

引文格式:陈雪,李海平,张培,曹安民.小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中的活化及分布研究[J].  
眼科新进展,2014,34(1):29-33. doi:10.13389/j.cnki.rao.2014.0008

【实验研究】

# 小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中的活化及分布研究

陈雪 李海平 张培 曹安民

作者简介:陈雪,女,1971年2月出生,江苏无锡人,医学博士,主治医师。主要从事眼科病理、眼部肿瘤及老年性眼病方面的研究。美国视觉科学研究协会会员。联系电话:010-59277037; E-mail: chenxue2006@yahoo.com.cn

About CHEN Xue: Female, born in February, 1971. Doctor degree. Tel: +86-10-59267037; E-mail: chenxue2006@yahoo.com.cn

收稿日期:2013-01-27

修回日期:2013-03-24

本文编辑:董建军

作者单位:100015 北京市,北京和陆医院眼科(陈雪);100191 北京市,北京大学第三医院眼科(李海平,张培);21287 美国巴尔的摩,霍普金斯大学医学院威尔玛眼科研究所(曹安民)

Received date: Jan 27, 2013

Accepted date: Mar 24, 2013

From the Department of Ophthalmology, Beijing Family United Hospital and Clinics (CHEN Xue), Beijing 100015, China; Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital (LI Hai-Ping, ZHANG Pei), Beijing 100191, China; Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University (CAO An-Min), Baltimore MD 21287, USA

学染色和免疫荧光双标染色。应用SPSS软件对数据进行 $\chi^2$ 检验,分析小胶质细胞分布与肿瘤分化情况

## Activation and distribution of microglia in retinoblastoma

CHEN Xue, LI Hai-Ping, ZHANG Pei, CAO An-Min

【Key words】 microglia; retinoblastoma; tumor differentiation

【Abstract】 **Objective** To analyze the activation of retinal microglia in human retinoblastoma and its correlation with retinoblastoma differentiation and tumor invasion, and investigate its active degree and distribution. **Methods** Thirty-three cases of retinoblastoma (33 eyes) were examined, and the clinical and histology data were summarized. Paraffin embedded tumor sections were stained with MHCII as marker of activated microglia and MAP-2 as marker of tumor cells in immunohistochemistry staining. The correlation of immunoreactivity with degree of tumor differentiation and tumor invasion of choroid and optic nerve were analyzed. Chi-square analysis was carried out with SPSS software. **Results** Positive MHCII cells in human retinoblastoma were closely related with differentiation of tumors ( $OR = 4.8$ ). In poorly differentiated tumor, proportion of high MHCII expression was 38.46%, while, in moderate and well differentiated tumor, the proportion of high MHCII expression was 75.00%, there was statistical difference ( $P < 0.05$ ). The positive MHCII cell was not statistically associated with invasion of tumor or previous chemo/radio therapy. Positive MAP-2 tumor cells did not express MHCII. **Conclusion** The microglia is activated in retinoblastoma, its distribution is closely related with differentiation of tumor, and the involved biological significance and pathways need further exploration.

【Rec Adv Ophthalmol, 2014, 34 (1) : 29-33】

【关键词】 小胶质细胞; 视网膜母细胞瘤; 肿瘤分化

【摘要】 目的 对人视网膜母细胞瘤标本中小胶质细胞的活跃性及其与肿瘤分化程度、肿瘤侵袭性的相关性进行分析,了解小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中的活化程度和分布特点。方法 共收集32例33眼人视网膜母细胞瘤病例标本,总结其临床资料及肿瘤细胞分化特点。以MHCII作为小胶质细胞标志物、MAP-2为肿瘤细胞标志物进行免疫组织化学染色和免疫荧光双标染色。应用SPSS软件对数据进行 $\chi^2$ 检验,分析小胶质细胞分布与肿瘤分化情况

