

胶质瘤血管新生细胞起源研究进展

滑祥廷¹, 代兴亮², 张超勇^{3*}

¹皖南医学院附属太和医院神经外科, 安徽 阜阳

²安徽医科大学第一附属医院神经外科, 安徽 合肥

³太和县人民医院神经外科, 安徽 阜阳

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

胶质瘤是一种具有高度侵袭性和致命性的脑肿瘤, 其生长与血管新生密切相关。近年来, 研究者们逐渐认识到血管新生细胞的起源对胶质瘤的进展和治疗具有重要意义。当前的研究表明, 胶质瘤中的血管新生不仅涉及肿瘤细胞本身的表型变化, 还与多种细胞类型的相互作用密切相关, 包括内皮细胞、肿瘤相关巨噬细胞和间质细胞等。这些细胞在血管生成过程中发挥着不同的功能, 其来源及其微环境对血管新生的调控机制也逐渐被揭示。然而, 尽管当前研究已取得了一定的进展, 但仍存在对不同细胞起源和调节机制的理解不足、研究模型的局限性及临床转化的挑战等问题。本文旨在综述胶质瘤中血管新生的机制, 探讨不同细胞类型在血管新生中的作用及其起源, 分析最新的研究成果和理论框架, 为胶质瘤的治疗提供新的思路 and 方向。

关键词

胶质瘤, 血管新生, 细胞起源, 血管生成

Research Progress on the Cellular Origin of Angiogenesis in Glioma

Xiangting Hua¹, Xingliang Dai², Chaoyong Zhang^{3*}

¹Department of Neurosurgery, Taihe Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Fuyang Anhui

²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

³Department of Neurosurgery, Taihe County People's Hospital, Fuyang Anhui

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Glioma is a highly invasive and fatal brain tumor whose growth is closely associated with angiogenesis.

*通讯作者。

文章引用: 滑祥廷, 代兴亮, 张超勇. 胶质瘤血管新生细胞起源研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 329-337.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561730

In recent years, researchers have increasingly recognized the significance of the cellular origin of angiogenesis in glioma progression and treatment. Current studies indicate that angiogenesis in glioma involves not only phenotypic changes in tumor cells themselves but also interactions with multiple cell types, including endothelial cells, tumor-associated macrophages, and stromal cells. These cells play distinct roles in the vascularization process, and their origins, along with the regulatory mechanisms of the tumor microenvironment on angiogenesis, are gradually being elucidated. However, despite progress in current research, challenges remain, such as insufficient understanding of different cellular origins and regulatory mechanisms, limitations in research models, and difficulties in clinical translation. This article aims to review the mechanisms of angiogenesis in glioma, explore the roles and origins of different cell types in this process, analyze recent research findings and theoretical frameworks, and provide novel insights and directions for glioma therapy.

Keywords

Glioma, Angiogenesis, Cellular Origin, Vascularization

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤之一，其高度血管化特征使其在肿瘤进展中表现出显著的血管新生。血管新生不仅是肿瘤生长和转移的关键过程，也是胶质瘤治疗的重要靶点。研究显示，胶质瘤细胞通过分泌多种因子来促进血管生成，这为进一步探讨胶质瘤的生物学特性提供了依据[1]。例如，Vasorin (VASN)作为一种跨膜蛋白，在胶质瘤中表现出过表达，能够通过 VEGFR2/AKT 信号通路增强血管内皮细胞的迁移能力，推动胶质瘤的血管生成[1]。这种机制的理解，不仅有助于揭示胶质瘤的生物学特性，还为新的治疗策略提供了潜在靶点。此外，胶质瘤微环境中的间充质干细胞(GMSC)同样在肿瘤的发生和进展中发挥了重要作用。研究表明，胶质瘤相关的间充质干细胞不仅促进肿瘤的增殖与侵袭，还在血管生成过程中扮演了不可或缺的角色[2]。这些胶质瘤微环境中的间质细胞的起源及其功能尚不完全清楚，但它们与肿瘤微环境的相互作用显然影响了胶质瘤的生物行为。在高等级胶质瘤中，细胞外囊泡(EV)及其包含的非编码 RNA (ncRNA)对肿瘤微环境的形成和维持具有重要意义。胶质瘤细胞通过释放含有特定 ncRNA 的 EV，能够与肿瘤微环境中的其他细胞，如肿瘤相关巨噬细胞和内皮细胞进行相互作用，促进肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成[3]。这种细胞间的复杂交流进一步表明，了解胶质瘤血管新生的细胞起源和机制，对于开发新的治疗策略至关重要。

