

神经胶质瘤药物靶向性化疗的研究进展

夏亮 综述 陈建 施炜* 审校

南通大学附属医院神经外科, 外科综合实验室, 南通 江苏 226001

摘要:在神经胶质瘤治疗中, 药物化疗特别是药物靶向性化疗是胶质瘤治疗中最重要的环节之一, 然而临床应用结果表明, 胶质瘤化疗效果并不理想。本文对传统胶质瘤药物化疗存在的缺陷进行了分析, 从化疗药物载体系统, 胶质瘤化疗药物的一些重要靶点和胶质瘤干细胞标志物几个方面进行论述, 介绍近年来胶质瘤靶向性化疗方面取得的一些进展和仍然存在的问题, 旨在为胶质瘤化疗相关研究提供有价值的信息。

关键词:胶质瘤; 化疗; 靶向性

神经胶质瘤是颅内肿瘤中最常见的一种, 约占颅内肿瘤的 32.26% ~ 60.96%, 目前神经胶质瘤仍然缺乏有效的治疗方法, 总体预后差。传统的治疗手段为手术切除后辅以放疗和化疗相结合的综合治疗, 但由于脑功能的特殊性, 目前化疗成为神经胶质瘤治疗中一个重要的方面。现已证明手术后化疗能延长部分胶质瘤患者的生存期, 但总体来说治疗效果仍不理想。其原因主要包括血脑屏障的存在使得多数化疗药物难以通过以及胶质瘤本身对化疗药物存在的耐药性^[1,2], 此外, 胶质瘤肿瘤干细胞的存在使得胶质瘤化疗容易失败, 肿瘤易复发。传统的化疗药物靶点多位于增殖活跃的肿瘤细胞以及引起异常增殖的物质, 这些化疗药物的问题主要是缺乏特异性, 对正常机体和细胞产生较大的毒副作用从而限制了它们的临床应用。近年来, 随着对胶质瘤发病机制的深入研究, 出现了以针对胶质瘤肿瘤细胞表面受体及调控分子等为靶点的治疗, 即化疗药物的靶向性治疗。特别是随着对脑肿瘤干细胞 (brain tumor stem cell, BTSC) 及其特异性标志物的深入研究, 针对 BTSC 的靶向性化疗已成为胶质瘤研究的热点之一。本文主要介绍了近年在胶质瘤靶向性化疗方面取得的一些进展以及仍然存在的问题, 旨在为胶质瘤的化疗提供一些有价值的信息。

1 传统药物化疗存在的缺陷

1.1 血脑屏障的存在使得化疗药物不易直接作用于肿瘤干细胞

1913 年 Goldman 正式提出了血脑屏障 (blood-brain-barrier, BBB) 的概念。Takenaga^[3] 的研究中表明由于 BBB 的存在使得胶质瘤对很多化疗药物不敏感。BBB 是保护脑内环境稳定的重要生理结构组织, 血管内皮细胞之间紧密连接 (tight junction, TJ) 是 BBB 形成的关键因素, 它可以限制离子和非电解质通过, 阻碍脂类化合物在外质膜扩散, 但是 BBB 同样也限制了 98% 的化疗药物在中枢神经的应用^[1,4]。在 Sarin^[5] 等的研究中, 发现恶性胶质瘤的血脑屏障上有孔径, 其孔径的生理性上限约为 12 纳米。因此化疗药物只有小于这一数值才可以通过血脑屏障发挥作用。进一步的研究中又发现在 BBB 微血管管腔上存在一种管腔纤维多糖蛋白复合物, 这种物质可以通过阻塞血脑屏障而抑制化疗药物通过血脑屏障发挥作用^[6]。

