

人脑膜瘤组织β-catenin 和 Gal-3 表达水平与术后复发的关系

罗方接 张代龙 邓景阳 陈亚德 曾志明 祝展鹏

【摘要】目的 探讨人脑膜瘤组织β-连环素(β-catenin)和半乳糖凝集素-3(Gal-3)的表达水平与术后复发的关系。方法 收集 2017 年 12 月至 2019 年 12 月手术切除的脑膜瘤组织 93 例,选取同期颅脑损伤内减压术切除的正常脑组织 30 例作为对照,免疫组化染色检测组织β-catenin 和 Gal-3 表达水平。脑膜瘤病人术后随访 12 个月。结果 93 例脑膜瘤中,术后 1 年复发 19,复发率为 20.43%;74 例未复发。脑膜瘤组织β-catenin 低表达率(66.67%,62/93)明显高于正常脑组织(16.67%,5/30; $P<0.05$)。脑膜瘤组织 Gal-3 高表达率(64.52%,60/93)明显高于正常脑组织(6.67%,2/30; $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,β-catenin 低表达、Gal-3 高表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。结论 人脑膜瘤组织β-catenin 呈低表达,而 Gal-3 呈高表达,二者异常表达均与术后复发密切相关。

【关键词】脑膜瘤;β-连环素;半乳糖凝集素-3;术后复发

【文章编号】1009-153X(2021)03-0165-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Relationship between expression levels of β- catenin and Gal- 3 in meningioma tissues and postoperative recurrence of patients with meningioma

LUO Fang- jie, ZHANG Dai- long, DENG Jing- yang, CHEN Ya- de, ZENG Zhi- ming, ZHU Zhan- peng. Department of Neurosurgery, Dongguan Songshanhu Central Hospital, Dongguan 523326, China

【Abstract】Objective To explore the expression changes of β-catenin and galectin-3 (Gal-3) in meningioma tissues and their relationship with the postoperative recurrence of patients with meningioma. Methods The exprssion levels of β-catenin and Gal-3 were detected in meningioma tissues obtained from 93 patients with meningioma who underwent surgery from December 2017 to December 2019, and in normal cerenral tissues obtained from 30 patients with traumatic brain injury who underwent decompression using immunohistochemical staining. All the meningioma patients were followed up for 12 months. Results Of 93 meningioma patients, 19 had recurrence 1 year after the operation, with a recurrence rate of 20.43%, and 74 did not recur. The low expression rate of β-catenin in meningioma tissues (66.67%, 62/93) was significantly higher than that (16.67%, 5/30) in normal cerebral tissues ($P<0.05$). The high expression rate of Gal-3 in meningioma tissues (64.52%, 60/93) was significantly higher than that (6.67%, 2/30) in normal cerebral tissues ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that low expression of β-catenin and high expression of Gal-3 were independent risk factors for the postoperative recurrence of the patients with meningioma ($P<0.05$). Conclusion Most of the human meningiomas are of low expression of β-catenin and high expression of Gal-3. Both abnormal expressions are closely related to the postoperative recurrence of the patients with meningioma.

【Key words】Meningioma; β-catenin; Galectin-3; Postoperative recurrence

脑膜瘤占颅内肿瘤的 13%~19%,属于富血管性肿瘤,部分脑膜瘤呈侵袭性生长,术后易复发,预后往往欠佳^[1,2]。研究表明,β-连环素(β-catenin)参与细胞间粘附,其表达异常可致细胞间粘附能力下降,并且激活 Wnt 通路下游靶基因,促进肿瘤进展^[3];而半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)具有多种生物功能,例如调节免疫、参与细胞间粘附、参与细胞凋

亡等,在脑胶质瘤中异常表达,与肿瘤恶性程度密切相关^[4]。本文探讨人脑膜瘤组织β-catenin、Gal-3 的表达水平与术后复发的关系,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2017 年 12 月至 2019 年 12 月手术切除的脑膜瘤标本 93 例(脑膜瘤组),其中男 51 例,女 42 例;平均年龄(56.43±12.64)岁;癫痫 38 例,视力下降 26 例,颅内压增高 10 例,肢体运动障碍 7 例;肿瘤直径 2~8 cm,平均(4.61±2.14)cm;肿瘤位于大脑凸面 52 例,矢状窦、大脑镰旁 30 例,其他部位 11

例。选取同期颅脑损伤内减压术切除的正常脑组织 30 例作为对照组,其中男 18 例,女 12 例;平均年龄(55.91±15.47)岁。本研究方案获医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①行肿瘤切除术,术后病理检查证实为脑膜瘤;②意识清楚,沟通能力良好;③自愿签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 合并他部位原发性肿瘤;肝、肾、心等脏器损害;既往有颅脑手术史;复发性脑膜瘤;既往有精神病史;昏迷状态。

