

## · 综 述 ·

## PACAP 作用于神经胶质瘤的研究进展\*

陈丹丹 综述, 刘娟娟, 李 丽 审校

(山东中医药高等专科学校医学系, 山东 烟台 264100)

**[摘要]** 垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)是一种存在于体内的神经肽,参与包括 cAMP/PKA/CREB、PI3K/Akt 等信号通路的调节。神经胶质瘤是发生于中枢神经系统的原发性肿瘤,PACAP 在调节部分胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移过程中发挥重要作用。该文就 PACAP 作用于胶质瘤细胞的相关机制做一综述。

**[关键词]** 垂体腺苷酸环化酶激活多肽; 神经胶质瘤; 肿瘤微环境; 机制; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.023 **中图法分类号:**R34

**文章编号:**1009-5519(2023)04-0642-05 **文献标识码:**A

**Research progress of PACAP on glioma\***

CHEN Dandan, LIU Juanjuan, LI Li

(Department of Medicine, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai, Shandong 264100, China)

**[Abstract]** Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP) is a neuropeptide that exists in the body and participates in the regulation of cyclic adenosine monophosphate(cAMP)/ protein kinase A (PKA)/ cAMP-response element binding protein(CREB), phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/ protein kinase B(Akt) and other signal pathways. Glioma is a primary tumor occurring in the central nervous system. PACAP plays key roles in regulating the proliferation, invasion and migration of some glioma cells. This review summarized the research progress in the mechanism of PACAP on glioma cells.

**[Key words]** Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide; Glioma; Tumor microenvironment; Mechanism; Review

垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)是 1989 年由 ARIMURA 等从绵羊下丘脑中分离出的一种内源性神经肽,因其具有刺激大鼠垂体前叶细胞中环磷酸腺苷(cAMP)的合成而命名。PACAP 包括含有 38 个氨基酸的 PACAP-38 和含有 27 个氨基酸的 PACAP-27。PACAP-38 羧基末端(C 端)第 27 位点(Gly28-Lys29-Arg30)酰胺化后形成 PACAP-27,二者在氨基末端(N 端)保有相同的 27 位氨基酸序列,都具备激活腺苷酸环化酶(AC)的作用。其中,人类的 PACAP-27 与血管活性肠肽(VIP)有 68%的氨基酸序列保守性,因此 PACAP 被认为是分泌素/胰高血糖素/生长激素释放激素/VIP 超家族新的成员。研究表明,VIP 和 PACAP 都是体内广泛分布的肽类激素,在许多不同的器官和组织中充当神经递质,具有多种生物活性<sup>[1-2]</sup>。

## 1 PACAP 与信号通路

### 1.1 PACAP 及其受体 PACAP 和 VIP 通过在体

内与细胞膜上的 B 家族 G 蛋白偶联受体特异性结合而发挥作用。根据 PACAP 和 VIP 2 种结合位点的特点进行分类:I 型位点与 PACAP 高度结合,是 VIP 的 1 000 多倍;II 型位点与 VIP 及 PACAP 亲和力相当。后者又被进一步细分为 2 类。随后,克隆出 2 类 3 型:与 PACAP 高度结合而与 VIP 亲和力低的命名为 PAC1 受体(PAC1R);与 PACAP/VIP 亲和力相当的命名为 VPAC1 受体(VPAC1R)和 VPAC2 受体(VPAC2R)。由于 PAC1R 第 1 个或第 2 个 28 氨基酸残基组成的“hop”和“hip”盒不同,PAC1R 又可以分为不同的亚型,其中 Null、Hop1 和 Hop2 亚型均参与 AC 和磷脂酶 C(PLC)信号通路,而 hip 亚型仅诱导 AC 激活。VPACR 是否存在亚型尚不清楚,主要参与 AC 信号通路。PACAP 均可与上述受体亚型结合触发不同的信号通路:PAC1R 与 G 蛋白偶联受体  $\alpha$  亚单位激动型 G 蛋白(Gs)和 PLC 型 G 蛋白(Gq)结合,介导了 AC/PLC/二酰基甘油(DAG)/肌醇 1,

\* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS585);山东省中医药科技项目(Z-2022053)。

