

- 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. O(6)-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性恶性肿瘤, 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。

有效方法或药物根治脑胶质瘤或降低其复发率,是目前面对的一个难题。线粒体 18 kDa 转运蛋白 (18 kDa Translocator Protein, TSPO) 介导脑内胆固醇运输,限制了甾体类激素合成的速度和数量,对胶质瘤的生长产生影响,这也是当今世界研究的新点和热点。现将这方面的进展综述如下。

1 线粒体 18 kDa 转位分子蛋白 (TSPO): 脑胶质瘤细胞新标记

线粒体 18 kDa 转位分子蛋白 (TSPO) 位于线粒体外膜,1977 年由 Braestrup 等^[2]首次在大鼠外周肾组织中发现,因其与苯二氮卓有很高的亲和性,为区别于中枢型苯二氮卓受体,命名为外周型苯二氮卓受体 (peripheral benzodiazepine receptor, PBR)。TSPO 主要参与了线粒体跨膜运输,故在 2006 年根据其自身结构特点,由 Papadopoulos 等^[3]建议更名为 18 kDa 线粒体转运蛋白。

哺乳动物的 TSPO 具有高度疏水性,富含色氨酸,由 169 种氨基酸组成,在线粒体外膜形成一个螺旋型的五次跨膜域,广泛存在于中枢神经系统及外周组织细胞线粒体外膜上,是一种膜蛋白受体^[3],能与配体结合,包括外源性配体,如 PK11195、Ro5-4864、药物地西泮等;内源性配体,如胆固醇、卟啉等。TSPO 涉及多个方面的功能,包括胆固醇转运、甾体激素合成、线粒体呼吸、线粒体渗透性转运孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 的开放以及凋亡、细胞增殖、细胞免疫、应激反应等^[4]。

生理情况下,TSPO 在一些腺体组织中表达丰富,如肾上腺、性腺等。然而,在脑组织中,除松果体和室管膜外,其它部位组织中表达很少,主要是胶质细胞,而在神经元细胞中几乎无表达。

病理情况下,TSPO 在多种肿瘤中均存在高表达,包括乳腺、卵巢、直肠、前列腺、脑等部位的肿瘤。在脑胶质瘤中,TSPO 存在过度表达,介导甾体类固醇的合成,并对胶质瘤细胞的血管生成、侵袭、迁移以及增殖具有调控作用,相关研究提示,随恶性程度增高,TSPO 表达愈加明显,与胶质瘤患者的预后及生存时间成负相关,复发的胶质瘤与初发比较,TSPO 表达增多,与恶性程度增加相关^[5-6]。在不同胶质瘤细胞系中,TSPO 也存在高表达,C6 表达最高,T98 最低,U87 中等,体外成瘤试验显示 C6 最强,T98 最弱,U87 中等,凋亡检测发现 C6 最少,T98 最多,U87 中等,提示 TSPO 的表达越

多,增殖越强,凋亡越弱^[7]。TSPO 在胶质瘤中存在高表达,而正常胶质细胞或者神经元中,表达较少;表达程度与肿瘤分级相关,即分级越高,表达越明显。这些研究结果提示 TSPO 可能与肿瘤的高增殖、低凋亡特性有关,也就是说,TSPO 有类似于癌基因的作用。TSPO 在肿瘤中存在着特异性高表达,目前已经作为一种新的生物标记,被广泛应用于各种研究之中,如用于影像学 PET 特异性放射性受体显影^[8]。

2 TSPO 介导甾体激素合成

TSPO 在胶质瘤中通过介导胆固醇向线粒体内运输,调控甾体类激素合成,这也是合成其他神经甾体类激素前体孕烯醇酮的关键步骤^[9]。主要过程是:胆固醇与 TSPO 结合,通过线粒体外膜 TSPO、VADC 复合体运输到线粒体内膜,在胆固醇侧链裂解酶 (CYP11A1)、铁氧化还原蛋白还原酶 (ferredoxin reductase)、铁氧化还原蛋白 (ferredoxin) 及两个协同电子转移体的作用下合成孕烯醇酮。其它位于线粒体内的重要类固醇激素合成酶还包括 3 β -羟基类固醇脱氢酶 (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase), 11 β -羟化酶 (11 β -hydroxylase) 和醛固酮合酶 (aldosterone synthase)^[10]。TSPO 有一个胆固醇氨基酸共同识别结构 (cholesterol recognition / interaction amino acid consensus, CRAC) 能结合胆固醇,组成线粒体胆固醇转运过程中的一部分。人体内的许多甾体类激素都是由上述类固醇生物合成通路 (steroid biosynthesis pathway) 合成的,其中包括别孕烯醇酮 (allopregnanolone)、皮质甾酮 (allotetrahydrodeoxy)、皮质酮 (corticosterone) 等神经甾体类激素。甾体类激素的合成主要在线粒体完成,涉及到了多种蛋白,包括类固醇合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein StAR)、MPTP、TSPO 等。

