

- [25] Dolma S, Selvadurai HJ, Lan X, et al. Inhibition of Dopamine Receptor D4 Impedes Autophagic Flux, Proliferation, and Survival of Glioblastoma Stem Cells. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 859-873.
- [26] Johnson DR, Chang SM. Recent medical management of glioblastoma. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 746: 26-40.
- [27] Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015, 91(3): 497-504.
- [28] Chen CM, Syu JP, Way TD, et al. BC3EE2, 9B, a synthetic carbazole derivative, upregulates autophagy and synergistically sensitizes human GBM8901 glioblastoma cells to temozolomide. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1244-1252.
- [29] Lin CJ, Lee CC, Shih YL, et al. Resveratrol enhances the therapeutic effect of temozolomide against malignant glioma in vitro and in vivo by inhibiting autophagy. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52(2): 377-391.
- [30] Filippi-Chiela EC, Bueno e Silva MM, Thom'e MP, et al. Single-cell analysis challenges the connection between autophagy and senescence induced by DNA damage. *Autophagy*, 2015, 11(7): 1099-1113.
- [31] Jalota A, Kumar M, Das BC, et al. Synergistic increase in efficacy of a combination of 2-deoxy- D-glucose and cisplatin in normoxia and hypoxia: Switch from autophagy to apoptosis. *Tumour Biology*, 2016, 37(9): 12347-12358.
- [32] Stojcheva N, Schechtmann G, Sass S, et al. MicroRNA-138 promotes acquired alkylator resistance in glioblastoma by targeting the Bcl-2-interacting mediator BIM. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12937-12950.
- [33] Kaza, N, Kohli L, Roth KA. Autophagy in brain tumors: A new target for therapeutic intervention. *Brain Pathology*, 2012, 22(11): 89-98.

血管生成拟态在胶质瘤中的研究进展

罗斌华¹ 综述 荔志云^{2*} 审校

1. 甘肃中医药大学临床医学院,甘肃 兰州 730000

2. 兰州军区兰州总医院神经外科,甘肃 兰州 730050

摘要:胶质瘤是成人神经系统最常见的恶性肿瘤之一,具有广泛的血管化和高度的侵袭性,预后差。传统的抗血管生成药物效果不理想。血管生成拟态(Vasculogenic mimicry, VM)是一种不依赖机体血管内皮细胞的全新的血流灌注系统,被认为是传统抗血管治疗失败的主要原因之一。其形成机制复杂,多种因素共同参与,包括肿瘤微环境、干细胞、上皮间质转化及多条信号通路。本综述主要阐述了血管生成拟态在胶质瘤研究中的机制进展,以及在此基础上开发的潜在抗血管生成药物。

关键词:血管生成拟态;胶质瘤;机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.017

胶质瘤是高度血管化的恶性实体瘤,侵袭性高、预后差,中位生存期仅12~15月^[1]。传统的抗血管生成药物主要针对内皮依赖性血管,临床疗效并不理想。血管生成拟态(Vasculogenic mimicry, VM)作为一种不依赖机体血管内皮细胞的全新的血流灌注系统,形态学上由肿瘤细胞和基底膜构成具有微循环功能的网状结构,研究显示VM与肿瘤恶性程度、预后及抗血管治疗效果不理想密切相

关,但关于VM机制十分复杂,多种因素及信号通路参与其中。本文将对VM在胶质瘤中的机制以及在此基础上研发的抗VM治疗方法进行综述。

1 VM形成机制

研究显示VM形成需要多种因素参与,包括肿瘤微环境、干细胞、上皮间质转化及TGF- β 、VE-cadherin、EphA 2、MMPs、LRIG1、COX-2、VEGFR-2、MIF、miRNA等分子参与的多条信号通路。

收稿日期:2018-08-20;修回日期:2018-10-08

作者简介:罗斌华(1989-),女,在读硕士研究生,主要从事颅内肿瘤的基础与临床研究。

通信作者:荔志云(1962-),男,硕士,教授,硕士生导师,主任医师,主要从事创伤性颅脑损伤与颅内肿瘤的基础与临床研究。

1.1 肿瘤微环境

肿瘤微环境是指肿瘤细胞在生长过程中所处的局部微环境,主要特征为间质高压,低氧分压、低PH、大量生长因子、蛋白水解酶及炎性物质等。不同微环境影响肿瘤VM及相关生物学行为,如增殖、迁移、侵袭等。目前关于胶质瘤微环境的研究主要集中在细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)重塑和缺氧两方面。