## 参考文献

- Huang W, Huang G, Wang D, Yin Q, Foster PJ, He M. Outcomes of cataract surgery in urban southern China: the Liwan Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (1) : 16-20.
- Hawkins PT, Anderson KE, Davidson K, Stephens LR. Signalling through Class I PI3Ks in mammalian cells [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34 (Pt 5) : 647-662.
- Rajeeve V, Pearce W, Cascante M, Vanhaesebroeck B, Cutillas PR. Polyamine production is downstream and upstream of oncogenic PI3K signalling and contributes to tumour cell growth [J]. *Biochem J*, 2013, 450 (3) : 619-628.
- Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4 (9) : a011189.
- Xue G, Hemmings BA. PKB/Akt-Dependent Regulation of Cell Motility [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105 (6) : 393-404.
- Weber GF, Menko AS. Phosphatidylinositol 3-kinase is necessary for lens fiber cell differentiation and survival [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47 (10) : 4490-4499.
- Xiong W, Cheng BH, Jia SB, Tang LS. Involvement of the PI3K/Akt signaling pathway in platelet-derived growth factor-induced migration of human lens epithelial cells [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35 (5) : 389-401.
- Oudit GY, Penninger JM. Cardiac regulation by phosphoinositide 3-kinases and PTEN [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82 (2) : 250-260.
- Matsuda S, Kobayashi M, Kitagishi Y. Roles for PI3K/AKT/PTEN Pathway in Cell Signaling of Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *ISRN Endocrinol*, 2013; 2013: 472432. doi: 10.1155/2013/472432.
- Camero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8 (3) : 187-198.
- Mahler M, Miyachi K, Peebles C, Fritzler MJ. The clinical significance of autoantibodies to the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (10) : 771-775.
- Fayard E, Xue G, Parcellier A, Bozulic L, Hemmings BA. Protein kinase B (PKB/Akt), a key mediator of the PI3K signaling pathway [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 346: 31-56.
- Boccone L, Dessi V, Serra G, Zibordi F, Loudianos G, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome with posterior subcapsular congenital cataract and a consensus sequence splicing PTEN mutation [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146 (2) : 257-260.

的关系。**结果** 在人视网膜母细胞瘤标本中,MHCII 阳性细胞计数与肿瘤分化程度相关( $OR=4.8, P=0.041$ )。在低分化肿瘤中,小胶质细胞数量相对较少;而中高分化肿瘤中,小胶质细胞数量较多。MHCII 阳性细胞计数与肿瘤侵袭性及前期放化疗情况无相关性。表达 MAP-2 的肿瘤细胞不表达 MHCII。**结论** 小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中是活化的,分布特征与肿瘤细胞的分化程度密切相关,其生物学意义和细胞机制有待于进一步研究来阐释。

[眼科新进展,2014,34(1):29-33]

近年来的研究显示,视网膜固有的小胶质细胞能够持续表达与抗原呈递和促进免疫反应息息相关的组织相容性抗原 MHCII,并具有加工抗原的有效机制。这一现象使人们认识到小胶质细胞构成了视网膜的免疫系统。诸多研究显示视网膜小胶质细胞在眼内炎症、视神经变性、年龄相关性黄斑变性以及糖尿病视网膜病变中均有所作用<sup>[1]</sup>。

视网膜母细胞瘤与免疫有着密切的联系,很早就有国外学者研究发现未经治疗的视网膜母细胞瘤可出现肿瘤的自发退变,而且这一现象并不少见,是所有肿瘤中自发退变率最高的一种<sup>[2]</sup>。其退变机制尚不明确,多数学者倾向于与细胞免疫有关。在组织病理学上,视网膜母细胞瘤有丰富的血管和大量的肿瘤坏死区。在坏死的肿瘤组织周围通常可以见到很多淋巴细胞浸润;电镜下可见淋巴细胞进入肿瘤细胞及多核巨噬细胞吞噬变性的肿瘤细胞现象,提示视网膜母细胞瘤退变与免疫反应的关系非常密切<sup>[3]</sup>。

