doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.06.048

左乙拉西坦在脑胶质瘤治疗中的作用与研究进展

徐德琴,吕晓燕,徐学君△,佘明金
(武警安徽省总队医院药剂科,安徽 合肥 230041)

摘要:目的 探讨左乙拉西坦(LEV)在脑胶质瘤治疗中的作用与研究进展。**方法** 查阅近年关于LEV抗胶质瘤研究的文献,分析其作用机制与研究现状。**结果** LEV可减少F98胶质瘤细胞与胶质细胞间异型细胞的偶联,增强胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感,改善高级别脑胶质瘤患者的语言记忆功能,增强胶质瘤周围组织中突触囊泡蛋白2A的表达。**结论** 目前LEV治疗脑胶质瘤还处于临床试验阶段,该研究为LEV的科研思路及临床治疗提供了新的参考依据。

关键词:左乙拉西坦;脑胶质瘤;作用机制;研究进展
中图分类号:R969.4;R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)06－0156－03

Role and Progress of Levetiracetam in the Treatment of Glioma

XU Deqin, LYU Xiaoyan, XU Xuejun, SHE Mingjin
(*Department of Pharmacy, Anhui Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hefei, Anhui, China 230041*)

Abstract: Objective To explore the role and research progress of levetiracetam (LEV) in the treatment of gliomas. **Methods** The recent literatures on the study of LEV anti－gliomas were reviewed, and their mechanism and research status were analyzed. **Results** LEV could reduce the coupling of F98 glioma cells and glioblastoma cells, enhance the sensitivity of glioblastoma cells to temozolomide, im-

第一作者:徐德琴,女,大学本科,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0551－64637560(电子信箱)xudeqin5658@foxmail.com。
△**通信作者:**徐学君,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)0551－64637551(电子信箱)xxjchn@163.com。

访时间仅12周,关于SPD治疗尚需扩大样本量、增加随访时间、增加药物等进行进一步研究。

参考文献:

[1] NIEMEIER V, PETERS E, GIELER U. Skin－picking disorder[J]. Hautarzt, 2015, 66(10): 781－790.
[2] 韩耀辉,杨纪辉,潘集阳. 抓痕(皮肤搔抓)障碍研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2015,41(8):510－513.
[3] 罗 佳,李占江,韩海英,等. 单一认知行为治疗对强迫障碍患者的疗效[J]. 中国心理卫生杂志,2011,25(12):910－914.
[4] 黄芳芳,李占江,韩海英,等. 认知行为治疗联合药物治疗强迫症疗效的meta分析[J]. 中国心理卫生杂志,2013,27(9):643－649.
[5] 张 一,盂凡强,崔玉华. 修改耶鲁－布朗强迫量表的临床信度和效度研究[J]. 中国心理卫生杂志,1996,10(5):205－207.
[6] 尹 星,刘正奎. 流动儿童抑郁症状的学校横断面研究[J]. 中国心理卫生杂志,2013,27(11):864－867.
[7] JONES G, KEUTHEN N, GREENBERG E. Assessment and treatment of trichotillomania (hair pulling disorder) and excoriation (skinpicking) disorder[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(6): 728－736.
[8] TORALES J, BARRIOS I, VILLALBA J. Alternative therapies for excoriation (skin picking) disorder: a brief update[J]. Adv Mind Body Med, 2017, 31(1): 10－13.
[9] GRADOS MA, ATKINS EB, KOVACIKOVA GI, et al. A selective review of glutamate pharmacological therapy in obsessive－compulsive and related disorders[J]. Psychol Res Behav Manag, 2015, 8: 115－131.
[10] LOCHNER C, ROOS A, STEIN DJ. Excoriation(skin－picking) disorder: a systematic review of treatment options[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1867－1872.
[11] SCHUMER MC, BARTLEY CA, BLOCH MH. Systematic review of pharmacological and behavioral treatments for skin picking disorder[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(2): 147－152.
[12] SELLES RR, MCGUIRE JF, SMALL BJ, et al. A systematic review and meta－analysis of psychiatric treatments for excoriation (skin－picking) disorder[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2016, 41: 29－37.
[13] TURNER GA, SUTTON S, SHARMA A. Augmentation of venlafaxine with aripiprazole in a case of treatment－resistant excoriation disorder[J]. Innov Clin Neurosci, 2014, 11(1－2): 29－31.
[14] JAFFERANY M, OSUAGWU FC. Use of Topiramate in Skin－Picking Disorder: A Pilot Study[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2017, 19(1). doi: 10.4088/PCC.16m01961.
[15] CRAIG－MÜLLER SA, REICHENBERG JS. The Other Itch That Rashes: a Clinical and Therapeutic Approach to Pruritus and Skin Picking Disorders[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2015, 15(6): 31.
[16] 袁建萍,王晨阳,喻东山. 氟伏沙明治疗少年儿童强迫症临床观察[J]. 临床精神医学杂志,2006,16(3):151－152.
[17] 谢志强,邓勤香,凌 瀚,等. 氟伏沙明联合认知行为疗法治疗强迫症的疗效观察[J]. 国际医药卫生导报,2012,18(18):2709－2711.
[18] ARNOLD LM, MUTASIM DF, DWIGHT MM, et al. An open clinical trial of fluvoxamine treatment of psychogenic excoriation[J]. J Clin Psychopharmacol, 1999, 19(1): 15－18.
[19] LUCA M, VECCHIO C, LUCA A, et al. Haloperidol augmentation of fluvoxamine in skin picking disorder: a case report[J]. J Med Case Rep, 2012, 26(6): 219.