1.1.1 细胞外基质重塑 细胞外基质主要包括MMPs、LN5 γ 2、整合素、免疫球蛋白类粘附分子、硫酸肝素、热休克蛋白、组织因子等。研究显示MMP-2、MMP-9、MMP-14及LN5 γ 2均参与了胶质瘤VM形成。凌耿强等^[2]通过缺氧培养、添加U251上清、U251细胞处理Matrigel等方法分别诱导SHG44胶质瘤细胞,发现不同微环境下均能形成VM。据此推测胶质瘤VM形成可能是微环境改变后多种因素共同作用的结果。

1.1.2 缺氧 大多数恶性实体瘤进展过程中均存在缺血、缺氧现象。早期认为只有恶性程度较高的胶质瘤可形成VM,如U251MG、U87细胞;而低度恶性胶质瘤不能形成VM,如SHG44细胞。但张熙^[3]等通过化学缺氧法诱导低侵袭性SHG44胶质瘤细胞形成VM,且肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力增强。后期学者们通过缺氧箱培养、二氯化钴模拟缺氧等方法均可诱导低侵袭性胶质瘤形成VM。缺氧条件下缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)高表达,与VE-cadherin启动子上游区域中的缺氧反应元件(HRE)结合而激活,激活的VE-cadherin通过EphA2/PI3K/MMPs/LN5 γ 2通路调控VM形成^[4]。

2 胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)

GSCs具备自我更新、多向分化潜能、可塑性和胚胎样细胞表型,主要表达CD133、Nestin等干细胞标志分子。在特定的微环境中,胶质瘤干细胞失去原有“干性”可定向分化为内皮细胞或血管平滑肌样细胞,参与肿瘤血管生成。Dong等^[5]发现胶质瘤干祖细胞(human glioma stem/progenitor cells, hGSPCs)在体外缺氧条件下形成毛细血管样结构,且表达血管内皮细胞标志蛋白(CD31、CD34、KDR和vWF)。提示胶质瘤干祖细胞转分化为内皮细胞。当GSCs在添加了VEGF的培养基中可形成呈典型的石板样形态的VM,其超微结构与血管内皮细胞相似。Scully等^[6]证实GSCs形成VM过程中

可转分化为血管平滑肌样细胞,表达血管壁标记物SMa、PDGFR β 、EGFR、VEGFR-2。Chang等^[7]通过对免疫缺陷小鼠皮下和原位注射人胶质母细胞瘤移植瘤的分析,发现移植瘤血管主要由内皮细胞异常的肿瘤细胞和内皮细胞共同组成。研究表明,这些肿瘤细胞来源于具有多向分化能力的CSCs,因此VM可能代表肿瘤干细胞向内皮细胞的不完全分化。

3 上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)

EMT是一个动态的生物学过程,通过极化上皮细胞使其失去其上皮特性,并获得间充质细胞特性以及细胞形态的改变。上皮间质转换的特征是接触抑制、细胞外基质重塑和细胞骨架的重组。EMT在恶性肿瘤的进展和VM的形成中起着至关重要的作用。在EMT过程中,E-cadherin等上皮标记物的表达下调,Vimentin等间充质标记物的表达上调。研究显示缺氧条件下U87和U251胶质瘤细胞可形成VM,此时HIF-1 α 、MIF和CXCR4表达增加,与EMT相关的间充质标记物N-cadherin、Vimentin表达增加,而上皮标记物E-cadherin表达下降或几乎不表达。说明胶质母细胞瘤形成VM与EMT密切相关^[8]。TGF- β 是目前公认的调节EMT的主要因子,Ling等^[9]研究发现TGF- β 主要通过诱导上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)参与VM形成。其机制很可能是通过激活MMP-LN5 γ 2通路引起EMT和ECM重塑使肿瘤细胞可塑性增强。不过最新的研究表明,肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)和上皮-内皮细胞转换(epithelium-to-endothelium transition, EET)是EMT过渡的一种亚型,通过刺激肿瘤细胞的可塑性、重塑细胞外基质以及将VM通道与宿主血管连接,从而促进VM的形成^[10]。

