

无功能垂体腺瘤的垂体相关转录因子表达与临床特征分析

唐晓爽 张晓青 尹华春 郑 新 李 松 杨 辉

【摘要】目的 探讨垂体相关转录因子在无功能垂体腺瘤中的表达情况及其临床意义。**方法** 收集 2013~2019 年手术切除的无功能垂体腺瘤组织 151 例,采用组织芯片技术检测 5 个垂体相关转录因子(Pit-1、SF-1、GATA2、Tpit、ERα)的表达。**结果** 5 个转录因子均阴性 36 例,Pit-1 阳性 91 例,SF-1 阳性 11 例,GATA2 阳性 9 例,ERα 阳性 4 例;生长激素(GH)细胞腺瘤 53 例,多激素细胞腺瘤 42 例,零细胞腺瘤 36 例,促性腺激素(GnH)细胞腺瘤 11 例,促甲状腺激素(TSH)细胞腺瘤 9 例,各类无功能垂体腺瘤病人的年龄和 Ki-67 指数无统计学差异($P>0.05$),TSH 细胞腺瘤体积最小、侵袭性比例最低($P<0.05$),多激素细胞腺瘤、GnH 细胞腺瘤和零细胞腺瘤体积较大($P<0.05$),零细胞腺瘤 P53 阳性率最低($P<0.05$)。5 个转录因子阳性表达以 40~59 岁病人多见($P<0.05$);Tpit 阳性表达以男性多见($P<0.05$),其余 4 个转录因子以女性多见($P<0.05$)。Pit-1 阳性病人血清 GH、TSH 水平明显增高($P<0.01$),ERα 阳性病人血清泌乳素水平明显增高($P<0.05$),GATA2 阳性病人血清 TSH 水平明显增高($P<0.01$),血清促肾上腺皮质激素水平与 5 个转录因子表达水平无明显关系($P>0.05$)。**结论** 垂体相关转录因子可以为临床诊断无功能垂体腺瘤提供新依据,而且其阳性表达与无功能垂体腺瘤病人的临床特征有密切联系。

【关键词】 无功能垂体腺瘤;垂体相关垂体相关转录因子;基因表达;临床特征

【文章编号】 1009-153X(2021)12-0907-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of pituitary-related transcription factors in non-functioning pituitary adenomas and its clinical significance
TANG Xiao-shuang, ZHANG Xiao-qing, YIN Hua-chun, ZHENG Xin, LI Song, YANG Hui. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, PLA, Chongqing 400037, China

【Abstract】 Objective To explore the expression of pituitary-related transcription factors in tumor tissues and its relationship with the clinical features of patients with non-functioning pituitary adenoma. **Methods** The expressions of five pituitary-related transcription factors (Pit-1, SF-1, GATA2, Tpit, ERα) were detected by tissue microarray technique in non-functional adenoma tissues obtained from 151 patients with non-functional adenoma who underwent microsurgery from 2013 to 2019. **Results** Of 151 patients, 36 patients were negative for 5 transcription factors, 91 positive for Pit-1, 11 positive for SF-1, 9 positive for GATA2, and 4 positive for ERα; 53 patients were growth hormone (GH) cell adenomas, 42 multihormonal cell adenomas, 36 adenomas without pituitary cell differentiation markers, 11 gonadotropin (GnH) cell adenomas, and 9 thyroid stimulating hormone (TSH) cell adenomas. There was no significant differences in the age and Ki-67 index among various non-functioning pituitary adenomas ($P>0.05$). The tumor volume was smallest and the aggressive rate was lowest in TSH cell adenomas ($P<0.05$). The tumor volume was larger in multihormonal cell adenomas, GnH cell adenomas and adenomas without pituitary cell differentiation markers ($P<0.05$). The P53 positive rate was lowest in the adenomas without pituitary cell differentiation markers ($P<0.05$). The positive expression of 5 transcription factors was more common in patients aged 40~59 years ($P<0.05$); the positive expression of Tpit was more common in male patients ($P<0.05$), and the other 4 pituitary-related transcription factors were more common in female patients ($P<0.05$). The serum GH and TSH levels of Pit-1 positive patients were significantly increased ($P<0.01$), the serum prolactin levels of ERα positive patients were significantly increased ($P<0.05$), the serum TSH levels of GATA2-positive patients were significantly increased ($P<0.01$). **Conclusions** The pituitary-related transcription factors can provide a new basis for clinical diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. The expression of pituitary-related transcription factors is closely related to the clinical characteristics of patients with non-functioning pituitary adenomas.

