

- inoma: a multiinstitutional, retrospective review of 180 patients. *Cancer*, 2005, 104(1): 126-134.
- [13] Nguyen QN, Chang EL, Allen PK, et al. Focal and craniospinal irradiation for patients with intracranial germinoma and patterns of failure. *Cancer*, 2006, 107(9): 2228-2236.
- [14] Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32(4): 943-949.
- [15] Weksberg DC, Shibamoto Y, Paulino AC, et al. Bifocal intracranial germinoma: a retrospective analysis of treatment outcomes in 20 patients and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(4): 1341-1351.
- [16] Shibamoto Y, Takahashi M, Abe M, Reduction of the radiation dose for intracranial germinoma: a prospective study. *Br J Cancer*, 1994, 70(5): 984-989.
- [17] Weiner HL, Finlay JL (1999) Surgery in the management of primary intracranial germ cell tumors. *Childs Nerv Syst*, 15(11): 770-773.
- [18] Jennings MT, Gelman R, Hochberg F, Intracranial germcell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg*, 1985, 63(2): 155-167.
- [19] Tian C, Shi Q, Xiao G, et al. CSF and serum hCG in patients without gestational and neoplastic hCG-secretion. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(4): 264-268.
- [20] Kim JW, Kim WC, Cho JH, et al. A multimodal approach including craniospinal irradiation improves the treatment outcome of high-risk intracranial nongerminomatous germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): 625-631.
- [21] Khatua S, Dhall G, O Neil S, et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(1): 42-46.
- [22] Kellie SJ, Boyce H, Dunkel IJ, et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 846-853.
- [23] Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M, et al. Chemotherapy without irradiation—a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The first International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol*, 1996, 14(11): 2908-2915.
- [24] Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, et al. Risk adapted irradiation is feasible in intracranial non-germinomatous germ cell tumours (NGGCT): final results of SIOP CNS GCT 96. *pi51*, 2012.

胶质瘤血管生成拟态调控因子的研究进展

王帆¹ 综述 胡伟鹏², 陈春美³ 审校

1. 福建医科大学第二临床医学院, 泉州 362000

2. 福建医科大学附属第二医院神经外科, 泉州 362000

3. 福建医科大学附属协和医院神经外科, 福州 350009

摘要: 胶质瘤血管生成拟态目前为国内外研究的热点, 胶质瘤血管生成拟态的发生与发展改变肿瘤微环境。胶质瘤血管生成拟态还参与肿瘤侵袭与患者的预后。本文章将阐释多种因子, 如血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶、钙粘素、组织因子通路途径抑制物、迁移诱导蛋白、缺氧诱导因子等对于血管生成拟态的影响机制及研究进展做一综述。

关键词: 血管生成拟态; 星形细胞瘤; 调控因子; 肿瘤血管

血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 最早 由 Maniotis 等^[1] 在人眼葡萄膜恶性黑色素瘤中发

基金项目: 1. 2013 年福建省泉州市科技计划项目(编号 Z【2013】0196); 2. 2013 福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(编号 2013-ZQN-JC-24)

收稿日期: 2014-08-06; 修回日期: 2015-02-10

作者简介: 王帆(1988-), 男, 医学硕士, 主要从事脑胶质瘤研究。

通讯作者: 胡伟鹏(1968-), 男, 医学硕士, 硕士生导师, 主任医师, 教授, 主要从事脑胶质瘤及脑血管病的研究。

现,是一种无内皮细胞覆盖、肿瘤细胞相互连接形成的管腔结构。这一特殊结构参与肿瘤微环境的构建,为肿瘤的发生与发展提供结构支持。Chen 等^[2]在裸鼠上种植胶质瘤细胞后成功的鉴定出血管生成拟态,与早期学者报道相同^[3]:(1)肿瘤染色出现 CD34 阴性而 PAS 阳性管腔为血管生成拟态,而 CD34、PAS 双阳性的管腔为内皮血管,且两种管腔均出现红细胞,但无坏死,说明:①VM 和内皮血管均可出现在胶质瘤的形成过程。②VM 与内皮血管可能相互影响,共同参与胶质瘤微环境的稳定。有研究表明^[4]当肿瘤迅速生长,肿瘤的营养供应将受到极大的改变,即大量非内皮细胞形成管状结构,为肿瘤供应血液。(2)western blot 表明:有大量的因子表达明显增加,包括血管内皮生长因子、环氧化酶等,说明这些因子可能参与调控 VM 的形成。Chiao 等^[5]研究表明胶质瘤中 CD133+ 的肿瘤细胞更易形成 VM;而另一篇报道^[6]也提到 VM 管壁细胞具有与胶质瘤干细胞相同的表型。

