

- 进展. 中国微创外科杂志, 2014, 14(7): 664-666.
- [20] Terlikowski R, Dobrzycka B, Kinalski M, et al. Transvaginal electrical stimulation with surface-EMG biofeedback in managing stress urinary incontinence in women of premenopausal age: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(10): 1631-1638.
- [21] 黄苑芬, 赖文娟, 袁群兰. 电子脉冲并排尿训练治疗脊髓损伤神经源性膀胱患者的疗效观察. 现代临床护理, 2011, 10(4): 4-5.
- [22] 沈雅萍, 陈秋雁, 董力微. 突发电刺激结合间歇性导尿治疗脊髓损伤后尿潴留的疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(19): 2961-2962.
- [23] 万丽丹, 夏蓉. 电刺激对背根节神经元/Schwann 细胞联合培养体系髓鞘蛋白 P0 表达的影响. 神经解剖学杂志, 2010, 26(5): 527-531.
- [24] Gordont T, Brushart TM, Chan KM. Augmenting nerve regeneration with electrical stimulation. *Neurol Res*, 2008, 30(10): 1012-1022.
- [25] 陈虹, 李俊岑, 党彦丽, 等. 电刺激对大鼠脊髓损伤后神经生长因子表达的影响. 中国康复理论与实践, 2012, 18(1): 33-36.
- [26] Walter JS, Wheeler JS, Cai W, et al. Direct bladder stimulation with suture electrodes promotes voiding in a spinal animal model: a technical report. *J Rehabil Res Dev*, 1997, 34: 72-81.
- [27] 王佐超, 强万明. 犬脊髓横断后高频电刺激骶神经根对膀胱逼尿肌收缩意义的实验研究. 天津医药, 2008, 36(8): 619-621.
- [28] 王晓玉, 罗新. 盆底功能障碍的生物反馈治疗和电刺激治疗. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(7): 559-560.
- [29] Indrekvam S, Sandvik H, Hunskaar S. A Norwegian national cohort of 3198 women treated with home-managed electrical stimulation for urinary incontinence—effectiveness and treatment results. *Scand J Urol Nephrol*, 2001, 35(1): 32-39.
- [30] Krzemińska K, Maternik M, Drożyńska-Duklas M, et al. High efficacy of biofeedback therapy for treatment of dysfunctional voiding in children. *Cent European J Urol*, 2012, 65(4): 212-215.
- [31] 康红, 周利梅. 生物反馈电刺激治疗与尿动力学判定的逼尿肌过度活动的关系. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(12): 2200-2203.
- [32] Pedraza R, Nieto J, Ibarra S, et al. Pelvic muscle rehabilitation: a standardized protocol for pelvic floor dysfunction. *Adv Urol*, 2014, 2014: 487436.
- [33] Agrawal M, Joshi M. Urodynamic patterns after traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 2015, 38(2): 128-133.

中枢神经系统孤立性纤维瘤的诊疗进展

蒋念, 谢源阳 综述 彭泽峰 审校

中南大学湘雅医院神经外科 湖南 长沙 410008

摘要: 中枢神经系统孤立性纤维瘤是一种罕见间叶组织肿瘤, 良性居多, 30~60 岁为发病高峰。临床症状、影像学表现无特异性, 与脑膜瘤、血管外皮细胞瘤等难鉴别, 临床上多误诊, 确诊靠病理, CD34、CD99、波形蛋白(Vimentin)、BCL2 多阳性, STAT6 蛋白阳性。最佳治疗方案为手术全切, 术后放化疗效果不确切。本文结合新近文献对该病诊疗的进展进行综述。

关键词: 孤立性纤维瘤; 中枢神经系统; 免疫组化; 超微结构;

孤立性纤维瘤(Solitary Fibrous Tumor, SFT)是一种少见的局灶生长的梭形细胞肿瘤, Wagner^[1]于1870 年首次提及此概念, 直到1931 年才由 Klempner 等^[2]提出病理学描述, 认为是一种起源于胸膜的

间皮细胞肿瘤, 后陆续有文献报道 SFT 发生于胸膜外的部位, 如: 眼眶、口腔、腮腺、肝脏、肺部、膀胱、阴道、心脏等^[3], 学界才逐渐接受 SFT 起源于间皮细胞的这一观点, 2002 年 WHO 将 SFT 定义为中间性

