

- [9] Morgan ME. CD25<sup>+</sup> cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(5): 1452-1460.
- [10] Sydora BC. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells have divergent effects on intestinal inflammation in IL-10 gene-deficient mice. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(6): 1544-1552.
- [11] Brusko TM. Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1407-1414.
- [12] Collison LW. Regulatory T cell suppression is potentiated by target T cells in a cell contact, IL-35-and IL-10-dependent manner. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6121-6128.
- [13] Bettini M, Vignali DA. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21(6): 612-618.
- [14] Harrington LE. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132.
- [15] Peron JP. Oral tolerance reduces Th17 cells as well as the overall inflammation in the central nervous system of EAE mice. *J Neuroimmunol*, 2010, 227(1-2): 10-17.
- [16] Wirtz S. Interleukin-35 mediates mucosal immune responses that protect against T-cell-dependent colitis. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1875-1886.
- [17] Niedbala W. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol*, 2007, 37(11): 3021-3029.
- [18] Kochetkova I. IL-35 stimulation of CD39<sup>+</sup> regulatory T cells confers protection against collagen II-induced arthritis via the production of IL-10. *J Immunol*, 2010, 184(12): 7144-7153.
- [19] Petry KG. Experimental allergic encephalomyelitis animal models for analyzing features of multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)*, 2000, 48(1): 47-53.
- [20] Tirotta E. Epstein-Barr virus-induced gene 3 negatively regulates neuroinflammation and T cell activation following coronavirus-induced encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2013, 254(1-2): 110-116.
- [21] Zandian M. Use of cytokine immunotherapy to block CNS demyelination induced by a recombinant HSV-1 expressing IL-2. *Gene Ther*, 2011 18(7): 734-742.
- [22] 韦浩,陈春美,杨卫忠. 调节性 T 细胞与胶质瘤免疫研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011(6): 605-608.
- [23] Bettini M. Prevention of autoimmune diabetes by ectopic pancreatic beta-cell expression of interleukin-35. *Diabetes*, 2012, 61(6): 1519-1526.
- [24] Ye S. Interleukin-35: The Future of Hyperimmune-Related Diseases? *J Interferon Cytokine Res*, 2013.

## 良性脑膜瘤侵袭性的分子机制研究进展

刘迎锋 综述 潘亚文\* 袁国强 审校

1. 兰州大学第二医院神经外科医学中心,甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学神经病学研究所,甘肃 兰州 730030

**摘要:** 脑膜瘤虽是良性肿瘤,但其生物学行为表现有一定的侵袭性,常侵袭周围组织和结构,导致术中切除不彻底和术后复发。而且目前研究认为,脑膜瘤的术后效果和术后复发与脑膜瘤的侵袭性密切相关。随着外科手术技术和生物医学技术的发展,为了提高脑膜瘤的手术治疗效果和减少术后复发,脑膜瘤的侵袭性受到大家的关注,尤其是在侵袭性形成的分子机制和基因方面。现就与脑膜瘤侵袭性相关的分子生物学方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 脑膜瘤; 侵袭性; 分子生物学; 遗传学;