1.2 胶质瘤本身对化疗药物的耐药性

相对化疗药物不易透过 BBB, 胶质瘤耐药现象的存在是其化疗效果不理想的更为重要的原因, 因此针对胶质瘤本身耐药机制的研究成为当前的热点。胶质瘤化疗药物耐药的分子机制异常复杂, 其中多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 基因是近年来研究较多的胶质瘤耐药基因。多药耐药现象是指肿瘤细胞一旦对一种化疗药物产生耐药, 对该化疗药物结构和功能不同的化疗药物也产生交叉耐药。关于胶质瘤耐药基因现在比较明确的有 P-gp/ABCB1、MRP/ABCG1、BCRP/ABCG2、LRP/MVP 等^[7]。此外抗凋亡基因 bcl-2 以及 bcl-xl 也是胶质

基金项目: 卫生部科研基金 (wkj 2010-2-025)

收稿日期: 2011-01-07; 修回日期: 2011-03-31

作者简介: 夏亮 (1985-), 男, 硕士研究生, 主要从事胶质瘤相关研究。

通信作者: 施炜 (1973-), 男, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事胶质瘤相关研究。

瘤 BTSC 耐药的重要机制^[8]。关于胶质瘤的多药耐药现象机制包括:膜药物排出泵或类似物对药物的主动排出以及肿瘤干细胞 MDR 基因异常表达等,其中肿瘤干细胞 MDR 基因异常表达导致胶质瘤化疗耐药性的研究成为近年来的热点。有研究发现恶性胶质瘤 CD133 + 细胞中 MRP/ABCG1, bcl-2, bcl-xl 和 bcrp1 的 mRNA 水平均高于 CD133-细胞,且表达出对替莫唑胺、vp-16 和紫杉醇更高的耐药性^[9]。

2 新型化疗药物载体系统为化疗药物胶质瘤靶向性治疗的发展提供了条件

为了使化疗药物更好的透过血脑屏障,并且为了使其针对胶质瘤肿瘤细胞及胶质瘤肿瘤干细胞发挥药物靶向性杀伤作用,近年来新型纳米材料药物载体的开发应用为解决血脑屏障和药物靶向性传递提供了新的研究方向。

目前关于纳米材料药物载体的研究报道^[10-13]很多,其中磷脂作为一种化疗药物载体,具有靶向、长效、可降低药物毒性以及增加药物稳定性等多方面的优点,但也存在一定的问题:如磷脂成分易于氧化水解;磷脂体易聚集以及磷脂体进入血液循环后易被网状内皮系统细胞快速清除;磷脂体在体内发挥作用前难以保持其完整性等,因此目前有研究^[14]在磷脂作为载体的基础上进行相关化学修饰从而可以有效地解决上述问题。

上世纪 70 年代 Abuchowski 等发现,聚乙二醇化 (PEGylation) 即 PEG 修饰,不仅可以增加蛋白质药物的水溶性,而且能优化药物的药效学和药动学性质。经过几十年的发展,PEG 修饰不仅在蛋白质药物中得到广泛应用,并且扩展到了新型药物载体等领域^[15]。通过对纳米磷脂胶束进行 PEG 修饰可以使其通过血脑屏障分布于脑组织,从而更好地治疗神经胶质瘤, Lu 等^[16]研究在 PEG 末端接上阳离子卵清蛋白,制备成纳米颗粒包裹肿瘤细胞凋亡因子 (TRAIL) 质粒,从而促进肿瘤细胞凋亡并延缓肿瘤生长。Cui 等^[14]将聚乙二醇脂质体纳米材料-树脂状胺形分子与化疗药物进行构建,发现这种新型的材料可主要被中枢神经系统中毛细血管内皮细胞胞饮,并不被多药耐药蛋白以及人类穹窿体组蛋白泵回毛细血管腔,从而帮助药物更好聚集在血管内皮细胞中并有效地透过血脑屏障。