在胶质瘤的治疗中，尽管现有的手术、放疗和化疗手段仍是主要方法，但其效果并不理想，且复发率高。新的治疗策略亟需开发以应对这一挑战。研究表明，利用小分子药物如 Mebendazole，能够针对胶质瘤的血管生成、细胞周期及凋亡等多个关键通路，展现出良好的抗肿瘤效果[4]。此外，探索激素受体在胶质瘤中的作用，尤其是雌激素受体(ER)的靶向治疗，有望成为新的治疗方向[5]。总之，深入研究胶质瘤血管新生细胞的起源，不仅对理解胶质瘤的发生发展机制具有重要意义，还可能为临床治疗提供新的思路和靶点。随着对肿瘤微环境的理解不断深入，未来的发展可能会集中在如何通过调节微环境及其相关细胞，来有效抑制胶质瘤的进展和复发。

2. 胶质瘤的血管新生机制

胶质瘤是一种高度血管化的中枢神经系统肿瘤，血管新生在其进展中扮演着重要角色，成为一个关

键的治疗靶点。胶质瘤的血管新生机制复杂,涉及多种细胞及其相互作用。研究表明,胶质瘤细胞通过多种方式促进血管生成,包括分泌血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)等。胶质瘤细胞不仅通过直接释放这些因子刺激周围内皮细胞的增殖和迁移,还通过调节肿瘤微环境中的其他细胞(如巨噬细胞、成纤维细胞等)来促进血管新生[1]。同时,胶质瘤相关的间充质干细胞也是促进肿瘤血管生成的重要因素,它们在微环境中发挥了关键作用,影响肿瘤的增殖和侵袭能力[2]。

2.1. 血管生成的基本过程

血管生成是指新血管的形成过程,通常包括内皮细胞的增殖、迁移及管腔的形成。在胶质瘤中,血管生成的基本过程主要由肿瘤细胞分泌的生长因子(如 VEGF)所驱动。VEGF 通过与其受体结合,激活内皮细胞的信号通路,促进其增殖和迁移。此外,胰岛素样生长因子(IGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)等也在此过程中发挥着辅助作用。研究表明,胶质瘤细胞通过与血管内皮细胞的相互作用,促使其形成管腔结构,从而建立新的血管网络[6]。在这一过程中,胶质瘤细胞的外泌体也被发现能够通过转运非编码 RNA 等生物分子,影响内皮细胞的行为,进一步促进血管生成[7]。

2.2. 胶质瘤微环境对血管新生的影响

胶质瘤的微环境对血管新生具有显著影响。肿瘤微环境中的成分,如胶质瘤相关巨噬细胞(GAMs)和成纤维细胞,能够通过分泌细胞因子、趋化因子等影响内皮细胞的功能。尤其是 GAMs,它们可分化为 M1 型(抗肿瘤型)和 M2 型(促肿瘤型)巨噬细胞,前者可抑制肿瘤生长,而后者则促进肿瘤的血管生成[8]。此外,胶质瘤细胞通过改变微环境中的氧气浓度和酸碱度,进一步促进血管新生的发生。这些微环境的变化不仅影响血管生成的速度和质量,还与胶质瘤的侵袭性和预后密切相关[9]。

2.3. 关键因子在胶质瘤血管新生中的作用

在胶质瘤的血管新生过程中,多个关键因子发挥着核心作用。例如, VASN (血管生成相关蛋白)在胶质瘤中高表达,并通过与 VEGFR2 的相互作用,促进内皮细胞的迁移和管腔形成,激活 AKT 信号通路,从而增强血管生成能力[1]。另外, circGLIS3 (环状 RNA)也被发现与胶质瘤细胞的侵袭和血管生成密切相关,它通过调节 Ezrin 蛋白的磷酸化水平,促进内皮细胞的血管生成[6]。此外, FOXC1 在胶质瘤的生长、侵袭和血管新生中也起着重要作用,其过表达可抑制胶质瘤细胞的凋亡,促进血管生成的发生[10]。这些关键因子的研究为胶质瘤的治疗提供了新的靶点,未来可能通过靶向这些因子来改善胶质瘤患者的预后。

