

· 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

恶性胶质瘤侵袭迁移的生物学行为研究

杨学军 海龙 于圣平

【摘要】 胶质瘤在脑实质内呈弥漫性浸润生长,即使遵循“最大限度安全切除”的治疗原则,残留肿瘤细胞仍对辅助放射治疗和药物化疗抵抗并继续在脑组织内侵袭迁移,是胶质瘤复发及其在中枢神经系统播散的主要根源,因此,调控胶质瘤侵袭迁移为胶质瘤的治疗提供新的方法。本文拟就我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,天津医科大学总医院杨学军教授研究团体在胶质瘤侵袭迁移研究方面取得的成果进行简要综述。

【关键词】 神经胶质瘤; 肿瘤浸润; 生物学; 中国; 综述

Study on invasion and migration of malignant glioma

YANG Xue-jun, HAI Long, YU Sheng-ping

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: YANG Xue-jun (Email: ydenny@126.com)

【Abstract】 Glioma shows diffuse infiltrative growth in the brain parenchyma. Even following the principle of "maximum safe resection", the residual tumor cells are resistant to adjuvant chemoradiotherapy and continue to invade and migrate in the brain tissue. This is the main reason for the recurrence of glioma and the dissemination in the central nervous system (CNS). As a result, understanding the mode of glioma invasion and migration can provide a new method for the treatment of glioma. This paper reviews our research findings of the invasion and migration of glioma during the period of Twelfth Five-Year Plan for National Economic and Social Development.

【Key words】 Glioma; Neoplasm invasiveness; Biology; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272782, 81472352), the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81502171), Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20131202110006), and Key Project of Tianjin Application Foundation and Advanced Technology Research Program (No. 15JCZDJC36200).

恶性胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,是难治性和预后极差的肿瘤之一。以恶性程度最高、侵袭性最强的胶质母细胞瘤为例,若患者仅接受支持治疗,中位生存期不足 3 个月,1 年内病死率达 97%^[1]。近 10 余年来,在微创理念和影像导

引外科新技术的支持下,恶性胶质瘤影像学全切除率提高,术后病残率和病死率下降;各种改良的综合治疗措施和新的治疗方法为胶质母细胞瘤的治疗带来曙光,但仍仅有限延长患者中位生存期^[2-4]。肿瘤复发并向多个脑叶侵袭播散将最终导致病情持续恶化。恶性胶质瘤虽然具有高侵袭性,但极罕见血行转移至中枢神经系统外,侵袭和播散主要发生于脑和脊髓,因此,恶性胶质瘤是仅累及中枢神经系统的肿瘤。如果能够有效抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移,则可能转变其为局部发生、局部复发、局部控制的慢性病变。我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,天津医科大学总医院杨学军教授研究团体在国家自然科学基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.01.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81272782);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81472352);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81502171);教育部高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(项目编号:20131202110006);天津市应用基础及前沿技术研究计划重点项目(项目编号:15JCZDJC36200)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经外科

通讯作者:杨学军(Email:ydenny@126.com)

和天津市应用基础及前沿技术研究计划资助下,聚焦恶性胶质瘤侵袭播散的生物学行为,本文拟就上述研究成果进行简要综述。

一、恶性胶质瘤细胞的侵袭迁移形式

侵袭和迁移是恶性胶质瘤细胞最基本的生物学行为之一。尽管体外实验可以观察和研究胶质瘤细胞的侵袭和迁移能力,但在体内和组织标本上进行研究仍较为困难,难以在体内动态追踪肿瘤细胞的迁移过程,也无法从常规染色的静态组织切片中回答肿瘤内具有运动能力的细胞为何、如何分布、何种细胞迁移、迁移方向为何等问题,鉴于此,我们在细胞划痕实验、细胞成球实验、Transwell 小室模型基础上,建立水凝胶三维细胞培养^[5-6]、脑片培养^[7-8]等体外补充实验平台,以及以研究侵袭迁移为目的的体内实验平台,并完善一系列免疫组织化学染色和荧光染色方法。

从病理学角度已知恶性胶质瘤的组织学形态为,肿瘤细胞高度间变,有丝分裂活跃,呈假“栅栏”样围绕坏死区并簇集在肿瘤微血管周围,向周围白质浸润,血管增殖和(或)坏死。我们课题组对人胶质瘤和大鼠原位种植胶质瘤进行肿瘤中心组织、边缘组织和周围浸润组织系列取材,并通过 CD133 或巢蛋白(Nes)标记胶质瘤干细胞(GSCs)、CD34 标记肿瘤内和肿瘤周围血管内皮细胞,结果显示,CD133 和巢蛋白阳性细胞在肿瘤内的表达并非弥漫性均匀分布,而呈簇状分布;肿瘤坏死区周围的假“栅栏”样结构主要由胶质瘤干细胞组成,围绕肿瘤微血管的假“菊形团”样结构亦主要由胶质瘤干细胞组成,恶性胶质瘤向周围白质浸润区也可见较密集的胶质瘤干细胞^[9-11];胶质瘤干细胞集中分布于肿瘤坏死区周围、微血管周围和肿瘤边缘浸润部位,分别称为缺氧区小生境(niche)、微血管旁小生境和侵袭性小生境^[12]。胶质瘤干细胞的上述分布特点提示其与恶性胶质瘤的组织病理学特征和侵袭迁移的生物学行为密切相关。我们课题组进一步探讨,在肿瘤中心和边缘组织向周围白质迁移的路径中,何种细胞具有较强的运动能力或正在迁移?结果显示,hMena 蛋白和 Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (Rac1)是肌动蛋白聚合和片状伪足形成过程中的必需蛋白质,仅表达于细胞运动时,是迁移中肿瘤细胞的可靠标志物^[13-16];缺氧区小生境、微血管旁小生境和侵袭性小生境等胶质瘤干细胞聚集区域,也是迁移的肿瘤细胞的聚集区域,CD133 与 Rac1 双重

荧光染色显示,约 83% 的 CD133 阳性细胞表达 Rac1 蛋白,提示胶质瘤干细胞具有较强的迁移能力^[16-17]。

在脑组织切片中判断肿瘤细胞运动方向是一项难题。体外实验中,片状伪足的伸出方向可以指示肿瘤细胞的运动方向,而在脑组织切片中,肿瘤细胞密度高且相互挤压,无法分辨出片状伪足的伸出方向。高尔基体作为微管形成中心在细胞极性维持和细胞迁移过程中发挥重要作用。研究显示,高尔基体位于胞核前 120° 扇形范围内,可以参考指示细胞运动方向^[18]。我们课题组发现,肿瘤坏死区周围聚集的肿瘤细胞内,高尔基体多位于胞核背向坏死区一侧,提示多数细胞在“逃离”坏死小生境;而白质纤维束中迁移的肿瘤细胞内,高尔基体和胞核连线与白质纤维束走行方向基本平行^[19]。

二、恶性胶质瘤细胞的运动与趋化

我们课题组采用镜像切片技术和神经纤维染色方法,在大鼠原位胶质母细胞瘤模型中发现,胶质瘤干细胞沿白质纤维束纵行方向迁移并聚集于微血管旁,提示肿瘤细胞在白质内的播散很可能以自一个微血管旁小生境至另一个微血管旁小生境的接力方式,自肿瘤周围向远隔白质播散^[11]。胶质瘤干细胞是如何聚集到微血管旁小生境,又如何在白质纤维束中迁移至下一个微血管旁小生境?与胶质瘤侵袭表型相关的因素中,趋化因子系统引起越来越广泛的关注,尤其是 CXCL12/CXCR4 轴。我们课题组发现,肿瘤血管周围聚集 CXCR4 阳性细胞,而血管内皮细胞表达 CXCL12;CXCR4 可能是胶质瘤干细胞标志物,相对于 CD133 阴性细胞,CXCR4 在 CD133 阳性胶质母细胞瘤细胞中呈高表达(未发表),提示肿瘤微血管可能通过 CXCL12/CXCR4 轴介导肿瘤细胞的趋化分布,胶质瘤干细胞主要参与其中。CXCL12/CXCR4 轴与胶质瘤细胞侵袭迁移的关联性还表现在,CXCL12/CXCR4 轴具有激活基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、Rac1 蛋白、Arg 蛋白的作用^[16,20-21],并通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)信号转导通路与 Notch 信号转导通路的相互作用进一步影响胶质瘤干细胞的侵袭能力^[22]。

三、恶性胶质瘤细胞的运动与增殖

我们课题组在恶性胶质瘤侵袭迁移的研究中发现,肿瘤边缘血管旁大量肿瘤细胞聚集并具有较高的增殖指数,肿瘤细胞在向周围正常脑组织浸润扩散过程中在微血管旁聚集并增殖,表明肿瘤细胞

的运动态与增殖态之间存在相互转换(未发表)。早在 1996 年 Giese 等^[23]即提出肿瘤细胞“go or grow”假说,如果肿瘤细胞所处局部微环境(酸性环境、可利用的营养物质减少、缺氧等)不利于肿瘤细胞增殖,则肿瘤细胞迁移至适宜生存和增殖的环境。微小 RNA-451(miRNA-451)是一种内源性非编码 RNA,通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)以调控 Rac1 蛋白和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1(mTORC1)活性,进而影响胶质瘤细胞迁移和增殖能力。我们课题组的体外实验显示,miRNA-451 作为表观遗传学调控机制,在肿瘤细胞迁移运动表型与增殖表型转换中起到“开关”作用^[24]。进一步研究显示,若微环境适宜因素或其他诱导因子使 miRNA-451 表达上调,恶性胶质瘤细胞则通过减少腺苷酸活化蛋白激酶激活以解除或减弱其对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 C1 活性的抑制作用,进而促进细胞增殖;相反,若在缺氧、低能量或有其他生长抑制因子的微环境中,恶性胶质瘤细胞 miRNA-451 呈低表达,则促进腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化,激活细胞运动相关蛋白 Rac1,进而使胶质瘤细胞具有更强的迁移能力,“逃离”小生境,发生远处转移^[25]。

四、恶性胶质瘤细胞的侵袭迁移与 Notch 信号转导通路

Notch 信号转导通路对胶质瘤干细胞干性表型的维持起关键作用。Notch 信号转导通路配体和受体均为细胞表面跨膜蛋白,细胞表面 Notch 配体结合邻近细胞表面 Notch 受体并活化受体细胞 Notch 信号转导通路,称为反式活化(trans-interaction);同一细胞表面的 Notch 配体与受体胞外域也可以发生相互作用,阻止受体接受来自其他细胞的配体信号转导,从而产生对受体的抑制作用,称为顺式抑制(cis-inhibition)。胶质瘤干细胞干性表型的维持需 Notch 信号转导通路的高度活化,而该通路特点决定胶质瘤干细胞高表达 Notch 受体、低表达 Notch 配体。胶质瘤干细胞如何维持这种 Notch 受体表达优势的状态?解整合素-金属蛋白酶 12(ADAM12)是解整合素-金属蛋白酶家族成员,具有金属蛋白酶和解整合素等多种功能,我们课题组通过促进 Notch 信号转导通路配体 DLL1 胞外域脱落以解除自身受体顺式抑制对 Notch 信号转导通路的竞争性拮抗作用,进而促进 Notch 信号转导通路激活^[26]。Notch 信号转导通路维持胶质瘤干细胞干性表型需配体 DLL1 的激活,更重要的是,肌动蛋白骨架参与配体

依赖性 Notch 信号转导通路的激活,后者的传统激活形式需配体细胞与受体细胞相互接触。我们课题组发现,Notch 配体细胞与受体细胞在 CXCL12/CXCR4 轴的作用下侵袭迁移相互靠近时,胶质瘤细胞侵袭和迁移调节信号因子 ArpC 亦参与 DLL1 胞质至胞膜的囊泡运输^[27-28],从而确保 DLL1 激活 Notch 信号转导通路的功能^[29]。恶性胶质瘤是一类异质性很强的肿瘤,许多抑制 Notch 信号转导通路的靶向药物失败的最大原因是未选择适宜的患者,我们课题组采用肿瘤基因组学图谱计划(TCGA)和中国脑胶质瘤基因组学图谱计划(CGGA)进行大样本研究,结果显示,Notch 信号转导通路在前神经元亚型和经典亚型中呈高表达,而这两种亚型呈现祖细胞状态;进一步研究发现,Notch 信号转导通路核因子- κ B(NF- κ B)高度相关,体内外实验亦证实 Notch 信号转导通路直接调节核因子- κ B 表达变化,影响胶质瘤干细胞的侵袭迁移,从而为 Notch 信号转导通路靶向治疗从基础向临床转化提供方向(未发表)。

五、恶性胶质瘤细胞的侵袭迁移与离子通道

肿瘤进展过程中,胶质瘤干细胞与微环境相互作用,形成缺氧区小生境、微血管旁小生境和侵袭性小生境,无论何种类型肿瘤微环境均存在不同程度的缺氧和营养匮乏,诱导肿瘤细胞糖酵解增加,产生大量 H⁺和乳酸,使细胞排出的 H⁺和乳酸代偿性增加,从而导致细胞内碱化,加之肿瘤微环境的低灌注使细胞外微环境 H⁺和乳酸无法有效清除,造成酸性细胞外微环境和碱性细胞内微环境。酸性细胞外微环境有利于肿瘤侵袭迁移,钠氢交换蛋白 1(NHE1)是肿瘤细胞外微环境酸化的主要调节因子。钠氢交换蛋白 1 激活使胞质体积缩小,允许细胞挤过狭窄的细胞外间隙,同时,钠氢交换蛋白 1 激活为肿瘤细胞提供酸性微环境,有利于基质金属蛋白酶(MMPs)及其他蛋白水解酶降解细胞外基质(ECM),从而促进肿瘤细胞侵袭迁移^[30]。

肿瘤细胞在细胞外基质中的侵袭迁移是多种细胞内外信号转导通路与细胞内骨架蛋白在时间和空间上精确整合的结果,可以分解为 4 个独立步骤:(1)细胞前缘片状伪足形成和延伸,涉及肌动蛋白的聚合。(2)新的局部黏附复合物形成。(3)肌动蛋白-肌球蛋白复合物介导的细胞体收缩。(4)细胞尾部黏着斑解离^[31]。其中,第(2)和(4)步中的细胞前缘黏着斑形成与尾部黏着斑解离过程,称为黏着

斑周转(focal adhesion turnover),而钙离子作为细胞内第二信使,介导多种信号转导通路,参与细胞的黏着斑周转。钙池调控性钙内流(SOCE)由基质相互作用因子 1(STIM1)与钙释放激活钙通道蛋白 1(Orai1)介导,是细胞内钙离子的重要来源途径之一。迁移细胞中钙离子的分布具有显著特征:钙离子在细胞内不同部位呈现稳定而瞬时的浓度梯度变化:从迁移头部至尾部逐渐升高,而在细胞迁移头部又存在散在的钙离子内流引起的局部浓度升高,称为“钙火花”。我们课题组的研究显示,SOCE 通过调节细胞黏着斑周转的速度和上皮间质转化(EMT)样改变,参与恶性胶质瘤的侵袭迁移^[32-34]。

恶性胶质瘤靶向治疗领域,贝伐单抗是唯一通过 III 期临床试验的药物,但在临床实践中,贝伐单抗通过耗竭血管内皮生长因子(VEGF)而抑制肿瘤血管形成的同时,却促进肿瘤细胞向周围白质浸润播散。唯一靶向于恶性胶质瘤侵袭的整合素抑制剂——西仑吉肽,临床试验以失败而遗憾告终^[35],提示在肿瘤精准治疗理念盛行的今天,针对肿瘤细胞微环境和细胞内信号转导通路设计的靶向治疗,不应以增加恶性胶质瘤的侵袭迁移能力为代价;恶性胶质瘤侵袭迁移的关键信号转导通路和治疗靶点仍需优化设计。恶性胶质瘤侵袭迁移研究仍是我们课题组目前和未来的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Kumar HR, Zhong X, Sandoval JA, Hickey RJ, Malkas LH. Applications of emerging molecular technologies in glioblastoma multiforme[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8:1497-1506.
- [2] Yang XJ, Jiang T, Chen ZP. The cure of malignant glioma from ideality to reality: what should the clinicians do[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:373-375.[杨学军, 江涛, 陈忠平. 治愈恶性胶质瘤从理想到现实:临床医生还应做些什么[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:373-375.]
- [3] Yang XJ, Jiang T, Chen ZP, Qi ST. The standardized and individualized treatment and clinical practice of glioma [J]. *Zhongguo Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 35:321-322.[杨学军, 江涛, 陈忠平, 漆松涛. 脑胶质瘤的规范化和个体化治疗与临床实践[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35:321-322.]
- [4] Yang XJ. Ten-year advance of contemporary neuro-oncology study in the new century[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:103-110.[杨学军. 现代神经肿瘤学研究新世纪十年进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:103-110.]
- [5] Huang Y, Tong L, Yi L, Zhang C, Hai L, Li T, Yu S, Wang W, Tao Z, Ma H, Liu P, Xie Y, Yang X. Three-dimensional hydrogel is suitable for targeted investigation of amoeboid migration of glioma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17:250-256.
- [6] Huang YB, Tong LQ, Zhang C, Hai L, Li T, Wang W, Yu SP, Xie M, Yang XJ. Effect of NSC23766 and Y-27632 on invasion and migration of malignant glioma cells and integrin expression based on 3D hydrogel models[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2017, 16:665-670.[黄玉宝, 童鹿青, 张辰, 海龙, 李涛, 王伟, 于圣平, 谢棉, 杨学军. NSC23766、Y-27632 对 3D 水凝胶中胶质瘤细胞侵袭迁移及整合素表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16:665-670.]
- [7] Ren BC, Liu B, Chen C, Liu ZF, Wu QL, Yu SP, Zhang B, Wang LL, Zhao K, Ming HL, Yang XJ. Improved models of organotypic brain slice in investigating the migration and invasion of glioma cells[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2013, 12:217-220.[任炳成, 刘彬, 陈聪, 刘志峰, 武俏丽, 于圣平, 张斌, 王垒, 赵凯, 明浩朗, 杨学军. 改良的三维脑片培养模型研究脑胶质瘤细胞的迁移及侵袭[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12:217-220.]
- [8] Ren B, Yu S, Chen C, Wang L, Liu Z, Wu Q, Wang L, Zhao K, Yang X. Invasion and anti-invasion research of glioma cells in an improved model of organotypic brain slice culture [J]. *Tumori*, 2015, 101:390-397.
- [9] Yu SP, Yang XJ, Zhang B, Ming HL, Chen C, Ren BC, Liu ZF, Liu B. Enhanced invasion in vitro and the distribution patterns in vivo of CD133⁺ glioma stem cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:2599-2604.
- [10] Yu SP, Yang XJ, Zhang B, Ming HL, Liu B, Liu ZF, Ren BC, Chen C, Gao W. Glioma stem cells enhanced angiogenesis and its relationship with microvessel[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2012, 50:452-456.[于圣平, 杨学军, 张斌, 明浩朗, 刘彬, 刘志峰, 任炳成, 陈聪, 高伟. 胶质瘤干细胞增强血管形成及与微血管的关系[J]. *中华外科杂志*, 2012, 50:452-456.]
- [11] Wang HM, Yang XJ, Dong XT, Li Y, Wang W, Ming HL, Zhang B, Yu SP. Correlation between the distribution of CD133-positive cells and the proliferation of microvessels in glioblastoma multiforme[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91:781-785.[王华民, 杨学军, 董雪涛, 李瑜, 王维, 明浩朗, 张斌, 于圣平. 胶质母细胞瘤中 CD133 阳性细胞的分布与组织微血管增殖的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91:781-785.]
- [12] Dong XT. Brain tumor stem cells and small habitats[J]. *Guoji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi*, 2010, 37:565-569.[董雪涛. 脑肿瘤干细胞与小生境[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37:565-569.]
- [13] Dong XT, Yang XJ, Wang HM, Wang W, Yu L, Zhang B, Yu SP, Ming HL. Expression and distribution characteristics of human ortholog of mammalian enabled (hMena) in glioma[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23:312-316.
- [14] Dong XT, Yang XJ, Wang HM, Wang W, Li Y, Zhang B, Yu SP, Ming HL. Expression and distribution characteristics of human orthology of mammalian enabled in glioma[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2011, 10:132-136.[董雪涛, 杨学军, 王华民, 王维, 李瑜, 张斌, 于圣平, 明浩朗. hMena 在胶质瘤中的表达及分布特征[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10:132-136.]
- [15] Dong XT, Yang XJ, Li Y, Yu SP, Zhang B, Wang W, Wang HM. Enhancement of glioma cell migration in vitro by EGF-induced up-regulation of hMena[J]. *Zhongguo Shen Jing Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 9:77-81.[董雪涛, 杨学军, 李瑜, 于圣平, 张斌, 王维, 王华民. EGF 上调 hMena 的表达促进人胶质瘤细胞迁移能力的体外研究[J]. *中国神经肿瘤学杂志*, 2011, 9:77-81.]
- [16] Zhang B, Yang XJ, Yu SP, Ming HL, Chen C, Ren BC, Liu ZF, Liu B. Role of Rac1 in the SDF-1-induced migration and invasion of human glioma cell line U251[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:727-730.[张斌, 杨学军, 于圣平, 明浩朗, 陈聪, 任炳成, 刘志峰, 刘彬. Rac1 在基质细胞衍生因子 1 诱导人脑胶质瘤细胞系 U251 迁移和侵袭中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92:727-730.]
- [17] Zhang B, Sun J, Yu SP, Chen C, Liu B, Liu ZF, Ren BC, Ming HL, Yang XJ. Rac1⁺ cells distributed in accordance with CD133⁺ cells in glioblastomas and the elevated invasiveness of CD133⁺

- glioma cells with higher Rac1 activity[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125:4344-4348.
- [18] Ríos RM, Sanchís A, Tassin AM, Fedriani C, Bornens M. GMAP-210 recruits gamma-tubulin complexes to cis-Golgi membranes and is required for Golgi ribbon formation[J]. Cell, 2004, 118:323-335.
- [19] Liu B, Liu ZF, Ren BC, Chen C, Yu SP, Zhang B, Ming HL, Wang LL, Zhao K, Yang XJ. Relationship between Golgi apparatus and cell migration direction in vivo and in vitro[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:2001-2003.[刘彬, 刘志峰, 任炳成, 陈聪, 于圣平, 张斌, 明浩朗, 王垒垒, 赵恺, 杨学军. 高尔基体与细胞运动方向关系的体内外实验研究[J]. 中华医学杂志, 2013, 93:2001-2003.]
- [20] Chen C, Liu ZF, Ren BC, Liu B, Yu SP, Yang XJ. Distribution of CXCL12 and CXCR4 chemokine receptor-4 in glioblastoma microenvironment and the role of them in invasion and migration[J]. Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi, 2013, 30:1271-1274.[陈聪, 刘志峰, 任炳成, 刘彬, 于圣平, 杨学军. 胶质母细胞瘤微环境中 CXCL12/CXCR4 趋化因子受体-4 的表达分布及其在肿瘤侵袭迁移中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30:1271-1274.]
- [21] Chen L, Zhu M, Yu SP, Zhang C, Zhao PF, Zhou H, Hai L, Liu B, Li S, Zhou XC, Lin Y, Yang XJ. Effect of silencing abelson nonreceptor tyrosine kinases 2 expression on invasion and migration of glioma cells[J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2015, 14:221-226.[陈磊, 朱蒙, 于圣平, 张辰, 赵鹏飞, 周华, 海龙, 刘波, 李帅, 周星辰, 林雨, 杨学军. ABL2 基因表达沉默对胶质瘤细胞迁移和侵袭的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14:221-226.]
- [22] Zhou XC, Hai L, Zhang C, Liu B, Li S, Lin Y, Wang W, Li T, Yang YH, Cheng C, Yu SP, Yang XJ. Effect of Notch1 pathway activation on migration and invasion of glioma stem cells[J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2016, 15:41-46.[周星辰, 海龙, 张辰, 刘波, 李帅, 林雨, 王伟, 李涛, 杨亦寒, 程斌, 于圣平, 杨学军. Notch1 通路活化对胶质瘤干细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15:41-46.]
- [23] Giese A, Loo MA, Tran N, Haskett D, Coons SW, Berens ME. Dichotomy of astrocytoma migration and proliferation[J]. Int J Cancer, 1996, 67:275-282.
- [24] Zhao K, Wang LL, Zhu M, Yu SP, Zhao PF, Zhou H, Zhang C, Chen L, Ming HL, Yang XJ. The effect and mechanism of miR-451 on migration of glioma cell line U251[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2014, 30:468-472.[赵恺, 王垒垒, 朱蒙, 于圣平, 赵鹏飞, 周华, 张辰, 陈磊, 明浩朗, 杨学军. miR-451 对 U251 细胞迁移运动能力的影响及其潜在机制[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30:468-472.]
- [25] Zhao K, Wang L, Li T, Zhu M, Zhang C, Chen L, Zhao P, Zhou H, Yu S, Yang X. The role of miR-451 in the switching between proliferation and migration in malignant glioma cells: AMPK signaling, mTOR modulation and Rac1 activation required[J]. Int J Oncol, 2017, 50:1989-1999.
- [26] Liu B, Yang XJ, Zhang C, Yu SP, Lin Y, Hai L, Zhou XC, Li S, Li T, Wang W, Cheng C, Yang YH. Effect of silencing a disintegrin and metalloprotease 12 expression on self-renewal capacity of CD133-positive glioma cells[J]. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2016, 42:45-49.[刘波, 杨学军, 张辰, 于圣平, 林雨, 海龙, 周星辰, 李帅, 李涛, 王伟, 程斌, 杨亦寒. ADAM12 基因表达沉默对 CD133 阳性胶质瘤细胞自我更新能力的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42:45-49.]
- [27] Liu Z, Yang X, Chen C, Liu B, Ren B, Wang L, Zhao K, Yu S, Ming H. Expression of the Arp2/3 complex in human gliomas and its role in the migration and invasion of glioma cells[J]. Oncol Rep, 2013, 30:2127-2136.
- [28] Liu ZF, Yang XJ, Liu B, Chen C, Ren BC, Wang LL, Zhao K, Yu SP, Ming HL, Zhu M. Effect of silencing Arp2/3 complex expression on invasion and migration of glioma cells[J]. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2013, 39:129-134.[刘志峰, 杨学军, 刘彬, 陈聪, 任炳成, 王垒垒, 赵恺, 于圣平, 明浩朗, 朱蒙. Arp2/3 复合物表达沉默对胶质瘤细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39:129-134.]
- [29] Zhang C, Hai L, Zhu M, Yu S, Li T, Lin Y, Liu B, Zhou X, Chen L, Zhao P, Zhou H, Huang Y, Zhang K, Ren B, Yang X. Actin cytoskeleton regulator Arp2/3 complex is required for DLL1 activating Notch1 signaling to maintain the stem cell phenotype of glioma initiating cells[J]. Oncotarget, 2017, 8:33353-33364.
- [30] Wang W, Yang XJ. Role of sodium hydrogen exchanger isoform 1 in tumor microenvironment[J]. Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi, 2017, 44:205-208.[王伟, 杨学军. 钠氢交换体 1 在肿瘤微环境中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44:205-208.]
- [31] Wang HM, Pan Q, Wang W, Yang XJ. Research progress in invasive properties of malignant gliomas[J]. Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi, 2010, 37:672-675.[王华民, 潘强, 王维, 杨学军. 恶性胶质瘤侵袭性相关因素的研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37:672-675.]
- [32] Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca²⁺ entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33:98.
- [33] Zhu M, Yang XJ. Role of calcium signaling in neoplasms invasion and migration[J]. Guoji Zhong Liu Xue Za Zhi, 2014, 41:161-164.[朱蒙, 杨学军. 钙信号在恶性肿瘤侵袭迁移中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41:161-164.]
- [34] Zhu M, Zhou H, Zhang C, Zhao PF, Chen L, Zhao K, Wang LL, Yu SP, Yang XJ. Role of proline-rich tyrosine kinase 2 on invasion and migration of U251 glioma cell line[J]. Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi, 2015, 32:2050-2053.[朱蒙, 周华, 张辰, 赵鹏飞, 陈磊, 赵恺, 王垒垒, 于圣平, 杨学军. 富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 在 U251 胶质瘤细胞侵袭迁移中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32:2050-2053.]
- [35] Eisele G, Wick A, Eisele AC, Clément PM, Tonn J, Tabatabai G, Ochsenbein A, Schlegel U, Neyns B, Krex D, Simon M, Nikkhah G, Picard M, Stupp R, Wick W, Weller M. Cilengitide treatment of newly diagnosed glioblastoma patients does not alter patterns of progression[J]. J Neurooncol, 2014, 117:141-145.

(收稿日期:2017-12-17)