3 胶质瘤化疗药物靶向性治疗的一些重要靶点

除了化疗药物有效透过 BBB,对胶质瘤细胞靶

向性治疗也是胶质瘤化疗的关键。靶向性治疗是指针对肿瘤细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,从而提高化疗药物的敏感性,降低肿瘤的耐药性。因此怎样合理选择有效的胶质瘤细胞化疗靶点是靶向性治疗的关键。

3.1 表皮生长因子受体靶点

在中枢神经系统脑肿瘤的生成中,表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 信号通路发挥着重要作用,它能够调节肿瘤细胞增殖、浸润,以及可以调节细胞凋亡和血管的生成。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是在实体肿瘤中第一个被作为治疗靶点的受体^[17]。此外,研究发现 EGFR 在神经胶质瘤中同样存在高表达,可作为胶质瘤化疗的靶点与化疗药物附带配体进行配合以发挥靶向性化疗的作用^[18]。有研究报道,将靶向性针对 EGFR 的拮抗剂厄罗替尼 (erlotinib) 与其他化疗药物如替莫唑胺等的应用进行比较,结果发现 EGFR 拮抗剂降低了 6 个月病情无进展率^[19]。

3.2 血管内皮生长因子受体靶点

肿瘤的形成和生长依赖肿瘤血管来供应营养,伴随人们对肿瘤血管形成机制的深入探讨,针对肿瘤血管形成的分子机制所设计的抗血管的治疗手段已成为目前治疗中的热点研究领域之一。在促血管生成因子中,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是最强的一种,它可以直接作用于血管内皮细胞从而促进其增生及迁移进而诱导新的血管生成,在胶质瘤形成中起重要作用。研究发现,在低氧环境下胶质瘤肿瘤干细胞能持续表达高水平的 VEGF,从而促进肿瘤血管的生成和生长^[20]。针对 VEGF /VEGFR 的靶向性药物已经进入临床实验阶段:其中包括靶向性针对 VEGFR2 酪氨酸激酶活性的药物^[21],直接靶向性作用于 VEGF 单克隆抗体的化疗药物的临床应用,如贝伐单抗的 II 期临床应用报道,获得较为理想的化疗效果^[22]。

4 针对 BTSC 表面标志物进行靶向性化疗

2003 年 9 月 Singh 等^[23]首次分离和鉴定出以 CD133 + 表型为细胞表面标志的一类细胞,被命名为脑肿瘤干细胞 (BTSC)。神经肿瘤干细胞作为胶质瘤发生的种子是化疗失败的重要原因,同时也是胶质瘤化疗后复发的根源,因此针对 BTSC 的靶向性药物治疗具有更高的研究价值。

4.1 CD133 作为 BTSC 表面标志物的局限性

CD133 是相对分子量为 120000 的跨膜蛋白。Singh^[23] 认为神经系统中具有 CD133 + 表型标志物的细胞是脑肿瘤干细胞 (BTSC)。在其实验中, 10 个 CD133 + 细胞可产生脑肿瘤, 105 个 CD133-细胞却不能致瘤, 故他认为 CD133 + 细胞是胶质瘤发生的唯一细胞。因此, CD133 为近年来研究最多的 BTSC 表面标记物, 并通过 CD133 可对神经胶质瘤干细胞、前体细胞进行分选。大量证据证明, CD133 细胞与肿瘤的自我更新、信号传导、药物耐受、预后和复发相关。因此, 特异针对 CD133 + 肿瘤细胞的各种靶向治疗手段的研究报道相继出现: 针对 CD133 + 肿瘤细胞周期特异性阻断^[24], 以及针对 CD133 + 肿瘤细胞免疫治疗^[25]。

但是, 随着对 BTSC 的研究的不断深入, CD133 + 是 BTSC 的唯一肿瘤干细胞标志物已存在质疑。Singh 认为, 105 个 CD133-不能致瘤, 那么更多的可以致瘤吗? 研究发现, CD133-肿瘤细胞也能致瘤, 仅是致瘤性相对较弱。Joo 等^[26] 的实验中发现, 无论是 CD133 + 还是 CD133-的细胞都拥有引起肿瘤的能力。同样 Beier 等^[27] 的实验同样也证明了部分 CD133-肿瘤细胞可以致瘤, 符合干细胞标准, 这些结果提示了 CD133 作为胶质瘤肿瘤干细胞标志物的复杂性。

