

沉默信息调节蛋白 1 对神经变性疾病的神经保护作用研究进展

刘晔, 王俊娟 综述 吴云成 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

摘要:随着人类寿命延长,神经变性疾病的发病率明显增高,对个人、家庭和社会都造成巨大负担。目前治疗神经变性疾病的手段有限,且效果不佳。最近研究结果显示,沉默信息调节蛋白 1 (SIRT1) 可能具有治疗神经变性性疾病的潜能。SIRT1 有广泛的生物学作用,能够提高神经元对毒性物质(如 MPTP、淀粉样蛋白和突变的 SOD 等)的抵抗力,促进神经网络的形成。本文就 SIRT1 在神经变性疾病中可能治疗机制进行综述。

关键词:神经变性性疾病;阿尔茨海默病;帕金森病;亨廷顿舞蹈病;肌萎缩侧所硬化症;沉默信息调节蛋白 1;神经保护;异常蛋白沉积

神经变性性疾病 (neurodegenerative disease, ND) 是一组特定神经元与机体整体情况不同步地集体过早凋亡的疾病,常见的病因是异常蛋白堆积,如阿尔采默病和帕金森病,也可以是蛋白功能异常,如超氧化物歧化酶 (SOD) 变异造成肌萎缩侧所硬化症,或者其他尚不明确的原因。神经变性病是造成患者功能丧失的重要原因,并导致社会和家庭重大的经济和精神负担。因此,研究神经变性病的发病机制、探索其治疗方法已成为神经科学领域的重要课题^[1]。最近,沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 受到了愈来愈多的关注^[2]。

1 SIRT1 的功能

SIRT1 的主要功能是对底物进行乙酰化/去乙酰化修饰,这是众多共价修饰中最重要的一种^[2]。在生命活动的调控转录中发挥关键作用^[2]。SIRT1 在动物中是高度保守,无论小鼠还是人类当中,SIRT1 基因都位于 10 号染色体。人类 SIRT 家族编码隶属于 I-IV 的七个基因 (SIRT1-7),其中 SIRT1 是在哺乳动物细胞中发现的与酵母沉默信息调节蛋白 2 (Sir2) 同源性最高的同系物,是 SIRT 家族成员中最具有特征的一类去乙酰化酶^[2]。SIRT1 能调节下游很多重要基因和酶,可影响的生理活动包括能量代谢,比如通过多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (poly (ADP-ribose) polymerase1, PARP1)、单

磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK); 调节线粒体功能,如通过过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- γ) 和它的共同激活物过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)、解偶联蛋白 2/3 (uncoupling protein2/3, UCP2/3); 调节染色体修复,通过毛/增强子的分裂相关与 YRCW 主题蛋白 2 (hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 2, HEY2)、组蛋白 (histones) 1、3、4; 增加细胞存活,通过 notch、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、p53、活化的 B 细胞产生的核因子 kappa 轻链增强子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 等^[3, 4]。目前认为 SIRT1 可能对年龄相关的疾病,如 2 型糖尿病、肥胖、肿瘤及神经变性性疾病,具有潜在的保护作用^[5-7]。

2 SIRT1 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是与年龄密切相关的神经变性性疾病,患者脑内可见 β -样淀粉蛋白聚积、老年斑、神经元纤维缠结和颗粒空泡变性,损害最严重的是海马和海马旁区,氧化应激和线粒体功能障碍在疾病发展过程中起重要

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81171205);国家重点基础研究发展计划(973)项目(2011cb707506);上海市浦江人才计划(11PJD019);上海市卫生局科研课题面上项目(2010106)

收稿日期:2012-08-30; **修回日期:**2012-11-16

作者简介:刘晔(1980-),男,硕士,主治医师,主要从事神经变性性疾病的临床与基础研究。

通讯作者:吴云成(1972-),男,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制及神经保护治疗研究。E-mail: yunchw@medmail.com.cn

