

2011, 114 (2): 354-358.

[28] Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M, et al. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to

temozolomide therapy. *Acta Neuropathol*, 2008, 115 (2): 261-262.

生长激素腺瘤的病理学和分子遗传学进展

梁强¹ 综述 丁永忠² 审校

1. 兰州大学第二医院医学院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

摘 要:生长激素腺瘤约占垂体腺瘤的 20%。本文从病理学特性阐述了颗粒密集型 和颗粒稀疏型细胞腺瘤的临床特点;从分泌特性分类总结了混合性生长激素/催乳素细胞腺瘤、催乳素生长激素腺瘤、嗜酸性干细胞腺瘤的临床异同。从分子遗传学角度阐述了生长激素腺瘤的可能基因由 MEN-1 定位于染色体 11q13 的肿瘤抑制基因 MEN-1 突变所致;CNC 是由定位于染色体 2p16 的肿瘤抑制基因突变所致;McCune-Albright 综合征,是由定位于 20q13 的原癌基因突变激活所致。最常见于散发性生长激素腺瘤的基因改变是 gsp 基因激活突变。

关键词:生长激素腺瘤;肢端肥大症;病理学;分子遗传学

肢端肥大症的患者绝大多数有垂体生长激素腺瘤,由异位生长激素或生长激素神经内分泌肿瘤引发的肢端肥大症只占患者的不到 5%,生长激素腺瘤伴有高血清 GH 和 IGF-I 水平及肢端肥大症或巨人症的症状和体征^[1]。垂体腺瘤的产生是一个多因素多步骤引起的过程。其诱发因素可能为遗传倾向、内分泌、体细胞突变等。X-染色体失活分析表明腺瘤大部分是单克隆扩展^[2]。绝大多数的腺瘤呈散发性,只有少数病例有家族聚集倾向^[3]。

1 生长激素腺瘤的病理特点

1.1 生长激素腺瘤病理分型

可分两种类型:颗粒密集型细胞腺瘤和颗粒稀疏型细胞腺瘤。颗粒密集型细胞腺瘤由大量嗜酸性细胞构成。核居中,椭圆形,核仁明显。更为典型的是,胞浆呈一致弥漫浓染的生长激素强阳性着色。在超微结构水平,腺瘤形态与正常生长激素细胞相同,并以发达的粗面内质网网络结构,突出的高尔基复合体,以及众多的大型分泌颗粒(300 ~ 600 nm)为特征。颗粒稀疏型细胞腺瘤的细胞比颗粒密集型细胞腺瘤的染色浅,且为偏心核。免疫染色示:生长激素呈灶性分布,在超微结构仅有少

量较小(100 ~ 250 nm)的分泌颗粒。这类腺瘤最鲜明的特点是胞质内有微丝聚集成球状,称球形纤维体。其在超微结构水平的特点是中间纤维聚集和管状滑面内质网。此外,纤维组织细胞角蛋白强阳性也是诊断的主要标志。

区别生长激素细胞腺瘤的这两个亚型十分重要,因为不同亚型的腺瘤有不同的临床表现。颗粒稀疏型细胞腺瘤表现出比颗粒密集型细胞腺瘤生物学表现更具侵袭性^[4]。Obari 等也报告了颗粒稀疏型细胞腺瘤的鞍上扩展和海绵窦侵犯的发生率(65%)明显高于颗粒密集型细胞腺瘤(38%)($P < 0.05$)^[3]。虽然,这两种亚型在临床表现及 GH 和 IGF-I 水平方面没有显著差异,但已报道的颗粒稀疏型细胞腺瘤患者诊断的平均年龄(43.6 ± 11.1)比颗粒密集型细胞腺瘤(49.6 ± 13.8)低($P < 0.05$)^[4]。

1.2 生长激素腺瘤的分泌特性分类

有三种形态肿瘤可以同时分泌生长激素和泌乳素,包括混合性生长激素/催乳素细胞腺瘤、催乳素生长激素腺瘤、嗜酸性干细胞腺瘤^[5]。混合生长激素/催乳素细胞腺瘤和催乳素生长激素细胞腺瘤在

收稿日期:2011-06-09;修回日期:2011-08-25

作者简介:梁强(1987-),男,在读硕士研究生,研究方向:显微神经外科。

通讯作者:丁永忠(1955-),男,硕士研究生导师,副教授,主任医师,研究方向:垂体腺瘤。

临床上表现为肢端肥大症和轻度高催乳素血症。而嗜酸性干细胞腺瘤则只表现为高催乳素血症,很少表现为肢端肥大症。这些混合瘤比任何纯生长激素腺瘤表现更活跃,其手术治愈率比较低。