Madigan 等<sup>[4]</sup>早期对视网膜母细胞瘤的形态学和超微结构分析发现单核巨噬细胞聚集在血管周围区域,后来证实这些细胞是 MHCII 阳性表达的小胶质细胞<sup>[5]</sup>。Krishnakumar 等<sup>[6]</sup>首次将表达 HLA 的细胞数量与视网膜母细胞瘤的分化和预后联系起来,认为在侵袭性较强和分化较差的肿瘤中 HLA 的表达被抑制。但他们认为这些表达 HLA 的细胞是肿瘤细胞。那么,小胶质细胞作为视网膜中的免疫应答感应器和效应器,在机体对视网膜母细胞瘤的免疫监视中有何作用?是否与肿瘤细胞有直接或间接的联络?是否与肿瘤细胞存在相互作用?至今尚无报道。

本研究通过对人视网膜母细胞瘤标本中小胶质细胞的活跃性及其与肿瘤分化程度、肿瘤侵袭性的相关分析,了解小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中的分化程度和分布特点,分析其是否为肿瘤细胞逃避免疫监视的途径之一,以期对视网膜母细胞瘤的治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 标本来源** 共 32 例(33 眼)人视网膜母细胞瘤石蜡标本,来源于 John Hopkins 大学医学院 Wilmer 眼科研究所,其中高加索人种 11 例,非洲裔 8 例,亚裔 2 例,其他相关资料不详。患者年龄 2 个月~13 岁,平均年龄 2.37 岁,其中男 18 例 19 眼,女 14 例 14 眼。双眼发病者 11 例 12 眼。有 13 例患者接受过化疗或放疗。

**1.1.2 试剂和仪器** 小鼠抗人 HLA-DPQDR 单克隆抗体,兔抗人 MAP-2 多克隆抗体(Chemicon 公司),FITC 标记兔抗小鼠 IgG 抗体(中杉金桥公司),TRITC 标记羊抗兔 IgG 抗体(中杉金桥公司),防荧光淬灭封片剂(北京普利莱公司),二步法兔/鼠通用型免疫组织化学检测试剂盒(DAKO 公司),组织显微镜及数码相机(Olympus 公司),510 Meta 激光扫描共聚焦显微镜(Zeiss 公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 组织病理学** 每一例标本经过体积分数 10% 福尔马林固定、石蜡包埋,切片厚度 6  $\mu\text{m}$ ,苏木精-伊红染色后显微镜下进行组织病理学分析。

肿瘤分化情况:高度分化 7 眼,中度分化 13 眼,低度分化 13 眼。判定原则根据主要分化标志的构成:(1)高度分化:可见大量 Flexner-Winter 玫瑰花团或者小玫瑰花团,大于 50% 肿瘤面积;(2)中度分化:可见 Homer-Wright 或者 Flexner-Winter 玫瑰花团,但比例小于 50% 肿瘤面积;(3)低度分化:细胞核质比高,没有明显的玫瑰花团形成<sup>[7]</sup>。

肿瘤侵犯情况:无脉络膜或视神经侵犯者 21 眼,有脉络膜或视神经侵犯者共 12 眼,其中脉络膜侵犯者 9 眼,有视神经侵犯者 9 眼,脉络膜和视神经均有侵犯者 6 眼。

**1.2.2 免疫组织化学染色** 切片常规脱蜡、水化,抗原修复,去内源性过氧化物酶,血清封闭。分别滴加一抗(1:500),4  $^{\circ}\text{C}$  湿盒过夜。PBS 洗片后,滴加二步法兔/鼠通用型免疫组织化学检测试剂,室温孵育 40 min;PBS 洗片后,滴加 DAB 显色剂,显色时间 5 min;水洗终止反应,苏木精复染核,脱水透明封片。已知表达 MHCII 的淋巴组织作为阳性对照,用 PBS 代替特异性一抗平行染色作为阴性对照。