作用, β -样淀粉蛋白可诱发小胶质细胞和星形胶质细胞释放活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 与炎症细胞因子^[8], ROS 可损伤膜磷脂、蛋白、DNA、RNA 等大分子物质, 并导致其功能丧失, 还能使细胞色素 C 释放诱发细胞凋亡^[9]。SIRT1 可以通过以下几个途径改善 AD 的病程。

2.1 减少毒性产物生成

SIRT1 可以直接和通过维甲酸受体 β 间接激活整合素和金属蛋白酶域含蛋白质 10 (disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10, ADAM10) 基因转录翻译合成 α -分泌酶。体外和体内实验均已表明 α -分泌酶通过诱导淀粉样 β 蛋白前体 (amyloid- β protein precursor, APP) 的代谢途径, 即进入非淀粉样代谢途径, 而减少有毒性的 β 淀粉样蛋白在神经元中的生成^[10]。 β -淀粉样蛋白沉积主要位于大脑中需氧糖酵解增加的部位, 这种现象可能与氧化型烟酰胺二核苷酸 (NAD^+) 的消耗有关, 通过 SIRT1、 NAD^+ 含量、氧化型烟酰胺二核苷酸/还原型烟酰胺二核苷酸 (NAD^+/NADH) 三者之间的相互作用调节可能会影响 APP 的非淀粉样代谢途径^[11]。SIRT1 还能促进 tau 蛋白去乙酰化, 进而促进 tau 泛素化, 可便捷地被泛素蛋白酶系统 (ubiquitin proteasome system, UPS) 降解, 从而减少神经原纤维纠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 的产生^[12]。

2.2 抗炎、抗氧化应激、改善线粒体功能

氧化应激是神经系统变性病中重要的机制之一^[13], 抗氧化作用是一种重要的神经保护方式, 可以通过 NeuroD6-PGC-1 α -SIRT1 轴实现^[14]。NeuroD6 是神经源性分化蛋白 (neurogenic differentiation, NeuroD) 家族中的一员, 可以在氧化应激的时候保护线粒体, 还可以维持表达调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α , PGC-1 α) 的产生^[15]。NeuroD6 还可以激活 SIRT1^[14]。SIRT1 还被发现可以抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 诱导的炎症反应^[16], 并和干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ) 也有相互作用^[17]。另外, SIRT1 激动剂还可以抑制内皮细胞的炎症反应^[18], 并且通过激活细胞凋亡抑制因子-2 (cell inhibitor of apoptosis-2, cIAP-2) 从而抑制活化 B 细胞核因子卡帕轻链增强因子 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) 引起的细胞凋亡反应^[19]。对于 β 淀粉样蛋白沉积引起的小胶质细

胞激活, SIRT1 也被证明有抑制作用^[20]。SIRT1 这种广泛抑制炎症的能力可以稳定内环境, 对于改善病程是有益的。

2.3 抗凋亡、促修复作用

SIRT1 可能通过去乙酰化作用抑制 p53、激活叉头蛋白家族 (Forkhead box proteins, FOXOs) 蛋白从而使神经细胞免于凋亡^[21]。SIRT1 的抗凋亡能力可能源于 SIRT1 对多聚腺苷二磷酸核糖多聚酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 的影响, 后者能促进损伤 DNA 的修复^[22]。SIRT1 能抑制 p25 而减少细胞周期依赖激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 引起的神经元凋亡^[23]。此外, SIRT1 还可以作用于 NF- κ B 的 RelA/p65 亚基, 使 310 上的赖氨酸残基去乙酰化, 从而抑制 NF- κ B, 减少神经细胞的凋亡^[24]。SIRT1 对 Notch 基因及受体有激活作用, 可能也会通过这个途径促进神经损伤的修复^[10]。此外 SIRT1 对哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 有抑制作用, 减少下游靶蛋白核糖体 p70S6 激酶, 从而减少细胞凋亡^[25]。