收稿日期: 2015-10-19; 修回日期: 2015-12-10

作者简介: 蒋念(1990-), 男, 神经外科在读研究生, 研究方向: 神经肿瘤的诊断和治疗。

通讯作者: 彭泽峰(1968-), 男, 副主任医师, 研究方向: 颅底肿瘤与神经肿瘤

纤维母细胞/肌纤维母细胞瘤^[4]。中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS) 的脉管、脑脊髓膜等均起源于间叶组织,却少有文献提及中枢神经系统的孤立性纤维瘤 (SFT of Central Nervous System, cSFT),直到 1996 年 Carneiro 等^[5]在文献中报道了首例 cSFT。至今国内外文献已报道二百多例 cSFT,绝大多数病例均误诊。本文复习相关文献,从临床表现、影像学、病理学、诊断、治疗几个方面作相关总结。

1 流行病学资料

孤立性纤维瘤在颅内或椎管内极罕见,从 1996 年至今有报道的仅 200 余例。男女发病比例基本上 1:1,发病年龄跨度大,年龄最大者 83 岁^[6],最小者胎儿期 25 周^[7],但主要发生于成人。Bisceglia 等^[8]总结 217 例 cSFT 中男性 103 例,女性 114 例,其中 >30 岁的患者占 89.58%,而 <18 岁的患者仅占 3.6%。Fargen 等^[2]统计 189 例 cSFT 后指出发病高峰期颅内为 51~60 岁 (占 29.4%),椎管内为 41~50 岁 (占 23.8%)。

2 临床特点

cSFT 可起源于颅内或椎管内任何部位,Fargen 等^[2]统计后按发生率高低排序,颅内依次为小脑幕、额叶、桥小脑角区,在椎管内为胸椎、颈椎、腰骶尾椎。肿瘤直径多较大,Bisceglia 等^[8]报道有 52.63% 的病例直径达 5 cm 以上,其中最大径可达 13 cm。临床症状因肿瘤位置及大小而异,颅内 cSFT 常有头痛、头晕、行走不稳、肢体乏力、全身或部分癫痫、颅神经功能缺损等症状,椎管内 SFT 常有颈背部疼痛、感觉迟钝、感觉过敏、肢体乏力、瘫痪等症状。低血糖是该病少有的症状,仅有 4% 的胸膜 SFT 患者出现,可能与肿瘤细胞分泌类胰岛素生长因子 (GF2) 诱发低血糖有关,国外文献无 cSFT 低血糖相关报道,国内仅 1 例^[9]。

3 影像学表现

cSFT 在影像学上无特异性,CT 上多表现为高密度,强化均匀,少数有瘤周水肿、钙化及囊变表现,肿瘤卒中的报道极少见^[10]。MRI T₁WI 多为等信号,T₂WI 多为低信号,注入对比剂后多均匀强化。Fargen 等^[2]分析 189 例 cSFT 影像资料,CT 平扫呈高密度者占 59%,增强后 68% 表现为均匀强化。MRI 上 T₁WI 66.7% 为等信号,T₂WI 62.2% 为低信号,强化后近 80% 呈均匀强化。梁锦发等^[1]认为 cSFT 在 MRI 上具有一定特异性,在 T₂WI 表现为等或低信号,而在 T₁WI 增强后表现为显著

强化。另外 T₂WI 中肿瘤表现出“阴阳”或“黑白”征象有利于该病确诊^[11],这是因为肿瘤内部组织成分复杂,在 T₂WI 上黏液坏死或变性区域呈高信号,肿瘤细胞区域呈稍高信号,而含有致密胶原纤维的少细胞区域则呈现低信号,富肿瘤细胞区域与少肿瘤细胞区域交替出现即呈现出高信号与低信号“阴阳”相交的影像。

4 病理检查

4.1 光学显微镜

cSFT 在光学显微镜下可见温和的纺锤细胞,浓密的成胶基质,显著的血管形成 3 个特点。一般肿瘤内血管管壁薄,血管分支多交错分部于肿瘤内部,毛细血管周围透明样变。另外,该疾病的另一特点是富瘤细胞区域与少瘤细胞区域交替存在^[12],而螺旋体、砂粒体以及席纹状罕见^[2]。

