

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.002

· 专家论坛(专题) ·

上皮-间质转化和多形性成胶质细胞瘤的侵袭性

仇波, 王运杰(中国医科大学附属第一医院 神经外科, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] 多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤, 传统的治疗手段如手术、放疗和化疗等虽然不断进步, 但依然预后不佳。上皮-间质转化(epithelial-interstitial transformation, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤获得侵袭和迁移能力的重要病理过程, 与GBM的侵袭、迁移及放化疗耐受性等恶性生物学行为密切相关。本文将聚焦EMT相关病理生理过程及其与GBM侵袭和转移行为相关的最新进展, 阐述EMT在GBM中的基因调控与分子信号通路, 如金属基质蛋白酶、TGF- β 和转录因子Snail、Twist等, 从而为GBM研究提供新的思路。

[关键词] 多形性成胶质细胞瘤; 上皮间质转化; 金属基质蛋白酶

[中图分类号] R739.41; R730.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)04-0329-05

Epithelial-interstitial transformation and invasion of glioblastoma multiforme

QIU Bo, WANG Yunjie (Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

[Abstract] Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant tumor of the central nervous system. Despite advances in traditional treatment strategies that combine surgery with radiotherapy and chemotherapy, GBM remains one of the most lethal diseases with dismal prognosis. Epithelial-interstitial transformation (EMT) is an important biological process for the invasion and migration of malignant tumors derived from epithelial cells, which is closely related to the pathological behaviors of GBM including invasion, migration, resistance to chemotherapy and radiotherapy. This review will introduce the concept of EMT and its pathophysiological process, especially the latest findings related to the GBM biology. Besides, gene regulation and signaling pathways of EMT (such as matrix metalloproteinases [MMP], TGF- β , transcription factors Snail and Twist etc.) participated in GBM are also introduced, thereby providing a new insight into the fundamental researches and clinical treatments of GBM.

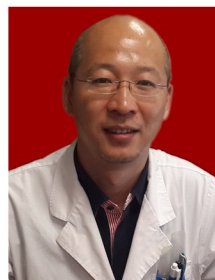
[Key words] glioblastoma multiforme; epithelial-interstitial transformation; matrix metalloproteinases

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(4):329-333. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.04.002]



王运杰, 教授、主任医师, 中国医科大学神经外科研究所所长, 中国医科大学附属第一医院教授委员会主任委员, 博士研究生导师, 享受国务院特殊津贴。科技部人才中心国家科技专家库专家, 国家科技进步奖评委, 卫计委国家卫生应急处置指导专家库神经外科专业组专家。长期从事颅脑肿瘤和脑血管病

的基础及临床研究。兼任中华医学会神经外科学分会委员会秘书长及常务委员, 中国卒中学会神经外科学分会副主任委员, 中国医师协会神经外科肿瘤组主任委员, 中华医学会辽宁省学会神经外科学分会第五届、第六届委员会主任委员等职。获得“辽宁省名医”及“中国名医百强”称号。主持完成国家自然科学基金2项, 卫生部基金2项, 国家十五、十一、十二五课题子课题共6项, 现主持国家十三五计划科技支撑计划课题子课题1项。获辽宁省科技进步二等奖2项、三等奖7项, 发明国家专利2项。主译专著《听神经瘤》, 参编专著10余部。现任《神经外科杂志》、《中国神经再生研究(英文版)》、《中华神经外科杂志》等杂志编委。



仇波, 医学博士, 中国医科大学附属第一医院神经外科教授、主任医师、硕士研究生导师。主要从事脑胶质瘤免疫调控和免疫治疗的基础与临床研究, 兼任辽宁省抗癫痫协会理事。参与编译2部外文专著, 发表学术论文90余篇, 以第一作者或通信作者发表SCI论文12篇。主持或参与国家自然科学基金、省部级科研项目5项。

现为 *Cancer Chemother Pharmacol*, *J Neurosurg Sci*, *Int J Biol Markers*, *Tumor Biol*, *Oncol Rep*, *Int J Oncol*, *Oncol Lett*、《中国肿瘤生物治疗杂志》、《中华临床医师杂志》等杂志审稿人或编委。

