

2009,81(3):171-174.

[15] Sinha T, Karan SC, Kotwal A. Increased urinary uric acid excretion; a finding in Indian stone formers[J]. Urol Res, 2010,38(1):17-20.

[16] Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al. Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers; a 3-mo randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2010,91(3):565-570.

[17] Lojanapiwat B, Kochakam W, Suparatchatpan N, et al. Effectiveness of low-dose and standard-dose tamsulosin in the treatment of distal ureteric stones; a randomized controlled study[J]. J Int Med Res, 2008,36(3):529-536.

[18] Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, et al. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010,21(2):284-289.

[19] 鲍善芬, 赵霖, 丛涛, 等. 膳食缺镁对大鼠肾钙沉积的作用[J]. 军医进修学院学报, 2004,25(5):357-359.

[20] Kulaksizoglu S, Sofikerim M, Cevik C. Impact of various modifiers on calcium oxalate crystallization [J]. Int J Urol, 2007,14(3):214-218.

[21] Atakan IH, Kaplan M, Seren G, et al. Serum, urinary and stone zinc, iron, magnesium and copper levels in idiopathic calcium oxalate stone patients [J]. Int Urol Nephrol, 2007,39(2):351-356.

[22] 叶章群. 泌尿系结石成因及防治新进展[J]. 现代实用医学, 2007,19(4):258-261.

[23] 王跃春, 王子栋. 维生素 K、D、C 和 B₆ 对泌尿系草酸钙结

石的影响(讲座)[J]. 暨南大学学报:医学版, 2003,24(2):54-57.

[24] 张保, 陈一戎, 王志平, 等. 维生素 E 对大鼠肾结石模型体内活性氧及成石的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002,18(10):1292-1293.

[25] Boyce CJ, Pickhardt PJ, Lawrence EM, et al. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults; objective determination using low dose noncontrast computerized tomography[J]. J Urol, 2010,183(3):1017-1021.

[26] Berqslund KJ, Kinder JM, Asplin JR, et al. Influence of gender and age on calcium oxalate crystal growth inhibition by urine from relatives of stone forming patients[J]. J Urol, 2002,167(6):2372-2376.

[27] Ricchiuti V, Hartke DM, Yang LZ, et al. Levels of urinary inter-alpha-trypsin inhibitor trimer as a function of age and sex--hormone status in males and females not forming stones[J]. BJU Int, 2002,90(6):513-517.

[28] Eisner BH, Eisenberg ML, Stoller ML. Relationship between body mass index and quantitative 24-hour urine chemistries in patients with nephrolithiasis[J]. Urology, 2010,75(6):1289-1293.

[29] Semins MJ, Shore AD, Makary MA, et al. The association of increasing body mass index and kidney stone disease [J]. J Urol, 2010,183(2):571-575.

(收稿日期:2010-12-26 修回日期:2011-03-31)

· 综 述 ·

垂体腺瘤侵袭性相关因子的研究进展

敖红敏¹综述, 张 剑^{2△}审校

(1. 江西省新余市人民医院耳鼻咽喉-头颈外科 338025; 2. 南昌大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科, 江西南昌 330006)

关键词: 垂体肿瘤; 肿瘤浸润; 细胞因子类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)18-1849-03

垂体腺瘤是神经-内分泌系统的常见疾病, 发病率约为 1/10 万, 生前无任何表现, 尸检时才发现有垂体腺瘤者并非少见, 尸检发现率约为 11%; 垂体腺瘤发病率约占颅内肿瘤的 10%~15%。垂体腺瘤分侵袭性和非侵袭性两种, 非侵袭性垂体腺瘤为良性肿瘤; 侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenomas, IPA)的生物活性介于良性和恶性之间, 因其具有恶性肿瘤的某些特性, 易向周围侵袭性生长, 且临床演变急剧, 易复发, 治疗困难而倍受关注。除催乳素瘤一般首先采用药物如溴隐亭治疗外, 所有垂体腺瘤, 尤其是大腺瘤和功能性肿瘤均宜考虑手术治疗。垂体腺瘤的发病机制尚不完全清楚, 国内外诸多学者对它进行了大量的研究, 许多研究表明垂体腺瘤的发生、发展和侵袭与众多相关因子的异常表达有关。本文就垂体腺瘤侵袭性相关因子的研究进展作一综述。

1 癌基因相关因子

癌基因是一类在生物界普遍存在的保守基因, 对生物的正

常生长、发育起调节作用。癌基因及其蛋白的异常表达与肿瘤的发生、发展、浸润及转移等生物学过程有密切关系。研究证实 IPA 也有多种癌基因的表达^[1]。

1.1 P21 p21 家族包括 p21、p27 及 p57 基因系列。P21 蛋白为原癌基因 Ras 的编码产物, 是一种与 G 蛋白结构相关的相对分子质量为 21×10³ 的蛋白质, 具有三磷酸鸟苷酶活性。Neto 等^[2]证实 P21 在 IPA 中呈明显的高表达, Ras 基因突变和激活与 IPA 的发生密切相关, 认为 Ras 基因突变可能是肿瘤高侵袭性的一个标志。