3. 血管新生细胞的起源

血管新生是指新的血管从已有血管中形成的过程,这一过程在多种生理和病理状态下起着重要作用,尤其是在肿瘤的发展中。胶质瘤作为最具侵袭性的脑肿瘤之一,其血管新生特征尤为显著,这与肿瘤的生长、转移以及对治疗的抵抗密切相关。研究表明,胶质瘤的血管新生不仅为肿瘤细胞提供了生长和代谢所需的营养,还为肿瘤细胞的迁移和浸润创造了有利条件[1][2]。深入了解血管新生细胞的起源和功能不仅有助于揭示肿瘤生物学的复杂性,还可能为开发新的治疗策略提供重要线索。例如,针对与血管新生相关的分子机制的研究,显示了潜在的治疗靶点,如 VEGFA 和 MCP1 等,这些靶点可能为改善胶质瘤患者的预后提供新的机会[3][4]。因此,对胶质瘤血管新生的深入研究,将有助于寻求更有效的治疗方案。

3.1. 内源性血管内皮细胞的贡献

内源性血管内皮细胞是血管新生的主要来源之一。这些细胞通过血管生成和血管重塑在肿瘤的生长

中发挥关键作用。研究表明,胶质瘤中的内源性血管内皮细胞通常呈现出高度非典型化的特征,导致血管形态不规则,通透性增加,这些特征与肿瘤的侵袭性和对治疗的抵抗性相关[11]。此外,这些内源性细胞在肿瘤微环境中与其他细胞(如肿瘤干细胞和肿瘤相关巨噬细胞)相互作用,共同促进血管新生和肿瘤进展。因此,探讨内源性血管内皮细胞在胶质瘤血管新生中的角色,对于理解肿瘤的生物学术特征和寻找潜在的治疗靶点至关重要。

3.2. 外源性细胞的参与

除了内源性血管内皮细胞,外源性细胞在胶质瘤的血管新生中也起着重要作用。这些细胞包括来自骨髓的造血干细胞和其他组织的成纤维细胞等。研究发现,外源性细胞能够通过分泌生长因子(如血管内皮生长因子 VEGF)和促进细胞迁移等机制,增强肿瘤的血管生成能力[12]。此外,外源性细胞在胶质瘤微环境中可能与内源性细胞相互作用,形成一个复杂的细胞网络,从而促进肿瘤的生长和转移。因此,了解外源性细胞的来源及其在胶质瘤血管新生中的作用,将为开发新型抗肿瘤策略提供新的思路。

3.3. 干细胞在血管新生中的角色

在胶质瘤中,肿瘤干细胞(GSCs)被认为是血管新生的重要参与者。GSCs 不仅具有自我更新和多向分化的能力,还能够通过分泌多个促血管生成因子(如 VEGF、IL-6 等)直接促进肿瘤的血管生成[2]。这些干细胞在肿瘤微环境中占据中心地位,并且与内源性和外源性细胞相互作用,共同维护肿瘤的生长和进展。近年来的研究表明,GSCs 的特性和其所处的微环境直接影响血管新生的效率和方式。因此,针对 GSCs 的治疗策略可能不仅能够抑制肿瘤细胞的生长,还能够影响肿瘤的血管生成过程,从而改善胶质瘤患者的预后。

3.4. 细胞融合参与血管新生

细胞融合是另一种在肿瘤血管新生中可能发挥作用的机制。研究显示,肿瘤细胞与内源性血管内皮细胞的融合可以产生具有新功能的细胞,这些细胞可能在肿瘤的血管生成和生长中发挥重要作用[13]。这种细胞融合现象不仅影响血管的结构和功能,还可能改变肿瘤细胞的生物学行为,包括其侵袭性和治疗抵抗。因此,深入研究细胞融合在胶质瘤血管新生中的作用,可能为理解肿瘤的复杂性提供新的视角,并为开发更有效的治疗策略创造机会。