[基金项目] 国家十三五计划科技支撑计划课题子课题资助项目(No. 2016YFC1301800)。Project supported by the Sub-Project of National Sci-Tech Support Thirteenth Five-Year Plan of China (No. 2016YFC1301800)

[通信作者] 王运杰(WANG Yunjie, corresponding author), E-mail: wyj024@vip.sina.com

多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是中枢神经系统的最常见恶性肿瘤,尽管近年来在神经影像学、显微神经外科技术、神经放射治疗及高性能低毒性化疗药物等方面获得巨大进展,但是在提高GBM患者生存率方面仍成效甚微。GBM具有高恶性度和高侵袭性的病理特点,且有放疗抵抗性,从而导致其生存率和治愈率低下,患者平均生存期仅14个月^[1-2]。目前,大量的基础研究都致力于揭示GBM的生理、病理学过程,希望能够找到治疗GBM的新方法;其中,对GBM侵袭性机制的研究一直是GBM领域的热点^[2-4]。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤获得侵袭和转移能力的重要病理机制,且与恶性肿瘤细胞化疗药物耐受密切相关^[5]。EMT是GBM侵袭和迁移的基本生物学过程,局限性生长的胶质瘤细胞可以通过EMT机制转化为侵袭型、间质型GBM,从而导致肿瘤的复发和难治性^[6-7]。本文简要介绍GBM的转化过程及其相关调控基因和信号通路,希望给GBM的基础与临床研究带来一些启示。

1 EMT的基本概念

上皮细胞是位于皮肤或腔道表层的细胞,不同的器官会有不同的上皮细胞;而胶质细胞起源于胚盘外胚层神经上皮组织。间充质细胞是分化程度极低的细胞,它能够分化和发育成血管的内皮及平滑肌等其他种类的组织细胞。恶性肿瘤的进展是一个多阶段分子改变的过程,最终导致恶性细胞的局部侵袭和迁移。肿瘤细胞侵入上皮基底膜,浸润周围组织,进入血液循环形成转移。这种动态和积极的过程需要细胞-细胞和细胞-基质的相互作用,包括细胞外基质的降解和重塑、细胞骨架重组,致肿瘤细胞获得迁移能力。EMT类似于刀闸(disconnecting link),表现为上皮细胞失去细胞极性后转化为具有较高的侵袭与迁移能力的间质表型,其在器官发育、伤口愈合、组织修复及恶性肿瘤转移过程中发挥重要作用。EMT这一现象最早是由TRELSTAD^[8]在研究胚胎发育过程中发现并提出此概念。这一过程的关键特征之一是上皮表型标志E-钙黏素(E-cadherin)表达减少、纤维连接蛋白(fibronectin)和波形蛋白(vimentin)表达增多^[9]。EMT依据产生的生物环境分为三种类型:EMT 1型参与植入、胚胎形成与器官发育;EMT 2型参与伤口愈合、组织再生与器官纤维化;EMT 3型参与肿瘤细胞侵袭与转移,与恶性肿瘤疾病进展相关^[10-11]。EMT现象越来越受到科学家们的关注,被认为是肿瘤侵袭和转移的重要病理机制之一。EMT好比是变形金刚中机器人的变形功能,它能使反