4 VM相关信号通路及参与分子

4.1 TGF- β 1信号通路

TGF- β 1是肿瘤血管发生过程中的一种多功能细胞因子。Huang等^[14]发现在相同的三维培养条件下,VM阳性的胶质瘤细胞系U251MG与VM阴性的SHG44相比,TGF- β 1表达明显升高。进一步通过基因沉默U251MG细胞中TGF- β 1表达可抑制了VM形成,然而转染了TGF- β 1的SHG44胶质瘤细胞可以形成VM。据此证实了TGF- β 在VM形成中的重要作用。Zhang等^[11]采用qRT-PCR和ELISA

法检测正常人星形胶质瘤细胞 (normal human astrocytes, NHA) 细胞和 NHA/A 172 共培养胶质瘤细胞系中 TGF- β 1 mRNA 水平均升高,提示 NHA 通过分泌 TGF- β 1 促进胶质瘤细胞株 A172VM 的形成。

4.2 EphA2/PI3K/MMPs/LN5 γ 2 信号通路

EphA2 是酪氨酸蛋白激酶受体家族成员之一,调节肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成。VE-cadherin 是内皮细胞特异性表达的一种跨膜糖蛋白,属于钙粘家族之一,是 VM 形成中最早发现的分子之一。VM 阳性的胶质瘤细胞中 VE-cadherin 能在相邻肿瘤细胞间同型结合,使 EphA2 局限于细胞膜。EphA2 与相邻肿瘤细胞膜配体 Ephrin-A1 结合后发生磷酸化,磷酸化的 EphA2 激活 PI3K (磷脂酰肌醇-3-激酶),活化的 PI3K 使 4,5-二磷酸肌醇磷酸化生成 3,4,5-三磷酸肌醇,进一步促进 MMP2 和 MTI-MMP 的表达,后两者共同作用下使 LN 5 γ 2 分解为 γ 2x 和 γ 2,最终促进 VM 形成^[4,12]。

4.3 RTK/PI3K/Akt/mTOR

RTK 是酪氨酸蛋白激酶受体,属于单跨膜受体,具有胞外 N 端配体结合结构域和胞内 C-末端区催化结构域。PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,且 PI3K 本身具有丝氨酸/苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成。P85 和 RTK 的结合激活催化亚基 (P110),从而催化 PIP 3,4-二磷酸 (PIP 2) 磷酸化为 3,4,5-三磷酸 (PIP 3)。PIP 3 反过来激活磷酸肌醇依赖性激酶-1 (PKD 1),后者通过磷酸化特定的氨基酸位点激活 Akt,激活后的 Akt 使其下游底物 mTOR 直接磷酸化,后者能够激活 Akt 信号级联放大的因子,包括受体酪氨酸激酶、整合素、B 细胞和 T 细胞受体、细胞因子受体、G 蛋白偶联受体,以及其他能够通过 PI3K 诱发 PIP3 生成的刺激因子^[13]。Huang 等^[14]发现在体外培养条件下,U87 恶性胶质母细胞瘤细胞在 Matrigel 上形成类似于脐静脉内皮细胞的管状结构,mTOR 特异性抑制剂雷帕霉素抑制 U87 恶性胶质母细胞瘤细胞在常氧和缺氧条件下 VM 的形成。此外,雷帕霉素和 mTOR siRNA 还能抑制 VM 形成的信号级联,尤其是 HIF-1 α 。以上结果均表明 mTOR 信号参与了 VM 的形成。因此,RTK/PI3K/Akt/mTOR 信号通路在胶质瘤中的研究较为明确。

4.4 LRIG 1

富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白样结构域

(leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domain 1, LRIG-1),是表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路的调节因子,是肿瘤发生过程中的抑癌蛋白。Zhang 等^[15]将 LRIG 1 转染到 SHG-44 胶质瘤细胞中,发现 LRIG 1 能抑制缺氧诱导的 VM 形成和 VM 依赖的恶性行为,机制可能是抑制 EGFR/PI3K/AKT 信号通路和 EMT 过程。然而,在胶质瘤细胞中应用 siRNA 技术下调 LRIG1 可以激活 EGFR、AKT,并促进肿瘤的 VM 相关恶性生物学行为。