4.2 免疫组化

免疫组化是诊断该病的重要指标,传统标记物 CD34、CD99、波形蛋白 (Vimentin)、BCL2 阳性对孤立性纤维瘤病的诊断有强烈提示意义。CD34 是一种高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白,主要在造血干/祖细胞中,非造血组织如小血管内皮细胞、少数间叶细胞及其相应肿瘤中也高水平表达,脑膜瘤、神经鞘瘤、血管肿瘤等均可阳性表达,CD34 并非 SFT 特异性标记物,既往的文献报道几乎所有的 cSFT 案例中 CD34 表达均为强阳性,仅少数几例弱阳性或局灶阳性^[13],1 例阴性^[14]。BCL-2 蛋白是 bcl-2 原癌基因的编码产物,是一种凋亡抑制蛋白,反映肿瘤的凋亡抑制程度,并非 SFT 所特有,既往文献仅 1 例存在部分阳性情况^[14]。另外 Vimentin 表达阳性,CD99 87%~97% 阳性^[2,8],S100、细胞角蛋白、上皮膜抗原 (EMA)、Claudin-1、CD117 均阴性。

随着对 SFT 的深入研究,STAT6 蛋白作为 SFT 新的免疫组化标记物为人们所关注,从 2013 年开始,Robinson 等^[15-17]利用全外显子组和转录组测序技术证实绝大多数 SFT 细胞中存在 NAB2-STAT6 基因,其编码的 STAT6 蛋白已有多组研究证实其在 SFT 的高表达性,Doyle 等^[18]对 231 例间叶组织肿瘤进行 STAT6 染色,60 例 SFT 阳性率高达 98% (59 例),仅一例阴性但先前已被证实拥有 NAB2-STAT6 基因且 CD34 阳性,其余 (除 HPC) 仅 4 例 (占 2%,其中 3 例未分化脂肪肉瘤,1 例深部纤维组织细胞瘤) 呈弱阳性反应。Yoshida 等^[19]报道 49 例 SFT 和 159 例类似 SFT 的肿瘤 (除 HPC) STAT6 阳

性率分别为 100% 和 2.5%, 且后者均呈弱阳性, 由此可见 STAT6 诊断 SFT 有其特异性, STAT6 结合 CD34 等传统标记物诊断 SFT 可能成为新趋势。

4.3 超微结构

超微结构下可见典型的成纤维细胞的特点: 肿瘤细胞周围被浓密的胶原纤维围绕, 细胞间有特殊的连接, 类似肌动蛋白的微丝偶尔在细胞边缘连接, 很少在细胞间交错, 细胞核呈椭圆形至纺锤形, 高尔基体、线粒体、粗糙的内质网等细胞器发育良好。核糖体板层复合体结构 (ribosome-lamella complex) 在 cSFT 中罕见, 这种常见于在造血系统的恶性肿瘤的结构曾由 Scheie^[20] 等报道过 1 例。患者男性, 病变位于左侧天幕, 手术全切, 病理为非典型性 SFT, 术后 13 年复发, 病变累及 C7 段椎管内, 再次全切除, 术后 4 年死于其它疾病。Ide 等^[21] 在电子显微镜下观察 8 例 SFT, 发现肿瘤组织中细胞结构复杂, 除成纤维细胞外还包含未分化细胞、外皮细胞、内皮细胞等 7 种细胞, 主要为未分化细胞和外皮细胞。据此认为, 将 SFT 归为纤维母细胞/肌纤维母细胞瘤有待商榷, 而 Rodriguez-Gil 等^[22] 认为未分化的血管外皮细胞是处于静态期的间叶组织干细胞, 可能为肿瘤细胞的来源。

