

# Her-2 在中枢神经系统肿瘤方面的研究进展

杨双武 综述 张剑宁 审校

第四军医大学西京医院神经外科 陕西 西安 710032

**摘要:** Her-2 (Human Epithelial Receptor Type 2) 作为一种原癌基因参与多种肿瘤的发生发展, 中枢神经系统肿瘤亦存在 Her-2 表达, 尤其是恶性脑肿瘤。目前科研工作者对 Her-2 在中枢神经系统肿瘤进展中的作用机制进行了大量研究, 并针对性进行了分子靶向及免疫治疗的研究。本文将从以上方面对 Her-2 在脑肿瘤方面的研究作以综述。

**关键词:** Her-2; 中枢神经系统肿瘤; 信号传导; 靶向治疗

Her-2 (Human Epithelial Receptor Type 2) 基因属原癌基因。它首先是在亚硝脲诱发的大鼠神经/胶质纤维瘤中通过 DNA 转染实验被发现, 作为一种激活的转化基因而被认识, 并被命名为 neu 基因。它位于人类染色体 17q21, 又称 ERBB2。活化作用机制是基因突变、基因扩增及基因产物过度表达<sup>[1]</sup>。Her-2 癌基因的发现是肿瘤分子生物学研究的一个亮点, 它为探索肿瘤的增殖转移提供了新的理论和实验依据, 也为肿瘤的诊断、鉴别诊断、基因及免疫治疗开辟了新的途径。自被发现以来, Her-2 相关的研究取得了很大进展, 尤其在乳腺癌方面, 以 Her-2 为靶点的药物成功应用于临床给人们极大鼓舞。本文主要就其在脑肿瘤方面的研究进展作以综述。

## 1 Her-2 基本概况

Her-2/neu, 又称 ERBB2, 属于 HER 家族, 或称 ERBB/EGFR (表皮生长因子受体) 家族。目前这一家族基因包括 EGFR/ErbB1/HER1、ErbB2/Neu/HER2、ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4<sup>[2,3]</sup>。Her-2/ERBB2 可分为两个亚型——c-erbB-2 和 v-erbB-2。c-erbB-2 基因定位于 17q21, 转录 4.8 kb mRNA, cDNA 克隆有 7 个外显子, 开放阅读框长 3765bp, 编码 1255 个氨基酸组成的多肽。v-erbB-2 是从禽成红细胞增多症病毒 (Avian erythroblastosis virus, AEV) 的基因组中鉴定出的一种病毒癌基因。研究者根据核苷酸序列推定其蛋白质的氨基酸序列, 发现该蛋白中 285 个氨基酸序列与 src 癌基因的产物 P60 的 C 端有 38% 序列同源, P60 的 C 端约 300 个氨基酸序列是 src 癌基因家族成员共有的与酪氨酸磷酸化有关的蛋白激酶结构域, 据此将 v-erbB-2 基因归为 src 癌基因家族成员。v-erbB-2 基因又与 EGFR 基因序列部分同源, 具有酪氨酸激酶活性, 因此成为新类别。现在有关

Her-2 的研究多指 c-erbB-2。

Her-2 表达产物是一种具有受体酪氨酸激酶 (Receptor Tyrosine Kinase, RTK) 活性, 分子量为 185KDa 的跨膜蛋白质, 即 Her-2 蛋白或 P 185。该蛋白贯穿于细胞膜及细胞质, 包括细胞内区、跨膜区、细胞外区三部分。细胞内区是由 580 个氨基酸残基组成, RTK 就位居此区细胞外区 (配体结合区), 是由 650 个富含半胱氨酸的氨基酸残基组成<sup>[4]</sup>。Her-2 受体与特异性配体结合后可诱导二聚体化并激发受体的交叉磷酸化, 细胞外的结合信号通过磷酸化的受体迅速传导至核内, 刺激与细胞分裂有关的基因表达, 目前这个调控机制的详细机理还不完全清楚。Her-2 基因的扩增及其产物过表达导致细胞恶变, 增强细胞的侵袭和转移能力。

