

## miR221/222 家族在胶质瘤中的研究进展

王非一凡 综述 李学军\* 审校

中南大学湘雅医院神经外科,长沙 410008

**摘要:**神经胶质瘤是颅内最常见的一种恶性肿瘤,它的发生、发展与 MicroRNA 的表观遗传修饰密切相关。miR221/222 是一类保守的、非编码 MicroRNA,并在胶质瘤中呈现非正常表达。miR221/222 通过被 NF- $\kappa$ B 激活,抑制 p27kip1、PUMA、TIMP3、PTEN 等抑癌基因的表达,从而调控胶质瘤细胞的生长,增加肿瘤细胞的侵袭能力,并通过与核转录因子 NF- $\kappa$ B 形成正反馈环路,不断增强其自身的作用。本文就 miR221/222 目前在胶质瘤中的研究进展进行综述。

**关键词:**miR221/222;胶质瘤;NF- $\kappa$ B;p27kip1;PUMA;TIMP3;PTEN

MicroRNA 是近年来发现的一类长度为 19~25 个核苷酸的非编码小分子 RNA。MicroRNA 通过和靶基因 mRNA 碱基配对引导沉默复合体(RISC)降解靶 mRNA,而与靶 mRNA 不完全互补的 MicroRNA 则在蛋白质翻译水平上抑制其表达,从而参与调控个体发育、细胞凋亡、增殖及分化等生命活动<sup>[1-4]</sup>。根据 2014 年 6 月 26 日发布的第 21 版 miRBase 序列数据库资料显示,目前已经发现并证实的人类 MicroRNA 已达到 1881 种,已有诸多研究表明,MicroRNA 可通过调控其靶标基因参与的信号通路,影响肿瘤的发生和发展,发挥着类似于癌基因或抑癌基因的功能<sup>[5-7]</sup>。

胶质瘤是神经外科中具有高发病率、高致死率和高病死率等特征的一类肿瘤。由于肿瘤生长速度快且常为侵袭性生长,常规的手术切除与放化疗均难以达到令人满意的疗效。新近的国内外研究发现 MicroRNA-221(miR221)和 MicroRNA-222(miR222)在胶质瘤细胞中的表达显著高于正常细胞<sup>[8-9]</sup>。通过与 PTEN mRNA 3'-UTR 互补结合来抑制 PTEN 磷酸水解酶表达,miR221/222 能够减弱抑癌基因 PTEN 在控制细胞增殖、凋亡、转移与侵袭中的效能<sup>[10]</sup>。除 PTEN 外,miR221/222 还与 p27kip1、PUMA、TIMP3、Cx43 等多种癌症相关基因发生作用<sup>[11-13]</sup>。本文尝试对 miR221/222 家族的最新研究进展进行论述,以揭示其在胶质瘤分子病理层面的重要作用。

### 1 miR221/222 的基因结构及生物学特征

miR221 和 miR222 是在人类 X 染色体上相距 227 bp 的串联编码 MicroRNA,由于 miR221 与 miR222 在核酸序列上非常接近,具有相同的“种子序列”,因此两者在调控机制上常出现同步变化,而生物学功能方面则表现为协同作用。

根据 miRBase 序列数据库及 NCBI 数据库资料显示,hsa-mir-221 定位于 Xp11.3,其茎环结构序列位于 X 染色体第 45746157 位至第 45746266 位的负链上,共计 110 个核苷酸序列(见图 1、图 2);hsa-mir-222 定位于 Xp11.3,其茎环结构序列位于 X 染色体第 45747015 位至第 45747124 位的负链上,共计 110 个核苷酸序列(见图 3)。

