

- [12] Kang HC, Kim CY, Han JH, et al. Pseudoprogression in patients with malignant gliomas treated with concurrent temozolomide and radiotherapy: potential role of p53. *J Neurooncol*, 2011, 102(1): 157-162.
- [13] Pouleau HB, Sadeghi N, Baleriaux D, et al. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int J Oncol*, 2012, 40(4): 923-928.
- [14] Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2293-2299.
- [15] Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy. *Radiology*, 2013, 266(3): 842-852.
- [16] Jacob MJ, Pandit AG, Jora C, et al. Comparative study of (18) F-DOPA, (13) N-Ammonia and F18-FDG PET/CT in primary brain tumors. *Indian J Nucl Med*, 2011, 26(3): 139-143.
- [17] Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, et al. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol*, 2013, 15(5): 515-534.
- [18] Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge O, et al. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, (196): 31-37.
- [19] Roldán GB, Scott JN, McIntyre JB, et al. Population-based study of pseudoprogression after chemoradiotherapy in GBM. *Can. J. Neurol*, 2009, 36: 617-622.
- [20] Miyatake S, Furuse M, Kawabata S, et al. Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. *Neuro Oncol*, 2013, 15(6): 650-655.

胶质瘤基于组学方法的分子标记物的研究进展

孙红军¹ 荔志云^{2*} 谢守嫔³ 李海龙¹

1. 甘肃中医学院临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州军区兰州总医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

3. 兰州市第一人民医院神经内科, 甘肃 兰州 730050

摘要: 胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤, 约占全部颅内肿瘤的 40% ~ 50%, 采用组学方法获得了一些与其临床病理特征及预后密切相关、生物学意义明确的分子标记物。这些标记物包括: PTEN 基因、IDH 基因变异、1p/19q 杂合型缺失、p53 基因突变、miR-30e、miR-204、lncRNA H19、MGMT 启动子区甲基化、组蛋白乙酰化、Migfilin 蛋白、S100B 蛋白等。总之, 胶质瘤分子标记物的研究为胶质瘤的临床诊断和治疗研究提供了更多分子靶标。

关键词: 胶质瘤; 组学方法; 分子标记物

胶质瘤发生于神经外胚层, 是颅内发生率最高的恶性肿瘤, 占中枢神经系统恶性肿瘤的 80%^[1]。随着医学的发展, 经典的组织病理学诊断方法也日渐凸显出不足之处: 胶质瘤分类、分级的判定具有较大主观性, 具体表现在不同的病理学家对特定级别的胶质瘤的判定结果不尽相同; 对特定胶质瘤样本的诊断不能准确反映患者的预后和生存期; 不能预测患者对于特定治疗的敏感性等。近年来, 通过展开大规模的基因组学、转录组学和蛋

白组学技术的研究和应用, 所发现的分子标记物, 有助于临床对胶质瘤疗效评价、预后判断, 最终为胶质瘤治疗提供个体化的策略。本文就胶质瘤基于组学方法的分子标记物的研究进展作一综述。

1 基因相关分子标记物

1.1 PTEN 基因

PTEN 是一种肿瘤抑制基因^[2], 与 10 染色体上缺失的磷酸酶张力蛋白同源物, 其编码蛋白具有蛋白磷酸酶活性; PTEN 是 PI3K/Akt 信号的一个重要

收稿日期: 2014-08-15; 修回日期: 2014-10-08

作者简介: 孙红军(1986-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事颅内肿瘤的基础与临床研究。

通讯作者: 荔志云(1962-), 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 主任医师, 主要从事创伤性颅脑损伤与颅内肿瘤的基础与临床研究。

的负调节信号转导通路,PTEN与下游的AKT/RAS相互作用的活性关系密切,并能协同诱发形成胶质瘤。大多数胶质瘤显示高水平激活Akt,而PTEN基因突变或缺失,通过上调PTEN使胶质瘤迁移受抑制,同时,脐血干细胞上调PTEN和降低XIAP和Akt的水平,抑制脑胶质瘤细胞生长;脐血干细胞上调PTEN,而下调PI3K/Akt信号通路分子,这导致了胶质瘤迁移抑制^[3]。