派机器人更强大,从而达到摧毁正派机器人的目的。

2 EMT促进GBM侵袭

高级别胶质瘤依据基因表型分析可以分为4种亚型:前神经元型、神经元型、经典型和间质型;经典型和间质型预后较差^[6,12],其中又以间质型高级别胶质瘤预后最差。通过基因测序发现,在间质型高级别胶质瘤中高度表达细胞增殖相关基因^[7]。作为最常见的高级别胶质瘤,GBM不仅增殖活跃,且能浸润侵袭周围白质纤维,从而不适用外科手术治疗及放疗,导致常规治疗失败。随着对GBM的分子病理学机制研究的逐渐深入,越来越多的分子靶向药物被应用到GBM的治疗中。既往EMT现象在胶质瘤中很少被关注;最近研究^[13]发现,GBM表达间充质干细胞和神经干细胞相关基因,具有间充质干细胞的细胞特点及功能,并且间质型特性在GBM的发生、侵袭及进展中发挥了重要作用。在儿童胶质瘤中,EMT现象也越来越受到重视^[14]。在高级别胶质瘤中,间质型胶质瘤与肿瘤干细胞具有相似的基因表达,预后更差^[6]。与原发的GBM相比,在复发的GBM中部分调节EMT的基因表达水平明显升高,提示EMT参与GBM疾病进展^[15]。替莫唑胺诱导的U251胶质瘤耐药细胞系中,EMT相关基因表达水平升高^[16]。由于GBM来源于神经上皮组织,因此,在一些有关胶质瘤的国外文献中,开始使用“神经胶质间质转化(glial to mesenchymal transition, GMT)”来代替EMT。在GBM中,不同转录因子的协同作用是诱导EMT的关键因素。这些转录因子包括锌指结构转录因子1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)、ZEB2、Twist和蜗形蛋白(Snail)等,它们与胶质瘤级别、疾病进展及预后相关,并且能够调控胶质瘤的EMT过程^[3,17-20]。此外,研究^[21]发现TGF- β 也可诱导GBM向间质型转化。

EMT在GBM侵袭过程中发挥了非常重要的作用,基于这个病理生理过程的研究也取得了相应进展。MicroRNA-194和microRNA-124可以抑制胶质瘤细胞EMT,从而抑制细胞侵袭和迁移^[4,22]。MicroRNA-130a可以激活癌基因高迁移率族蛋白2(high mobility group box-1 protein, HMGB2)从而促进GBM增殖和EMT^[23]。长链非编码RNA(lncRNA)结肠癌相关转录子2(colon cancer associated transcript 2, CCAT2)在胶质瘤组织中高度表达,并且与肿瘤级别和大小相关,同时还能调节胶质瘤EMT相关基因^[24]。在GBM周围的坏死区域,存在着许多诱导EMT转化的诱导因子,如TGF- β 和Twist,促进GBM从上皮向间质转化,导致GBM患者预后极差^[25]。人同源盒蛋白13(homeo-

box A13,HOXA13)通过Wnt和TGF- β 诱导GBM的EMT过程,促进GBM增殖和侵袭^[26]。Sushi重复蛋白X连锁2(sushi repeat containing protein X-linked 2,简称SRPX2)通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路促进GBM侵袭和迁徙,并与GBM病人预后密切相关^[27]。此外,非典型钙黏蛋白Fat1(FAT atypical cadherin 1,FAT1)基因可以调节GBM的干性(stemness)和EMT^[28]。

3 促进GBM EMT的相关信号通路

3.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)

肿瘤细胞表达MMP,它可以降解细胞外基质,在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中起到了非常重要的作用。GBM分泌的MMP可以降解细胞外基质的基底膜,从而协助胶质瘤侵袭或迁移。最近研究^[29]发现,MMP-2在间质型GBM的迁移过程中起到了极其重要的作用,MMP-2的表达水平与间质型GBM的转移密切相关。胶质瘤干细胞(glioma stem cell,GSC)具有自我更新、多向分化、不断增殖的能力,被认为是GBM的起始细胞,具有高度的放疗、化疗耐受性。GSC表达EMT相关基因参与侵袭和迁移过程,尤其是表达MMP-2和MMP-9^[30-31]。GSC的局部微环境及EMT特征使之能逃避现有的传统治疗方案,从而导致GBM复发。

