

替莫唑胺结合中药治疗巨大并多发性脑胶质瘤 1 例报道

康怀鑫¹, 邹石², 姚建国^{1*}, 陶云龙¹, 邹定华²

¹南昌大学医院脑系科 江西南昌

²南昌大学医院中医科 江西南昌

【摘要】脑胶质瘤是一种临床常见的脑原发性恶性肿瘤，治疗主要是手术切除与放、化疗相结合的综合治疗。而对于多发性脑胶质瘤，特别是年龄大、家庭经济困难的患者，往往会放弃综合治疗，选择姑息性保守治疗。我院近期收治了 1 例巨大并多发脑胶质瘤的老年患者，采用口服替莫唑胺化疗结合中药治疗，2 个疗程后复查头颅磁共振提示病灶明显缩小，疗效甚好。在此进行报道，希望通过对本病例进行分析，总结更多的中西医结合治疗脑胶质瘤的经验。

【关键词】替莫唑胺；中药；巨大；多发；脑胶质瘤

A case report of Temozolomide combined with traditional Chinese medicine treatment of huge multiple Gliomas

Huaxin Kang¹, Shi Zou², Jianguo Yao¹, Yunlong Tao¹, Dinghua Zou²

¹Brain Department, Nanchang University Hospital, Nanchang, Jiangxi, China

²Department of Traditional Chinese Medicine, Nanchang University Hospital, Nanchang, Jiangxi, China

【Abstract】 Glioma is a clinically common primary brain malignant tumor, and the treatment is mainly a comprehensive treatment with the combination of surgical resection, radiotherapy and chemotherapy. But for multiple Gliomas, Especially in older patients with financially struggling families, they often give up comprehensive treatment and choose palliative and conservative treatment. Recently, our hospital admitted an elderly patient with huge and multiple Gliomas, it used oral Temozolomide chemotherapy combined with traditional Chinese medicine, after 2 courses of treatment, head magnetic resonance suggested that the lesion was significantly reduced and the curative effect was very good. Report on it here, we hope that through the analysis of this case, summarize more experience of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of brain glioma.

【Keywords】 Temozolomide; Traditional Chinese medicine; Huge; Multiple; Glioma

脑胶质瘤是一种常见的脑原发性恶性肿瘤，约占脑肿瘤的 50%，占中枢神经系统恶性肿瘤的 81%^[1]；多发性脑胶质瘤发病率约占脑胶质瘤的 20%^[2]，相比脑单发胶质瘤罕见。根据脑胶质瘤诊疗规范（2018 年版）^[3]，脑胶质瘤的临床治疗主要是手术切除与放、化疗相结合的综合治疗。而对于多发性脑胶质瘤，患者及家属往往会放弃手术切除，选择姑息性保守治疗^[4]。笔者现将 1 例采用口服替莫唑胺化疗结合中药治疗的巨大并多发脑胶质瘤患

者的有关方法及效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

患者男性，71 岁，农民，留守老人。因“头痛头晕 6 月余，左侧肢体活动不利 2 月余”于 2021 年 6 月 28 日来本院门诊脑系科就诊，要求入院行头部立体定向放射外科治疗。患者 6 个月前无明显诱因出现阵发性头部胀痛，伴头晕，有时伴恶心欲吐，无明显肢体活动不利、四肢抽搐等，休息后可缓解，

