

脑室下区神经干细胞与胶质母细胞瘤发生发展关系的研究进展

吴俊达¹ 王莹² 邢秀丽² 李衍鑫¹

¹ 吉林大学中日联谊医院神经外科, 长春 130031; ² 吉林大学中日联谊医院健康管理中心, 长春 130031

通信作者: 李衍鑫, Email: ms006@jlu.edu.cn

【摘要】 脑室下区 (SVZ) 是大脑中神经干细胞 (NSC) 的主要聚集区之一, 脑室下区神经干细胞 (SVZ-NSC) 具有自我更新和多向分化的能力。近年来研究表明, SVZ-NSC 在胶质母细胞瘤 (GBM) 的发生发展中发挥重要的作用。GBM 可能起源于 SVZ-NSC 的恶性转化。GBM 与 SVZ-NSC 相互作用, SVZ-NSC 发生突变后进一步迁移形成胶质瘤, GBM 细胞也会侵入 SVZ。SVZ 受累影响 GBM 的复发和预后, 累及 SVZ 的 GBM 患者生存期较短。在治疗方面, 针对 SVZ-NSC 的手术、放疗及免疫治疗等正在探索中, 深入研究 SVZ-NSC 有望为 GBM 的治疗提供参考。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 脑室下区; 神经干细胞

DOI: 10. 3760/cma.j. cn421213-20240903-01224

Research progress on the relationship between subventricular zone neural stem cells and the initiation and progression of glioblastoma

Wu Junda¹, Wang Ying², Xin Xiuli², Li Yanxin¹

¹ Department of Neurosurgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China; ² Department of Health Management Center, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China

Corresponding author: Li Yanxin, Email: ms006@jlu.edu.cn

【Abstract】 The subventricular zone (SVZ) in the brain is one of the primary regions where neural stem cells (NSCs) gather. These NSCs have the capabilities of self-renewal and multi-directional differentiation. Recent studies have indicated that SVZ-NSCs play a crucial role in the onset and progression of glioblastoma (GBM). GBM may arise from malignant transformation of SVZ-NSCs. There is a dynamic interaction between GBM and SVZ-NSCs: mutated NSCs utilize migratory mechanisms to form gliomas, and GBM cells can also invade the SVZ. The involvement of the SVZ affects GBM recurrence and prognosis, as patients with SVZ-affiliated tumors exhibit shorter survival periods. Regarding treatment, strategies targeting SVZ-NSCs, such as surgery, radiotherapy and immunotherapy, are being actively explored. Further research into SVZ-NSCs is expected to provide a reference for GBM treatment.

【Key words】 Glioblastoma; Subventricular zone; Neural stem cell

DOI: 10. 3760/cma.j. cn421213-20240903-01224

胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 虽采用手术、放疗和化疗相结合的综合治疗, 治疗后仍常复发, 临床上面临高致残率与高死亡率的双重挑战^[1-2]。研究显示, GBM 的恶性特性与胶质瘤干细胞 (glioma stem cell, GSC) 密切相关, 脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 是成人神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 富集区, 被视作 GSC 的潜在来源。SVZ 受累与 GBM 复发及患者不良预后显著相关^[3-5]。深入解析 SVZ-NSC 在 GBM 发生发展中的作用, 可能为突破现有治疗瓶颈提供参考。

一、脑室下区 NSC 的特点

脑内存在两类干细胞, 即星形细胞样 NSC 和少突胶质细胞前体细胞。前者分化为神经元细胞和星形胶质细胞, 后者分化成少突胶质细胞。成人脑内的 NSC 主要分布于 SVZ 及海马齿状回颗粒下层, 其中 SVZ 被认为是 NSC 最大的集中部位。SVZ 是位于侧脑室、胼胝体和纹状体之间的薄层条带状脑区。成人 SVZ 可分成四层: 第一层由紧贴脑室带有若干微绒毛的室管膜细胞构成; 第二层几乎无细胞, 包含众多由连接复合体连接的星形胶质细胞突起和一些小胶质细胞; 第三层为细胞带, 主要包含星形细胞样 NSC 和神经母细胞; 最外层是过渡区, 主要由