VM 形成的调控因子是目前研究的重点,但是具体的机制不是很明确。目前研究证实血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织因子通路途径抑制物(Tissue factor pathway inhibitor, TFPI)等参与 VM 调节的过程。

1 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一类二聚体糖蛋白,一方面能刺激血管生成^[7],更重要的是在肿瘤血管生成的过程中,主要通过招募和刺激内皮细胞在肿瘤缺血局部快速增殖,为使肿瘤适应局部缺血的环境,内皮细胞通过与细胞外基质相互作用,参与肿瘤细胞可塑性调节,形成管腔结构,为局部组织提供生长所需的必须物质,最终利于肿瘤的浸润、转移等^[8]。大量的研究表明^[9]: VEGF 在多种肿瘤 VM 形成过程中高表达,但在不同肿瘤 VM 形成所介导的信号通路不尽相同。前期的研究表明 VEGF 主要通过与其受体相结合而促进肿瘤血管的发生和发展,目前已发现 VEGF 受体有多个亚型,不同亚型的受体有信号通路的交叉。Yao 等^[10]证实:无论在胶质瘤模型还是原代胶质瘤培养,当 VEGFR-2 基因被干扰后,一方面使得类胶质瘤干细胞(Glioma Stem-like Cells, GSLCs)钙粘素表达下降、VM 的形成减少;另一方面使得 GSLCs 自我更新和分化减慢,血管生成

减弱,最终也影响到 VM 得形成^[11]。此外,Spinella 等^[9]在黑色素瘤的研究中发现 ET-1(内皮受体)能特异的与 VEGF-c 结合,通过一系列的信号转导,促进 VEGFR-3, MAPK 和 AKT 磷酸化,三种通过不同的路径最终显著促进肿瘤细胞迁移和血管拟态生成。

2 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶^[12](matrix metalloproteinase, MMP)是一类蛋白水解酶家族,主要通过水解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)从而使肿瘤更容易的迁移,进而促进胶质瘤的侵袭;研究发现参与肿瘤侵袭主要包括 MMP-2、MMP-9 和 MT-MMP(membrane type-1-matrix metalloproteinase)等。目前的研究显示^[13]在 MMP 家族参与多种肿瘤 VM 的过程,特别是恶性程度较高的肿瘤,但具体机制尚未明确。Chen 的研究指出^[14] MMP 参与胆囊癌 VM 的形成过程可能是通过 PI3K/MMPs/Ln-5 γ 2 和 EphA2/FAK/Paxillin 这两条信号通路,当下调这两条通路后,VM 的数量相对于对照组而言具有统计学差异。另外 Yu 等^[15]发现 MMP-9 在卵巢肿瘤的 VM 起始与分化、淋巴结转移、临床分期、预后等关系密切。为了探讨 MMP 家族在胶质瘤 VM 形成的机制, Ling 等^[16]发现了一些 VM 形成的过程中相关基因的变化,包括 EphA2、钙粘蛋白、MMP-2, MMP-9、MT1-MMP 和 LAMC2,这些基因在胶质瘤 VM 形成后表达量增高,这些基因可能共同促进 VM 的形成;同时 Ling 通过 RT-PCR 显示 MT1-MMP 受 TGF- β 表达的调控,且 TGF- β 诱导 MT1-MMP 表达与 VM 的形成存在剂量依赖的关系。

