

中枢神经系统肿瘤病理学的十年进展

于士柱 孙翠云

【关键词】 中枢神经系统肿瘤； 病理学； 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.018

近 10 年来,中枢神经系统肿瘤病理学的新进展主要包括组织病理学和分子病理学两大方面。组织病理学进展主要为中枢神经系统肿瘤 WHO 分类和分级标准的不断完善,相继发现了一些新的肿瘤类型,对癫痫相关肿瘤的认识更加深化。随着分子生物学与分子遗传学新技术在该类肿瘤研究中的应用,已发现一系列对诊断、鉴别诊断及指导分子靶向治疗有实用价值的生物学标志,并根据生物学标志的不同,初步提出了胶质瘤的分子遗传学分型。以上组织病理学与分子病理学的新成果和新发现,促进了中枢神经系统肿瘤病理学的发展。

一、中枢神经系统肿瘤的病理学进展

1. 2000 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类进展 世界卫生组织(WHO)于 1999 年对 1993 年中枢神经系统肿瘤分类与分级标准作了修订,于 2000 年公布(2000 年分类)^[1]。该次 WHO 分类的修订具有里程碑的意义,使中枢神经系统肿瘤的分类与分级不再单纯依赖组织形态学表现。其主要进展为首次添加了大量细胞遗传学、分子遗传学和分子生物学方面的新的研究成果;提出了“原发性胶质母细胞瘤”和“继发性胶质母细胞瘤”的新概念及部分中枢神经系统肿瘤的分子遗传学分类标准;首次将 Ki-67 抗原标记指数和增殖细胞核抗原(PCNA)标记指数用于中枢神经系统肿瘤良恶性分

级与预后的评估,制订了不同良恶性级别中枢神经系统肿瘤的 Ki-67 抗原标记指数和增殖细胞核抗原标记指数范围,为中枢神经系统肿瘤的诊断与鉴别及患者预后判断提供了客观的评价依据,具有极为重要的实用价值。此外,还进一步丰富了流行病学及临床和影像学资料;适当更改了一些肿瘤的命名(表 1);废弃了一些不恰当的肿瘤命名(如极性成胶质母细胞瘤、局限型神经纤维瘤和混合性神经纤维瘤/神经鞘瘤等),增补了一些新发现的肿瘤实体(表 2);对脑膜皮起源肿瘤的生物学行为作了重新评价,按复发和(或)呈侵袭性生长危险性的高低,对脑膜瘤重新分组和分级(表 3)。

2. 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类进展

WHO 于 2006 年对 2000 年分类与分级标准作了第 4 次修订,于 2007 年公布(2007 年分类),其主要进展为以下几个方面^[2]。(1)将胚胎性神经上皮起源肿瘤由五大类[髓上皮瘤、室管膜母细胞瘤、髓母细胞瘤、中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤(cPNET)、非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)]整合为三大类(髓母细胞瘤、中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤、非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤),将 2000 年分类单列的髓上皮瘤和室管膜母细胞瘤归为中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤的亚型。2007 年分类不再包括嗅神经母细胞瘤、嗅神经上皮瘤、肾上腺和交感神经系统的神经母细胞瘤,这些外周神经母细胞起源的肿瘤被归入其他 WHO 肿瘤分类。(2)重新修改和确定了髓母细胞瘤亚型的命名,将原来的“促纤维增生型髓母细胞瘤”进一步分为:以在富含网状纤维的细胞密集区内出现结节状苍白岛为特征的“促纤维增生/结节型髓母细胞瘤”和以出现大量小叶状结构和“绣毯”样图案为特征的“伴广泛结节形成的髓母细胞瘤”;将原来的“大细胞型髓母细胞瘤”进一步分为,由形态较一致的大细胞组成的

基金项目:国家 973 计划分项目(项目编号:2010CB529405);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30770827);天津市高等学校科技发展基金重点项目(项目编号:2004ZD06);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(项目编号:20060062005);天津市科技支撑计划重点项目(项目编号:07ZCKFSF00800);天津市高等学校科技发展基金计划项目(项目编号:20060202)

作者单位:300052 天津医科大学总医院,天津市神经病学研究所,天津市神经损伤变异与再生重点实验室

通信作者:于士柱(Email:tjyushizhu@yahoo.com)

表1 2000年WHO中枢神经系统肿瘤分类中更改命名的肿瘤

1993年分类中的原命名	2000年新分类中相对应的新命名
上皮型室管膜瘤	伸长细胞型室管膜瘤
促纤维增生型婴儿神经节细胞胶质瘤	促纤维增生型婴儿星形细胞瘤/神经节细胞胶质瘤
混合性松果体细胞瘤/松果体母细胞瘤	中等分化的松果体实质肿瘤
脑膜弥漫性黑变病	脑膜弥漫性黑色素细胞增生症

表2 2000年WHO中枢神经系统肿瘤分类中新增加的肿瘤

新增加肿瘤的名称	WHO 分级	新增加肿瘤所属的肿瘤分类
三脑室的脊索瘤样胶质瘤	II	起源不明的神经胶质肿瘤
小脑脂肪神经细胞瘤	I ~ II	神经元起源肿瘤
大细胞型髓母细胞瘤	IV	胚胎性神经上皮组织起源肿瘤
非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤	IV	胚胎性神经上皮组织起源肿瘤
神经束膜瘤	I	外周神经起源肿瘤
黑色素砂粒体型 MPNST	III ~ IV	外周神经起源肿瘤
横纹肌样型脑膜瘤	III	脑膜皮起源肿瘤

注: MPNST, 恶性外周神经鞘膜肿瘤

表3 2000年WHO按照复发和呈侵袭性生长危险性的高低对脑膜瘤进行的分组、分类和分级

分 组	肿瘤类型	WHO 分级
复发和呈侵袭性生长危险性低的脑膜瘤	脑膜皮型脑膜瘤	I
	纤维型脑膜瘤	I
	过渡型脑膜瘤	I
	砂粒体型脑膜瘤	I
	血管瘤型脑膜瘤	I
	微囊型脑膜瘤	I
	分泌型脑膜瘤	I
	富于淋巴细胞-浆细胞型脑膜瘤	I
	化生型脑膜瘤	I
复发和(或)呈侵袭性生长可能性比较大的脑膜瘤	非典型性脑膜瘤	II
	透明细胞型脑膜瘤	II
	脊索瘤样型脑膜瘤	II
复发和呈侵袭性生长危险性高的脑膜瘤	横纹肌样型脑膜瘤	III
	乳头状瘤型脑膜瘤	III
	间变性(恶性)脑膜瘤	III
	具有高增殖指数和(或)侵犯脑组织的任何亚型和任何级别的脑膜瘤*	III

注: *增殖指数是指 MIB-1 蛋白(Ki-67 抗原标记指数)表达的标记指数(阳性细胞数/总细胞数×%)

“大细胞型髓母细胞瘤”和细胞体积大且有明显多形性的“间变性髓母细胞瘤”。因以上髓母细胞瘤亚型中均有部分病例可出现“横纹肌母细胞成分”和(或)“含黑色素颗粒的肿瘤细胞”,故不再将“髓母肌母细胞瘤”和“黑色素型髓母细胞瘤”列为独立的肿瘤实体。(3)2007年分类中不再包括“软组织神经束膜瘤”,将其归入软组织肿瘤的WHO分类。修改了恶性外周神经鞘膜肿瘤亚型的命名和分级,保留了上皮样型恶性外周神经鞘膜肿瘤的命名;将“伴有间叶和(或)上皮分化的恶性外周神经鞘膜肿瘤”进一步分为“伴有间叶细胞分化的恶性外周神经鞘膜肿瘤”和“伴有腺上皮分化的恶性外周神经鞘膜肿瘤”;将原来的“黑色素型恶性外周神经鞘膜肿瘤”和“黑色素砂粒体型恶性外周神经鞘膜肿瘤”归为一类,通称为“黑色素型恶性外周神经鞘膜肿瘤”;将所有恶性外周神经鞘膜肿瘤的分级均由原来的III~IV级改为II~IV级。(4)2007年分类调整了以下肿瘤的分级:将血管外皮细胞瘤(II~III级)进一步分为血管外皮细胞瘤(II级)和间变性血管外皮细胞瘤(III级);神经节细胞胶质瘤由原来的I~II级改为I级,小脑脂肪神经细胞瘤由原来的I~II级改为II级,松果体细胞瘤由原来的II级改为I级,中等分化的松果体实质肿瘤由原来的III级改为II~III级,上皮样血管内皮瘤由原来的II级改为III级,卡波西(Kaposi)肉瘤由原来的IV级改为III级。(5)特别指出部分胶质母细胞瘤中可含有少突胶质细胞瘤成分;将脑神经胶质瘤病(gliomatosis cerebri)归入星形细胞起源肿瘤;增补了一些新发现的肿瘤实体(表4)。

3. 癫痫相关肿瘤的新发现和认识 癫痫是神经系统仅次于脑血管疾病的第二大病种。随着癫痫外科的发展,发现了一些与癫痫发病密切相关的新肿瘤类型,如乳头状胶质神经元肿瘤、第四脑室形成菊形团的胶质神经元肿瘤、伴神经毡样岛的胶质神经元肿瘤等^[1];也对已知癫痫相关肿瘤如神经节细胞胶质瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)、多形性黄色瘤型星形细胞瘤、幕上毛细胞型星形细胞瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤和脑膜血管瘤病等的病理学特征有了新的认识^[2],这是近10年来中枢神经系统肿瘤病理学的重要进展之一。目前已知需外科药物治疗的药物难治性癫痫病例中,脑肿瘤的发病率约为10%~56%,其中绝大多数为上述

表 4 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中新增加的肿瘤

新增加肿瘤的名称	WHO 分级	新增加肿瘤所属的肿瘤分类
毛细细胞黏液样型星形细胞瘤	II	星形细胞起源肿瘤
伴神经毡样岛的胶质神经元肿瘤	I ~ II	分类未定
非典型性脉络丛乳头状瘤	II	脉络丛起源肿瘤
血管中心型胶质瘤	I	其他神经上皮起源肿瘤
脑室外神经细胞瘤	II	神经元及混合性神经元-神经胶质起源肿瘤
乳头状胶质神经元肿瘤	I	神经元及混合性神经元-神经胶质起源肿瘤
第四脑室形成菊形团的胶质神经元肿瘤	I	神经元及混合性神经元-神经胶质起源肿瘤
松果体区乳头状肿瘤	II ~ III	松果体区肿瘤
恶性神经束膜瘤	II ~ III	脑神经和脊神经根起源肿瘤
尤文肉瘤-原始神经外胚层肿瘤	IV	原发于脑膜的间叶组织肿瘤
垂体细胞瘤	I	鞍区肿瘤
腺垂体梭形细胞嗜酸性细胞瘤	I	鞍区肿瘤

WHO I ~ II 级的肿瘤类型, 而由弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、混合性少突-星形细胞瘤引起的癫痫较少见^[3]。脑肿瘤引起癫痫发作的机制尚不清楚, 人们在对神经节细胞胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮瘤的研究中发现, 在肿瘤周边的脑组织中常可见皮质发育不良的组织学表现, 胚胎发育不良性神经上皮瘤中皮质发育不良的发生率 > 80%。这些病理学上的发现, 为指导癫痫的临床治疗提供了新的参考依据^[4,5]。

二、中枢神经系统肿瘤的分子病理学进展

1. 新技术在研究和诊断中的应用 由于细胞遗传学、分子生物学、分子遗传学、蛋白质组学理论的日臻完善, 以及核酸原位杂交、荧光原位杂交 (FISH)、比较基因组杂交 (CGH)、表观遗传学、实时聚合酶链反应 (real-time PCR)、微卫星分析技术、基因芯片、蛋白质芯片、组织芯片、RNA 干扰、二维电泳和物质谱及生物信息学等新技术的建立, 使人类从整体 → 器官 → 组织 → 细胞 → 分子水平认识疾病的本质和发生机制成为可能^[6]。随着这些新技术在肿瘤病理学领域的应用, 催生了肿瘤分子病理学和肿瘤分子遗传学两个重要的肿瘤病理学分支。而微阵列比较基因组杂交 (CGHa) 技术的出现, 实现了比较基因组杂交技术与基因芯片技术的完美结

合, 使肿瘤分子遗传学研究进入了崭新的阶段^[7]。近年来, 上述新技术已被广泛应用于中枢神经系统肿瘤的研究和 (或) 病理诊断, 为加深对该类肿瘤的认识, 以及提高病理诊断和指导临床开展个体化治疗提供了极为有效的手段。

2. 生物学标志的研究进展及应用 生物学标志 (biomarker) 特指在确定肿瘤组织起源、侵袭迁移能力、良恶性程度、对特定化疗和分子靶向药物治疗是否有效及评估患者预后等方面, 具有重要指导意义的标志性蛋白、微小 RNA (miRNA) 和分子遗传学改变等^[8]。以下生物学标志的发现与应用, 为进一步完善胶质瘤的病理诊断、生物学行为和预后评价及开辟个体化治疗途径提供了重要参考依据^[2,9]。

(1) 生物学标志在胶质瘤病理诊断和鉴别中的应用: Nogo-A 是新发现的髓鞘源性神经生长抑制蛋白, 其在少突胶质细胞起源肿瘤的阳性表达率高达 71%, 而星形细胞和室管膜起源肿瘤, 以及胚胎发育不良性神经上皮肿瘤均不表达 Nogo-A, 故 Nogo-A 是诊断少突胶质细胞起源肿瘤及与上述其他胶质瘤和胚胎发育不良性神经上皮肿瘤相鉴别的重要蛋白标志^[10]。少突胶质细胞起源肿瘤的染色体 1p/19q 联合缺失率为 72% ~ 80%; 星形细胞起源肿瘤很少出现染色体 1p/19q 联合缺失, 但常有染色体 7 获得及 10q 杂合性缺失, 以上分子遗传学标志对这两大类肿瘤的诊断和鉴别有重要应用价值^[2,9,11]。室管膜起源肿瘤高表达转录因子 SOX9, 而髓母细胞瘤高表达 SOX4 和 SOX11, 这三种转录因子是间变性室管膜瘤和室管膜母细胞瘤与髓母细胞瘤相鉴别的有用的蛋白标志^[12]。以上生物学标志的联合应用有助于提高胶质瘤病理诊断和鉴别诊断的准确性。(2) 生物学标志可用于评价胶质瘤的侵袭能力: Wiskott-Aldrich 综合征蛋白 (WASP) 家族包括若干成员, 神经组织来源 Wiskott-Aldrich 综合征蛋白 (NWASP)、WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 1 (WAVE-1) 和 WASP 家族富含脯氨酸同源蛋白 2 (WAVE-2) 均为该家族成员。活化型 Rac 和 Cdc42 可通过 NWASP、WAVE1 或 WAVE2 激活 Arp2/3, 并可通过其他途径激活黏着斑激酶 (FAK); 活化型 Rho 可激活 ROCK 和 mDia1; Arp2/3、ROCK 和 mDia1 通过影响骨架蛋白重排、稳定性和收缩力促进肿瘤细胞的伪足形成及拉动其定向迁移; 黏着斑激酶可诱导黏着斑复合体形成, 提高肿瘤细胞与细胞外基质 (ECM) 的黏附力; 它们过表达为胶质瘤细胞侵袭

迁移提供了动力和锚定位点^[13-15]。而胶质瘤细胞高表达基质金属蛋白酶(MMPs)和尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)及其受体(uPAR)所致的细胞外基质溶解,为其侵袭迁移营造了适宜的微环境;高表达基质细胞衍生因子-1(SDF-1)受体CXCR4是决定其侵袭迁移方向的重要因素^[15,16]。以上调控蛋白的表达水平是病理评价胶质瘤侵袭能力的重要生物学标志。(3)生物学标志可用于评价胶质瘤良恶性及预后:除Ki-67(MIB-1)和增殖细胞核抗原阳性标记指数是胶质瘤良恶性鉴别的可靠性指标外,以下生物学标志对评价胶质瘤良恶性和患者预后也有实际应用价值。抑癌基因编码蛋白p21^{WAF1/CIP1}、p14^{ARF}、p16^{INK4a}及p27^{KIP1}的表达水平均随胶质瘤级别升高而相应减少^[17]。抑癌基因PTEN表达异常减少或缺如是胶质母细胞瘤对放射治疗和药物化疗不敏感,以及预后不良的重要原因^[2]。肿瘤细胞O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)启动子CpG岛甲基化水平与患者术后生存期呈正相关,可作为胶质母细胞瘤的独立预后因素^[9,18]。有染色体1p/19q联合缺失的少突胶质细胞起源肿瘤对放、化疗敏感,且预后良好^[2,9]。SOX9的表达水平与室管膜起源肿瘤的分级和患者预后呈正相关^[12]。(4)胶质瘤中miRNA表达的研究进展:本世纪初微小RNA的发现为胶质瘤分子病理学研究开辟了一个全新的领域。通过miRNA表达谱芯片的研究发现胶质瘤有miR-21、miR-221等9种miRNA过表达,以miR-221表达异常增加最明显,miR-221表达水平与胶质瘤良恶性级别成正比;正常脑组织高表达miR-124、miR-128, miR-137、miR-181a, miR-181b及miR-181c,但随着胶质瘤良恶性级别升高这些miRNA的表达相应下降^[19,20]。这些miRNA表达水平的改变可能与胶质瘤,尤其是胶质母细胞瘤的发生与发展密切相关;它们的表达水平能在一定程度上反映胶质瘤的良恶性级别,有可能成为病理判断胶质瘤生物学行为和患者预后的分子学标志。(5)生物学标志对胶质瘤个体化治疗的指导意义:MGMT是一种DNA修复蛋白,可将烷化基团从鸟嘌呤O⁶位特异性移除降低烷化剂的化疗效果,因而启动子CpG岛高度甲基化所致的肿瘤细胞MGMT表达水平下降使星形细胞起源肿瘤对烷化剂类化疗药替莫唑胺敏感及治疗有效^[2,9,18]。染色体1p/19q联合缺失的少突胶质细胞起源肿瘤对PCV方案(甲基苄肼+环己亚硝脲+

长春新碱)化疗极为敏感,经适当化疗生存期可达7年^[2,9,11]。DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)及其底物Ku86生物活性高的胶质瘤对顺铂化疗敏感^[21]。胶质瘤细胞高表达表皮生长因子(EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)及其相应受体(表皮生长因子受体、血小板源性生长因子受体、胰岛素样生长因子受体)形成异常自分泌环,其表达的血管内皮生长因子(VEGF)可激活血管内皮细胞的血管内皮生长因子受体(VEGFR),它们在胶质瘤的发生、发展中均起重要作用。蛋白激酶B[PKB,又称丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)]、蛋白激酶C(PKC)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Raf激酶(RAF)及组蛋白去乙酰化酶(HDACs)是这些生长因子信号通路下游的关键应答因子^[22]。针对表皮生长因子受体(Cetuximab、Erlotinib、Gefitinib、Lapatinib)、血小板源性生长因子受体(Imatinib、Tandutinib)、血管内皮生长因子(Bevacizumab)、血管内皮生长因子受体(Vatalanib、Pazopanib)、RAF(Sorafenib)、蛋白激酶B(Perifosine)、雷帕霉素靶蛋白(Sirolimus、Everolimus、Temsirrolimus、AP23573)、蛋白激酶C(Tamoxifen、Enzastaurin)、组蛋白去乙酰化酶(Vorinostat、Depsipeptide、Valproic acid),以及针对表皮生长因子受体和血管内皮生长因子受体(Vandetanib、AEE788)、血小板源性生长因子受体和血管内皮生长因子受体(Sunitinib)的分子靶向药已通过I期和(或)II期临床实验^[22]。而针对黏着斑激酶(TAE226)、Ras蛋白(Tipifarnib、Lomafarnib)、整合素(SJ749、IS201)、基质金属蛋白酶(Batimastat、Marimastat)的分子靶向药可明显抑制胶质瘤细胞增殖、黏附和侵袭迁移^[15]。以上分子靶向药有望成为未来治疗胶质瘤的有效手段。

3. 胶质瘤染色体基因组DNA失衡与分子遗传学分型 (1)星形细胞起源肿瘤:该类肿瘤可有染色体1p34-36、5p、7p12、8q24.1、9p、12p13-15、19p13、20q13的DNA获得及1p、9p21和10q23.3、19q的DNA丢失^[23]。根据基因组DNA获得和(或)丢失的失衡情况不同,可将WHO II级星形细胞瘤进一步分为单纯7号染色体DNA获得者,1p和(或)19q DNA丢失者,没有7、1p、19q DNA异常但有其他染色体DNA失衡者(如5p、9p或19p DNA获得等),以及没有任何染色体DNA失衡的4种分子遗

传学亚型^[23]。(2)少突胶质细胞起源肿瘤:该类肿瘤可有染色体 4p15-16、5q22-23、7、9q34、17、22q13 的 DNA 获得及 1p、10 和 19q 的 DNA 丢失。以 1p 和(或)19q 丢失最为常见,而且这两种染色体基因 DNA 失衡在少突胶质细胞起源肿瘤的发生率明显高于星形细胞和室管膜起源肿瘤。根据基因组 DNA 失衡情况不同,可将该类肿瘤分为 4 种分子遗传学亚型,即 1p 和(或)19q DNA 丢失者(最常见),7 号染色体 DNA 获得和(或)10 号染色体 DNA 丢失者,同时存在以上两种染色体 DNA 失衡者(该型也叫中间型),其余没有上述染色体 DNA 失衡者被归为“其他型”^[23,24]。(3)室管膜起源肿瘤:该类肿瘤的染色体基因组 DNA 获得常发生于 1q、5q21、7q、9、12、18p11-21,而其染色体基因组 DNA 丢失常发生于 1p36、-4q、6、16、17、19、20q、22q。室管膜起源肿瘤 7 号染色体基因组 DNA 获得的发生率明显低于星形细胞和少突胶质细胞起源肿瘤^[25]。

参 考 文 献

- [1] Kleihues P, Cavenee WK. World health organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of nervous system. Lyon: IARC Press, 2000: 6-253.
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2007: 8-251.
- [3] 卢德宏, 陈莉, 朴月善. 重视难治性癫痫的神经病理学研究. 中华病理学杂志, 2007, 36:147-149.
- [4] Cenacchi G, Giangaspero F. Emerging tumor entities and variants of CNS neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63: 185-192.
- [5] Palmieri A, Majm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. Neurology, 2004, 62 (6 Suppl 3):2-8.
- [6] 卞修武. 脑胶质瘤分子遗传学的诊断和治疗意义. 中华神经外科杂志, 2005, 21:257-259.
- [7] 陈秀菊, 于士柱. 星形细胞起源肿瘤的比较基因组杂交研究及其新进展. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:282-284.
- [8] 于士柱, 王虔. 胶质瘤生物学标志的研究进展及其应用前景. 中华病理学杂志, 2009, 38:145-147.
- [9] El-Jawahri A, Patel D, Zhang M, et al. Biomarkers of clinical responsiveness in brain tumor patients: progress and potential. Mol Diagn Ther, 2008, 12:199-208.
- [10] Kuhlmann T, Gutenberger A, Schulzen HJ, et al. Nogo - a expression in glial CNS tumors: a tool to differentiate between oligodendrogliomas and other gliomas? Am J Surg Pathol, 2008, 32:1444-1453.
- [11] Hubstenberger A, Labourdette G, Baudier J, et al. ATAD 3A and ATAD 3B are distal 1p - located genes differentially expressed in human glioma cell lines and present in vitro anti-oncogenic and chemoresistant properties. Exp Cell Res, 2008, 314:2870-2883.
- [12] de Bont JM, Kros JM, Passier MM, et al. Differential expression and prognostic significance of SOX genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray analysis. Neuro Oncol, 2008, 10:648-660.
- [13] Yamana N, Arakawa Y, Nishino T, et al. The Rho - mDia1 pathway regulates cell polarity and focal adhesion turnover in migrating cells through mobilizing Apc and c - Src. Mol Cell Biol, 2006, 26:6844-6858.
- [14] Sathia B, Tran NL, Chan A, et al. The guanine nucleotide exchange factors trio, Ect2, and Vav3 mediate the invasive behavior of glioblastoma. Am J Pathol, 2008, 173:1828-1838.
- [15] Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. Acta Neuropathol, 2007, 114:443-458.
- [16] Stevenson CB, Ehteshami M, McMillan KM, et al. CXCR4 expression is elevated in glioblastoma multiforme and correlates with an increase in intensity and extent of peritumoral T2-weighted magnetic resonance imaging signal abnormalities. Neurosurgery, 2008, 63:560-569.
- [17] 于士柱, 孙兆明. 胶质瘤细胞增殖及凋亡调控紊乱研究的进展. 中华病理学杂志, 2005, 34:547-549.
- [18] Hegi ME, Liu L, Herman JG, et al. Correlation of O6 - methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. J Clin Oncol, 2008, 26:4189-4199.
- [19] Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334:1351-1358.
- [20] Silber J, Lim DA, Petritsch C, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. BMC Med, 2008, 6:14.
- [21] Shao CJ, Fu J, Shi HL, et al. Activities of DNA-PK and Ku86, but not Ku70, may predict sensitivity to cisplatin in human gliomas. J Neurooncol, 2008, 89:27-35.
- [22] Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecularly targeted therapy for malignant glioma. Cancer, 2007, 110:13-24.
- [23] 于士柱, 赵文娟. 胶质瘤染色体 DNA 失衡研究的意义及进展. 中国肿瘤, 2006, 15:168-171.
- [24] Law ME, Templeton KL, Kitange G, et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomes 1 and 19 in glioma cell lines. Cancer Genet Cytogenet, 2005, 160:1-14.
- [25] 吴伟翔, 于士柱, 孙翠云, 等. 室管膜瘤染色体 DNA 失衡的比较基因组杂交研究. 中华病理学杂志, 2009, 38:148-152.

(收稿日期:2010-01-18)

下期内容预告 本刊 2010 年第 2 期报道专题为阿尔茨海默病,其重点内容包括:阿尔茨海默病的昨天、今天和明天;痴呆研究的历史、现状与展望;有效防治高血压、糖尿病是预防痴呆的关键;aMCI 从分子影像学到神经心理学;阿尔茨海默病的生物学标志及其靶向治疗;神经心理测验评价痴呆的信度与效度问题;轻度认知损害的神经心理学研究进展;阿尔茨海默病的基因组学研究进展;阿尔茨海默病的蛋白质组学研究进展;阿尔茨海默病的免疫机制及其免疫治疗研究进展;痴呆照料者负担相关量表的研究进展;痴呆的行为和精神症状的诊疗现状;轻度认知功能损伤患者社会心理危险因素病例对照研究;PPAR γ 2 基因多态性与散发性阿尔茨海默病相关性研究;中文卡片分类测验的编制和效度检验;轻度认知功能障碍脑白质病变的弥散张量成像研究