1.2.1 混合性生长激素/催乳素细胞腺瘤 这些腺瘤形态与单纯生长激素腺瘤相似。但免疫组织学证明,此类腺瘤是由嗜酸性的生长激素腺瘤细胞和嫌色性的泌乳素细胞混合组成。这两种类型的细胞可能会形成小团体,也可能被分散。在超显微结构水平,这些腺瘤包括2个独立的细胞群,即生长激素细胞和催乳素细胞^[5]。

1.2.2 催乳素生长激素腺瘤 较为罕见,在垂体腺瘤中所占比例小于2%,仅有8%的催乳素生长激素腺瘤表现为肢端肥大症。此腺瘤HE染色呈嗜酸性,免疫组化分析表明生长激素和催乳素在同一种瘤细胞的细胞质中同时存在。这些发现均被双标记研究和免疫电镜所证实。在超微结构水平,腺瘤由单一的同时分泌生长激素和催乳素的细胞组成。这些细胞大多类似颗粒密集型细胞腺瘤的细胞,但分泌颗粒大小不规则(200~2000 nm)。错位胞吐是其特征性的特点。

1.2.3 嗜酸性干细胞腺瘤 这种混合性腺瘤是非常罕见的,仅占生长激素/催乳素细胞腺瘤的一小部分^[6]。它不同于前面讨论的两种亚型,病人的症状仅表现为高催乳素血症,而肢端肥大症很少见。大多数的肿瘤迅速增长具有侵袭性的特点,拥有不同于普通催乳素腺瘤的行为模式。因此,这种腺瘤的诊断具有重要的临床意义。组织学上,嗜酸性干细胞腺瘤呈嫌色性,瘤细胞明显多形,染色质粗糙,核仁明显,可见与核和纤维小体大小相似的胞浆空泡。免疫组织化学染色显示催乳素免疫强阳性,而生长激素为免疫弱阳性或免疫阴性。纤维小体呈低分子量细胞角蛋白(CK)免疫阳性。对本腺瘤的精确识别必须依靠电子显微镜。电镜观察显示线粒体聚集,可见巨大线粒体,这个诊断性标志不见于任何其它类型的腺瘤。

1.3 生长激素垂体腺瘤

不到垂体瘤的1%。与肢端肥大症或巨人症相关的癌只占报告病例的约6%^[7]。对垂体瘤的诊断是建立在转移扩散基础上的,至今还没有一种具体的形态学标准^[8]。然而,所有报告的生长激素垂体腺瘤在最初就表现出浸润性,而不是由腺瘤转化而来。

2 生长激素腺瘤的分子遗传学

2.1 生长激素腺瘤引起的家族症状

生长激素腺瘤引起的家族症状包括以下3类:
①多发性内分泌肿瘤1型(MEN-1),是由定位于染色体11q13的肿瘤抑制基因MEN-1突变所致^[9]。②Carney综合征(CNC),是由定位于染色体2p16的肿瘤抑制基因(PRKAR1)突变所致^[9]。③多骨纤维发育不良(McCune-Albright综合征),与定位于20q13的原癌基因突变激活有关。与MEN-1和CNC相关的生长激素腺瘤约占3%^[10]。此外,少数家族性垂体生长激素腺瘤既没有MEN-1也没有CNC。所谓孤立性生长激素腺瘤是指在一个腺瘤家族中有两例及以上肢端肥大症或巨人症患者而缺乏MEN-1和CNC的临床症状。孤立性生长激素腺瘤患者大约占有生长激素腺瘤的1%。此类患者的许多样本已被证实11q13上的杂合性缺失与MEN-1没有关系^[11]。最近,一种芳香烃受体的胚系突变AIP基因已经在一系列拥有垂体腺瘤易感性的芬兰和意大利家族中被发现^[12]。AIP基因位于11q13,与MEN-1基因位于同一区域。与AIP相关的肿瘤样本研究表明AIP是一个肿瘤抑制基因。在其他孤立性生长激素腺瘤患者中还没有发现一个独立基因的改变。而在整个样本中,AIP基因突变发生在15%的家族中^[13]。到目前为止,AIP基因的三个位点突变已在这个垂体腺瘤家族中被证实^[14]。AIP基因的突变也在一些散发性的垂体腺瘤患者身上发现,其中大多数是生长激素腺瘤^[14]。