与其他 MicroRNA 一样,miR221 和 miR222 是由其编码 DNA 转录生成含有一个发夹结构的初级转录产物,转录后即被 RNase III 酶 Drosha 在 Pasha(也称 DGCR8)的帮助下剪切成约 80 bp 大小的前体 pre-microRNA。pre-microRNA 再由 Exportin 5 蛋白转运进入细胞质,经过 RNase III 酶 Dicer 进一步剪切后形成 22 bp 的双螺旋 MicroRNA,双链中的一条与 RNA 沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)形成 RISC-miRNA 复合物,从而对靶基因 mRNA 进行切割或者翻译抑制。

### 2 miR221/222 在胶质瘤中的表达

已有的研究发现 miR221 和 miR222 在人类多种肿瘤中表达异常,如甲状腺癌、肝癌、胃肠间质

基金项目:国家自然科学基金项目(81472594);湖南省自然科学基金项目(14JJ2019)

收稿日期:2014-09-05;修回日期:2014-11-25

作者简介:王非一凡(1990-),男,神经外科在读硕士研究生,研究方向:胶质瘤表观遗传学与计算生物学。

通讯作者:李学军(1972-)男,副主任医师,副教授,医学博士,研究方向:颅内肿瘤的发病机制及靶向治疗。Email:lxjneuro@csu.edu.cn。

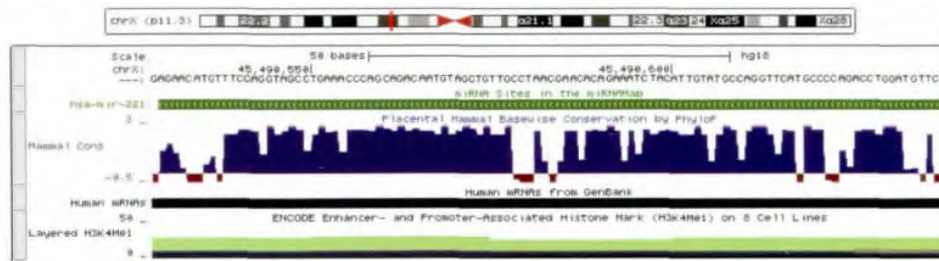


图1 hsa-mir-221 的基因定位图源于 UCSC Genome Browser 数据库

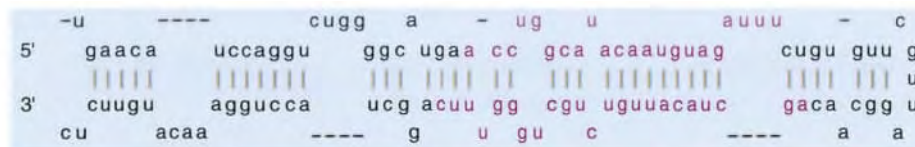


图2 hsa-miR-221 的茎环结构序列

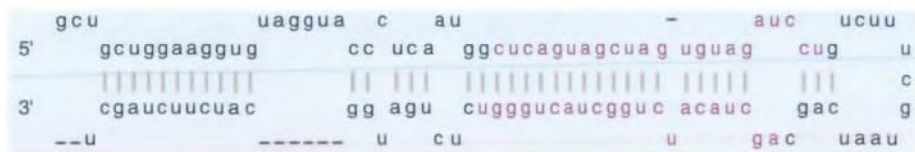


图3 hsa-miR-221 的茎环结构序列 hsa-miR-221 的成熟结构序列: AGCUACAUGUCUGCGUGGUUChsa-miR-222 的成熟结构序列: AGCUACAUCUGGCUACUGGGU

瘤和白血病等恶性肿瘤<sup>[9]</sup>。除此之外,miR221 和 miR222 在恶性胶质瘤中的表达也明显上调。Ciafr 等利用基因芯片技术检测了人恶性胶质瘤组织中 245 种 microRNA 的表达水平,发现与正常脑组织相比 miR221 的表达明显上调,而 miR222 亦同时上调<sup>[14]</sup>。Ie Sage 等也发现同样的现象,恶性胶质瘤中 miR221 和 miR222 的表达水平明显高于瘤旁组织,并认为其高表达是促进肿瘤细胞增殖的重要因素<sup>[15]</sup>。赵鹏等通过收集不同病理级别胶质瘤标本,以荧光定量 PCR 法检测其中 miR221 及 miR222 的表达水平,结果显示 miR221/222 的过表达与胶质瘤,尤其是恶性胶质瘤的发生、发展密切相关<sup>[16]</sup>。

