

## 综述

## 心脏粘液瘤的发生、特征和分子生物学机制

唐颖综述, 唐跃审核

**摘要** 粘液瘤是心脏最常见的原发性肿瘤, 大部分粘液瘤为散发性, 部分呈家族遗传性。心脏粘液瘤是成年人中最常见的原发性良性心脏肿瘤, 目前一致认为粘液瘤肿瘤细胞起源于位于卵圆窝和心内膜处的原始多能间充质干细胞。心脏粘液瘤的临床表现不一, 全身症状主要有嗜睡、疲劳、发热、食欲低下、痛性红斑、体重减轻。分子遗传学研究发现了遗传性心脏粘液瘤即卡内综合征 (CNC) 两个重要的突变基因即 CNC1 和 CNC2, 这两个突变基因促进了 CNC 的发生、发展。

**关键词** 综述; 心脏; 粘液瘤; 分子生物学; 细胞遗传学

心脏肿瘤较为少见, 主要分为原发性肿瘤<sup>[1]</sup>和转移性肿瘤, 转移性肿瘤<sup>[2]</sup>更多见, 发生率是前者的十倍<sup>[3]</sup>。一项尸检分析显示, 原发性心脏肿瘤的发生率为 0.001%~0.05%<sup>[4]</sup>, 其中良性肿瘤占 90%, 心脏粘液瘤占 50%~80%<sup>[5]</sup>。其他良性原发性心脏肿瘤主要为乳头状弹力纤维瘤 (26%)、纤维瘤 (6%)、脂肪瘤 (4%), 其余较为罕见的如横纹肌瘤、血管瘤及房室节肿瘤<sup>[6]</sup>。原发性心脏肿瘤的临床表现差异较大, 主要取决于其所在位置、大小、活动性及与周围组织浸润<sup>[7]</sup>。

### 1 心脏粘液瘤的发生及特点

心脏粘液瘤是成年人中最常见的原发性良性心脏肿瘤<sup>[8]</sup>, 女性为男性 3 倍, 患者的平均年龄为 40~50 岁<sup>[9]</sup>, 儿童非常罕见。粘液瘤可发生于心脏的任何位置, 以左心房最为常见 (60%~80%), 具体位于房间隔卵圆窝处左心房侧, 其次为右心房 (15%~28%)、右心室 (8%)、左心室 (3%~4%)<sup>[10]</sup>, 偶有报道称粘液瘤发生于二尖瓣、主动脉瓣、下腔静脉、肺血管<sup>[11]</sup>。90% 的心脏粘液瘤为散发性, 仅有 5%~10% 为家族遗传性。家族性的粘液瘤主要表现为卡内综合征 (CNC)。CNC 于 1985 年首次提出<sup>[12]</sup>, 是一种常染色体显性遗传病, 主要表现为心脏粘液瘤、皮肤黏膜粘液瘤、骨软骨粘液瘤、皮肤色素沉着、乳腺导管腺瘤及肾上腺皮质功能亢进、巨人症、肢端肥大症等内分泌系统亢进的表现。散发性粘液瘤常见于中年女性, 以左心房孤立性肿瘤常见<sup>[13]</sup>。

#### 1.1 心脏粘液瘤组织来源

心脏粘液瘤为良性肿瘤, 目前一致认为粘液瘤肿瘤细胞起源于位于卵圆窝和心内膜处的原始多能间充质干细胞, 可分化为心肌原性细胞、神经内分泌细胞及内皮细胞。相关研究报道, 心脏粘液瘤可表达内皮细胞标记因子 34 (CD34) 和  $\alpha$ -肌动蛋白, 表明起源于原始早期的心肌细胞<sup>[14]</sup>。Pucci 等<sup>[15]</sup>的研究指出, 心脏粘液瘤可表达神经内分泌标记物, 如 5.5/PP9.5、S100 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE), 亦可表达内皮细胞分化的标记物, 如 CD31、CD34 和 凝集素 1 (UEA-1)。这些研究均支持心脏粘液瘤起源于原始多能间充

质干细胞, 但对于起源于原始多能间充质干细胞的肿瘤, 检测某一特异性抗体仅能反应某一方面的分化特征。

#### 1.2 心脏粘液瘤的临床表现

心脏粘液瘤的临床表现不一。全身症状主要有嗜睡、疲劳、发热、食欲低下、痛性红斑、体重减轻。实验室检查主要有慢性溶血性贫血、红细胞增多症、白细胞增多症、血沉升高、C 反应蛋白和免疫球蛋白升高等非特异性表现。70% 的心脏粘液瘤主要表现为因肿块阻塞心腔而引起的症状, 如左心或右心衰竭, 并伴有呼吸困难、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、肝大、腹水及外周水肿等。较大的心房粘液瘤可导致二尖瓣或三尖瓣狭窄, 从而引起眩晕、晕厥甚至猝死。右心房粘液瘤可引起肺动脉高压, 较大的心室肿瘤可引起肺动脉瓣和主动脉瓣关闭不全。

