

# TRAIL 及其受体在脑胶质瘤的治疗研究进展

王衍刚 综述 窦以河 杨新生 审校

青岛大学医学院附属医院神经外科, 山东 青岛 266000

**摘要:**肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)具选择性诱导肿瘤细胞凋亡作用。研究发现其死亡受体在多数胶质瘤中表达。近年研究认为 TRAIL 诱导胶质瘤细胞凋亡作用途径主要有胞外线粒体非依赖性途径和胞内线粒体途径。研究还发现将 TRAIL 与传统及新兴的多种治疗方式联合治疗胶质瘤可发挥协同作用,基因治疗的发展和给药方式的改进促进了 TRAIL 及其受体在胶质瘤治疗的作用发挥,使得 TRAIL 成为胶质瘤联合治疗的一种理想的选择。本文在 TRAIL 及其受体在胶质瘤的表达,作用机制,治疗方式进展等方面进行探讨并进行展望。

**关键词:**凋亡;胶质母细胞瘤;联合治疗;基因治疗;肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)在近年实验中显示出良好的抗肿瘤效应,且对正常组织无明显细胞毒性。胶质母细胞瘤细胞高度异型性,同一瘤体内存在多种癌变细胞系,目前治疗效果很不理想,患者术后平均生存期仅 12 个月左右。近年发现 TRAIL 可选择性诱导胶质瘤细胞凋亡,但不同胶质瘤细胞对 TRAIL 诱导的凋亡敏感性存在差异,针对耐药机制来选择相应药物干预可以恢复其敏感性,研究发现不断改进的给药方式以及联合某些化疗药物及新型小分子药物、放射治疗、基因治疗等可增强 TRAIL 对肿瘤细胞的杀伤作用。

## 1 TRAIL 及其受体生物学特性

### 1.1 TRAIL 及其受体的表达

人类 TRAIL 也称为 Apo2 配体(apoptosis-2 ligand),是一种 II 型跨膜蛋白,编码 281 个氨基酸。其第(95~104)-281 段氨基酸组成的可溶性 TRAIL(sTRAIL),能保持膜结合型 TRAIL 的生物学特性而无明显神经毒性<sup>[1]</sup>,在研究中广泛应用。目前已经发现 5 种 TRAIL 受体,分别是:诱骗受体 1(decoy receptor 1, DcR1),诱骗受体 2(decoy receptor 2, DcR2),死亡受体 4(death receptor 4, DR4),死亡受体 5(death receptor 5, DR5)和护骨素(osteoprotegerin, OPG)。DR4 和 DR5 具有死亡结构域(death

domain, DD),可传递死亡信号,故称为死亡受体(death receptor, DR)。DcR1、DcR2 无死亡结构域,虽皆可与 TRAIL 结合,却不能传递死亡信号,称为诱骗受体(decoy receptor, DcR)。与其他四种受体相比,OPG 与 TRAIL 的亲和力很低。

目前发现 TRAIL 在人体正常的肝细胞、心肌细胞、睾丸间质细胞及红细胞等多种组织细胞中表达,且其与死亡受体的分布多具有一致性<sup>[2]</sup>。DR4、DR5 在多种类型肿瘤中呈阳性表达,DR5 的表达更广泛<sup>[2,3]</sup>。Kuijlen 等<sup>[4]</sup>研究 62 例脑胶质瘤组织标本,发现 DR4 和 DR5 的表达率分别为 75% 和 95%,脑胶质瘤患者生存期延长与 DR5 的高表达正相关,而与 DR4 的表达强度无明显相关性。但 Hetschko 等<sup>[5]</sup>在对 U87, U251, U373, MZ-54 和 MZ-18 等五种胶质瘤细胞系研究后认为胶质瘤的 TRAIL 敏感性与 DR4/DR5 及 DcR1/DcR2 的表达水平无关。因此胶质瘤对 TRAIL 的敏感性与其受体表达的关系有待进一步研究。

### 1.2 TRAIL 凋亡信号传导通路

TRAIL 诱导细胞凋亡受凋亡信号传导通路中的受体、线粒体、凋亡蛋白抑制物(Inhibitor of apoptosis protein, IAPs)、caspase 酶等多个水平调控。TRAIL 与死亡受体结合后,其胞内 DD 发生串联,激活细胞内的 Fas 相关死亡域(Fas-associated death domain, FADD),进一步与 caspase-8 结合形成死亡诱导信