2.4 对认知功能和情绪有调节功能

SIRT1 在海马表达, 影响着该处神经元的染色体塑形、DNA 修复、细胞存活和神经再生, 所以影响了学习和记忆的发生^[26, 27]。有报道显示, SIRT1 通过 miR-134 (一种微小 RNA) 的机制调节神经突触的形成^[26], miR-134 可以抑制 BDNF 等下游基因的表达, 阻碍神经生长和存活。SIRT1 则可以抑制 miR-134 的功能, 促进神经网络的发育^[26]。缺少 SIRT1 会影响认知能力, 包括瞬时记忆, 经典的条件记忆和空间记忆^[27]。研究表明, 缺少 SIRT1 的小鼠神经元的突触形成会有缺陷, 其树突无论在长度、密度和分支能力上都大大下降^[27]。SIRT1 还会影响情绪, 有动物研究^[28]发现 SIRT1 可以通过去乙酰化脑特异性转录因子不可知的螺旋环螺旋 2 (nescient helix loop helix 2, NHLH2), 使单胺氧化酶 (monoamine oxidase A, MAO) 基因表达上调, 在小鼠身上有抗焦虑和驱动探索行为的作用。有研究发现, SIRT1 的基因多态性和人的焦虑发病风险相关^[28]。所以 SIRT1 具备促进认知、对抗焦虑的能力, 对脑健康有积极作用, 从一定意义上能够减少认知衰退和痴呆的发生。

3 SIRT1 与帕金森病

帕金森病 (PD) 是仅次于 AD 的第二常见的神

经退行性疾病^[6]。虽然目前关于帕金森患者多巴胺神经元退化的病因尚未明确,但目前已证实错误折叠和聚集蛋白 (misfolded and aggregated proteins),如 α -突触核蛋白的累积,加上神经毒素或某些变异蛋白,如富亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 导致的线粒体功能障碍等与 PD 的发病有关^[29,30],通常这些异常蛋白可通过 AMPK-SIRT1-自噬作用清除,当自噬作用减弱时,异常蛋白累积最终引起 PD^[30,32]。有研究表明 SIRT1 可刺激增加自噬作用,表明 SIRT1 在调节自噬过程和对 PD 细胞模型的神经保护作用中的重要性^[29]。SIRT1 还可以减少 α -突触核蛋白的合成以及削弱 α -突触核蛋白的细胞毒性^[10]。白藜芦醇是 SIRT1 基因激动剂,可以增加 SIRT1 在体内的合成^[31]。当抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein Kinase, AMPK) 和/或 SIRT1 会导致 LC3-11 蛋白水平下降,白藜芦醇在鱼藤酮诱发的细胞凋亡过程中的保护作用也会因此下降^[32]。

除了异常蛋白清除障碍,氧化应激也是 PD 的重要发病机制。PGC-1 α 是在抗氧化应激系统中起关键作用的转录调节因子,主要是调节氧化应激和线粒体代谢。有实验通过基因工程使 PGC-1 α 在小鼠神经元过度表达,同时用神经毒素 MPTP 诱发细胞退化,并以线粒体抗氧化剂超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 和 Trx2 在黑质细胞中的水平作为神经元生存能力指标证明 PGC-1 α 过度表达可以保护神经元免于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 导致的多巴胺丢失^[9]。而 SIRT1 的去乙酰化作用可以阻止蛋白酶降解 PGC-1 α ,从而上调抗氧化作用,起到保护神经细胞的作用^[33]。

4 SIRT1 与其他神经变性性疾病

SIRT1 在其他神经变性疾病中也有相关研究。Milbrandt 小组的成员实验证明,在急性神经轴突损伤时, NAD^+ 表达增高的合成基因的变异鼠 (WldS 鼠) 较普通鼠发生华勒变性的几率大大降低,从而推测烟酰胺核苷酸腺苷酰转移酶 (NMNAT) 增加 NAD^+ 的合成和 SIRT1 的活化在神经元保护过程中起到必要作用^[22]。

亨廷顿氏舞蹈病 (Huntington's disease, HD) 是一种致命的神经退行性疾病,是由于 CAG 三核甘酸重复序列过度扩张,形成亨廷顿蛋白 (huntingtin,