1.2 IDH 基因变异

异柠檬酸脱氢酶-1基因(IDH1),最常见变异是132位精氨酸取代组氨酸(R132H),有研究显示IDH突变与1p19q缺失基因型和p53的表达呈显著相关。胶质瘤中IDH突变与生存改善相关,在所有神经胶质瘤中IDH突变的患者有一个较短的中位生存期(28个月)^[4]。Raghunathan等^[5]研究发现IDH1分段具有高度特异性和敏感性,IDH1R132H蛋白银中银具有弥漫性胶质瘤的某些特征,因此R132H突变IDH1蛋白表达中Ag的缺失可能有助于进一步区分弥漫性胶质瘤。既往研究表明,IDH1基因突变是弥漫性胶质瘤患者良好的独立预后因子,但对患者化疗反应缺乏预测意义,而Hartmann等^[6]测序胶质瘤异柠檬酸脱氢酶1基因(IDH1)时发现,间变性星形细胞瘤IDH1突变率达60%,胶质母细胞瘤达7.2%,IDH1是影响预后的最突出的单因素,并且研究数据表明IDH1突变主要发生在年轻患者,对病人预后有着极大的意义。

1.3 1p/19q 杂合型缺失

1p/19q的杂合性缺失一直被称为是少突胶质细胞肿瘤典型的分子特征。黄磊等^[7]发现,在87例少突胶质细胞肿瘤中,1p杂合缺失在Ⅱ级少突胶质细胞肿瘤中发生率为72.5%,1p/19q杂合性缺失在非颞叶和颞叶肿瘤的发生率分别为55.6%和21.2%。然而,1p/19q杂合性缺失是否可以预测胶质瘤患者生存仍然有争议,Zhao等^[8]进行的一项大样本荟萃分析表明,与染色体的完整组相比,1p和19q缺失与胶质瘤无进展生存期之间存在着更好的相关性,亚组分析显示,1p/19q的杂合性缺失是独立的预测因素,1p和19q缺失与脑胶质瘤的生存率之间存在着更好相关性。

1.4 p53 基因突变

p53抑癌基因在细胞周期及凋亡中起到枢纽作用。王新星等^[9]通过构建PUMA腺病毒(Ad-PU-

MA)及空载体腺病毒(Ad-DsRed),分别转染胶质瘤细胞系U251(p53突变型)及SHG-44(p53野生型),观察p53上调凋亡调控因子(PUMA),PU-MA均可抑制胶质瘤细胞增殖,促进其凋亡,其机制可能是通过线粒体凋亡途径即上调Bax,抑制bcl-2表达,进而激活内源性凋亡途径启动因子Caspase-9活性来实现的。有研究表明p53缺失通过有丝分裂不同的信号传导通路协同诱导恶性胶质瘤,此外,突变型p53表达蛋白被确定为脑胶质瘤的一个标志。目前很多研究正尝试通过不同途径抑制p53突变,来抑制胶质瘤的恶化。

1.5 其他基因

在胶质瘤的发生及演进过程中可能还涉及多个基因的改变:Tabuse等^[10]通过大样本研究分析表明,胶质瘤Hoxd9蛋白水平高表达与恶性程度呈正相关,且Hoxd9有助于胶质瘤细胞和神经胶质瘤肿瘤干细胞的增殖和生存。Quiros等^[11]研究发现,RAD51和BRCA2基因的DNA双链断裂可增加胶质瘤细胞化疗的敏感性。既往有研究分析发现,Bmi-1基因通过表达Bmi-1蛋白激活胶质瘤细胞NF-κB信号通路,抑制细胞凋亡,从而逃避细胞毒性杀伤,这提示Bmi-1是胶质瘤恶性进展和预后不良的重要指标。Oppel等^[12]研究发现SOX2基因通过表达Sox2蛋白水解酶来维持胶质瘤的增殖和迁移能力。Chen等^[13]研究发现,FGF2能够诱导PDGFRA表达,PDGFRA在不同恶性程度的胶质瘤中表达存在差异,且FGF2和PDGFRA在低级别胶质瘤中表达较高,PDGFRA表达水平与胶质瘤患者生存时间存在更好的相关性。

