

# 细胞外基质对胶质瘤侵袭性影响的研究进展

潘景臻, 王帅 综述 张健, 衡雪源 审校

潍坊医学院, 山东省潍坊市 261000

临沂市人民医院, 山东省临沂市 276000

**摘要:** 胶质瘤恶性程度高, 其侵袭性生长方式使得手术不能有效切除, 是预后较差的主要原因, 研究发现细胞外基质中的透明质酸及其受体、肌腱生长蛋白、整合素、基质金属蛋白酶和生长因子等与胶质瘤的侵袭性密切相关, 并且已有多种针对细胞外基质起作用的药物被证明对胶质瘤有效, 深入研究细胞外基质在胶质瘤发展中的作用机制, 可以为胶质瘤的治疗提供更多的方向。

**关键词:** 胶质瘤; 侵袭性; 细胞外基质; 基质金属蛋白酶; 整合素

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.020

脑胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤, 约占颅内恶性肿瘤的 80%<sup>[1]</sup>。由于胶质瘤侵袭性生长的特点, 手术全切困难, 术后易复发, 恶性程度高的胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 患者中位生存时间仅 12~14 个月<sup>[2]</sup>。肿瘤侵袭的机制涉及以下 3 个方面: ①肿瘤血管的新生; ②细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的降解; ③肿瘤细胞的黏附与迁移。肿瘤的侵袭过程中, 肿瘤细胞突破细胞外基质是一个关键步骤, 本文拟对 ECM 影响胶质瘤侵袭性的相关机制及可能的有效治疗靶点作一综述。

## 1 细胞外基质成分与胶质瘤侵袭性的关系

脑组织中的 ECM 与大多数器官不同, 仅占其组织容量的 20% 左右, 分为间隙基质和基底膜两部分。间隙基质部分主要由糖胺聚糖、蛋白聚糖、连接蛋白及肌腱蛋白组成, 星形胶质细胞可以产生少量的纤维粘连蛋白填充其中。基底膜部分则由胶原蛋白、糖蛋白和一些粘附分子组成, 主要成分有 IV 型胶原蛋白、层粘连蛋白、基底膜聚糖, 基底膜是血脑屏障的重要组成部分<sup>[3]</sup>。

### 1.1 透明质酸

透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是 ECM 的主要成分之一, 是以葡萄糖醛酸和 N-乙酰氨基葡萄糖为单位的双糖重复结构的一种糖胺聚糖<sup>[4]</sup>。HA 在人体中主要起构建组织结构和维持组织稳态的作用,

而在肿瘤组织中, 它可以通过多种信号传递来影响肿瘤细胞的生物学功能, 还可以通过与其受体结合来改变 ECM 的结构, 增加肿瘤细胞迁移和生长的空间<sup>[5]</sup>。研究表明胶质瘤中的 HA 含量要远远高于正常组织。HA 可以调节骨桥蛋白的表达, 后者与 CD44 和整合素相互作用可促进胶质瘤细胞的扩散, 增强胶质瘤的侵袭性<sup>[6]</sup>。PTEN 可以通过抑制 HA 诱导 MMP-9 分泌的功能来抑制胶质瘤的侵袭<sup>[7]</sup>。

### 1.2 蛋白多糖

ECM 中的蛋白多糖因带有负电荷, 易与其他分子结合, 成为调节肿瘤微环境的关键因素。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖是基底膜的重要组成部分, 可被肝素酶特异性识别并切割, 破坏基底膜的完整性, 促进肿瘤转移; 还可以结合细胞因子如成纤维细胞生长因子等及其细胞膜受体, 调节多种细胞内信号转导分子, 作用于癌细胞的增殖、转移和浸润过程<sup>[8]</sup>。Syndecan-1 是一种跨膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖, 它在多形性胶质母细胞瘤, 尤其是间质型中呈显著上调, 研究表明敲除 Syndecan-1 可以下调 c-src/FAK 信号通路, 从而抑制胶质瘤细胞的侵袭<sup>[9]</sup>。