HTT) 聚集于脑内导致的疾病。体外实验提示, SIRT1 可以阻止 HTT 导致的脑神经营养因子 (BDNF) 浓度及 BDNF 受体信号下降,还可以恢复纹状体中的多巴胺浓度^[34]。在 SIRT1 作用下,转录共激活因子 (transducer of regulated CREB 1, TORC1) 上调反应元件结合蛋白 (CREB) 基因的表达,起到促进 BDNF 生成^[35]。Li 等^[36]的研究发现, SIRT1 可以去乙酰化 Ku70,然后影响 Q79C,从而抑制过度扩增谷氨酸诱导的细胞凋亡。SIRT1 调节 PGC-1 α 活性,增加脑内神经元细胞内的线粒体,减少线粒体凋亡和细胞凋亡,从而达到缓解 HD 的效果^[37]。

此外, SIRT1 的神经保护作用对缓解肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 进展也起着积极作用^[38]。体外实验发现 SIRT1 能够改善 SOD 突变引起的线粒体功能障碍,增强 ALS 模型细胞的耐受能力^[39]。SIRT1 也可以去乙酰化雄激素受体 (androgen receptor, AR) 受体上的 630/632/633 位点上的赖氨酸,提供神经保护作用,抵抗重复的含 Q 的尾部 (poly Q) 过度扩增的 AR 的毒性^[5]。

5 展望

SIRT1 在参与多种神经系统相关调节通路,虽然目前 SIRT1 在神经细胞的具体作用机制未完全明确,仍存在一些未解决的问题,但 SIRT1 的活化表现出的类似热量限制的生理现象,表现出一定抗衰老、抗氧化、抗神经变性疾病、抗肿瘤的作用,对于延长人的寿命和生活质量有一定意义。我们可以进一步研究增强 SIRT1 基因表达的药物,比如白藜芦醇对于防治各种神经变性疾病中的作用;也可以经由 SIRT1 影响的神经通路,进一步了解这些通路对于人体的影响。

参 考 文 献

- [1] Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature*, 2011, 477 (7362): 107-110.
- [2] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460 (7255): 587-591.
- [3] Kelly GS. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 2. *Altern Med Rev*, 2010, 15 (4): 313-328.
- [4] Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. *Altern Med Rev*, 2010, 15 (3): 245-263.