【Key words】 Non-functioning pituitary adenoma; Tissue microarray technique; Pituitary-related transcription factor; Clinical feature

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.12.004
作者单位:400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院神经外科(唐晓爽、张晓青、尹华春、郑 新、李 松、杨 辉)
通讯作者:杨 辉,E-mail:18908390069@163.com

垂体腺瘤为颅内常见的肿瘤之一,年发病率在(3.9~7.4)/10 万,仅次于胶质瘤和脑膜瘤,其中无功能腺瘤约占 30%^[1]。2004 年,WHO 第三版垂体肿瘤分型指南主要依据激素类型进行分类^[2]。这种分类

方法存在诸多不足,例如激素改变不明显的病人,没有具体的分类。2017年,WHO发布了新的垂体肿瘤分型指南^[3,4],其中垂体相关转录因子的表达情况被作为新的分型指标。垂体相关转录因子对垂体细胞的分化十分重要,例如垂体特异性POU类同源结构域转录因子1(pituitary specific POU-class homoe domain transcription factor-1, Pit-1)主要表达于生长激素(growth hormone, GH)细胞腺瘤和泌乳素(prolactin, PRL)细胞腺瘤,调控GH、PRL和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)细胞分化,PRL细胞分化还需要雌激素受体α(estrogen receptor alpha, ERα)调控,TSH细胞分化则受到GATA2调控,促性腺激素(gonadotropic hormone, GnH)细胞的分化则受SF-1和GATA2的调控^[5]。临床上,很多无功能垂体腺瘤病人通常没有血清激素的异常、缺乏典型的症状,从而导致延误诊断和治疗,所以根据垂体相关转录因子进行分型、分析,对无功能垂体腺瘤的诊治可提供新依据、新方法^[6]。本文探讨无功能垂体腺瘤的垂体相关垂体相关转录因子表达情况与临床特征的关系,为临床无功能垂体腺瘤的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集2013~2019年手术切除的无功能垂体腺瘤组织151例,均经术后组织病理检查确诊,且排除肿瘤囊变、出血,其中男90例,女61例;年龄22~85岁,平均(47.55±11.89)岁。肿瘤大小1 cm×0.5 cm×0.3 cm~6 cm×4.9 cm×6.6 cm,平均体积(18.35±5.33)cm³(计算公式:长×宽²)/2^[7])。侵袭性垂体腺瘤(Knosp分级≥3级^[8])48例。

1.2 组织芯片与免疫组化染色检测 组织标本采用石蜡包埋,随后进行切片、脱蜡、水化后,采用HE染色定位、标记待研究的区域,使用组织芯片点样仪将标记好的组织按设计排列在空白蜡块上。首先要利用打孔机在已经标记好的靶位点上上进行打孔,将组织芯转入蜡块孔中。使用切片机对阵列蜡块进行连续切片获得组织芯片。随后,运用5个垂体相关转录因子(Pit-1、SF-1、GATA2、Tpit、ERα)的一抗,对组织芯片进行孵育,然后二抗孵育,最后利用软件LAS AF Lite和Iamge J对图像进行统计分析^[9]。5种垂体相关转录因子染色情况见图1。

1.3 统计学分析 应用SPSS 13.0软件分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,运用t检验和方差分析;利用R语言包Upset分析作图; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 151例无功能垂体腺瘤的垂体相关转录因子的表达情况 根据2017年WHO垂体肿瘤分类:5个垂体相关转录因子均阴性36例;Pit-1阳性91例,SF-1阳性11例,GATA2阳性9例,ERα阳性4例。

2.2 不同类型无功能垂体腺瘤病人的临床特征 151例无功能腺瘤中,GH细胞腺瘤53例,多激素细胞腺瘤42例,零细胞腺瘤36例,GnH细胞腺瘤11例,TSH细胞腺瘤9例。