凝集素家族是中枢神经系统 ECM 中重要的蛋白多糖家族, 其中短小蛋白聚糖和神经蛋白聚糖为中枢神经系统 ECM 所独有<sup>[10]</sup>。特别是短小蛋白聚糖已被证明在神经胶质瘤中显著上调, 并且与侵袭相关。Dwyer 等人研究显示, 短小蛋白可以增加胶质瘤细胞

基金项目: 山东省自然科学基金 (编号: ZR2015HL044)

收稿日期: 2019-06-19; 修回日期: 2019-09-16

作者简介: 潘景臻 (1993-), 男, 潍坊医学院临床医学研究生, 从事脑肿瘤、颅脑损伤的临床与基础研究。

通信作者: 张健 (1966-), 男, 硕士生导师, 主任医师, 教授, 科主任, 主要研究从事脑肿瘤、颅脑损伤的临床与基础研究。

表面纤维连接蛋白的数量,并与纤维连接蛋白结合,通过上调整合素来促进胶质瘤细胞的运动<sup>[11]</sup>。

### 1.3 肌腱生长蛋白

肌腱生长蛋白(tenascin, TN)是一种寡聚体糖蛋白,主要在胚胎发育过程中表达,成年后表达量下降,病理状态下再次激活。肌腱蛋白C由6个多肽组成,几乎在所有恶性肿瘤中肌腱蛋白C均呈高表达<sup>[12]</sup>。在胶质瘤中可以通过与整合素受体结合直接影响瘤细胞的侵袭性,或者通过与短小蛋白等结合来抑制黏着斑的聚集并调节ECM的组成成分<sup>[13, 14]</sup>,还可以通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)促进瘤细胞的侵袭<sup>[15]</sup>。而肌腱蛋白R则与胶质瘤的恶性程度呈负相关<sup>[12]</sup>,它在胶质瘤的具体作用仍不明朗,需进一步探究。

## 2 ECM相关因子与胶质瘤侵袭性的关系

### 2.1 透明质酸受体

胶质瘤细胞可表达大量的HA受体,与HA结合增加瘤细胞对瘤周正常脑组织的侵袭。研究证明CD44和RHAMM在胶质瘤中广泛表达,且高级别胶质瘤中的表达量明显高于低级别胶质瘤<sup>[16]</sup>。CD44是HA的主要表面跨膜受体,它作为HA、Src酶和Rho GTP酶的受体来调节细胞骨架,促进肿瘤细胞穿过血管内皮细胞<sup>[17]</sup>。RHAMM是另一种主要的HA受体,与HA结合能激活蛋白激酶C(PKC)、FAK激酶、MAP激酶、Ras GTP酶、PI3K和酪氨酸激酶等多种信号通路传导途径,以调节胶质瘤细胞的生物学功能<sup>[18, 19]</sup>。CD44和RHAMM是相互独立的受体,但它们的功能有相同之处,CD44倾向于在肿瘤中心表达,而RHAMM则主要在肿瘤边缘<sup>[20]</sup>。

### 2.2 整合素

整合素是一类由 $\alpha$ 和 $\beta$ 两种亚单位共价结合的异源二聚体跨膜糖蛋白,主要介导细胞和ECM之间的粘附。胶质瘤细胞表面的整合素,尤其是 $\beta 1$ 型整合素的异常表达能影响胶质瘤的侵袭<sup>[21]</sup>。另外,大量研究证明 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 与胶质瘤的恶性程度密切相关,其机制与增加瘤细胞粘附与迁移,介导多种生长因子例如表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)的激活,诱导肿瘤新血管生成等有关<sup>[22, 23]</sup>。整合素介导的信号通路还可以促进蛋白水解酶(如MMPs)的分泌<sup>[24]</sup>。

