

[21] Liu Y, Ye F, Yamada K, et al. Endothelin-3/endothelin receptor B signaling maintains cellular and molecular properties

of glioblastoma stem Cells. Molecular Cancer research, 2011, 9(12): 997-1007.

小胶质细胞与恶性胶质瘤相互关系的研究进展

周济, 易良 综述 许民辉 审校

第三军医大学大坪医院神经外科, 重庆 400042

摘要: 近年来, 大量研究显示小胶质细胞与胶质瘤的发生及发展有着密切的关系。恶性胶质瘤细胞不但能通过分泌细胞因子, 作用于小胶质细胞表面相应的受体促进其向胶质瘤中浸润, 还能够诱导其向 M2 型极化, 参与胶质瘤免疫抑制微环境的形成。同样, 小胶质细胞也能够促进胶质瘤细胞的增殖、迁移、药物耐受等恶性生物学行为。本文就小胶质细胞与恶性胶质瘤之间相互关系的研究做一综述, 以期为恶性胶质瘤的研究及治疗提供新的思路。

关键词: 小胶质细胞; 胶质瘤; 肿瘤微环境

尽管我们在恶性胶质瘤的综合治疗上取得了不少进展, 但其治疗效果仍不理想, 患者的平均生存时间为 12 ~ 14 个月^[1]。采取新的治疗策略, 提高恶性胶质瘤的临床治疗效果成为了目前神经外科领域亟需解决的问题之一。恶性胶质瘤细胞需要与其所在的微环境进行双向信息交换, 从而维持和促进肿瘤细胞的生长, 侵袭、放、化疗耐受等恶性生物学行为。其中, 恶性胶质瘤微环境中的关键细胞—小胶质细胞与胶质瘤的关系尤为密切, 在恶性胶质瘤发生、发展中有着十分重要的作用。本文就小胶质细胞与恶性胶质瘤之间相互作用及其在胶质瘤发生、发展中作用的研究进展进行综述。

1 恶性胶质瘤中的小胶质细胞来源仍存在争议

小胶质细胞约占中枢神经系统细胞总数的 10%, 其在免疫监视、突触完整性的维持、神经病理性疼痛及神经退行性疾病的发展过程中扮演着重要的角色^[2-3]。早在 1925 年, Wilder 博士^[4]首先描述了小胶质细胞在恶性胶质瘤中浸润这一现象。然而, 恶性胶质瘤中小胶质细胞的来源目前仍存在争议。Ginhoux 等^[5]的研究发现成年大鼠脑中的小胶质细胞主要来源于胚胎前 8 天以前原始卵黄囊的髓系前体细胞, 而出生后的血液循环中造血前体

细胞如单核细胞并不是其来源。相反, 有研究者则认为骨髓来源的巨噬细胞至少也是胶质瘤中小胶质细胞的一个重要的组成部分^[6]。据上所述, 浸润在胶质瘤中的小胶质细胞至少具有以下两个来源: 大脑中固有的小胶质细胞和骨髓来源的单核细胞。已有的研究多将小胶质细胞与浸润的巨噬细胞视为一个整体进行研究。但有研究表明, 小胶质细胞和浸润的巨噬细胞在发育上的来源不同, 就可能导致其在疾病中的作用不同^[7]。因此, 有效鉴别小胶质细胞和巨噬细胞, 并探讨各自在胶质瘤恶性生物学调控中的作用, 对进一步理解小胶质细胞与胶质瘤之间的关系具有十分重要的意义。

2 恶性胶质瘤细胞对小胶质细胞的驯化作用

小胶质细胞具有高度的可塑性, 可根据所处微环境发生形态与功能改变。接收恶性胶质瘤细胞的驯化是小胶质细胞从抗肿瘤作用向促肿瘤恶性生物学行为转变的关键环节。

2.1 恶性胶质瘤细胞促进小胶质细胞向肿瘤趋化

小胶质细胞向恶性胶质瘤中发生趋化浸润, 是其接受胶质瘤细胞进一步驯化的前提。小胶质细胞的浸润过程主要由恶性胶质瘤细胞分泌的趋化因子和生长因子如单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte

基金项目: 国家自然科学基金面上项目: Neurotensin/sortilin 调控小胶质细胞构建胶质瘤干细胞炎症微环境的机制研究, 编号(81270039); 靶向 CXCR1/STAT3 信号通路调控胶质瘤干细胞“干性”的机制研究, 编号(81272785)

收稿日期: 2013-05-29; 修回日期: 2013-08-09

作者简介: 周济(1985-), 男, 在读博士, 主要研究方向: 恶性胶质瘤恶性生物学的调控机制。易良(1982-), 男, 主治医师, 博士, 主要研究方向: 恶性胶质瘤炎症微环境的构建。

通讯作者: 许民辉(1960-), 男, 教授, 博士, 博士研究生导师, 主要研究方向: 颅内肿瘤诊治及颅脑损伤后继发性脑损害的研究。

chemoattractant protein-1, MCP-1), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 以及小胶质细胞表面相应的受体所介导^[8]。Pong 等^[9]的研究将小胶质细胞上的趋化因子受体 CX3CR1 敲出后观察到胶质瘤中浸润的小胶质数目明显减少, 而且肿瘤的生长也受到明显抑制。此外, 胶质瘤细胞分泌的胶质细胞来源神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) 对小胶质细胞也有明显的趋化作用。Ku 等^[10]的研究利用 RNA 干扰技术下调胶质细胞中的 GDNF, 能够明显减少小胶质细胞向胶质瘤细胞中浸润, 抑制胶质瘤在体内的生长。而在成纤维细胞而非胶质瘤细胞中过表达 GDNF 则能促进小胶质细胞的趋化。胶质瘤干细胞在胶质瘤的生长、侵袭、血管生成中起着关键性, 但其在小胶质细胞向肿瘤趋化中的作用尚不清楚。有研究发现小胶质细胞浸润在恶性胶质瘤的周边及中心坏死区域, 并且与胶质瘤干细胞的数目成正相关。进一步的研究在利用胶质瘤干细胞的条件下培养基处理后发现小胶质细胞在胶质肿瘤中浸润的数目明显增加, VEGF-A 及神经降压素 neurotensin 可能参与了这一过程^[11]。

2.2 恶性胶质瘤细胞诱导小胶质细胞免疫表型转变

恶性胶质瘤细胞逃脱小胶质细胞的免疫监视, 是胶质瘤生长演进的一个重要促进因素。小胶质细胞能够在恶性胶质肿瘤及周围微环境的作用下产生两种作用截然不同的免疫表型: M1 型和 M2 型。M1 型小胶质细胞能够吞噬胶质瘤细胞, 发挥着抗胶质瘤生长的作用^[12]。而 M2 型小胶质细胞则参与了恶性胶质瘤免疫抑制微环境的构建, 使小胶质细胞从胶质瘤的“杀伤者”转变为“肿瘤细胞的支持者”。Komohara 等^[13]的研究发现胶质瘤中浸润的 M2 型小胶质细胞的比例与胶质瘤的生长及患者的预后呈显著负相关。但浸润在胶质瘤中的小胶质细胞免疫表型发生改变的机制仍不清楚。Ellert 等^[14]的研究发现胶质细胞分泌的各种因子能够激活小胶质细胞中的 DNA 激活抑制蛋白 inhibitors of DNA binding protein 1/3, ID1/3), 从而上调 M2 型的标记物 Arg1(arginase-1), CXCL14 及多种细胞因子的表达。另有研究发现胶质瘤干细胞也参与了小胶质细胞 M2 型转变的调控, 其可通过分泌可溶性集落刺激因子(soluble form of macrophage colony-stimulating factor, sCSF)、转化生长因子