4.5 COX-2

环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是前列腺素 E2 的限速酶。常氧条件下通过三维培养发现能形成 VM 的高侵袭性脑胶质瘤细胞株表现出较高的 COX-2 表达,而非侵袭性细胞株则没有这种生物学现象。另外,应用 COX-2 抑制剂 Celecoxib 或特异性 siRNAs 抑制 COX-2 对 VM 的形成有显著的抑制作用^[16],提示 COX-2 在 VM 结构的形成中起着重要的作用。

4.6 VEGFR-2

血管内皮细胞生长因子受体 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR-2) 又称 Flk-1/KDR,属于酪氨酸蛋白激酶受体家族,主要在血管内皮细胞、造血干细胞和肿瘤干细胞中表达。VEGFR-2 与胶质瘤 VM 形成密切相关,GSCs 通过分泌 VEGF,与自身表面的血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR-2) 结合并发生磷酸化参与 VM 形成。Yao 等^[17]发现在 GSCs 形成 VM 过程中 VEGFR-2 高表达,用 shRNA 敲除 GSCs 中的 VEGFR-2,并通过小鼠异位移植瘤模型发现转染了 VEGFR-2 shRNA 的胶质瘤干细胞 VM 形成数量为未转染组的 60%,说明 VEGFR-2 介导了干细胞 VM 的形成。

4.7 MIF

巨噬细胞迁移抑制因子 (Macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种结构独特的细胞因子,具有促炎和促肿瘤作用。暴露在缺氧环境下的胶质瘤 (U87 和 U251) MIF 表达增加,MIF 通过 CXCR4/AKT/EMT 途径调节缺氧诱导的 GBM 细胞 VM 的形成。缺氧诱导的 MIF 和 CXCR 4 的过度表达与胶质瘤的分级呈正相关,MIF 已被报道为胶质瘤患者预后的独立预测因子^[18]。

4.8 miRNA

微小 RNA (microRNA, miRNA) 由 RNA 聚合酶 II

合成的非编码 RNA,可结合到 mRNA 上抑制转录,也可直接降解目标 mRNA。Li 等^[19]采用 RT-PCR 法检测到胶质瘤中 miR-141 的表达下调,EphA 2 表达上调,两者在胶质瘤 II、III、IV 级中的表达水平呈负相关。另外,外源性 miR-141 的表达能抑制肿瘤的生长,抑制 VM 的生产。同样地,miR-26b 可抑制 EphA 2 调控的 VM 过程。Xu 等^[20]发现 miR-584-3p 通过对抗缺氧诱导的 ROCK 1 依赖的应力纤维形成而抑制肿瘤细胞的 VM。Song 等^[21]发现 miRNA-9 通过抑制 Notch 信号通路阻碍 VM 形成。多项研究证实 miRNA 可能对脑胶质瘤具有抑癌作用。Gao 等^[22]发现通过基因敲除长链非编码 RNA Hoxa-AS2 可抑制恶性胶质瘤 VM 形成和相关生物学行为,并证实 miR-373/EGFR 轴参与了该生物学过程。另外,研究发现 miRNA21 与胶质瘤的迁移、侵袭、增殖及预后相关,与 VM 相关的分子如 MMPs、EGFR 及 TGF- β /Smad 信号通路等均密切相关,但文献尚无 miRNA21 与 VM 形成的相关报道^[23]。

5 抗 VM 治疗

目前在胶质瘤治疗的研究中,基于以上分子机制,现有的抗 VM 治疗主要针对 MMPs、HIF-1 α 、RTK 及其他(TGF- β 1、mTOR、Mig-7、LRIG1 等)采用相应抑制剂或基因沉默相关分子。

5.1 MMPs

Ling 等^[24]用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)体外处理 U87 胶质瘤细胞,随着培养液中 ATRA 浓度逐渐增高,U87 细胞形成 VM 的能力减弱。其可能机制为 ATRA 的下游 NF- κ B 通路受阻,MMP-2 活性下降致 VM 形成受阻。黄树赞等^[25]发现阿托伐他汀可能通过对 U87 细胞 MMP-2 表达的抑制,从而影响 VM 形成。郭世文、张熙等研究团队通过体内外试验证实 Alphastatin 能够同时抑制内皮细胞依赖性血管和血管生成拟态,其机制可能是抑制 EphA2/MMPs/LN5 γ 2 通路的活性^[26-27]。

