

· 综 述 ·

TGF- β /Smads 信号转导通路与脑胶质瘤的研究进展朱 冰¹综述,张新定² Δ 审校

(1. 济南军区总医院神经外科, 山东济南 250031; 2. 兰州大学第二医院神经外科 730000)

关键词: 转化生长因子 β ; Smad 蛋白质类; 衔接蛋白质类, 信号转导; 神经胶质瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.028

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)24-2457-03

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 是一种多功能多肽类细胞因子, 构成一组调节细胞生长和分化的蛋白质家族, 是正常或疾病状态下组织平衡发展和维持的基础^[1], 它能够有效抑制大部分类型细胞的增殖, 如上皮细胞、内皮细胞、造血细胞和淋巴细胞等^[2], 是一种强效的增殖抑制剂, 并被认为是一种肿瘤抑制因子。最近发现, 肿瘤患者血清和组织中的 TGF- β 表达随着肿瘤的恶性程度明显升高, 提示 TGF- β 可能与肿瘤恶变的发展密切相关。因此, TGF- β 在肿瘤的发生、发展中具有双重作用, 即在肿瘤初期作为一种抑癌因子, 而在肿瘤后期则通过自分泌和旁分泌的方式促进肿瘤的恶变^[3]。但是, TGF- β 如何从抑癌因子转变成促癌因子以及进而促进肿瘤恶变的机制目前仍不是很清楚。目前已发现胶质瘤患者尤其是恶性胶质瘤患者存在 TGF- β 高表达, 而且与治疗预后密切相关^[4]。本组就近年来对 TGF- β /Smads 信号转导通路与脑胶质瘤发生、发展的研究现状作一综述。

1 TGF- β 及其受体和 Smads 蛋白

TGF- β 是由两个结构相同或相近的亚单位通过二硫键连接的多肽二聚体, 相对分子质量约为 25×10^3 , 在哺乳动物细胞中目前已发现有 3 种亚型 (TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3), 人类的基因定位分别于染色体 19q3.1q41 和 14q24, 它们均含有 7 个外显子, 核苷酸序列具有高度同源性, 所编码的前体分子 C 端都有 9 个保守的半胱氨酸序列^[5]。TGF- β 刚由细胞产生时, 以非活性状态的前体形式存在, 只有通过蛋白水解酶活化^[1]后才具有生物学活性, 从而与其受体结合发挥其生理作用。TGF- β 受体 (TGF- β receptor, T β R) 是细胞膜表面与 TGF- β 具有高度亲和力的结合蛋白, 属于丝氨酸/苏氨酸 (Ser/Thr) 激酶受体家族。根据其结构和功能特点, 可以分为 3 种亚型, 即 T β R-I、T β R-II 和 T β R-III, 相对分子质量分别为 53×10^3 、 $(70 \sim 85) \times 10^3$ 和 $(250 \sim 350) \times 10^3$ 。T β R-I 和 T β R-II 都为糖蛋白, 其跨膜区含 Ser/Thr 蛋白激酶结构域, 具有细胞信号转导所必须的 Ser/Thr 蛋白激酶活性; T β R-III 是一种蛋白聚糖, 也称为辅助受体, 不直接参与信号转导, 但具有间接调节 TGF- β 的作用。TGF- β 先与 T β R-II 结合形成受体复合物, 同时激活 T β R-II 磷酸化激酶, T β R-I 能够分辨此复合物然后与其相互结合, 然后又被 T β R-II 磷酸化激酶磷酸化而激活, 进一步启动细胞内信号的产生^[1-3]。

Smads 蛋白由约 400~500 个氨基酸残基组成, 分子质量约为 $(42 \sim 60) \times 10^3$, 是 TGF- β 转录反应过程的下游信号通路中的重要调控因子, 可将信号由细胞膜转入细胞核内进行调节转录^[6]。Smads 蛋白可分 3 类: (1) 受体调节型 Smads (receptor-regulated Smads, R-Smads), 包括 Smad1、Smad2、