$\beta 1$ (transformation growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 激活 Stat3(signal transducer and activator of transcription) 信号通路, 诱导小胶质细胞向免疫抑制表型 M2 转变, 抑制小胶质细胞的吞噬功能^[15]。此外, 研究还发现直接混合共培养的小胶质细胞较利用 Transwell 方法培养的小胶质细胞 Stat3 的激活程度以及 M2 型比例增高, 并且能够 Stat3 的抑制剂及 CSFR (receptor of CSF) 的拮抗剂所拮抗^[16-17]。这就提示小胶质细胞与胶质细胞间也存在着直接的信息传递, 并且在其向 M2 型极化可能起着更重要的作用。但 Sielska 等^[18]的研究却观察到 CSF 并无促进小胶质细胞向 M2 型转变的作用。小胶质细胞在接受胶质瘤细胞的驯化后不仅自身可向免疫抑制的 M2 型转变, 其还能够与周围的免疫细胞发生相互作用, 共同参与胶质瘤免疫抑制微环境的构建。Parsa 的研究团队^[19]发现小胶质细胞在胶质瘤细胞的作用后能够上调程序性死亡配体 B7-H1 的表达, 从而诱导 T 淋巴细胞发生凋亡。

3 驯化后小胶质细胞对肿瘤恶性生物学行为的调控

小胶质细胞一旦接受恶性胶质瘤细胞驯化后, 就充分发挥其促进恶性胶质瘤细胞增殖、迁移和放、化疗耐受等恶性生物学行为的效应。

3.1 小胶质细胞促进胶质瘤的增殖迁移

侵袭性生长是恶性胶质瘤的一个显著特征, 也是其治疗效果不佳的主要原因之一。小胶质细胞能够分泌多种生长因子或细胞因子, 直接影响恶性胶质瘤的增殖与迁移。小胶质细胞分泌的应激诱导蛋白(Stress-inducible phosphoprotein-1, STI1) 不但能够促进胶质瘤细胞的增殖, 还能够通过产生金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 促进胶质瘤的侵袭。利用 STI1 的抗体则能够明显抑制胶质瘤的增殖及侵袭^[20]。此外, 小胶质细胞所分泌的 IL-18、CSF-1 和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) 能够通过与其胶质瘤细胞表面的相应受体结合, 促进胶质瘤细胞向周围浸润^[21-22]。同样, 胶质瘤干细胞也能够促进胶质瘤的增殖及侵袭, 但小胶质细胞与肿瘤干细胞之间的关系还不清楚。国内卞修武教授的研究团队发现小胶质细胞能够通过分泌 TGF- $\beta 1$, 增强胶质瘤干细胞侵袭能力^[23]。

3.2 小胶质细胞诱导胶质瘤放、化疗耐受

恶性胶质瘤对放、化疗的耐受是其复发及治疗效果不理想的另一重要原因。以往对肿瘤放、化疗耐受的研究主要集中于肿瘤细胞内在的抗药性, 却

忽视了肿瘤赖以生存的微环境的作用。目前的观点则认为肿瘤微环境(尤其是缺氧、炎症细胞和基质细胞)在恶性肿瘤放、化疗耐受中可能起着重要作用,甚至是决定性的作用^[24]。已有的研究发现不但肿瘤微环境中的良性细胞自身能够促进肿瘤细胞对化疗药物的耐受^[25]。而且在化疗药物作用后,还能进一步提高肿瘤的药物耐受^[26]。然而,小胶质细胞在胶质瘤放、化疗耐受中的作用,目前还不十分明确。Sahm等^[27]的研究发现小胶质细胞分泌的喹啉酸,可以被胶质细胞利用转化为 NAD^+ ,从而增强了胶质瘤对DNA损伤修复能力,赋予胶质瘤细胞对放、化疗的耐受。抑制小胶质细胞中喹啉酸的分泌及阻止其在胶质细胞中向 NAD^+ 的转变可能成为治疗胶质瘤的一个重要靶点。