- [5] Montie HL , Pestell RG , Merry DE . SIRT1 modulates aggregation and toxicity through deacetylation of the androgen receptor in cell models of SBMA . *J Neurosci* , 2011 , 31 (48) : 17425-17436 .
- [6] Wu Y , Le W , Jankovic J . Preclinical biomarkers of Parkinson's disease . *Arch Neurol* , 2011 , 68 (1) : 22-30 .
- [7] Raghavan A , Shah ZA . Sirtuins in neurodegenerative diseases : a biological-chemical perspective . *Neurodegener Dis* , 2012 , 9 (1) : 1-10 .
- [8] Magrone T , Marzulli G , Jirillo E . Immunopathogenesis of neurodegenerative diseases : Current therapeutic models of neuroprotection with special reference to natural products . *Curr Pharm Des* , 2012 , 18 (1) : 34-42 .
- [9] Miller RL , James-Krake M , Sun GY , et al . Oxidative and inflammatory pathways in Parkinson's disease . *Neurochem Res* , 2009 , 34 (1) : 55-65 .
- [10] Donmez G , Wang D , Cohen DE , et al . SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10 . *Cell* , 2010 , 142 (2) : 320-332 .
- [11] Bonda DJ , Lee HG , Camins A , et al . The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease mechanistic and therapeutic considerations . *Lancet Neurol* , 2011 , 10 (3) : 275-279 .
- [12] Min SW , Cho SH , Zhou Y , et al . Acetylation of Tau Inhibits Its Degradation and Contributes to Tauopathy . *Neuron* , 2010 , 67 (6) : 953-966 .
- [13] 潘静,陈生弟. 氧化应激与神经退行性疾病. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 35 (2) : 143-145 .
- [14] Uittenbogaard M , Baxter K , Chiaramello A . The neurogenic basic helix-loop-helix transcription factor NeuroD6 confers tolerance to oxidative stress by triggering an antioxidant response and sustaining the mitochondrial biomass . *ASN Neuro* , 2010 , 2 (2) : e00034 . 115-133 .
- [15] Geist B , Vorwerk B , Coiro P , et al . PRG-1 transcriptional regulation independent from *Nex1/Math2*-mediated activation . *Cell Mol Life Sci* , 2012 , 69 (4) : 651-661 .
- [16] Zhu X , Liu Q , Wang M , et al . Activation of Sirt1 by Resveratrol Inhibits TNF- α Induced Inflammation in Fibroblasts . *PLoS One* , 2011 , 6 (11) : e27081 .
- [17] Li P , Zhao Y , Wu X , et al . Interferon gamma (IFN- γ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription . *Nucleic Acids Res* , 2012 , 44 (4) : 1609-1620 .
- [18] Orecchia A , Scarponi C , Di Felice F , et al . Sirtinol treatment reduces inflammation in human dermal microvascular endothelial cells . *PLoS One* , 2011 , 6 (9) : e24307 .
- [19] Anekonda TS , Reddy PH . Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's Disease . *J Neurochem* , 2006 , 96 (2) : 305-313 .
- [20] Chen J , Zhou Y , Mueller-Steiner S , et al . SIRT1 Protects against Microglia-dependent Amyloid- β Toxicity through Inhibiting NF- κ B Signaling . *J Biol Chem* , 2005 , 280 (48) : 40364-40374 .
- [21] Baur JA . Biochemical effects of SIRT1 activators . *Biochim Biophys Acta* , 2010 , 1804 (8) : 1626-1634 .
- [22] Araki T , Sasaki Y , Milbrandt J . Increased Nuclear NAD Biosynthesis and SIRT1 Activation Prevent Axonal Degeneration . *Science* , 2004 , 305 (5686) : 1010-1013 .
- [23] Cruz JC , Tseng HC , Goldman JA , et al . Aberrant Cdk5 Activation by p25 Triggers Pathological Events Leading to Neurodegeneration and Neurofibrillary Tangles . *Neuron* , 2003 , 40 (3) : 471-483 .
- [24] Haigis MC , Sinclair DA . Mammalian sirtuins : biological insights and disease relevance . *Annu Rev Pathol* , 2010 , 5 : 253-295 .
- [25] Guo W , Qian L , Zhang J , et al . Sirt1 overexpression in neurons promotes neurite outgrowth and cell survival through inhibition of the mTOR signaling . *J Neurosci Res* , 2011 , 89 (11) : 1723-1736 .
- [26] Gao J , Wang WY , Mao YW , et al . A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134 . *Nature* , 2010 , 466 (7310) : 1105-1109 .
- [27] Michan S , Li Y , Chou MM , et al . SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity . *J Neurosci* , 2010 , 30 (29) : 9695-9707 .
- [28] Libert S , Pointer K , Bell EL , et al . SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive . *Cell* , 2011 , 147 (7) : 1459-1472 .
- [29] Henchcliffe C , Beal MF . Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis . *Nat Clin Pract Neurol* , 2008 , 4 (11) : 600-609 .
- [30] Wu Y , Li X , Zhu JX , et al . Resveratrol-activated AMPK/SIRT1'autophagy in cellular models of Parkinson's disease . *Neurosignals* , 2011 , 19 (3) : 163-174 .
- [31] Sun AY , Wang Q , Simonyi A , et al . Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases . *Mol Neurobiol* , 2010 , 41 (2-3) : 375-383 .
- [32] Pallàs M , Pizarro JG , Gutierrez-Cuesta J , et al . Modulation of SIRT1 expression in different neurodegenerative models and human pathologies . *Neuroscience* , 2008 , 154 (4) : 1388-1397 .
- [33] Buler M , Aatsinki SM , Skoumal R , et al . Energy sensing factors PGC-1 α and SIRT1 modulate PXR expression and function . *Biochemical Pharmacology* , 2011 , 82 (12) : 2008-2015 .
- [34] Jiang M , Wang J , Fu J , et al . Neuroprotective role of Sirt1 in mammalian models of Huntington's disease through activation of multiple Sirt1 targets . *Nat Med* , 2011 , 18 (1) : 153-158 .