### 3 miR221/222 的激活与核转录因子 NF- $\kappa$ B

核转录因子(nuclear factor  $\kappa$  gene binding, NF- $\kappa$ B)是 1986 年 Sen 等首次成熟的 B 细胞发现的能与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因的增强子 kb 序列特异结合的蛋白因子。NF- $\kappa$ B 是由 Rel 蛋白家族成员以同源或异源二聚体形式组成。Rel 蛋白包括 Rel A (P65 NF- $\kappa$ B3)、Rel (c-Rel)、RelB、NF- $\kappa$ B1 (P50)和 NF- $\kappa$ B2 (P52)。标准的 NF- $\kappa$ B 为 p50 和

p65 的二聚体。NF- $\kappa$ B 依靠调控特定的序列转录来调控多种基因的表达,NF- $\kappa$ B 参与免疫反应、炎症反应、细胞凋亡、肿瘤发生等多种生物进程<sup>[17]</sup>。随着对 MicroRNA 研究的兴起,NF- $\kappa$ B 是否能够激活 MicroRNA, MicroRNA 是否参与了 NF- $\kappa$ B 调控网络的构成,极大的激发了人们的研究兴趣。

Galardi 等<sup>[18]</sup>对 U87 胶质瘤细胞系和 PC3 前列腺癌细胞系进行了 miR221 和 miR222 检测。通过 qRT-PCR 方法,他们发现 miR221 和 miR222 的表达水平与 NF- $\kappa$ B 信号通路的有密切的关系。通过建立 LNCaP 细胞系的 NF- $\kappa$ B 激活模型,他们发现在导入 TNF- $\alpha$  激活 NF- $\kappa$ B 信号通路之后,miR221 与 miR222 的表达增量超过了 2 倍(fold)。他们进一步在 U87 细胞系和 PC3 细胞系中研究发现,在原本 NF- $\kappa$ B 高激活和 miR221/222 高表达的细胞中导入 pCMV-IkBaM(携带有 IkBa 的质粒载体)之后,通过阻断 NF- $\kappa$ B 的磷酸化而终止信号通路,此时 U87 和 PC3 细胞系中的 miR221/222 表达水平均下降了 50%。随后,他们通过生物信息学模拟发现,与 NF- $\kappa$ B 经典靶基因结构域相比,miR221/222 上游存在着与其类似的 NF- $\kappa$ B 结合区域,分别

命名为 Region A 与 Region B 序列。通过 cDNA 文库构建包含 pRegA 和 pRegB 的质粒,并转染进入 U87 和 PC3 细胞, Galardi 等人检测出活化的 Region A 使 miR221/222 表达增强 2 倍(fold),而活化的 Region B 更是使 miR221/222 表达水平增强了 6 倍(fold)。这些研究为 NF- $\kappa$ B 直接作用并激活 miR221/222 提供了证据;另外,它们还丰富了 NF- $\kappa$ B 调控网络的构成。通过激活 miR221/222 家族,NF- $\kappa$ B 不但实现了对部分下游因子的调控,还形成了正反馈环路增强和放大自身的效应。

