

- 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 α -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^[1]。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^[2,3]。

1 概述

水通道蛋白家族(aquaporins, AQP)是在1988年由Agre等^[4]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 α -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。

脑脊液 - 脑胶质细胞界膜、血 - 脑屏障,参与调控脑内水分的分布和平衡^[5]。研究证实,胶质瘤均有 AQP4 的异常表达,并参与肿瘤细胞的迁移、代谢及瘤周水肿的形成^[6]。

2 AQP4 与胶质瘤

2.1 AQP4 在胶质瘤细胞中的表达

研究发现,胶质瘤细胞 AQP1、4、9 表达明显增高,而且与肿瘤级别呈相关性^[7]。近年来发现 AQP4 不仅能够选择性高效转运水分子,还可促使水分子快速进入细胞板状伪足,增强瘤细胞迁移和侵袭能力、调节胶质瘤细胞需氧酵解导致局部微环境的改变、膜电位的维持、细胞有丝分裂卵裂沟的形成及细胞骨架的重构等^[8]。

2.2 AQP4 与胶质瘤血管生成

生理条件下,AQP1 簇聚于血管内皮细胞顶端,肌动蛋白解聚使局部渗透压增高,水流在渗透压作用下快速进入细胞顶端胞浆内,造成顶端细胞膜伸展,形成伪足,周围细胞膜发生皱缩,同时肌动蛋白重新聚合于此,以维持伪足形态稳定,并使细胞发生迁移^[9]。病理条件下,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤新生血管的高通透性及血浆蛋白外渗可促进血管内皮细胞迁移并为血管内皮细胞建立起暂时性支架。Pan 等^[10]研究表明 AQP1 与肿瘤内的微血管密度成正相关。而且 AQP1/微血管密度比值与 VEGF 的表达也成正相关。Saadoun 等^[11]将 AQP1 基因敲除小鼠与野生型小鼠主动脉内皮细胞进行培养比较,发现 AQP1 基因敲除的小鼠主动脉内皮细胞的迁移能力明显下降。由此推测,AQP1 可能通过血管内皮细胞迁移而促进胶质瘤血管新生。

2.3 AQP4 与胶质瘤细胞迁移

AQP1、4 在胶质瘤细胞、胶质瘤血管内皮细胞表达明显增高,主要位于瘤细胞板状伪足和胞质中,瘤中心的表达低于周边水肿区,且均与肿瘤级别相关^[12]。Markert 等^[13]进行基因表达模式分析也发现,AQP1 在原发性多形性胶质母细胞瘤中上调。体内研究通过基因敲除手段发现 AQP1 敲除的小鼠较野生型小鼠肿瘤新生血管明显减少,并有肿瘤中心坏死。体外培养人胶质瘤 D65、U251、GBM62 细胞系,运用 Transwell 实验发现肿瘤细胞转染 AQP1 后,上述细胞侵袭能力明显增强^[14]。

生理情况下 AQP4 主要表达在胶质界膜及血脑屏障近血管侧,与硫酸类肝素蛋白多聚糖和肌营养

不良蛋白 - 营养不良蛋白聚糖复合体共同表达,并与细胞内肌动蛋白及细胞外钙粘连蛋白、连接素相互作用,调节胶质细胞的锚定和迁移^[15]。研究发现 AQP4 敲除的小鼠在脑组织刺伤后发生反应性胶质细胞迁移能力下降、胶质疤痕形成障碍^[16],胶质瘤组织 AQP4 表达虽然上调,但极性表达缺失,散在分布于细胞膜和细胞质中,使细胞间粘附明显减少,锚定作用减弱,有利于瘤细胞进行迁移。

2.4 AQP4 与胶质瘤周围水肿

胶质瘤周围水肿多沿白质内神经纤维呈放射状分布,形成机制十分复杂^[17]。有研究认为,胶质瘤细胞中 AQP4 和 VEGF 的表达对胶质瘤周围水肿起重要作用^[18]。该研究通过在试管内检测不同 VEGF 表达水平的胶质瘤细胞中 AQP4 表达,同样条件下同时检测胶质瘤移植后 AQP4 表达、血管通透性和水容量,并未发现 AQP4 表达存在差异。但在胶质瘤组织中 AQP4 表达随 VEGF 表达、血管通透性和水容量的增高而增高。因此,胶质瘤细胞中 AQP4 表达不受 VEGF 直接影响。在胶质瘤组织中因 VEGF 诱导产生周围血管性水肿导致 AQP4 的再分布,有利于过量体液的重吸收而加重水肿^[18]。这种胶质瘤 AQP4 表达模式中的分子学改变的研究可能有助于未来胶质瘤的治疗。

胶质瘤周围水肿早期可能由于瘤周组织缺血、缺氧引起血管内皮细胞退变,细胞间紧密连接破坏、胞质内微泡结构增多,肿瘤细胞分泌的缓激肽、白三烯及神经递质等改变使血管通透性增加^[19]。后期肿瘤细胞中 VEGF 可促进肿瘤新生血管形成,但新生血管结构不完整、细胞间连接缺失,连接处间隙形成,使新生的血脑屏障(BBB)结构破坏,瘤细胞足突 AQP4 极化表达缺失,致细胞间隙液体渗出增多造成水肿液的过度蓄积^[20]。水肿程度加重。有可能通过负反馈机制引起胶质细胞 AQP4 表达的上调,AQP4 表达水平也与胶质瘤级别和瘤周水肿程度高度相关,但作用并不相同^[21],具体作用尚待进一步探索研究。