### 2.3 酶

蛋白水解酶可以通过降解ECM中的蛋白成分

来促进胶质瘤的侵袭,也可以通过激活生长因子和趋化因子来影响胶质瘤细胞的生长、凋亡和侵袭。胶质瘤细胞不是肿瘤中唯一的蛋白酶来源,事实上,胶质瘤内皮细胞、干细胞等也可以产生大量的蛋白酶。这些蛋白酶,尤其是MMPs中的MMP-2、MMP-9,尿激酶型纤维蛋白酶原激活物(u-PA)等通过对ECM的降解可促进癌细胞对周围组织的浸润,尤其是降解血管基底膜中的IV型胶原成分,使肿瘤细胞突破血脑屏障,并调控生长因子和趋化因子的活动,促进胶质瘤的血管生成、侵袭和转移<sup>[25]</sup>。

### 2.4 TGF- $\beta$

生长因子对神经胶质瘤细胞的生物学功能的影响非常复杂,其中一些生长因子存储在ECM中或附在ECM上,它们通过调节ECM相关因子的表达来影响胶质瘤细胞的侵袭。TGF- $\beta$ 是由二硫键连接而成的双聚体结构,有三种亚型(TGF- $\beta 1-3$ )。GBM可以产生大量的TGF- $\beta$ <sup>[26]</sup>,它可以通过调节转录来增加整合素亚型(如 $\beta 3$ )在瘤细胞表面的表达,促进肿瘤迁移,这种作用可以被argly-gly-asp(RGD)肽拮抗剂抑制。整合素也可以反过来激活TGF- $\beta$ 以促进肿瘤迁移<sup>[27]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 还可以通过上调MMPs来增加ECM的降解和刺激上皮-间质的转化(EMT)来增加胶质瘤细胞的侵袭<sup>[28]</sup>。

## 3 针对ECM及其相关因子治疗胶质瘤的研究进展

鉴于胶质瘤预后较差,神经外科领域一直在研究能与目前手术切除为主、放化疗为辅的方式相结合的治疗新措施。其中一些作用于ECM及其相关因子的药品或可对胶质瘤起到治疗作用。那非奈韦是一种人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂,它可以通过抑制Akt通路来减缓胶质瘤的发展,并使其对放疗敏感。Basanta等人对胶质母细胞瘤术后患者进行那非奈韦联合放化疗临床I期试验,结果提示对抑制肿瘤发展有效,但会对肝脏、消化道产生副作用<sup>[29]</sup>。Kast等人的研究表明卡托普利、二硫非拉姆和人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂(如奈非那韦、利托那韦等)可以通过抑制MMP-2和MMP-9对胶质瘤的进展起到减缓的作用<sup>[30]</sup>,但是Ahluwalia等人对复发胶质瘤患者进行利托那韦/洛吡那韦联合用药的临床II期试验并未见到预期的疗效<sup>[31]</sup>,这可能与初次治疗引起的药物耐受或者用药浓度过低有关。

长期以来 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 整合素拮抗剂-西仑吉肽(cilengitide)治疗胶质瘤的临床试验一直是关注热点,已有大量临床I/II期试验证明西仑吉肽

在胶质瘤患者中具有良好的抗瘤作用<sup>[32, 33]</sup>, 遗憾的是目前仍没有临床 III 期试验能够证明其对胶质瘤治疗的有效性。近年来为了更进一步探讨胶质瘤的侵袭机制, 建立模拟胶质瘤在脑内侵袭的体外模型正在逐渐开展, 有望在针对胶质瘤侵袭性方面的治疗提供更多的新思路, 对 ECM 成分的再构是其中的研究重点。

