

18-28.

- [28] Tourdias T, Mori N, Dragonu I, et al. Differential aquaporin 4 expression during edema build-up and resolution phases of brain inflammation [J]. J Neuroinflammation. 2011,8:143.

- [29] Ren Z, Iliff JJ, Yang L, et al. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation [J]. J Cereb Blood Flow Metab. 2013,33(6):834-845.

## 胰岛素样生长因子结合蛋白-2 与胶质瘤的研究进展

邓裕佳 综述 卢明,滕晓华 审校

解放军第一六三医院(湖南师范大学第二附属医院),湖南 长沙 410003

**摘要:**IGFBP-2 是 IGF 结合蛋白家族中的一员,也是在神经系统中含量最多的一员。近年来的研究发现,IGFBP-2 在胶质瘤的发生发展及预后中有着重要的作用。IGFBP-2 可以通过 IGF 依赖/非依赖通路、 $\beta$ -catenin 通路等多种通路参与调节胶质瘤的增殖、侵袭、转移及血管生成等多种生理过程。同时,胶质瘤患者瘤体及瘤周脑组织和患者血浆中 IGFBP-2 的表达量均明显高于正常人,其表达水平与胶质瘤的恶性程度分级、复发及预后密切相关。干预瘤体中 IGFBP-2 的活性和表达,可以抑制胶质瘤细胞的增殖和转移并促进其凋亡。因此,IGFBP-2 的靶向治疗可能为胶质瘤药物研发治疗提供一个潜在的新的作用靶点。

**关键词:**IGFBP-2;胶质瘤;恶性程度;治疗靶点

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.024

胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein-2, IGFBP-2) 是胰岛素样生长因子结合蛋白家族 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 中的一员,也是在神经系统中含量最多的一员<sup>[1]</sup>。研究表明,IGFBP-2 在胶质瘤患者体液中高表达,并且与胶质瘤的发生发展、转移、恶性程度分级和预后判断密切相关。本文现将 IGFBP-2 与胶质瘤的关系阐述如下。

### 1 IGFBP-2 的结构和生物学功能

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是一种具有广泛生物学功能的细胞因子,在多种细胞的增殖分化、中枢神经系统的生长发育以及肿瘤的发生发展中都有着重要的调节作用。IGFBP 家族可以通过与 IGF 受体结合调控 IGF 的功能,其中 IGFBP-2 是已经发现的 6 种 IGFBP 之一。IGFBP-2 存在于所有脊椎动物中,可以由多种神经组织合成,在胎儿发育时期的脉络丛、脑膜、基板、

漏斗板和胶质细胞中处于高表达。出生后,这种蛋白质的水平在胶质细胞中显著减少,但仍在成年人脑脊液中占主导地位,并有报道称其在脑脊液中的含量随着年龄的增加而逐渐增加。研究表明,人的 IGFBP-2 由 289 个氨基酸构成,蛋白分子质量为 36kDa,由保守的氨基端和羧基端以及中间的不保守连接区组成。氨基端和羧基端富含半胱氨酸并呈球状,普遍认为这种球状结构在形成与 IGF 高亲和性的分子结构上发挥了重要作用。另外,IGFBP-2 的羧基末端包含一个 RGD 序列 (Gly-Arg-Asp),该序列可以识别并结合整联蛋白,使得 IGFBP-2 可以不依赖 IGF 而对细胞进行调控<sup>[2]</sup>。因此,IGFBP-2 既可以通过与 IGF 受体竞争性结合,调控 IGF 的生物学功能,还可以作为外分泌蛋白直接参与调控细胞的增殖分化等过程<sup>[3]</sup>。

### 2 IGFBP-2 与胶质瘤的信号通路

IGFBP-2 的上调存在于乳腺癌,结肠癌,前列腺

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(81371358);湖南省教育厅项目(15C0832);

**收稿日期:**2017-02-10;**修回日期:**2017-04-11

**作者简介:**邓裕佳(1989-),男,硕士研究生在读,医师,研究方向:神经再生与修复。

**通讯作者:**滕晓华(1971-),男,博士,副主任医师,研究方向:神经修复与重建。

癌,淋巴瘤等多种肿瘤组织中,而越来越多的研究发现,在胶质瘤形成及发展中,IGFBP-2 处于明显的活跃状态,其作为一种重要的调节物质,参与调控胶质瘤细胞的增殖、侵袭、转移及血管生成等多种过程。

