

- [19] Taipa R, Silva AM, Santos E, et al. Gliomatosis cerebri diagnostic challenge: two case reports. *The Neurologist*, 2011, 17(5): 269-272.
- [20] Stuckey SL, Wijedeera R. Multicentric/multifocal cerebral lesions: can fluid-attenuated inversion recovery aid the differentiation between glioma and metastases? *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2008, 52(2): 134-139.
- [21] Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology*, 2004, 63(2): 354-356.
- [22] 王桂华, 廖遇平, 彭光春, 等. 大脑胶质瘤病的 MRI 特点研究. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(10): 1002-1004.
- [23] Landi A, Piccirilli M, Mancarella C, et al. Gliomatosis cerebri in young patients report of three cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27: 19-25.
- [24] Kong DS, Kim ST, Lee JI, et al. Impact of adjuvant chemotherapy for gliomatosis cerebri. *BMC Cancer*, 2010, 10: 424.
- [25] 李朝晖, 田宇, 纪炜, 等. 大脑胶质瘤病临床分析(附 17 例报告). *中国肿瘤临床*, 2008, 35(14): 781-784.
- [26] Seiz M, Kohlhof P, Brockmann MA, et al. First experiences with low-dose anti-angiogenic treatment in gliomatosis cerebri with signs of angiogenic activity. *Anticancer Res*, 2009, 29(8): 3261-3267.
- [27] Varoglu AO. A case of Neuro-Behcet disease mimicking gliomatosis cerebri. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(1): E1.
- [28] Narasimhaiah D, Miquel C, Verhamme E, et al. IDH1 mutation, a genetic alteration associated with adult gliomatosis cerebri. *Neuropathology*, 2012, 32: 30-37.
- [29] Kwon MJ, Kim ST, Kwon MJ, et al. Mutated IDH1 is a favorable prognostic factor for Type 2 gliomatosis cerebri. *Brain Pathology*, 2012, 22: 307-317.

Caveolae 及 Caveolin-1 对恶性脑肿瘤微血管通透性的影响

张强 综述 王嵘 审校

南京市鼓楼医院神经外科, 江苏 南京 210008

摘要: Caveolae 是胞吞转运 (transcytosis) 的主要途径, 在脑微血管内皮细胞中微量表达, 限制物质转运, 参与构成血脑屏障。Caveolin-1 是组成 Caveolae 的必需结构成分和主要功能蛋白。恶性脑肿瘤微血管通透性增加, 与内皮细胞中 Caveolae 增加、内皮细胞间紧密连接改变密切相关, 受到 Caveolin-1 的调控影响。本文就 Caveolin-1、Caveolae 对于恶性脑肿瘤微血管通透性影响的研究进展作一综述。

关键词: Caveolae; Caveolin-1; 血脑屏障; 胞吞转运; 脑肿瘤微血管

1 Caveolae 简介

胞膜窖 (Caveolae) 是细胞膜的一部分, 凹陷形成的一种直径约 50 ~ 100 nm 的囊泡状结构。它主要由胆固醇、鞘糖脂、鞘磷脂和蛋白质组成。Caveolae 广泛存在于多种细胞中, 尤其在内皮细胞、I 型肺泡上皮细胞、脂肪细胞等胞中含量极其丰富。Caveolae 的主要功能之一是在细胞内形成携带生物大分子 (如白蛋白等) 的微囊, 从而促成大分子物质跨细胞的胞吞转运^[1]。而在脑微血管内皮细胞

中 Caveolae 含量明显少于其他组织^[2], 限制了大分子物质跨内皮细胞转运进入脑组织, 这是血脑屏障的主要特征之一。

2 Caveolin-1 简介

窖蛋白 (Caveolins) 是 Caveolae 的标志性蛋白。目前已确定的 Caveolins 家族成员有: Caveolin-1、Caveolin-2 和 Caveolin-3。其中体内大多数细胞如内皮细胞、脂细胞和骨骼肌细胞, 主要表达 Caveolin-1 和 Caveolin-2; 而 Caveolin-3 则特异性表达于肌细

