

- 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 delivery. *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 β -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 CD44 v6(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^[1]。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^[2]。Gal-3 主要定位在细胞质,在细胞核和细胞表面也有表达。Lin 等人^[3]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 β -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、

细胞生长调控、炎症性免疫应答、组织纤维化等都有密切关系,但具体机制还不明确。gal-3 在炎症反应中发挥着重要作用,与心肌重构过程密切相关,可以作为治疗心力衰竭的一个新靶点^[4],同时 gal-3 与肾脏纤维化破坏有明确的关系。大量的试验研究结果证实半乳糖凝集素在肿瘤生物学中占有举足轻重的作用,如促进肿瘤血管生长、介导瘤细胞免疫逃逸、促进癌细胞浸润转移^[5]等。

2 Gal-3 与颅内肿瘤的关系

2.1 Gal-3 与垂体瘤

垂体瘤发生发展的调节机制至今仍然不清楚。垂体内在基因缺陷、垂体增生及外周因素作用与垂体肿瘤的发生密切相关。突变致癌基因常见于人类恶性肿瘤,而在垂体腺瘤却极为少见。垂体瘤发病的分子机制可能与肿瘤发生的特定的细胞类型有关,荷尔蒙或生长因子过度刺激,被认为是促进肿瘤生长的原因之一。研究指出 gal-3 在垂体瘤的发生机制中起重要作用,gal-3 蛋白和 mRNA 能在毛囊状星形细胞、正常垂体催乳激素(PRL)细胞和垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)细胞中表达,来源于 ACTH 细胞及 PRL 细胞的腺瘤表达 gal-3 蛋白,并且与 ACTH 及 PRL 腺瘤相比,后者的表达水平明显增加,较之非功能性腺瘤而言,功能性腺瘤更易于表达 gal-3,使用蛋白印记分析及原位杂交均能得出此结论。贾睿超^[6]通过检测 26 例侵袭性和 23 例非侵袭性垂体腺瘤组织中 B 细胞淋巴瘤基因 2(Bcl-2)与 Gal-3 的蛋白表达水平,指出 Bcl-2 与 Gal-3 的表达增高与侵袭性垂体腺瘤生物学行为有关,Bcl-2、Gal-3 可用于临床对于垂体腺瘤进行诊断及预后的评价。黄垂学等人^[7]通过 RT-PCR 及免疫组化技术检测垂体腺瘤中 Gal-3、Bcl-2 等指标,得出结论:Gal-3 可能主要是通过与 Bcl-2 协同作用,发挥其抗凋亡效应,相对促进垂体腺瘤细胞增殖,导致垂体腺瘤的侵袭性生长,有望作为垂体腺瘤的一个治疗靶点。

Ruebel 等^[8]报道 RUNX 蛋白家族与 gal-3 在人垂体细胞中发生了相互作用,Gal-3 由单一基因(LGALS3)编码,此基因位于 14 号染色体 q21-q22,由 6 个外显子和 5 个内含子构成。Zhang 等^[9]通过研究 HP75 细胞系发现,人 gal-3 基因(LGALS3)启动子上有 2 个 RUNX1 结合位点,1 个 RUNX2 结合位点,通过结合 RUNX 蛋白来上调 LGALS3 的表达,而一种小分子 RNA(siRNA)则通

过拆卸 RUNX1 和 RUNX2,下调 HP75 细胞株中 LGALS3 的表达及细胞增殖,调控表达 gal-3,从而调控垂体瘤生长。

综上所述,越来越多的证据表明,gal-3 作为一种致癌基因,在垂体瘤的发生发展过程中起着重要的作用。它能在正常的 PRL、ACTH 细胞表达,也能在 PRL、ACTH 腺瘤细胞及恶性垂体瘤细胞中表达,且在三类细胞中的表达逐步递增。RUNX1 和 RUNX2 可以直接结合 LGALS3。借助 gal-3 在垂体瘤细胞增殖及凋亡调控中的作用,它将可能成为垂体瘤诊断的工具及治疗的新靶点。