## 2.1 IGFBP-2 与 IGF 依赖/非依赖通路

IGF 是中枢神经系统重要的生长调控因子,包含 IGF-1 与 IGF-2,两者均可通过 IGF-1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 介导发挥作用。大量研究表明,IGFBP-2 可以与 IGF-1R 结合调控 IGF 系统在胶质瘤进展中的作用。抑制胶质瘤中 IGF-1R 的表达可以减缓受体中  $\beta$  亚单位中酪氨酸的磷酸化,使得 IGF-1R 底物中起主要作用的 IRS 与 IGFBP-2 结合激活 MAPK/Ras-Raf-Erk 过程受到阻滞,最终减缓胶质瘤的生长<sup>[4]</sup>。除了上述 IGF 依赖通路,IGFBP-2 还可以通过非 IGF 依赖通路产生作用,例如,IGFBP-2 可以作为外分泌蛋白与细胞膜受体如  $\alpha 5 \beta 1$  结合影响胶质瘤的生长<sup>[5]</sup>,其还可以作为转录中间调控因子,调节基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、p16INK4a 等多种基因的转录过程从而影响胶质瘤血管生成及转移等方面<sup>[6-8]</sup>。

## 2.2 IGFBP-2 与 $\beta$ -catenin 信号通路

$\beta$ -catenin 信号通路是参与胶质瘤发展及预后的重要信号通路之一,并且  $\beta$ -catenin 蛋白在胶质母细胞瘤上的表达明显高于正常脑组织。研究显示 IGFBP-2 与  $\beta$ -catenin 通路协同作用可以调控胶质瘤细胞。在 IGFBP-2 C 端结构域作用下, $\beta$ -catenin 进核后调节糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 基因,进而活化  $\beta$ -catenin 信号通路,此外,IGFBP-2 和  $\beta$ -catenin 水平越高,患者的预后越差。但是,目前胶质瘤中的  $\beta$ -catenin 如何进核的机制尚不清楚<sup>[9]</sup>。

## 2.3 IGFBP-2 与 PTEN

PTEN 是一种重要的抑癌基因,40% ~ 50% 的癌症患者可以发现 PTEN 的沉默、丢失或突变。目前研究认为 PTEN 可抑制胶质瘤干细胞 (glioma stem cells, GSCs) 的干性特征、侵袭能力,促进 GSCs 的凋亡,从而抑制了胶质瘤的进展<sup>[10]</sup>。鉴于 PTEN 在胶质瘤中的重要性,人们对识别与之相关的标记物有着相当大的兴趣。有研究通过微阵列分析胶质瘤后发现,IGFBP-2 与 PTEN 联系最为紧密,是

PTEN 丢失的最佳标记物<sup>[29]</sup>。此外,IGFBP-2 可在细胞水平调控 PTEN 的表达。IGFBP-2 不仅可以通过与 IGF-II 结合,阻断其促 PTEN 表达过程,还可以通过与细胞表面整合素受体结合抑制 PTEN 的表达<sup>[11]</sup>。

## 3 IGFBP-2 在胶质瘤中的表达及意义

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,占颅内肿瘤的 40% ~ 50%,难以治愈。越来越多的研究认为,IGFBP-2 是胶质瘤的致癌基因之一。Jonathan 等<sup>[12]</sup>通过 Meta 分析发现,在大量被调查人群中,IGFBP-2 基因在恶性胶质瘤中扮演了重要的角色。

### 3.1 IGFBP-2 促进胶质瘤的进展

促血管生成是肿瘤进展的重要因素。在血管形成过程中,血管生成因子的参与可以提高内皮细胞的增殖,迁移和管腔形成<sup>[13]</sup>。Godard 分析胶质瘤的基因表达谱后观察到 IGFBP-2 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 均与胶质瘤的血管生成相关,通过原位核酸分子杂交检测发现,IGFBP-2 与 VEGF 在胶质瘤周围坏死区域中联合表达,而这也为 IGFBP-2 参与血管生成提供了新的证据<sup>[14]</sup>。Azar 对胶质母细胞瘤行基因表达分析后,发现瘤体中 IGFBP-2 的表达上调可以激活一整套基因表达程序,而这其中就包括了 VEGF 的上调。研究还发现 IGFBP-2 可以易位到细胞核中,并与 VEGF 基因的启动子相互作用提高其 mRNA 的表达,从而促进瘤体中 VEGF 表达的上调<sup>[15]</sup>。体内实验也进一步证实了 IGFBP-2 可以通过诱导 VEGF 的表达参与胶质瘤血管的形成。此外,IGFBP-2 也是黑色素瘤<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[17]</sup>、结肠癌<sup>[18]</sup>等肿瘤中促血管生成的关键因素。