收稿日期:2011-06-05;修回日期:2011-07-13

作者简介:王衍刚(1986-),男,在读硕士研究生,从事脑胶质瘤的转基因治疗研究。

通讯作者:窦以河(1965-),男,副教授,副主任医师,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为脑胶质瘤的转基因及联合治疗。

号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC)。Caspase-8 活化,经线粒体非依赖性途径 (胞外途径) 和线粒体依赖性途径 (胞内途径) 引发细胞凋亡<sup>[6]</sup>。此外,细胞凋亡还有一些通路参与。c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun NH2-terminal kinase, JNK) 参与组成丝裂原激活的蛋白激酶家族中转导并调控细胞凋亡信号的重要信号通路,活化的 JNK 可以使转录因子 c-Jun 和 ATF-2 磷酸化,激活 AP-1,增强 FasL 表达,从而促进细胞凋亡。另外,激活 NF- $\kappa$ B 可促进细胞类 FLICE 抑制蛋白 (cellular FLICE-like inhibitory protein, c-FLIP) 等因子的表达,抑制 TRAIL 诱导的凋亡<sup>[7]</sup>。

## 2 TRAIL 及其受体的治疗方式进展

### 2.1 TRAIL 及其受体抗体在胶质瘤的治疗作用及耐药现象

sTRAIL 及 DR4/DR5 抗体是肿瘤治疗中很有潜力的药物<sup>[8,9]</sup>。体内外研究证实,sTRAIL 及新近开发的多种 DR4、DR5 特异性抗体 (如 HGS-TR2J, LB135 等) 可诱导多种肿瘤细胞凋亡却对人体正常细胞无显著影响<sup>[10]</sup>。在裸鼠成瘤实验中,由 U87 细胞系建立异体移植型颅内胶质母细胞瘤,向颅内肿瘤中局部注射 sTRAIL,实验组裸鼠长期生存期达到 100 天以上,而对照组不足 36 天,提示 sTRAIL 对 GBM 具有明显抑制作用。与 sTRAIL 相比,DR4/DR5 抗体不与诱骗受体结合,疗效更为确定。目前,已有研究小组开始设计可选择性结合 DR4 或 DR5 的 sTRAIL<sup>[11]</sup>,对治疗某些受体高表达类型肿瘤具有巨大潜在价值。

sTRAIL 与受体抗体虽对实验中胶质瘤细胞有明显杀伤作用,但人体对 TRAIL 的耐药阻碍了 TRAIL 的临床疗效。Hao 等<sup>[12]</sup>检测了 13 种人脑胶质瘤细胞系和原代培养的正常人星形胶质细胞对 TRAIL 的敏感性,结果发现有 3 种对 TRAIL 敏感 (80% ~ 100% 细胞死亡),4 种部分耐药 (30-79% 细胞死亡),6 种不敏感 (<30% 细胞死亡),而正常星形胶质细胞对 TRAIL 完全不敏感,DR5 在所有细胞系中表达。TRAIL 耐药的原因有多种,如 DR4 或 DR5 的变异或缺失、诱骗受体的高表达、某些关键的凋亡信号因子如 caspase-8 和 FADD 的低表达及凋亡抑制因子如 cFLIP 等的高表达等。近来研究认为在细胞系中某些基因改变所引起的抑制或促凋亡的蛋白水平变化并不是出现细胞异型性及细胞凋亡的最根本原因<sup>[13]</sup>。研究表明,胶质瘤细

胞系对 TRAIL 的敏感性与病人原发性胶质瘤细胞对 TRAIL 的敏感性并不一致,TRAIL 耐药在病人的原发性肿瘤标本中表现的更为显著。阐明 TRAIL 的耐药机制,采用不同策略克服 TRAIL 耐药,对 TRAIL 的实际应用具有重要意义。

### 2.2 TRAIL 联合放化疗

研究发现 TRAIL 联合传统的放化疗可促进其抑瘤作用<sup>[14-16]</sup>。对胶质瘤联合放疗和 TRAIL 或者 DR4 抑制剂治疗具有协同作用,其原理可能和 TRAIL 与放化疗作用机制之间的相互联系有关<sup>[15]</sup>。在 TRAIL 耐药的胶质瘤细胞系中化疗可以上调 DR5 的表达,且呈 p53 依赖性<sup>[14]</sup>。在其他一些类型的细胞进行放化疗则不能改变 TRAIL 受体的表达水平<sup>[15]</sup>。协同作用的另一个可能的机制是:抑制凋亡蛋白 cFLIP 的表达下调,这种蛋白在糖尿病人和星型细胞瘤中含量较高,可在凋亡信号途径中抑制 caspase-8 的活性<sup>[15]</sup>。在 U87 胶质瘤颅内成瘤模型实验中,颅内注射 TRAIL 同时应用替莫唑胺可显著提高脑胶质瘤的疗效<sup>[14]</sup>。将替莫唑胺与 TRAIL 联合应用于临床或许能获得显著效果。