5 非典型或恶性 SFT

非典型或恶性 SFT 较少见, 可从良性 SFT 发展而来^[23], 亦或原发。显微镜下非典型或恶性 SFT 呈现细胞核异型性, 细胞同质异形性, 细胞增生, 细胞有丝分裂活动的增加 (核分裂象 > 4 个/10HPF), 细胞凋亡坏死 5 个特点, 出现上述至少一个征象则被认定为非典型或恶性 SFT。胸膜 SFT 中约 1/3 为恶性^[2], cSFT 中非典型或者恶性者更少, Fargen 等^[2] 报道为 5.8%, 而 Bisceglia 等^[8] 报道有 13.18%, 都低于胸膜孤立性纤维瘤恶变率。免疫组化, CD99、波形蛋白、BCL2 表达多数仍为阳性, CD34 不表达或弱表达, Wang 等^[24] 认为 SFT 中 CD34 阴性表达意味着良性 SFT 恶变或者可能将发生转移。对于预后, 非典型性 cSFT 术后复发、远处转移的可能性大大增加, Bisceglia 等^[8] 总结 60 例非典型或恶性 cSFT 中有 36 例复发或进展, 有 7 例发生远处转移, 仅 16 例未复发, 但考虑到有的病例随访时间较短 (最短者的仅 9 个月), 实际复发或者转移的比例会更高。

6 鉴别诊断

cSFT 需与纤维型脑膜瘤、神经鞘瘤、血管外皮

细胞瘤 (Hemangiopericytoma, HPC) 鉴别。纤维型脑膜瘤由纤维母细胞样细胞和大量胶原纤维形成, 自由含水量少, 故 CT 及 MRI 上表现类似 cSFT, 免疫组化 CD34 多阴性或局灶阳性, 而 EMA、vimentin 多阳性。神经鞘瘤多位于桥小脑角区, 较早出现颅神经功能缺损症状, 由于囊变、坏死情况较多, CT 可见混杂密度, 出血、钙化少见, MRI 可见 T1WI、T2WI 上混杂信号, 强化后呈不均匀强化, 无脑膜尾征, 免疫组化可见 CD34 和 EMA 阴性, vimentin、S100 阳性。

中枢神经系统内的 HPC 与 SFT 具有类似的临床症状、MRI 信号, 免疫组化表现, 新近发现的 STAT6 在 HPC 中也呈现高表达^[25], 但 HPC 术后复发率、远处转移率、患病死亡率明显比 SFT 高, 据报道其复发率超过 92%^[13], 远处转移率 50%, 肿瘤死亡率 60%^[8], 因此其鉴别显得尤为重要。周建军等指出 HPC 在 MRI 上信号不均匀, 坏死和出血常见, 坏死范围较大, 无钙化。SFT 信号多较均匀, 坏死出血少见, 即使出现坏死, 面积一般较小, 少部分 SFT 可出现钙化。SFT 在 T2WI 可呈现“阴阳”征, HPC 则无此表现。电子显微镜下 SFT 可见肿瘤细胞被浓密的胶原纤维包绕, 肿瘤细胞呈椭圆形至梭形, 细胞器完整且发育良好, 胞浆丰富, 细胞内终丝、微细束少见, HPC 在镜下可见肿瘤细胞周围有网状纤维, 而无致密的胶原纤维, 肿瘤细胞呈椭圆形到圆形, 细胞内缺少细胞器, 胞浆少, 而细胞内终丝和微细束显著。瘤细胞核异型大, 核分裂明显, 核内染色质丰富。血管丰富, 具有特征性的不规则分支状血管即鹿角状血管。

7 治疗方案及预后

手术全切是治疗 cSFT 最有效最直接的方案, Fargen 等^[2] 统计 117 例 cSFT 手术结果, 31 例次全切或部分切除患者中 18 例 (58.1%) 复发, 而 117 例全切除的患者中仅 12 例 (14%) 复发。对于良性的 SFT 术后可不行放、化疗。对于非典型或恶性 cSFT 以及未能全切的 SFT 术后放、化疗效果不明确, 尹卫宁等^[9] 随访 19 例患者中 5 例非典型 cSFT 术后行伽玛刀治疗效果并不理想, Van Houdt 等^[26] 进行一个多中心研究后认为放疗并不能使患者受益, 其中 3 例患者使用阿霉素或伊马替尼并无明显效果, Levard 等^[27] 对非典型或恶性 SFT 患者使用一线化疗药物 (阿霉素、长春瑞滨等)、二线化疗药物 (曲贝替定、吉西他滨等)、三线化疗药物 (依托泊