*通讯作者：姚建国

未到医院诊治。2 个月前出现左侧肢体活动不利, 阵发性头痛头晕加重, 常伴有呕吐, 呈喷射状, 呕吐物为胃内容物。家属得知情况后赶回, 于 6 月 7 日送至当地县医院就诊, 头颅 MRI 平扫+增强 (20210607351) 示: 右侧大脑多发性占位伴水肿、右侧小脑占位伴水肿, 考虑脑恶性肿瘤, 建议转上级医院诊治。6 月 9 日转至江西省肿瘤医院住院治疗, 头颅 MRI 平扫+增强 (0611085) 示: 1、右侧大脑半球及小脑半球多发性占位伴水肿, 考虑恶性肿瘤, 脑转移瘤可能性大; 2、脑白质脱髓鞘改变。经脱水、营养神经、抗癫痫及激素 (用药具体不详) 等对症支持治疗后头痛头晕有所缓解, 于 6 月 16 日在全麻下行神经导航下脑穿刺活检术, 术后病理 (2107624) 示: 脑胶质母细胞瘤, WHO IV 级。因患者及家属拒绝在该院行进一步治疗于 6 月 25 日出院。既往有慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张病史, 有吸烟史 40 余年 (约 20 支/d), 有饮酒史 40 余年 (高度白酒约 250ml/d)。

入院后查体: 发育正常, 营养一般, 神志清楚, 轮椅推入病房, 查体合作。头颅无畸形, 五官端正, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 眼球活动良好。鼻唇沟对称, 伸舌居中, 舌尖活动自如, 鼻中隔居中, 副鼻窦无压痛。胸廓对称, 呈桶状胸, 肋间隙增宽, 双侧呼吸动度相等, 语颤正常, 叩诊呈清音, 双下肺呼吸音稍减弱, 余肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音。脊柱呈生理弯曲, 四肢无畸形, 双下肢无水肿。颈项稍强直, 生理反射存在, Brudzinski 征 (+), babinski 征 (+), 右手轮替动作轻度障碍, 左侧肢体肌力 III 级, 感觉尚可, 右侧肢体肌力及感觉正常。

实验室及辅助检查: 肝功能: 碱性磷酸酶 220.3U/L; 总胆固醇 6.89mmol/L; 常规 C 反应蛋白 17.68mg/L; 红细胞沉降率 24mm/h; 血常规、尿常规、大便常规、肾功能、电解质、新冠肺炎核酸检测及 AFP、CEA、CA50、CA125、CA199 均基本正常。心电图: 窦性心率, 左心室高电压。彩色脑电地形图: 右顶、中颞、后枕、中央慢波偏胜, 见部分尖波。胸部 CT 平扫+增强 (20210629023) 示: 右肺上叶前段、中叶支气管扩张; 两下肺慢性炎症; 肺气肿。头颅 MRI 平扫+增强 (20210629382) 示: 右大脑颞顶叶、顶枕叶、右小脑多发占位伴水肿,

最大占位于右大脑颞顶叶, 大小约 11.5cm×9.1cm, 考虑脑胶质瘤 (见图 1)。病理科会诊意见 (江西省肿瘤医院 HE 切片×5 张, 蜡块×2 个, 病理号 2107624): 镜下见大量大小不一、形态各异、核染色性不一的瘤细胞, 其分化欠成熟, 见核分裂像; 血管内皮细胞和外膜细胞显著增生, 血管内见部分血栓形成, 有大片出血和坏死; 符合脑胶质母细胞瘤 IV 级。