1.2 P62 C-myc 基因位于 8q24, 编码结合蛋白 P62, 与 DNA 复制的启动及细胞增殖的控制有关。有研究证实垂体腺瘤中有 P62 蛋白表达, 其表达水平高低反映了垂体腺瘤侵袭程度的高低, 表达高者, 细胞增殖活跃, 因此, P62 蛋白在垂体腺瘤中的表达水平可能作为预测垂体腺瘤生物学行为的一个指标^[3]。

△ 通讯作者, Tel:13979161288; E-mail: zhangjian115123@hotmail.com.

1.3 垂体肿瘤转化基因(pituitary tumor transforming gene, PTTG) PTTG 是原癌基因之一,在正常人体组织中如睾丸、胸腺、结肠、脑、肺及胎肝等均能检测到。PTTG 在正常垂体组织微量表达,而在许多肿瘤组织中呈高表达,并与垂体腺瘤的发生、发展密切相关。Salehi 等^[4]研究表明,在垂体腺瘤中,PTTG 表达增高不仅与垂体腺瘤的发生相关,同时也与垂体腺瘤的侵袭性密切相关。

1.4 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)-2 FGF 由癌基因 hst 基因编码产生,具有信号肽序列,能促进细胞的有丝分裂。FGF 是诱导血管生成因子之一,Zhu 等^[5]研究证实 IPA 中 FGF-2 的表达水平显著高于非侵袭性垂体腺瘤,且表达水平与细胞增殖呈正相关,其作用机制可能与促进肿瘤的血管形成有关。

1.5 蛋白激酶 C (protein kinase C,PKC) PKC 能对细胞的生长进行调控,在许多肿瘤细胞中发现 PKC 的表达明显增加,在细胞内信号传递过程中发挥重要的作用。Hussaini 等^[6]实验表明 PKC 抑制剂能够抑制垂体腺瘤细胞的生长,诱导细胞凋亡,从而推测 PKC 与 IPA 的发生有关。

2 抑癌基因相关因子

抑癌基因能够抑制细胞增殖,促进细胞分化以及抑制细胞迁移,起负调控作用。通常认为抑癌基因的突变是隐性的,正常染色体内可能存在某些抑制肿瘤发生的抑癌基因,它们的丢失、突变或失活可使激活的癌基因发挥作用而导致细胞无限生长。

2.1 P53 p53 基因是迄今为止发现与人类肿瘤相关性最高的基因之一,定位于染色体 17p13^[7],长 16~20 kb,由 11 个外显子和 10 个内含子组成,在其编码区内有 5 个高度保守的区域,编码的蛋白为 P53 蛋白。p53 基因有野生型及突变型,野生型 p53 是一种细胞周期的负调节因子,突变型 p53 失去抑癌作用,而且具有癌基因的功能。据 Gejman 等^[8]研究,突变型 P53 蛋白在 IPA 中的表达明显高于非侵袭性垂体腺瘤,它的高表达提示肿瘤恶性程度高,具侵袭和转移倾向^[9]。P53 的异常表达可作为垂体腺瘤侵袭性的重要标志。

2.2 nm23 nm23 亦是一种重要的抑癌基因。nm23 基因存在两种亚型:H₁ 和 H₂,对多种肿瘤的生长和转移有抑制作用。在 IPA 中,H₁ 和 H₂ 表达均减少,并与海绵窦侵袭呈高度负相关。nm23 的抑癌机制可能在于其具有核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase,NDPK)活性,在肿瘤生长、转移和癌基因转化中发挥重要作用。Pan 等^[10]研究发现,IPA 组 nm23-H₁ 的表达明显低于非侵袭性腺瘤组,认为 nm23-H₁ 的异常表达与腺瘤侵袭性有关。nm23 蛋白产物的改变或可作为早期诊断 IPA 的分子标记。

2.3 多发性内分泌腺瘤 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1,MEN 1)基因 MEN 1 在库欣综合征等内分泌疾病中研究较多。Daly 等^[11]发现 MEN 1、基因特异性引物(gene-specific primer,GSP)在垂体腺瘤的发生阶段已发挥作用。在垂体腺瘤侵袭性过程中,GSP 突变为具有组织活性的 G 蛋白 α 亚单位,通过产生 cAMP 进而促使细胞周期素 D3 与细胞周期素依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinase 4,CDK4)增加,使肿瘤细胞从 G₁ 期进入 S 期。