有髓鞘的轴突和少突胶质细胞组成^[6]。

二、脑室下区 NSC 与 GBM 的起源

GBM 的细胞起源有不同学说, 可起源于具有自我更新和增殖能力的干细胞, 也可起源于成熟胶质细胞的去分化。研究显示, GSC 与 SVZ-NSC 生物学特性高度相似, GBM 可能起源于恶变的 NSC, 有关键证据支持该观点^[4,7]。Lee 等^[8]对 GBM 患者来自同一个体的远离肿瘤的 SVZ、正常皮质或血液以及肿瘤组织测序。在 56.3% 的 GBM 患者中, 远离肿瘤的 SVZ 已存在 TP53、第 10 号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酯酶基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)、端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, TERT) 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等驱动突变, 且突变水平与肿瘤组织相近。进一步用基因编辑技术使小鼠 SVZ-NSC 的 PTEN、EGFR、p53 等基因突变后, 90% 携带突变基因的小鼠最终患脑肿瘤, 这提示携带驱动突变的 NSC 可以转化为远离 SVZ 的肿瘤。尽管多证据支持 SVZ-NSC 起源理论, 但也有研究指出, 远离 SVZ 的少突胶质前体细胞可能会诱导胶质瘤生成, 成熟胶质细胞去分化也可获得干细胞样特征。所以, 不同的 GBM 亚型可能具有不同的异质性起源^[9]。

三、脑室下区 NSC 与 GBM 的相互作用

在大脑发育进程中,神经元借助受体与周围分子构建动态互作以实现复杂的长距离定向迁移,星形胶质细胞构建神经胶质管来引导神经细胞进行链式迁移。最新研究显示,这种进化上保守的迁移机制或许能被多种细胞类型共用。SVZ-NSC 发生突变转变为 GSC 后,会劫持神经细胞的迁移机制向远处迁移,进而形成 GBM。肿瘤微环境中的星形细胞及基质成分通过分泌外泌体等方式,进一步提升 GSC 的增殖迁移能力。此外,GBM 细胞能通过多种途径逃离原发部位并特异性地侵入 SVZ^[6-7]。

四、脑室下区受累对 GBM 复发和预后的影响

SVZ 是脑内最大的 NSC 储存库,也是肿瘤起始细胞的潜在来源,与 GBM 进展和复发模式密切相关。SVZ 受累的 GBM 在影像、分子生物学特征和预后方面有独特模式。Lim 等^[10]按术前 MR 影像上胶质瘤与脑室和皮层的关系将其分为 4 型:I 型为病变累及 SVZ 和皮层;II 型仅累及 SVZ;III 型只累及皮层;IV 型两者均未受累。对 53 例 GBM 患者回顾性分析发现,I 型 GBM 更易表现为多灶性病灶,且更易远处转移复发。IV 型多原位复发。Adeberg 等^[11]对 607 例 GBM 患者回顾性分析表明,肿瘤累及 SVZ 者更易远处和多发转移。Mistry 等^[12]研究显示 GBM 累及 SVZ 与患者治疗后脑积水和软脑膜播散独立相关。

多项研究证实,诊断时或复发时 SVZ 受累的患者,其无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 均显著下降^[10-16]。Jafri 等^[13]对 91 例 GBM 患者回顾性分析表明,累及 SVZ 的患者 PFS 达 6 个月的仅 47%,未累及者则有 69% 的患者 PFS 大于 6 个月。Mistry 等^[14]对 15 项研究的荟萃分析显示 GBM 肿瘤累及 SVZ 与较差的 OS、PFS 相关,是独立预后因素。Kim 等^[15]对 187 例 GBM 患者的前瞻性研究 (NCT02619890) 进行多因素回归分析,发现肿瘤边缘到 SVZ 的距离与 GBM 患者的 OS 呈负相关。

五、脑室下区 NSC 在 GBM 治疗中的作用

GSC 对放疗和化疗均有抵抗性,且具有再次形成肿瘤的能力,可能成为 GBM 复发的根源。因此,有大量研究指出针对 SVZ-NSC 进行治疗。

1. 手术:基于 GBM 起源于 SVZ-NSC 的理论以及肿瘤全切的生存获益。有外科医生建议积极切除被 GBM 侵袭的 SVZ。Saito 等^[17]回顾性研究 111 例新诊断且接受标准术后放化疗的 GBM 患者,按术中脑室开放程度分组:未开放、轻度开放 (直径 < 23.2 mm)、广泛开放 (直径 > 23.2 mm)。多因素分析显示,脑室开放程度是延长 OS 的最重要影响因素,开放脑室有助于切除 SVZ 中可能成为肿瘤复发进展起源的 NSC。然而,有研究者认为脑室开放会使肿瘤细胞在室管膜之间或经脑脊液扩散,加剧肿瘤复发转移^[18]。针对此争议,Mistry 等^[12]回顾性研究 232 例 GBM,分析 SVZ、术中脑室开放与肿瘤软脑膜播散、远处复发转移、脑积水以及 PFS、OS 的关系。结果表明,SVZ 受累与肿瘤软脑膜播散、远处复发转移、脑积水相关,且会降低 PFS 和 OS,但术中开放脑室不会增加肿瘤软脑膜播散、远处复发转移和脑积水的发生风险。Cofano 等^[19]的研究也显示,脑室开放本身未增加室管膜下播散、远处复发转移、脑积水、脑脊液漏的发生风险。