5.2 HIF-1 α

肿瘤细胞在缺氧微环境下 HIF-1 α 高表达,并通过直接或间接调节 VE-cadherin、EphA 2 和 LN5 γ 2 基因的表达来促进 VM 的形成,当应用 siRNA 干扰沉默 HIF-1 α 基因后 VM 形成明显受阻^[4,12]。另外,研究显示 HIF-1 α 是由哺乳动物的雷帕霉素通过 mTOR 信号通路调控的,Huang 等^[14]

用 mTOR 特异性抑制剂雷帕霉素抑制 U87 恶性胶质母细胞瘤细胞在缺氧条件下 VM 的形成。

5.3 RTK

受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)胞外受体主要包括各种生长因子受体,如成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、胰岛素和胰岛素样生长因子-1 受体(insulin and insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)等。李潇等^[28]通过体内外实验发现 FGFR 抑制剂 BGJ398 处理人胶质瘤细胞株 U87MG 和 U251MG 可以抑制胶质瘤细胞形成 VM,其可能机制与阻断 FGFR 通路,下调 MMP2 和 MMP14 的表达有关。贝伐单抗(bevacizumab, Bev)是血管内皮生长因子受体抑制剂,理论上可以抑制肿瘤血管生长。但是,Xue 等^[29]采用组织病理学和动态增强 MRI(DCE-MRI)技术研究贝伐单抗对 U87MG 小鼠血管生成作用时发现,Bev 治疗后第 6 天 VM 明显增加。Gariboldi 等^[30]研究 U-87 MG 人胶质瘤细胞系中 IGF-HIF1-VEGF 轴的表达,使用 IGF1R 特异性抑制剂 NVP-AEW 541 阻断 IGF-HIF1-VEGF 通路,最终抑制胶质细胞瘤的增殖和血管生成能力。Yao 等^[17]通过体内外实验证实转染了 VEGFR2 shRNA 的胶质瘤干细胞 VM 形成受到明显抑制。

5.4 其他

Ling 等^[9]采用不同浓度 TGF- β 中和和抗体处理 U251 胶质瘤细胞,结果显示抑制 TGF- β 信号通路可以使胶质瘤 VM 形成能力下降,这可能与 VEGF 及 PDGF 表达减少有关。Huang 等^[14]在体外培养条件下证实 mTOR 参与了 U87 胶质瘤细胞的 VM 形成过程,并应用 mTOR 特异性抑制剂雷帕霉素和 mTOR siRNA 抑制了 VM 的形成。Zhang 等^[15]发现 LRIG 1 通过抑制 EGFR/PI3K/AKT 通路抑制缺氧诱导的 VM 形成。Liu 等^[16]应用 COX-2 抑制剂 Celecoxib 或特异性 siRNAs 抑制 COX-2 发现 VM 形成受到显著抑制。胡昌建等^[30]采用慢病毒转染将 Mig-7-shRNA 转入 U87 胶质瘤细胞中,发现其 VM 形成及侵袭能力明显降低,这可能与 Mig-7 基因沉默后下调 PI3K、AK、p-AKT、MMP-2 和 MMP-9 的表达有关。

6 总结

胶质瘤是成人神经系统最常见的恶性肿瘤之

一,临床预后差。目前传统的抗血管生成药物主要抑制内皮细胞增殖和/或向低氧区迁移,从而使肿瘤组织缺血、缺氧,实际上不仅达不到“饿死”肿瘤的目的,还会诱导肿瘤细胞代偿性的形成 VM,从而增加了肿瘤的恶性生物学行为,在临床应用中结果令人失望。VM 可能是一种重要的肿瘤存活机制,在肿瘤进展早期可能完全剥夺肿瘤的血供。而且 VM 通道独特的结构直接将通道内表面的肿瘤细胞暴露在血管中,从而促进肿瘤的转移。许多研究表明 VM 与胶质瘤患者预后密切相关,可作为预后的独立预测因子。因此,针对 VM 的研究是目前热点之一,但关于 VM 形成包括肿瘤微环境、干细胞、上皮间质转化等因素及各种信号通路均有参与,通过阻断其中某一环节并不能使 VM 形成完全受阻。所以需要研究者们继续努力以期发现有效的抗 VM 靶向药物,为治疗肿瘤带来新希望。