(收稿日期:2019－07－12)

prove the language memory function of high-grade glioma patients, and enhance the expression of synaptic vesicle protein 2A in tissues surrounding glioma; however, LEV is currently in clinical trials for treating gliomas. **Conclusion** This study provides a new reference for the research ideas and clinical treatment of LEV.

Key words: levetiracetam; glioma; mechanism; research progress

脑胶质瘤为常见颅内原发性恶性肿瘤，占原发性恶性脑肿瘤的 77%[1]，占所有原发性脑和中枢神经系统恶性肿瘤的 30%[2]。胶质瘤中，多形性胶质母细胞瘤预后最差，但至今仍未找到有效治疗方法，临床常以手术切除 6 周后进行放射治疗，同时每日给予替莫唑胺（TMZ）治疗，至少 6 个月[3-4]。该方案是脑胶质瘤的主要标准治疗方案，患者中位总生存期为 14.6 个月[5-6]。脑部肿瘤与癫痫存在一定相关性，癫痫患者中脑肿瘤的发生率为 4%，而脑肿瘤患者中癫痫的发生率为 30%[7]。20% ~45% 的脑胶质瘤患者首发症状为癫痫，15% ~30% 的胶质瘤患者在病程中会出现癫痫[8-9]，在多形性胶质母细胞瘤患者中，存在癫痫风险的患者占 40% ~60%[10]。癫痫在脑肿瘤特别是脑胶质瘤的发生、发展中处于独特地位，近年来越来越多的研究侧重于抗癫痫药物用于脑胶质瘤的治疗。新型抗癫痫药物左乙拉西坦（LEV）治疗多种类型的癫痫发作有效果[11-12]，其用于脑胶质瘤的研究逐渐受到关注。在此，就 LEV 用于脑胶质瘤的研究文献综述如下。

1 作用机制

1.1 减少 F98 胶质瘤细胞与胶质细胞间异型细胞的偶联

研究表明，胶质瘤细胞与周围环境间的异细胞间隙连接通信（H-GJC）促进了胶质瘤的进展。ISMAIL 等[13]通过验证 F98 大鼠胶质瘤细胞 H-GJC 在体外的功能特性，评价 LEV 和/或地塞米松孵育后的 H-GJC，结果表明，LEV 和/或地塞米松显著减少了异细胞间偶联细胞的数量。

1.2 增强胶质母细胞瘤细胞对 TMZ 的敏感

DNA 修复酶 O^6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶（MGMT）是普通存在于正常细胞中的 DNA 修复蛋白，其表达调控机制主要包括组蛋白乙酰化、启动子甲基化和转录水平调控等，参与保护染色体免受烷化剂细胞毒作用的损伤，在胶质瘤细胞中的表达与其耐药性密切相关。

TMZ 是近十几年公认治疗胶质瘤的首选药物，但临床观察结果显示，随着用药时间的延长和用药量的增加，胶质瘤细胞逐渐对其产生了耐药，主要是因为肿瘤细胞内表达的 MGMT 使 DNA 烷基化，特别是甲基化得到修复，从而使肿瘤细胞对 TMZ 产生耐药[14]。