### 2.3 TRAIL 联合新型小分子药物

研究发现,许多新型小分子靶向药物可促进 TRAIL 选择性的肿瘤细胞杀伤作用。Kang 等<sup>[17]</sup>发现 paxilline 与 TRAIL 联合应用时可显著增强胶质瘤对 TRAIL 的敏感性,paxilline 可明显上调 DR5 的表达,同时抑制 c-FLIP 及 survivin 的表达,在 TRAIL 耐药胶质瘤中联合应用安全剂量的 paxilline 可明显促进 pro-caspase3 的活化,而且 paxilline 单药或联合 TRAIL 时对正常胶质细胞无明显影响。蛋白酶抑制剂硼替佐米 (Bortezomib) 已被证实可增强 TRAIL 的促凋亡活性,联合应用可显著增强耐药胶质瘤对 TRAIL 的敏感性<sup>[16]</sup>。雷帕霉素 (Rapamycin) 通过抑制抗凋亡的 Akt-mTOR 途径来增加胶质瘤细胞对 TRAIL 的敏感性。此外,X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitory apoptotic protein, XIAP) 抑制剂已经与 TRAIL 联合使用,应用靶向 XIAP 的反义寡核苷酸的临床研究也正在进行。

此外,在对实体瘤和白血病的体外及体内临床前期实验中证实,将 TRAIL 与抗体片段重组成的融合蛋白可提高肿瘤与药物的结合率并延长药效<sup>[18,19]</sup>。抗体片段与细胞膜表面靶向抗原的结合使分泌型 TRAIL 转化为膜结合型 TRAIL,并通过与 DR4 和/或 DR5 结合实现凋亡信号在细胞内及细

胞间高效传导<sup>[18]</sup>。在胶质瘤治疗中,融合 sTRAIL 的表皮生长因子阻断抗体片段 scFv425 可抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)介导的有丝分裂信号途径,其携带的 sTRAIL 同时高效地激活 TRAIL 受体凋亡信号途径<sup>[19]</sup>,对胶质瘤治疗的研究有很大吸引力。

## 2.4 TRAIL 的基因治疗

胶质瘤的基因治疗是目前的研究热点。Kim 等<sup>[20]</sup>应用重组腺病毒载体 Ad-hTRAIL 体外感染胶质瘤细胞的方式诱导了细胞凋亡,向瘤内注射 Ad-hTRAIL 也明显抑制荷瘤鼠颅内胶质瘤的生长,解决了基因治疗转染效率低的问题。但由于病毒载体不能透过血脑屏障,只能直接注入瘤体,只适合于表浅或器械容易到达部位的脑肿瘤,且载体的安全性问题还未完全解决,临床应用受到限制<sup>[21]</sup>。

以基因沉默方式发挥作用的 RNA 干扰技术已用于基因治疗<sup>[22]</sup>。miRNA (microRNAs, miRNAs) 是一种短链(20-22 个核苷酸)的非编码的 RNA 分子,可以通过与信使 RNA 中的识别序列相结合来抑制 mRNA 翻译成蛋白质。体外实验采用抑制 miRNA-21 和表达 sTRAIL 的方法可明显增强 caspase 因子的活性并降低胶质瘤细胞的生存能力,在小鼠成瘤体内实验中几乎完全杀灭了胶质瘤<sup>[23]</sup>。近来在这方面的研究确定了一些参与干细胞标记物(stem cell markers)的 miRNAs 家族成员,如 let-7 和 miR-200,将其与 TRAIL 联合应用可能会在胶质瘤治疗中达到更加显著的效果。

脑胶质瘤治疗难点在于瘤细胞呈浸润性生长,手术难以彻底切除。Mac 等发现携带 TRAIL 基因的神经干细胞对胶质瘤呈现出明显的趋向性,可以向微小病灶迁移,并在胶质瘤发生部位检测到 sTRAIL,胶质瘤生长受到明显抑制<sup>[24]</sup>。应用携带 TRAIL 基因的人脐带血分离出的间叶干细胞可延长胶质瘤鼠的存活时间<sup>[25]</sup>。由于神经干细胞以及神经前体细胞可沿着脑胶质瘤细胞浸润生长方向迁移,具有追踪肿瘤细胞的能力,即使从静脉途径给入也会沿血流迁移至脑肿瘤所在部位,可充分发挥基因治疗的作用。