4,5-三磷酸(IP3)信号级联。

**1.2 PACAP 的分布** PACAP 及其受体在全身不同的器官中广泛分布,包括神经系统、内分泌系统、生殖系统、消化系统等部位。在神经系统,PACAP 作为神经递质,神经调质或神经营养因子,在神经元发育、保护和再生中起重要作用,并且在病理生理条件下可能具有一定的神经保护作用。PACAP 不仅直接影响神经元功能,还影响许多神经胶质细胞的功能,同时在神经退行性疾病、创伤性脑损伤、肌萎缩侧索硬化、视网膜病变及神经系统肿瘤方面均参与疾病的发生发展,而且 PACAP 可以通过血脑屏障。在内分泌系统,PACAP 可影响机体的体温调节、昼夜节律和心脏兴奋性等。在生殖系统,参与下丘脑-垂体-性腺轴的调节。PACAP 在肿瘤作用方面具有争议,一方面其在某些情况下促进了细胞增殖;另一方面其通过诱导细胞凋亡来抑制肿瘤细胞增殖。

### 1.3 PACAP 参与的信号通路

**1.3.1 PACAP 参与 cAMP/PKA/CREB 信号通路的调节** 活化的 PAC1R 与 G<sub>s</sub> 结合,促使腺苷三磷酸(ATP)经 AC 催化后生成 cAMP,cAMP 作为第二信使进一步激活蛋白激酶 A(PKA),PKA 是 cAMP 作用的底物,其由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基组成,cAMP 与调节亚基结合后释放催化亚基,催化亚基释放进入细胞核与环磷腺苷反应原件结合蛋白(CREB)结合且在丝氨酸 133 位点(Ser133)磷酸化,磷酸化后的 CREB 与细胞核内的 cAMP 反应元件(CRE)特异性结合形成复合物,激活靶基因的表达<sup>[3]</sup>。cAMP/PKA/CREB 信号通路的调节与神经系统内神经元的再生、修复,胶质细胞的功能有关<sup>[4]</sup>。

**1.3.2 PACAP 参与 PLC/PIP2/DAG/IP3/PKC 信号通路** PAC1R 与 G<sub>q</sub> 蛋白结合,激活 PLC,PLC 将细胞膜上的脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)分解为 DAG 和 IP3。IP3 动员细胞内钙库释放钙离子(Ca<sup>2+</sup>)到细胞质中与钙调蛋白结合,随后参与靶蛋白磷酸化等一系列反应,DAG 在 Ca<sup>2+</sup> 的协同下激活蛋白激酶 C(PKC),然后通过 PKC 引起靶基因转录等一系列级联反应,进行细胞的应答<sup>[5]</sup>。

**1.3.3 PACAP 参与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路** PI3Ks 蛋白家族参与细胞增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节。PI3K 活性的增加常与多种癌症相关<sup>[6]</sup>。实验证实,PACAP 可能通过 PI3K/Akt 信号通路参与施万细胞髓鞘形成过程<sup>[7]</sup>。PAC1R 与 G<sub>q</sub> 蛋白结合激活 PI3K,后者将质膜上的 PIP2 磷酸化,生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3),PIP3 作为第二信使与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 结合,将胞浆中的 Akt 募集到质膜上,3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1

(PDK1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2(mTOR2)激活 Akt,促使 Akt 蛋白 Thr308 位点和 Ser473 位点磷酸化而致 Akt 活化<sup>[8]</sup>。活化的 Akt 通过磷酸化作用激活特异性底物,如 p27、抗凋亡蛋白 Bcl-2 等,通过调控此类底物在胞浆和胞核的定位影响细胞的增殖周期和肿瘤进展<sup>[9-10]</sup>,或抑制如 caspase-9、caspase-3 等,抑制了肿瘤细胞的凋亡。

张力蛋白同源磷酸酶(PTEN)可以通过将膜上的 Akt 去磷酸化逆转形成 PIP2,进而抑制 PI3K/Akt 信号通路,起到抑制胶质瘤进展<sup>[11]</sup>和血管新生的作用。另外,PACAP 还通过 PAC1 受体参与丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)信号通路的激活来调节神经元兴奋性<sup>[12]</sup>。