基金项目: 南京市医药卫生科研课题 (YKK10065), 南京市医学科技发展资金资助

收稿日期: 2012-04-01; **修回日期:** 2012-09-14

作者简介: 张强 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 脑肿瘤综合治疗。

通讯作者: 王嵘 (1971-), 男, 副主任医师, 副教授, 博士学历。研究方向: 脑肿瘤综合治疗。

胞^[3]。免疫组化结果显示在正常脑组织中, Caveolin-1 主要在内皮细胞中表达, 尤其是脑微血管的内皮细胞中有较高的表达水平^[4]。Caveolin-1 与细胞骨架蛋白肌动蛋白(actin) 间接偶联维持 Caveolae 的内陷形态。

McIntosh 等^[5]用金标记的白蛋白分别灌注野生型和 Caveolin-1 缺失型的小鼠肺脏。灌注后 2 ~ 3 分钟, 在野生型小鼠的肺微血管内皮细胞表面首先观察到金标记蛋白, 5 分钟后在内皮细胞的 Caveolae 中开始观察到标记蛋白, 10-15 分钟后在内皮细胞下间隙观察到金标记蛋白。而在 Caveolin-1 缺失型小鼠的肺微血管中没有观察到白蛋白摄取和胞吞转运的过程。在白蛋白跨细胞胞吞转运机制中, Caveolin-1 作为一个关键因子参与^[6]: 首先, 白蛋白与 Caveolae 内的糖蛋白 60 (glycoprotein 60, gp60) 结合, 激活 Src 激酶, 激活后的 Src 激酶将 Caveolin-1 和发动蛋白-2 (Dynamin-2) 磷酸化, 磷酸化的 Caveolin-1 启动细胞膜 caveolae 片段内陷, 磷酸化的 Dynamin-2 位于 Caveolae 的颈部, 负责 Caveolae 的“封口”, 从而形成细胞内囊泡内吞^[7]。Caveolin-1 的第 14 位酪氨酸残基(Tyr14) 的磷酸化在 Caveolae 从内皮细胞膜释放的过程中起至关重要性作用。通过电荷吸附在细胞膜 Caveolae 片段上大分子物质, 伴随内吞进入细胞内, 进而通过胞吞转运通过微血管进入组织间质。

在脑血管内皮细胞中无 gp60 的表达^[8], 所以血浆中白蛋白很难通过正常的脑血管内皮细胞, 而脑微血管内皮细胞富含低密度脂蛋白受体、胰岛素受体等, 可以通过类似机制将低密度脂蛋白、胰岛素等特异性跨微血管转运进入脑组织, 血浆内的部分大分子物质可以借助吸附于 Caveolae 的细胞膜片段, 非特异性的进入脑组织间质, 但由于 Caveolae 数量较少从而跨脑微血管转运有限^[9]。

3 Caveolae, Caveolin-1 与脑肿瘤微血管通透性

3.1 血脑屏障简介

血脑屏障是维持脑内中枢神经系统内环境稳定的重要结构, 它主要由微血管内皮细胞及其紧密连接、血管周皮细胞和星形胶质细胞等组成。内皮细胞和内皮细胞之间的紧密连接是血脑屏障的主要结构和功能基础, 对血液中的物质进入脑组织进行选择 and 限制。通过血脑屏障一般有细胞旁以及跨细胞这两种途径, 只允许小分子脂溶性物质的弥散和大分子物质通过胞吞转运通过, 后者受到严密