#### 4 总结和展望

胶质瘤的侵袭性生长是其难治性的主要原因。目前研究表明胶质瘤侵袭性生长机制是多因素的, 而 ECM 的调节是其中的重要一环, 因此对 ECM 的深入研究对胶质瘤的治疗具有指导作用。通过上述研究可以发现 ECM 及其相关因子对胶质瘤侵袭性影响的机制主要有: 直接通过蛋白水解酶 (MMP-2、MMP-9、u-PA 等) 对 ECM 进行降解和整合素增加瘤细胞与 ECM 的之间粘附, 间接通过 HA 与受体结合等方式调节多种信号通路来影响胶质瘤细胞的生物学功能。目前针对 ECM 治疗胶质瘤的临床研究已初见成果, 但仍不理想。以单一靶点为目标的治疗效果并不显著。寻找多个靶点的联合治疗或许是未来治疗胶质瘤的方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20 (suppl\_4): iv1-iv86.
- [2] Gittleman H, Lim D, Kattan MW, et al. An independently validated nomogram for individualized estimation of survival among patients with newly diagnosed glioblastoma: NRG Oncology RTOG 0525 and 0825 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (5): 669-677.
- [3] Mair DB, Ames HM, Li R. Mechanisms of invasion and motility of high-grade gliomas in the brain [J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29(21): 2509-2515.
- [4] Tarus D, Hamard L, Caraguel F, et al. Design of Hyaluronic Acid Hydrogels to Promote Neurite Outgrowth in Three Dimensions [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(38): 25051-25059.
- [5] Karousou E, Misra S, Ghatak S, et al. Roles and targeting of the HAS/hyaluronan/CD44 molecular system in cancer [J]. *Matrix Biol* 2017, 59: 3-22.
- [6] Pietras A, Katz AM, Ekstrom EJ, et al. Osteopontin-CD44 signaling in the glioma perivascular niche enhances cancer stem cell phenotypes and promotes aggressive tumor growth [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 357-369.
- [7] Gu JJ, Fan KC, Zhang JH, et al. Suppression of microRNA-130b inhibits glioma cell proliferation and invasion, and induces apoptosis by PTEN/AKT signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 284-292.
- [8] Nagarajan A, Malvi P, Wajapeyee N. Heparan Sulfate and Heparan Sulfate Proteoglycans in Cancer Initiation and Progression [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9: 483.
- [9] Zhong D, Ran JH, Tang WY, et al. Mda-9/syntenin promotes human brain glioma migration through focal adhesion kinase (FAK)-JNK and FAK-AKT signaling [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2897-2901.
- [10] Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans [J]. *Matrix Biol*, 2015, 42: 11-55.
- [11] Dwyer CA, Bi WL, Viapiano MS, et al. Brevican knock-down reduces late-stage glioma tumor aggressiveness [J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(1): 63-72.
- [12] Brosicke N, Faissner A. Role of tenascins in the ECM of gliomas [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 131-140.
- [13] Sun Z, Schwenzer A, Rupp T, et al. Tenascin-C Promotes Tumor Cell Migration and Metastasis through Integrin alpha9beta1-Mediated YAP Inhibition [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 950-961.
- [14] Varga I, Hutoczi G, Szemcsak CD, et al. Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(2): 413-420.
- [15] Roll L, Faissner A. Tenascins in CNS lesions [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89: 118-124.
- [16] Misra S, Hascall VC, Markwald RR, et al. Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 201.
- [17] Mooney KL, Choy W, Sidhu S, et al. The role of CD44 in glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 34: 1-5.
- [18] Mascaro M, Pibuel MA, Lompartia SL, et al. Low molecular weight hyaluronan induces migration of human choriocarcinoma JEG-3 cells mediated by RHAMM as well as by PI3K and MAPK pathways [J]. *Histochem Cell Biol*, 2017, 148(2): 173-187.
- [19] Twarock S, Tammi MI, Savani RC, et al. Hyaluronan stabilizes focal adhesions, filopodia, and the proliferative phenotype in esophageal squamous carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(30): 23276-23284.
- [20] Kim CS, Jung S, Jung TY, et al. Characterization of invading glioma cells using molecular analysis of leading-edge tissue [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 50(3): 157-165.
- [21] Vehlow A, Klapproth E, Storch K, et al. Adhesion- and