#### 4 miR221/222 的下游途径

目前研究表明,miR221/222 家族参与的细胞凋亡和细胞周期调控主要通过以下几个靶基因途径产生。

##### 4.1 miR221/222 与 p27 途径

p27 基因是 1994 年 Polyak 等发现的一种调控细胞周期并抑制细胞分裂的重要基因,定位于第 12 号染色体短臂 1 区 3 带(12p13),其表达产物 P27 蛋白为细胞周期素(cyclin)依赖性蛋白激酶抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor,CDKI),含有 198 个氨基酸,相对分子质量约  $27 \times 10^3$ ,由 2 个外显子和 2 个内含子组成。p27 蛋白具有限制性调节细胞周期进程的作用,这一作用主要通过抑制 CDK 复合物的功能来实现。虽然 p27 能广泛抑制各种周期素和 CDK 的活性,但主要抑制细胞周期蛋白 E-CDK2 和细胞周期蛋白 D-CDK4 等 G1 期激酶复合物,使细胞周期在 G1 期停顿。p27 的这种负性调节细胞增生的生物学功能使它成为肿瘤抑制基因,而 MicroRNA 在 p27 调控通路中的角色,则成为了近期的研究热点<sup>[19]</sup>。

赵鹏等人收集不同病理级别胶质瘤标本,通过荧光定量 PCR 法和 Western blotting 检测其中 miR-221 及 p27 蛋白的表达,分析其与胶质瘤病理级别的关系。结果表明 miR221 的表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关,而与 p27 的表达负相关<sup>[16]</sup>。这暗示 miR221 的表达强度增加和 p27 的表达下降或缺失与神经胶质瘤,特别是恶性胶质瘤的发生、发展有着密切的关系。张春智等人建立了 G422 胶质母细胞瘤瘤株标准化裸鼠荷瘤模型,并导入反义 miR221/miR222 治疗,结果发现经反义 miR-221/222 共转染组的裸鼠肿瘤生长速度明显低于其他各组。组织切片行免疫组化显示反义 miR-221/222 共转染治疗组的 Ki67 阳性率显著低于对

照组,说明肿瘤生长减缓,而该组肿瘤细胞中的 p27 阳性表达又明显高于其他对照组<sup>[20]</sup>。通过以上研究,可以证实 p27 途径是一个确切的 miR222 下游信号通路,同时也是极有潜力的临床治疗靶点之一。

##### 4.2 miR221/222 与 PUMA 途径

PUMA(p53 up-regulated modulator of apoptosis)是 2001 年由 Yu 等人发现的一个新 Bcl-2 家族成员。人类 PUMA 序列定位于 19q13.3-13.4,其 cDNA 长度约为 1900bp。转录生成四种不同的剪接体,其中 PUMA- $\alpha$  和 PUMA- $\beta$  因含有 BH3 结构域而受到了广泛的研究。该结构域是 PUMA 蛋白与 Bcl-2 家族其它成员相互作用,发挥促凋亡作用的关键因素<sup>[21]</sup>。已有的研究表明,PUMA 诱导细胞凋亡包括了 p53 依赖性凋亡通路和 p53 非依赖性凋亡通路,两条通路最终都通过诱导线粒体膜电位改变,引起细胞色素 C 等凋亡信号因子的释放,进而激活 caspase3 和 caspase9 最终导致细胞凋亡。

Zhang 等人<sup>[22]</sup>通过对 40 份人类胶质瘤样本进行原位杂交与免疫组化检测,发现 miR221/222 高表达的样本中有 81% 出现了 PUMA 的表达水平降低( $P < 0.001$ ),与此同时在 miR221/222 下调的样本中,其中有 79% 检测出了 PUMA 的高水平表达。在进一步的实验中,他们还发现与低级别的胶质瘤相比,高级别胶质瘤中 miR221/222 的表达水平上升更加显著。在该研究组的另一个实验中,通过建立 U251 恶性胶质瘤体外细胞系,并向其中转染反义 miR-221/222,发现 AS-miR221/222 同时转染组 U251 细胞中 PUMA 的表达明显上调。而 AS-miR221 组和 AS-miR-222 单独转染组也可上调胶质瘤细胞的 PUMA 表达,单独转染组较空白对照组的 PUMA 表达增强,但较 AS-miR221/222 组弱。进一步的 Western blot 结果显示促凋亡蛋白 Bax 和 caspase3 表达与 PUMA 表达成正相关,在 AS-miR221/222 组中表达最高。由此可见,miR221/222 通过下调 PUMA 从而关闭肿瘤细胞的凋亡机制。