大部分脑膜瘤的临床和形态学是良性表现, 一般生长缓慢, 仅对周围组织和结构产生压迫作

收稿日期:2012-12-21;修回日期:2013-04-15

<sup>1</sup> 作者简介:刘迎锋(1984-),男,在读硕士研究生,研究方向:脑膜瘤

\* 通讯作者:潘亚文,博士,教授,研究方向:颅底肿瘤,脑膜瘤。

用,通常认为手术切除可以治愈,但有一部分良性脑膜瘤细胞有向周围组织如脑组织、颅骨、硬脑膜等浸润的侵袭性生物学行为和术后复发,而且大多数复发性脑膜瘤符合良性肿瘤的组织学改变。目前还不能完全通过分子生物学检查来判断脑膜瘤的侵袭性大小,因此脑膜瘤潜在的侵袭性仍然很难评估<sup>[1]</sup>。而且这些良性脑膜瘤一般细胞增殖和细胞周期活跃,与病理良恶性无关<sup>[2]</sup>。判断良性脑膜瘤侵袭性行为,主要从以下几个方面:术前影像学资料:CT或MRI示骨质增生或破坏,MRI增强示不连续的硬膜增强带,MRA或DSA示静脉窦狭窄或闭塞;术中判断:侵袭头皮软组织,骨质增生或破坏,硬膜增厚或破坏,蛛网膜明显增厚或粗糙,肿瘤与脑组织界限不清,肿瘤组织生长至静脉窦;术后病理检查:邻近脑组织、硬膜和骨质有肿瘤细胞侵袭。良性脑膜瘤非侵袭性的判定:边界清晰,邻近颅骨、硬膜、蛛网膜正常,与邻近神经、血管无任何关系。肿瘤的侵袭性主要取决于肿瘤细胞克服组织学障碍包括基底膜,侵入周围细胞组织的间质、细胞快速增殖和刺激释放血管生长因子促进血管生长为肿瘤的增殖和侵袭性提供营养<sup>[3]</sup>。在这一过程中涉及到粘附分子、酶、信号传递、基因调控等多方面的因素,它们各自作用于不同的环节,但相互之间又存在广泛的联系,形成一个复杂的网络在脑膜瘤的侵袭性中起重要作用。

## 1 血管生成因子

研究表明,血管内皮生长因子通过促进血管内皮细胞的增生,产生大量的新生血管,为肿瘤的增殖和侵袭性提供条件,因此在肿瘤侵袭性的研究中肿瘤血管调控机制的研究是热点。研究表明血管内皮生长因子(VEGF)在脑膜瘤中的表达程度与其侵袭性行为之间存在明显相关性,在伴有脑组织浸润的脑膜瘤标本中肿瘤组织VEGF表达水平高,相反,VEGF表达阴性者很难见到肿瘤的侵袭性行为。实验研究表明,下调血管生成因子的表达,肿瘤新生血管减少,继而降低肿瘤在原发灶的生长和侵袭能力<sup>[4]</sup>。

### 1.1 缺氧诱导因子1

缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是一个缺氧的分子指标,VEGF是缺氧诱导因子1 $\alpha$ 下游的基因。缺氧是在肿瘤血管网络中由不正常的环境引起的,作为一个主要因素促进血管的生成。尽管由缺氧引起血管形成这一分子通路并未被完全了解,但

HIF-1 $\alpha$ 已经成为对缺氧做出适应性调控的主要因素。在星形细胞瘤和其它中枢神经系统肿瘤中,HIF-1 $\alpha$ 和下游的调控目标VEGF、碳酸酐酶IX(CA-IX)、和葡萄糖转运因子-1(Glut-1)已被认为是肿瘤生长和肿瘤分级的预测因子<sup>[5]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 与一种特异的DNA低氧性反应元件结合,促进VEGF mRNA转录,并使VEGF mRNA稳定性增加,使VEGF呈高表达,促进内皮细胞增殖,进一步促进肿瘤血管生成。HIF-1 $\alpha$ 在人类多种肿瘤中广泛表达,与肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭和预后密切相关<sup>[6]</sup>。临床已经把HIF-1 $\alpha$ 作为治疗的靶基因,如用核糖核酸干扰HIF-1 $\alpha$ 的表达,可抑制食管鳞癌细胞的增殖活力,抑制肿瘤的生长,降低肿瘤细胞的侵袭性<sup>[7]</sup>。