3.2 TGF- β

TGF- β 是一个多功能的多肽细胞因子,在细胞形态、增殖、迁移中起到了重要的作用,还是免疫系统的关键抑制因子^[32]。在哺乳动物组织中TGF- β 有三种亚型:TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3^[33-34]。TGF- β 信号通路也是上皮间质转化过程中一条重要的通路,参与胶质瘤的进展和转移^[1]。TGF- β 可以通过影响Snail、ZEB1和Twist蛋白来调节细胞的上皮间质转化^[35]。在体外和体内模型中,TGF- β 可以促进高级别胶质瘤的侵袭^[36-37]。胶质瘤U251和U87细胞在TGF- β 诱导下可以通过Smad2信号通路向间质型转化,增加间质细胞相关标志物表达,促进细胞的迁移和侵袭能力^[21]。GBM可以通过TGF- β 诱导的EMT促进肿瘤细胞向GSC转化,从而缩短患者的生存时间^[25]。P144,作为TGF- β 信号通路的抑制剂,在体外实验中证明可以抑制GBM细胞系侵袭、迁移,并能诱导细胞凋亡;在体内动物实验中,可以抑制肿瘤增长,延长生存时间^[38]。

3.3 Snail

锌指转录因子Snail在正常胚胎发育及肿瘤转移中发挥了很重要的作用,是众所周知的参与EMT的明星转录因子,它可以与E-box DNA序列结合从而

抑制表皮细胞相关基因。Snail能够控制多条信号通路,例如Wnt、TGF- β 、HIF-1 α 和PI3K/Akt等^[39-40]。在GBM细胞系中,通过siRNA抑制Snail1表达,可以增加E-钙黏附素表达,降低波形蛋白表达;同时它还能抑制GBM的增殖和侵袭能力^[19,41]。Snail1在胶质瘤中表达,但在正常脑组织中不表达;其表达水平与胶质瘤恶性程度相关^[19]。Snail2也参与到了肿瘤恶性进展过程中,它在GBM患者中高度表达,与肿瘤的侵袭性及肿瘤级别相关^[19,42]。复发的恶性胶质瘤标本中,Snail高度表达,可以促进肿瘤细胞侵袭、迁移及MMP-2表达;放疗后的高级别胶质瘤中存在EMT现象,并且具有GSC的生物学特征,从而导致胶质瘤复发^[43]。

3.4 Twist

EMT过程中基本转录因子包括Twist1和Twist2,它们可以结合到DNA的目的基因的启动子序列,促进或抑制某些基因表达,诱导表皮细胞向间质细胞转化^[44]。Twist1在胶质瘤细胞中表达,它能够促进SF676胶质瘤细胞系侵袭能力^[45],并且与胶质瘤级别及预后相关^[14]。此外,研究发现GBM的替莫唑胺耐药与其表达Twist1相关^[46]。敲除Twist1基因或者SOX2基因,都可以诱导胶质瘤干细胞分化;同时,敲除SOX2基因可以减少Twist1表达,敲除Twist1基因也可以降低SOX2表达,因此可推测Twist1和SOX2都是维持胶质瘤干细胞干性的关键基因,并且这两个基因都可以诱导EMT^[47]。Twist1可以促进SNB19和T98G两种GBM细胞系侵袭,同时还能激活间质细胞相关基因纤黏蛋白(fibronectin)1、骨膜蛋白(periostin)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)、Snail2及DNA结合抑制蛋白1(inhibitor of DNA binding 1, ID1);抑制Twist1表达可以降低GBM的侵袭能力和GSC的成球能力^[48]。动物模型体内实验也发现,敲除Twist1影响胶质瘤动物模型成瘤能力^[49]。Twist2在胶质瘤中高度表达,并且与胶质瘤级别相关;它的表达水平与E-钙黏附素表达水平呈负相关,与纤维连接蛋白和波形蛋白表达成正相关^[50]。

4 结 语

EMT在恶性肿瘤侵袭过程中发挥了重要的作用,从而成为研究热点。越来越多的研究证明,GBM因为EMT而获得了强大的侵袭、迁移以及抵抗化疗、放疗的能力。GBM的传统治疗手段疗效不佳,而目前肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗和化疗之后最前沿也是最最有希望的治疗方式,已成为近年来基础研究和