##### 4.3 miR221/222 与 TIMP3 途径

TIMPs 家族有 4 个成员(TIMP1,2,3,4),其中 TIMP1、2、4 为可溶性分泌蛋白,TIMP3 是与细胞外基质(ECM)结合的非可溶性蛋白,位于细胞外膜上,并能紧密连结基底膜,它可有效抑制基质金属蛋白酶的活性,并控制着多种细胞因子、生长

因子、细胞黏附分子和受体的释放。通过抑制 TNF- $\alpha$  转换酶以及稳定细胞膜表面的 TNF- $\alpha$  受体, TIMP3 可以诱导程序性细胞死亡<sup>[23, 24]</sup>。

翟博智等人采用 MicroRNA 靶基因预测软件 Target Scan 分析发现 TIMP3 的 mRNA 3' UTR 存在潜在的 miR221/222 结合位点。他们通过建立 U251 裸鼠皮下胶质瘤模型, 使用寡聚核苷酸反义 miR221 和 miR222 转染实验组小鼠, Western blot 显示, 下调 miR221/222 表达, 能上调 TIMP3 表达水平, 同时侵袭相关蛋白 MMP2 和 MMP9 表达水平也出现了明显的下降。转染后第 28 天的肿瘤切片免疫组化染色分析也显示, TIMP3 表达上调, MMP2 和 MMP9 表达下调。形态学的观察结果, 与空白对照组相比, 形态学的观察发现反义 miR221/222 组第 8 天时肿瘤体积出现显著性减小 ( $P < 0.05$ ), 此后瘤体缩小更加明显<sup>[25]</sup>。该项研究结果表明, miR221 与 miR222 是通过 TIMP3, 来调节 MMP2 和 MMP9 表达, 从而调控胶质瘤细胞的侵袭能力。

#### 4.4 miR221/222 与 PTEN 途径

抑癌基因 PTEN (Phosphatase and tensin homolog 磷酸酯酶与张力蛋白同源物基因) 于 1997 年首次被报道之后即成为研究热点。磷酸酯酶基因 (PTEN) 是迄今发现的第一个具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因, 也是继 p53 基因后发现的另一个较为广泛地与肿瘤发生关系密切的基因, 定位于 10q23.3, 转录产物为 5.15 kb mRNA, 属于 PTP (Protein Tyrosine Phosphatases) 基因家族成员, 其对应的蛋白能通过有效拮抗 PI3K-AKT 信号传导通路阻止肿瘤的发生发展<sup>[26]</sup>。作为脂类磷酸酶, PTEN 能将细胞膜上的 PIP3 去磷酸化生成 PIP2, 进而拮抗 PI3K 介导的细胞生长、代谢、增殖和存活信号。

谢强、黄作平等人的研究首次证实 miR-221 在人胶质瘤耐化疗药物细胞株中表达明显高于人胶质瘤药物敏感细胞株。同时, Western blotting 结果显示, PTEN 在人胶质瘤药物敏感细胞株中蛋白表达含量明显高于 miR221 高表达的人胶质瘤耐药细胞株<sup>[27]</sup>。这提示到, miR221 可能通过影响 PTEN 蛋白水平从而介导其下调, 而 PTEN 基因则为 miR221 调控网络中的一个潜在控制靶点。

Xie 等在实验中, 将 miR221 模拟物注入人脑胶质瘤卡莫司汀敏感细胞株 (SWOZ2), 发现在未影响 PTEN 基因 mRNA 表达水平的同时, PTEN 蛋白水平出现了明显的下调。而进一步实验中, 他们将

miR221 抑制剂和竞争性反义核苷酸转入人脑胶质瘤卡莫司汀耐药细胞株 (SWOZ2-BCNU), 结果同样显示了在未改变 PTEN mRNA 转录水平的情况下, PTEN 蛋白的表达明显上升, 细胞出现卡莫司汀药物敏感反应。此外, PTEN 的关键下游靶标 Phospho-Akt (Ser473) 也在 miR221 的影响下出现了表达下降<sup>[28]</sup>。这些结果都提示到 miR221/222 是调控 PTEN/Akt 信号轴的关键环节。