NATSUME 等[15]报道，细胞内 p53 蛋白的积累可下调 MGMT 的表达。BOBUSTUC 等[16]的研究结果显示，LEV 通过增强对 p53 介导的 MGMT 的抑制作用，增加组蛋白去乙酰化酶的转录，在 MGMT 启动子上形成复合物，从而抑制其活性[17-18]，增强 TMZ 的抗癌作用。KIM 等[19]在一个单一机构的回顾性研究中发现，接受 LEV 联合 TMZ 治疗的患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），与未接受 LEV 治疗患者相比显著延长（PFS，9.4 个月比 6.7 个月，$P=0.010$；OS，25.7 个月比 16.7 个月，$P=0.027$）。

1.3 改善高级别脑胶质瘤患者的语言记忆功能

由于肿瘤的占位效应[20]、神经递质改变[21]等多种因素，导致脑胶质瘤患者认知功能下降，表现为其注意、记忆、视觉空间、算术、数字符号运用、填图等能力均低于健康人。

DE GROOT 等[22]分别以 LEV、丙戊酸钠和苯妥英钠对脑胶质瘤术后患者的认知功能进行干预，评估患者的注意力、执行功能、言语记忆、工作记忆、心理运动功能和信息处理速度，结果发现，LEV 不会引起高级别脑胶质瘤患者额外的认知缺陷，可特异性地提高患者的信息存储能力，改善言语记忆功能。

1.4 增强胶质瘤周围组织中突触囊泡蛋白 2A（SV2A）的表达

SV2A 是一种可调节动作电位依赖性神经递质释放的囊泡蛋白，在肿瘤细胞中表达较低，而在肿瘤周围区域表达较高。肿瘤起源于神经胶质，SV2A 是神经元和神经内分泌细胞标志物。研究发现，SV2A 是新型抗癫痫药物 LEV 的作用位点[23-24]。

DE GROOT 等[25]报道，LEV 治疗脑胶质瘤效果良好的患者，肿瘤组织和肿瘤周围组织中 SV2A 表达明显增强（平均 8.1，SD 7.7，$P<0.01$；平均 45.6，SD 11.2，$P<0.01$）。SV2A 的表达水平可预测 LEV 单药治疗的疗效，准确率为 91%。

2 治疗现状

目前，LEV 治疗脑胶质瘤还处于临床试验阶段，其药品说明书还未将治疗脑胶质瘤列入适应证，文献主要集中在个案报道，治疗方法上均是与 TMZ 或地塞米松联用[26-27]。也有研究报道，LEV 单用与联用替莫唑胺治疗脑胶质瘤比较，单药治疗时仅有微弱的抑制肿瘤细胞生长的作用[28]。

3 展望

脑胶质瘤是复杂的疾病，故单一疗法可能不适用于每例患者。多数研究报告均建议采用多模式治疗方法，LEV 对 TMZ 有增敏作用，有利于解决 TMZ 的耐药问题。LEV 抗脑胶质瘤的作用机制尚需进一步研究。SAKATA 等[29]报道，1 例伴有癫痫的肺部多处转移腺样囊性癌患者，给予 LEV 单药治疗 5 个月后，胸部 CT 检查示肺部病灶消退，为研究 LEV 治疗其他肿瘤提供了启迪。

参考文献：

[1] SCHWARTZBAUM JA, FISHER JL, ALDAPE KD, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2 (9): 494 – 503.

[2] VIGNESWARAN K, NEILL S, HADJIPANAYIS CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(7): 95.

[3] BADY P, KURSCHEID S, DELORENZI M, et al. The DNA methylome of DDR genes and benefit from RT or TMZ in IDH mutant low – grade glioma treated in EORTC 22033[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(4): 601 – 615.

[4] LAPERRIERE N, WELLER M, STUPP R, et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(4): 350 – 357.

[5] LWIN Z, MACFADDEN D, AL – ZAHRANI A, et al. Glioblastoma management in the temozolomide era: have we improved outcome?[J]. J Neurooncol, 2013, 115(2): 303 – 310.

[6] STUPP R, HEGI ME, MASON WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase Ⅲ study: 5 – year analysis of the EORTC – NCIC trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459 – 566.

[7] HERMAN ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis[J]. Neurology, 2002, 59(Suppl 5): S21 – S26.