2. 放疗:基于 SVZ-NSC 为 GBM 细胞起源的理论,初发 GBM 患者术后放疗时,可将靶区适当覆盖肿瘤病灶邻近 SVZ,清除残

余肿瘤细胞与可能转化为 GSC 的 NSC,以延缓复发。但目前 SVZ 放疗与 GBM 患者生存预后的关系尚存争议。Lee 等^[20]汇总分析来自两个研究中心的 173 例 GBM 患者,其中 21 例同侧 SVZ 接受高剂量 (> 59.4 Gy) 照射,与低剂量放疗者比较,其中位 PFS 显著延长,OS 也有所延长。多因素分析表明,同侧 SVZ 高剂量照射是 PFS 改善的独立预后因素,对 OS 无统计学意义。Chen 等^[21]回顾性分析 116 例术后放化疗的 GBM 患者,结果显示肿瘤完全切除者中,同侧 SVZ 平均剂量 ≥ 40 Gy 可显著改善 PFS (14.1 比 8.9 个月) 和 OS (23.2 比 15.3 个月)。Bender 等^[22]回顾性 200 例 GBM 患者,未发现增加同侧或对侧 SVZ 放疗剂量可改善 PFS 和 OS。Ermiş 等^[23]提出剂量差异化策略,回顾性研究 147 例双侧 SVZ 区接受放疗的 GBM 患者,分析表明同侧 SVZ 区接受高剂量 (≥ 50 Gy) 放疗可延长 PFS 和 OS,对侧 SVZ 区低剂量放疗可获得更好的 PFS 和 OS。他们认为同侧高剂量放疗能抑制同侧 SVZ 中的 GSC 延缓复发;对侧低剂量放疗可保存 SVZ 中正常 NSC 的神经修复潜力、改善患者认知功能。目前争议可能源于研究的异质性 (肿瘤切除程度、剂量阈值差异等),亟待开展多中心的前瞻性研究明确 SVZ 放疗的临床价值及最佳剂量模式。

3. 神经干细胞可作为靶向荷载溶瘤病毒的载体:NSC 是中枢神经系统的多能祖细胞,扩散和穿透组织能力良好且有肿瘤趋向性,能在脑实质内迁移并靶向胶质瘤细胞,有作为特异性抗肿瘤载体的潜力^[24]。Fares 等^[25]构建 NSC 为载体的溶瘤病毒治疗体系,前期动物实验中 NSC 可将 CRAAd-S-pk7 有效输送至胶质瘤细胞,接受 NSC-CRAAd-S-pk7 治疗的小鼠比仅接受溶瘤病毒治疗的小鼠 OS 延长 50%。研究人员开展 NSC-CRAAd-S-pk7 治疗 GBM 的 I 期临床研究以探究该治疗的可行性与安全性。术中切除肿瘤后,在肿瘤腔壁多处 (最多 10 个且各部位至少相隔 1 cm) 注射 100 μl 的 NSC-CRAAd-S-pk7,术后 10 ~ 14 d 内接受同步放化疗。初步分析该疗法对 12 位患者的疗效,中位 PFS 为 9.1 个月,中位 OS 为 18.4 个月;仅接受放疗和化疗的患者中位 PFS 为 7 个月,中位 OS 为 15 个月。借助 NSC 的传输特性帮溶瘤病毒穿过血脑屏障扩散至肿瘤,是改善 GBM 患者预后的潜在治疗策略。

六、总结和展望

识别细胞起源是理解 GBM 病因和开发新疗法的关键,基础研究已经证明 SVZ-NSC 能够获得驱动突变,并迁移出 SVZ 导致 GBM 发生。SVZ-NSC 在 GBM 的发生发展中起到关键作用。针对 SVZ 放疗是否会患者获益,仍需大样本前瞻性研究来进一步验证。深入研究 SVZ-NSC 的作用机制和调控网络,将为 GBM 的早期诊断和治疗提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shahcheraghi SH, Alimardani M, Lotfi M, et al. Advances in glioblastoma multiforme: Integrating therapy and pathology perspectives [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 257(5): 155-167. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155285.
- [2] Tripathy DK, Panda LP, Biswal S, et al. Insights into the glioblastoma tumor microenvironment: current and emerging therapeutic approaches [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15(3): 242-260. DOI: 10.3389/fphar.2024.1355242.
- [3] Loras A, Gonzalez-Bonet LG, Gutierrez-Arroyo JL, et al. Neural stem cells as potential glioblastoma cells of origin [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(4): 905-922.