#### 5 miR221/222 的调节通路

作为一类保守的、非编码 MicroRNA, miR221/222 通过被 NF- $\kappa$ B 激活, 抑制 p27kip1、PUMA、TIMP3、PTEN 等抑癌基因的表达, 从而调控胶质瘤细胞的生长, 增强肿瘤细胞的侵袭能力, 并通过与 NF- $\kappa$ B 形成正反馈环路, 不断增强其自身的作用<sup>[29-31]</sup> (见图 4)。

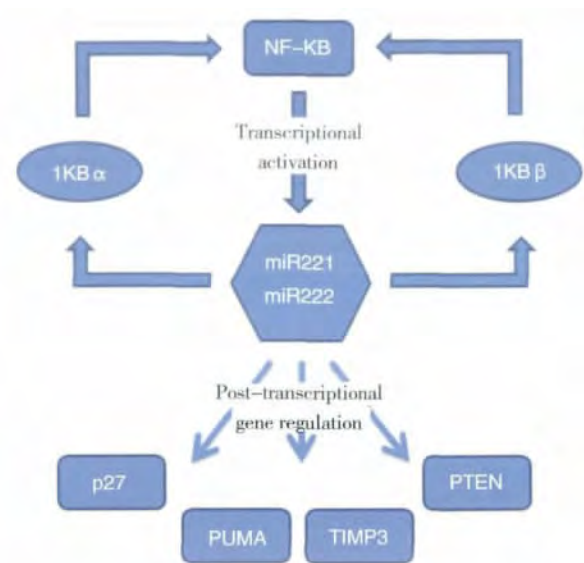


图 4 miR221/222 的调节通路

NF- $\kappa$ B 基因通过识别特异性序列激活 miR221/222。miR221/222 则通过识别 p27kip1、PUMA、TIMP3、PTEN 的 3' 非编码区结构抑制它们的表达。miR221/222 能够与 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$  形成正反馈环路, 通过抑制 I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$  与 NF- $\kappa$ B 的结合, 降低它们对 NF- $\kappa$ B 的抑制。

#### 6 miR221/222 在胶质瘤研究展望

上述的一系列研究为我们认识 miR221/222 家族在胶质瘤生长侵袭中的作用提供了良好的基础。同时纵观以上研究, 不难发现寻找生物体内具有特殊调控功能的 MicroRNA 及其调控的靶点正成

为胶质瘤研究领域的一大热点。miR221/222 家族在血管生成、肝癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌以及恶性胶质瘤等疾病的发展过程中都发挥了关键性作用,其靶基因和下游信号通路涵括了 p27kip1、PUMA、TIMP3、PTEN、Cx43 等。

然而,人们对于 miR221/222 家族的研究仍处于探索阶段,目前对 miR221/222 家族的研究大多是针对其作用靶点和下游信号通路开展,而上游的 NF- $\kappa$ B 调控机制及其他潜在的启动机制都还未研究透彻。miR221/222 对细胞周期及细胞分化的调控是一个精细而复杂的过程,与绝大多数 MicroRNA 一样,miR221/222 不仅调控细胞中多个信号转导途径相关的 mRNA,还受到上游数个核转录因子的调节,也既 miR221/222 家族的调控一方面是“一对多”的,另一方面则是“多对一”的。从 mRNA 角度来观察,一个基因的 3' 非翻译区往往有着多个 MicroRNA 结合位点,这意味着一个 mRNA 可以同时被数个 MicroRNA 所调控。随着该领域研究的深入,以及生物信息学技术的不断发展,对于 MicroRNA 信号通路的研究必然会走向全局整合水平。相信在不远的将来,人们将以 miR221/222 家族和其他 MicroRNA 为基础,阐明胶质瘤细胞信号调控网络的机制,寻找出药物靶点,为胶质瘤的治疗提供新型基因药物。