2.2 Gal-3 与胶质瘤

Raz 等^[10]最先证实半乳糖凝集素的表达与中枢神经系统肿瘤有关,他们指出,gal-3 的表达水平与肿瘤的分级相关联,级别越高,表达越明显。这与大多数研究结果相一致,恶性胶质瘤和毛细胞型星形细胞瘤更易表达 gal-3。相反,一些研究认为随着星形胶质瘤级别增高,gal-3 的表达越低。但他们都得出结论,一些高度恶性肿瘤细胞会克隆表达大量 gal-3。关于 gal-3 在少突神经胶质细胞瘤中表达情况,说法不一,Deininger 等^[11]认为间变胶质瘤(III 级)比弥漫星形细胞瘤(II 级)含有更多 gal-3 阳性巨噬细胞、少突神经胶质细胞。Strik^[12]应用免疫组化技术鉴别胶质瘤样本的细胞来源和 gal-3 阳性表达率,结果显示,gal-3 主要表达于星形胶质瘤细胞、巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞中,gal-3 的阳性率主要受肿瘤中巨噬细胞的影响。这样看来,gal-3 的表达很大程度受非肿瘤细胞的影响,这可以勉强解释 gal-3 的表达与胶质瘤级别不一致的说法。近年研究证实,Runx2 参与 gal-3 调控表达,与恶性胶质瘤的生物学进程密切相关,在各类胶质瘤细胞中表达,与半乳糖凝集素家族中的 gal-3 关系密切,从瘤细胞系中去除 Runx2 因子,gal-3 mRNA 及蛋白表达水平将会降低 50%^[13]。

2.3 Galectin-3 与脑膜瘤

据国外相关文献报道,最初一些研究认为,非典型性脑膜瘤与 gal-3 低水平表达之间有密切联系。Das 等^[14]通过对 88 例脑膜瘤样本进行免疫组化染色后研究发现:①瘤细胞核 gal-3 染色:50 例阳性,38 例阴性;而在瘤细胞质染色后,88 例样本 gal-3 均表现阳性。②所有的间变型脑膜瘤细胞基质都强阳性表达 gal-3,而在良性脑膜瘤胞质中只有 90% 才表达。不难看出,比起良性脑膜瘤,间变

型脑膜瘤更倾向表达 gal-3。之后, Hancq 等^[15]却指出, gal-3 在 64% 的良性脑膜瘤中强阳性表达, 而在非典型脑膜瘤(II 级)中, 只有 29% 的样本表达。通过免疫组化和聚合酶链反应的方法, 发现透明细胞型脑膜瘤表达 gal-3 的能力较其他组织类型脑膜瘤弱^[16]。Cho 等^[17]通过免疫组化技术, 进行比较研究, 试图发现一种对脊索瘤诊断有价值的分子生物学标记, 在此过程中发现脊索样脑膜瘤几乎不表达 gal-3。通过对 33 例原发性 WHO I 级脑膜瘤样本进行免疫组化染色, 对比复发与非复发患者的各项指标后发现, gal-3 在二者中表达情况无明显差异。显而易见, 过去大多数研究都是在探讨 gal-3 与脑膜瘤亚型之间的关系, 学者们都试图从中发现 gal-3 与脑膜瘤亚型的关系, 从而能用于脑膜瘤的诊断, 但结果并不理想。

有关半乳糖凝集素其它亚型在脑肿瘤的研究报道还很少, 通过 PCR 技术显示 gal-1, -2, -4, -7, -8, -9 可以在正常的人脑组织中表达。Gal-1, -3, -8 在所有的胶质瘤细胞系中表达较丰富。近年有学者研究指出 gal-3 联合 cox-2 可用于鉴别良恶性嗜铬细胞瘤, 准确率很高^[18]。Liu 报道^[19], 皮肤创伤修复涉及上皮的重生及重构, gal-3 在此过程中发挥了极其重要的作用, 促进了伤口的愈合。这可能与 gal-3 促进细胞增殖, 介导炎症及组织纤维化有关。