- stress-related adaptation of glioma radiochemoresistance is circumvented by beta1 integrin/JNK co-targeting [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49224-49237.
- [22] Shimizu T, Kurozumi K, Ishida J, et al. Adhesion molecules and the extracellular matrix as drug targets for glioma [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2016, 33(2): 97-106.
- [23] 李燕敏, 王新玲, 李淑芳, 等. HIF-1 $\alpha$ 、整合素  $\alpha\beta 3$  与脑胶质瘤血管生成相关性研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(8): 834-837.
- [24] Kwiatkowska A, Symons M. Signaling determinants of glioma cell invasion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 121-141.
- [25] Chen G, Yue Y, Qin J, et al. Plumbagin suppresses the migration and invasion of glioma cells via downregulation of MMP-2/9 expression and inactivation of PI3K/Akt signaling pathway in vitro. *J Pharmacol Sci*, 2017, 134(1): 59-67.
- [26] Frei K, Gramatzki D, Tritschler I, et al. Transforming growth factor-beta pathway activity in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 5963-5977.
- [27] Silginer M, Weller M, Ziegler U, et al. Integrin inhibition promotes atypical anoikis in glioma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1012.
- [28] Joseph JV, Conroy S, Pavlov K, et al. Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1 $\alpha$ -ZEB1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(1): 107-116.
- [29] Alonso-Basanta M, Fang P, Maity A, et al. A phase I study of nelfinavir concurrent with temozolomide and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2014, 116(2): 365-372.
- [30] Kast RE, Halatsch ME. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in glioblastoma: a trio of old drugs-captopril, disulfiram and nelfinavir-are inhibitors with potential as adjunctive treatments in glioblastoma [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(3): 243-247.
- [31] Ahluwalia MS, Patton C, Stevens G, et al. Phase II trial of ritonavir/lopinavir in patients with progressive or recurrent high-grade gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(2): 317-321.
- [32] Nabors LB, Mikkelsen T, Hegi ME, et al. A safety run-in and randomized phase 2 study of cilengitide combined with chemoradiation for newly diagnosed glioblastoma (NABTT 0306) [J]. *Cancer*, 2012, 118(22): 5601-5607.
- [33] Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02, a phase II trial with measures of treatment delivery [J]. *J Neurooncol*, 2012, 106(1): 147-153.

## 白细胞介素在脑出血后再出血中的作用探讨

沈丹丽, 杨帆 综述 叶明\* 审校

南京中医药大学附属医院、江苏省中医院, 江苏省南京市 210029

**摘要:** 脑出血后再出血, 又称血肿扩大, 临床表现为患者意识, 语言和运动功能障碍进行性加重, 具有极高的致残率和死亡率。目前认为, 颅脑局部和全身炎症反应是 HE 发生的首要原因。白细胞介素 (如白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8 和白细胞介素-10 等) 通过介导炎症级联反应, 产生神经毒性物质, 改变血流动力学, 破坏血管结构, 诱发脑出血后再出血, 但其神生物学机制尚未明确。故本综述在此探讨白细胞介素在脑出血后再出血过程中的病理生理机制, 以期为进一步实验研究奠定基础, 为临床治疗提供新思路, 提高治疗效果, 缓解症状, 减少并发症, 改善预后。

**关键词:** 白细胞介素; 炎症效应; 脑出血后再出血; 血肿扩大

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.021

脑出血 (Intracerebral Hemorrhage, ICH) 患者 30 d 死亡率为 30% ~ 55%, 其中约 40% 的患者死于

脑出血后再出血<sup>[1]</sup>。脑出血后再出血, 又称血肿扩大 (Hematoma expansion, HE), 是指在脑实质上次出

基金项目: 江苏省中医药局科技项目 (YB201801)

收稿日期: 2019-04-15; 修回日期: 2019-09-29

作者简介: 沈丹丽 (1995-), 硕士, 研究方向: 脑血管疾病的研究和治疗。

通信作者: 叶明 (1979-), 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病。E-mail: yeming112@163.com。