Smad3、Smad5 和 Smad8, 其中 Smad2 和 Smad3 参与 TGF- β 信号转导通路; (2) 共同通路型 Smads (common partner Smads, Co-Smads), 主要为 Smad4, 它是 TGF- β 信号通路调控和随后抑制增殖的关键中介因子, 可与磷酸化的 R-Smads 形成二聚体来调控靶基因的转录; (3) 抑制性 Smads (inhibitory Smads, I-Smads), 包括 Smad6 和 Smad7, 其中 Smad7 与 TGF- β 信号转导通路密切相关, 它通过与激活的 I 型受体结合, 竞争性阻断 R-Smads 磷酸化, 从而抑制 TGF- β 信号转导^[6-8]。

2 TGF- β /Smads 信号转导通路

TGF- β 通过结合两种 Ser/Thr 激酶受体 T β R-I 和 T β R-II 来转导信号, T β R-I 和 T β R-II 对于 TGF- β 是特定的。T β R-I 必须借助 T β R-II 才能与 TGF- β 结合, 只有其近膜区的 GS 结构域被 T β R-II 激酶磷酸化后才会有激酶活性。TGF- β 活化后, 先与 T β R-II 二聚体结合, 随后再与 T β R-I 二聚体结合, 形成与 TGF- β 结合的异四聚体。T β R-I 初始为无活性状态, 首先 T β R-II 自磷酸化, 紧接着 T β R-I 近膜区的 GS 结构域被其磷酸化, 进而使 T β R-I 彻底活化, T β R-I 活化是整个通路的起点。活化的 T β R-I 受体磷酸化 R-Smads 羧基 (C 端) 的 SSXS 模序, 从而激活 R-Smad2 和 R-Smad3, 这是信号转导过程中的最重要一步。然后被活化的 Smad2、Smad3 蛋白结合形成复合体, 之后再与 Co-Smads (Smad 4) 结合, 最后进入细胞核, 在其他各种转录调控因子的协同作用下调控靶基因的转录^[6]。

3 TGF- β /Smads 信号转导通路与脑胶质瘤

脑胶质瘤患者组织及血清中存在 TGF- β 的异常表达, 而且其表达与恶性肿瘤生物学行为和预后也密切相关^[7-9]。Kjellman 等^[10]用免疫组化法分别对胶质母细胞瘤、星形细胞瘤及胶质增生组织中的 TGF- β 的表达进行研究, 结果发现 TGF- β 在这 3 种组织中的表达存在明显差异, 在胶质增生组织表达低, 而在星形细胞瘤和胶质母细胞瘤的表达明显升高, 而且随肿瘤恶性程度的上升, 其表达水平也升高。但另一方面, Samuels 等^[11]所做的类似实验却显示 TGF- β 的表达水平与肿瘤恶性程度没有直接关系。陈谦学和邵步云^[12]采用免疫组化法检测了 TGF- β 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 在脑胶质瘤和正常脑组织的表达, 结果显示, 正常脑组织中 TGF- β 基本没有表达, 而低级别胶质瘤组 (I~II 级) 和高级别胶质瘤组 (III~IV 级) 中 TGF- β 的表达明显升高, 且随着肿瘤恶性程度增高而增高, 与 Kjellman 等^[10]得出的结论基本相符; 同时 TGF- β 与 bFGF 的表达水平呈正相关, 表明 TGF- β 在脑胶质瘤的生长和增殖过程中也具有重要作用, 可同时反映脑胶质瘤的侵袭性和恶性程度。黄红光、刘伟国^[13]通过免疫组化法检测了 TGF- β 在 58 例脑胶质瘤中的

表达水平,并对所有患者进行术后随访,就患者的 1 年生存率进行比较,结果显示,TGF- β 低表达组和高表达组的 1 年生存率分别为 80% 和 40%,且差异有统计学意义,表明 TGF- β 可很好地反映脑胶质瘤的发生、发展行为并作为预测预后的良好指标。

研究发现 TGF- β 受体在肿瘤的发生中也起重要的作用,尤其是 T β R-II 的表达减少,是机体丧失 TGF- β 负性调节的重要原因,可能与肿瘤形成有密切关系^[14]。蔡望青和陈由芝^[15]通过免疫组化法发现正常脑组织中 T β R-II 的表达为 100%,低级别组(I~II 级)和高级别组(III~IV 级)胶质瘤的 T β R-II 表达分别为 81.2% 和 44.0%,二者之间差异有统计学意义,提示随着从正常脑组织转变为胶质瘤,再从低度恶性胶质瘤发展为高度恶性胶质瘤,T β R-II 也相应地表现出从正常到部分缺失,从部分缺失再到全部缺失的过程。由此推测,T β R-II 水平越低,TGF- β 的水平就越高,肿瘤浸润侵袭的能力就越强。