3 VE-钙黏素

钙粘素(cadherin)是一类依靠钙发挥功能的跨膜糖蛋白,主要包括神经-钙粘素(N-cadherin)、上皮-钙粘素(E-cadherin)和相关因子 beta 蛋白(β -catenin),其功能主要参与肿瘤的转移与侵袭。肿瘤的侵袭与转移的发生主要是钙粘素被抑制后,细胞的粘附作用减弱,使得肿瘤细胞更易向远处扩散^[17]。在乳腺癌的研究中发现^[18],过度表达的 HER-2(人类表皮生长因子受体)可以通过上调钙粘素表达来诱导 VM 形成,当钙粘素表达增加使得细胞间连接更紧密,有利于形成管腔结构,促进肿瘤的发展,值得注意的是这种侵袭与传统的侵袭理论不同。Nissou 等^[19]证实在神经胶质瘤组织缺氧调节基因特征的研究中,钙粘素在血管形成的过程中需和细丝蛋白 B 共同参与内皮细胞的能动性调

节, 这一个特殊的结构由缺氧诱导, 协调胶质母细胞瘤癌细胞迁移。理论认为钙粘素主要定位于内皮细胞, 但是最近的研究发现钙粘素也可以定位于非内皮细胞^[20]。而肿瘤的 VM 形成过程, 我们认为其管腔内壁为非内皮结构, 由肿瘤细胞构成, 因此, 钙粘素能定位于肿瘤细胞一方面当其表达下降, 降低细胞粘附作用; 另一方面表达升高又可促进 VM 的管腔形成。再者, 有学者研究肝癌发现^[21]: 肿瘤细胞 VM 可塑性调节主要通过抑制和诱导钙粘素表达来调控 VM 体内、体外三维系统, 当调节的平衡方向不同, 最终导致肿瘤发生侵袭的机制不同。

4 组织因子通路途径抑制物 (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI)

TFPI 是 Kunitz 类型丝氨酸蛋白酶抑制剂家族, 在多种细胞 (角质细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等) 中均具有表达能力, 具有强烈的抑制丝氨酸蛋白酶的作用。TFPI 在胶质瘤中主要参与肿瘤的抑制侵袭和促进凋亡的过程^[22]。而 TFPI-2 为 TFPI-1 的同源异构体, 主要是内皮细胞产生, 可以调节内皮细胞的粘附、迁移和肿瘤细胞相互作用^[23]。同时, TFPI-2 可以抑制肿瘤血管的生成和细胞外基质的相关家族^[24], 但是, TFPI-2 是否参与胶质瘤的 VM 形成的研究尚未证明。Gessler 等^[25]通过敲除 TFPI-2 基因后, 使得丝氨酸蛋白酶的抑制减弱, 相反, MMP-1、MMP-2 表达增加, 而 MMP-9 表达不受影响, 最终使得肿瘤的侵袭能力加强, 当 MMP-2 表达增加, 肿瘤的 VM 形成的数量必定增加。另外 TFPI-1 参与的主要是血管内抗凝过程, 两者共同受到组织因子 (tissue factor, TF) 表达调控。当 TFPI-1 大量表达后, 可以认为这是进一步辅助非内皮细胞的肿瘤细胞完成管道的功能。设想, 当 VM 形成后, 大量的血液进入 VM, 若管腔内没有抗凝作用, VM 将不能发挥其功能效应。因此 TFPI 在 VM 形成的过程中可能起到关键的作用。

5 迁移诱导蛋白

迁移诱导蛋白 (migration inducing gene-7 product, Mig-7) 是一类小分子蛋白产物, 由肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 诱导, 在正常组织中不表达, 而在 200 多种肿瘤中表达^[26]。Ho 等^[27]研究表明: 肺癌中 Mig-7 可以通过 COX-2/PGE2 和 AKT/GSK-3 β 诱导肿瘤的侵袭, 且与肺癌的等级相关。Liao 等^[13]学者在研究胃癌中发现:

Mig-7 可以诱导 MMP-2 的活化, 当 Mig-7 受诱导因素 (HGF 或者整合素) 刺激, 过度表达 Mig-7, 能特异性的促进层粘连蛋白 5 γ 2 链 (laminin 5 gamma 2 chain, Ln-5 γ 2) 中的 III 结构域变构激活, Ln-5 γ 2 主要能活化 MMP2 和 MT1-MMP (membrane type-1-matrix metalloproteinase, MT1-MMP) 的复合体, 使其复合体分离, 而分离的 MMP-2 系活化状态, 最终促进 VM 的形成。

6 缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)

缺氧是肿瘤发展过速后一种常见表现形式, 当缺氧后细胞会诱发一种特异性因子-缺氧诱导因子 (HIF), 其能特异的与缺氧反应靶基因上反应元件结合, 激活一系列缺氧反应性基因的表达, 最终参与肿瘤的血管生成、浸润和转移。HIF 是一类异性二聚转录因子, 基本组成单位包括 α 亚单位 (HIF-1 α) 和 β 亚单位 (HIF-1 β), 调节表达大量的基因控制各种生理过程, 如葡萄糖摄取、代谢、血管生成、细胞增殖及凋亡的红细胞生成^[28]。早期的研究证明^[29] HIF-1 α 诱导的多种转录基因像血小板内皮细胞粘附分子 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule, PECAM) 钙粘素, VEGF 和其他蛋白, 刺激血管的形成, 为肿瘤细胞提供营养物质输送。VM 的形成还可以认为是肿瘤适应的一种方式, 当缺氧后, 通过 HIF-1 α -NRP-1 这条通路或者 Bel-2 依赖钙粘素过度表达来促进 VM 的形成^[30]。在胶质瘤的 VM 形成过程中, 上皮-钙粘素标记物 (CDH5) 受到 HIF1 α 和 HIF2 α 的调节, 当肿瘤微环境的氧浓度下降时, 缺氧诱导因子表达量增加, 诱导 CDH5 过度表达, 进而通过 b-catenin、PI3K、VEGFR-2 相互作用促进 VM 的形成^[31]。

7 其他

Song 等^[32]学者的研究发现小分子核酸也参与 VM 的调节过程, MicroRNA-9 主要通过调节细胞的增值、细胞凋亡、肿瘤的迁移和血管生成来促进胶质瘤的 VM 形成。小分子 RNA 能调节 VM 形成可能成为将来抗血管生成拟态的热门话题。

8 展望

血管生成拟态为目前肿瘤研究的热门话题, VM 理论的研究是管道结构理论的一个分支。肿瘤侵袭的过程中, VM 表现的很活跃, 多种因子和信号通路参与其中的过程。就胶质瘤的研究而言, 目前为止发现的调控因子及其相关的信号通路尚不足以揭示胶质瘤 VM 的演变过程。但是, 很多的