**1.2.3 免疫荧光双标染色** 切片常规脱蜡、水化,抗原修复,血清封闭。先加鼠抗人 HLA-DR 单克隆抗体(1:100),4  $^{\circ}\text{C}$  湿盒过夜。PBS 洗片后,滴加抗小鼠荧光二抗(1:100),室温避光孵育 45 min;PBS 洗片后,滴加兔抗人 MAP-2 多克隆抗体(1:500),室温避光孵育 3 h;PBS 洗片后,滴加抗兔荧光标记二抗(1:100),室温孵育 45 min;PBS 洗片后,用防荧光淬灭封片剂封片,共聚焦显微镜下观察结果。以表达 MHCII 的淋巴组织和表达 MAP-2 的眼内视网膜组织作为阳性对照,用 PBS 代替特异性一抗平行染色作为阴性对照。

**1.2.4 免疫组织化学结果的判定** 以 MHCII 作为小胶质细胞标志物进行免疫组织化学染色,细胞浆及细胞膜出现棕色为阳性。在相同放大倍数下( $\times$

200) 进行染色阳性细胞密度的评分<sup>[7]</sup>: 偶见阳性染色细胞(同一视野内 <10 个), 评分为 1; 可见较多的阳性染色细胞(同一视野内 ≥10~50 个), 评分为 2; 大量阳性染色细胞(同一视野内 >50 个), 评分为 3。

**1.3 统计学分析** 应用 SPSS 12.0 软件包, 对数据分别进行  $\chi^2$  检验, 分析 MHCII 染色阳性细胞密度与肿瘤分化情况及肿瘤侵犯情况的关系,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MHCII 免疫组织化学染色与肿瘤分化情况

本研究在确定肿瘤分化与 MHCII 阳性染色细胞的关系时, 为便于进行方差分析, 将肿瘤分化情况分为两组: 低度分化和中高度分化; 而将免疫组织化学染色阳性细胞亦分为两组: 评分 1 和评分 2 或 3。

结果显示 MHCII 阳性细胞的分布与肿瘤分化程度相关, 差异有统计学意义,  $OR$  为 4.8, 95% 可信区间 1.063~21.676 ( $P = 0.041$ , 见表 1)。

表 1 MHCII 阳性细胞与肿瘤分化情况

Table 1 MHCII positive cells and tumor differentiation (eye)

	MHCII score 1	MHCII score 2 or 3	Total
Poorly differentiated	8	5	13
Moderate and well differentiated	5	15	20
Total	13	20	33

### 2.2 MHCII 免疫组织化学染色与肿瘤侵犯情况

在 12 例有脉络膜或视神经侵犯肿瘤患者中, MHCII 阳性细胞评分为 1 的病例为 6 例, 占 50.00%; 评分为 2 或 3 的为 6 例, 占 50.00%。在 21 例无脉络膜或视神经侵犯肿瘤中, MHCII 阳性细胞评分为 1 的病例为 7 例, 占 33.33%; 评分为 2 或 3 的为 14 例, 占 66.67%。在统计中将 MHCII 评分为 2 或 3 的病例合为一组, 与肿瘤有无侵犯脉络膜或视神经情况进行方差分析, 两者无相关性。

### 2.3 MHCII 免疫组织化学染色与前期放化疗情况

经过前期放化疗的肿瘤共 13 例, MHCII 阳性细胞

评分为 1 的病例为 7 例, 占 53.85%; 评分为 2 或 3 的为 6 例, 占 46.15%。在没有经过前期放化疗的 20 例肿瘤中, MHCII 阳性细胞评分为 1 的病例为 6 例, 占 30.00%; 评分为 2 或 3 的为 14 例, 占 70.00%。在统计中将 MHCII 评分为 2 或 3 的病例合为一组, 与前期放化疗情况相比差异无统计学意义。

