

- center series and systematic review. *Neurosurgery*, 2011, 68 (6): 1527-1533; .
- [22] Khan SA, Agrawal A, Hailey CE. et al. Effect of surgical clipping versus endovascular coiling on recovery from oculomotor nerve palsy in patients with posterior communicating artery aneurysms; A retrospective comparative study and meta-analysis. *Asian J Neurosurg*, 2013, 8(3): 117-124.
- [23] Patel K, Guilfoyle MR, Bulters DO, et al. Recovery of oculomotor nerve palsy secondary to posterior communicating artery aneurysms. *Br J Neurosurg*, 2014, 28(4): 483-487.
- [24] Feely M, Kapoor S, Third nerve palsy due to posterior communicating artery aneurysm; the importance of early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50(8): 1051-1053.
- [25] 张利勇, 杜立新, 刘卫东, 手术及血管内栓塞治疗 PCOA 伴发动眼神经麻痹的疗效比较. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2008, 7(5): 460-461.
- [26] 武成刚, 王宏, 外科手术与血管栓塞治疗伴动眼神经麻痹性后交通动脉瘤疗效对比观察. *山东医药*, 2011, 51(2): 33-34.
- [27] Dimopoulos VG, Fountas KN, Feltes CH. et al. Literature review regarding the methodology of assessing third nerve paresis associated with non-ruptured posterior communicating artery aneurysms. *Neurosurg Rev*, 2005, 28(4): 256-260.
- [28] Fujiwara S, Fujii K, Nishio S. et al. Oculomotor nerve palsy in patients with cerebral aneurysms. *Neurosurg Rev*, 1989, 12(2): 123-132.
- [29] Kyriakides T, Aziz TZ, Torrens MJ. Postoperative recovery of third nerve palsy due to posterior communicating aneurysms. *Br J Neurosurg*, 1989, 3(1): 109-111.
- [30] Guresir E. Schuss P, Seifert V, et al. Oculomotor nerve palsy by posterior communicating artery aneurysms; influence of surgical strategy on recovery. *J Neurosurg*, 2012, 117(5): 904-910.
- [31] 胡永光, 伴有动眼神经麻痹的后交通动脉瘤的手术治疗. *华西医学*, 2011, 26(6): 882-884.
- [32] Giombini S, Ferraresi S, Pluchino F. Reversal of oculomotor disorders after intracranial aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 1991, 112(1-2): 19-24.

## 血脑屏障体外模型构建研究进展

龚翩 综述 李明昌 审校

武汉大学人民医院神经外科, 湖北 武汉 430060

**摘要:** 血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 作为体内最重要的防御结构之一, 其完整的结构和功能仍缺乏更细致深入的研究。有效的血脑屏障体外模型则是研究其具体构成和功能的有效工具。本文主要对血脑屏障结构、功能及体外模型构建进行综述, 为血脑屏障的深入研究提供理论基础。

**关键词:** 血脑屏障; 结构; 体外模型

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.024

从德国细菌学家欧利希于 1885 年发现一个将中枢神经系统和周围组织器官隔开的结构到莱万多夫斯基于 1900 年将此结构正式命名为“血脑屏障”开始, 人们对血脑屏障的研究从未停止, 并构建了愈加接近在体状态的体外模型, 为中枢神经系统疾病的发生发展过程及治疗提供了理论依据。如研究发现, 当血脑屏障处于病理状态时, 其通透

性增加促进多发性硬化和阿尔兹海默病等神经系统疾病发生<sup>[1]</sup>, 总之, 其功能失调终将导致中枢神经系统功能障碍<sup>[2]</sup>, 阐明血脑屏障的结构组成及功能并建立有效的体外模型有助于推进相关疾病的治疗进程。

### 1 血脑屏障的组成

内层为脑微血管内皮细胞及其之间的紧密连

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81171112)