2 表观遗传调控水平分子标记物

2.1 microRNA 的研究

miRNA是真核生物中一类长度约为22个核苷酸的,参与基因转录后水平调控的,非编码小分子单链RNA,能通过靶mRNA特异性的碱基配对引起靶mRNA的降解或翻译抑制,从而对基因进行转录后表达调控。有研究表明,超过50%的miRNA基因定位于肿瘤相关区域或脆性位点,提示miRNAs与人类肿瘤的发病机理密切相关。

2.1.1 mir-30e Jiang等^[14]采用原位异种移植瘤模型和临床肿瘤统计分析显示MicroRNA-30e*与κBα表达呈负相关,而与MMP9之间,以及VEGF-C之间存在显著的正相关性,揭示mir-30e*功能与胶质瘤侵袭和血管生成相关,并提示MicroRNA-30e*

与胶质瘤恶性进展及预后差相关,因此, MicroRNA-30e^{*} 作为表观遗传调控物扰乱了 NF- κ B / κ B α 反馈环路。

2.1.2 miR-204 Ying 等^[15] 研究发现 miR-204 在正常脑组织中高表达,而在胶质瘤和神经干细胞中低表达,并且发现 miR-204 显著抑制胶质瘤细胞侵袭以及干细胞样表型。此外,还有很多胶质瘤相关 microRNA,例如 miRNA-21、miRNA-185、miRNA-195、miRNA-124、miRNA-218 等,均与胶质瘤的凋亡抑制、恶性增殖、侵袭和迁移相关^[16-20]。

2.2 胶质瘤相关 LncRNA 的研究

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNAs) 是内源性细胞内 RNA,长度超过 200 个核苷酸、100kb 以内,不编码蛋白质的转录物。越来越多的证据表明 LncRNA 与胶质瘤有关。

包雯等^[21] 研究发现,在胶质瘤 U87MG 细胞中,长链非编码 RNA-TP53TG1 可能通过影响 GRP78、IDH1 和 PKM2 mRNA 的表达,而参与到对糖剥夺的应激反应过程。最新研究表明,端粒及亚端粒区域可转录 UUAGGG-重复非编码区域 (telomeric repeat-containing RNA, TERRA), TERRA 在真核细胞中呈高度保守性,具有重要意义^[22]。在胶质母细胞瘤中,长链非编码 RNA-TERRA 的表达与肿瘤分期呈负相关^[23]。Shi 等^[24] 通过对胶质瘤基因表达数据集研究发现,在高级别胶质瘤中 lncRNA H19 呈高表达, H19 调节胶质瘤细胞产生 mir-675,然后 mir-675 调节钙粘蛋白 13 (CDH13) 的直接靶向结合位点 3' UTR,从而调节胶质瘤细胞侵袭能力;致癌基因 H19/mir-675 信号转导可作为胶质瘤治疗的潜在靶标。

2.3 MGMT 启动子区甲基化

基因甲基化是导致肿瘤形成的重要原因之一,其中以 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT) 催化的转甲基作用最为重要, MGMT 表达下降将导致基因维持和修复核苷酸的能力降低,从而增大了细胞癌变的可能性^[25]。很多证据表明,细胞内烷化酶 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT) 水平影响多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 患者对烷化剂替莫唑胺 (TMZ) 的反应^[26]。Silber 等^[27] 研究表明, MGMT 促进烷化剂耐药。既往一项关于胶质瘤预后因素的大型综合研究指出, MGMT 启动子区甲基化在胶质瘤患者之间存在着广泛的异质性,因此能否将该指标作为胶质瘤的独立预后因子,仍需探讨

。O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT) 启动子甲基化已被确定为胶质母细胞瘤患者预后潜在的标志^[28]。而 Kreth 等^[29] 采用甲基化特异性 PCR 测定和序列分析发现, MGMT 启动子区甲基化可作为恶性胶质瘤患者预测预后的独立因子。