2.2 gsp 基因

最常见于散发性生长激素分泌腺瘤的基因改变是gsp基因激活突变^[15]。gsp原癌基因突变与刺激G蛋白(GNAS)的作用有关,它能在膜水平刺激腺苷酸环化酶的蛋白A亚基发生基因点突变^[16]。该GNAS蛋白耦合到生长激素释放激素(GHRH)受体上,而此GHRH受体位于生长激素腺瘤的细胞膜上,通过环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)诱导环磷酸腺苷来介导生长激素的转录。此外,GNAS蛋白能够抑制GTP酶的活性,使腺苷酸环化酶系统处于一种正常的循环状态,从而在激素信号水平模仿GHRH的作用。gsp基因突变已被证实占白人生长激素分泌腺瘤的约40%,而在亚洲人占的比例较低^[17]。最近,gsp基因突变又被证明占巴西散发性肢端肥大症患者垂体腺瘤的约10%^[18]。

除了 GH 和 GHRH-R36 与生长激素腺瘤直接相关外,其他已发现的具有潜在致瘤性的基因如:Menin(11q13)、PRKR1A(17q22-24)、AIP(11q13)、CREB(2q32.3-q34)、PTTG(5q22)、GADD45G(9q22.1-q22.2)、ODC1(2p25)、BAG1(9p12)、CDKN2C(1p32)。它们似乎不为生长激素腺瘤所特有而是对所有垂体腺瘤的发生都起作用^[19]。

2.3 研究生长激素腺瘤发生机制的动物模型

自 20 世纪 80 年代后期以来,生长激素分泌腺瘤的动物模型已经比较成熟,尤其是用来研究 GHRH34 导致生长激素细胞增生和腺瘤形成的转基因小鼠^[15]。现将当前一些会导致生长激素增多和或腺瘤形成的动物模型归纳如下:GHRH 基因通过转基因制成促催乳生长激素细胞增生和腺瘤动物模型, HMGA2 转基因制成混合性生长激素/催乳素细胞腺瘤动物模型,转 HMGA1 转基因制成混合生长激素/催乳素腺瘤动物模型等^[20]。

3 问题与展望

然而由于多种因素的限制使其还存在一定的不足,还有很多问题有待进一步的研究。生长激素垂体腺瘤产生的具体机制仍不明确,目前对于生长激素垂体腺瘤与腺瘤的鉴别只是建立在转移扩散的基础上。大部分的生长激素腺瘤成散发性分布,其主要的遗传缺陷尚不清楚。许多原癌基因和抑癌基因已被确认为生长激素腺瘤发生的潜在参与者。如前所述,MEN-1 和 11q13 的杂合性缺失在垂体腺瘤中出现,然而它们在其他病变包括甲状旁腺增生及胰腺内分泌肿瘤等也常看到。而且,MEN-1 也并没有被证明是散发性垂体生长激素腺瘤的主要参与者^[16]。虽然发现了很多与本病有关的基因突变,然而如何从形态学上去区分还很难。动物模型与人体肿瘤的发生机制还有所不同,动物肿瘤的发生多源于过度增生,而此情况在人体比较少见^[21]。已发现的潜在致瘤性基因的特异性不强。随着科学的不断发展,仪器的不断改进,研究方法的逐渐完善,对于生长激素腺瘤病理及分子遗传学的认识也越来越深入,必将有利于本病的诊断、治疗和判断预后。

参 考 文 献

- [1] Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Pituitary tumours: acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(2):555-574.
- [2] Clayton RN, Farrell WE. Pituitary tumour clonality revisited. *J Front Horm Res*, 2004, 32(7):186-204.
- [3] Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. Genetic, molecular and clinical features of familial isolated pituitary adenomas. *J Horm Res*, 2009, 71(2):116-122.
- [4] Obari A, Sano T, Ohyama K, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *J Endocr Pathol*, 2008, 19(5):82-91.
- [5] Cazabat L, Guillaud-Bataille M, Bertherat J. Mutations of the gene for the aryl hydrocarbon receptor interacting protein in pituitary adenomas. *J Horm Res*, 2009, 71(9):132-141.
- [6] Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *J Endocrinol*, 2007, 156(3):203-216.
- [7] Ragel BT, Couldwell WT. Pituitary carcinoma: a review of the literature. *J Neurosurg Focus*, 2004, 16(4):7-12.
- [8] Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al. World Health Organization Classification of Tumours. *J Pituitary carcinoma*, 2004, 18(5):36-39.
- [9] Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, et al. Pituitary pathology in Carney complex patients. *J Pituitary*, 2004, 7(10):73-82.
- [10] Cazabat L, Guillaud-Bataille M, Bertherat J, et al. Mutations of the gene for the aryl hydrocarbon receptor interacting protein in pituitary adenomas. *J Horm Res*, 2009, 71(5):132-141.
- [11] Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *J Endocrinol*, 2007, 157(4):371-382.
- [12] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *J Science*, 2006, 312(3):1228-1230.
- [13] Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, et al. Aryl hydrocarbon receptorinteracting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6):1891-1896.
- [14] Taboada GF, Tabet AL, Naves LA, et al. Prevalence of gsp oncogene in somatotropinomas and clinically non-functioning pituitary adenomas. *J Pituitary*, 2009, 12(5):165-169.
- [15] Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management Guidelines for acromegaly management: an update Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2):1509-1517.
- [16] Donangelo I, Gutman S, Horvath E, et al. Pituitary tumor transforming gene overexpression facilitates pituitary tumor development. *J Endocrinology*, 2006, 147(8):4781-4791.