**收稿日期:** 2017-04-06; **修回日期:** 2017-07-21

**作者简介:** 龚翩 (1991-), 女, 武汉大学第一临床学院在读学术型硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的研究。

**通信作者:** 李明昌 (1974-), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事脑血管疾病的研究。

接,中间为基膜和周细胞,外层为星形胶质细胞和外基质。微血管内皮细胞及紧密连接是血脑屏障的基本结构<sup>[3,4]</sup>。

### 1.1 脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cell, BMVEC)

脑微血管内皮细胞是位于脑血管内腔膜表面的单层扁平细胞,具有复杂的紧密连接和丰富的线粒体,但缺少跨膜转运的质膜小泡 (plasma vesicle) 和细胞孔,胞膜上含有多种特殊蛋白,如碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酸转氨酶、精转蛋白、转铁蛋白受体等,细胞质有均匀的厚度,无窗,胞饮活力强。与其直接接触的星形胶质细胞和周细胞保持着血脑屏障的致密性<sup>[5]</sup>。脑微血管内皮细胞调控血液和脑实质间物质交换,不仅感知血液中的炎症因子、微循环中激素水平、血流压力变化等信息,还针对这些信息分泌多种活性物质产生调节反应<sup>[6]</sup>。由脑微血管内皮细胞形成的内皮细胞层,严格控制着小分子通道<sup>[7]</sup>,将脑组织与血液隔开<sup>[8]</sup>,限制药物和外源性物质进入大脑,内皮细胞层独有的受体模式和运输系统不仅促进重要营养素和激素的摄取<sup>[9]</sup>,还通过活化泵调节脑内的离子浓度、代谢产物和外源物质<sup>[10]</sup>。

脑微血管内皮细胞不仅作为天然物理屏障阻碍有害物质,还能产生和释放保护性物质,阻止脑组织进一步受损。如研究发现,当脑组织受到创伤时,脑微血管内皮细胞 miR-21-5p 表达量明显增加,miR-21-5p 能抑制炎症和细胞凋亡、影响 NF- $\kappa$ B 和 Akt 的活动及控制 Ang-1 / Tie-2 信号通路,起到减轻内皮细胞损伤、抑制内皮细胞间紧密连接蛋白减少、保护血脑屏障的作用<sup>[11]</sup>。

### 1.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞与微血管内皮细胞紧密连接,自身及其产生的活性物质与血脑屏障其它细胞或分子相互作用,促进蛋白聚糖合成,诱导血脑屏障功能<sup>[12]</sup>。如其产生的血管内皮生长因子受体能高效调节脑微血管内皮细胞功能,改变血脑屏障通透性<sup>[13]</sup>,与星形胶质细胞密切相关 Wnt/hedgehog 信号通路调控血脑屏障形成和紧密连接完整性,维持血脑屏障的正常功能<sup>[14]</sup>。

### 1.3 周细胞

周细胞亦称血管平滑肌细胞、腔壁细胞、肌成纤维细胞,是毛细血管收缩的承担者,参与脑部止血和自我调节,具有收缩、免疫、迁移及干细胞潜

能等功能。主要定植于微血管基膜周边,通过紧密连接和内皮细胞相连,并与内皮细胞共用基膜,周围覆盖 22% ~ 32% 的微血管,通过调控微循环参与完整血脑屏障的维持或生理病理条件下微血管的再生作用。周细胞能特异性下调内皮细胞膜穿孔和渗透性相关基因的表达,调控蛋白编码以诱导星形胶质细胞终足极化,增强其与内皮接触<sup>[15]</sup>。干细胞潜能促使其分化成内皮细胞和胶质细胞,并促进内皮细胞紧密连接形成,维持血脑屏障的稳定性<sup>[16]</sup>。此外,周细胞可以调节某些 miRNA、长链非编码 RNA 而影响血脑屏障功能<sup>[17]</sup>,有报道称周细胞还参与构成肿瘤间质,形成癌细胞增殖的微环境,可能成为某些癌症的治疗靶点。