**2.4 MHCII 阳性细胞的形态和分布** MHCII 阳性细胞胞体呈圆形, 细胞具有细长的突起, 胞浆和胞膜染色阳性, 形态符合小胶质细胞(图 1)。这些细胞分布于肿瘤基质和血管近旁区域, 在钙化灶周围也可见到, 但是在视网膜表面和玻璃体内播散的肿瘤细胞团中很少出现。在肿瘤近旁的正常视网膜中也出现明显增多的 MHCII 阳性细胞。

Figure 1 MHCII positive cells with long dendrites (arrows) distributed in tumor stroma, whose phenotype is consistent with microglia ( $\times 200$ ) MHCII 阳性细胞分布于肿瘤基质中, 具有细长的突起(箭头), 形态符合小胶质细胞( $\times 200$ )

分化程度有差异的肿瘤组织中小胶质细胞的分布有所不同。在中高度分化肿瘤区域中, 小胶质细胞数量比较多, 集中在肿瘤基质当中; 而在低度分化肿瘤区域中, 小胶质细胞数量相对较少, 主要分布于血管近旁(图 2)。

### 2.5 MHCII 与 MAP-2 免疫荧光双标染色

视网膜母细胞瘤的细胞起源目前尚不十分明确, 但多数

Figure 2 Distribution of MHCII positive cells was associated with tumor differentiation. A: MHCII positive cells populated in tumor stroma at well differentiated area; B: MHCII positive cells only scattered in poorly differentiated area near vessel ( $\times 100$ ) 分化程度有差异的肿瘤组织中 MHCII 阳性细胞的分布情况。A: 在核质比较低、细胞存在明显分化的区域中, MHCII 阳性细胞数量比较多, 集中在肿瘤基质当中; B: 在核质比较高、细胞没有明显分化的区域中, MHCII 阳性细胞数量相对较少, 主要分布于血管近旁( $\times 100$ )

肿瘤细胞表达微管相关蛋白 MAP-2。MAP-2 免疫组织化学染色的结果显示,肿瘤细胞广泛表达 MAP-2,而肿瘤组织间的淋巴细胞无着染(图 3)。

MHCII 与 MAP-2 免疫荧光双标染色显示两种荧光无叠加,提示表达 MAP-2 的肿瘤细胞不表达 MHCII(图 4)。

**Figure 3** Immunohistochemistry staining on adjacent slides, distribution comparison of MAP-2 positive cells and MHCII positive cells. A: MAP-2 staining showed tumor cells expressed MAP-2 widely, while lymphocytes did not stain (arrows, 200); B: MHCII staining showed positive MHCII cells located near the vessel ( $\times 200$ ) 邻近切片免疫组织化学染色, MAP-2 阳性细胞与 MHCII 阳性细胞分布比较。A: MAP-2 免疫组织化学染色, 肿瘤细胞广泛表达 MAP-2, 而肿瘤组织间的淋巴细胞无着染(箭头,  $\times 200$ ); B: MHCII 免疫组织化学染色, MHCII 阳性细胞分布于血管近旁( $\times 200$ )

**Figure 4** Double-labeled immunofluorescence of MAP-2 (A) and MHCII (B) showed no overlap (C), indicating that positive MAP-2 tumor cells did not express MHCII MAP-2 (A) 与 MHCII (B) 免疫荧光双标染色显示两种荧光无叠加 (C), 提示表达 MAP-2 的肿瘤细胞不表达 MHCII

### 3 讨论

视网膜母细胞瘤在组织病理学上的分化特征与肿瘤的恶性程度是相关的<sup>[8]</sup>。很早就有文献提到,相较于有玫瑰花团存在的肿瘤而言,分化不良的视网膜母细胞瘤预后更差<sup>[9]</sup>。一般认为视网膜母细胞瘤来源于神经干细胞或视网膜前体细胞,一些特征性玫瑰花团,尤其是 F-W 玫瑰花团和小玫瑰花团的形成,代表着神经元分化的初级状态,与胚胎早期光感受器的分化相似<sup>[10]</sup>。本研究结果显示小胶质细胞的活化程度与视网膜母细胞瘤的分化有明显关系,在部分分化和分化较好的肿瘤中小胶质细胞的活跃更为明显。事实上,在研究过程中也观察到,即使同一病例在分化程度有差异的肿瘤组织中小胶质细胞的分布也有所不同。在核质比较高,细胞没有明显分化的区域中,小胶质细胞数量相对较少,主要分布于血管近旁;而在核质比较低,细胞存在明显分化的区域中,小胶质细胞数量比较多,集中在肿瘤基质当中。同时,明显增多的小胶质细胞还出现在肿瘤近旁的正常视网膜中。这些现象说明小胶质细胞