调节^[9, 10]。

3.2 恶性脑肿瘤微血管内皮细胞的改变

恶性脑肿瘤中的正常血脑屏障发生改变, 微血管通透性明显增加。文献报道, 通过电镜观察, 发现脑胶质瘤微血管超微结构发生明显变化, 包括跨细胞窗孔的出现、质膜囊泡增多、细胞外基质增厚以及结构的重建, 这些结构的改变使脑血管通透性显著提高。分子生物学研究发现, 胶质瘤细胞中血脑屏障内皮细胞紧密连接蛋白中封闭蛋白(Claudin-5) 的表达降低, 这可能和血脑屏障内皮细胞间紧密连接受到破坏有关^[11]。研究提示, 恶性脑肿瘤中脑微血管内皮细胞内胞吞转运(Caveolae) 增多和细胞间紧密连接破坏是其微血管通透性明显增加的原因。

3.3 Caveolin-1 与紧密连接

脑微血管内皮的紧密连接是由闭合蛋白(occludins)、封闭蛋白(claudins) 和连接粘附因子 JAM 等蛋白组成, 在他们的共同作用下, 形成对合的封闭链, 封闭细胞间隙。实验发现 Caveolin-1 的表达改变与紧密连接蛋白表达改变相关, 直接影响紧密连接功能。Song^[12], Wolburg^[13] 等使用小干扰 RNA (siRNA) 靶向沉默 Caveolin-1 基因后, 发现内皮细胞中 occludin 和闭锁小带蛋白-1 (ZO-1) 出现丢失和再分布, 紧密连接破坏, 内皮细胞旁路通透性增强。Caveolin-1 与紧密连接蛋白之间存在复杂的联系, 可能是通过细胞骨架进行调控, 具体机制有待深入研究。

3.4 Caveolin-1 与胞吞转运

在正常血脑屏障中脑微血管内皮细胞中的胞吞转运相对很少, 而在恶性脑肿瘤中脑微血管通透性增加^[14], 机制之一是 Caveolae 介导的胞吞转运增加。上个世纪 90 年代以来, 国内学者刘云会教授和薛一雪教授, 国外学者 Black 等发现缓激肽(Bradykinin, BK) 和其缓激肽受体-2 的激动剂(RMP-7) 可以增加恶性脑胶质瘤内微血管的通透性, 其后研究认为主要机制是: 缓激肽-2 受体是 G 蛋白偶联的跨膜蛋白, 激活后增加环鸟苷酸(cGMP) 浓度, 进而通过激活和增加 Caveolin-1 表达, 最终激发微血管内皮细胞内 Caveolae 介导的跨细胞转运, 提高脑肿瘤微血管通透性^[15]。

近来, Black 等采用 5 型磷酸二酯酶抑制剂(伐地那非 Vardenafil、西地那非 Sildenafil) 直接增加恶性胶质瘤微血管内皮细胞内的 cGMP 浓度, 也可以

上调 Caveolin-1, 进而激增 Caveolae 介导的胞吞转运, 提高恶性胶质瘤内血脑屏障通透性。其后 Hu 等在肺癌和乳腺癌脑转移模型中均证实上述结果, 口服 5 型磷酸二酯酶抑制剂可以有效提高脑转移瘤中的血脑屏障通透性, 增加恶性脑肿瘤中化疗药物浓度^[16], 实验中发现脑肿瘤中血管内皮细胞内 Caveolae 增多, 内皮细胞间紧密连接也出现破坏, 提示 Caveolin-1 对紧密连接的调控, 和以往实验结果相符。

3.5 Caveolin-1 与血管内皮生长因子 (VEGF)

VEGF 作为目前最强的血管通透性因子, 其增加血管通透性的作用比组胺强 5000 倍。内皮细胞膜上 Caveolae 片段富含 VEGF 受体, 与 VEGF 相结合后促进 Caveolae 介导的胞吞转运, 协助白蛋白等生物大分子通透, 从而增加血管的通透性^[17]。研究发现, VEGF 能促进胶质瘤大鼠脑肿瘤组织微血管中 Caveolin-1 的表达, Caveolin-1 的表达上调是 VEGF 作用后 Caveolae 数量增多和脑血管通透性增加的原因之一^[18]。