虽然已知的 Her 家族配体有十余种之多, Her-2 至今仍未发现高亲和力配体。Her-2 与家族其它成员形成的异二聚体具有相对较强的信号传导能力, 因此可以说 Her-2 在整个 Her 家族信号网络中处于中心位置。包含 Her-2 在内的异二聚体具有较强的信号传导能力可能与下面一些机制有关: Her-2 能阻碍配体与异二聚体解离而增加配体的亲和力; Her-2 可以降低 Her-1 的内吞及降解率, 使异二聚体更稳定; 此外, Her-2 还能促进 Her-1 再循环。有趣的是, 缺乏特异受体的 Her-2 与缺乏内源性酪氨酸激酶活性的 Her-3 所形成的异二聚体具有最强的信号传导和促分裂能力, Her-2/Her-3 也是乳腺癌中最主要的异二聚体<sup>[3]</sup>。因此弄清 Her-2 信号传导通路的分子生物学机制仍是当前研究的重中之重。

## 2 脑肿瘤中 Her-2 表达的研究

Her-2 自发现以来倍受研究人员的关注, 在多种肿瘤组织都有表达, 其中乳腺癌、肺癌、胃癌、卵巢癌等呈

收稿日期: 2010-11-26; 修回日期: 2011-01-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30872978)

作者简介: 杨双武 (1981-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑肿瘤的诊治。

现过表达,并且与预后相关<sup>[5]</sup>。而在脑肿瘤中的表达情况又如何呢?多项研究显示 Her-2 在多种脑肿瘤中亦有表达。

Potti 等<sup>[6]</sup>对 347 例临床成人恶性脑肿瘤进行回顾性分析,应用 Hercep 免疫组化试剂盒(DAKO)对存档标本进行检测,研究发现 10.4% 的标本为 Her-2 蛋白过表达(Her-2 蛋白 2+ 以上者为过表达)。且 Her-2 蛋白的表达水平与临床预后密切相关:Her-2 蛋白过表达可明显降低生存率( $P=0.01$ , ANOVA),特别是胶质母细胞瘤,Her-2 蛋白过表达增加了恶性脑肿瘤复发及中枢系统外转移的风险。Andersson 等<sup>[7]</sup>应用 RT-PCR 和免疫组化方法对 44 例脑胶质瘤和 26 例脑膜瘤进行分析,胶质瘤中 Her-2 mRNA 仅在部分Ⅲ级星形细胞瘤及胶质母细胞瘤中被检测到。Her-2 蛋白在不同级别胶质瘤中均有所表达,主要集中在高级别胶质瘤,但高级别与低级别间的差异无统计学意义。结合临床数据比较分析后得出:脑胶质瘤 Her-2 蛋白的表达水平,50 岁以上患者明显高于 50 岁以下患者( $P=0.04$ )。脑膜瘤中,Her-2 mRNA 可见于绝大多数脑膜瘤,Her-2 蛋白表达率亦很高。且发现该蛋白主要集中分布于肿瘤毛细血管周围。Liu 等<sup>[8]</sup>对 43 例胶质母细胞瘤及 7 株胶质瘤细胞系进行研究,显示 Her-2 mRNA 的表达率达 81.4%,Her-2 蛋白的表达率为 76%。并提出 Her-2 很有可能成为脑胶质瘤细胞免疫治疗及分子靶向治疗的重要靶点。Mineo 等<sup>[9]</sup>通过对原发性胶质母细胞瘤和由低级别胶质瘤进展而来的次生性胶质母细胞瘤的比较研究,得出原发性胶质母细胞瘤 Her-2 蛋白表达阳性情况明显强于次生性胶质母细胞瘤。原发者 Her-2 蛋白阳性率约为 82.5%,其中有超过半数者为强阳性(2+ 或 3+),次生者则为低表达。在生存率方面低表达患者明显优于高表达患者(Log-rank test  $P=0.04$ ),低表达患者(Her-2 0+ 和 1+)的平均生存时间为 17.8 个月和 12.5 个月,高表达患者(Her-2 2+ 和 3+)的平均生存时间为 11.6 个月和 9.5 个月。

室管膜瘤也是中枢神经系统(CNS)中较为常见的肿瘤。Gilbertson 等<sup>[10]</sup>对 121 例儿童室管膜瘤进行实验研究,发现 Her-2 和 Her-4 联合表达于 75% 的室管膜瘤中,研究结果显示 Her-2 蛋白的高表达与肿瘤增殖活性相关( $P<0.05$ )。而乳腺癌中是以 Her-2/Her-3 的高表达为主,那么两者主要的信号传导机制又是否不同呢?Meurer 等<sup>[11]</sup>对 40 例髓母细胞瘤进行研究,其中关于 Her-2 的研究显示:免疫组化方法检测的 40 例样本中,23 例为 Her-2 蛋白阳性(57.5%)。并且 Her-2 蛋白的