2.5 AQP4 与胶质瘤细胞代谢

生理条件下,胶质细胞 AQP4 与内向整流性 K⁺通道(Kir4.1)耦联表达,神经元去极化后依赖胶质细胞 AQP4 重摄取 K⁺以维持神经元静息电位维持正常。胶质瘤病人中,胶质瘤细胞 AQP4 与 Kir4.1 脱耦联,神经元去极化后胶质细胞重新摄入 K⁺障碍,使细胞外 K⁺浓度增加,引起神经元静

息电位增高,提高了胶质瘤病人癫痫的发生率^[22]。此外,AQPs还参与胶质瘤细胞能量代谢并调节需氧酵解后细胞内乳酸盐等代谢物的蓄积引起的酸碱平衡失调等^[23]。

3 总结与展望

综上所述,AQPs在胶质瘤血管生成、细胞迁移、瘤周水肿及代谢等方面起重要作用。探讨在基因水平干扰AQPs转录翻译、筛选特异高效的AQPs小分子抑制剂及抗体等靶向治疗等,尤其是通过下调AQP1、4表达,抑制AQP1、4的作用可减少胶质瘤细胞的浸润、减轻瘤周水肿和改善瘤细胞代谢状态。因此,AQPs作为治疗胶质瘤新的药物作用靶点,可能具有潜在的研究价值和广阔的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] Kanu OO, Mehta A, Di C, et al. Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*, 2009, 13(6): 701-718.
- [2] Ding T, Gu F, Fu L, et al. Aquaporin-4 in glioma invasion and an analysis of molecular mechanisms. *Clin Neurosci*, 2010, 17(11): 1359-1361.
- [3] Hayashi Y, Edwards NA, Proescholdt MA, et al. Regulation and function of aquaporin-1 in glioma cells. *Neoplasia*, 2007, 9(9): 777-787.
- [4] Agre P. Nobel Lecture: Aquaporin water channels. *Biosci Rep*, 2004, 24(3): 127-163.
- [5] Albertini R, Bianchi R. Aquaporins and Glia. *Curr Neuroparmacol*, 2010, 8(2): 84-91.
- [6] Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. *Neurochem Int*, 2010, 57(4): 468-488.
- [7] Fossdal G, Vik-Mo EO, Sandberg C, et al. Aqp 9 and brain tumour stem cells. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 915176.
- [8] Monzani E, Bazzotti R, Perego C, et al. AQP1 Is Not Only a Water Channel: It Contributes to Cell Migration through Lin7/Beta-Catenin. *PLoS One*, 2009, 4(7): 61-67.
- [9] Papadopoulos MC, Saadoun S, Verkman AS. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch*, 2008, 456(4): 1693-1700.
- [10] Pan H, Sun CC, Zhou CY, et al. Expression of aquaporin-1 innormal, hyperplasic and carcinomatous endometria. *Int JGynaecol Obstet*, 2008, 101(3): 239-244.
- [11] Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature*, 2005, 434(7034): 786-792.
- [12] Yool AJ, Brown EA, Flynn GA. Roles for novel pharmacological blocker of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(4): 403-409.
- [13] Markert JM, Fuller CM, Gillespie GY, et al. Differential gene expression profiling in human brain tumors. *Physiol Genomics*, 2009, 5(1): 21-33.
- [14] McCoy E, Sontheimer H. Expression and Function of Water Channels (Aquaporins) in Migrating Malignant Astrocytes. *Glia*, 2007, 55(10): 1034-1043.
- [15] Warth A, Kröger S, Wolburg H. Redistribution of aquaporin-4 in human glioblastoma correlates with loss of agrin immunoreactivity from brain capillary basal laminae. *Acta Neuropathol*, 2004, 107(4): 311-318.
- [16] Auguste KI, Jin S, Uchida K, et al. Greatly impaired migration of implanted aquaporin-4-deficient astroglial cells in mouse brain toward a site of injury. *FASEB*, 2007, 21(1): 108-116.
- [17] Papadopoulos MS, Saadoun S, Binder DK, et al. Molecular Mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*, 2004, 129(4): 1011-1020.
- [18] Yang LJ, Wang XF, Zhen SM, et al. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor. *Curr Neuroparmacol*, 2012, 8(2): 84-91.
- [19] Hindy N, Bankfalvi A, Herring A, et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma. *Anticancer Res*, 2013, 33(2): 609-13.
- [20] Nico B, Mangieri D, Tamma R, et al. Aquaporin-4 contributes to the resolution of peritumoural brain oedema in human glioblastoma. *Cancer*, 2009, 45(18): 3315-3325.
- [21] Ding T, Ma Y, Li W, et al. Role of aquaporin-4 in the regulation of migration and invasion of human glioma cells. *Int J Oncol*, 2011, 38(6): 1521-31.
- [22] Binder DK, Yao X, Zador Z, et al. Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Glia*, 2006, 53(6): 631-636.
- [23] Badaut J, Brunet JF, Petit JM, et al. Induction of brain aquaporin 9 (AQP9) in catecholaminergic neurons in diabetic rats. *Brain Res*, 2008, 1188(1): 17-24.