TGF- β 信号转导通路的运行主要是通过其下游信号 Smads 蛋白的正常表达而顺利实现的。作为 TGF- β /Smads 信号转导通路的重要调控因子,Smad2、Smad3 被活化的 TGF- β 受体磷酸化从而获得激活,然后与 Smad4 结合成异源复合物进入细胞核,在其他各种转录调控因子的协同作用下调控靶基因的转录,从而调控 TGF- β 介导的生长抑制^[6],据研究显示失活的 Smad3 和 Smad4 可以完全抑制 TGF- β 介导的生长抑制功能^[16]。而 Smad7 在 TGF- β /Smads 信号转导通路中具有负反馈作用,它可以与激活的 TGF- β _I 型受体紧密结合,竞争性阻断 R-Smads 磷酸化,从而抑制 TGF- β 信号转导。Smad7 的表达紊乱,可使细胞对 TGF- β 的免疫应答同时发生紊乱,从而使细胞发生恶性变化^[8]。因此,Smads 蛋白功能的异常必然会导致 TGF- β 信号转导通路偏离正常轨道,从而促进肿瘤的发生。Kjellman 等^[10]研究脑胶质瘤标本的 Smads4 表达发现,与正常脑组织相比,Smads4 表达水平明显下降,而且其表达水平随肿瘤恶性程度的增高而降低。陈谦学和邵步云^[12]在研究脑胶质瘤中 Smad4 和 Smad7 的表达时发现,在正常脑组织中的 Smad4 表达水平较高,而在髓母细胞瘤和胶质母细胞瘤中的 Smad4 表达水平明显降低,并有着明显的差异性,同时胶质瘤高级别组(III~IV 级)与低级别组(I~II 级)差异也有统计学意义,表明脑胶质瘤发生恶变的过程,可能与 Smad4 发生异常、不能正常地调控细胞周期有关;而 Smad7 在脑胶质瘤中的表达与肿瘤的病理分级也相符,随着其病理分级的增高而升高,在正常脑组织、脑胶质瘤低级别组和高级别组的阳性表达水平分别为(6.69 \pm 3.86)、(18.22 \pm 7.84)、(41.95 \pm 17.27),结果差异有统计学意义,并且 TGF- β 表达与 Smad7 表达呈正相关,提示伴随着脑胶质瘤的恶性发展,Smad7 在 TGF- β 信号转导通路中也发挥了重要作用。Bruna 等^[17]研究发现,磷酸化 Smad2(P-Smad2)水平的高表达可作为脑胶质瘤预后不良的一个指标,这也支持了 TGF- β 在脑胶质瘤的发展过程中是作为一个致癌因素而发挥作用的。另外,Bruna 还发现在 P-Smad2 和 Ki-67 之间同样存在相关性,也暗示 TGF- β 参与了胶质瘤细胞的增殖。

4 TGF- β 在脑胶质瘤发生、发展的可能机制

TGF- β 在脑胶质瘤的发生及发展过程中发挥了重要作用。在正常生理条件下,脑中的 TGF- β 可抑制细胞增殖,但是在胶质瘤中 TGF- β 却失去了生长抑制的能力。在肿瘤形成初期,

