mutations and HGF overexpression[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2014, 14(2):533-541.

- [5] 盖大伟,宋明芮,刘涛,等.胆管癌的诊疗现状[J]. 现代生物医学进展,2015,15(2):368-372,397.
- [6] Leelawat K, Leelawat S, Tepaksorn P, et al. Involvement of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in cholangiocarcinoma cell invasion and its therapeutic inhibition with small interfering RNA specific for C-Met[J]. *J Surg Res*, 2006, 136(1): 78-84.
- [7] Braconi C, Valeri N, Gasparini P, et al. Transcribed ultra-conserved regions are aberrantly expressed and can be modulated by interleukin 6 in cholangiocarcinoma [J]. *Lancet*, 2013, Supple 1: 26.
- [8] 黄志强.肝胆管外科的发展方向[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(4): 329-331.
- [9] Patel T. New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2): 165-172.
- [10] Seiwert TY, Beck TN, Salgia R. The role of HGF/c-MET in head and neck squamous cell carcinoma[M]//molecular determinants of head and neck cancer. Springer New York, 2014: 91-111.
- [11] Sims JD, Taguian JM, Hanson C, et al. A novel tumor-targeting construct aimed at c-Met[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Suppl): 4490.
- [12] Tijeras-Raballand A, Serrate C, Riveiro ME, et al. Met inhibition using SU11274 impairs cellular activities in hepatocellular and Cholangiocarcinomas with high levels of Met and low levels of EGFR expressions[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8 Suppl): 2178-2178.
- [13] Balaban YH, Us D, Hascelik G, et al. Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma are associated with high serum levels of hepatocyte growth factor [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2006, 25(4): 223.
- [14] Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, et al. Prognostic significance of overexpression of C-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(1): 131-138.

(收稿日期:2015-11-22 修回日期:2016-01-10)

(上接第 2361 页)

- Chemother Pharmacol, 2009, 64(3): 463-472.
- [6] Timmerman LA, Holton T, Yuneva M, et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(4): 450-465.
- [7] 孙彦辉,陈新忠,白芹.术中癫痫诱发试验联合皮层热灼治疗胶质瘤所致癫痫的临床研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2007, 34(3): 208-211.
- [8] 郭韬,康进生,杜亚丽,等.低级别胶质瘤继发癫痫的手术

治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(5): 454-457.

- [9] 邱炳辉,公方和,方陆雄,等.胶质瘤术后癫痫发生影响因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2233-2234, 2238.
- [10] Berntsson SG, Malmer B, Bondy ML, et al. Tumor-associated epilepsy and glioma: are there common genetic pathways? [J]. *Acta Oncol*, 2009, 48(7): 955-963.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-02-26)