2.4 P16 p16 基因对细胞增殖发挥负调控作用,与细胞周期密切相关。p16 基因缺失后引起细胞周期紊乱,导致肿瘤细胞增殖过度。国外有学者认为垂体腺瘤中 P16 蛋白的过度表达,可能与肿瘤侵袭性有关^[12]。

2.5 PTEN 蛋白 磷酸酶与张力蛋白同源物 PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten)是一种抑癌基因,对肿瘤细胞周期、细胞凋亡、肿瘤的侵袭和肿瘤血管生成均有影响。国内外研究人员发现正常垂体和侵袭性垂体腺瘤中 PTEN 的表达比 IPA 明显增加,有显著差异^[13-14]。抑癌基因 PTEN 的失活可能与垂体腺瘤的侵袭性有一定的相关性。

3 其他相关因子

3.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP) MMP 包括间质胶原酶、IV 型胶原酶和基质降解酶,其中 IV 型胶原酶即明胶酶有 MMP-2、MMP-9 两种,其骨质降解作用较为突出^[15]。在胆脂瘤上皮及破骨细胞中高表达,从而在骨质降解和破骨细胞性骨破坏中发挥作用。明胶酶可降解细胞外基质(extracellular matrix,ECM)和 IV 型胶原蛋白,为恶性肿瘤浸润、转移打开了通道^[16]。MMP 还对肿瘤的新生血管形成起重要作用^[17]。Gong 等^[18]证实 IPA 的 MMP-9 表达明显高于非侵袭性垂体腺瘤,这种表达异常可能与垂体腺瘤的侵袭性有关。

3.2 Ki-67 抗原 Ki-67 抗原是细胞周期特异性抗原,能反映细胞的增殖活性,与许多肿瘤的恶性程度相关。van Rijn 等^[19]报道,垂体腺瘤中 Ki-67 的表达与肿瘤的生长速度呈明显正相关。Ogawa 等^[20]提出将 Ki-67 指数 3.5% 作为区分侵袭性和非侵袭性腺瘤的标准。

3.3 表皮生长因子(epithelial growth factor,EGF)及其受体 EGF 几乎在人体所有的体液和分泌物中存在,与其相应受体结合后使受体活化,在胞内引起多种效应,导致细胞分裂和增殖。研究表明 EGF 及其受体在多数垂体腺瘤中表达,它们在 IPA 中的过度表达与肿瘤的侵袭性一致。国内学者发现 EGF 及其受体可能在酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases,PTKs)信号传导通路中发挥调节作用^[21]。

3.4 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α) HIF-1 α 是调节氧稳态的核心转录因子,在机体的病理和生理过程中起关键作用,参与多种靶基因的转录调控。恶性肿瘤因为组织增生过快必然导致局部组织缺氧、低糖和酸性产物堆积,为适应缺氧微环境,肿瘤细胞的葡萄糖转运和糖酵解增强,肿瘤组织多血管体系形成,同时使肿瘤更具侵袭性,容易发生远处转移。Yoshida 等^[22]提出,HIF-1 α 可使垂体腺瘤细胞避免缺氧诱导的细胞凋亡,在缺氧应激中发挥抗凋亡的作用。张晨冉等^[23]研究表明 HIF-1 α 定位于细胞质,在 IPA 中的表达远远高于在非侵袭性垂体腺瘤中的表达,它可能与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)一起通过促进新生血管形成而刺激垂体腺瘤的生长和侵袭,同时,垂体腺瘤细胞 VEGF 的表达受到白介素(Interleukin,IL)-1 α 分泌量的影响^[24]。但也有学者认为 HIF-1 α 和 VEGF 表达的相关性无统计学意义,VEGF 的表达并非绝对依赖 HIF-1 α 的表达。

3.5 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA) PCNA 是一种细胞周期调控蛋白,PCNA 的免疫活性与有丝分裂和人类恶性肿瘤的分级有关,是增殖细胞的标记物,目前被广泛用于检测肿瘤细胞的增殖活性。Pawlikowski 等^[25]研究发现复发性垂体腺瘤的 PCNA 标记指数比非复发性垂体腺瘤明显增高,同一患者再次手术时 PCNA 标记指数比第一次显著增高,因此认为 PCNA 标记指数与侵袭性有关,且有助于估计预后。