## 2 血脑屏障的其它结构

### 2.1 基底膜

基底膜是脑微血管内皮细胞外由 IV 型胶原、层连蛋白、内肌动蛋白、纤维连接蛋白以及一些精蛋白等组成的一层连续性膜结构。星形胶质细胞、周细胞亦参与构成基底膜<sup>[18]</sup>。因其由血管基底膜与神经上皮基底膜融合而比其他部位的基底膜厚。基底膜的破坏必将影响内皮细胞间紧密连接蛋白的表达,造成血脑屏障通透性增加<sup>[19]</sup>。

### 2.2 紧密连接

主要由跨膜蛋白、胞质附着蛋白和细胞骨架蛋白组成。跨膜蛋白由咬合蛋白 (Occludin)、闭合蛋白 (Claudin) 和连接黏附分子 (Junctional adhesive molecule, JAM) 三种膜蛋白组成;胞质附着蛋白由三种闭合小环蛋白组成,属于膜结合鸟苷酸环化酶激活蛋白家族;最重要的细胞骨架蛋白是纤维状肌动蛋白 F-actin。

有研究发现 Claudin 缺失不仅影响紧密连接构成,还使大鼠出现复杂表型和产后生长迟缓以及胃上皮细胞增生、大脑中出现钙化物质、睾丸萎缩等现象,提示 Claudin 可能承担了其它重要生理作用,其潜在作用有待进一步探究。Claudin 异常可作为某些疾病的致病机制,如癫痫发病时的血脑屏障损伤和脑水肿即因 Claudin-8 特异性下调导致;艾滋病患者体内 Claudin-5 缺乏会加速 HIV-1 进入脑组织。连接粘附分子 (JAM) 作为一类免疫球蛋白 (Ig),能引起动脉压上升,维持血脑屏障的正常压力和致密性,并与白细胞相互作用影响中枢神经系统的免疫功能。肌动蛋白是重要细胞骨架蛋白,其多聚体形成纤维状肌动蛋白 (F-actin),缺氧缺血

所致的血脑屏障通透性改变可能与 F-actin 重排有关。血脑屏障调控着血液与大脑之间的物质运输,其异常引起异常血管生成、血管老化、脑灌注不足和炎症反应,启动“恶性循环”,导致如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症等众多突触和神经细胞缺失和功能障碍的疾病<sup>[20]</sup>。

### 3 血脑屏障体外模型的构建

一个理想的体外模型应该具备表达多种功能性转运体、限制物质通过等体内血脑屏障生理功能以及同体内一致的细胞形态和生理结构分布。建立可靠且科学的体外血脑屏障必须使各个结构发挥其功能。建立体外模型是重要的研究手段,便于我们深入研究血脑屏障病理生理状态和多种相关疾病。自从脑微血管内皮细胞首次在体外分离并培养成功以来,体外模型得到不断发展和完善<sup>[21]</sup>。

#### 3.1 单脑微血管内皮细胞模型

单独培养作为核心成员的脑微血管内皮细胞,构建的体外模型基本可以模拟血脑屏障功能。此模型具有脑微血管内皮细胞存活时间长和细胞间联系紧密的优点,但易出现如特异性抗原表达减弱、紧密连接通透性增高的缺陷,且上述问题会因为细胞核传代出现更复杂的情况。所使用的脑微血管内皮细胞多为原始内皮细胞和永生内皮细胞,永生内皮细胞在跨细胞电阻和促进有关蛋白分子表达方面可能优于原始内皮细胞,但其缺乏重要的屏障功能。迄今为止,hCMEC/D3 和 bEnd.3 细胞系是参与构建体外模型的 36 种永生内皮细胞系中最适用的两种<sup>[22]</sup>。内皮细胞模型大致构建步骤为:分离获取大鼠脑血管内皮细胞;准备神经胶质培养层;将内皮细胞移入细胞培养环境;测跨内皮细胞电阻;通过 LY 染色或 FITC 标记右旋糖酐测内皮细胞的渗透性;运用蛋白免疫印迹法测 claudin-5 含量;质谱分析法测小分子通透性<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 微血管内皮细胞 + 星形胶质细胞模型