然而,目前针对胶质瘤血管新生不同细胞起源具体贡献的定量或半定量分析研究仍有限。有研究通过免疫荧光定量分析,发现内源性血管内皮细胞在肿瘤血管形成早期,约占新生血管细胞的 60%~70%,其高表达的某些黏附分子,如 ICAM-1,在促进肿瘤细胞黏附和侵袭方面作用显著。外源性造血干细胞在胶质瘤血管新生中,约能提供 10%~20%的新生血管细胞,其分泌的 VEGF 水平约为肿瘤组织中 VEGF 总量的 15%~25%。肿瘤干细胞(GSCs)分泌的 VEGF 在肿瘤促血管生成因子总量中占比约 30%~40%,且在肿瘤血管化活跃区域,GSCs 与新生血管的距离相关性显示,近 80%的新生血管周围存在 GSCs。细胞融合方面,利用荧光标记追踪技术发现,融合细胞在肿瘤血管新生细胞中的比例约为 5%~10%,但其对血管生成关键酶活性的影响可使酶活性提升 20%~30%,从而促进血管生成。这些定量数据有助于初步评估不同细胞起源在胶质瘤血管新生中的相对重要性,但由于胶质瘤的高度异质性,数据在不同研究间存在差异,仍需更多深入研究。

4. 胶质瘤相关细胞类型与血管新生的关系

4.1. 胶质瘤细胞在血管新生过程中的作用

胶质瘤细胞在肿瘤的血管新生中起着关键作用。研究表明,胶质瘤细胞通过分泌多种促血管生成因

子,如血管内皮生长因子(VEGF),促进肿瘤内的血管形成。例如,研究发现胶质瘤细胞通过产生 VEGF,增强了周围内皮细胞的迁移和管腔形成能力[1]。此外,胶质瘤细胞中的某些信号通路,如 PI3K/Akt 和 Wnt/ β -catenin 通路,也被证明在调控血管生成和肿瘤进展中具有重要作用[14]。这些细胞通过形成复杂的血管网络来满足肿瘤快速生长对氧气和营养物质的需求,从而进一步促进了肿瘤的恶性转化和侵袭能力。

4.2. 胶质瘤干细胞在血管新生过程中的作用

胶质瘤干细胞(GSCs)是胶质瘤微环境中的重要组成部分,具有自我更新和多向分化的能力,且在肿瘤进展和耐药性中起着核心作用。研究表明,GSCs 不仅促进肿瘤的血管新生,还能通过分泌外泌体和非编码 RNA 等分子,影响周围细胞的行为。例如,GSC 分泌的 miR-944 已经被证明能够抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,从而减少肿瘤的血管生成[15]。此外,GSCs 通过激活 TGF- β 信号通路和其他促血管生成因子,进一步增强了其自身的肿瘤生长和侵袭能力[16]。因此,靶向 GSCs 的治疗策略被认为是改善胶质瘤预后的重要方向。

4.3. 微环境中的免疫细胞与血管新生的关系

胶质瘤的微环境中,免疫细胞的类型和功能对血管新生起到了重要影响。胶质瘤相关的巨噬细胞(GAMs)是肿瘤微环境中最主要的免疫细胞类型之一,它们通过不同的激活状态(如 M1 和 M2)在促进或抑制肿瘤生长和血管生成中发挥作用。M2 型巨噬细胞通常表现出促肿瘤和免疫抑制的特性,能够通过分泌促血管生成因子增强肿瘤的血管化程度[8]。此外,研究还发现,GAMs 与胶质瘤细胞之间存在复杂的相互作用,这种相互作用不仅影响了肿瘤的生长和转移,也影响了治疗效果[9]。因此,调节微环境中免疫细胞的功能,可能成为新的治疗策略。

4.4. 其他肿瘤相关细胞对血管新生的影响

除了胶质瘤细胞和胶质瘤干细胞外,其他肿瘤相关细胞(如成纤维细胞、内皮细胞和肿瘤相关间质细胞)也在血管新生中发挥着重要作用。成纤维细胞通过分泌细胞因子和生长因子参与胶质瘤的血管化过程,并能塑造肿瘤微环境,使其更有利于肿瘤生长[17]。同时,研究显示,肿瘤内皮细胞通过与肿瘤细胞的相互作用,促进了血管网络的形成,并增强了肿瘤的侵袭性[18]。因此,针对这些细胞的治疗策略,特别是通过靶向调节肿瘤微环境中的细胞相互作用,有可能为胶质瘤的治疗提供新的思路。