## 2 PACAP 对神经胶质瘤的影响

神经胶质瘤是原发性颅内肿瘤中最常见的一种。而成人中最常见的神经胶质瘤是弥漫性胶质瘤。弥漫性胶质瘤根据其细胞类型的不同分为星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突-星形胶质细胞肿瘤等。星形细胞瘤是起源于星形细胞的原发性肿瘤,也是最常见原发性中枢神经系统肿瘤。其中,胶质母细胞瘤(GBM)是成人最常见、最具侵袭性的原发性脑肿瘤。GBM 具有细胞异质性强,呈弥漫性浸润、高度侵入性、异常血管生成等特点<sup>[13]</sup>。尽管采用包括手术治疗、放疗和替莫唑胺在内的多模式治疗方法,但 GBM 患者的预后不良,患者的中位生存期仅为 14~17 个月,继发性 GBM 患者的总体 5 年生存率只有 5%<sup>[14]</sup>。大规模的基因组研究根据癌症基因组图谱推断出了 GBM 多种突变亚型,包括 TP53、PTEN、神经纤维蛋白-1 和表皮生长因子受体(EGFR)等。PACAP 及其相关受体在人脑胶质瘤中的普遍表达。学者们通过几种胶质瘤细胞体外模型研究了 PACAP 的功能作用。

### 2.1 PACAP 抑制神经胶质瘤增殖、迁移

**2.1.1 普通条件下 PACAP 对神经胶质瘤的影响** VERTONGEN 等<sup>[15]</sup>率先报道,PACAP 显著降低了 T98G 人脑胶质瘤细胞的增殖。通过 PACAP 作用于 2 种人类 GBM 细胞系(M059K 和 M59J 细胞),证明 PACAP 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制了瘤细胞侵袭、迁移,但是对细胞增殖没有影响<sup>[16]</sup>。PACAP 还可通过阻断 PI3K/Akt 和 Sonic Hedgehog-GLI1(Shh/GLI1)通路抑制 GBM 的侵袭<sup>[17]</sup>。PACAP 通过 VPAC 受体系统影响 PI3K/Akt 信号通路,降低 M059K、M059J 和 U87MG 的侵袭、迁移<sup>[16]</sup>。

### 2.1.2 乏氧微环境下 PACAP 对神经胶质瘤的影响

GBM 由浸润细胞、基质、血管、细胞因子和周围基质组成的异质性肿块,肿瘤快速增长造成的乏氧微环境是包括 GBM 在内的各种实体瘤的共同特征。

GBM 和其他实体瘤一样,含有与组织坏死和异常新生血管形成相关的广泛缺氧区域。乏氧微环境还驱动胶质瘤干细胞中低氧诱导因子(HIF)的转录,HIF是由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  构成的异二聚体。正常情况下,HIF-1 $\alpha$  可在脯氨酸和 E3 泛素-蛋白连接酶的作用下降解。但是,在氧缺乏的环境下,HIF-1 $\alpha$  的降解被抑制,导致其与 HIF-1 $\beta$  形成异二聚体,后者通过与多种基因启动子上的缺氧反应元件(HREs)结合,促进靶基因如血管内皮源性生长因子(VEGF)的转录和表达<sup>[18]</sup>。VEGF 一直被认为是促进肿瘤血管生成最重要的生长因子,介导了新生血管的形成。HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 协同促进肿瘤血管的新生<sup>[19]</sup>。mTOR 是 PI3K/Akt 信号通路的下游底物之一,PI3K/Akt/mTOR 通路通过调控单核巨噬细胞的活动介导血管新生,mTOR 也可以促进 VEGF 的分泌表达<sup>[19-20]</sup>。因此,胶质瘤中形成的乏氧微环境导致 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF、mTOR 的增加,三者相互作用促进了胶质瘤中血管的新生和增加,也与肿瘤细胞迁移和生长侵袭密切相关。PI3K/Akt 可负性调节血管生成素 2(Ang2),促进血管生成<sup>[21]</sup>。乏氧微环境和 HIF 的激活诱导实体瘤核心区 EGFR 过度表达。