调控因子逐渐被认清,为今后抗 VM 提供药物靶点,最终抑制肿瘤的生长。

参 考 文 献

- [1] Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol*, 1999, 155(3): 739-752.
- [2] Chen Y, Jing Z, Luo C, et al. Vasculogenic mimicry-potential target for glioblastoma therapy: an in vitro and in vivo study. *Med Oncol*, 2012, 29(1): 324-331.
- [3] Yue WY, Chen ZP. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma? *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(8): 997-1002.
- [4] Wang SY, Ke YQ, Lu GH, et al. Vasculogenic mimicry is a prognostic factor for postoperative survival in patients with glioblastoma. *Neurooncol*, 2013, 112(3): 339-345.
- [5] Chiao MT, Yang YC, Cheng WY, et al. CD133 + glioblastoma stem-like cells induce vascular mimicry in vivo. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(3): 210-219.
- [6] Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature*, 2010, 468(7325): 824-828.
- [7] 李慧勇,袁志诚,陈波. VEGF 编码基因转染干细胞与缺血性脑血管疾病相关研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(6): 559-562.
- [8] Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(6): 763-775.
- [9] Spinella F, Caprara V, Di Castro V, et al. Endothelin-1 induces the transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-3 and modulates cell migration and vasculogenic mimicry in melanoma cells. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3): 395-405.
- [10] Yao X, Ping Y, Liu Y, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) plays a key role in vasculogenic mimicry formation, neovascularization and tumor initiation by Glioma stem-like cells. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57188.
- [11] Hamerlik P, Lathia JD, Rasmussen R, et al. Autocrine VEGF-VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 507-520.
- [12] Sun ZF, Wang L, Gu F, et al. Expression of Notch1, MMP-2 and MMP-9 and their significance in glioma patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012, 34(1): 26-30.
- [13] Liao S, Gao Q. Expressions and clinical significance of vasculogenic mimicry and related protein Mig-7 and MMP-2 in gastric carcinoma. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2013, 29(2): 194-196.
- [14] Chen LX, He YJ, Zhao SZ, et al. Inhibition of tumor growth and vasculogenic mimicry by curcumin through down-regulation of the EphA2/PI3K/MMP pathway in a murine choroidal melanoma model. *Cancer Biology & Therapy*, 2011, 11(2): 229-235.
- [15] Yu L, Wu SW, Zhou L, et al. [Correlation between bacterial L-form infection, expression of HIF-1 alpha/MMP-9 and vasculogenic mimicry in epithelial ovarian cancer]. *Sheng Li Xue Bao*, 2012, 64(6): 657-665.
- [16] Ling G, Wang S, Song Z, et al. Transforming growth factor-beta is required for vasculogenic mimicry formation in glioma cell line U251MG. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(11): 978-988.
- [17] Le Guelte A, Galan-Moya EM, Dwyer J, et al. Semaphorin 3A elevates endothelial cell permeability through PP2A inactivation. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 17): 4137-4146.
- [18] Liu T, Sun B, Zhao X, et al. HER2/neu expression correlates with vasculogenic mimicry in invasive breast carcinoma. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(1): 116-122.
- [19] Nissou MF, El Atifi M, Guttin A, et al. Hypoxia-induced expression of VE-cadherin and filamin B in glioma cell cultures and pseudopalisade structures. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 239-249.
- [20] Boda-Heggemann J, Regnier-Vigouroux A, Franke WW. Beyond vessels: occurrence and regional clustering of vascular endothelial (VE-) cadherin-containing junctions in non-endothelial cells. *Cell Tissue Res*, 2009, 335(1): 49-65.
- [21] Sun T, Zhao N, Zhao XL, et al. Expression and functional significance of Twist1 in hepatocellular carcinoma: its role in vasculogenic mimicry. *Hepatology*, 2010, 51(2): 545-556.
- [22] Chand HS, Foster DC, Kisiel W. Structure, function and biology of tissue factor pathway inhibitor-2. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1122-1130.
- [23] Iino M, Foster DC, Kisiel W. Quantification and characterization of human endothelial cell-derived tissue factor pathway inhibitor-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(1): 40-46.
- [24] Ran Y, Pan J, Hu H, et al. A novel role for tissue factor pathway inhibitor-2 in the therapy of human esophageal carcinoma. *Hum Gene Ther*, 2009, 20(1): 41-49.
- [25] Gessler F, Voss V, Seifert V, et al. Knockdown of TFPI-2 promotes migration and invasion of glioma cells. *Neurosci Lett*, 2011, 497(1): 49-54.
- [26] Phillips TM, Lindsey JS. Carcinoma cell-specific Mig-7: a new potential marker for circulating and migrating cancer cells. *Oncol Rep*, 2005, 13(1): 37-44.

- [27] Ho MY, Liang SM, Hung SW, et al. MIG-7 controls COX-2/PGE2-mediated lung cancer metastasis. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 439-449.
- [28] Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4): 678-685.
- [29] Keith B, Simon MC. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. *Cell*, 2007, 129(3): 465-472.
- [30] Misra RM, Bajaj MS, Kale VP. Vasculogenic mimicry of HT1080 tumour cells in vivo: critical role of HIF-1 α -neuropilin-1 axis. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50153.
- [31] Mao XG, Xue XY, Wang L, et al. CDH5 is specifically activated in glioblastoma stemlike cells and contributes to vasculogenic mimicry induced by hypoxia. *Neuro Oncol*, 2013, 15(7): 865-879.
- [32] Song Y, Mu L, Han X, et al. MicroRNA-9 inhibits vasculogenic mimicry of glioma cell lines by suppressing Stathmin expression. *J Neurooncol*, 2013, 115(3): 381-390.