### 1.2 STAT3

STAT3是一种重要的信号转导蛋白,在传导信号和肿瘤形成方面发挥重要作用。JAK(janus蛋白激酶)信号转导或转录激活因子(STAT)信号通路是从细胞外到细胞核的快速信号通路,研究发现JAK/STAT通路,特别是STAT3在多种肿瘤中被激活并持续高表达,并引起下游靶基因bcl-2、bcl-xl、cyclin-D1、fas、VEGF的异常表达,从而参与细胞的增殖并抑制细胞的凋亡过程。近几年的研究发现,在肿瘤细胞中沉默STAT3表达,抑制STAT3的活化,细胞增殖减少、凋亡增加,一个原位肿瘤的缩小<sup>[8]</sup>。Li等发现,百里香酮可以抑制JAK/STAT信号通路,通过抑制c-scr、JAK的激活,也可以通过抑制IL-6诱导的Stat3磷酸化,下调Stat3的下游的凋亡蛋白cyclin D1、Bcl-2、Bcl-xL、survivin、Mcl-1,以及下调VEGF的表达,形成对整个通路控制,从多方面抑制肿瘤细胞的生长,降低肿瘤的侵袭性<sup>[9]</sup>。很多靶向STAT3核算类抑制剂在抑制肿瘤生长和降低肿瘤侵袭性在细胞实验和动物实验中取得了很好效果。

## 2 蛋白酶类

研究证明在脑膜瘤中,蛋白水解酶如丝氨酸蛋白酶和金属蛋白酶在肿瘤侵袭性中起到关键作用。

### 2.1 尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)和其高亲和受体(uPAR)

尿激酶型纤溶酶原激活物受体在炎症反应、肿瘤浸润等多种情况下引起细胞外基质降解和细胞迁移<sup>[10]</sup>。此外,uPA-uPAR系统还控制着细胞内和细胞间调控过程,包括分解和激活纤溶酶原转化为纤溶酶,重建细胞外基质(ECM)、激活生长因子和

启动细胞内信号应答等各种反应刺激<sup>[11]</sup>。同样, uPA-uPAR 系统在细胞粘附、迁移、侵袭和细胞的增殖中起关键作用。研究显示, uPAR 参与启动细胞内信号调控导致肿瘤发生, 在肿瘤侵袭性和转移中起重要作用。

## 2.2 基质金属蛋白酶(MMP)

基质金属蛋白酶家族是依赖于锌组成的内肽酶家族, 在各种蛋白水解中起重要作用, 比如肿瘤增长、血管生成、侵袭性生长和转移。MMP-9 不仅使其他基质金属蛋白酶激活还导致细胞外的基质降解, 而且在释放和表达生长因子和生长因子受体中起重要作用<sup>[12]</sup>。使用反义寡核苷酸和 RNAi 干扰基因降低 MMP-9 表达能减少肿瘤侵袭性生长的和血管生成。在体外和体内的模型中使用单或双顺反干扰 RNA 结构来调控组织蛋白酶 B 和 MMP-9 的表达来评估这些蛋白酶在脑膜瘤微环境中所起的作用, 转染单或双顺反干扰 RNA 结构相比对照组脑膜瘤细胞血管生成减少和侵袭性下降。抑制组织蛋白酶 B 和 MMP-9 表达能减少 MPA 激酶和 IP3 激酶路径的激活, 这些蛋白酶可能会阻碍细胞内信号传导, 因此能降低脑膜瘤细胞的存活和侵袭性生长, 而且在体外实验证明, 使用 RNAi 质粒对组织蛋白酶 B 和 MMP-9 调控, 对肿瘤治疗后能观察到原位肿瘤的退化和侵袭性的降低<sup>[13]</sup>。