表皮生长因子(EGF)是 1962 年 COHEN 发现的可以与 EGFR 结合并激活后者。EGFR 是跨膜受体酪氨酸激酶 ERBB 家族的一员,其由 3 部分组成,包括位于胞外的配体结合域、膜上的跨膜域和胞内酪氨酸激酶域。EGFR 通过与细胞外配体结合被激活,随后出现细胞内酪氨酸激酶结构域的磷酸化。EGF/EGFR 信号通路在细胞增殖、分化和迁移中发挥重要的调控作用<sup>[22-23]</sup>,与 PACAP 及胶质瘤密切相关的,如 EGFR/PI3K/Akt 信号通路和 EGFR/Ras/Raf/MAPK 信号通路。有报道指出,GBM 中经常观察到 EGFR 扩增,导致肿瘤的发生和发展,研究发现在数个 GBM 样本中由于 EGFR 的高表达,导致 PI3K/Akt 信号通路的异常激活而影响细胞功能,包括增殖、侵袭、血管生成和抗凋亡。在神经胶质瘤中,Akt 的激活被证实可以促进胶质瘤细胞的侵袭、血管生成和迁移<sup>[24]</sup>。因此,EGF 与 EGFR 表达水平的异常被认为与 GBM 发展过程密切相关。肿瘤乏氧微环境的作用不仅促进血管生成,同时还促进肿瘤上皮细胞向更恶性的间充质表型转变即上皮-间充质转化(EMT)<sup>[25]</sup>。EMT 是肿瘤转移的关键过程。研究发现,在乏氧环境中,PACAP 可以通过抑制 PI3Ks-Akt 和 MAPK/ERK 信号通路降低 Ser473 位点的磷酸化,降低乏氧环境中 U87MG 细胞中 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$  和 EGFR 的表达来对抗缺氧介导的 GBM 细胞迁移<sup>[26]</sup>。

研究证明,PACAP 可以调控低氧环境中的神经

母细胞瘤细胞中 VEGF 及其受体的表达<sup>[27]</sup>。PACAP 也可通过 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 途径抑制来降低乏氧环境中 U87MG 细胞中 VEGF 的表达和分泌,进而减少新血管的形成。同时,降低了 EMT 标志物的表达;波形蛋白、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9,恢复了闭锁小带蛋白 1(ZO-1)的表达水平,抑制了肿瘤细胞的 EMT 过程<sup>[28]</sup>,降低了 GBM 侵袭性。

**2.1.3 能量缺乏(CR)微环境中 PACAP 对胶质瘤的影响** 不仅乏氧微环境的改变会影响肿瘤细胞的生物活性,与营养不良无关的 CR 也可以广泛有效地预防癌症<sup>[29]</sup>。血清剥夺实验证实,CR 能降低细胞增殖,增强细胞自噬和 DNA 修复过程,还可以降低细胞微环境中激素的合成代谢、生长因子和活性氧等多种致癌物质的水平,通过干扰肿瘤细胞之间的相互作用,降低细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[30]</sup>。

神经胶质源性中枢神经系统肿瘤转化的细胞中高表达的巢蛋白(nestin)。GMB 中的 nestin 表达通常高于侵袭性较小的胶质瘤,表明 nestin 的表达与肿瘤恶性度之间存在相关性。因此,可以通过检测 nestin 在中枢神经系统中表达水平的增加来判断肿瘤的预后。另一方面,GFAP 表达的降低与胶质瘤的生长和恶性程度成反比,此现象在高级别胶质瘤中比在低级别胶质瘤中更为突出。血清剥夺实验研究证实,CR 通过显著降低细胞周期蛋白 D1 和 Bcl-2 的水平,增加 p53 和裂解的 caspase-3 的表达而抑制细胞增殖,而给予 PACAP 可以通过激活 PAC1/VPACR 介导的过程,进一步降低 CR 环境中 nestin 的表达,增加细胞的凋亡和 GFAP 的表达,实现降低肿瘤细胞的恶性程度,降低肿瘤细胞增殖的作用<sup>[31]</sup>。

**2.2 PACAP 促进胶质瘤细胞的增殖** 研究证明,在小鼠 C6 胶质瘤细胞体外培养过程中,PACAP 通过 PAC1R,提高了瘤细胞内 cAMP 的浓度,具有促进肿瘤细胞增殖的能力<sup>[32]</sup>。PACAP-27 在 1 pmol/L 至 10 nmol/L 浓度范围内对小鼠 C6 胶质瘤细胞具有显著促增殖能力,且伴剂量依赖性<sup>[33]</sup>。PACAP-38 显著上调人多形性恶性胶质瘤细胞 T98G 中脑源性神经营养因子(BDNF)mRNA 的表达,使得 CREB 磷酸化转录机制的激活及随后新的 BDNF-转录物产生,于 PACAP-38 处理 72 h 后,观察到 T98G 细胞释放 BDNF<sup>[34]</sup>,BDNF 作为细胞因子,具有促进肿瘤细胞增殖的作用。出现相反的结果可能是由于细胞系的来源,PACAP 作用的时间、浓度及肿瘤微环境之间的相互影响所致。