4.2 A2B5 作为一种新型 BTSC 的肿瘤标记物可能性

A2B5 是一种细胞表面神经节苷脂表位, 其表达在发育中的胸腺上皮细胞、少突胶质细胞以及神经内分泌细胞。A2B5 + 细胞在胶质瘤中也有表达。Ogden 等^[28] 对 A2B5 + 与 CD133 + 细胞进行了对比, 发现在 25 例胶质瘤病人中, 表达 A2B5 + 细胞比表达 CD133 + 细胞的病例数多, 并且可以将胶质瘤病人分为三组, 即表达 A2B5 + /CD133 + 组, A2B5 + /CD133-组, A2B5-/CD133-组, 其研究发现 A2B5 + 细胞具有 BTSC 的特征。在 Tchoghandjian 等^[29] 的实验中发现, 将胶质瘤中表达 A2B5 + 标记物的细胞注入裸鼠体内, 他们都产生了密集和高浸润的胶质瘤。同时研究发现被转染的 A2B5 + 细胞对胶质瘤的形成和生长十分重要。并且在其进一步研究证实了来自胶质瘤神经球的 A2B5 + /CD133 + 和 A2B5 + /CD133-细胞碎片在体内都可以产生肿瘤, 而 A2B5-/CD133-不能致瘤, 即我们认为 A2B5 + 细胞具有 BTSC 的特征, 相

对 CD133 标志物, A2B5 作为一种新型 BTSC 的肿瘤标记物具有可能性。

参 考 文 献

- [1] Eyal S, Hsiao P, Unadkat JD. Drug interactions at the blood brain barrier: fact or fantasy? *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, 123(1): 80-104.
- [2] Marx J. Cancer research. Mutant stem cells may seed cancer. *Science*, 2003, 301(5638): 1308-1310.
- [3] Takenaga K, Nygren J, Zelenina M, et al. Modified expression of Mts1/S100A4 protein in C6 glioma cells or surrounding astrocytes affects migration of tumor cells in vitro and in vivo. *Neurobiol Of Disease*, 2007, 25(3): 455-463.
- [4] Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *Neuro RX*, 2005, 2(1): 3-14.
- [5] Sarin H, Kanevsky AS, Wu H, et al. Effective transvascular delivery of nanoparticles across the blood-brain tumor barrier into malignant glioma cells. *J Transl Med*, 2008, 6: 80.
- [6] Sarin H, Kanevsky AS, Wu H, et al. Physiologic upper limit of pore size in the blood-tumor barrier of malignant solid tumors. *J Transl Med*, 2009, 7: 51.
- [7] Faria GP, Oliveira JA, Oliveira JG, et al. Differences in the expression pattern of P glycoprotein and MRP1 in low grade and high grade gliomas. *Cancer Invest*, 2008, 26(9): 883-889.
- [8] Guan H, Zhang H, Cai J, et al. IKBKE is over-expressed in glioma and contributes to resistance of glioma cells to apoptosis via activating NF- κ B. *J Pathol*, 2011, 223(3): 436-445.
- [9] Liu G, Yuan X, Zeng Z, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133 + cancer stem cells in glioblastoma. *Molecular Cancer*, 2006, 5: 67-71.
- [10] Jain KK. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice. *Med Prim Pract*, 2008, 17(2): 89-101.
- [11] Damgé C, Maincent P, Ubrich N. Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats. *J Control Release*, 2007, 117(2): 163-170.
- [12] Wang ZY, Song J, Zhang DS. Nanosized As₂O₃/Fe₂O₃ complexes combined with magnetic fluid hyperthermia selectively target liver cancer cells. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(24): 2995-3002.
- [13] Kou G, Gao J, Wang H, et al. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles coated with cationic SM5-1 single-chain antibody. *J Biochem Mol Biol*, 2007, 40(5): 731-739.
- [14] Daming Cui, Wei Shi, Qiwu Xu, et al. PAMAM-drug complex for delivering anticancer drug across blood-brain barrier invitro and invivo. *African Journal of Pharmacy and Pharmacol-*