## 2.5 局部增强对流传递给药

药物动力学实验表明,在灵长类动物体内 sTRAIL 的半减期只有大约 30 分钟,在人体的临床 I 期试验中其药代动力学特点与之类似<sup>[26]</sup>。应用放射性 I 标记 rhTRAIL(<sup>125</sup>I-rhTRAIL)的动物体内生

物分布试验显示,血管内注射 TRAIL 不会在脑内检测到该蛋白。这可能与肾脏的快速清除作用和机体广泛表达 TRAIL 受体有关,导致 TRAIL 在外周被清除或拦截,使得大部分的 TRAIL 不能到达肿瘤组织发挥作用。局部注射技术—增强对流传递(convection-enhanced delivery, CED)采用经颅导管在正压下将治疗药物注射到颅内局部,可维持恒定压力梯度,促进组织间液对流,明显促进小分子及大分子药物和蛋白等的扩散,与传统局部给药方法如直接注射、瘤腔内置入微泵、缓释的微胶体等相比明显增加了药物渗透力。采用对流传递<sup>131</sup>I-chTNT-1/B mAB 治疗 WHO III-IV 级胶质瘤已进入临床 II 期试验阶段,表现出良好疗效且未发现明显毒副作用<sup>[27]</sup>。White 等<sup>[28]</sup>采用对流传递将腺病毒载体输送到脑内,发现腺病毒载体可获得良好的组织分布,提示增强对流传递可促进基因治疗的应用。

## 3 结语及展望

目前,TRAIL 在胶质瘤治疗研究中倾向于与传统放化疗及某些新型靶向药物联合应用。增强对流传递、基因治疗、干细胞治疗等靶向治疗的应用极大地促进了 TRAIL 的疗效发挥。此外,要达到理想的效果,在治疗中还要考虑到胶质瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs)的存在,GSCs 对放化疗不敏感,可生长分化为胶质母细胞瘤细胞,这也是胶质瘤对多种治疗抵抗的原因之一<sup>[29]</sup>。Zhu 等<sup>[30]</sup>研究发现,将融合基因工程化的溶瘤病毒融入体外培养的胶质瘤干细胞中,不仅能够显著抑制胶质瘤干细胞的活性,降低肿瘤细胞的侵袭能力,且能表达具有生物活性的内皮抑素-血管生成抑素(Endo-Angio)融合蛋白,展示了良好的治疗前景,这对 TRAIL 基因在胶质瘤干细胞的治疗有提示意义。大量的基础及临床前期研究结果已经表明,深入研究 TRAIL 作用机制,不断改进 TRAIL 给药方式,推动 TRAIL 联合治疗及靶向治疗的发展,对胶质瘤的治疗有重大意义。

## 参 考 文 献

- [1] Roth W, Isenmann S, Naumann U, et al. Locoregional Apo2L/TRAIL eradicates intracranial human malignant glioma xenografts in athymic mice in the absence of neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 265: 479-483.
- [2] Daniels RA, Turley H, Kimberley FC, et al. Expression of TRAIL and TRAIL receptors in normal and malignant tis-