4 展望

小胶质细胞与恶性胶质瘤的发生发展关系十分密切。通过调控小胶质细胞之间与恶性胶质细胞的双向信息传递,减少小胶质细胞向肿瘤浸润,促进小胶质细胞向M1型转变,有望成为未来胶质瘤治疗的重要策略。尽管目前已获得了不少的研究成果,但同时也存在一些尚需解决的问题。首先,已有的多数研究将中枢神经系统固有的小胶质细胞与外周血来源的巨噬细胞作为一个整体来研究,尚缺乏有效的分子标记来区分这两个不同的亚群。而这两者可能在胶质瘤的发生及演进中扮演着不同甚至完全相反的角色。因此,筛选一些特异性的分子标记将有助于了解小胶质细胞在胶质瘤发生中作用。其次,目前关于小胶质细胞对胶质瘤细胞的恶性生物学的调控主要集中在增殖、迁移及侵袭力上。而其在胶质瘤细胞耐药,胶质瘤干细胞干性维持中的作用及确切机制,尚需进一步的研究阐明。此外,肿瘤细胞的能量代谢异常是肿瘤最为显著的特征之一。目前对胶质瘤能量代谢异常的研究主要集中在胶质瘤细胞本身,而在胶质瘤中小胶质细胞的能量代谢转变、其作用及调节机制尚不清楚。总之,我们相信随着对小胶质细胞与恶性胶质瘤之间相互作用及机制的进一步阐明,必将能为临床胶质瘤的治疗提供新的思路及治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Seyfried TN, Shelton LM, Mukherjee P. Does the existing standard of care increase glioblastoma energy metabolism? *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 811-813.
- [2] Graeber MB. Changing face of microglia. *Science*, 2010, 330(6005): 783-788.
- [3] Aguzzi A, Barres BA, Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science*, 2013, 339(6116): 156-161.
- [4] Penfield W. Microglia and the process of phagocytosis in gliomas. *Am J Pathol*, 1925, 1(1): 77-90.
- [5] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*, 2010, 330(6005): 841-845.
- [6] AlShakweer W, Alwelaie Y, Mankung AM, et al. Bone marrow-derived microglia in pilocytic astrocytoma. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, 3: 371-379.
- [7] Mildner A, Schlevogt B, Kierdorf K, et al. Distinct and non-redundant roles of microglia and myeloid subsets in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31(31): 11159-11171.
- [8] Li W, Graeber MB. The molecular profile of microglia under the influence of glioma. *Neuro oncol*, 2012, 14(8): 958-978.
- [9] Pong WW, Higer SB, Gianino SM, et al. Reduced microglial CX3CR1 expression delays neurofibromatosis-1 glioma formation. *Ann Neurol*, 2013, 73(2): 303-308.
- [10] Ku MC, Wolf SA, Respondek D, et al. GDNF mediates glioblastoma-induced microglia attraction but not astrogliosis. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(4): 609-620.
- [11] Yi L, Xiao H, Xu M, et al. Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma. *J Neuroimmunol*, 2011, 232(1-2): 75-82.
- [12] Kopatz J, Beutner C, Welle K, et al. Siglec-h on activated microglia for recognition and engulfment of glioma cells. *Glia*, 2013, 61(7): 1122-1133.
- [13] Komohara Y, Ohnishi K, Kuratsu J, et al. Possible involvement of the M2 anti-inflammatory macrophage phenotype in growth of human gliomas. *J Pathol*, 2008, 216(1): 15-24.
- [14] Ellert-Miklaszewska A, Dabrowski M, Lipko M, et al. Molecular definition of the pro-tumorigenic phenotype of glioma-activated microglia. *Glia*, 2013, 61(7): 1178-1190.
- [15] Wu A, Wei J, Kong LY, et al. Glioma cancer stem cells induce immunosuppressive macrophages/microglia. *Neurooncol*, 2010, 12(11): 1113-1125.
- [16] Komohara Y, Horlad H, Ohnishi K, et al. Importance of direct macrophage-Tumor cell interaction on progression of human glioma. *Cancer Sci*, 2012, 103(12): 2165-2172.
- [17] Zhang L, Alizadeh D, Van Handel M, et al. Stat3 inhibition activates tumor macrophages and abrogates glioma growth in mice. *Glia*, 2009, 57(13): 1458-1467.
- [18] Sielska M, Przanowski P, Wylot B, et al. Distinct roles of CSF family cytokines in macrophage infiltration and activation