此模型更完整,更接近在体血脑屏障,体现微血管内皮细胞所具有的屏障功能,较少受到其它生理因素的干扰,被广泛应用于如药理学之类的研究,是目前应用最广泛的模型。大致过程为:取出生后 1~3 d 的 SD 大鼠乳鼠,经过匀浆、离心、酶解等步骤分别获得内皮细胞和星形胶质细胞,内皮细胞融合 90% 传代;建立共培养模型:星形胶质细胞达到 70% 融合后,接种内皮细胞;内皮细胞和星形胶质细胞的免疫组织化学染色;测定跨内皮细胞电

阻 (TEER 值)<sup>[24]</sup>。有研究报道利用造血干细胞构建出具有人血脑屏障功能的体外模型,经星形胶质细胞诱导的造血干细胞分化为内皮细胞,大致过程为:分化分离出脐带血中 CD34 阳性造血干细胞,诱导其分化为内皮细胞;星形胶质细胞共培养,获得类脑微血管内皮细胞;测量内皮细胞通透性;检测 Wnt 信号通路;分析脑血管内皮细胞表达的紧密连接蛋白;透射电子显微镜观察单细胞层超微结构<sup>[25]</sup>。脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞共培养构建的体外模型最多,通过表面液体泄漏试验、测量 TEER、检测  $\gamma$ -GT 和 ALP 含量探究模型有效性<sup>[26]</sup>。

#### 3.3 脑微血管内皮细胞 + 星形胶质细胞 + 周细胞模型

原代培养的脑微血管内皮细胞与周细胞、星形胶质细胞共培养所反映的细胞间移动及动态相互作用可较好模拟在体状态。通过细胞形态学和免疫细胞化学染色方法鉴定原代培养的细胞,测量跨内皮电阻值、荧光素钠通透性、碱性磷酸酶和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶的表达以及阳性药在体内和体外 BBB 通透性的相似度评价屏障功能<sup>[27]</sup>。有研究利用中空脑微血管共培养原代脑血管内皮细胞和从人体分离的星形胶质细胞及周细胞建立了一个 3D 微流体模型,可已进一步探究星形胶质细胞和周细胞功能<sup>[28]</sup>。

#### 3.4 原代培养脑微血管内皮细胞 + 周细胞

原代分离、纯化培养大鼠脑血管内皮细胞和周细胞,通过免疫细胞化学染色方法鉴定分离的细胞,应用 Transwell 插槽 (孔径 0.4  $\mu$ m) 共培养构建体外 BBB 模型,经 4 h 渗漏试验、紧密连接蛋白鉴定、跨内皮电阻检测以及通透性评价屏障功能。此模型缺少星形胶质细胞的功能支持,较少使用。

### 4 小结

血脑屏障通过调节离子含量为神经元信号传递营造合适的微环境,限制神经兴奋性氨基酸和白蛋白等大分子蛋白进入脑组织,阻止内源性或外源性神经兴奋物质入脑<sup>[29]</sup>,亦排除和阻止潜在危害性的物质通过,微血管内皮细胞膜内外的特殊转运系统允许和促进必需营养物质进入脑组织,血脑屏障因此被称为选择性转运屏障;血脑屏障细胞内外的酶类如乙酰胆碱酯酶、碱性磷酸酶等可以促进肽类及 ATP 代谢,灭活神经刺激性及毒性物质<sup>[30]</sup>,血脑屏障因此亦被称为代谢屏障。血脑屏障体外模