2.4 组蛋白乙酰化

有研究表明,在各级别胶质瘤中, I 型组蛋白去乙酰化酶 mRNA 水平没有明显差别,但 II 型及 IV 型组蛋白去乙酰化酶 (除组蛋白去乙酰化酶-4) mRNA 水平,高级别 (III、IV) 胶质瘤比低级别 (I、II) 胶质瘤组蛋白去乙酰化酶的表达水平明显降低。刘泽昊等^[30] 通过 RT-PCR 检测 12 例胶质瘤与 6 例正常脑组织中 GDNF 基因启动子 I 区 H3 组蛋白乙酰化情况时,发现胶质瘤细胞中 GDNF 基因启动子区组蛋白乙酰化修饰水平与胶质瘤恶性程度显著正相关。

3 蛋白相关的分子标记物

由于蛋白组学包括了复杂的转录后加工和修饰过程,且蛋白质是细胞的功能体现者,因此可以更敏感的揭示疾病的分子机制,蛋白组学研究胶质瘤比基因和转录组学更接近其实际病理的标记物。

3.1 Migfilin 蛋白

Migfilin 蛋白定位于细胞外基质粘附位点和细胞间的连接和招募肌动蛋白细胞骨架,是由一个 N-末端区域,一个中央富含脯氨酸区域,和一个 C-末端区的三个 LIM 结构域构成。Ou 等^[31] 研究表明, Migfilin 蛋白连接细胞内外信号转导,通过表皮生长因子受体介导的磷脂酶 C- γ 和 STAT3 蛋白的信号转导通路促进人脑胶质瘤细胞的迁移和侵袭,并指出 Migfilin 蛋白与胶质瘤病理分级显著相关,其高表达与胶质瘤患者预后密切相关,是胶质瘤预后的独立预测因素。有研究指出在部分高级别星形细胞瘤中 PTEN 基因缺失,将此基因转导至胶质瘤细胞可抑制 AKT 活化并诱导凋亡。

3.2 S100B 蛋白

S100B 蛋白是一种多基因家族成员的 Ca^{2+} 结合蛋白,胶质瘤中呈高表达。Wang 等^[32] 研究发现胶质瘤中表达的 S100B 蛋白对体外培养的细胞分裂没有影响,但抑制体内肿瘤的生长,胶质瘤基因图谱分析表明 S100B 和神经胶质瘤亚型 CCL2 的表达呈正相关关系, S100B 通过上调 CCL2 而促进神经胶质瘤生长。既往研究发现 n-myc 原癌蛋白和 1-CaD 蛋白,均为胶质瘤细胞核蛋白,提示其可

能是肿瘤标志物、预后指标及监测化疗效果等方面的作用的指标。

3.3 其他

许多研究表明脂质运载蛋白 2 (LCN2)、整合素-3 (ITGB3)、血管内皮细胞生长因子、凋亡抑制蛋白 Survivin、14-3-3 蛋白、HIF-1 α 、ABCG2/Bcrp1、LRRC4、CyclinB1、MMP2、ZFX 均与胶质瘤的发生、进展、侵袭过程相关^[33]。

4 前景与展望

目前很多学者提出了胶质瘤分子病理分型更适合临床个体化治疗,且已有一些特异性分子应用于临床诊治之中,并取得较佳临床效果。然而,胶质瘤领域应用组学手段筛选分子标记物研究的发展也面临着严峻挑战。首先,组学技术的高敏感性和高信息量对样本预处理和数据分析方法提出了更严格的要求,要求我们不断完善现有组学技术和数据分析工具,以获取更多胶质瘤特异性分子相关信息。