替、顺铂等)、抗血管生成药物(帕唑帕尼、舒尼替尼等)均不能显著提高患者无进展生存期(四者无进展中位生存期分别为 5.2 月、3.4 月、4.3 月、5.1 月),Xue 等^[3]对 1 例部分切除的恶性 SFT 术后采用立体定向放射治疗与调强放射治疗相结合的方式取得了较好的效果,但只是个案,对于 cSFT 的放、化疗仍需大样本、多中心的临床研究。

8 结论

SFT 是一种少见的局灶生长的间叶组织肿瘤,中枢神经系统 SFT 更少见,多为良性,主要发生于成年人,临床表现、术前 CT、MRI 无特异性,误诊率高,需靠病理学确诊。肿瘤标本在光学显微镜下、电子显微镜下并在免疫组化时呈现一定特点,手术全切除是目前唯一明确有效的治疗方法,术后放、化疗效果不确切,还需要大样本、多中心、随访时间足够长的临床研究。

参 考 文 献

- [1] 梁锦发,郭真真,黄益等. 颅内孤立性纤维瘤的 MRI 表现及误诊分析. 中国临床医学影像杂志, 2014 (5): 350-352.
- [2] Fargen KM, Opalach KJ, Wakefield D, et al. The central nervous system solitary fibrous tumor: a review of clinical, imaging and pathologic findings among all reported cases from 1996 to 2010. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(9): 703-710.
- [3] Xue Y, Chai G, Xiao F, et al. Post-operative radiotherapy for the treatment of malignant solitary fibrous tumor of the nasal and paranasal area. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(10): 926-931.
- [4] Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*, 2013, 120(12): 1763-1774.
- [5] Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG, et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*, 1996, 106(2): 217-224.
- [6] Bruder M, Tews D, Mittelbronn M, et al. Intramedullary Solitary Fibrous Tumor—A Benign Form of Hemangiopericytoma? Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*, 2015, 84(1): 189 e7-e12.
- [7] Maran-Gonzalez A, Laquerriere A, Bigi N, et al. Posterior fossa solitary fibrous tumour: report of a fetal case and review of the literature. *J Neurooncol*, 2010, 101(2): 297-300.
- [8] Bisceglia M, Galliani C, Giannatempo G, et al. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a 15-year literature survey of 220 cases (August 1996-July 2011). *Adv Anat Pathol*, 2011, 18(5): 356-392.
- [9] 尹卫宁,蔡博文,陈卉娇等. 中枢神经系统孤立性纤维瘤的诊断与治疗(附 28 例报告). 中国临床神经外科杂志, 2009, (1): 1-3.
- [10] 王佳丽,徐凯,许倩,等. 孤立性纤维性肿瘤的 CT 及 MRI 表现. 中国医学计算机成像杂志, 2014, (3): 231-235.
- [11] Frazier AA. The Yin and Yang of solitary fibrous tumor. *Radiographics*, 2014, 34(2): 294.
- [12] Satomi T, Hasegawa O, Abukawa H, et al. Exceptionally large solitary fibrous tumor arising from the cheek: an immunohistochemical and ultrastructural study with a review of the literature. *Med Mol Morphol*, 2013, 47(2): 108-116.
- [13] Bisceglia M, Dimitri L, Giannatempo G, et al. Solitary fibrous tumor of the central nervous system: report of an additional 5 cases with comprehensive literature review. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19(4): 476-486.
- [14] Aftab S, Casey A, Tirabosco R, et al. Fat-forming solitary fibrous tumour (lipomatous haemangiopericytoma) of the spine: case report and literature review. *Skeletal Radiol*, 2010, 39(10): 1039-1042.
- [15] Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 180-185.
- [16] Mohajeri A, Tayebwa J, Collin A, et al. Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(10): 873-886.
- [17] Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, et al. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 131-132.
- [18] Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, et al. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*, 2014, 27(3): 390-395.
- [19] Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4): 552-559.
- [20] Scheie D, Reinholt FP, Slettebo H, et al. Ribosome-lamella complex in aggressive solitary fibrous tumour of the meninges. *Acta Neuropathol*, 2005, 110(3): 312-314.
- [21] Ide F, Obara K, Mishima K, et al. Ultrastructural spectrum of solitary fibrous tumor: a unique perivascular tumor with alternative lines of differentiation. *Virchows Arch*, 2005, 446