表达与生存期成负相关( $P=0.07$ )。

此外,脑转移瘤是 CNS 中另一种性质的肿瘤。脑转移瘤的发生率正呈现逐渐上升的趋势,在美国的一项调查研究显示每年约有 100,000 至 170,000 脑转移瘤患者,其中约 20% 来源于乳腺癌,且绝大部分为 Her-2 阳性<sup>[12]</sup>。

### 3 脑肿瘤中 Her-2 相关的分子作用机制研究

在肿瘤的分子靶向及免疫治疗领域,Her-2 作为肿瘤增殖及转化因子已被深入研究。可能的作用机制也逐步形成一些脉络:与肿瘤相关的主要是 MAPK 和 PI3K/AKT 通路,MAPK 的激活对于细胞的增殖和分化是关键性的,PI3K/AKT 通路主要是抗凋亡,维持细胞的生存<sup>[13, 14]</sup>。Gilbertson 等<sup>[10]</sup>为了研究 Her 家族促进室管膜瘤增殖的信号传导机制,用体外配体因子对 SJEp 1 和 SJEp 2 室管膜瘤细胞系的细胞增殖进行干预,观察其对细胞增殖情况的影响。在这两株细胞系中均证实有 Her-1, Her-2 和 Her-3 表达,而无 Her-4 的表达。作者观察到 ERBB 家族特征性的信号传导方式是:通过表皮生长因子(EGF)作用形成的 Her-1/Her-2 异二聚体或 NRG1 $\beta$  作用形成的 Her-3/Her-2 异二聚体来启动传导通路。EGF 能够显著提高两种细胞系的增殖反应,而 NRG1 $\beta$  可明显刺激 SJEp2 细胞系的增殖,对 SJEp1 细胞系更多的是限制作用。后续通过 ERBB 酪氨酸激酶抑制剂 WAY-177820 作用于 EGF 刺激处理的 SJEp1 和 SJEp2 细胞系,可以发现存在明显的剂量依赖型抑制作用,在 180 nM 剂量时达到最大抑制作用。并发现其作用部位为 Y1248ERBB2 和 Ser473Akt 的磷酸化。该研究证实了 Her-2 通过 RTK I 信号通路及 AKT 途径发挥作用。Hernan 等<sup>[15]</sup>为研究 Her-2(ERBB2)在髓母细胞瘤中表达的意义及在肿瘤转移中的作用,首先对 Her-2 过表达的 Daoy 髓母细胞瘤细胞系进行分组对比检测,得出 Her-2 的过表达可上调部分与增殖及转移活性相关的基因表达,并与前期的相关研究具有部分一致性。这些基因中包括 S100A4,osteoblastic specific factor-2 和 Protocadherin-7。其中 S100A4 被认为与肿瘤的转移性密切相关,并且 Her-2 在其中扮演着重要角色。通过进一步深入研究,作者在大样本的临床病例中证实了 Her-2 可上调 S100A4 表达并可促进人髓母细胞瘤的转移,主要通过 PI3K, AKT1 和 ERK 信号途径来调控 S100A4 的表达。作者应用 OSI-774 对 Her-2 的信号进行抑制,观察 Her-2 与 S100A4 的表达情况,从结果中可看到 OSI-774 与 Her-2, S100A4 之间存在着时间及剂量依赖关系。随着 OSI-774 剂量及时间的增减,Her-2 与 S100A4 的表达

呈现减少与恢复相一致的趋势,并可观察到体外细胞系的增殖及转移性受到抑制。该研究为应用 Her-2 信号通路抑制剂来抑制肿瘤的增殖与转移提供了依据。为 Her-2 作为分子靶点应用于脑肿瘤治疗带来了希望。