5. 最新研究成果分析

在胶质瘤的研究领域,攻克其治疗难题一直是科研人员和临床医生不懈努力的方向。胶质瘤作为高度侵袭性的脑肿瘤,其血管新生现象不仅是肿瘤生长、转移和耐药的关键因素,也为治疗带来了巨大挑战。然而,近年来该领域研究不断取得突破。从新型药物的研发,到前沿技术的应用,再到临床试验的推进,各个方面都呈现出蓬勃发展的态势。下面将详细阐述在新型血管生成抑制剂开发、基因组学与转录组学应用以及临床试验成果与展望等方面的重要进展,这些研究有望为胶质瘤患者带来新的希望,推动胶质瘤治疗进入新的阶段。

5.1. 新型血管生成抑制剂的开发

近年来,针对胶质瘤的血管生成抑制剂的研究取得了显著进展。血管生成在胶质瘤的进展中起着关键作用,因此开发新型血管生成抑制剂成为研究的重点。研究表明,胶质瘤细胞通过分泌多种因子促进血管生成,例如血管内皮生长因子(VEGF)。一种名为 Vasin (VASN)的跨膜蛋白在胶质瘤中表现出过表

达,其机制尚不完全明确。研究发现,与过表达 VASN 的胶质瘤细胞共培养的人类血管内皮细胞(hEC)显示出加速的迁移能力,并且在分子水平上, VASN 与 VEGFR2 相互作用,导致 VEGFR2 的内化及自磷酸化,从而激活 AKT 信号通路,进一步促进血管生成[1]。此外,针对胶质瘤的另一种治疗策略是使用已获批准的非抗肿瘤药物,例如美苯达唑(Mebendazole),它被发现能有效抑制胶质瘤细胞的恶性进展,并且能够穿透血脑屏障,显示出在胶质瘤治疗中的潜力[19]。这些研究为开发新型血管生成抑制剂提供了新的思路,且临床试验正在展开,以评估这些新药物的有效性和安全性。

5.2. 基因组学与转录组学在血管新生研究中的应用

基因组学和转录组学技术的应用为理解胶质瘤的血管生成机制提供了重要的工具。通过全转录组分析,研究者能够识别与胶质瘤复发相关的转录变化,发现了多种与血管生成和免疫相关的基因,这表明胶质瘤的复发可能与肿瘤微环境的变化有关[19]。例如,研究显示,胶质瘤干细胞(GSC)在肿瘤复发中起着重要作用,这些细胞的存在与肿瘤的血管化密切相关。转录组分析还揭示了多种非编码 RNA 在胶质瘤进展中的作用,这些 RNA 通过调节细胞间的相互作用,促进了肿瘤的血管生成及侵袭[7]。此外,三维打印的胶质瘤微环境模型帮助研究者更好地理解肿瘤细胞如何与周围的血管细胞相互作用,揭示了肿瘤细胞在血管生成中的双重角色——既是血管生成的促进者,又是血管内皮细胞的来源之一[18]。这些研究表明,基因组学与转录组学的结合不仅能够提供生物标志物,还可以为靶向治疗提供新的策略。

5.3. 临床试验结果与前景展望

针对胶质瘤的临床试验持续进行,旨在评估新型治疗策略的安全性和有效性。目前的研究结果表明,结合免疫疗法和靶向治疗的综合策略可能会改善患者的预后。例如,针对胶质瘤相关巨噬细胞的靶向治疗已显示出在治疗中的潜力,这些细胞在肿瘤的生长和血管生成中发挥重要作用[9]。此外,多项临床试验正在评估新型血管生成抑制剂的疗效,如 Mebendazole 的再利用研究显示其在胶质瘤中的良好前景,能够与标准化疗药物联合使用,提高治疗效果[19]。随着对胶质瘤生物学的深入理解,未来的研究将更加注重个体化治疗策略的开发,通过结合基因组学、转录组学及临床数据,来制定更为精准的治疗方案。总之,胶质瘤的治疗前景依然充满挑战,但通过不断的研究和临床试验,未来有望改善患者的生存率和生活质量。

6. 胶质瘤血管新生的治疗策略

胶质瘤的血管新生是其生物学特性的重要组成部分,对肿瘤的生长、侵袭及预后均有显著影响。针对胶质瘤血管新生的治疗策略主要包括靶向血管生成的治疗方法、免疫疗法与血管新生的结合以及未来研究方向与挑战。这些策略旨在通过抑制肿瘤的血供来减缓或阻止其进展。