1.3 检测方法 采用免疫组化法检测β-catenin、Gal-3 表达。常规制备组织切片,存放至 4℃冰箱备用。先进行 HE 染色,然后进行免疫组化染色。经脱蜡、水化处理,利用 PBS 液冲洗 2 次,5 min/次;在高压下行抗原修复,取切片置于柠檬盐酸缓冲液内,经高压锅加热 10 min,自然冷却,经 PBS 进行 3 次冲洗,3 min/次;山羊血清室温反应 10~15 min 后,加入一抗,4℃孵育过夜,PBS 冲洗 3 次,3 min/次;加入二抗,室温反应 2 h,PBS 冲洗;DAB 显色,苏木素复染,脱水、透明处理,封片后显微镜下观察。

阳性结果判定^[5]:若细胞质、胞膜内呈棕黄色颗粒,则为阳性。随机选择 10 个高倍视野(×400),各视野随机选择 100 个细胞,根据染色强度、阳性细胞占比予以评分。染色强度:无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞占比:≤5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。两项评分乘积>4 分则判定高表达,否则为低表达。

1.4 随访 脑膜瘤病人术后随访 12 个月,判断脑膜瘤复发情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析;计数资料行χ²检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;采用多因素 logistic 回归分析术后复发的影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑膜瘤术后复发率 93 例脑膜瘤中,术后复发 19,复发率为 20.43%;74 例未复发。

2.2 脑膜瘤β-catenin、Gal-3 表达变化 脑膜瘤组织β-catenin 低表达率(66.67%,62/93)明显高于正常脑组织(16.67%,5/30; $P < 0.05$)。脑膜瘤组织 Gal-3 高表达率(64.52%,60/93)明显高于正常脑组织(6.67%,2/30; $P < 0.05$)。

2.3 脑膜瘤术后复发的影响因素 单因素分析结果显示,肿瘤大小、肿瘤生长方式、肿瘤切除程度、瘤周水肿、病理分级、β-catenin 和 Gal-3 表达水平与脑膜瘤术后复发有关($P < 0.05$,表 1)。多因素 logistic 回归分析结果显示,肿瘤侵袭性生长、肿瘤未全切除、肿瘤较大、瘤周水肿严重、病理分级高、β-catenin 低表达、Gal-3 高表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素

表 1 人脑膜瘤术后复发危险因素的单因素分析

影响因素	未复发组(n=74)	复发组(n=19)
性别(例,男/女)	39/35	12/7
年龄(岁)	54.21±12.75	56.75±13.16
肿瘤侵袭性生长(例)		
是	27(36.49%)	15(78.95%)*
否	47(63.51%)	4(21.05%)
肿瘤切除程度(例)		
未全切除	35(47.30%)	14(73.68%)*
全切除	39(52.70%)	5(26.32%)
肿瘤直径(cm)	4.16±1.72	6.34±1.43*
瘤周水肿(例)		
轻度	44(59.46%)	3(15.79%)
重度	30(40.54%)	16(84.21%)*
WHO 分级(例)		
I~II 级	58(78.38%)	9(47.37%)
III 级	16(21.62%)	10(52.63%)*
辅助放疗(例)	42(56.76%)	11(57.89%)
肿瘤部位(例)		
大脑凸面面	41(55.41%)	11(57.89%)
矢状窦、大脑镰旁	24(32.43%)	6(31.58%)
其他部位	9(12.16%)	2(10.53%)
β-catenin 表达水平		
高表达	29(39.19%)	2(10.53%)
低表达	45(60.81%)	17(89.47%)*
Gal-3 表达水平		
高表达	44(59.46%)	16(84.21%)*
低表达	30(40.54%)	3(15.79%)

注:与未复发组相应值比, $P < 0.05$

表 2 人脑膜瘤术后复发危险因素的 multivariate logistic 回归分析

影响因素	P 值	比值比	95%置信区间
肿瘤侵袭性生长	0.000	3.119	1.595~6.099
肿瘤未全切除	0.040	2.052	1.034~4.072
肿瘤直径≥5 cm	0.002	3.925	1.674~9.203
重度瘤周水肿	0.001	4.418	1.791~10.898
WHO 分级 III 级	0.007	4.827	1.544~15.091
β-catenin 高表达	0.020	0.899	0.822~0.983
Gal-3 高表达	0.034	3.714	1.104~12.494