#### 4 脑肿瘤中 Her-2 靶向治疗的研究

目前已有多种针对 HER-2 的单克隆抗体和免疫毒素被批准用于 HER-2 高表达的乳腺癌、卵巢癌、直肠癌等的临床治疗或临床试验,取得了肯定的疗效。最为引人注目是抗 HER-2 单克隆抗体 Herceptin (Trastuzumab) 的应用。1998 年,它被美国 FDA 正式批准用于治疗转移性乳腺癌。曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 在颅内肿瘤中的应用目前主要的障碍就是血脑屏障 (BBB)。Park 等<sup>[16]</sup>在曲妥珠单抗干预 HER-2 阳性乳腺癌患者发生脑转移对比研究中,证实曲妥珠单抗可明显降低乳腺癌脑转移的发病率。Bravo<sup>[17]</sup>在类似的研究中发现曲妥珠单抗不仅对 HER-2 阳性乳腺癌发生脑转移具有较好抑制的作用,而且对发生脑转移的转移瘤也有一定的作用,会改善疾病的预后。但作者没有进一步阐明具体机制。

髓母细胞瘤是中枢神经系统的高度恶性肿瘤之一。对于髓母细胞瘤的治疗现多采取手术治疗、放射治疗及化学药物治疗三者相结合的治疗方式,以达到最佳治疗效果。通过这样的联合治疗,患者中约有 85% 能达到 5 年无事件生存状态,但长期化学药物治疗会导致药物毒副作用显著增强,因此需努力探寻一种治疗效果好且毒副作用小的新型制剂<sup>[18]</sup>。Emanuel 等<sup>[19]</sup>研究鉴定出一种新型化合物 JNJ-2871063,这是一种 ERBB 受体家族信号通路抑制剂。通过与以往 ERBB RTK 通路抑制剂进行比较研究,该化合物具有较好的专一性及高效性,毒副作用相对较少。并且在动物实验中证实其具有很好的透过血脑屏障能力,不仅可应用于颅外肿瘤,也可很好的作用于颅内原发的 Her-2 阳性肿瘤。Ahmed 等<sup>[20]</sup>在 HER-2 特异性 T 细胞杀伤 HER-2 阳性髓母细胞瘤的实验研究中取得了可喜的成绩。随后 Ahmed 又对 HER-2 阳性多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 进行类似的研究。作者应用免疫应答反应原理以 HER2 阳性 GBM 为免疫源培养出具有 HER2 靶向特异性的 T 细胞。进一步通过自体同源的 GBM 细胞刺激 HER2 靶向特异性的 T 细胞增殖扩增并可分泌 IFN- $\gamma$  和 IL-2。这一特异性的 T 细胞可杀伤所有 HER-2 阳性 GBM 细胞,无论其肿瘤标志物 CD133 是阳性还是阴性,而 HER-2 阴性的细胞并没有被杀伤。因此作者提出:培养及转入 HER-2 特异性的 T 细胞治疗 HER-2 阳性 GBM 或髓母细胞瘤有望成为一种免疫治疗新方法<sup>[21]</sup>。这也将有望成为所有中枢神

经系统 HER-2 阳性肿瘤免疫治疗的有效方法。

#### 5 结语

Her-2 作为 ERBB 家族的重要成员,参与细胞外源性信号的整合,是细胞增殖、分化、转移、存活等的重要调节者。Her-2 的过表达可引起细胞生长增殖失控、恶性转化及肿瘤浸润转移。中枢神经系统肿瘤中部分存在 Her-2 的过表达,但其与肿瘤细胞之间的稳定表达关系还没有被完全证实,文献报导不一。对于其在中枢神经系统肿瘤中的检测标准有待于进一步规范。Her-2 以二聚体形式发挥作用,而脑肿瘤中以哪种二聚体形式为主,通过怎样的机制联系起来目前还不清楚。Her-2 过表达具有促进细胞增殖及转移作用,与疾病的预后密切相关,因此有望成为中枢神经系统肿瘤诊断及预后评估的一项生物学指标。随着 Her-2 参与细胞生物学活性调控机制研究的深入,其作用方式将逐渐明晰,人们将更精确的掌控 Her-2 在肿瘤细胞中地位及作用。尤其是近年来关于以 Her-2 为靶点的中枢神经系统肿瘤分子靶向及细胞免疫研究取得了巨大进步。相信 Her-2 将会在中枢神经系统肿瘤的诊治中发挥更加重要的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, et al. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(1): 1-11.
- [2] Wickremesekera A, Hovens CM, Kaye AH. Expression of ErbB-1 and 2 in vestibular schwannomas. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(12): 1199-1206.
- [3] Fuller SJ, Sivarajah K, Sugden PH. ErbB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(5): 831-854.
- [4] Cai Z, Zhang H, Liu J, et al. Targeting erbB receptors. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(9): 961-966.
- [5] Ueberall I, Kolár Z, Trojanec R, et al. The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol*, 2008, 84(2): 79-89.
- [6] Potti A, Forseen SE, Koka VK, et al. Determination of HER-2/neu overexpression and clinical predictors of survival in a cohort of 347 patients with primary malignant brain tumors. *Cancer Invest*, 2004, 22(4): 537-544.
- [7] Andersson U, Guo D, Malmer B, et al. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(2): 135-142.
- [8] Liu G, Ying H, Zeng G, et al. HER-2, gp100, and

- MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells. *Cancer Res*, 2004, 64(14): 4980-4986.
- [9] Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, et al. Low HER2-expressing glioblastomas are more often secondary to anaplastic transformation of low-grade glioma. *J Neurooncol*, 2007, 85(3): 281-287.
- [10] Gilbertson RJ, Bentley L, Hernan R, et al. ERBB receptor signaling promotes ependymoma cell proliferation and represents a potential novel therapeutic target for this disease. *Clin Cancer Res*, 2009, 8(10): 3054-3064.
- [11] Meurer RT, Martins DT, Hilbig A, et al. Immunohistochemical expression of markers Ki-67, neuron, synaptophysin, p53 and HER2 in medulloblastoma and its correlation with clinicopathological parameters. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(2B): 385-390.
- [12] Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1648-1655.
- [13] Vazquez-Martin A, Colomer R, Menendez JA. Protein array technology to detect HER2 (erbB-2)-induced 'cytokine signature' in breast cancer. *Eur J Cancer*, 2007, 43(7): 1117-1124.
- [14] Hynes NE, Macdonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 177-184.
- [15] Hernan R, Fasheh R, Calabrese C, et al. ERBB2 up-regulates S100A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma. *Cancer Res*, 2008, 63(1): 140-148.
- [16] Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, 20(1): 56-62.
- [17] Bravo MJ. Treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *Adv Ther*, 2009, 26 Suppl 1: S18-S26.
- [18] Polkinghorn WR, Tarbell NJ. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and efforts to improve risk stratification. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(5): 295-304.
- [19] Emanuel SL, Hughes TV, Adams M, et al. Cellular and in vivo activity of JNJ-28871063, a nonquinazoline pan-ErbB kinase inhibitor that crosses the blood-brain barrier and displays efficacy against intracranial tumors. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(2): 338-348.
- [20] Ahmed N, Ratnayake M, Savoldo B, et al. Regression of experimental medulloblastoma following transfer of HER2-specific T cells. *Cancer Res*, 2007, 67(12): 5957-5964.
- [21] Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, et al. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 474-485.

## 创伤性脑损伤生物学标记的临床研究进展

汪友平 综述 梁子敬 审校

广州医学院第一附属医院急诊科 广东 广州 510120

**摘要:**创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)近年备受神经外科医生关注,其诊断、治疗及预后的预测或判断对临床提出了严重的挑战。临床和放射影像综合评价是 TBI 的主要评估方法,但缺乏有效的量化指征,尤其缺乏具有敏感性高、特异性强的客观评估工具或方法。本文对 TBI 的生物学标记物的研究进展进行全面的阐述。

**关键词:**创伤性脑损伤;生物标记;进展

创伤性脑损伤是当前导致病人死亡和残疾的重要原因之一。据估计,美国每年约有 160 万人发生头部损伤,其中约一半需急诊和门诊处理,27 万需入院治疗,每年有 7~9 万人有后遗持续性神经

功能障碍;欧洲 TBI 患者年人群发生率达 235~245/10 万人<sup>[1,2]</sup>。无论轻度还是重度创伤性脑损伤,临床治疗和决策都很困难,处理此类病人极富挑战性。比如,对于严重创伤性脑损伤的幸存者,

收稿日期:2010-11-16;修回日期:2011-01-17

作者简介:汪友平(1977-),男,在读硕士研究生,神经外科主治医师,主要研究方向:创伤性脑损伤的基础与临床。