在视网膜前体细胞或视网膜干细胞的分化中可能起到一定作用。

在胚胎发育的过程中,小胶质细胞在很早的时期就进入视网膜,参与到神经元发育性凋亡的过程当中。小胶质细胞来源的神经生长因子是诱导神经元发育性凋亡的必要条件<sup>[11]</sup>。因此,小胶质细胞能够在非常早的分化阶段与神经元发生相互作用,调控发育性细胞凋亡和神经元突触的生成。至神经系统发育成熟后,小胶质细胞依然保持对其微环境的监控,对相应变化做出反应。故而,多数神经元的功能为小胶质细胞所调控,两者之间存在着持续不断的功能性对话和交流<sup>[12]</sup>。在视网膜母细胞瘤中,小胶质细胞是被部分发育的神经元和突触所发出的信息而吸引前来调控发育性的细胞凋亡,还是由于慢性活化的小胶质细胞促进了肿瘤细胞中视网膜前体细胞的分化,亦或是分化不良的肿瘤细胞能够释放出某种因子抑制小胶质细胞在其周围的活性?目前尚不得而知。视网膜母细胞瘤细胞与小胶质细胞之间是否存在直接交流或者通过某种细胞因子相互作用还需进一步研究。

与视网膜母细胞瘤预后密切相关的另一个重要的组织病理学特征就是肿瘤细胞侵犯到视网膜之外的组织,如直接侵犯视神经或者破坏 Bruch 膜侵入到脉络膜,这些是患者出现转移性病灶的最重要的影响因素。在本研究中虽然活化表达 MHCII 的小胶质细胞与肿瘤侵袭性的关联差异无统计学意义,但显示出一定的趋势,在无脉络膜或视神经侵犯的病例中表达 MHCII 的小胶质细胞相对较多,而在有脉络膜或视神经侵犯的病例中小胶质细胞相对较少。小胶质细胞作为抗原呈递细胞表达 MHCII 分子对于机体识别肿瘤抗原是至关重要的。当肿瘤免疫呈递系统发生缺陷而无法将肿瘤抗原呈递给免疫细胞时,或者肿瘤产生免疫抑制因子,并诱导了免疫抑制反应,宿主免疫系统对肿瘤将不产生免疫反应,肿瘤细胞就逃脱了免疫系统的监控。Schartner 等<sup>[13]</sup>的研究显示,小胶质细胞在中枢神经系统肿瘤中的抗原呈递作用是被抑制的,即使给予了外源性干扰素也仅有轻微的 MHCII 上调。这与本研究的结果:在侵袭性更强的视网膜母细胞瘤中,小胶质细胞的 MHCII 表达也有所降低是相一致的。这一抑制机制暂时还不清楚,有可能与肿瘤产生的免疫抑制性细胞因子占优势有关。

视网膜母细胞瘤的其他病理学特征包括肿瘤中存在较多的坏死区域、常见到有丝分裂像和细胞凋亡等,这都是在恶性肿瘤中比较常见的现象,但与视网膜母细胞瘤的预后没有明显关联。只有超过 90% 以上面积的大范围的肿瘤坏死,才可能对预后造成影响<sup>[14]</sup>。虽然化疗或放疗有可能会引起肿瘤的坏死,但是通常以胶质反应性瘢痕为主,不会引起大面积的坏死<sup>[15]</sup>。本研究中的样本包括了 13 例经过前期化疗或放疗的病例,未见到大面积坏死的病例。在所有病例中,也未见到坏死区域周围有明显的小胶质细胞的聚集。MHCII 阳性细胞评分在经过前期放化疗的病例中是均匀分布的,统计学检验化疗或放疗与 MHCII 的表达不相关。分化较好的视网膜母细胞瘤通常对化疗或放疗不敏感。本研究结果提示,通过抑制小胶质细胞在分化良好的肿瘤中的作用,有可能为视网膜母细胞瘤的化疗或放疗提供辅助治疗方法,增加肿瘤对放化疗的敏感性。