- [35] Jeong H, Cohen DE, Cui L, et al. Sirt1 mediates neuroprotection from mutant huntingtin by activation of the TORC1 and CREB transcriptional pathway. *Nat Med*, 2011, 18 (1): 159-165.
- [36] Li Y, Yokota T, Gama V, et al. Bax-inhibiting peptide protects cells from polyglutamine toxicity caused by Ku70 acetylation. *Cell Death Differ*, 2007, 14 (12): 2058-2067.
- [37] Wareski P, Vaarmann A, Choubey V, et al. PGC-1 α and PGC-1 β Regulate Mitochondrial Density in Neurons. *J Biol Chem*, 2009, 284 (32): 21379-21385.
- [38] Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J*, 2007, 26 (13): 3169-3179.
- [39] Wang J, Zhang Y, Tang L, et al. Protective effects of resveratrol through the up-regulation of SIRT1 expression in the mutant hSOD1-G93A-bearing motor neuron-like cell culture model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 2011, 503 (3): 250-255.

解读 ESMO《高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南》

范存刚 综述 张庆俊[★] 审校
北京大学人民医院神经外科,北京 100044

摘要:高级别胶质瘤主要指胶质母细胞瘤、间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤,具有高复发率、致残率和致死率的特点。本文结合最新文献,对欧洲肿瘤内科学会制定的高级别胶质瘤指南中所涉及的流行病学、病理分型、分子标志、预后因素、治疗策略和缓解评估等细则进行详细介绍和解读。

关键词:高级别胶质瘤;恶性胶质瘤;胶质母细胞瘤;放疗;替莫唑胺

高级别胶质瘤(也称恶性胶质瘤)约占中枢神经系统原发性恶性肿瘤的70%。其中,胶质母细胞瘤占60%~70%,间变性星形细胞瘤占10%~15%,间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤各占10%,间变性室管膜瘤和间变性节细胞胶质瘤等相对少见^[1,2]。

由于高级别胶质瘤呈浸润性生长,即使予以手术、放疗和化疗等综合治疗仍会复发。间变性胶质

瘤的平均生存期为2~3年,而胶质母细胞瘤仅为12~15个月^[2]。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)在文献系统回顾和评价的基础上,参照美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology)的证据类型(表1)和推荐等级(表2)制定了“高级别胶质瘤的诊断、治疗与随访指南”^[3],现解读如下,供临床参考。

表1 美国临床肿瘤学会使用的证据水平 [I-V]

水平	证据类型
I 级	证据来自多项、设计良好的对照研究的meta分析或假阳性和假阴性错误较低(高效力)的随机试验。
II 级	证据来自至少一项设计良好的试验研究或有较高的假阳性和/或假阴性错误(低效力)的随机试验。
III 级	证据来自设计良好的准试验研究,如非随机对照单组研究、前-后队列时间配比的病例对照研究。
IV 级	证据来自设计良好的非试验研究,如比较研究、相关性描述研究和案例研究。
V 级	证据来自病例报告和临床案例。

基金项目:国家自然科学基金青年项目(项目编号:81001009)

收稿日期:2012-9-02;修回日期:2012-12-13

作者简介:范存刚(1978-),男,硕士,主治医师,研究方向:脑胶质瘤的诊断和治疗、干细胞移植治疗中枢神经系统疾病。

*通讯作者:张庆俊,男,教授、博士生导师,医学博士,主要研究方向为脑血管病和颅内肿瘤的显微外科治疗。