#### 1.3 心脏粘液瘤的形态学特征

约 2/3 的心脏粘液瘤为圆形或卵圆形, 个体差异较大, 直径由数毫米到十数厘米不等, 带一个短蒂, 附着于左心房间隔面卵圆窝对应部分, 有的粘液瘤无蒂部, 与心壁弥漫粘连。肿瘤表面光滑或略粗糙, 有时表面可见血栓及相连的房间隔。肿瘤切面实性、质软、半透明胶冻状, 可见出血坏死区域及钙化质硬区。另 1/3 的肿瘤可呈分叶状。显微镜下可见典型肿瘤细胞呈不规则形或星芒状, 周围可见空晕、散在或多个腺体、骨小梁等。瘤蒂部与心壁间有弹力纤维分隔, 弹力纤维层可作为肿瘤是否可完全切除和浸润的标志。

### 2 心脏粘液瘤的生物学机制

#### 2.1 心脏粘液瘤的分子机制

据报道, 有 34 种蛋白质参与了粘液瘤的发生、发展<sup>[16]</sup>。某些基因表达蛋白产物如 S-100、人钙结合蛋白 2 (CALB-2)、凝血酶调节蛋白 (THBD)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、成纤维生长因子受体 2 (FGFR1)、转录因子 9 (SOX9)、跨膜受体蛋白 1 (NOTCH1) 等在心脏粘液瘤中呈现过量表达<sup>[17]</sup>。而某些蛋白质的表达具有相对特异性, 如黑色素瘤抑制活性蛋白 (MIA)、多型性蛋白基因样蛋白 (PLA2G2A) 和人磷脂

转移蛋白 (PLTP)。基质金属蛋白酶 (MMP)-1、MMP-2 和 MMP-9 在乳头状粘液瘤中呈过量表达, 导致细胞外基质的降解和肿瘤栓塞的形成<sup>[18]</sup>。有学者报道, 癌基因星性细胞上调基因 (AEG-1) 在心脏粘液瘤的增殖和凋亡过程中起了重要作用<sup>[19]</sup>。胚胎成纤维细胞蛋白 (MEF2D) 作为转录因子, 在肿瘤的发展中起了重要作用, 有研究报道, MEF2D 与粘液瘤的增殖、浸润及肿瘤大小都有一定关系<sup>[20]</sup>。

关于散发性粘液瘤的报道中, MIA 和 S100 呈现过量表达, 而这两种蛋白质是恶性肿瘤预后差的重要标志物<sup>[21]</sup>。而相关研究发现, 许多蛋白质与肿瘤的增殖、血管形成和恶性转移都有一定关系, 尤其血管内皮生长因子 (VEGF) 和表皮生长因子 (EGFb) 蛋白质。

## 2.2 心脏粘液瘤的细胞遗传学

DNA 序列分析发现, 在 CNC 中有两个重要突变基因。第一个突变基因称为 CNC1, 即 PPKAR1A 基因, 是一种肿瘤抑制基因, 定位于 17q22-24, 80% 的 CNC 患者中可检测到突变, 编码蛋白激酶 A 信号通路上的 R1a 亚单位<sup>[22]</sup>。目前研究发现, 在 PKAR1A 上有 117 多种基因突变, 其突变导致其编码蛋白质减少, 诱发肿瘤发生<sup>[23]</sup>。Bertherat 等<sup>[24]</sup>发现粘液瘤中一个重要的突变位点 c.491-492delTG, 在家族性 CNC 中可检测到此位点突变, 而且研究发现基因突变可通过相关信号通路引起下游分子信号传递, 较多报道通路有磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 通路、氨基末端激酶-应激激活蛋白激酶 (JUN/MAPK) 通路。另一可疑基因称为 CNC2, 位于 2p16, 只有少数家族性 CNC 中发现此基因突变, 关于此基因的具体机制尚需进一步研究。散发性粘液瘤中尚未发现相关基因突变, 但存在基因重排, 主要位于 12p1 和 17p1 区域<sup>[25]</sup>, 但具体作用机制尚待研究。