总之,分子标记物的研究将逐步为胶质瘤的诊断、预后评价,乃至分子靶向治疗并展开个性化治疗带来益处。

参 考 文 献

- [1] Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell*, 2012, 149(1): 36-47.
- [2] Alam R, Schultz CR, Golembieski WA, et al. PTEN suppresses SPARC-induced pMAPKAPK2 and inhibits SPARC-induced Ser78 HSP27 phosphorylation in glioma. *Neuro Oncology*, 2013, 15(4): 451-461.
- [3] Dasari VR, Kaur K, Velpula KK, et al. Upregulation of PTEN in glioma cells by cord blood mesenchymal stem cells inhibits migration via downregulation of the PI3K/Akt Pathway. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10350.
- [4] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 2012, 3(7): 709-722.
- [5] Raghunathan A, Olar A, Vogel H, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 R132H mutation is not detected in angiocentric glioma. *Ann Diagn Pathol*, 2012, 16(4): 255-259.
- [6] Hartmann C1, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6): 707-718.
- [7] 黄磊,江涛,袁芳,等. 胶质瘤染色体 1p 和 19q 杂合性缺失与 O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 p53 和 Ki-67 蛋白表达的关系. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(10): 752-758.
- [8] Zhao J, Ma W, Zhao H. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: a meta-analysis. *Neuro Oncol*, 2014, 16(1): 103-112.
- [9] 王新星,苗旺,王宏勤,等. p53 上调凋亡调控因子对不同 p53 表型胶质瘤细胞生长的影响. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(6): 385-388.
- [10] Tabuse M, Ohta S, Ohashi Y, et al. Functional analysis of HOXD9 in human gliomas and glioma cancer stem cells. *Mol Cancer*, 2011, 10: 60.
- [11] Quiros S, Roos WP, Kaina B. Rad51 and BRCA2-New molecular targets for sensitizing glioma cells to alkylating anti-cancer drugs. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27183.
- [12] Oppel F, Müller N, Chackert G, et al. SOX2-RNAi attenuates S-phase entry and induces RhoA-dependent switch to protease-independent amoeboid migration in human glioma cells. *Mol Cancer*, 2011, 10: 137.
- [13] Chen D, Persson A, Sun Y, et al. Better prognosis of patients with glioma expressing FGF2-dependent PDGFRA irrespective of morphological diagnosis. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61556.
- [14] Jiang L, Lin C, Song L, et al. MicroRNA-30e* promotes human glioma cell invasiveness in an orthotopic xenotransplantation model by disrupting the NF- κ B/I κ B α negative feedback loop. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 33-47.
- [15] Ying Z, Li Y, Wu J, et al. Loss of miR-204 Expression Enhances Glioma Migration and Stem Cell-Like Phenotype. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 990-999.
- [16] Pölajeva J, Swartling FJ, Jiang Y, et al. miRNA-21 is developmentally regulated in mouse brain and is co-expressed with SOX2 in glioma. *BMC Cancer*, 2012, 12: 378.
- [17] Zhang Z, Tang H, Wang Z, et al. MiR-185 Targets the DNA Methyltransferases 1 and Regulates Global DNA Methylation in human glioma. *Mol Cancer*, 2011, 10: 124.
- [18] Hui W, Yuntao L, Lun L, et al. MicroRNA-195 inhibits the proliferation of human glioma cells by directly targeting cyclin D1 and cyclin E1. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54932.
- [19] An L, Liu Y, Wu A, et al. microRNA-124 Inhibits migration and invasion by down-regulating ROCK1 in glioma. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69478.
- [20] Xia H, Yan Y, Hu M, et al. MiR-218 sensitizes glioma cells to apoptosis and inhibits tumorigenicity by regulating ECOP-mediated suppression of NF- κ B activity. *Neuro Oncol*, 2013, 15(4): 413-422.
- [21] 包雯,杨彬,夏启胜,等. 长链非编码 RNA-TP53TG1 在