2.4 RUNX1、RUNX2 与 gal-3 的相互作用

RUNX1, RUNX2 和 RUNX3 属于 RUNX 转录因子家族成员, 由 128 个高度保守的氨基酸序列构成, 这些蛋白质在调节不同的信号通路、肿瘤细胞的增殖和进展中扮演重要的角色, 但有关他们到底是致癌基因还是抑癌基因, 仍存争议^[20]。独立存在的 RUNX 蛋白活性很小, 而作为支架蛋白时, 它们可以与各种各样的辅助因子和转录因子相互作用, 发挥强大的功能, 调控表达 gal-3, 从而与颅内肿瘤的生长发生紧密联系。

基于三者之间的作用机理, 它们在颅内肿瘤的发生发展中都起到至关重要的作用, 以此作为研究的切入点, 很可能找到脑肿瘤诊断及治疗的新途径。Sundblad 总结整理 gal-3 在造血及非造血组织中的分布情况后指出, 深入理解 gal-3 的作用机理有助于其用于临床治疗^[21]。以近几年国内外有代表性的论文为依据, 就 Gal-3 的作用特点、参与的肿瘤演进环节等几个关键问题等进行分析和评述,

结果显示, Gal-3 参与肿瘤的转移和抗凋亡等多个环节, 是开发肿瘤药物的重要新靶点^[22]。

3 展望

Glectin-3 在甲状腺, 胃肠道等方面的研究已日趋成熟, 并且已经用于临床, 对其疾病的准确性产生了不可替代的作用, 而且, 与此相关的靶向治疗也将逐步用于临床。Gal-3 蛋白在 ACTH 及 PRL 细胞腺瘤中特异性表达, 这已成为不争的事实, 可作为垂体瘤鉴别诊断方法之一。在胶质瘤、脑膜瘤中, 多数研究认为 gal-3 主要表达于恶性程度较高的类型, 透明细胞型脑膜瘤表达 gal-3 的能力较其他组织类型脑膜瘤弱, 利用这一点, 可能有助于脑膜瘤亚型的鉴别诊断。在各亚型各级别脑膜瘤及胶质瘤中的具体表达情况还有待进一步研究。目前, 对 gal-3 的结构、功能关系及其在生理、病理过程中的作用有了较多的了解。但仍有许多问题需要进一步明确, 如 gal-3 在细胞内和细胞外信号传导中的具体机制及作用, gal-3 影响机体细胞增殖、黏附、凋亡、血管形成的确切机制, 及 gal-3 与肿瘤细胞增殖、侵袭等恶性生物学行为的关系等。RUNX1、RUNX2 与 gal-3 之间的生物学机制已经得到大家公认, 但具体到颅内肿瘤, 是否也稳定存在? 能否通过阻断 gal-3 或 RUNX 表达, 抑制肿瘤的发生发展, 改善其预后, 从而为肿瘤的治疗提供新的途径? 这些都是有待解决的问题。

参 考 文 献

- [1] 杜馥曼, 杨玉芝, 冯琨等. Galectin-3 和 CD44v6 在甲状腺癌中的表达及临床价值. 示记免疫分析与临床, 2010, 17 (2): 86-88.
- [2] Ughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding family proteins. Biochem Biophys Acta, 1999, 1473 (1): 172-185.
- [3] Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. Clin Chim Acta, 2009, 409 (1-2): 96-99.
- [4] Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail, 2009, 11 (9): 811-817 Clin Chim Acta.
- [5] Goetz JG, Joshi B, Lajoie P, et al. Concerted regulation of focal adhesion dynamics by galectin-3 and tyrosine-phosphorylated caveolin-1. J Cell Biol, 2008, 180 (6): 1261-1275.
- [6] 贾睿超, 全海波, 肖虹, 等. 侵袭性垂体腺瘤的 MRI 表