3 甾体类激素与胶质瘤之间关系

胆固醇的大量积累是肿瘤细胞区别于正常细胞的一个重要特点,早期流行病学研究显示长时间食用富含高胆固醇食物可能会促进肿瘤的生长与增殖^[11]。最近研究发现胆固醇的摄入量与消化道、乳腺、肺部等癌症发生呈正相关^[12]。胶质瘤患者血清胆固醇含量比正常人偏高,这提示胶质瘤与胆固醇有一定关系,并可能与肿瘤的恶性程度及预后有关^[13]。在针对胶质瘤 C6 细胞和初级小鼠星形胶质细胞的实验中发现 TSPO 的表达和胆固醇转运明显增加,进而促进甾体类激素的合成增多并转

运至内质网,通过作用于特异性受体如雌激素受体(estrogen receptors ER)、表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor EGFR)等促进胶质瘤细胞的增殖^[14]。通过研究小鼠 C6 胶质瘤细胞发现,孕酮(progesterone)能够刺激脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor BDNF) 基因的表达,促进胶质瘤细胞的增殖,表明甾体类激素与胶质瘤生长过程有关^[15]。这也更进一步说明类固醇激素与胶质瘤之间的密切关系。

4 甾体类激素与 TSPO 的相互作用

TSPO 与体内甾体类激素水平之间存在着相互作用,一方面,TSPO 可以促进甾体类激素合成,另一方面,体内甾体类激素水平也可以反馈抑制 TSPO 的表达。在研究卵巢切除的大鼠实验中发现,在中枢神经系统的一些区域,增强类固醇水平可导致 TSPO 水平的下降,而进一步实验提示中浓度的类固醇水平比高浓度水平明显促进 TSPO 的表达^[16]。外源性使用甾体类激素,同样会对 TSPO 表达和功能产生影响,例如绒膜促性腺激素可以使 TSPO 多聚化减少,从而影响 TSPO 活性,包括 ROS 的产生、甾体激素的合成等。孕烯醇酮也可以减少 TSPO 多聚化,从而减少与 PK11195 的结合及胆固醇运输^[4]。甾体类激素对 TSPO 的调节,对凋亡会产生影响,甾体激素可以减少 TSPO 多聚化,降低 TSPO 活性,和/或通过负反馈抑制 TSPO 的表达,从而抑制 TSPO 功能,抑制凋亡的发生。相反地,如果减少体内甾体类激素水平,尤其是孕烯醇酮的浓度,是否就可以增加 TSPO 表达,增强 TSPO 活性,是否也能达到促进凋亡,抑制肿瘤细胞生长的目的? 研究发现,抗孕酮制剂米非司酮(mifepristone) 在体外具有明显的抗胶质瘤生长作用,可能是通过上述负反馈机理起作用^[17]。

5 存在的问题与展望

TSPO 介导胆固醇向线粒体内运输,合成甾体类激素,另一方面,甾体类激素反过来通过负反馈调节 TSPO 活性和表达数量,降低胆固醇运输,从而使甾体类激素合成下降,TSPO 与甾体类激素这种调节作用的结果是脑内甾体类激素保持在一定的浓度,维持着脑组织细胞的增殖和凋亡平衡,保持在一定的数量范围之内。然而,在胶质瘤中,TSPO 表达增多,细胞增殖加速,凋亡减慢,二者之间的平衡被打破,TSPO 介导胆固醇运输,甾体合成的作用增强,相反,甾体类激素的负反馈作用减弱,

其中的机理很不清楚,需要进一步研究在肿瘤微环境中,内源性甾体类激素对 TSPO 的负反馈作用如何,另外,外源性甾体类激素是否能够起到负反馈作用。

甾体类激素有促进胶质瘤细胞增殖的作用,理论上讲,甾体类激素的抑制剂或者拮抗剂,如米非司酮等可能具有抗肿瘤作用,这一点已经在一些研究中得到证实。然而,这一过程降低了甾体类激素的活性,是否会通过负反馈作用导致 TSPO 表达增加,活性增强,需要进一步研究。

总之,TSPO 与甾体类激素关系密切,影响到胶质瘤的增殖和凋亡,调节着肿瘤的生长,开展此领域的研究或许可以找到胶质瘤研究新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Konglund A, Helseth R, Lund-Johansen M, et al. Surgery for high-grade gliomas in the aging. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(3): 185-193.
- [2] Braestrup C, Squires RF. Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H) diazepam binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, 74(9): 3805-3809.
- [3] Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte TR, et al. Translocator protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(8): 402-409.
- [4] Veenman L, Gavish M. The role of 18 kDa mitochondrial translocator protein (TSPO) in programmed cell death, and effects of steroids on TSPO expression. *Curr Mol Med*, 2012, 12(4): 398-412.
- [5] Mendonca MC, Roberts SS. The translocator protein (TSPO) ligand PK11195 induces apoptosis and cell cycle arrest and sensitizes to chemotherapy treatment in pre-and post-relapse neuroblastoma cell lines. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(4): 319-326.
- [6] Ortore G, Tuccinardi T, Martinelli A. Computational studies on translocator protein (TSPO) and its ligands. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(4): 352-359.
- [7] Veenman L, Levin E, Weisinger G, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor density and in vitro tumorigenicity of glioma cell lines. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(4): 689-698.
- [8] Winkeler A, Boisgard R, Awde AR, et al. The translocator protein ligand [¹⁸F] DPA-714 images glioma and activated microglia in vivo. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(5): 811-823.
- [9] Papadopoulos V, Liu J, Culty M. Is there a mitochondrial