### 3 小 结

PACAP 是在体内分布广泛的一种内源性神经肽,具有调控包括神经系统在内的多个系统生理功能

的特点。PACAP 可以通过包括 cAMP/PKA/CREB、PI3K/Akt 等多个信号通路调控胶质瘤细胞的增殖、侵袭、迁移。胶质瘤组织的肿瘤细胞来源不明确,细胞组成复杂,加之各种细胞分泌的可溶性细胞因子及细胞外基质及细胞之间的信息交流共同构成胶质瘤微环境。PACAP 在不同的肿瘤微环境中发挥的作用各不相同。在乏氧和 CR 的微环境中具有抑制细胞增殖迁徙的作用,这一发现有望成为抑制胶质瘤恶性增殖、侵袭迁移和血管新生的潜在靶点。但是,这一发现还停留在体外细胞实验阶段,未来有望通过体内试验验证 PACAP 的作用,以更好地评估其对胶质瘤的作用效果。总之,从分子信号通路出发,通过体内、体外研究深入探索 PACAP 在肿瘤微环境的相关分子机制,为治疗胶质瘤提供新的方向,为人类肿瘤的治疗提供新的曙光。

### 参考文献

- [1] RIVNYAK A, KISS P, TAMAS A, et al. Review on PACAP-induced transcriptomic and proteomic changes in neuronal development and repair[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1020.
- [2] BOUCHER M N, MAY V, BRAAS K M, et al. PACAP orchestration of stress-related responses in neural circuits[J]. *Peptides*, 2021, 142: 170554.
- [3] YANG R, WINTERS S J, MOORE J P JR. Signaling pathways and promoter regions that mediate pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP) self-regulation in gonadotrophs [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 512: 110851.
- [4] CASTORINA A, SCUDERI S, D'AMICO A G, et al. PACAP and VIP increase the expression of myelin-related proteins in rat schwannoma cells: Involvement of PAC1/VPAC2 receptor-mediated activation of PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(1):108-121.
- [5] LIN C, BAI J, HE M, et al. Grass carp prolactin gene: Structural characterization and signal transduction for PACAP-induced prolactin promoter activity[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):4655.
- [6] ZHANG X, CHEN Y, HAO L, et al. Macrophages induce resistance to 5-fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer through the release of putrescine [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(2): 305-313.
- [7] TAMURA R, TODA M. A critical overview of targeted therapies for vestibular schwannoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5462.
- [8] YIN T, WANG G, HE S, et al. malignant pleural effusion and ascites induce epithelial-mesenchymal transition and cancer stem-like cell properties via the vascular endothelial growth factor ( vegf )/phosphatidylinositol 3-kinase ( pi3k )/akt/mechanistic target of rapamycin ( mTOR ) pathway [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(52):26750-26761.
- [9] YANG Y, SONG Y, NIE Q, et al. Baicalein inhibits invasion and promotes apoptosis in glioma cells through the PI3K/Akt pathway [J]. *J BUON*, 2021, 26(2):395-401.
- [10] MANNING B D, TOKER A. Akt/PKB signaling: Navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3):381-405.
- [11] MU M, NIU W, ZHANG X, et al. LncRNA BCYRN1 inhibits glioma tumorigenesis by competitively binding with miR-619-5p to regulate CUEDC2 expression and the PTEN/AKT/p21 pathway [J]. *Oncogene*, 2020, 39(45):6879-6892.
- [12] MAY V, JOHNSON G C, HAMMACK S E, et al. PAC1 receptor internalization and endosomal MEK/ERK activation is essential for PACAP-mediated neuronal excitability [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(8):1536-1542.
- [13] LEFRANC F, RHUN EL, KISS R, et al. Glioblastoma quo vadis: Will migration and invasiveness reemerge as therapeutic targets? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 68:145-154.
- [14] 杨文圣, 季天海. 胶质瘤的组织形态学及分子特征 [J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(1):1-6.
- [15] VERTONGEN P, CAMBY I, DARRO F, et al. VIP and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide(PACAP) have an antiproliferative effect on the T98G human glioblastoma cell line through interaction with VIP2 receptor [J]. *Neuropeptides*, 1996, 30(5):491-496.
- [16] COCHAUD S, MEUNIER A C, MONVOISIN A, et al. Neuropeptides of the VIP family inhibit glioblastoma cell invasion [J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(1):63-73.
- [17] BENSALMA S, TURPAULT S, BALANDRE A C, et al. PKA at a cross-road of signaling