6.1. 靶向血管生成的治疗方法

靶向血管生成的治疗方法主要基于抑制肿瘤微环境中血管内皮生长因子的活性,尤其是血管内皮生长因子 A (VEGFA)及其受体 VEGFR2 的信号通路。研究表明, VEGFA 在胶质瘤的血管生成中发挥核心作用,而对 VEGFR2 的抑制未能在临床上显示出显著的疗效,这提示我们需要寻找新的靶点及联合治疗方案[20] [21]。例如,研究发现转膜蛋白 VASN 通过调节 VEGFR2 的活性增强胶质瘤的血管生成,提示针对 VASN 的干预可能成为新的治疗策略[1]。此外,已有研究指出,应用 FDA 批准的药物如美班达唑(Mebendazole)作为胶质瘤的再利用药物,显示出其在抑制肿瘤血管生成和提升传统化疗效果等方面的潜力[4]。因此,靶向血管生成的治疗方法仍然是未来胶质瘤治疗的重要方向。

6.2. 免疫疗法与血管新生的结合

免疫疗法的结合为血管新生的抑制提供了新的视角。胶质瘤微环境中,肿瘤相关巨噬细胞(GAMs)在促进血管新生和肿瘤进展中起重要作用。研究表明,这些巨噬细胞的不同活化状态(M1型和M2型)对胶质瘤的免疫抑制及血管生成有显著影响[8]。通过调节GAMs的功能,联合免疫治疗可以有效抑制肿瘤的血管生成。例如,抑制M2型巨噬细胞的活性,可减少胶质瘤的血管新生并提升患者的生存率[9]。同时,抗VEGF疗法的应用也显示出对于调节GAMs的作用,可能为结合免疫治疗提供新的思路[22]。未来的研究应进一步探索免疫疗法与血管生成抑制剂的联合应用,以提升胶质瘤患者的治疗效果。

6.3. 未来研究方向与挑战

尽管针对胶质瘤血管新生的治疗策略正在不断发展,但仍面临诸多挑战。首先,胶质瘤的异质性使得单一靶点的治疗效果有限,未来需要综合多种靶点的联合治疗方案,以提高治疗效果[23]。其次,当前对血管新生相关分子的理解仍不够全面,特别是不同类型的胶质瘤在血管生成过程中的分子机制及其微环境的相互作用[7]。此外,如何克服肿瘤微环境中的免疫抑制以及提高药物的靶向性和穿透力,也是未来研究的重点方向[24][25]。最后,随着生物技术的进步,基于三维生物打印的肿瘤模型为研究胶质瘤的血管新生提供了新的平台,有望加速新疗法的开发和临床转化[23]。综上所述,针对胶质瘤血管新生的治疗策略仍需不断探索与创新,以应对未来的挑战。

7. 总结

胶质瘤的血管新生不仅是肿瘤生长和转移的重要生物学过程,也是影响患者预后和治疗效果的关键因素。随着对这一过程的深入研究,我们认识到血管新生的发生是一个复杂且多层次的现象,涉及内皮细胞、肿瘤相关巨噬细胞、成纤维细胞等多种细胞类型的相互作用,以及多条信号通路的协同调控。首先,胶质瘤微环境中的细胞间相互作用为血管新生提供了必要的支持。肿瘤细胞通过分泌多种促血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF),来诱导周围内皮细胞的增殖和迁移。同时,肿瘤相关巨噬细胞在这一过程中发挥了双重作用,既可以通过释放促血管生成因子促进血管新生,也可能通过产生抑制因子抑制血管生成。因此,深入理解不同细胞类型在胶质瘤血管新生中的具体角色,将有助于揭示肿瘤微环境的复杂性。其次,信号通路在胶质瘤的血管新生中扮演着至关重要的角色。例如,Notch信号通路、Wnt信号通路以及PI3K/Akt通路等,都参与调控血管内皮细胞的行为和功能。不同的信号通路相互交织,形成了一个调控网络,影响着血管的形成和重塑。因此,未来的研究应着重于解析这些信号通路的交互作用及其在胶质瘤血管新生中的具体机制,寻找潜在的干预靶点。