综上所述,小胶质细胞在视网膜母细胞瘤中是活化的,并且与肿瘤细胞的分化密切相关。这一现

象是否有可能为视网膜母细胞瘤的化疗或放疗提供预后判断依据?肿瘤细胞与小胶质细胞之间是否存在直接交流或者通过某种细胞因子相互作用?这些问题还有待于更深入的细胞学和实验动物学研究来阐释。

## 参考文献

- 1 Chen L, Yang P, Kijlstra A. Distribution, markers, and functions of retinal microglia [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2002, 10 (1): 27-39.
- 2 Gallie BL, Philips RA, Ellsworth RM, Abramson DH. Significance of retinoma and phthisis bulbi for retinoblastoma [J]. *Ophthalmology*, 1982, 89 (12): 1393-1399.
- 3 Sang DN, Albert DM. Retinoblastoma: clinical and histopathologic features [J]. *Hum Pathol*, 1982, 13 (2): 133-147.
- 4 Madigan MC, Penfold PL. Human retinoblastoma: a morphological study of apoptotic, leukocytic, and vascular elements [J]. *Ultrastruct Pathol*, 1997, 21 (2): 95-107.
- 5 Madigan MC, Penfold PL, King NJ, Billson FA, Conway RM. Immunoglobulin superfamily expression in primary retinoblastoma and retinoblastoma cell lines [J]. *Oncol Res*, 2002, 13 (2): 103-111.
- 6 Krishnakumar S, Sundaram A, Abhyankar D, Krishnamurthy V, Shanmugam MP, Gopal L, et al. Major histocompatibility antigens and antigen-processing molecules in retinoblastoma [J]. *Cancer*, 2004, 100 (5): 1059-1069.
- 7 Barry RJ, de Moura LR, Marshall JC, Fernandes BF, Orellana ME, Anteck E, et al. Expression of C-kit in retinoblastoma: a potential therapeutic target [J]. *Br J Ophthalmol*, 2007, 91 (11): 1532-1536.
- 8 Sakata R, Yanagi Y. Expression of immature and mature retinal cell markers in retinoblastoma [J]. *Eye*, 2008, 22 (5): 678-683.
- 9 He W, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M, Inomata H. A reassessment of histologic classification and an immunohistochemical study of 88 retinoblastomas. A special reference to the advent of bipolar-like cells [J]. *Cancer*, 1992, 70 (12): 2901-2908.
- 10 Tso M, Kyritsis AP, Chader CJ, Triche T. Differentiation of human retinoblastoma *in vitro* into cell types with characteristics observed in embryonal or mature retina [J]. *Am J Pathol*, 1986, 123 (3): 542-552.
- 11 Frade JM, Barde YA. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina [J]. *Neuron*, 1998, 20 (1): 35-41.
- 12 Bessis A, Bechade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties [J]. *Glia*, 2007, 55 (3): 233-238.
- 13 Schartner J, Hagar AR, Van Handel M, Zhang L, Nadkarni N, Badie B. Impaired capacity for upregulation of MHC class II expression in tumor-associated microglia [J]. *Glia*, 2005, 51 (4): 279-285.
- 14 Chong EM, Coffee RE, Chintagumpala M, Hurwitz RL, Hurwitz MY, Chévez-Barrios P. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130 (11): 1669-1672.
- 15 Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction [J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121 (8): 1125-1131.