- signaling complex facilitating cholesterol import? Mol Cell Endocrinol, 2007, 59(64): 265-266.
- [10] Papadopoulos V. On the role of the translocator protein (18-kDa) TSPO in steroid hormone biosynthesis. Endocrinology, 2014, 155(1): 15-20.
- [11] Coleman PS, Chen LC, Sepp-Lorenzino L. Cholesterol metabolism and tumor cell proliferation. Subcell. Biochem, 1997, 28(6): 363-435.
- [12] Hu J, La Vecchia C, de Groh M, et al. Dietary cholesterol intake and cancer. Ann Oncol, 2012, 23(2): 491-500.
- [13] Deutsch MB, Panageas KS, Lassman AB, et al. Steroid management in newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol, 2013, 113(1): 111-116.
- [14] Raso GM, Esposito E, Vitiello S, et al. Palmitoylethanolamide stimulation induces allopregnanolone synthesis in C6 Cells and primary astrocytes: involvement of peroxisome-proliferator activated receptor- α . J Neuroendocrinol, 2011, 23(7): 591-600.
- [15] Morita K, Her S. Progesterone pretreatment enhances serotonin-stimulated BDNF gene expression in rat C6 glioma cells through production of 5 α -reduced neurosteroids. J Mol Neurosci, 2008, 34(3): 193-200.
- [16] Stocco DM. The role of PBR/TSPO in steroid biosynthesis challenged. Endocrinology, 2014, 155(1): 6-9.
- [17] Ramaswamy R, Ashton K, Lea R, et al. Study of effectiveness of mifepristone for glioma cell line growth suppression. Br J Neurosurg, 2012, 26(3): 336-339.

恶性大脑中动脉梗死去骨瓣减压手术治疗

李平根 综述 李伯和 审校
宜春市人民医院 江西 宜春 336000

摘要: 恶性大脑中动脉梗死致死率、致残率高,预后不佳,本文就恶性大脑中动脉梗死的预测,内科治疗,外科手术治疗依据,手术适应证、技巧、时机以及手术患者年龄的选择,在近年来的研究进展做一次综述。

关键词: 恶性大脑中动脉梗死;去骨瓣减压术;治疗

恶性大脑中动脉梗死(Malignant Middle Cerebral Artery Infarction, mMCAI)指颈内动脉远端或大脑中动脉近端闭塞引起大脑中动脉供血区急性大面积梗死,在首次症状出现的24小时内,临床症状迅速恶化,脑组织恶性水肿,颅内压增高,脑组织移位,最终导致脑疝,死亡率达80%,存活患者亦大多重残。而早期的去骨瓣减压手术可降低颅内压,防止脑疝形成,降低患者的死亡率及重残率。

1 恶性大脑中动脉梗死的预测因素

早期预测恶性脑水肿在临床中具有积极意义。发病后14小时内MRI弥散像显示受影响的脑组织容量 $>145\text{ cm}^3$,有94%的特异性,100%的敏感性可预测恶性脑水肿^[1]。梗死面积超过大脑中动脉供血区域的50%,白细胞数明显增高,伴有大脑前

或大脑后动脉梗死,收缩压 $>180\text{ mmHg}$,入院时有恶心、呕吐或神经功能缺损评分(NIHSS)评分 ≥ 20 分^[2]。上述预测大脑中动脉梗死因素可预测病人病情可能出现恶化,并发恶性脑水肿,并不能成为判断是否手术的指征。

2 恶性大脑中动脉梗死内科治疗

恶性大脑中动脉梗死最佳内科治疗并没有形成标准,首次症状出现后的4.5小时内可使用rt-PA(重组组织型纤溶酶原激活剂)进行静脉溶栓,而动脉溶栓的时间窗可放宽到6小时以内,但应在溶栓后第一个24小时内复查头颅CT,早期发现溶栓后出血,发现出血后立即停止抗凝治疗,出血量不多未形成占位效应可继续保守治疗^[3,4]。在HAMLET一项随机试验中^[5],对出现恶性脑水肿患

收稿日期:2014-06-20;修回日期:2014-08-25

作者简介:李平根(1982-),男,主治医师,硕士,主要从事脑血管病研究。
通讯作者:李伯和(1964-),男,主任医师,主要从事脑血管疾病临床研究。