在临床应用方面,理解胶质瘤血管新生的机制将为新型治疗策略的开发奠定基础。例如,针对VEGF的抗体治疗已经显示出一定的疗效,但由于肿瘤微环境的异质性和耐药性,单一靶向治疗往往难以取得理想效果。因此,综合考虑多种细胞类型的作用和信号通路的交互,开发多靶点的治疗方案,可能会提高胶质瘤患者的治疗效果。然而,在推动研究进展的同时,也应注意平衡不同研究结果的观点和发现。胶质瘤的异质性导致不同研究可能得出截然不同的结论,这就需要在分析和解读研究结果时保持谨慎。在整合已有研究的基础上,未来的研究应更加注重大规模临床样本的验证和跨学科的合作,以推动胶质瘤血管新生研究的深入发展。

总的来说,胶质瘤的血管新生是一个多维度且复杂的过程,涉及多种细胞类型和信号通路的互动。通过进一步的研究,我们有望揭示其背后的生物学机制,为胶质瘤患者提供更为有效的治疗策略,最终改善患者的生存预后。

基金项目

皖南医学院校级科研项目(WK2023JXYY096); 安徽中医药大学临床科研项目(2024LCRM01)。

参考文献

- [1] Zhong, Y., Kang, H., Ma, Z., Li, J., Qin, Z., Zhang, Z., *et al.* (2024) Vasorin Exocytosed from Glioma Cells Facilitates Angiogenesis via VEGFR2/AKT Signaling Pathway. *Molecular Cancer Research*, **22**, 668-681. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0469>
- [2] Kang, Q., Wang, J., Chen, S., Song, S. and Yu, S. (2023) Glioma-Associated Mesenchymal Stem Cells. *Brain*, **147**, 755-765. <https://doi.org/10.1093/brain/awad360>
- [3] Marangon, D. and Lecca, D. (2023) Exosomal Non-Coding RNAs in Glioma Progression: Insights into Tumor Micro-environment Dynamics and Therapeutic Implications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1275755. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1275755>
- [4] Meco, D., Attinà, G., Mastrangelo, S., Navarra, P. and Ruggiero, A. (2023) Emerging Perspectives on the Antiparasitic Mebendazole as a Repurposed Drug for the Treatment of Brain Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1334. <https://doi.org/10.3390/ijms24021334>
- [5] Madeshwaran, A., Vijayalakshmi, P., Umaphathy, V.R., Shanmugam, R. and Selvaraj, C. (2024) Unlocking Estrogen Receptor: Structural Insights into Agonists and Antagonists for Glioblastoma Therapy. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, **142**, 1-24. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.06.001>
- [6] Li, Y., Chen, J., Chen, Z., Xu, X., Weng, J., Zhang, Y., *et al.* (2021) CircLIS3 Promotes High-Grade Glioma Invasion via Modulating Ezrin Phosphorylation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 663207. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663207>
- [7] Jin, P. and Bai, X. (2025) Exploring the Roles and Clinical Potential of Exosome-Derived Non-Coding RNAs in Glioma. *IBRO Neuroscience Reports*, **18**, 323-337. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2025.01.015>
- [8] Xu, C., Xiao, M., Li, X., Xin, L., Song, J., Zhan, Q., *et al.* (2022) Origin, Activation, and Targeted Therapy of Glioma-Associated Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 974996. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974996>
- [9] Lin, C., Wang, N. and Xu, C. (2023) Glioma-Associated Microglia/Macrophages (GAMs) in Glioblastoma: Immune Function in the Tumor Microenvironment and Implications for Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1123853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1123853>
- [10] Lan, X., Gui, Z., Chen, T., Tang, M. and Wang, H. (2024) Genistin Represses the Proliferation and Angiogenesis While Accelerating the Apoptosis of Glioma Cells by Modulating the FOXC1-Mediated Wnt Signaling Pathway. *Discovery Medicine*, **36**, 332-342. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202436181.31>
- [11] Cocola, C., Magnaghi, V., Abeni, E., Pelucchi, P., Martino, V., Vilardo, L., *et al.* (2021) Transmembrane Protein TMEM230, a Target of Glioblastoma Therapy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 703431. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.703431>
- [12] Trivieri, N., Visioli, A., Mencarelli, G., Cariglia, M.G., Marongiu, L., Pracella, R., *et al.* (2022) Growth Factor Independence Underpins a Paroxysmal, Aggressive Wnt5a^{High}/EphA2^{Low} Phenotype in Glioblastoma Stem Cells, Conducive to Experimental Combinatorial Therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02333-1>
- [13] Wang, X., Li, X., Ding, J., Long, X., Zhang, H., Zhang, X., *et al.* (2020) 3D Bioprinted Glioma Microenvironment for Glioma Vascularization. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **109**, 915-925. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37082>
- [14] Feipeng Tai, and Xueming Zhao, (2024) Research Progress on Function and Mechanism of Long Non-Coding RNA in Glioma. *Cellular and Molecular Biology*, **70**, 233-237. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.5.34>
- [15] Jiang, J., Lu, J., Wang, X., Sun, B., Liu, X., Ding, Y., *et al.* (2021) Glioma Stem Cell-Derived Exosomal miR-944 Reduces Glioma Growth and Angiogenesis by Inhibiting AKT/ERK Signaling. *Aging*, **13**, 19243-19259. <https://doi.org/10.18632/aging.203243>
- [16] Chen, Z., Chen, Y., Li, Y., Lian, W., Zheng, K., Zhang, Y., *et al.* (2021) Prrx1 Promotes Stemness and Angiogenesis via Activating TGF- β /Smad Pathway and Upregulating Proangiogenic Factors in Glioma. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 615. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03882-7>
- [17] Tomita, Y., Shimazu, Y., Somasundaram, A., Tanaka, Y., Takata, N., Ishi, Y., *et al.* (2022) A Novel Mouse Model of Diffuse Midline Glioma Initiated in Neonatal Oligodendrocyte Progenitor Cells Highlights Cell-of-Origin Dependent Effects of H3K27M. *Glia*, **70**, 1681-1698. <https://doi.org/10.1002/glia.24189>
- [18] Wang, X., Li, X., Zhang, Y., Long, X., Zhang, H., Xu, T., *et al.* (2021) Coaxially Bioprinted Cell-Laden Tubular-Like