型为中枢神经系统在生理、病理、生物化学、分子生物学、药理等领域的研究提供了重要研究手段,有效地保持了在体血脑屏障的物质基础,并人为控制实验条件,观察血脑屏障的改变,为人类探究相关神经系统疾病的病因和发病机制提供重要的技术支持。构建更加高效的血脑屏障模型有助于多种疾病的临床研究和治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60(1):1-12.
- [2] Desai BS, Monahan AJ, Carver PM, et al. Blood-brain barrier pathology in Alzheimer's and Parkinson's disease: implications for drug therapy [J]. *Cell Transplantation*, 2007, 16(3):285-299.
- [3] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1):13-25.
- [4] Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60(1):1-12.
- [5] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1):13-25.
- [6] Grammas P, Martinez J, Miller B. Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13(19):1-22.
- [7] Englert C, Trutzschler AK, Raasch M, et al. Crossing the blood-brain barrier: Glutathione-conjugated poly(ethylene imine) for gene delivery [J]. *J Control Release*, 2016, 241(10):1-14.
- [8] Qosa H, Abuasal BS, Romero IA, et al. Differences in amyloid- $\beta$  clearance across mouse and human blood-brain barrier models: kinetic analysis and mechanistic modeling [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79(6):68-78.
- [9] Vazquez-Jimenez L, Garrido M, Miceli M, et al. Synthesis and in vitro, ex-vivo and in vivo activity of hybrid compounds linking a potent ROS and RNS scavenger activity with diverse substrates addressed to pass across the blood-brain barrier [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 123(8):788-802.
- [10] Zheng W, Aschner M, Ghersi-Egea JF. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 192(1):1-11.
- [11] Ge X, Huang S, Gao H, et al. miR-21-5p alleviates leakage of injured brain microvascular endothelial barrier in vitro through suppressing inflammation and apoptosis [J]. *Brain Res*, 2016, 1650(2):31-40.
- [12] Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability [J]. *J Anat*, 2002, 200(6):629-638.
- [13] Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling in control of vascular function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(5):359-371.
- [14] Luissint AC, Artus C, Glacial F, et al. Tight junctions at the blood-brain barrier: physiological architecture and disease-associated dysregulation. *Fluids Barriers CNS*, 2012, 9(1):23-28.
- [15] Alon R, Nourshargh S. Learning in motion: pericytes instruct migrating innate leukocytes [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(1):14-15.
- [16] Fisher M. Pericyte signaling in the neurovascular unit [J]. *Stroke*, 2009, 40(3):13-15.
- [17] Chen Y, Li Q, Tang J, et al. The evolving roles of pericyte in early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2015, 1623(5):110-122.
- [18] Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* [J], 2006, 7(1):41-53.
- [19] Miller SW, Palesch YY. Comments regarding the recent OAST article [J]. *Stroke*, 2008, 39(1):1-14.
- [20] Zlokovic BV. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neuro-degenerative Disorders [J]. *Neuron*, 2008, 57(2):178-201.
- [21] Li J, Peng L, Huang SH. Establishment and development of an in vitro model of the blood-brain barrier [J]. *Guangdong Med J*, 2009, 30(4):647-648.
- [22] Rahman NA, Rasil AN, Meyding-Lamade U, et al. Immortalized endothelial cell lines for in vitro blood-brain barrier models: A systematic review [J]. *Brain Res*, 2016, 1642(5):32-45.
- [23] Watson PM, Paterson JC, Thom G, et al. Modelling the endothelial blood-CNS barriers: a method for the production of robust in vitro models of the rat blood-brain barrier and blood-spinal cord barrier [J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14(59):21-30.
- [24] 陈雪, 王军, 王伟, 等. 体外血脑屏障模型的建立及功能测定. *卒中与神经疾病杂志*, 2014, 21(4):195-198.
- [25] Cecchelli R, Aday S, Sevin E, et al. A stable and reproducible human blood-brain barrier model derived from hematopoietic stem cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):733-743.
- [26] Wang Y, Wang N, Cai B, et al. In vitro model of the blood-brain barrier established by co-culture of primary cerebral microvascular endothelial and astrocyte cells [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(12):11-17.
- [27] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 通心络胶囊抑制 p38 MAPK

磷酸化抑制糖尿病周围神经病变小鼠氧化应激. 中国药理学通报, 2015, 31(5): 26-30.