- (6): 646-652.
- [22] Rodriguez-Gil Y, Gonzalez MA, Carcavilla CB, et al. Lines of cell differentiation in solitary fibrous tumor: an ultrastructural and immunohistochemical study of 10 cases. *Ultrastruct Pathol*, 2009, 33(6): 274-285.
- [23] Magro G, Emmanuele C, Lopes M, et al. Solitary fibrous tumour of the kidney with sarcomatous overgrowth. Case report and review of the literature. *APMIS*, 2008, 116(11): 1020-1025.
- [24] Wang H, Liao Q, Liao X, et al. A huge malignant solitary fibrous tumor of kidney: case report and review of the literature. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 13.
- [25] Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(5): 651-658.
- [26] van Houdt WJ, Westerveld CM, Vrijenhoek JE, et al. Prognosis of solitary fibrous tumors: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4090-4095.
- [27] Levard A, Derbel O, Meeus P, et al. Outcome of patients with advanced solitary fibrous tumors: the Centre Leon Berard experience. *BMC Cancer*, 2013, 13: 109.

Hedgehog 信号通路在神经胶质细胞瘤中的相关研究进展

苏旭明 综述 张学新* 刘海英 审校

河北医科大学第四医院神经外科 河北 石家庄 050000

摘要: Hedgehog 信号通路目前已证实对多种肿瘤(包括神经胶质细胞瘤)的发生、发展及迁移起重要作用。本文主要就近年来国内外对 Hedgehog 信号通路的组成及其与胶质瘤的发生、发展相关研究进行综述,并进一步阐述了 Hedgehog 信号通路抑制物的相关研究进展,以期能为神经胶质细胞瘤提供一些靶向性临床诊疗新思路。

关键词: Hedgehog 信号通路; 神经胶质细胞瘤; 恶性肿瘤; 抑制物; 环巴胺

神经胶质细胞瘤(胶质瘤)是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,其治疗主要以手术为中心,辅以放疗、化疗、生物免疫治疗等多种措施的综合治疗方案。但由于胶质瘤细胞具有生长迅速、无边界浸润、易复发等特点,因此其治疗预后并不满意^[1]。Hedgehog 信号通路是一高度保守的细胞信号传导通路,自发现至今已被证实参与肿瘤的发生、发展和体内平衡中起重要作用,尤其参与胚胎和中枢神经系统的发育^[2]。目前研究表明:诸多肿瘤中都包含激活的 Hedgehog 信号通路,该通路的活化可能是肿瘤干细胞发生恶性转化的关键步骤,且促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭等^[3]。而失活的 Hedgehog 信号通路导致胶质瘤的干细胞能力减弱。这就为我们研究胶质瘤的发病机制及诊断治疗提

供了新的思路。本文就 Hedgehog 通路在胶质瘤中的相关研究进展进行综述。

1 Hedgehog 信号转导通路概述

Hedgehog (HH) 基因是首先在黑腹果蝇身上发现的,从非脊椎动物到脊椎动物进化保守,可编码一种高度保守的分泌型糖蛋白。目前在哺乳动物中至少已发现三种 HH 同源基因: Shh、Ihh 和 Dhh。其中 Shh 表达最为广泛,对哺乳动物的乳腺、前列腺、肺、毛发和神经系统等多器官的发育起重要作用,并且与肿瘤发生存在着关系。研究表明 Shh 信号通路的组成为: Shh 信号蛋白、Ptch 和 Smo 跨膜蛋白及通路下游的核转录因子 Gli、类运动蛋白、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、Fu 抑制剂、蛋白激酶 A 等。

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(08154)

收稿日期: 2015-10-09; 修回日期: 2015-12-18

作者简介: 苏旭明(1990-),男,硕士研究生,主要从事中枢神经系统肿瘤的发病机制及治疗的研究。

通讯作者: 张学新(1964-),男,满族,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事中枢神经系统肿瘤的发病机制及治疗的研究。