侵袭和转移是恶性肿瘤的基本属性之一,也是导致肿瘤患者病情恶化及死亡的重要原因之一<sup>[16]</sup>。细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 由细胞基底膜和基质组成,包含胶原蛋白、蛋白聚糖、弹性蛋白、细胞外基质糖蛋白等,研究证明 ECM 降解与恶性肿瘤的侵袭和转移过程密切相关。Verma 的研究发现 IGFBP-2 可以激活 MMP,而活化的 MMP 能重构并降解 ECM 中的大多数蛋白,导致细胞基底膜和基质降解,使肿瘤细胞沿基底膜缺损和基质空隙向周围生长<sup>[19]</sup>。此外,还有报道发现 IGFBP-2 过表达后能提高胶质瘤中 MMP-2 基因的转录水平,导致胶质瘤侵袭性增加<sup>[8]</sup>。但文中指

出,胶质瘤细胞核中未发现 IGFBP-2,因而推断 IGFBP-2 并未直接参与 MMP-2 的转录过程。Azar 和他的同事在研究神经母细胞瘤中却有着不同的结果,他们发现在 IGFBP-2 过表达的神经母细胞瘤中,MMP-2 和 MMP-11 的表达显著上调,并且这种上调是通过细胞核信号转导实现的<sup>[15]</sup>。因此,IGFBP-2 可以通过核内外两种信号转导方式调节 MMP 的表达,从而影响肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[20]</sup>。IGFBP-2 还可以直接作用于胶质瘤细胞并影响其侵袭和增殖能力。HAN 的研究发现,敲除 IGFBP-2 后,胶质瘤细胞的侵袭能力明显减弱,而过表达 IGFBP-2 可以明显增强其侵袭能力。不仅上述内源性 IGFBP-2 可以影响胶质瘤的侵袭,外源性 IGFBP-2 也可以增强其侵袭并促进其增殖。有实验使用不同浓度外源性 IGFBP-2 诱导人胶质瘤细胞,发现随 IGFBP-2 浓度的增加,胶质瘤细胞的增殖能力和生长活性随之增加,与浓度呈正相关关系<sup>[30]</sup>。此外,IGFBP-2 还能限制 CCND1, CDC2, CDK4 和 CCNE1 等周期抑制基因的转录和表达,从而加快 GSCs 的细胞周期,促进 GSCs 的增殖和存活<sup>[31]</sup>。

### 3.2 IGFBP-2 水平与胶质瘤恶性程度分级、复发检测及预后判断

各级胶质瘤患者的血浆和肿瘤组织中均可检测到 IGFBP-2,并随着胶质瘤恶性程度的增加,IGFBP-2 的表达水平也随之增加。越来越多的研究指出低分化胶质瘤患者血浆中 IGFBP-2 浓度远远高于高分化胶质瘤患者和正常人<sup>[21]</sup>。此外,ding 等人通过酶联免疫吸附测定法发现,胶质瘤患者血清 IGFBP-2 浓度显著高于脑膜瘤患者,并且随着胶质瘤 WHO 分级的增加,血清 IGFBP-2 浓度也逐步递增<sup>[22]</sup>。IGFBP-2 不仅参与胶质瘤的生长,其还与胶质瘤患者的复发和预后紧密相关<sup>[9]</sup>。有报道称早期胶质瘤患者肿瘤组织和血浆 IGFBP-2 水平已经明显升高,并且瘤体中 IGFBP-2 表达高的患者复发期和总生存期均明显缩短。最近还有研究表明,瘤体中 IGFBP-2 是目前可以预测 IDH 变异型胶质瘤预后的唯一指标<sup>[23]</sup>,并且是 WHO II 级到 IV 级胶质瘤预后不良的关键标志物<sup>[24]</sup>。周开甲<sup>[25]</sup>通过分析 82 例胶质瘤患者手术及放化疗前后血浆 IGFBP-2 水平,发现经过手术、放疗、化疗综合治疗后未复发者血浆 IGFBP-2 下降,而复发后升高。因此血浆及肿瘤组织中 IGFBP-2 水平异常增高,可作为胶质瘤诊断的一个重要标志物,并具有判断胶质