临床治疗的最前沿研究领域。因此,EMT在GBM中的病理生理机制为这种高度恶性肿瘤的治疗提供了一个新的免疫治疗思路。然而,EMT在胶质瘤发生发展中的作用仍有很多问题需要解决:(1)虽然很多细胞因子、转录因子及信号通路都参与GBM细胞的EMT过程,然而特异性信号通路及转录因子仍然有待发现;(2)GSC作为胶质瘤的起始细胞,具有自我更新、多向分化和不断增殖的能力,同时具有放疗、化疗耐受性,但EMT在维持GSC干性中的机制仍然需要深入研究;(3)EMT在胶质瘤局部微环境中的作用细胞及其与生长因子、趋化因子、促炎因子和抑炎因子之间的作用机制与协同机制也需要大量的基础研究予以揭示。通过以上问题的深入探讨,不仅可以明确EMT在GBM侵袭中的关键作用,且有助于设计出参与GBM进展的转录因子或分子信号通路抑制剂,从而为GBM的免疫治疗和靶向治疗带来新的曙光。

[参考文献]

- [1] BRYUKHOVETSKIY I, SHEVCHENKO V. Molecular mechanisms of the effect of TGF-beta1 on U87 human glioblastoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1581-1590. DOI:10.3892/ol.2016.4756.
- [2] QIU B, ZHANG D, WANG Y, et al. Interleukin-6 is overexpressed and augments invasiveness of human glioma stem cells in vitro[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(8): 1009-1018. DOI:10.1007/s10585-013-9599-0.
- [3] SIEBZEHRUBEL F A, SILVER D J, TUGERTIMUR B, et al. The ZEB1 pathway links glioblastoma initiation, invasion and chemoresistance[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(8): 1196-1212. DOI:10.1002/emmm.201302827.
- [4] CAI J J, QI Z X, CHEN L C, et al. miR-124 suppresses the migration and invasion of glioma cells in vitro via Capn4[J]. *Oncol Rep*, 2016,35(1): 284-290. DOI:10.3892/or.2015.4355.
- [5] IWADATE Y. Epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma progression[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 1615-1620. DOI:10.3892/ol.2016.4113.
- [6] PHILLIPS H S, KHARBANDA S, CHEN R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(3): 157-173. DOI:10.1016/j.ccr.2006.02.019.
- [7] CARRO M S, LIM W K, ALVAREZ M J, et al. The transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumours[J]. *Nature*, 2010, 463(7279): 318-325. DOI:10.1038/nature08712.
- [8] TRELSTAD R L, HAY E D, REVEL J D. Cell contact during early morphogenesis in the chick embryo[J]. *Dev Biol*, 1967, 16(1): 78-106. DOI:0012-1606(67)90018-8.
- [9] PALA A, KARPEL-MASSLER G, KAST R E, et al. Epidermal to mesenchymal transition and failure of EGFR-targeted therapy in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2012, 4(2): 523-530. DOI:10.3390/cancers4020523.
- [10] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428. DOI:10.1172/JCI3910439104.
- [11] KIM D H, XING T, YANG Z, et al. Epithelial mesenchymal transition in embryonic development, tissue repair and cancer: a comprehensive overview[J/OL]. *J Clin Med*, 2017, 7(1): pii E1[2017-11-28]. <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/1/1>. DOI:10.3390/jcm 7010001.
- [12] JIANG Y, HAN S, CHENG W, et al. NFAT1-regulated IL6 signaling contributes to aggressive phenotypes of glioma[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 54[2017-11-28]. <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-017-0210-1>. DOI:10.1186/s12964-017-0210-1
- [13] TSO C L, SHINTAKU P, CHEN J, et al. Primary glioblastomas express mesenchymal stem-like properties[J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(9): 607-619. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-06-0005.
