基因的突变也是诱发过度表达的因素之一,EGFR 基因扩增的部位大部分在细胞内区和跨膜区,只有小部分在胞外区,扩增程度常与受体过表达程度一致,突变基因较正常基因表达的 EGFR 缺少了与配体结合的胞外区及梭基末端二个酪氨酸自磷酸化部位,这样的改变导致 EGFR 不受配体的调控便可以持续的产生相当于 EGF 的信号从而被激活,从而促使细胞增殖,细胞侵袭性也同时增强[8-9]。通过研究提示 EGFR 的阳性表达率与胶质瘤级别有一定的正相关性,这启发我们如果能够阻断 EGFR 的重排或突变所导致的过度表达,则可能会抑制细胞异常增殖,从而阻断人脑胶质瘤恶性进展。

对 EGFR 和 ANXA2 人脑胶质瘤中的表达相关性的研究,国内尚没有明确的结论,但是国外文献中有所报道,本实验通过使用免疫组织化学的方法试图探索 EGFR 和 ANXA 2 之间的关联性,通过阳性区平均光密度分析,提示了 ANXA 2 的表达与 EGFR 的过度表达有一定正相关性,说明在人脑胶质瘤的发生、发展过程中,EGFR 与 ANXA 2 可能起着协同作用,共同参与人脑胶质瘤的侵袭性生长。其机制可能是 ANXA 2 是 EGFR/ras /MAPK/PKC 信号转导通路的底物,ANXA 2 可明显增强 DNA 聚合酶的活性,并且诱导 ERK1/2 的磷酸化,从而激活 MAPK 的信号转导通路,当 EGFR 和 ANXA 2 在人脑胶质瘤细胞中同时高表达时 MAPK 信号通路的作用得到显著加强,从而促进人脑胶质瘤细胞的侵袭性生长[10]。同时,ANXA 2 还可以促使肿瘤细胞外基质的降解和纤维蛋白的级联水解,从而加速了人脑胶质瘤细胞的迁移和脱落,这更加促进了人脑胶质瘤细胞的相周围组织的转移。但是 EGFR 与 ANXA 2 相互作用的具体分子生物学机制,还待进一步研究。

综上所述,EGFR 和 ANXA2 都是反映人脑胶质瘤细胞增殖和侵袭活性的标志性物质,因而针对 EGFR 的过度表达进行干预的同时,适当运用 ANXA2 抑制剂联合治疗人脑胶质瘤,可能会产生一定的治疗效果,尤其是在原发的人脑经胶质瘤中可能将更加有效。

参考文献:

[1] Filipenko N R, MacLeod T J, Yoon C S, *et al*. Annexin A2 is a novel RNA-binding protein [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (10): 8723-8731.

[2] Nakada M, Nakada S, Demuth T, *et al*. Molecular targets of glioma invasion[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64 (4): 458-478.

[3] Mussunoor S, Murray G I. The role of annexins in tumour development and progression[J]. J Pathol, 2008, 216(2): 131-140.

[4] Kwon M, MacLeod T J, Zhang Y, *et al*. S100A10, annexin A2, and annexin a2 heterotetramer as candidate plasminogen receptors [J]. Front Biosci, 2005, 10: 300-325.

[5] 卢仲谦, 高宜录, 陆建霞. 脑胶质瘤中膜联蛋白 A2 的表达及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(8): 787-789.

[6] Bronte G, Terrasi M, Rizzo S, *et al*. EGFR genomic alterations in cancer: prognostic and predictive values[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2011, 3: 879-887.

[7] 周红建, 覃晓林, 王雄伟, 等. EGFR 和 Ki-67 在胶质瘤中表达的研究进展[J]. 生物技术通报, 2011, (1): 56-59.

[8] 董伦, 浦佩玉. 胶质瘤中 EGFR 基因异常及其靶向性治疗研究进展[J]. 国外医学:遗传学分册, 2004, 27(1): 46-50, 53.

[9] 姚声涛, 唐文渊, 郭川. LRIG1 诱导人胶质瘤细胞凋亡与表皮生长因子受体基因关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(2): 157-160.

[10] Franceschi E, Tosoni A, Bartolini S, *et al*. Treatment options for recurrent glioblastoma: pitfalls and future trends [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2009, 9(5): 613-619.

(**收稿**: 2011-09-23;**修回**: 2011-10-08)

(编辑　王小寒)

作者投稿注意事项

本刊已正式启用远程稿件处理系统,作者首次投稿时,须先登录本刊网站注册。具体操作方法:进入本刊主页(外网:http://aammt.tmmu.com.cn;内网:http://202.202.224.153),通过左上角"用户登录"中"作者读者入口"进行"作者注册"申请账号。注册时请注意:一定要填写有效资料,并留下作者常用的邮箱地址和手机号,方便编辑部与您联系,如有变更,请及时修改资料,并通知编辑部。

注册成功后,请点击"作者读者入口"登录进入系统,点击右上角"我要投稿"并按提示进行操作;最后点击"投稿完成",获得稿件编号。并请确认稿件是否上传成功、能否正常打开。

投稿成功后,请及时寄/送单位介绍信(除证明稿件内容的真实性之外,还应证明稿件无一稿多投、不涉及保密问题、署名无争议等)、论文授权书(在本刊主页下载,请各位署名作者亲笔签名)和审稿费至编辑部。同时请作者关注邮箱里本刊发送的信息,也可随时登录本刊在线系统查看稿件状态。

如有任何疑问,可与本刊编辑部联系(023-68752187)。