入院诊断: 脑胶质瘤; 慢性支气管炎伴肺气肿; 支气管扩张症。

1.2 治疗经过

入院后立即给予静脉滴注甘露醇注射液 (山东齐都, 国药准字 H37020780, 250mL:50g) 125mL, 每日 3 次; 给予静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液 (华中药业, 国药准字 H42021492, 1mL:5mg) 5mg+0.9% 氯化钠注射液 (石家庄四药, 国药准字 H13023202, 100mL:0.9g) 50mL, 每日 3 次; 给予静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液 (山东齐鲁, 国药准字 H20056783, 2mL:20mg) 40mg+0.9% 氯化钠注射液 (石家庄四药, 国药准字 H13023202, 100mL:0.9g) 100mL, 每日 1 次; 口服卡马西平片 (上海福达, 国药准字 H31022908, 0.1g) 0.1g, 每日 3 次。7 月 3 日脑系科请求医院集体大会诊, 会诊意见: 多发性脑胶质瘤的诊断明确; 由于颅内多发占位伴水肿, 且右大脑颞顶叶占位巨大, 不宜行头部立体定向放射外科治疗, 建议转上级医院行开颅肿瘤切除术, 术后结合放、化疗等综合治疗。告知患者及家属会诊详情, 患者及家属考虑后确定放弃手术治疗、拒绝转院, 要求在我院行口服替莫唑胺化疗及中药保守治疗。与患者及家属签署拒绝转院告知书, 签署口服替莫唑胺化疗同意书。7 月 6 日, 患者述阵发性头痛头晕有所缓解, 左侧肢体活动不利较前好转, 查肢体阳性体征尚无明显改善; 复查血常规示: 白细胞 $6.64 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $5.43 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 71.3%, 血小板 $151 \times 10^9/L$; 将上述静脉滴注甘露醇、地塞米松改成每日 2 次, 继续行脱水及激素治疗。7 月 7 日, 给予替莫唑胺胶囊 (江苏天士力帝益, 国药准字 H20080313, 100mg) 200mg, 空腹吞服, 每日 1 次, 连续服用 5 天后停药; 给予口服奥美拉唑肠溶胶囊 (海南海灵化, 国药准字 H10920092, 20mg) 20mg,

每日 2 次。7 月 13 日, 患者未述特殊不适, 复查血常规示: 白细胞 $4.66 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $2.82 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 52.4%, 血小板 $137 \times 10^9/L$; 予以出院, 嘱其行家庭肢体康复训练, 并于 8 月 4 日入院行再次治疗; 拟配中药方, 中医诊断: 脑瘤; 头痛, 眩晕, 厥逆, 痫证。具体处方: 赤芍 10g、川芎 8g、归尾 10g、地龙 8g、黄芪 20g、桃仁 6g、红花 4g、防风 6g、钩藤 15g、川牛膝 10g、石决明 15g、全蝎 20g、丹参 15g、陈皮 6g、生山楂 15g、木瓜 10g、百合 15g、菊花 10g、蛇舌草 25g、桑枝 15g、蜈蚣 3 条。共 21 剂, 每日 1 剂, 水煎温服, 一日二次, 早晚饭后 1h 服用。

8 月 4 日患者步行入院, 述头痛头晕明显减轻, 左侧肢体活动不利较前明显好转, 查体: 颈稍强, 生理反射存在, Brudzinski 征(+), babinski 征(+), 左侧肢体肌力 IV 级, 感觉尚好, 右侧肢体肌力及感觉正常, 右手轮替动作轻度障碍。血常规示: 白细胞 $3.87 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $1.96 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 46.9%, 血小板 $119 \times 10^9/L$ 。8 月 5 日, 给予口服替莫唑胺胶囊化疗及奥美拉唑护胃治疗, 方法同前。8 月 11 日, 患者未述特殊不适, 复查血常规示: 白细胞 $3.51 \times 10^9/L$, 中性粒细胞计数 $1.79 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分数 47.3%, 血小板 $126 \times 10^9/L$ 。予以出院, 嘱其坚持行家庭肢体康复训练并于 9 月 2 日入院行再次治疗; 拟配中药方, 前方去红花、陈皮、木瓜、百合、菊花, 加天麻 8g、朱茯神 10g、夜交藤 10g、三棱 8g、莪术 10g, 共 21 剂。

患者治疗前后头颅增强 MRI 对比图



图 1 2021 年 6 月 29 日头颅 MRI 平扫+增强示: 右大脑颞顶叶、顶枕叶、右小脑多发占位伴水肿, 最大占位于右大脑颞顶叶, 大小约 11.5cm×9.1cm。