4 展望

目前关于 Caveolin-1 和 Caveolae 对血脑屏障影响的作用研究还很少, 如果能够证明脑微血管内皮细胞中 Caveolin-1 在 Caveolae 介导的胞吞转运中具体的作用机制, 并进一步选择合适的位点, 有效激动这一机制, 增加其通透性, 促进胞吞转运, 增加药物在中枢神经的浓度, 提高恶性肿瘤病人的治疗效果和预后^[19]。

参 考 文 献

- [1] Nag S. Morphology and properties of brain endothelial cells. *Methods Mol Biol*, 2011, 686: 3-47.
- [2] Sowa G. Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights. *Front Physiol*, 2012, 2: 120.
- [3] 张勤勤, 孙润广, 李连启, 等. Caveolae 及其蛋白家族的生物学结构和功能的研究现状. *北京生物医学工程*, 2011, 30(2): 215-220.
- [4] Virgintino D, Robertson D, Errede M, et al. Expression of Caveolin-1 in human brain microvessels. *Neuroscience*, 2002, 115: 145-152.
- [5] McIntosh DP, Tan XY, Oh P, et al. Targeting endothelium and its dynamic Caveolae for tissue-specific transcytosis in vivo: a pathway to overcome cell barriers to drug and gene delivery. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 2002, 99: 1996-2001.
- [6] Hu G, MinshaU RD. Regulation of transendothelial permeability by Src Kinase. *Microvasc Res*, 2009, 77(1): 21-25.
- [7] Minshall RD, Malik AB. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. *Handb Exp Pharmacol*, 2006, 176(1): 107-144.
- [8] Minshall RD, Tiruppathi C, et al. Endothelial cell-surface gp60 activates vesicle formation and trafficking via G(i)-coupled Src kinase signaling pathway. *J Cell Biol*, 2000, 150(5): 1057-1070.
- [9] Herve F, Ghinea N, Scherrmann JM. CNS delivery via adsorptive transcytosis. *AAPS J*, 2008, 10(3): 455-472.
- [10] 邓金木, 汪峰, 程远. Caveolin-1 在血脑屏障开放中作用的研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 1: 92-94.
- [11] 卢建侃, 柯以铨, 陈祚招, 等. 血脑屏障紧密连接在人脑胶质瘤中的变化及其分子机制. *中华神经医学杂志*, 2010, 5: 451-455.
- [12] Song L, Ge S, Pachter JS. Caveolin-1 regulates expression of junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Blood*, 2007, 109: 1515-1523.
- [13] Wolburg H, Noell S, Mack A, et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(1): 75-96.
- [14] Zhao LN, Yang ZH, Xue YX, et al. Vascular endothelial growth factor increases permeability of the blood-tumor barrier via Caveolae-mediated transcellular pathway. *J Mol Neurosci*, 2011, 44: 122-129.
- [15] Liu LB, Xue YX, Liu YH. Bradykinin increases the permeability of the blood-tumor barrier by the Caveolae-mediated transcellular pathway. *J Neurooncol*, 2010, 99(2): 187-194.
- [16] Hu J, Ljubimova JY, Black KL, et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Increase Herceptin Transport and Treatment Efficacy in Mouse Metastatic Brain Tumor Models. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10108.
- [17] Aoki T, Hagiwara H, Matsuzaki T, et al. Internalization of Caveolae and their relationship with endosomes in cultured human and mouse endothelial cells. *Anat Sci Int*, 2007, 82(2): 82-97.
- [18] Zhao LN, Yang ZH, Xue YZ, et al. Vascular endothelial growth factor increases permeability of the blood-tumor barrier via Caveolae-mediated transcellular pathway. *J Mol Neurosci*, 2011, 44(2): 122-129.
- [19] Nathanson D, Mischel PS. Charting the course across the blood-brain barrier. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 31-33.