瘤细胞分化程度及监测复发等重要的临床参考价值。

### 3.3 针对 IGFBP-2 的胶质瘤治疗策略

Lynette 认为 IGFBP-2 不仅是导致胶质瘤恶化的因子之一,其还是保持胶质瘤生存的因子之一,单独抑制 IGFBP-2 活性可对胶质瘤的发展起到明显的限制作用<sup>[26]</sup>。相似的,另一项研究通过使用 miR-204-3p 干预胶质瘤中 IGFBP-2 表达,发现 IGFBP-2 表达减少是胶质瘤细胞凋亡的重要过程之一<sup>[27]</sup>。此外,IGFBP-2 与整合素和金属蛋白酶与血小板 1 (ADAMT1) 均和胶质瘤的恶性程度相关,ADAMTS1 对 IGF-II 调控下的 IGF-1R 参与的磷酸化和细胞迁移有重要作用,提示 IGFBP-2 与 ADAMTS1 的相互作用,可能为胶质瘤的治疗提供了帮助<sup>[28]</sup>。

## 4 展望与存在的问题

虽然对 IGFBP-2 的研究取得了许多进展,但仍有几个亟待解决的问题:IGFBP-2 在胶质瘤发生发展中的意义有多大、IGFBP-2 作用的信号通路是什么及 IGFBP-2 的临床应用价值有多大。目前,关于 IGFBP-2 在胶质瘤各个方面中的起到作用还在研究中,但 IGFBP-2 与胶质瘤的密切联系使其成为胶质瘤研究中的热点。

综上所述,我们可以看到 IGFBP-2 功能复杂多样,其在多种胶质瘤的恶性程度分析、诊断及预后判断中具有一定的价值和作用,所以我们有理由相信 IGFBP-2 是未来治疗胶质瘤的候选靶点之一,我们也期待随着研究的深入,对于 IGFBP-2 的功能、作用机制及其临床应用价值的了解更为全面。

## 参 考 文 献

- [1] Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, et al. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain [J]. *Endocr Rev*. 2005. 26(7): 916-943.
- [2] Schutt BS. Integrin-mediated action of insulin-like growth factor binding protein-2 in tumor cells [J]. 2004. 32(3): 859-868.
- [3] Pereira JJ, Meyer T, Docherty SE, et al. Bimolecular interaction of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2 with alphavbeta3 negatively modulates IGF-I-mediated migration and tumor growth [J]. *Cancer Res*. 2004. 64(3): 977-984.
- [4] Resnicoff M, Sell C, Rubini M, et al. Rat glioblastoma cells expressing an antisense RNA to the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor are nontumorigenic and induce regression of