图 2 2021 年 8 月 24 日头颅 MRI 平扫+增强示: 右大脑水肿范围明显缩小, 右大脑颞顶叶巨大占位明显缩小, 右顶枕叶占位缩小。

至 9 月 9 日患者未入院, 经电话随访家属告知, 患者因 8 月 23 日外伤致左股骨颈骨折, 8 月 26 日在当地医院行左股骨颈内固定术, 术后并发肺栓塞, 8 月 28 日经抢救无效死亡。术前 8 月 24 日当地医院头颅 MRI 平扫+增强 (20210824697) 示: 脑胶质瘤治疗后复查, 右大脑及右小脑多发性占位伴水肿, 与 20210607351 影像比较, 右大脑水肿范围明显缩小, 右大脑颞顶叶巨大占位明显缩小, 右顶枕叶占位缩小, 右小脑占位大致相同 (见图 2)。

2 讨论

脑胶质瘤一般发生于脑白质的外胚层, 好发于 20~50 年龄段, 年长者少见; 其发病原因至今不明, 可能与遗传、环境、脑外伤、感染等有关^[5]。脑胶质瘤根据组织相似性分星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜细胞瘤、混合性胶质瘤。根据组织学标准及恶性程度分 I 级、II 级、III 级、IV 级; 常称 I 级和 II 级为低级别胶质瘤, 一般生长缓慢、预后较好; 称 III 级和 IV 级为高级别胶质瘤, 一般生长迅速, 呈侵袭性生长, 预后较差。脑多发性胶质瘤根据影像学特点分为多灶型胶质瘤和多中心型胶质瘤, 多灶型较多中心型常见, 二者均见于高级别的胶质母细胞瘤患者^[6]。脑胶质瘤的临床症状一般表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、视乳头水肿等, 因肿瘤的浸润部位、大小、多少等不同, 常出现与之相应的失语、视力障碍、癫痫、肢体运动功能障碍等不同症状。脑多发性胶质瘤的临床症状、影像学特点及生长部位等方面与脑多发性淋巴瘤、脑多发性转移瘤有高度相似性, 常导致该病鉴别诊断困难, 极易发生误诊^[7], 而立体定向穿刺活检或术后肿瘤病理检查成为该病诊

断的“金标准”。对于高级别脑胶质瘤的治疗,目前临床主要以手术切除为主,术后结合放、化疗,但疗效不是很理想,文献^[8]报道 5 年生存率不足 5%,且术后难以预料的并发症较多,放、化疗的副作用也较大,远远达不到患者及家属的预期效果,给患者、家庭及社会造成了极大的负担;特别是年龄偏大、多发性高级别脑胶质瘤患者,他们往往会放弃手术治疗,选择副作用相对较少、痛苦较小的口服化疗或中药姑息性保守治疗。

口服化疗药物替莫唑胺是一种新型咪唑四嗪类的烷基类化合物,属于第 2 代口服烷化剂,生物利用度可达 100%,具有广谱抗肿瘤活性;其具有分子小、脂溶性好的特点,拥有较好的血脑屏障通透性,在头部可快速达到有效的药物浓度。替莫唑胺口服后,在人体 PH 影响下,经快速非酶催化作用,转化为 O₆-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶,将 DNA 分子上的甲基转移到自身氨基酸的残基上,来修复各种细胞 DNA 的烷基化损伤,防止细胞癌变和死亡。美国 FDA 已公告,替莫唑胺不需经过肝脏代谢,持续用药不会在体内蓄积,对机体毒性小,可使肿瘤细胞凋亡,达到治疗脑胶质瘤的效果^[9]。目前,美国及欧洲医学界已将替莫唑胺定为治疗脑胶质瘤的“金标准”,国际医学界也将其作为治疗脑胶质瘤的一线药物^[10];在我国,口服替莫唑胺化疗脑胶质瘤的效果已得到医学界及广大患者的一致共识,多篇文献^[1,5,10-12]报道替莫唑胺对脑胶质瘤持有确切的疗效,且安全性好,替莫唑胺已成为我国治疗脑胶质瘤的首选化疗药物。