- [14] MEEL M H, SCHAPER S A, KASPERS G J L, et al. Signaling pathways and mesenchymal transition in pediatric high-grade glioma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 871-887. DOI:10.1007/s00018-017-2714-7.
- [15] KUBELT C, HATTERMANN K, SEBENS S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in paired human primary and recurrent glioblastomas. [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2515-2525. DOI:10.3892/ijo.2015.2944.
- [16] LAI S W, HUANG B R, LIU Y S, et al. Differential characterization of temozolomide-resistant human glioma cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E127[2017-11-28]. <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/1/127>. DOI:10.3390/ijms19010127
- [17] QI S, SONG Y, PENG Y, et al. ZEB2 mediates multiple pathways regulating cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis in glioma[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38842[2017-11-28]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0038842>. DOI:10.1371/journal.pone.0038842
- [18] NORDFORS K, HAAPASALO J, MAKELA K, et al. Twist predicts poor outcome of patients with astrocytic glioma[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(11): 905-912. DOI:10.1136/jclinpath-2015-202868.
- [19] MYUNG J K, CHOI S A, KIM S K, et al. Snail plays an oncogenic role in glioblastoma by promoting epithelial mesenchymal transition [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5):1977-1987.
- [20] CHEN P, LIU H, HOU A, et al. Prognostic significance of zinc finger E-box-binding homeobox family in glioblastoma[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1145-1151[2017-11-28]. <https://www.medsci-monit.com/download/index/idArt/905902>. DOI:10.12659/MSM.905902.
- [21] JOSEPH J V, CONROY S, TOMAR T, et al. TGF-beta is an inducer of ZEB1-dependent mesenchymal transdifferentiation in glioblastoma that is associated with tumor invasion[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1443[2017-11-28]. <https://www.nature.com/articles/cddis2014395>. DOI:10.1038/cddis.2014.395.
- [22] ZHANG X, WEI C, LI J, et al. MicroRNA-194 represses glioma cell epithelial to mesenchymal transition by targeting Bmi1[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1593-1600. DOI:10.3892/or.2017.5376
- [23] TANG C, YANG Z, CHEN D, et al. Downregulation of miR-130a promotes cell growth and epithelial to mesenchymal transition by activating HMGB2 in glioma[J/OL]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 93: 25-31[2017-11-28]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725\(17\)30197-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725(17)30197-8). DOI:10.1016/j.biocel.2017.08.010.
- [24] ZENG J, DU T, SONG Y, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCAT2 inhibits cellular proliferation, invasion, and epithelial-