- [17] Mantovani G, Lania AG, Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors. *J Mol Cell Endocrinol*, 2010, 326(1):15-18.
- [18] Elston MS, Gill AJ, Conaglen JV, et al. Wnt pathway inhibitors are strongly down-regulated in pituitary tumors. *J Endocrinology*, 2008, 149(12):1235-1242.
- [19] Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *J Neurosurg Focus*, 2010, 29(4):E2.
- [20] Aristides Lytras, George Tolis. Growth hormone-secreting tumors: genetic aspects and data from animal. *J Neuroendocrinology*, 2009, 83(7):166-178.

颅内动脉瘤的分子流行病学与遗传病学研究进展

赵曙虹¹ 马文群¹ 综述 吕中强² 李利敏¹ 审校

1. 河北省邯郸市中心医院 河北 邯郸 056002

2. 河北医科大学第二医院神经外科, 河北 石家庄 050000

摘要: 颅内动脉瘤在普通人群中发病率较高,是危害人类健康的严重疾患,一旦破裂出血,后果严重。颅内动脉瘤的发病原因及发病机制已成为目前国内外研究的热点。国际上多个中心认为颅内动脉瘤是环境和遗传等多因素共同作用引起的。研究发现多个相关易感基因与颅内动脉瘤的发病有关。本文回顾了近年来国际上对颅内动脉瘤在分子流行病学和遗传因素上的研究成果,希望能加深对颅内动脉瘤流行病学与遗传因素的进一步理解。

关键词: 颅内动脉瘤; 分子流行病学; 遗传学; 基因;

颅内动脉瘤是一种常见且危害严重的脑血管疾病,其破裂出血引起的患者致残率和致死率都很高。颅内动脉瘤在普通人群中的发病率达到5%以上,其破裂出血可以导致严重的神经功能障碍,甚至可以导致病人死亡^[1,2]。因此,人们一直努力寻找颅内动脉瘤的发病机制,比较认同的观点是多种因素共同作用的结果。近年来,随着分子生物学和遗传病学的发展,颅内动脉瘤与易感基因的关系以及遗传学因素也逐渐被人们认识,并确定了颅内动脉瘤的家族聚集性,继而也确定了很多潜在易感基因。本文将从分子流行病学、易感基因、遗传学三方面,就有关颅内动脉瘤的发病机制及其研究进展综述如下。

1 分子流行病学

1.1 Beta-连环蛋白(Beta-catenin)

Beta-catenin最初是作为细胞黏附连接成分被德国生物学家Walt Birchmeier发现,为细胞骨架蛋白即连环蛋白的家族成员之一,相对分子量为92 000,由16个外显子组成,其N端富含丝氨酸、苏氨酸位点,这些位点可随Beta-catenin的磷酸化

程度不同改变^[3]。Szymanski等^[4]通过对血流剪切力对血管分叉处的作用,发现了动脉分叉处的血管内皮细胞数量减少,造成血管内皮细胞间的连接不稳定,易于形成动脉瘤。Beta-catenin主要在血管内皮细胞的胞浆和胞膜处表达,通过与血管内皮钙黏附蛋白(VE-cadherin)结合形成复合物,从而介导血管内皮细胞间的黏附作用,维持血管内皮层结构的稳定和完整性,形成屏障作用。最新研究观察到Beta-catenin在破裂动脉瘤壁上的表达较正常血管及未破裂动脉瘤壁明显下降,特别是在破裂动脉瘤壁的边缘,Beta-catenin的表达量减少,使动脉瘤内皮层结构稳态失衡^[5]。由此表明,Beta-catenin表达下降可能与颅内动脉瘤的形成和破裂相关。

1.2 细胞外基质

细胞外基质由细胞外鞘成纤维细胞分泌的大分子稳定复合物构成,脑动脉壁由镶嵌于糖蛋白和蛋白聚糖内的弹力纤维和胶原纤维组成。弹力蛋白纤维主要组成固有的弹力膜,承担主要压力负荷,对膨胀和回缩产生反应。弹力蛋白是明确的与颅内动脉瘤相关的候补蛋白,它包括90%的弹

收稿日期:2011-07-05;修回日期:2011-10-09

作者简介:赵曙虹(1980-),女,主治医师,硕士,主要从事脑血管疾病的研究。