脑胶质瘤在中医古籍中并无记载,当代医家称之为“脑瘤”,属于“头痛”“眩晕”“厥逆”“痫证”等范畴。多数医家认为“百病皆由脾胃衰而生也”、“百病皆因痰作祟”、“饮食无节以渐留滞者,多成痞积”,人体疾病皆因正气不足、脾胃虚弱、脏腑失和、饮食不节、脾失健运、痰浊内生而引起。脑瘤是由于患者饮食不节、外受毒邪等原因,导致脏腑功能失调,正气虚弱、气血紊乱,体内大量代谢产物难以排出,长时间持续堆积,变生毒邪,脑失所养,毒邪与气郁、痰浊、湿聚、瘀血乘虚凝积于脑而形成^[13]。临床表现常分气滞血瘀、气郁痰结、气阴两虚、肝肾阴虚等型;脑瘤压迫血脉,致脑络不通,不通则痛,则表现为头痛、眩晕等;瘀

血内阻,积而迷窍,致脾胃不和,则表现为呃逆、呕吐等;水不涵木,木不滋养,致肝阴虚损、肝风内动,则表现为手脚抽搐、肢体功能障碍等。中医治疗脑瘤是根据临床表现,着重于辨病与辨证相结合、祛邪与扶正相结合、整体与局部相结合,但尚未形成统一的辨治体系,临床常灵活选用橘皮、黄芪、益智仁、天南星、川芎、石菖蒲、浙贝母、莪术、赤芍、天麻、防风、土茯苓、白花蛇舌草、水红花子等药,适当配伍地龙、全蝎、蜈蚣、壁虎等虫类药^[14]。王欢^[15]等从中国期刊全文数据库中检索摘录出 55 例中医治疗脑胶质瘤的医案,得出治疗脑胶质瘤的 9 味核心用药,分别为:半夏、全蝎、黄芪、天南星、石菖蒲、茯苓、川芎、蜈蚣、僵蚕。白若冰^[16]等报道,人参皂苷、榄香烯、异甘草素、姜黄素、雷公藤甲素和雷公藤红素等中药提取物具有良好的抗脑胶质瘤作用。

本例患者为留守老人,疾病早期未得到有效诊治,短期内病情进一步加重,家属才送至医院就诊,说明该病短时间内发展迅速。当地医院及江西省肿瘤医院头颅影像学检查均提示“颅内多发性占位伴水肿,考虑脑恶性肿瘤”,但未能进一步定性,说明脑多发性胶质瘤根据临床症状及影像学特点,常难以鉴别诊断,定性困难。在经穿刺脑组织病理明确诊断后,由于患者年龄大、病灶巨大且多发、家属经济困难等原因,患者及家属放弃临床首选的肿瘤切除术,选择副作用相对较少的口服化疗及中药保守治疗。本案例中采用的口服化疗药物替莫唑胺对脑胶质瘤的疗效已确切,已得到国内外医学界的认可;中药采用赤芍、川芎、红花、防风、陈皮、百合、菊花等药活血祛痰祛邪,采用黄芪、生山楂、木瓜等药补肾健脾扶正,采用地龙、全蝎、蜈蚣、蛇舌草等药息风止痉、攻毒散结、通络止痛,达到治疗脑瘤的目的。在第 1 疗程结束后,患者头痛头晕明显减轻,左侧肢体活动不利较前明显好转,从轮椅推入到步行入院,说明患者临床症状得到明显改善;在第 2 疗程中,经随访当地医院反馈的头颅影像提示“右大脑水肿范围明显缩小,右大脑颞顶叶巨大占位明显缩小,右顶枕叶占位缩小”,说明患者对西医口服替莫唑胺化疗非常敏感,结合中医补益脾肾、调和气血、行气祛风、活血化瘀、祛邪扶正等攻补兼施的中药调理治疗,经脱水、营养神