- mesenchymal transition in glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 913-921. DOI:10.3727/096504016X14792098307036.
- [25] IWADATE Y, MATSUTANI T, HIRONO S, et al. Transforming growth factor-beta and stem cell markers are highly expressed around necrotic areas in glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2016, 129(1): 101-107. DOI:10.1007/s11060-016-2145-6.
- [26] DUAN R, HAN L, WANG Q, et al. HOXA13 is a potential GBM diagnostic marker and promotes glioma invasion by activating the Wnt and TGF-beta pathways[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27778-27793. DOI:10.18632/oncotarget.4813.
- [27] TANG H, ZHAO J, ZHANG L, et al. SRPX2 enhances the epithelial-mesenchymal transition and temozolomide resistance in glioblastoma cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7): 1067-1076. DOI: 10.1007/s10571-015-0300-9.
- [28] SRIVASTAVA C, IRSHAD K, DIKSHIT B, et al. FAT1 modulates EMT and stemness genes expression in hypoxic glioblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 805-812. DOI:10.1002/ijc.31092.
- [29] WANG Z, ZHANG S, SIU TL, et al. Glioblastoma multiforme formation and EMT: role of FoxM1 transcription factor.[J] *Curr Pharm Des*, 2015, 21(10):1268-1271. DOI:CPD-EPUB-63931.
- [30] ANNABI B, LACHAMBRE M P, PLOUFFE K, et al. Modulation of invasive properties of CD133⁺ glioblastoma stem cells: a role for MT1-MMP in bioactive lysophospholipid signaling[J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(10): 910-919. DOI:10.1002/mc.20541.
- [31] CHENG L, WU Q, GURYANOVA O A, et al. Elevated invasive potential of glioblastoma stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(4): 643-648. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.02.123.
- [32] MASSAGUE J. TGF-beta signal transduction[J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 753-791. DOI:10.1146/annurev.biochem.67.1.753.
- [33] GOLD L I. The role for transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human cancer[J]. *Crit Rev Oncog*, 1999, 10(4): 303-360.
- [34] PASCHE B. Role of transforming growth factor beta in cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2001, 186(2): 153-168. DOI: 10.1002 / 1097-4652 (200002)186:2<153::AID-JCP1016>3.0.CO;2-J.
- [35] XU J, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cell Res*, 2009, 19(2): 156-172. DOI: 10.1038/cr.2009.5.
- [36] ZHANG D, JING Z, QIU B, et al. Temozolomide decreases invasion of glioma stem cells by down-regulating TGF-beta2[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4): 901-908. DOI:10.3892/or.2011.1362.
- [37] KAMINSKA B, KOCYK M, KIJEWSKA M. TGF beta signaling and its role in glioma pathogenesis[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 986: 171-187[2017-11-28]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-007-4719-7_9. DOI:10.1007/978-94-007-4719-7_9.
- [38] GALLO-OLLER G, VOLLMANN-ZWERENZ A, MELENDEZ B, et al. P144, a transforming growth factor beta inhibitor peptide, generates antitumoral effects and modifies SMAD7 and SKI levels in human glioblastoma cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 67-75. DOI:10.1016/j.canlet.2016.07.029.
- [39] KAUFHOLD S, BONAVIDA B. Central role of Snail1 in the regulation of EMT and resistance in cancer: a target for therapeutic intervention[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 62[2017-11-28]. <https://jccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-014-0062-0>. DOI:10.1186/s13046-014-0062-0.
- [40] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196. DOI:10.1038/nrm3758.
- [41] HAN S P, KIM J H, HAN M E, et al. SNAIL1 is involved in the proliferation and migration of glioblastoma cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(3): 489-496. DOI:10.1007/s10571-010-9643-4.
- [42] YANG H W, MENON L G, BLACK P M, et al. SNAIL2/Slug promotes growth and invasion in human gliomas [J/OL]. *BMC cancer*, 2010, 10: 301[2017-11-28]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-301>. DOI: 10.1186/1471-2407-10-301.
- [43] MAHABIR R, TANINO M, ELMANSURI A, et al. Sustained elevation of Snail promotes glial-mesenchymal transition after irradiation in malignant glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(5): 671-685. DOI: 10.1093/neuonc/not239.
- [44] SANCHEZ-TILLO E, LIU Y, DE BARRIOS O, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(20): 3429-3456. DOI:10.1007/s00018-012-1122-2.
- [45] ELIAS M C, TOZER K R, SILBER J R, et al. TWIST is expressed in human gliomas and promotes invasion[J]. *Neoplasia*, 2005, 7(9): 824-837.
- [46] KROSSA S, SCHMITT A D, HATTERMANN K, et al. Down regulation of Akirin-2 increases chemosensitivity in human glioblastomas more efficiently than Twist-1[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 21029-21045. DOI:10.18632/oncotarget.3763.
- [47] VELPULA K K, DASARI V R, TSUNG A J, et al. Cord blood stem cells revert glioma stem cell EMT by down regulating transcriptional activation of Sox2 and Twist1[J]. *Oncotarget*, 2011, 2(12): 1028-1042. DOI:10.18632/oncotarget.367.
- [48] MIKHEEVA S A, MIKHEEV A M, PETIT A, et al. TWIST1 promotes invasion through mesenchymal change in human glioblastoma[J/OL]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 194[2017-11-28]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-9-194>. DOI: 10.1186/1476-4598-9-194.
- [49] MIKHEEV A M, MIKHEEVA S A, TOKITA M, et al. Twist1 mediated regulation of glioma tumorigenicity is dependent on mode of mouse neural progenitor transformation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107716-107729. DOI:10.18632/oncotarget.22593.
- [50] 王黎珍, 王惟佳, 熊一峰, 等. Twist2在神经胶质瘤中的表达及其意义[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(12): 832-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.12.004.

[收稿日期] 2018-02-20

[修回日期] 2018-03-20

[本文编辑] 黄静怡