($P<0.05$,表 2)。

3 讨论

部分脑膜瘤,彻底切除难度大,术后易复发^[6]。脑膜瘤发病机制复杂,具体机制尚不明确,但临床认为可能与免疫紊乱、炎症进展等有关^[7]。丁婧和陈晖^[8]研究显示,Gal-3 在细胞增殖/凋亡、炎症反应、免疫反应中均发挥重要作用。王元^[9]指出 β -catenin 在软组织肿瘤中异常表达,对肿瘤发生、进展有双重调节作用。本文结果显示,与正常脑组织相比,脑膜瘤组织 β -catenin 呈低表达,Gal-3 呈高表达。 β -catenin 是一种骨架蛋白,主要表达于细胞膜,细胞核以及细胞质内相对较少。一旦 β -catenin 表达下降或缺失,则可破坏细胞之间的连接性,损害细胞间粘附力,促进肿瘤进展与恶化^[10]。但也有研究显示乳腺癌 β -catenin 呈高表达^[11]。这提示 β -catenin 在不同类型的肿瘤中表达可能存在差异。Gal-3 在哺乳动物、线虫中均表达,在进化过程中具有高度保守性,通常在机体内表达水平较低,但 Gal-3 在多种恶性肿瘤中呈高表达,如乳腺癌、甲状腺癌等^[12,13]。Gal-3 过表达可促进肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进新生血管形成,诱导肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤进展^[14]。有学者发现,抑制 Gal-3 表达后,可见肿瘤细胞凋亡增加,而增殖能力明显降低^[15]。

本文结果还显示, β -catenin 低表达、Gal-3 高表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。 β -catenin 低表达表,降低细胞间粘附能力,甚至导致该功能丧失,肿瘤细胞生长则难以受控,引起肿瘤侵袭,促进肿瘤细胞增殖,增加复发风险。而 Gal-3 高表达可导致细胞运动受异常影响,促使细胞外基质受损,使肿瘤细胞抗凋亡作用增强。

综上所述,脑膜瘤 β -catenin 呈低表达,Gal-3 呈高表达,二者均与术后复发密切相关。

【参考文献】

[1] Preusser M, Brastianos PK, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(2): 106–115.

[2] Huang RY, Bi WL, Weller M, *et al.* Proposed response

assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group [J]. Neuro-Oncol, 2019, 21(1): 26–36.

[3] 王九龙,郑万琼,张益明,等. β -连环素蛋白与神经细胞黏附分子在甲状腺癌中的表达及相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志,2019,13(4):309–314.

[4] 尤宇,李旭,王重韧,等. Galectin-3 调控 Wnt 信号通路对脑胶质瘤细胞凋亡的影响[J]. 现代肿瘤医学,2019, 27(6):35–39.

[5] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2014. 66.

[6] Slot KM, Peters JVM, Vandertop WP, *et al.* Meningioma surgery in younger and older adults: patient profile and surgical outcomes [J]. Eur Geriatr Med, 2018, 9(1): 95–101.

[7] 郭玉芹,冯智才,张武,等. 脑膜瘤的影像诊断及治疗进展[J]. 中南医学科学杂志,2019,47(1):95–98.

[8] 丁婧,陈晖. 半乳糖凝集素-3 在相关疾病中的研究进展[J]. 循证医学,2019,19(2):54–60.

[9] 王元. β -连环蛋白在软组织肿瘤中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(5):455–459.

[10] Rutkowski R, Chrzanowski R, Trwoga M, *et al.* Expression of N-cadherin and β -catenin in human meningioma in correlation with peritumoral edema [J]. Int J Neurosci, 2018, 128(9): 805–810.

[11] 瞿丛新,郭小军,李泉源,等. 乳腺癌组织中 EphA2、SIAH2、 β -catenin 的表达量及其与肿瘤恶性程度的相关性[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(9):844–847.

[12] 陈雨秋,周国华,顾军. 半乳糖凝集素 3 与乳腺癌的研究进展[J]. 东南国防医药,2020,22(5):68–73.

[13] 游庆华,徐冬香,高晓芳,等. Galectin-3、Midkine 和 CK18 诊断女性甲状腺癌价值[J]. 中国计划生育学杂志,2019, 27(6):725–728.

[14] 欧阳青,李慧,阎昱升,等. 半乳糖凝集素 3 对免疫细胞功能和炎症因子分泌影响的研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(1):16–18.

[15] 王永强,刘子厚,舒杰,等. 半乳糖凝集素 3 调控转化生长因子- β 诱导的 A549 细胞上皮间质转化[J]. 中国医学科学院学报,2018,40(2):219–224.

(2021-01-14 收稿,2021-02-25 修回)