经、抗癫痫、激素等西医对症处理, 疗效非常显著。笔者经国内文献搜索, 发现大样本中西医结合治疗巨大并多发脑胶质瘤的有关报道较少; 王宏蕾^[17]等报道, 中西医合理、有序地结合治疗脑胶质瘤, 可取长补短, 极大地减轻患者痛苦, 延长生存期; 王雪华^[18]报道, 中医辨证结合西医治疗脑胶质瘤, 具备疗效佳、毒性低等优势, 临床效果较好且可靠。

本个案存在巨大遗憾, 因患者意外死亡而终止后续进一步治疗与随访, 但从其在生时的症状改善及现有影像资料来看, 口服替莫唑胺化疗结合中药的治疗方案具有意想不到的疗效, 治疗效果是非常显著的。故将本个案的有关治疗方法及效果报道如上, 为医疗同仁治疗放弃或不能耐受手术的脑胶质瘤患者提供借鉴与参考, 以便积累更多的中西医结合治疗脑胶质瘤经验。

参考文献

- [1] 李田源, 海龙, 赵鹏飞, 等. 阿帕替尼对脑胶质瘤细胞放射敏感性的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(4):253-258.
- [2] 吴志军, 张志强, 李建瑞, 等. 脑多发胶质瘤的磁共振影像特征及鉴别诊断[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8):828-832.
- [3] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3):217-239.
- [4] 赵雯, 徐宏治. 脑胶质瘤的中药治疗现状[J]. 上海医药, 2020, 41(10):3-7.
- [5] 卫润斐, 梁洪磊, 曹付强, 等. 立体定向放射治疗联合替莫唑胺治疗复发性脑胶质瘤的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(13):2261-2265.
- [6] 马成鑫, 冯睿, 吴劲松. 脑胶质瘤相关性癫痫的发病机制、分类及手术方案选择[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(1):105-111.
- [7] 李连霞, 崔阿娜, 张延军, 等. MRI 鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤与多发性脑胶质瘤的临床意义[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(5):155-156.
- [8] 万家颖, 王银. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合溴结构域蛋白 4 抑制剂治疗脑胶质瘤的疗效研究[J]. 神经损伤与

功能重建, 2021, 16(6):326-329.

- [9] WHITEHEAD CA, NGUYEN HPT, MOROKOFF AP. Inhibition of radiation and temozolomide-induced invadopodia activity in glioma cells using FDA-approved drugs[J]. Translational Oncology, 2018, 11(6):124-128.
- [10] 赵小霞. 脑胶质瘤非手术治疗现状及研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(3):575-576.
- [11] 吴帅帅, 乔小放, 赵红梅, 等. 脑胶质瘤的临床治疗进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13):2899-2902.
- [12] 方松. 适形调强放疗序贯替莫唑胺联合阿帕替尼治疗后高级别脑胶质瘤的疗效[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(14):2439-2441.
- [13] 程孟祺, 秦英刚, 姜菊玲, 等. 中医药治疗脑胶质瘤临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12):147-151.
- [14] 王康锋, 张立娟. 李秀荣教授治疗脑胶质瘤的经验[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(3):252-253.
- [15] 王欢, 罗卫, 马思田, 等. 基于数据挖掘分析中医药治疗脑胶质瘤的用药规律[J]. 西部中医药, 2021, 34(4):71-74.
- [16] 白若冰, 荔志云, 任海军, 等. 中医中药在脑胶质瘤治疗中的作用研究[J]. 西部中医药, 2018, 31(1):134-137.
- [17] 王宏蕾, 赵静. 张国恩教授治疗脑胶质瘤经验总结[J]. 中国误诊学杂志, 2019, 14(8):378-380.
- [18] 王雪华. 中医辨证联合西药治疗脑胶质瘤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9):216-217.

收稿日期: 2022 年 1 月 4 日

出刊日期: 2022 年 2 月 28 日

引用本文: 康怀鑫, 邹石, 姚建国, 陶云龙, 邹定华, 替莫唑胺结合中药治疗巨大并多发性脑胶质瘤 1 例报道[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(1): 47-51.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220010

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS