

## 垂体腺瘤与信号传导机制异常

费毅

**摘要** 垂体腺瘤是颅内最常见的肿瘤之一,近年来多种因素被证实与垂体腺瘤的发生、发展有关。垂体(瘤)旁分泌因子以及外周循环靶腺激素信号传导通路功能失调,能够促进相应细胞增殖,进而发展为肿瘤。

**关键词** 垂体腺瘤;内分泌;生长因子;信号传导机制异常

中图分类号 R736.4 文献标识码 B 文章编号:1009-9727(2012)3-370-02

Relationship between pituitary adenoma and signal pathway dysfunction. FEI Yi. (Hainan Provincial People's Hospital Haikou 570311 Hainan P. R. China)

**Abstract** Pituitary adenoma is one of the most common intracranial tumors, in recent years it has been verified a variety of factors involved in the occurrence and development of pituitary adenoma. Pituitary(adenoma)paracrine factor and peripheral circulation target gland hormone signal pathway dysfunction can contribute to the corresponding cell proliferation the development of tumors.

**Key words** Pituitary adenoma; Endocrine; Growth factors; Signal transmission pathway dysfunction

垂体腺瘤是发生在腺垂体的良性肿瘤,约占颅内肿瘤的 10%~25%,通过系统的放射学检查和尸检,结果显示垂体腺瘤占普通人群的 17%左右<sup>[1]</sup>,发生率仅次于星形细胞瘤和脑膜瘤。近年来,由于环境、食品、精神、压力等因素的影响,垂体腺瘤的发病率呈上升趋势,但对其发生机制尚不完全明了。到目前为止 Gsp 突变是唯一在 30%~40%生长激素腺瘤中广泛存在的基因突变事件<sup>[2,3]</sup>,促进生长激素过度分泌及肿瘤细胞增殖。近年来多种因素被证实与垂体腺瘤的发生、发展有关。

### 1 垂体旁分泌因子与垂体腺瘤

正常垂体和垂体腺瘤分泌多种生长因子,表达相应生长因子受体<sup>[4,5]</sup>。如转化生长因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等。TGF $\alpha$  影响多种垂体激素的分泌,诱导细胞增殖,尤其雌激素是诱导泌乳素细胞增殖过程中重要的调节因子。TGF $\alpha$  过表达的转基因小鼠可以导致泌乳素腺瘤的发生<sup>[6]</sup>,提示 TGF $\alpha$  在垂体细胞恶性转化过程中可能起着重要作用。各型垂体腺瘤中均有 EGF 及其受体表达,EGF 可以促进 PRL、ACTH 的分泌并刺激细胞增殖,并且受体表达水平与肿瘤侵袭性密切相关<sup>[7]</sup>。

FGF 及其受体参与垂体腺瘤的形成、细胞增殖和血管增生。bFGF 在人垂体腺瘤细胞中过高表达,通过旁分泌方式调控激素分泌和细胞增殖。动物模型研究中显示雌激素诱导垂体腺瘤发生过程中伴随 bFGF 表达上调<sup>[8]</sup>。Morita K 等<sup>[9]</sup>新近发现在垂体 GH 腺瘤中

垂体瘤源性氨基端截短的 FGF 受体亚型 4 (ptd-FGFR4)的发生率约 42.2%,与肿瘤的侵袭性有关,而与肿瘤大小、患者年龄、性别、术前 GH 或 IGF-1 水平无相关性。

与正常组织相比,虽然垂体腺瘤中血管较少,但促进血管生成的一些生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)仍高水平表达,有研究发现缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF21 $\alpha$ )、VEGF 高表达与垂体腺瘤的侵袭性密切相关,在肿瘤侵袭及新生血管形成过程中可能存在协同作用<sup>[10]</sup>。垂体瘤侵袭性与基质金属蛋白酶 29 (MMP29)和 VEGF 表达成正相关<sup>[11]</sup>。基质细胞衍生趋化因子 21(SDF21)受体 CXCR4 及 VEGF 在侵袭性垂体腺瘤的表达明显高于非侵袭性垂体腺瘤,且随着侵袭程度的加剧而增高,与垂体腺瘤的侵袭性相关<sup>[12]</sup>。

另外,血清中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平在不同类型脑肿瘤患者的血清中存在明显差异,侵袭性垂体腺瘤患者血清 IGF-1 水平明显升高<sup>[13]</sup>。

### 2 生长因子与 G 蛋白偶联受体信号途径间的“交叉通讯”

生长因子主要通过 MAPK 信号途径发挥各种生理、病理生理学作用。MAPK 是丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,包括 ERK1/2、c-Jun 和 p-38。磷酸化的 ERK1/2 通过磷酸化某些转录因子如 Elk-1 或诱导细胞周期蛋白、细胞周期依赖性蛋白来调控细胞增殖、分化和转化。过去认为 MAPK 信号途径是生长因子特异性激活后引起的细胞内一系列级联反应,现在

作者单位 海南省人民医院神经外科,海南 海口 570311

作者简介 费毅(1981~),男,在职研究生,住院医师,主要从事颅脑外科疾病研究。

发现几种 G 蛋白耦联受体信号系统通过不同信号转导机制同样可以激活 ERK<sup>[14]</sup>。在垂体细胞系和人垂体腺瘤研究中发现,如 TRH 和 GnRHG 结合相应的 G 蛋白偶联受体后,通过  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM 信号途径,激活 PKC 而活化 ERK1/2<sup>[15]</sup>。另外,在生长激素腺瘤及 GH3 细胞中 cAMP 可以活化 ERK1/2,诱导细胞周期蛋白 D1,提示细胞周期蛋白 D1 为 ERK1/2 的下游信号分子<sup>[16]</sup>。然而,在非功能腺瘤和促性腺激素腺瘤中,cAMP 不能活化增殖信号途径,甚至引起 ERK1/2、细胞周期蛋白 D1 的表达降低<sup>[17]</sup>。因此 cAMP 激活 PKA 后能否促进细胞增殖,影响细胞周期与细胞类型有关。

### 3 靶腺激素的负反馈丧失与垂体腺瘤

多年来,人们认为垂体腺瘤发生是由于外周循环激素负反馈异常引起的。出生后早期睾丸或甲状腺切除的小鼠,会出现垂体增生,而后可以发展为腺瘤<sup>[18]</sup>,通过对上述资料的了解,我们知道多种因素被证实与垂体腺瘤的发生、发展有关。垂体(瘤)旁分泌因子以及外周循环靶腺激素信号传导通路功能失调能够促进相应细胞增殖,进而发展为肿瘤<sup>[19]</sup>。目前,尚无某一单一因素可以解释垂体细胞恶性转化,垂体腺瘤的发生、发展是多种因素共同作用的结果。垂体腺瘤的发生、发展机理还没有完全弄清,仍需要医学科研工作者进一步的深入研究,从而提高对垂体腺瘤的预防、诊断、治疗水平。

### 参考文献:

- [1] Ezzat S,Asa SL,Coul dwellWT et al . The prevalence of pituitary adenoma as a systematic review[J]. Cancer 2004 ,101(3) 613-619.
- [2] Kim HJ ,KimMS ,Park YJ et al . Prevalence of Gs alpha mutations in Korean patients with pituitary adenomas[J]. J Endocrinol 2001 ,168 (2) 221.
- [3] Boggild MD ,Jenkinson S ,Pistorello M et al . Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumor [J]. J Clin Endocrinol Metab , 1994 ,78 (2) 387.
- [4] Zhang L ,Lei T ,Xu DL . Egf ,TGF and its receptor expression in pituitary adenomas ,Cancer 2000 ,19(9) 944.(In Chinese)  
(张龙 ,雷霆 ,薛德磷 . EGF、TGF 及其受体在垂体瘤中的表达[J]. 癌症 2000 ,19(9) 944.)
- [5] Otsuka F ,Tamiya T ,Yamauchi T et al . Quantitative analysis of growth - related factors in human pituitary adenomas . Lowered insulin -like growth factor -I and its receptor mRNA in growth hormone-producing adenomas[J]. Regul Pept ,1999 ,83 31-38.
- [6] McAndrew J ,Paterson AJ ,Asa SL et al . Targeting of transforming growth factor-alpha expression to pituitary lactotrophs in transgenic mice results in selective lactotroph proliferation and adenomas [J]. Endocrinology ,1995 ,136 4479-4488.
- [7] LeRiche VK ,Asa SL ,Ezzat S . Epidermal growth factor and its receptor in human pituitary adenomas EGF -R correlates with tumor aggressiveness[J]. J Clin Endocrinol Metab ,1996 ,81 656-662.
- [8] Ezzat S ,Smyth HS ,Ramyar L et al . Heterogenous in vivo and in vitro expression of basic fibroblast growth factor by human pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab ,1995 ,80 878-884.
- [9] Morita K ,Takano K ,Yasufuku -Takano J et al . Expression of pituitary tumour -derived N -terminally truncated isoform of fibroblast growth factor receptor 4 (ptd -FGFR4)correlates with tumour invasiveness but not with G -protein alpha subunit (gsp) mutation in human GH -secreting pituitary adenomas [J]. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 ,68 435-441.
- [10] AO Hong min ,ZHANG Jian ,LUO Wu gen et al . Expressions and Their Significance of HIF21α and VEGF in Pituitary Adenomas . Journal of Nanchang University(Medical Science)2010 ,50(1) 50-52.
- [11] Zhang K ,Li CH ,Zhang HY et al . Study on relationship between MMP29 ,VEGF ,P16 and invasiveness of pituitary adenoma ,Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology 2010 ,26(1) 71-72. (In Chinese)  
(张坤 ,李聪慧 ,张宏义 ,等 . MMP29、VEGF、P16 与垂体瘤侵袭性的相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志 2010 ,26(1) 71-72)
- [12] Li ZX ,Jiang KY . Expressions of CXCR4 and VEGF and Their Relationship with the Invasive Pituitary Adenoma [J] . Guangxi Medical Journal 2010 ,32(4) 408-412 (In Chinese)  
(李朝霞 ,蒋开源 . 垂体腺瘤中 CXCR4、VEGF 的表达及其与侵袭性之间的关系[J]. 广西医学 2010 ,32(4) 408-412)
- [13] Li X ,Yao Z . Clinical Significance of Insulin -Like Growth Factor Examination among Patients with Different Kinds of Brain Tumors [J]. Chinese General Practice 2011 ,14(8B) 2687-2688.(In Chinese)  
(李旭 ,姚智 . 不同类型脑肿瘤患者血清胰岛素样生长因子-1 检测的临床意义[J]. 中国全科医学 2011 ,14(8B) 2687-2688)
- [14] Marinissen MJ ,Gutkind JS . G -protein -coupled receptors and signaling networks :emerging paradigms[J]. Trends Pharmacol Sci , 2001 ,22 368-76.
- [15] Naor Z ,Benard O ,Seger R . Activation of MAPK cascades by G -protein-coupled receptors :the case of gonadotropin-releasing hormone receptor[J]. Trends Endocrinol Metab 2000 ,11 91-9.
- [16] Lania A ,Filopanti M ,Corbetta S et al . Effects of hypothalamic neuropeptides on extracellular signal-regulated kinase (ERK1 and ERK2)cascade in human tumoral pituitary cells [J] . J Clin Endocrinol Metab 2003 ,88 :1692-6.
- [17] Mantovani G ,Bondioni S ,Ferrero S et al . Effect of cyclic adenosine 3' 5'-monophosphate/protein kinase a pathway on markers of cell proliferation in nonfunctioning pituitary adenomas [J] . J Clin Endocrinol Metab 2005 ,90 :6721-6724.
- [18] Dickie MM ,Woolley GW . Spontaneous basophilic tumors of the pituitary glands in gonadectomized mice[J]. Cancer Res ,1949 ,9 : 372-384.
- [19] Beck -Pecoz P ,Brucker -Davis F ,Persani L et al . Thyrotropin -secreting pituitary tumors[J]. Endocr Rev ,1996 ,17 610-38.

收稿日期 2011-12-09 编辑 崔宜庆