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults; a "state of the science" review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7):896-913.
- [2] 凌耿强, 马东营, 何瑞星, 等. 肿瘤细胞微环境对胶质瘤血管生成拟态形成的影响 [J]. *中国医药生物技术*, 2017, 12(2):134-138.
- [3] 张熙, 郭世文, 尉春艳. 缺氧诱导 SHG44 细胞拟态血管形成及相关机制 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2011, 10(3):218-221.
- [4] Li S, Meng W, Guan Z, et al. The hypoxia-related signaling pathways of vasculogenic mimicry in tumor treatment [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 80:127-135.
- [5] Dong J, Zhang Q, Huang Q, et al. Glioma stem cells involved in tumor tissue remodeling in a xenograft model [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(2):249-260.
- [6] Scully S, Francescone R, Faibish M, et al. Transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells into mural cells drives vasculogenic mimicry in glioblastomas [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(37):12950-12960.
- [7] Chang Y S, Tomaso E D, McDonald D M, et al. Mosaic blood vessels in tumors: Frequency of cancer cells in contact with flowing blood [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, 97(26):14608-14613.
- [8] Liu Q, Qiao L, Liang N, et al. The relationship between vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9):1761-1769.
- [9] Ling G, Ji Q, Ye W, et al. Epithelial-mesenchymal transition regulated by p38/MAPK signaling pathways participates in vasculogenic mimicry formation in SHG44 cells transfected with TGF- β cDNA loaded lentivirus in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2387-2398.
- [10] Sun B, Zhang D, Zhao N, et al. Epithelial-to-endothelial transition and cancer stem cells: two cornerstones of vasculogenic mimicry in malignant tumors: [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18):30502-30510.
- [11] Zhang C, Chen W, Zhang X, et al. Galunisertib inhibits glioma vasculogenic mimicry formation induced by astrocytes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(3):23056-23066.
- [12] Mao J, Liu J, Guo G, et al. Glioblastoma vasculogenic mimicry: signaling pathways progression and potential anti-angiogenesis targets [J]. *Biomarker Research*, 2015, 3(1):1-10.
- [13] Choi E J, Cho B J, Lee D J, et al. Enhanced cytotoxic effect of radiation and temozolomide in malignant glioma cells: targeting PI3K-AKT-mTOR signaling, HSP90 and histone deacetylases [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):1-12.
- [14] Huang M, Ke Y, Sun X, et al. Mammalian target of rapamycin signaling is involved in the vasculogenic mimicry of glioma via hypoxia-inducible factor-1 α . [J]. *Oncology Reports*, 2014, 32(5):1973-1980.
- [15] Zhang X, Song Q, Wei C, et al. LRIG1 inhibits hypoxia-induced vasculogenic mimicry formation via suppression of the EGFR/PI3K/AKT pathway and epithelial-to-mesenchymal transition in human glioma SHG-44 cells [J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2015, 20(4):631-641.
- [16] Liu X M, Zhang Q P, Mu Y G, et al. Clinical significance of vasculogenic mimicry in human gliomas [J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2011, 105(2):173-179.
- [17] 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 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2013, 8(3):1-12.
- [18] Guo X, Xu S, Gao X, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes vasculogenic mimicry formation induced by hypoxia via CXCR4/AKT/EMT pathway in human glioblastoma cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):80358-80372.
- [19] Li G, Huang M, Cai Y, et al. miR-141 inhibits glioma vasculogenic mimicry by controlling EphA2 expression [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18(2):1395-1404.
- [20] Xu S, Zhang J, Xue H, et al. MicroRNA-584-3p reduces the vasculogenic mimicry of human glioma cells by regulating hypoxia-induced ROCK1 dependent stress fiber formation [J]. *Neoplasia*, 2017;64(1):13-21.
- [21] Song Y, Mu L, Han X, et al. MicroRNA-9 inhibits vasculo-

genic mimicry of glioma cell lines by suppressing Stathmin expression [J]. *J Neuro-Oncology*, 2013, 115(3):381-390.