- 神经胶质瘤细胞中对糖剥夺应激反应的影响. 基础医学与临床, 2013, 33(6): 680-684.
- [22] Chen SM, Lin W, Liu X, et al. Significance of human telomerase RNA gene amplification detection for cervical cancer screening. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2063-2068.
- [23] Sample S, Pramhas S, Stern C, et al. Expression of telomeres in astrocytoma WHO Grade 2 to 4: TERRA level correlates with telomere length, telomerase activity, and advanced clinical grade. Transl Oncol, 2012, 5(1): 56-65.
- [24] Shi Y, Wang Y, Luan W, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. PLoS One, 2014, 9(1): e86295.
- [25] Lamb KL, Liu Y, Ishiguro K, et al. Tumor-associated mutations in O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) reduce DNA repair functionality. Mol Carcinog, 2014, 53(3): 201-210.
- [26] Quintavalle C, Mangani D, Roscigno G, et al. miR-221/222 target the DNA methyltransferase MGMT in glioma cells. PLoS One, 2013, 8(9): e74466.
- [27] Silber JR, Bobola MS, Blank BA, et al. O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in glioma therapy: Promise and problems. Biochim Biophys Acta, 2012, 1826(1): 71-82.
- [28] Shah N, Lin B, Sibenaller Z, et al. Comprehensive analysis of MGMT promoter methylation: correlation with MGMT expression and clinical response in GBM. PLoS One, 2011, 6(1): e16146.
- [29] Kreth S, Thon N, Eigenbrod S, et al. O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) mRNA expression predicts outcome in malignant glioma independent of MGMT promoter methylation. PLoS One, 2011, 6(2): e17156.
- [30] 刘泽昊, 虞正权, 高殿帅, 等. 人脑胶质瘤 GDNF 基因启动子 I 区 H3 组蛋白乙酰化修饰情况. 现代生物医学进展, 2013, 13(35): 6818-6821.
- [31] Ou Y, Ma L, Dong L, et al. Migfilin protein promotes migration and invasion in human glioma through epidermal growth factor receptor-mediated phospholipase C- γ and STAT3 protein signaling pathways. J Biol Chem, 2012, 287(39): 32394-32405.
- [32] Wang H, Zhang L, Zhang IY, et al. S100B promotes glioma growth through chemoattraction of myeloid-derived macrophages. Clin Cancer Res, 2013, 19(14): 3764-3775.
- [33] 宁宇, 王健. MicroRNA 与胶质瘤的分子病理特征研究进展. 现代生物医学进展, 2011, 11(5): 989-990.

线粒体转运蛋白介导甾体类激素合成在胶质瘤中的研究进展

朱勋, 于波, 徐敏, 陆晓峰, 施学强 综述 王存祖* 审校
江苏省苏北人民医院神经外科 江苏 扬州 225001

摘要: 胶质瘤在临床上具有高恶性程度和高死亡率特点, 目前仍未找到一种有效的治疗手段。如何根治脑胶质瘤或降低其复发率, 成为近些年研究的热点。研究显示: 线粒体 18 kDa 转运蛋白(18 kDa Translocator Protein, TSPO) 参与胆固醇转运、线粒体呼吸、线粒体渗透性转运孔的开放, 并通过介导甾体类激素的合成, 对胶质瘤细胞的凋亡、增殖等具有调控作用。随着对甾体类激素与 TSPO 作用机制的进一步研究, 有望发现胶质瘤药物治疗的新靶点。

关键词: 胶质瘤; 18 kDa 转运蛋白; 甾体类激素

胶质瘤是神经系统最常见的原发恶性肿瘤, 其中胶质母细胞瘤在首次确诊后平均存活时间约 18 个月, 5 年生存率只有 2%^[1]。恶性胶质瘤一直是神经外科的难题之一, 由于其病因和发病机制目

前尚不完全明确, 发病隐匿, 呈浸润性生长, 手术较难全部切除, 术后复发率高, 对放化疗常不敏感, 在过去的几十年内进展不大, 至今仍无较好方法提高患者的生活质量及生存率。如何找到一种

收稿日期: 2014-07-13; 修回日期: 2014-09-19

作者简介: 朱勋(1988-), 男, 研究生, 主要从事脑胶质瘤的基础与临床研究。

通讯作者: 王存祖(1968-), 男, 主任医师, 副教授, 主要从事脑胶质瘤、神经功能的研究。