## 3 总结

粘液瘤是心脏最常见的原发性肿瘤, 起源于多潜能间充质干细胞。大部分粘液瘤为散发性, 部分呈家族遗传性, 即 CNC。目前发现至少 34 种蛋白质通过信号通路在粘液瘤的发生、发展中起了重要的作用。检测分子蛋白质可以对粘液瘤与其他肿瘤的鉴别诊断起到重要作用, 但其敏感性及其特异性方面还有待于进一步研究。分子遗传学发现了两个重要的突变基因, 即 CNC1 和 CNC2, 这两个突变基因促进了 CNC 的发生、发展。细胞遗传学的发展对于肿瘤的诊断和治疗有重要的指导意义, 但其临床应用方面还需要更多的研究基础。散发性心脏粘液瘤中尚未发现基因突变。总之, 心脏粘液瘤的分子机制还需进一步研究。

## 参考文献

- 陆敏杰, 赵世华, 蒋世良. 原发性非粘液性心脏肿瘤的影像学评价. 中国循环杂志, 2005, 20: 371-374.
- 戴明丽, 丁怀玉. 表现为急性心肌梗死的嗜铬细胞瘤一例. 中国循环杂志, 2016, 31: 336.
- Yu K, Liu Y, Wang H, et al. Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumour: a clinical study of 242 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007, 6: 636-639.
- Centofanti P, Dirosa E, Cenrola L, et al. Primary cardiac neoplasms: early and late results of surgical in 91 patients. *Ann Thorac Surg*, 1999, 6: 1236-1241.
- Amano J, Kono T, Wada Y, et al. Cardiac myxomas: its origin and tumor characteristics. *Ann Thorac Cardiovas Surg*, 2003, 9: 215-221.
- Elardissi AW, Dearani JA, Daly RC, et al. Survival after resection of primary cardiac tumor: a 48-year experience. *Circulation*, 2008, 118: 7-15.
- Pinede, Luhaut P, Loire R, et al. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. *Medicine*, 2001, 80: 159-172.
- Keeling M, Oberwalder P, Walder P. Cardiac myxoma: 24 years of experiences in 49 patients. *Cardiothorac Surg*, 2002, 22: 971-977.
- Yoon H, Roberts W. Sex distribution in cardiac myxomas. *Am J Cardiac*, 2002, 90: 563-565.
- Jain D, Maleszewski J. Benign cardiac tumors and tumor like conditions. *Ann Diag Pathol*, 2010, 14: 215-230.
- Ozcan AV, Evrengul H, Bir F, et al. Multiple myxomas originating from anterior and posterior mitral leaflets in the left ventricle leading to LV outflow tract obstruction. *Circ J*, 2008, 72: 1709-1711.
- Carney J, Gordon H, Carpenter PC. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*, 1985, 64: 270-283.
- McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV, et al. The significance of multiple recurrent and "complex" cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 91: 389-396.
- Orlandi A, Ciucci A, Ferlosio A, et al. Cardiac myxoma cells exhibit embryonic endocardial stem cell features. *J Pathol*, 2006, 209: 231-239.
- Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C, et al. Histopathological and clinical characterization of cardiac myxoma: review of 53 cases from a single institute. *Am Heart J*, 2000, 140: 134-138.
- Gosev I, Paic F, Duric Z, et al. Cardiac myxoma the great initiator: comprehensive histopathological and molecular approach. *Int J Cardiol*, 2013, 164: 7-20.
- Skamrov AV, Nechaenko MA, Goryunova LE, et al. Gene expression analysis to identify mRNA markers of cardiac myxoma. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37: 717-733.
- Orlandi A, Ciucci A, Ferlosio A, et al. Increased expression and activity of matrix metalloproteinases characterize embolic cardiac myxomas. *Am J Pathol*, 2005, 166: 1619-1628.
- Fang CC, Shen YW, Qi P, et al. Strococyte-elevated gene-1 mediate insulin-like growth factor 1-induced the progression of cardiac myxoma. *Tumor Biol*, 2015, 36: 9769-9777.
- Huo YF, Zhao AJ, Wang C, et al. The involvement of myocyte enhancer factor 2D in regulating tumor biology of cardiac myxoma. *Tumor Biol*, 2015, 12: 35-45.
- Bosserhoff AK, Buettner R. Expression function and clinical relevance of MIA (melanoma inhibitory activity). *Histopathol*, 2002, 17: 289-300.
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA, et al. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 4041-4046.
- Stratakis CA. Mutation of the gene encoding the protein kinase A type I- $\alpha$  regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 968: 3-21.
- Bertherat J, Horvath A, Groussin L, et al. Mutations in the regulation subunit type I $\alpha$  of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 2085-2091.
- Fogt F, Zimmerman RL, Hartmann CJ, et al. Genetic alteration of carney complex are not present in sporadic myxomas. *Int J Mol Med*, 2002, 9: 59-60.

(收稿日期: 2017-02-14)

(编辑: 朱柳媛)