- ogy, 2009, 3: 227-233.
- [15] Veronese FM, Pasut G. PEGylation, Successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today*, 2005, 10(21): 1451-1458.
 - [16] Lu W, Sun Q, Wan J, et al. Cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticles allow gene delivery into brain tumors via intravenous administration. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 1187-11887.
 - [17] Gadji M, Crous AM, Fortin D, et al. EGF receptor inhibitors in the treatment of glioblastoma multiform: old clinical allies and newly emerging therapeutic concepts. *Eur J Pharmacol*, 2009, 25(625): 23-30.
 - [18] Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2683-2710.
 - [19] van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carboplatin in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1268-1274.
 - [20] Salmaggi A, Boiardi A, Gelati M, et al. Glioblastoma-derived tumorspheres identify a population of tumor stem-like cells with angiogenic potential and enhanced multidrug resistance phenotype. *Glia*, 2006, 54(8): 850-860.
 - [21] Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 83-95.
 - [22] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(4): 1253-1259.
 - [23] Singh SK, Hawkins C, Clark ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 2004, 432(7051): 396-401.
 - [24] Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*, 2006, 444(7120): 756-760.
 - [25] Wu A, Wiesner S, Xiao J, et al. Expression of MHC I and NK ligands on human CD133+ glioma cells: possible targets of immunotherapy. *J Neurooncol*, 2007, 83(2): 121-131.
 - [26] Joo KM, Kim SY, Jin X, et al. Clinical and biological implications of CD133-positive and CD133-negative cells in glioblastomas. *Laboratory Investigation* 2008, 88(8): 808-815.
 - [27] Beier D, Hau P, Proescholdt M, et al. CD133+ and CD133- Glioblastoma-Derived Cancer Stem Cells Show Differential Growth Characteristics and Molecular Profiles. *Cancer Res* 2007, 67(9): 4010-4015.
 - [28] Ogden AT, Waziri AE, Lochhead RA, et al. Identification of A2B5+ CD133-tumor-initiating cells in adult human gliomas. *Neurosurgery*, 2008, 62(2): 505-515.
 - [29] Tchoghandjian A, Baeza N, Colin C, et al. A2B5 cells from human glioblastoma have cancer stem cell properties. *Brain Pathology*, 2010, 20(1): 211-221.

恶性脑膜瘤的分子遗传学特征与诊疗进展

范存刚 综述 张庆俊 审校
北京大学人民医院神经外科, 北京 100044

摘要: 恶性脑膜瘤仅占全部脑膜瘤的 1.0% ~ 2.8%, 但治疗上比较棘手。为此, 我们在复习近年来研究进展的基础上, 对恶性脑膜瘤定义的演变、与脑膜瘤恶性转化相关的基因和信号通路等分子机制、恶性脑膜瘤的病理学(组织学、免疫组织化学和核分裂像)和影像学特征、恶性脑膜瘤的治疗(手术、放疗、质子治疗和化疗)策略进行总结, 以指导恶性脑膜瘤的诊断与治疗。

关键词: 恶性脑膜瘤, 间变性脑膜瘤, 分子遗传学; 基因突变; 放射治疗

收稿日期: 2010-12-06; 修回日期: 2011-02-09

作者简介: 范存刚(1978-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑与脊髓肿瘤和血管病的诊断与治疗。

通讯作者: 张庆俊, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为脑血管病和颅内肿瘤的显微外科治疗。