- [28] Herland A, van der Meer AD, FitzGerald EA, et al. Distinct Contributions of Astrocytes and Pericytes to Neuroinflammation Identified in a 3D Human Blood-Brain Barrier on a Chip[J]. PLoS One, 2016, 11(3): 150-165.

- [29] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1): 13-25.

- [30] Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(1): 41-53.

## STAT1 及其相关信号通路对脑胶质瘤生物学特性的影响及机制研究进展

王小刚, 吴勇强 综述 郭庚 审校

山西医科大学第一医院神经外科, 山西 太原 030001

**摘要:** 信号转导子和转录激活子 1 (Signal Transducers and Activators of Transcription1, STAT1) 是一种可以和靶基因调控区 DNA 相结合的胞浆蛋白, 通过参与多种信号通路来调控细胞生长、分化和增殖等基因的表达, 在脑胶质瘤的发生发展中起重要的作用。STAT1 可以双向调控脑胶质瘤增殖, 其异常激活可抑制脑胶质瘤的免疫逃逸和病理性血管生成、促进脑胶质瘤的凋亡。本文就 STAT1 的激活途径及其与脑胶质瘤的恶性生物学特性的关系作一综述。

**关键词:** 脑胶质瘤; STAT1; 信号通路; 功能; 机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.025

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 预后极差。近年来即使采用手术全切 + 适形分割放疗 + 替莫唑胺化疗多种手段联合治疗方案, 胶质母细胞瘤 (WHO IV 级) 患者中位生存期仍小于 15 个月<sup>[1]</sup>。信号转导与转录激活因子 (Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT) 家族由 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6 等 7 个成员组成, 广泛表达于不同类型的细胞和组织中, 并参与细胞免疫、炎症反应和细胞增殖等生理过程的调控<sup>[2]</sup>。STAT1 通过参与干扰素 (Interferon, IFN)、酪氨酸激酶 (Janus Kinase, JAK)/STAT、NF- $\kappa$ B<sup>[3]</sup> 等多种信号通路的调控, 在多种生理和病理过程中发挥重要的作用。目前大量研究<sup>[4-6]</sup>表明: STAT1 是一种肿瘤抑制因子, 可抑制肿瘤增殖及病理性血管新生, 促进肿瘤细胞凋亡。本

文将就 STAT1 的激活途径以及 STAT1 对脑胶质瘤的恶性生物学特性的影响作一综述。

### 1 STAT1 的激活途径

STAT1 是信号转导与转录激活因子家族中的重要成员之一, 基因定位于 1 号染色体上, 由 750 个氨基酸残基组成, 编码 91kD 的蛋白质, 它主要包含有 6 个功能区域: N 端的氨基酸保守序列、卷曲螺旋区、DNA 结合域、连接区、SH2 结合域 (Src Homolog 2 domain, SH2) 和 C 端的转录活性域 (Transcriptional Activation Domain, TAD)。其中 SH2 结合域位于第 577 至第 683 位氨基酸残基之间, 可使 STAT1 分子募集到酪氨酸磷酸化受体上, 同时也是 STAT1 酪氨酸磷酸化后相互作用形成二聚体所必需的<sup>[7]</sup>。TAD 区域位于第 684 至第 750 位氨基酸残基之间, 该区域中内的 701 位点酪氨酸磷

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81201991); 中国博士后科学基金 (2015M571068、2016T90115); 北京博士后工作经费资助项目 (2015ZZ56、2016ZZ43); 山西省自然科学基金 (201601D011127); 山西省高等学校创新人才支持计划 (晋教科[2013]8 号)

**收稿日期:** 2017-04-29; **修回日期:** 2017-07-20

**作者简介:** 王小刚 (1990-), 男, 在读研究生。研究方向: 脑胶质瘤的基础和临床研究。

**通信作者:** 郭庚 (1980-), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 目前为首都医科大学附属北京天坛医院在站博士后。主要从事脑胶质瘤的基础和临床研究。E-mail: guogeng973@163.com