- DOI: 10.3390/life13040905.
- [4] Matarredona ER, Pastor AM. Neural stem cells of the subventricular zone as the origin of human glioblastoma stem cells. Therapeutic implications[J]. Front Oncol, 2019, 9(8): 779-791. DOI: 10.3389/fonc.2019.00779.
- [5] Altmann C, Keller S, Schmidt MHH. The role of SVZ stem cells in glioblastoma[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): 448-471. DOI: 10.3390/cancers11040448.
- [6] Esiyok N, Heide M. The SVZ stem cell niche-components, functions, and *in vitro* modelling[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11(12): 901-911. DOI: 10.3389/fcell.2023.1332901.
- [7] Beiriger J, Habib A, Jovanovich N, et al. The subventricular zone in glioblastoma: genesis, maintenance, and modeling[J]. Front Oncol, 2022, 12(3): 976-993. DOI: 10.3389/fonc.2022.790976.
- [8] Lee JH, Lee JE, Kahng JY, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low level driver mutations[J]. Nature, 2018, 560(7717): 243-247. DOI: 10.1038/s41586-018-0389-3.
- [9] Zamler DB, Hu J. Primitive oligodendrocyte precursor cells are highly susceptible to gliomagenic transformation[J]. Cancer Res, 2023, 83(6): 807-808. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0024.
- [10] Lim DA, Cha S, Mayo MC, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype[J]. Neuro Oncol, 2007, 9(4): 424-429. DOI: 10.1215/15228517-2007-023.
- [11] Adeberg S, König L, Bostel T, et al. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(4): 886-893. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.027.
- [12] Mistry AM, Kelly PD, Gallant JN, et al. Comparative analysis of subventricular zone glioblastoma contact and ventricular entry during resection in predicting dissemination, hydrocephalus, and survival[J]. Neurosurgery, 2019, 85(5): 924-932. DOI: 10.1093/neuros/nyz144.
- [13] Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(1): 91-96. DOI: 10.1093/neuonc/nos268.
- [14] Mistry AM, Hale AT, Chambless LB, et al. Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta analysis[J]. J Neurooncol, 2017, 131(1): 125-133. DOI: 10.1007/s11060-016-2278-7.
- [15] Kim JE, Park JE, Park SY, et al. Defining subventricular zone involvement to predict the survival of patients in isocitrate dehydrogenase-wild type glioblastoma: validation in a prospective registry[J]. Eur Radiol, 2023, 33(9): 6448-6458. DOI: 10.1007/s00330-023-09625-w.
- [16] Comas S, Luguera E, Molero J, et al. Influence of glioblastoma contact with the subventricular zone on survival and recurrence patterns[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(3): 554-564. DOI: 10.1007/s12094-020-02448-x.
- [17] Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Influence of wide opening of the lateral ventricle on survival for supratentorial glioblastoma patients with radiotherapy and concomitant temozolomide based chemotherapy[J]. Neurosurg Rev, 2020, 43(6): 1583-1593. DOI: 10.1007/s10143-019-01185-2.
- [18] Battista F, Muscas G, Dinoi F, et al. Ventricular entry during surgical resection is associated with intracranial leptomeningeal dissemination in glioblastoma patients[J]. J Neurooncol, 2022, 160(2): 473-480. DOI: 10.1007/s11060-022-04166-6.
- [19] Cofano F, Bianconi A, Marco RD, et al. The impact of lateral ventricular opening in the resection of newly diagnosed high-grade gliomas: a single center experience[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(8): 1574-1585. DOI: 10.3390/cancers16081574.
- [20] Lee P, Eppinga W, Lagerwaard F, et al. Evaluation of high ipsilateral subventricular zone radiation therapy dose in glioblastoma: a pooled analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(4): 609-615. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.009.
- [21] Chen L, Chaichana KL, Kleinberg L, et al. Glioblastoma recurrence patterns near neural stem cell regions[J]. Radiother Oncol, 2015, 116(2): 294-300. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.07.032.
- [22] Bender K, Trager M, Wahner H, et al. What is the role of the subventricular zone in radiotherapy of glioblastoma patients?[J]. Radiother Oncol, 2021, 158(5): 138-145. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.017.
- [23] Ermis E, Althaus A, Blatti M, et al. Therapy resistance of glioblastoma in relation to the subventricular zone: what is the role of radiotherapy?[J]. Cancer (Basel), 2023, 15(6): 1677-1691. DOI: 10.3390/cancers15061677.
- [24] Fuego J, Gomez-Manzano C, Lang FF, et al. Hitchhiking to brain tumours: stem cell delivery of oncolytic viruses[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1049-1051. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00296-5.
- [25] Fares J, Ahmed AU, Ulasov IV, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1103-1114. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00245-X.

(收稿日期:2024-09-03)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图示,每幅图表应单占 1 页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图应冠有图题。说明性的文字应置于图下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。线条图应墨绘在白纸上,高宽比例以 5:7 为宜。以计算机制图者应提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用 JPG 格式。

关于表格,建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如 *t* 值、*P* 值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。