- in glioma progression and injury response. *J Pathol*, 2013, 230(3): 310-321.
- [19] Bloch O, Crane CA, Kaur R, et al. Gliomas promote immunosuppression through induction of B7-H1 expression in tumor-associated macrophages. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3165-3175.
- [20] Fonseca AC, Romão L, Amaral RF, et al. Microglial stress inducible protein 1 promotes proliferation and migration in human glioblastoma cells. *Neuroscience*, 2012, 200: 130-141.
- [21] Coniglio SJ, Eugenin E, Dobrenis K, et al. Microglial stimulation of glioblastoma invasion involves epidermal growth factor receptor (EGFR) and colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) signaling. *Mol Med*, 2012, 18: 519-527.
- [22] Yeh WL, Lu DY, Liou HC, et al. A forward loop between glioma and microglia: Glioma-derived extracellular matrix-activated microglia secrete IL-18 to enhance the migration of glioma cells. *J Cell Physiol*, 2012, 227(2): 558-568.
- [23] Ye XZ, Xu SL, Xin YH, et al. Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells via TGF- β 1 signaling pathway. *J Immunol*, 2012, 189(1): 444-453.
- [24] Nakasone ES, Askautrud HA, Kees T, et al. Imaging tumor-stroma interactions during chemotherapy reveals contributions of the microenvironment to resistance. *Cancer Cell*, 2012, 21(4): 488-503.
- [25] Straussman R, Morikawa T, Shee K, et al. Tumour microenvironment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*, 2012, 487(7408): 500-504.
- [26] Sun Y, Campisi J, Higano C, et al. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nature medicine*, 2012, 18(9): 1359-1368.
- [27] Sahm F, Oezen I, Opitz CA, et al. The endogenous tryptophan metabolite and NAD⁺ precursor quinolinic acid confers resistance of gliomas to oxidative stress. *Cancer Res*, 2013, 73(11): 3225-3234.

miR-21 与 AP-1 构成的自我调节环路在脑胶质瘤中的研究进展

朱潇鹏, 徐庆福 综述 吕胜青 审校

第三军医大学附属新桥医院神经外科, 重庆 400037

摘要: MicroRNA-21 是内源性小分子非编码 RNA, 在转录后水平对基因表达发挥调控作用。miR-21 的表达水平在脑胶质瘤中明显升高, 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭。RAS 信号通路激活后, 磷酸化作用使得 AP-1 (activator protein-1, 激活剂蛋白-1) 表达增强, 而活化的 AP-1 又可以诱导 miR-21 的转录。miR-21 可以通过抑制下游靶点最终影响 AP-1 的表达。miR-21 与 AP-1 构成一个自我调节的环路, 对肿瘤的增殖、侵袭进一步产生影响。本文就 miR-21 的生物学特性, 与 AP-1 构成的自我调节环路的内在联系, 以及在脑胶质瘤凋亡、侵袭中的作用等方面进行综述。

关键词: miR-21; AP-1; 自我调节环路; 脑胶质瘤

MicroRNAs (miRNAs) 是内源性小分子非编码 RNA (一般 19-24 个核苷酸大小), 通过与蛋白质编码 mRNA 的 3'-非翻译区域 (3'-UTR) 靶向性结合, 导致 mRNA 降解或失活, 从而在转录后水平调控编码基因表达和蛋白质翻译过程^[1]。成熟的 miRNA 具有以下特点: ①在进化过程中呈现高度保守。②miRNA 基因呈簇集性出现, 并且有 50% 左右的 miRNA 基因位于染色体的脆性位点, 这些位

点也是肿瘤患者染色体常见的变异区域。③miRNA 在生物体呈现时间和空间特异性表达。MicroRNA-21 (miR-21) 是普遍存在的致癌基因, 在包括肺癌、前列腺癌、肝癌、胶质瘤在内的许多肿瘤中都呈现高表达^[2,3]。miR-21 的异常表达影响肿瘤增殖、凋亡、侵袭、转移等多种恶性转化过程^[4,5]。

脑胶质瘤来源于神经上皮, 是最常见的原发性颅内肿瘤, 约占颅内肿瘤的 40%~50%。该肿瘤

基金项目: 重庆市自然科学基金 (CSTC 2010BB5028); 第三军医大学科研课题 (2011D275、2007D176)

收稿日期: 2013-05-30; 修回日期: 2013-08-08

作者简介: 朱潇鹏 (1988-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑胶质瘤的相关研究。

通讯作者: 吕胜青 (1971-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 医学博士, 主要从事神经系统肿瘤的基础与临床研究。