## 3 分子遗传学

### 3.1 22 号染色体

22q 的缺失是最早、最常见的染色体缺失, 染色体变异在脑膜瘤侵袭性中起重要作用。22q 缺失导致 DNA 同源性重组(HR)或非同源性末端链接通路缺陷, 从而增加染色体的改变和促进脑膜瘤的发展。NF2 基因是肿瘤抑制基因, 定位于 22 号染色体, 约在 50% 的脑膜瘤中可见 22 号染色体的 NF2 基因的变异。CHEK2 是肿瘤抑制基因, 位于 22 号染色体, 邻近 NF2 基因和编码一种激酶(Chk2), 参与 HR 和非同源性末端链接 DNA 修复通路。研究显示肿瘤抑癌基因 CHEK2 和 NF2 基因缺失导致 DNA 错配修复能力降低, 是脑膜瘤侵袭性的重要原因。而且 CHEK2 的减少导致细胞中心体的放大, 从而促进染色体不稳定性, 在动物实验中, 选择性剪接和频繁的 CHEK2 和 NF2 缺失促进基因组不稳定及脑膜瘤侵袭性生物学行为的发展<sup>[14]</sup>。

### 3.2 其它染色体

脑膜瘤中 22q 缺失最常见, 通常伴随着其它大

量染色体异常的存在, 但是这种联系的原因是尚不清楚。除了缺失 22q, 第二种最常见的染色体异常为 1p 缺失。其它像缺失 6q、10q、18q 和插入 1q、9q、12q、15q、17 q、20 q 也常见于脑膜瘤中, 研究表明, 脑膜瘤中 14 号染色体的改变与临床侵袭性和复发有关<sup>[15]</sup>。

综上所述, 对脑膜瘤侵袭性机制的研究目前主要集中在血管因子调控, 基质降解和基因变异的修复和沉默等方面。通过对其侵袭过程中的不同环节进行抑制和阻断, 可影响脑膜瘤的侵袭性和转移。这些研究很多已经在临床研究阶段和使用于临床, 而且这些研究结果将有助于我们进一步认识肿瘤侵袭性, 提高手术效果, 减少脑膜瘤术后复发。

## 参 考 文 献

- [1] Monleón D, Morales JM, Gonzalez-Segura A, et al. Metabolic aggressiveness in benign meningiomas with chromosomal instabilities. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8426-8434.
- [2] Rao S, Sadiya N, Doraiswami S, et al. Characterization of morphologically benign biologically aggressive meningiomas. *Original article*, 2000, 57: 744-748.
- [3] Karamitopoulou E, Perentes E, Tolnay M, et al. Prognostic significance of MIB-1, p53 and bcl-2 Immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol*, 1998, 29(2): 140-145.
- [4] Okamoto T, Inozume T, Mitsui H, et al. Overexpression of GRIM-19 in cancer cells suppresses STAT3-mediated signal transduction and cancer growth. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(8): 2333-2343.
- [5] Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation. *Neurosurgery*, 2012, 71(1): 146-156.
- [6] Mizukami Y, Li J, Zhang X, et al. Hypoxia inducible factor-1 in dependent regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia in colon cancer. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1765-1772.
- [7] 肖斌, 施瑞华, 郝波. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  基因沉默对食管鳞癌细胞体外生长的影响. *实用医学杂志*, 2009, 25(2): 177-179.
- [8] Yu ZJ, Huang R, Xiao H, et al. Flucicrypyrim, a novel STAT3 activation inhibitor, induces cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells harboring constitutively-active STAT3. *Int J Cancer*, 2010, 127(6): 1259-1270.
- [9] Li F, Rajendran P, Sethi G. Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and ac-