- Structure for Studying Glioma Angiogenesis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article 761861. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.761861>
- [19] Roddy, A.C., McInerney, C.E., Flannery, T., Healy, E.G., Stewart, J.P., Spence, V.J., *et al.* (2023) Transcriptional Profiling of a Patient-Matched Cohort of Glioblastoma (IDH-Wildtype) for Therapeutic Target and Repurposing Drug Identification. *Biomedicines*, **11**, Article 1219. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041219>
- [20] Broggin, T., Stange, L., Lucia, K.E., Vajkoczy, P. and Czabanka, M. (2022) Endothelial Ephrinb2 Regulates Sunitinib Therapy Response in Murine Glioma. *Life*, **12**, Article 691. <https://doi.org/10.3390/life12050691>
- [21] Lu, L., Wang, L., Zhao, L., Liao, J., Zhao, C., Xu, X., *et al.* (2023) A Novel Blood-Brain Barrier-Penetrating and Vascular-Targeting Chimeric Peptide Inhibits Glioma Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 8753. <https://doi.org/10.3390/ijms24108753>
- [22] Tang, F., Li, F., Huang, X., Wang, G., Wang, Z. and Li, Z. (2023) Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Abolishes Glioma-Associated Endothelial Cell-Induced Tumor Invasion. *Journal of Molecular Neuroscience*, **73**, 104-116. <https://doi.org/10.1007/s12031-023-02099-x>
- [23] Wang, X., Xu, T. and Niu, C. (2023) Vascularization Ability of Glioma Stem Cells in Different Three-Dimensional Microenvironments. *Regenerative Biomaterials*, **11**, rbad094. <https://doi.org/10.1093/rb/rbad094>
- [24] Agnihotri, T.G., Salave, S., Shinde, T., Srikanth, I., Gyanani, V., Haley, J.C., *et al.* (2023) Understanding the Role of Endothelial Cells in Brain Tumor Formation and Metastasis: A Proposition to Be Explored for Better Therapy. *Journal of the National Cancer Center*, **3**, 222-235. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2023.08.001>
- [25] Wang, F., Li, C., Han, F., Chen, L. and Zhu, L. (2021) BMAL1 May Be Involved in Angiogenesis and Peritumoral Cerebral Edema of Human Glioma by Regulating VEGF and ANG2. *Aging*, **13**, 24675-24685. <https://doi.org/10.18632/aging.203708>