血管平滑肌瘤—罕见的颅内肿瘤

孙立军 综述 亢建民 审校

天津市环湖医院神经外科, 天津 300060

摘要: 血管平滑肌瘤(Angioleiomas, ALMs) 是一种良性肿瘤, 常见于中年女性下肢皮下结节, 成分为成熟的平滑肌细胞以及大量的血管成分。但是颅内病变却极为罕见, 1994年 Lach 首例报道, 此后共陆续发现 15 例。我院近五年来仅 3 例确诊为 ALM (少于脑肿瘤的 0.1%)。通常分为三型: 实体型、海绵型、静脉型, 颅内病变多为海绵型。肌细胞生物标志平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA) 阳性, 血管内皮细胞 CD34 阳性, 免疫组化结果对于诊断起关键作用。临床表现多样, 取决于肿瘤的部位和大小。常累及硬膜, 靠近静脉窦、颅骨板障等, 如海绵窦、横窦、窦汇等。由于临床经验缺乏, 术前诊断十分困难。MRI 钆剂增强早期示病灶中心斑片状强化, 晚期示逐渐从中心向周边渐进性强化, 此特点有助于确诊。病变血管丰富, 谨慎手术切除可获得治愈。

关键词: 血管平滑肌瘤; 颅内肿瘤; 强化核磁共振; 平滑肌肌动蛋白

血管平滑肌瘤(Angioleiomas, ALMs) 属于间质来源的良性肿瘤, 常见发生于中年女性, 表现为下肢皮下软组织结节^[1]。成分为成熟的平滑肌细胞, 以及大量的血管成分。但是颅内病变却极为罕见, 我院近五年来收治的 4403 例临床原发颅内肿瘤中仅有 3 例确诊为 ALM (少于 0.1%)。世界上迄今为止一共仅有 15 例报道。大多数颅内病变位于硬膜, 至少位于神经轴外, 如海绵窦硬膜^[2, 3]。2 例例外, 位于基底节等脑实质区^[4, 5]。由于临床经验缺乏, 术前诊断十分困难。影像学特点有助于确诊。病变血管丰富, 手术切除需谨慎。本文就该疾病近年来的临床观察与认识作一回顾性综述。

ALM 多见于成人, 在女性高发, 单发于腿、脚皮下或真皮深部, 常因肌肉收缩而疼痛。1994 年 Lach^[6] 首例报道颅内病变, 此后共陆续发现 15 例。

不同于皮下 ALM 的是, 男/女为 12/3, 男性占多数。世界卫生组织 2002 年的软组织肿瘤分类将 ALM 列为一种单独的肿瘤类型。组织学特征主要成分为疏松的平滑肌束分割的大量血管腔道, 成熟的平滑肌束位于血管周围或穿插分布于血管之间, 杂有数量不等的胶原。病理改变: 血管明显, 管腔通常是扁缩的, 但在海绵状血管平滑肌瘤, 管腔可以扩大; 血管壁平滑肌呈不规则束状排列, 核长, 两端钝圆, 胞浆内有空泡, 细胞无异型性; 通常分为三型: 实体型、海绵型、静脉型, 周围病变多为实体型, 而颅内病变则多为海绵型; 常见基质玻璃样变或粘液变性, 少见成熟脂肪细胞, 异型性、核丝分裂相、坏死少见。肌细胞生物标志平滑肌肌动蛋白 SMA (smooth muscle actin) 阳性, 血管内皮细胞 CD34 阳性, 免疫组化结果对于诊断起关键作用。

收稿日期: 2014-12-28; 修回日期: 2015-02-10

作者简介: 孙立军(1974-) 男, 副主任医师, 博士学位, 主要从事脑肿瘤方面的研究。