- sues. *Cell Res*, 2005, 15 : 430-8.
- [ 3 ] McCarthy MM, DiVito KA, Sznol M, et al. Expression of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptors 1 and 2 in melanoma. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 : 3856-3863.
  - [ 4 ] Kuijlen JM, Mooij JJ, Platteel I, et al. TRAIL receptor expression is an independent prognostic factor for survival in patients with a primary glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2006, 78 : 161-71.
  - [ 5 ] Hetschko H, Voss V, Horn S, et al. Pharmacological inhibition of Bcl-2 family members reactivates TRAIL-induced apoptosis in malignant glioma. *J Neurooncol*, 2008, 86 : 265-272.
  - [ 6 ] Kimberley FC, Screaton GR. Following a TRAIL: Update on a ligand and its five receptors. *Cell Research*, 2004, 14 ( 5 ) : 359-372.
  - [ 7 ] La Ferla-Bnlhl K, Westhoff MA, Karl S, et al. NF-kappaB-independent sensitization of glioblastoma cells for TRAIL-induced apoptosis by proteasome inhibition. *Oncogene*, 2007, 26 ( 4 ) : 571-582.
  - [ 8 ] Ashkenazi A, Holland P, Eckhardt SG. Ligand-based targeting of apoptosis in cancer: the potential of recombinant human apoptosis ligand 2/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand ( rhApo2L/TRAIL ). *J Clin Oncol*, 2008, 26 : 3621-3630.
  - [ 9 ] Chamuleau MED, Ossenkoppele G. J, van Rhenen A, et al. High TRAIL-R3 expression on leukemic blasts is associated with poor outcome and induces apoptosis-resistance which can be overcome by targeting TRAIL-R2. *Leukemia Research*, 2011, 35 ( 6 ) : 741-749.
  - [ 10 ] Greco FA, Bonomi P, Crawford J, et al. Phase 2 study of mapatumumab, a fully human agonistic monoclonal antibody which targets and activates the TRAIL receptor-1, in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2008, 61 : 82-90.
  - [ 11 ] Duiker EW, de Vries EG, Mahalingam D, et al. Enhanced antitumor efficacy of a DR5-specific TRAIL variant over recombinant human TRAIL in a bioluminescent ovarian cancer xenograft model. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 : 2048-2057.
  - [ 12 ] Hao C, Beguinot F, Condorelli G, et al. Induction and intracellular regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand ( TRAIL ) mediated apoptosis in human malignant glioma cells. *Cancer Res*, 2001, 61 ( 3 ) : 1162-1170.
  - [ 13 ] Spencer SL, Gaudet S, Albeck JG, et al. Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis. *Nature*, 2009, 459 : 428-432.
  - [ 14 ] Saito R, Bringas JR, Panner A, et al. Convection-enhanced delivery of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with systemic administration of temozolomide prolongs survival in an intracranial glioblastoma xenograft model. *Cancer Res*, 2004, 64 : 6858-6862.
  - [ 15 ] Nagane M, Cavenee WK, Shiokawa Y. Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing radiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neurosurg*, 2007, 106 : 407-416.
  - [ 16 ] Koschny R, Holland H, Sykora J, et al. Bortezomib sensitizes primary human astrocytoma cells of WHO grades I to IV for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 : 3403-3412.
  - [ 17 ] Kang YJ, Kim IY, Kim EH, et al. Paxilline enhances TRAIL-mediated apoptosis of glioma cells via modulation of c-FLIP, survivin and DR5. *Exp Mol Med*, 2011, 43 ( 1 ) : 24-34.
  - [ 18 ] Bremer E, Bruyn M, Samplinius DF, et al. Targeted delivery of a designed sTRAIL mutant results in superior apoptotic activity towards EGFR-positive tumor cells. *J Mol Med*, 2008, 86 : 909-924.
  - [ 19 ] Bremer E, van Dam GM, de Bruyn M, et al. Potent systemic anticancer activity of adenovirally expressed EGFR-selective TRAIL fusion protein. *Mol Ther*, 2008, 16 : 1919-1926.
  - [ 20 ] Kim KU, Seo SY, Heo KY, et al. Antitumor activity of TRAIL recombinant adenovirus in human malignant glioma cells. *J Korean Med Sci*, 2005, 20 ( 6 ) : 1046-1052.
  - [ 21 ] Liu Y, Lang F, Xie X, et al. Efficacy of adenovirally expressed soluble TRAIL in human glioma organotypic slice culture and glioma xenografts. *Cell Death and Disease*, 2011, 2 : 121.
  - [ 22 ] Zimmerman AL, Wu S. MicroRNAs, cancer and cancer stem cells. *Cancer Letters*, 2011, 300 ( 1 ) : 10-19.
  - [ 23 ] Corsten MF, Miranda R, Kasmieh R, et al. MicroRNA-21 knockdown disrupts glioma growth in vivo and displays synergistic cytotoxicity with neural precursor cell-delivered s-TRAIL in human gliomas. *Cancer Res*, 2007, 67 : 8994-9000.
  - [ 24 ] Shah K, Hingtgen S, Kasmieh R, et al. Bimodal viral vectors and in vivo imaging reveal the fate of human neural stem cells in experimental glioma model. *J Neurosci*, 2008, 28 : 4406-4413.
  - [ 25 ] Kosztowski T, Zaidi HA, Quinones-Hinojosa A. Applications of neural and mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9 : 597-612.
  - [ 26 ] Kelley SK, Harris LA, Xie D, et al. Preclinical studies to predict the disposition of Apo2L/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in humans: characterization of in

vivo efficacy, pharmacokinetics, and safety. J Pharmacol Exp Ther, 2001, 299: 31-38.