[8] KROUWER HG, PALLAGI JL, GRAVES NM. Management of seizures in brain tumor patients at the end of life[J]. J Palliat Med, 2000, 3(4): 465 – 475.

[9] BEAUMONT A, WHITTLE IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy[J]. Acta Neurochir(Wien), 2000, 142(1): 1 – 15.

[10] KERKHOF M, DIELEMANS JC, VAN BREEMEN MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(7): 961 – 967.

[11] ITO S, YANO I, HASHI S, et al. Population pharmacokinetic modeling of levetiracetam in pediatric and adult patients with epilepsy by using routinely monitored data[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 371 – 378.

[12] NEI SD, WITTWER ED, KASHANI KB, et al. Levetiracetam Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemofiltration and Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation[J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(8): e127 – e130.

[13] ISMAIL FS, MOINFAR Z, PROCHNOW N, et al. Dexamethasone and levetiracetam reduce hetero – cellular gapjunctional coupling between F98 glioma cells and glial cells in vitro[J]. J Neurooncol, 2017, 131(3): 469 – 476.

[14] CHEN TC, CHAN N, MINEA RO, et al. Rare Stochastic Expression of O^6 – Methylguanine – DNA Methyltransferase (MGMT) in MGMT – Negative Melanoma Cells Determines Immediate Emergence of Drug – Resistant Populations upon Treatment with Temozolomide In Vitro and In Vivo[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10): 362 – 385.

[15] NATSUME A, ISHII D, WAKABAYASHI T, et al. IFN – beta down – regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide[J]. Cancer Res, 2005, 65(17): 7573 – 7579.

[16] BOBUSTUC GC, BAKER CH, LIMAYE A, et al. Levetiracetam enhances p53 – mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide[J]. Neuro Oncol, 2010, 12(9): 917 – 927.

[17] NAKADA M, FURUTA T, HAYASHI Y, et al. The strategy for enhancing temozolomide against malignant glioma[J]. Front Oncol, 2012, 2: 98.

[18] SCICCHITANO BM, SORRENTINO S, PROIETTI G, et al. Levetiracetam enhances the temozolomide effect on glioblastoma stem cell proliferation and apoptosis[J]. Cancer Cell International, 2018, 18: 136.

[19] KIM YH, KIM T, JOO JD, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multi forme[J]. Cancer, 2015, 121(17): 2926 – 2932.

[20] 张 泷, 陈 翔. 缺血性脑损伤与额叶相关神经认知功能障碍[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2009, 36(3): 245 – 248.

[21] 李凤鹏, 郑 健. 脑内胆碱能烟碱受体与认知功能的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(3): 236 – 238.

[22] DE GROOT M, DOUW L, SIZOO EM, et al. Levetiracetam improves verbal memory in high – grade glioma patients[J]. Neuro Oncology, 2013, 15(2): 216 – 223.

[23] TOKUDOME K, OKUMUM T, SHIMIZU S, et al. Synaptic vesicle lycoprotein 2A(SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27420.

[24] STOCKBBURGER C, MIANO D, BAEUMLISBERGER M, et al. A Mitochondrial Role of SV2a protein in Aging and Alzheimer's Disease: Studies With Levetiracetam[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 50(1): 201 – 215.

[25] DE GROOT M, ARONICA E, HEIMANS JJ, et al. Synaptic vesicle protein 2A predicts response to levetiracetam in patients with glioma[J]. Neurology, 2011, 77(6): 532 – 539.

[26] PEDDI P, AJIT NE, BURTON GV, et al. Regression of a glioblastoma multiforme: spontaneous versus a potential antineoplastic effect of dexamethasone and levetiracetam[J]. BMJ Case Rep, 2016, 12: 1 – 4.

[27] KUMAR AA, ABRAHAM KOSHY A. Regression of Recurrent High – Grade Glioma with Temozolomide, Dexamethasone, and Levetiracetam: Case Report and Review of the Literature[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 990.

[28] 吴庆武, 张宗平, 王 静, 等. 左乙拉西坦联合替莫唑胺作用于胶质瘤细胞的体外研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2017, 16(3): 217 – 220.

[29] SAKATA S, SAEKI S, TERASAKI Y, et al. A Favorable Response to Levetiracetam in a Patient with Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma[J]. Intern Med, 2018, 57(5): 721 – 724.

(收稿日期：2019 – 08 – 26)