#### 参 考 文 献

- [1] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3): 143-159.
- [2] Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(10): 704-714.
- [3] Winter J, Jung S, Keller S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(3): 228-234.
- [4] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610.
- [5] Farazi TA, Spitzer JJ, Morozov P, et al. miRNAs in human cancer. *The Journal of pathology*, 2011, 223(2): 102-115.
- [6] Guessous F, Zhang Y, Kofman A, et al. microRNA-34a is tumor suppressive in brain tumors and glioma stem cells. *Cell cycle*, 2010, 9(6): 1031.
- [7] Silber J, James CD, Hodgson JG. microRNAs in gliomas: small regulators of a big problem. *Neuromolecular Med*, 2009, 11(3): 208-222.
- [8] Novakova J, Slaby O, Vyzula R, et al. MicroRNA involvement in glioblastoma pathogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(1): 1-5.
- [9] Garofalo M, Quintavalle C, Romano G, et al. miR221/222 in cancer: their role in tumor progression and response to therapy. *Curr Mol Med*, 2012, 12(1): 27-33.
- [10] Ye X, Bai W, Zhu H, et al. MiR-221 promotes trastuzumab-resistance and metastasis in HER2-positive breast cancers by targeting PTEN. *BMB Rep*, 2014, 47(5): 268-273.
- [11] Castagnino P, Kothapalli D, Hawthorne EA, et al. miR-221/222 compensates for Skp2-mediated p27 degradation and is a primary target of cell cycle regulation by prostacyclin and cAMP. *PloS One*, 2013, 8(2): e56140.
- [12] Hao J, Zhang C, Zhang A, et al. miR-221/222 is the regulator of Cx43 expression in human glioblastoma cells. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1504-1510.
- [13] Sarkar S, Dubaybo H, Ali S, et al. Down-regulation of miR-221 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells through up-regulation of PTEN, p27kip1, p57kip2, and PUMA. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(5): 465-477.
- [14] Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem Biophysical Res Commun*, 2005, 334(4): 1351-1358.
- [15] le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27Kip1 tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J*, 2007, 26(15): 3699-3708.
- [16] 赵鹏,陆小明,傅震. 人脑胶质瘤中 miR221 和 p27 的表达及临床意义. *江苏医药*, 2009, (11): 1249-1251.
- [17] Dolcet X, Llobet D, Pallares J, et al. NF- $\kappa$ B in development and progression of human cancer. *Virchows archiv*, 2005, 446(5): 475-482.
- [18] Galardi S, Mercatelli N, Farace MG, et al. NF- $\kappa$ B and c-Jun induce the expression of the oncogenic miR-221 and miR-222 in prostate carcinoma and glioblastoma cells. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(9): 3892-3902.
- [19] Kedde M, van Kouwenhove M, Zwart W, et al. A Pumilio-induced RNA structure switch in p27-3 [prime] UTR controls miR-221 and miR-222 accessibility. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 1014-1020.
- [20] 张春智,康春生,浦佩玉. 反义-miR221/222 上调 p27 Kipl 抑制胶质瘤生长的研究. *中华实验外科杂志*, 2009, (12): 1744.
- [21] Yu J, Zhang L, Hwang PM, et al. PUMA induces the rapid apoptosis of colorectal cancer cells. *Mol cell*, 2001, 7(3): 673-682.
- [22] Zhang JX, Zhang CZ, Zhang AL, et al. MiR-221 and

- miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 229.
- [23] Lu Y, Roy S, Nuovo G, et al. Anti-microRNA-222 (anti-miR-222) and-181B suppress growth of tamoxifen-resistant xenografts in mouse by targeting TIMP3 protein and modulating mitogenic signal. *J Biol Chem*, 2011, 286(49): 42292-42302.
- [24] Destouches D, Huet E, Sader M, et al. Multivalent pseudopeptides targeting cell surface nucleoproteins inhibit cancer cell invasion through tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (TIMP-3) release. *J Biol Chem*, 2012, 287(52): 43685-43693.
- [25] 翟博智, 张春智, 韩磊等. miR-221 与 miR-222 通过靶基因 TIMP3 调控胶质瘤细胞侵袭能力. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(7): 701-704.
- [26] Mueller S, Phillips J, Onar-Thomas A, et al. PTEN promoter methylation and activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway in pediatric gliomas and influence on clinical outcome. *Neuro-oncology*, 2012, 14(9): 1146-1152.
- [27] 谢强, 黄作平, 闫雍容等. miR-221 调控 PTEN/Akt 信号介导人胶质瘤耐药细胞上皮间质转化相关基因的表达. *南方医科大学学报*, 2014, (2): 218-222.
- [28] Xie Q, Yan Y, Huang Z, et al. MicroRNA-221 targeting PI3K/Akt signaling axis induces cell proliferation and BCNU resistance in human glioblastoma. *Neuropathology*, 2014, 34(5): 455-464.
- [29] Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphatase PTP $\mu$ . *Oncogene*, 2011, 31(7): 858-868.
- [30] Li W, Guo F, Wang P, et al. MiR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating Akt independent of PTEN status. *Curr Mol Med*, 2014, 14(1): 185-195.
- [31] Bhat KP L, Balasubramanian V, Vaillant B, et al. Mesenchymal differentiation mediated by NF- $\kappa$ B promotes radiation resistance in glioblastoma. *Cancer cell*, 2013, 24(3): 331-346.

## 颅咽管瘤的治疗现状

吴若飞 综述 郝淑煜 高之宪 审校  
首都医科大学附属北京天坛医院 北京 100050

**摘要:** 颅咽管瘤是一种先天性肿瘤,约占颅内肿瘤总数的1.2%~4.6%。尽管颅咽管瘤在WHO肿瘤分级中为I级,但其生物学行为经常表现为侵袭性,且由于其位置深在,与下丘脑-垂体轴、视神经、视交叉等重要结构毗邻而使手术全切除十分困难,以至其临床治疗效果不佳,易复发。肿瘤切除程度、肿瘤大小、肿瘤钙化情况等诸多因素均与CP复发相关;目前对于复发颅咽管瘤的治疗措施包括再次手术、手术+放射治疗、放射治疗、化学治疗等方案。

**关键词:** 颅咽管瘤; 肿瘤复发; 治疗

### 1 研究背景

颅咽管瘤(Craniopharyngioma, CP)是一种起源于垂体柄结节部的鳞状表皮细胞巢的先天性肿瘤。颅咽管瘤的发病年龄表现为双峰——5~15岁儿童和45~60岁中老年人<sup>[1]</sup>。

颅咽管瘤患者在术后随访过程中出现影像学(CT或MRI)肿瘤增大或再次出现相关临床症状进行性加重称为肿瘤复发。Liubinas等<sup>[2]</sup>报道颅咽管

瘤术后复发率可高达51%。颅咽管瘤患者年龄分布广泛,复发率高,复发次数直接影响患者的生存质量<sup>[3]</sup>,因此明确复发颅咽管瘤最佳治疗方案极为必要。

### 2 颅咽管瘤复发的相关因素

研究发现手术时肿瘤切除程度与CP复发关系最密切<sup>[4]</sup>。Clark等<sup>[1]</sup>发现CP全切患者的5年无进展生存期为87%,然而近全切除患者仅为

收稿日期: 2014-09-24; 修回日期: 2014-12-01

作者简介: 吴若飞(1988-),男,硕士,住院医师,研究方向为脑胶质瘤的综合治疗。

通讯作者: 高之宪(1958-),男,主任医师,副教授,神经外科博士,研究方向为颅内肿瘤的临床治疗及脑的高级功能研究。