- pathways involved in the regulation of glioblastoma migration and invasion by the neuropeptides VIP and PACAP [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):123.
- [18] ZENG Z, HUANG W D, GAO Q, et al. Arnebin-1 promotes angiogenesis by inducing eNOS, VEGF and HIF-1 $\alpha$  expression through the PI3K-dependent pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3):685-697.
- [19] SUN J, SHEN H, SHAO L B, et al. HIF-1 $\alpha$  overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):373.
- [20] TSAI J L, LEE Y M, PAN C Y, et al. The novel VEGF121-VEGF165 fusion attenuates angiogenesis and drug resistance via targeting VEGFR2-HIF-1 $\alpha$ -VEGF165/Ion signaling through PI3K-AKT-mTOR pathway [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(3):275-286.
- [21] WANG Z, JIANG L, WANG J, et al. Morphine promotes angiogenesis by activating PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  pathway and upregulating VEGF in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(4):1761-1772.
- [22] AN Z, OZLEM A, ZHENG T, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFRvIII in glioblastoma (GBM): Signaling pathways and targeted therapies [J]. *Oncogene*, 2018, 37(12):1561-1575.
- [23] LIAN G, CHEN S, OUYANG M, et al. Colon cancer cell secretes EGF to promote M2 polarization of TAM through EGFR/PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1533033819849068.
- [24] CHENG Y, ZHAO G, ZHANG S, et al. AS1411-induced growth inhibition of glioma cells by up-regulation of p53 and down-regulation of Bcl-2 and Akt1 via nucleolin [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0167094.
- [25] TAM S Y, WU V W C, LAW H K W. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in cancers: HIF-1 $\alpha$  and beyond [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:486.
- [26] MAUGERI G, D'AMICO A G, REITANO R, et al. PACAP and VIP inhibit the invasiveness of glioblastoma cells exposed to hypoxia through the regulation of HIFs and EGFR expression [J]. *Front Pharm*, 2016, 31(7):139.
- [27] MAUGERI G, D'AMICO A G, RASÄ D M, et al. PACAP and VIP regulate hypoxia-inducible factors in neuroblastoma cells exposed to hypoxia [J]. *Neuropeptide*, 2018, 69:84-91.
- [28] MAUGERI G, D'AMICO A G, SACCONI S, et al. Effect of PACAP on hypoxia-induced angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):965.
- [29] MADEO F, GUTIERREZ D C, HOFER S J, et al. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: Targets, mechanisms, and therapeutic potential [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3):592-610.
- [30] MUKHERJEE P, AUGUR Z M, LI M, et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma [J]. *Commun Biol*, 2019, 2:200.
- [31] D'AMICO A G, SCUDERIS, SACCONI S, et al. Antiproliferative effects of PACAP and VIP in serum-starved glioma cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2):503-513.
- [32] SOKOLOWSKA P, NOWAK J Z. Effects of PACAP and VIP on cAMP-generating system and proliferation of C6 glioma cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 36(1/3):286-291.
- [33] DUFES C, ALLEAUME C, MONTONI A, et al. Effects of the vasoactive intestinal peptide (VIP) and related peptides on glioblastoma cell growth in vitro [J]. *J Mol Neurosci*, 2003, 21(2):91-102.
- [34] BEBENISTA M J, STROSCHEIN M J, KO WALCZYK E. The differential effects of neuroleptic drugs and PACAP on the expression of BDNF mRNA and protein in a human glioblastoma cell line [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2017, 77(3):205-213.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2022-12-22)