- wild-type tumors [J]. *Cancer Res.* 1994. 54(8): 2218-2222.
- [5] Mendes KN, Wang GK, Fuller GN, Zhang W. JNK mediates insulin-like growth factor binding protein 2/integrin  $\alpha 5$ -dependent glioma cell migration [J]. *Int J Oncol.* 2010. 37(1): 143-153.
  - [6] Lin KW, Liao A, Qutub AA. Simulation Predicts IGFBP2-HIF1 $\alpha$  Interaction Drives Glioblastoma Growth [J]. *Plos Computational Biology*, 2015, 11(4): e1004169.
  - [7] Moore LM, Holmes KM, Smith SM, et al. IGFBP2 is a candidate biomarker for Ink4a-Arf status and a therapeutic target for high-grade gliomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. 106(39): 16675-16679.
  - [8] Wang H, Wang H, Shen W, et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 enhances glioblastoma invasion by activating invasion-enhancing genes [J]. *Cancer Res.* 2003. 63(15): 4315-4321.
  - [9] Patil SS, Gokulnath P, Bashir M, et al. Insulin-like growth factor binding protein-2 regulates  $\beta$ -catenin signaling pathway in glioma cells and contributes to poor patient prognosis [J]. *Neuro Oncol.* 2016. 18(11): 1487-1497.
  - [10] Yang Y, Shao N, Luo G, et al. Mutations of PTEN gene in gliomas correlate to tumor differentiation and short-term survival rate [J]. *Anticancer Res.* 2010. 30(3): 981-985.
  - [11] Perks CM, Vernon EG, Rosendahl AH, et al. IGF-II and IGFBP-2 differentially regulate PTEN in human breast cancer cells [J]. *Oncogene.* 2007. 26(40): 5966-5972.
  - [12] Dreyfuss JM, Johnson MD, Park PJ. Meta-analysis of glioblastoma multiforme versus anaplastic astrocytoma identifies robust gene markers [J]. *Mol Cancer.* 2009. 8: 71.
  - [13] Jiang T, Zhuang J, Duan H, et al. CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis [J]. *Blood.* 2012. 120(11): 2330-2339.
  - [14] Godard S, Getz G, Delorenzi M, et al. Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes [J]. *Cancer Res.* 2003. 63(20): 6613-6625.
  - [15] Azar WJ, Azar SH, Higgins S, et al. IGFBP-2 enhances VEGF gene promoter activity and consequent promotion of angiogenesis by neuroblastoma cells [J]. *Endocrinology.* 2011. 152(9): 3332-3342.
  - [16] Das SK, Bhutia SK, Azab B, et al. MDA-9/syntenin and IGFBP-2 promote angiogenesis in human melanoma. *Cancer Res* [J]. 2013. 73(2): 844-854.
  - [17] Bhutia SK, Behera B, Nandini DD, et al. Abrus agglutinin is a potent anti-proliferative and anti-angiogenic agent in human breast cancer. *Int J Cancer* [J]. 2016. 139(2): 457-466.
  - [18] Gouyer V, Fontaine D, Dumont P, et al. Autocrine induction of invasion and metastasis by tumor-associated trypsin inhibitor in human colon cancer cells [J]. *Oncogene.* 2008. 27(29): 4024-4033.
  - [19] Wicczorek E, Jablonska E, Wasowicz W, et al. Matrix metalloproteinases and genetic mouse models in cancer research: a mini-review [J]. *Tumour Biol.* 2015. 36(1): 163-175.
  - [20] Yao X, Sun S, Zhou X, et al. IGF-binding protein 2 is a candidate target of therapeutic potential in cancer [J]. *Tumour Biol.* 2016. 37(2): 1451-1459.
  - [21] Han S, Meng L, Han S, et al. Plasma IGFBP-2 levels after postoperative combined radiotherapy and chemotherapy predict prognosis in elderly glioblastoma patients [J]. *Plos One*, 2014. 9(4): e93791.
  - [22] 丁春辉, 刘玉光. 脑神经胶质细胞瘤和脑膜瘤患者血清 IGFBP-2 水平测定及临床意义 [J]. *中国现代医生*, 2011, 49(6): 51-52.
  - [23] Huang LE, Cohen AL, Colman H, et al. IGFBP2 expression predicts IDH-mutant glioma patient survival [J]. *Oncotarget.* 2017. 8(1): 191-202.
  - [24] Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma [J]. *Cell.* 2013. 155(2): 462-477.
  - [25] 周开甲, 李守巍, 江涛, 等. 胶质细胞瘤病人血浆 IGFBP-2 浓度的动态监测及其临床意义 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*. 2007. (11): 510-513.
  - [26] Phillips LM, Zhou X, Cogdell DE, et al. Glioma progression is mediated by an addiction to aberrant IGFBP2 expression and can be blocked using anti-IGFBP2 strategies [J]. *J Pathol.* 2016. 239(3): 355-364.
  - [27] Chen PH, Chang CK, Shih CM, et al. The miR-204-3p-targeted IGFBP2 pathway is involved in xanthohumol-induced glioma cell apoptotic death [J]. *Neuropharmacology.* 2016. 110(Pt A): 362-375.
  - [28] Martino-Echarri E, Fernández-Rodríguez R, Bech-Serra JJ, et al. Relevance of IGFBP2 proteolysis in glioma and contribution of the extracellular protease ADAMTS1 [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4295-4304.
  - [29] Mehrianshai R, Chen CD, Shi T, et al. Insulin growth factor-binding protein 2 is a candidate biomarker for PTEN status and PI3K/Akt pathway activation in glioblastoma and prostate cancer [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2007, 104(13): 5563-5568.
  - [30] Han S, Li Z, Master LM, et al. Exogenous IGFBP-2 promotes proliferation, invasion, and chemoresistance to temozolomide in glioma cells via the integrin  $\beta 1$ -ERK pathway [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1400-1409.
  - [31] Hsieh D, Hsieh A, Stea B, et al. IGFBP2 promotes glioma tumor stem cell expansion and survival. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010, 397(2): 367-372