综上所述,目前垂体腺瘤侵袭性相关因子在肿瘤血管形成

方面的研究较多,如 FGF-2、PTEN 蛋白、MMP 及 HIF-1 α 等。肿瘤的新生血管形成是垂体腺瘤发生、发展的重要因素,研究提示 IPA 主要是单克隆生长,有多种因素参与其中,机制复杂,需要在细胞生物学、染色体变异以及肿瘤的基因和生物治疗等方面作进一步探讨。目前许多药物的作用机制及其疗效的研究尚处于实验阶段,今后随着抑制肿瘤血管的基础研究、临床实验技术及其他相关技术的不断发展,抑制肿瘤血管形成药物的开发和临床运用会日益成熟,为垂体腺瘤的治疗提供一个新的途径。

参考文献:

- [1] Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness a review[J]. *J Neurooncol*, 2001, 52(3):195-204.
- [2] Neto AG, McCutcheon IE, Vang R, et al. Elevated expression of p21 (WAF1/Cip1) in hormonally active pituitary adenomas[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2005, 9(1):6-10.
- [3] Giacomini D, Pérez-Pereda M, Refojo D, et al. New mechanisms involved in the pathogenesis of pituitary adenomas [J]. *Medicina(B Aires)*, 2003, 63(2):147-150.
- [4] Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Immunohistochemical expression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) in pituitary adenomas: a correlative study of tumor subtypes[J]. *Int J Surg Pathol*, 2010, 18(1):5-13.
- [5] Zhu X, Lee K, Asa SL, et al. Epigenetic silencing through DNA and histone methylation of fibroblast growth factor receptor 2 in neoplastic pituitary cells [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5):1618-1628.
- [6] Hussaini IM, Trotter C, Zhao Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 is differentially expressed in nonfunctioning invasive and noninvasive pituitary adenomas and increases invasion in human pituitary adenoma cell line[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1):356-365.
- [7] Lacmix M, Toillon RA, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2):293-325.
- [8] Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(5):758-766.
- [9] 沈晓黎, 舒凯, 万锋, 等. PCNA、CD34 与 bcl-2 在垂体腺瘤中的表达与生物学行为相关性研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2004, 3(6):485-488.
- [10] Pan LX, Chen ZP, Liu YS, et al. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space[J]. *J Neurooncol*, 2005, 74(1):71-76.
- [11] Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(5):543-554.
- [12] Machiavelli G, Cotignola J, Danilowicz K, et al. Expression of p16 (INK4A) gene in human pituitary tumours [J]. *Pituitary*, 2008, 11(1):71-75.
- [13] Tena-Suck ML, Ortiz-Plata A, de la Vega HA. Phosphatase and tensin homologue and pituitary tumor-transforming gene in pituitary adenomas. Clinical-pathologic and immunohistochemical analysis [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2008, 12(4):275-282.
- [14] 高建国, 范月超, 张华秋, 等. PTEN 蛋白和 CyclinD1 在垂体瘤中的表达和相关性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(11):601-603.
- [15] Grössel S, Beckmann J, Rath B, et al. Expression profile of matrix metalloproteinase-2 and -9 and their endogenous tissue inhibitors in osteonecrotic femoral heads[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(1):127-133.
- [16] Delassus GS, Cho H, Hoang S, et al. Many new down-and up-regulatory signaling pathways, from known cancer progression suppressors to matrix metalloproteinases, differ widely in cells of various cancers[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(2):549-558.
- [17] Hawinkels LJ, Kuiper P, Wiercinska E, et al. Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(10):4141-4150.
- [18] Gong J, Zhao Y, Abdel-Fattah R, et al. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 2008, 11(1):37-48.
- [19] van Rijn SJ, Grinwis GC, Penning LC, et al. Expression of Ki-67, PCNA, and p27 kip1 in canine pituitary corticotroph adenomas[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2010, 38(4):244-252.
- [20] Ogawa Y, Ikeda H, Tominaga T. Clinicopathological study of prognostic factors in patients with pituitary adenomas and Ki-67 labeling index of more than 3% [J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(7):581-584.
- [21] 张龙, 雷霆, 薛德麟, 等. EGF、Genistein 对垂体瘤细胞膜 PI 转换的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2002, 9(4):252.
- [22] Yoshida D, Kim K, Noha M, et al. Anti-apoptotic action by hypoxia inducible factor-1 alpha in human pituitary adenomas cell line, HP-75 in hypoxic condition[J]. *J Neurooncol*, 2006, 78(3):217-225.
- [23] 张晨冉, 孙青芳, 卞留贯, 等. 缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子与垂体腺瘤侵袭性的研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2008, 7(2):100-104.
- [24] 彭宇生, 胡娟. IL-1 α 和 IL-6 对 HP75 垂体腺瘤细胞 VEGF 表达的影响[J]. *重庆医学*, 2009, 38(6):676-677.
- [25] Pawlikowski M, Gruszka A, Kurnatowska I, et al. Proliferating cell nuclear antigen(PCNA) expression in pituitary adenomas: relationship to the endocrine phenotype of adenoma [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44(1):37-41.