TGF- β 以抑癌因子的身份调控细胞生长周期中的 G1 \rightarrow S 期,使其停滞从而抑制细胞增殖及肿瘤的发生。在 G1 早期,TGF- β 诱导的抑制信号直接作用于各种原癌基因抑制肿瘤的形成;在 G1 晚期,TGF- β 通过增加细胞周期素依赖激酶(cyclin dependent kinase,CDK)的抑制性蛋白 P15、P21 及 P27 等的生成来抑制 CDK 的功能,使细胞在 G1 期发生停滞,从而使细胞增殖不能正常进行,并同时诱使细胞分化或使细胞最终凋亡^[1-3]。如信号转导通路中某个基因发生异常,使细胞对 TGF- β 产生耐受性,从而使其失去抑制细胞增殖的作用,则可能促进肿瘤的形成。在癌症发展的后期阶段肿瘤细胞可大量分泌 TGF- β ,参与细胞的增殖、转移、侵袭,并且能够降低机体的免疫反应使其不能识别肿瘤细胞,从而使肿瘤细胞能够逃逸免疫系统的监测^[5]。TGF- β 主要通过 3 个途径来影响肿瘤的侵袭及转移:使胞外基质与瘤细胞的之间的作用得以增强;增加血管生成;抑制免疫系统。

5 结语及展望

尽管 TGF- β 从抑癌因子转变成促癌因子以及进而促进肿瘤恶变的机制目前仍不是很清楚,但深入研究 TGF- β 信号转导通路发现其异常并对其阻断或修复,无疑在脑胶质瘤以后的诊疗过程中具有重要的意义。由于其独特的致癌作用,TGF- β 信号转导通路已被认为可作为肿瘤治疗的有效靶点。因此,可以设想随着对 TGF- β 及其功能变化的深入了解,对 TGF- β 信号通路参与脑胶质瘤恶性转化机制的进一步认识,人们对阐明脑胶质瘤的发病机制乃至预后判断将不再遥远,并必将为脑胶质瘤的治疗提供新的方法。

参考文献:

- [1] Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signaling in vascular development and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(11): 857-69.
- [2] Wharton K, Derynck R. TGFbeta family signaling: novel insights in development and disease[J]. Development, 2009, 136(22): 3691-3697.
- [3] Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewica M. TGF beta signaling and its role in tumour pathogenesis[J]. Acta Biochim Pol, 2005, 52(2): 327-329.
- [4] Wick W, Naumann U, Weller M. Transforming growth factor-beta: a molecular target for the future therapy of glioblastoma[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(3): 341-349.
- [5] Moustakas A, Heldin CH. The regulation of TGFbeta signal transduction[J]. Development, 2009, 136(22): 3699-3714.
- [6] Brown KA, Pietenpol JA, Moses HL. A tale of two proteins: differential roles and regulation of Smad2 and Smad3 in TGF-beta signaling[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(1): 9-33.
- [7] Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis[J]. Int J Biol Sci, 2010, 6(1): 1-8.
- [8] Yan X, Liu Z, Chen Y. Regulation of TGF-beta signaling by Smad7 [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2009, 41(4): 263-272.
- [9] Elliott RL, Blobel GC. Role of transforming growth factor

beta in human cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 2079-2093.

[10] Kjellman C, Olofsson SP, Hansson O, et al. Expression of TGF-beta isoforms, TGF-beta receptors and SMAD molecules at different states of human glioma[J]. Int J Cancer, 2000, 89(3): 251-258.

[11] Samuels V, Barrett JM, Bockman S, et al. Immunocytochemical study of transforming growth factor expression in benign and malignant glioma[J]. Am J Pathol, 1989, 134(4): 894-902.

[12] 陈谦学, 邵步云. 转化生长因子 β_1 及其信号转导分子 Smad4、Smad7 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(1): 90-92.

[13] 黄红光, 刘伟国. 脑胶质瘤 TGF- β_2 蛋白表达与增殖活性和预后的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2002, 8(2): 84-86.

[14] Naumann U, Maass P, Gleske AK, et al. Glioma gene therapy with soluble transforming growth factor-beta receptor II and III [J]. Int J Oncol, 2008, 33(4): 759-765.

[15] 蔡望青, 陈由芝. 转化生长因子 β 及其 II 受体在胶质瘤中的表达[J]. 癌症, 1999, 18(5): 554-556.

[16] 张志梅, 左国庆, 陈伟庆. 转化生长因子- β 与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 重庆医学, 2007, 36(1-2): 173-175.

[17] Bruna A, Darken RS, Rojo F, et al. High TGFbeta-Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene[J]. Cancer Cell, 2007, 11(2): 147-160.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

· 综 述 ·

正常体质量代谢性肥胖的研究进展

范 晶¹综述, 周 波²审校

(重庆医科大学附属第一医院: 1. 急诊科; 2. 内分泌科 400016)

关键词: 肥胖; 代谢综合征 X; 人体质量指数

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.24.029

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)24-2459-04

肥胖系遗传和环境因素交互作用, 以体内脂肪聚集增多为显著临床特征的异质综合征。近年来, 越来越多的研究表明不同肥胖亚型可能在病因、代谢、病理生理机制和预后等方面存在差异。有趣的是, 其中有一个特殊亚组, 以体质量指数 (body mass index, BMI) 计算是非肥胖患者, 但却有多重心血管代谢危险因素聚集, 被称之为正常体质量代谢性肥胖 (metabolically obese; normal weight, MONW), 进一步研究证实该人群患 2 型糖尿病、冠心病的风险显著增高^[1]。因此, 及时有效地从正常体质量人群中识别出 MONW 患者对心血管代谢病的预防可能具有重要意义。本组就 MONW 领域近年来的研究进展作一简要综述。

1 MONW 的特征及诊断标准

自 1981 年 Ruderman 等提出了 MONW 这一概念以来, 其诊断标准一直存有歧义。最初认为 MONW 特征包括: 高胰岛素血症及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高三酰甘油 (triglyceride, TG) 血症、原发性高血压、内脏性肥胖但 BMI (即 BMI = 体质量/身高²) < 25 kg/m², 有易发展成心血管疾病、2 型糖尿病的危险。近年来, 各个学者在研究中以相应种族正常 BMI 分界值或稍高值为基础, 根据伴有 IR 或者内脏性肥胖亦或合并代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 而制订相应的诊断标准^[2-14]。

2 MONW 的发病率

正是由于 MONW 纳入标准不同, 各家报道的发病率亦不相同, 但已有多个研究提示 MONW 发病与性别、种族、BMI 值及年龄关系密切。St-Onge 等发现 MONW 的发病率非西班牙籍白人较西班牙人及黑人高, 西班牙女性为 30.6%, 非西班牙籍黑人男性为 17.5%。同时 BMI 25.0~26.9 kg/m² 者 MS

的发病率 9.6%~22.5%, 较 BMI 18.5~20.9 kg/m² 者 0.9%~3.0% 显著增高, 且当 BMI 从 18.5 kg/m² 上升到 26.9 kg/m², MS 的发病率女性 (1% 到 23%) 上升趋势较男性 (2%~18%) 为高^[11]。另一项在白种人中进行的研究显示, 在 11 年的观察期内受试人群中 MONW 的发病率为 2.6%, 而在体质量正常者 (BMI < 25 kg/m²) 中, 7% 合并 MS, 7.7% 合并稳态模型胰岛素抵抗指数 (homostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR) 的下四分位数为诊断标准^[13]。国内通过社区调查, 得出在正常体质量个体中, MS 的患病率为 3.0%, 在 BMI 23~24.9 kg/m² 个体中约 10% 患有 MS, 高 TG 血症、腹型肥胖及男性个体高血压的患病风险明显增加 (根据 1999 年 WHO 制定的 MS 诊断标准)^[15]。不仅如此, MONW 综合征在青少年中也有较高的发病率。一项对 167 例 14~17 岁的委内瑞拉青少年调查证实, 56% 的男孩及 43% 的女孩血浆胰岛素水平高于正常, 其中 BMI 在 (21.5 ± 1.9) kg/m² 范围内的人群中有 37% 呈现出高胰岛素血症、HOMA-IR 评估的胰岛素抵抗^[14]。另一在中国青少年中采用美国的儿童代谢综合征标准的研究同样发现, 15.5% 的男孩及 18.8% 的女孩患 MONW^[16]。由于研究人群种族、地区生活方式以及研究所选样本量大小、诊断标准等的不一致, 各个研究得出的流行率有一定差异, 但可以看出整个人群中 MONW 发病率是不低的。

3 MONW 的转归

代谢紊乱及 IR 在 2 型糖尿病及心血管事件发生中起着重要作用, 因此 MONW 人群也是易患 2 型糖尿病及冠状动脉粥样硬化疾病的高危人群。Framingham 子代队列研究显示, 代谢综合征及 IR 受试者中, 无论 BMI 处于什么水平, 糖尿病发生