[22] Gao Y, Yu H, Liu Y, et al. Long Non-Coding RNA HOXA-AS2 Regulates Malignant Glioma Behaviors and Vasculogenic Mimicry Formation via the MiR-373/EGFR Axis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(1):131-147.

[23] 袁洁, 费智敏. miRNA-21——治疗神经胶质瘤的新靶标? [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(2):211-214.

[24] Ling GQ, Liu YJ, Ke YQ, et al. All-trans retinoic acid impairs the vasculogenic mimicry formation ability of U87 stem-like cells through promoting differentiation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):165-172.

[25] 黄树赞, 孙兴林, 罗敏捷, 等. 阿托伐他汀对恶性胶质瘤血管生成拟态抑制作用的初步研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(2):121-124.

[26] 郭世文, 张熙, 尉春艳. Alphastatin 多肽对胶质瘤血管生成拟态的抑制作用及其相关机制 [J]. *重庆医学*, 2011, 40(21):2084-2086.

[27] 张熙, 赵启梅, 尉春艳. alphastatin 多肽血管抑制治疗的体内研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(5):424-427.

[28] 李潇, 王昀, 陈韬亮, 黄敏, 柯以铨. 靶向成纤维细胞生长因子受体抑制胶质瘤中血管生成拟态的生成 [J]. *实用医学杂志*. 2017, 33(11):1735-1738.

[29] Xue W, Du X, Wu H, et al. Aberrant glioblastoma neovascularization patterns and their correlation with DCE-MRI-derived parameters following temozolomide and bevacizumab treatment [J]. *Sci Rep*, 2017, 24;7(1):13894.

[30] Gariboldi MB, Ravizza R, Monti E. The IGF1R inhibitor NVP-AEW541 disrupts a pro-survival and pro-angiogenic IGF-STAT3-HIF1 pathway in human glioblastoma cells [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2012, 80:455-462.

[31] 胡昌建, 陈祥荣, 胡伟鹏. 沉默 Mig-7 基因的表达可抑制人脑胶质瘤 U87 细胞的体外血管生成拟态形成能力及侵袭能力 [J]. *肿瘤*, 2016, 36(5):530-537.

胶质母细胞瘤非手术治疗研究进展

李小煜 综述 沈庆煜*, 彭英* 审校

中山大学孙逸仙纪念医院神经内科, 广州 广东 510235

摘要:胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤, 其生物学特性为浸润性生长, 难治疗, 易复发, 预后差等。目前, 虽然手术是脑胶质瘤治疗最基本、最直接的治疗手段, 但是因为 GBM 具有高度侵袭性, 呈现弥漫浸润性生长, 与周围健康脑组织缺乏组织学边界, 且常常位于脑功能区, 肿瘤的完全切除往往难以完成。因此探索针对 GBM 安全有效的非手术治疗策略仍然是研究的热点。近年来, 针对 GBM 的非手术治疗有了很大的进展, 本文就脑胶质瘤非手术治疗展开综述。

关键词:神经胶质瘤; 放射治疗; 化学治疗; 免疫治疗; 基因治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.018

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 多为弥漫浸润性生长, 难治疗, 易复发, 预后差。目前, 针对 GBM 最为广泛接受的标准化治疗包括最大范围的手术切除, 辅以放射治疗及化学治疗, 但患者的预后仍不乐

观。手术是 GBM 治疗最基本, 最直接的方式。但是, 由于 GBM 具有高度侵袭性, 与周围健康组织缺乏组织学边界, 且常常位于重要的脑功能区, 肿瘤的完全切除往往很难实现。由此可见, GBM 的治疗不能仅仅依靠手术。为了进一步改善 GBM 患者

基金项目:广州市产学研重点科技项目:放射性脑病的早期诊断和早期预警。(2015-2019)项目编号:201508020058

收稿日期:2018-07-24; **修回日期:**2018-09-04

作者简介:李小煜(1989-), 女, 博士在读, 研究方向:胶质瘤非手术治疗研究。

通信作者:沈庆煜, 男, 博士学位, 主任医师, 研究方向:颅脑肿瘤和脑血管疾病研究。彭英, 男, 博士学位, 主任医师, 研究方向:颅脑肿瘤和脑血管疾病研究。