- 现与 Bcl-2、Gal-3 表达的相关性研究. 中国医药导报, 2010, 7(34):25-27.
- [7] Huang CX, Hou YH, Liu YS, et al. Expression of galectin-3 correlates with apoptosis in pituitary adenoma cells. Neuroscience Bulletin, 2008, 24(1):34-38.
- [8] Ruebel KH, Leontovich AA, Tanizaki Y, et al. Effects of TGF β 1 on gene expression in the HP75 human pituitary tumor cell line identified by gene expression profiling. Endocrine, 2008, 33(1):62-76.
- [9] Zhang HY, Jin L, Stilling GA, et al. RUNX1 and RUNX2 upregulate galectin-3 expression in human pituitary tumors. Endocrine, 2009, 35(1):101-111.
- [10] Bresalier RS, Yan PS, Byrd JC, et al. Expression of the endogenous galactose-binding protein galectin-3 correlates with the malignant potential of tumors in the central nervous system. Cancer, 1997, 80:776-787.
- [11] Deininger MH, Trautmann K, Meyermann R, et al. Galectin-3 labeling correlates positively in tumor cells and negatively in endothelial cells with malignancy and poor prognosis in oligodendrogloma patients. Anticancer Res, 2002, 22: 1585-1592.
- [12] Strik HM, Deininger MH, Frank B, et al. Galectin-3: cellular distribution and correlation with WHO-grade in human gliomas. J Neurooncol, 2001, 53(1):13-20.
- [13] Vladimirova V, Waha A, Luckeath K, et al. Runx2 is expressed in human glioma cells and mediates the expression of galectin-3. J Neurosci Res, 2008, 86(11):2450-2461.
- [14] Das A, Tan WL, Smith DR. Expression of extracellular matrix markers in benign meningiomas. Neuropathology, 2003,
- 23:275-281.
- [15] Haneq S, Salmon I, Brotchi J, et al. Detection of S100B, S100A6 and galectin-3 ligands in meningiomas as markers of aggressiveness. Int J Oncol, 2004, 25:1233-1240.
- [16] Fausto J R, Bernd W S, Federico R, et al. Galectin-3 expression is ubiquitous in tumors of the sellar region, nervous system, and mimics: an immunohistochemical and RT-PCR study. The American journal of surgical pathology, 2008; 32(9):1344-1352.
- [17] Cho HY, Lee M, Takei H, et al. Immunohistochemical comparison of chordoma with chondrosarcoma, myxopapillary ependymoma, and chordoid meningioma. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(2):131-138.
- [18] Saffar H, Sanii S, Heshmat R, et al. Expression of galectin-3, nm-23, and cyclooxygenase-2 could potentially discriminate between benign and malignant pheochromocytoma. American Journal of Clinical Pathology, 2011, 135(3):454-460.
- [19] Fu-Tong Liu. Galectin-3 and wound repair. 第七届全国创伤学术会议暨 2009 海峡两岸创伤医学论坛论文汇编, 2009.
- [20] Vladimirova V, Waha A, Luckeath K, et al. Runx2 is expressed in human glioma cells and mediates the expression of galectin-3. Neurosci. Res, 2008, 86(11):450-461.
- [21] Sundblad V, Croci DO, Rabinovich GA. Regulated expression of galectin-3, a multifunctional glycan-binding protein, in haematopoietic and non-haematopoietic tissues. Histology & Histopathology, 2011, 26(2):247-65.
- [22] 张文博. 半乳糖凝集素-3 及其抑制剂的研究进展. 中国药学杂志, 2009, 44(3):165-169

颅底重建材料与技术的发展

王志强 综述 漆松涛 审校
南方医科大学南方医院神经外科, 广东 广州 510515

摘要: 显微外科颅底重建和内镜外科颅底重建是紧密联系的两个方面, 其材料技术交错互补。自体材料组织相容性好、修复能力强, 但有二次创伤、且带血运自体组织操作难度大、技术要求高, 异体材料种类繁多、取材方便、塑形良好、且无手术副损伤。以防治脑脊液漏等严重并发症为目的的多层重建技术被广泛认同和应用。

关键词: 颅底重建; 显微手术; 内镜手术; 脑脊液漏

收稿日期: 2011-04-27; 修回日期: 2011-06-25

作者简介: 王志强(1974-), 男, 副主任医师、副教授; 南方医科大学 2009 级博士研究生, 现在赤峰学院附属医院工作, 主要从事颅底及中线肿瘤的研究。