- [27] Hdeib A, Sloan AE. Convection-enhanced delivery of 131I-chTNT-1/B mAB for treatment of high-grade adult gliomas. Expert Opinion on Biological Therapy, 2011, 11 (6): 799-806.
- [28] White E, Bienemann A, Taylor H, et al. An evaluation of site-specific immune responses directed against first-generation adenoviral vectors administered by convection-enhanced deliv-

ery. J Gene Med. 2011 May 4. doi: 10.1002/jgm.1567.

- [29] Tabatabai G, Weller M. Glioblastoma stem cells. Cell Tissue Res, 2011, 343:459-465.
- [30] Zhu G, Su W, Jin G, et al. Glioma stem cells targeted by oncolytic virus carrying endostatin-angiostatin fusion gene and the expression of its exogenous gene in vitro. Brain research, 2011, 1390:59-69.

## 半乳糖凝集素-3 在颅内肿瘤中的研究进展

李祥龙 综述 夏祥国 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

**摘 要:**半乳糖凝集素-3 (Galectin-3, gal-3) 是一种多功能的  $\beta$ -半乳糖蛋白, 是半乳糖凝集素成员之一。在介导细胞黏附、调控细胞增殖、凋亡、参与炎症反应等方面发挥作用。gal-3 可在多种肿瘤中表达, 参与肿瘤细胞的血管生成、免疫逃逸及瘤细胞的迁移等, 与肿瘤的恶性程度密切相关。本文就 gal-3 的结构、分布、功能作简要介绍, 着重阐述了近年来它在颅内常见肿瘤中的研究进展, 及其与 RUNX1、RUNX2 在共同调控颅内肿瘤发生发展中的相互关系, 以期为颅内肿瘤的诊断治疗提供理论依据。

**关键词:**半乳糖凝集素-3; 颅内肿瘤; 诊断; 预后

半乳糖凝集素-3 (gal-3) 是半乳糖凝集素家族最重要的成员之一, 与许多肿瘤细胞增殖及侵袭、转移等恶性生物学行为密切相关。gal-3 在甲状腺疾病、胃肠道炎症及肿瘤中的作用早已引起众多学者的关注, 并已经用于肿瘤临床诊断及预测其预后, 如 Gal3 联合 CD44v6 (鼠单克隆抗体) 可以作为甲状腺癌鉴别诊断的很有价值的标志物<sup>[1]</sup>。胶质瘤、脑膜瘤、垂体瘤、听神经瘤是颅内常见肿瘤。直接手术切除是其最基本最主要的治疗手段, 但肿瘤的良恶性鉴别及术后复发仍是临床的一大难题。gal-3 在肿瘤的发生发展中发挥着广泛的生物学功能, 近年研究表明, 它可能成为脑肿瘤良恶性鉴别的重要指标及治疗靶点。

### 1 Gal-3 的生物学特征

#### 1.1 组织分布

半乳糖凝集素的进化表现出高度保守性, 它存在于线虫到哺乳动物的所有机体当中。gal-3 的表

达部位包括上皮细胞 (甲状腺、肠、胃等)、肥大细胞、巨噬细胞和嗜酸性细胞等<sup>[2]</sup>。Gal-3 主要定位于细胞质, 在细胞核和细胞表面也有表达。Lin 等人<sup>[3]</sup>发现与前胶原蛋白、基质金属蛋白酶 1 (MMP-1)、MMP-2 联系紧密, 推测 gal-3 与细胞外基质流动密切相关。另外, 在肺、脾、肾上腺、子宫、卵巢也都有丰富的表达, 而在肾、心、脑、胰腺、肝组织仅有少量的表达。

#### 1.2 结构特征

Gal-3 是由氨基酸氨基末端区和羧基末端糖类识别区组成的多肽, 属凝集素 (lectin) 蛋白家族成员, 与  $\beta$ -半乳糖苷有非常高的亲和力。它具有两个功能域, 分子量在 29-31 KD 间, 过去被称为糖粘蛋白-35 (CBP-35)、LBP (脂多糖粘蛋白) 等。

#### 1.3 生物学功能

Gal-3 表现出非常广泛的生物学功能, 包括介导细胞粘附、抑制细胞凋亡等, 同时与胚胎发育、

收稿日期: 2011-05-23; 修回日期: 2011-07-05

作者简介: 李祥龙 (1983-), 男, 研究生在读, 医师, 主要研究方向: 脑膜瘤的基础与临床研究。