- tivator of transcription 3 activation pathway. Br J Pharmacol, 2010, 161(3): 541-554.
- [10] Di Carlo A, Terracciano D, Mariano A, et al. Urinary gelatinase activities (matrix metalloproteinases 2 and 9) in human bladder tumors. Oncol Rep, 2006, 15(5): 1321-1326.
- [11] Tummalapalli P, Gondi CS, Dinh DH, et al. RNA interference-mediated targeting of urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene expression in the IOMM-1ee malignant meningioma cell Line inhibits tumor growth, tumor cell invasion and angiogenesis. Int J Oncol, 2007, 31(1): 5-17.
- [12] Guzińska-Ustymowicz K. MMP-9 and cathepsin B expression in tumor budding as an indicator of a more aggressive phenotype of colorectal cancer (CRC). Anticancer Res, 2006, 26(2B): 1589-1594.
- [13] Tummalapalli P, Spomar D, Gondi CS, et al. RNAi-mediated abrogation of cathepsin B and MMP-9 gene expression in a malignant meningioma cell line leads to decreased tumor growth, invasion and angiogenesis. Int J Oncol, 2008, 31(5): 1039-1050.
- [14] Yang HW, Kim TM, Song SS, et al. Alternative splicing of CHEK2 and codeletion with NF2 promote chromosomal instability in meningioma. Neoplasia, 2012, 14(1): 20-28.
- [15] Gabeau-Lacet D, Engler D, Gupta S, et al. Genomic profiling of atypical meningiomas associates gain of 1q with poor clinical outcome. J Neuropathol Exp Neurol, 2010, 68(10): 1155-1165.

## 胶质瘤与水通道蛋白的研究现状

王明 卫永旭 综述 赵卫国 审校

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科,上海 200025

**摘要:**胶质瘤是颅内最常见的具有高度侵袭性生长方式的恶性肿瘤。水通道蛋白是一种广泛存在于原核和真核生物细胞膜的6次跨膜 $\alpha$ -螺旋拓扑构象,能够高效选择性的转运水分子。研究表明,水通道蛋白对胶质瘤中血管生成,瘤周水肿,瘤细胞迁移及代谢等起重要作用,促进了肿瘤血管生成,加重肿瘤周围水肿,增强了胶质瘤的侵袭生长并改变瘤细胞代谢状态。本文就现阶段胶质瘤与水通道蛋白的研究现状予以综述。

**关键词:**胶质瘤;水通道蛋白;细胞迁移;瘤周水肿

胶质瘤(glioma)是一种起源于颅内神经上皮组织且具有高度侵袭性生长的原发性肿瘤,约占神经上皮细胞肿瘤的50%,具有生长速度快、侵袭能力强、周围水肿明显、无边界浸润且术后易于复发等特性,化疗放疗等综合治疗效果仍然不佳,恶性程度越高,预后越差。患者的平均生存率仅5~12个月<sup>[1]</sup>。目前造成恶性胶质瘤治疗效果差的原因很多,主要因素有:①肿瘤发生机制不明确;②肿瘤细胞局部浸润、边界不清是治疗后复发的根源;③肿瘤对化疗药物的耐药性影响。目前对于胶质瘤的分子生物学机制进行了大量深入的研究,其中越来越多的研究表明水通道蛋白(aquaporins, AQP)与胶质瘤的血管生成、细胞侵袭及瘤周水肿

等特性密切相关<sup>[2,3]</sup>。

### 1 概述

水通道蛋白家族(aquaporins, AQP)是在1988年由Agre等<sup>[4]</sup>人对红细胞膜分离、纯化Rh多肽时被最初发现,随后的研究证明了其具有特异转运水分子的功能,并将其命名为AQP1。迄今在哺乳动物中已发现13种亚型(AQP0-AQP12),广泛存在于原核和真核生物细胞膜,能够高效选择性的转运水分子,其结构均为6次跨膜 $\alpha$ -螺旋形成“时光沙漏(hour-glass)”样拓扑构象,最窄处仅容水分子单行通过。正常生理条件下中枢神经系统主要表达AQP1、4。其中AQP1主要表达在脉络丛上皮细胞脑脊液侧,参与脑脊液的形成;AQP4主要位于

收稿日期:2012-12-25;修回日期:2013-02-28

作者简介:王明(1980-),男,在读硕士,主治医师,主要从事胶质瘤诊治研究。

通讯作者:赵卫国(1957-),男,医学博士,主任医师教授,博士生导师,主要从事神经系统疾病基础及临床研究。