首先,各类型无功能腺瘤的年龄和Ki-67指数无统计学差异($P>0.05$),提示分型和年龄、Ki-67指数没有直接联系;其次,多激素细胞腺瘤、GnH细胞腺瘤和零细胞腺瘤体积明显大于TSH细胞腺瘤和GH细胞腺瘤($P<0.05$),提示无功能腺瘤的大小与相关垂体相关转录因子表达、激素水平有一定关系;第三,多激素细胞腺瘤、GH细胞腺瘤、零细胞腺瘤侵袭性比例明显增高($P<0.05$);第四,零细胞腺瘤P53阳性率明显低于其他类型($P<0.05$)。见表1。

2.3 垂体相关转录因子表达水平与无功能腺瘤病人临床特征的关系 与20~39岁、>60岁病人相比,40~59岁病人5个垂体相关转录因子阳性表达率和阴性表达率均明显增加($P<0.05$;图2A);除Tpit阳性表达为男性多于女性($P<0.05$;图2B),其余4个垂体相关转录因子均为女性多于男性($P<0.05$;图2B);肿瘤体积、Ki-67指数与垂体相关转录因子的表达水平无明显关系($P>0.05$;图2C、2D)。

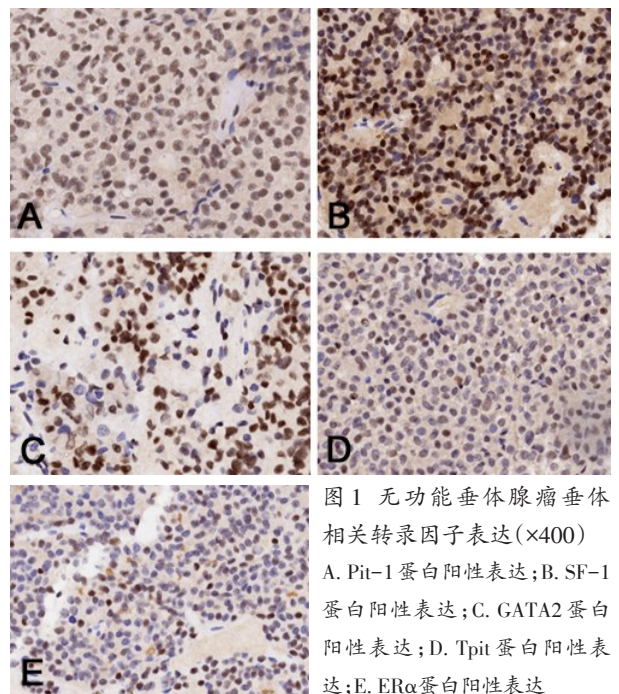


图1 无功能垂体腺瘤垂体相关转录因子表达(×400)
A. Pit-1 蛋白阳性表达;B. SF-1 蛋白阳性表达;C. GATA2 蛋白阳性表达;D. Tpit 蛋白阳性表达;E. ERα 蛋白阳性表达

表 1 不同类型无功能垂体腺瘤病人的临床特征

WHO 分型	例数(例)	平均年龄(岁)	男/女(例)	肿瘤体积(cm ³)	侵袭性肿瘤(例)	Ki-67≥3%(例)	P53 阳性(例)
多激素细胞腺瘤	42	55.10±3.50	28/14	20.20±6.35*	14(33.33%)*	9(21.43%)	15(35.71%)
TSH 细胞腺瘤	9	44.80±4.99	6/3	9.80±7.89	0	2(22.22%)	3(33.33%)
GnH 细胞腺瘤	11	49.35±5.51	8/3	30.68±7.99*	1(9.09%)	1(9.09%)	4(36.36%)
GH 细胞腺瘤	53	47.90±5.77	15/38	12.84±2.98	21(39.62%)*	5(9.43%)	11(20.75%)
零细胞腺瘤	36	48.33±9.33	19/17	31.67±2.26*	12(33.33%)*	3(8.33%)	3(8.33%)*

注:与TSH细胞腺瘤相比,**P*<0.05;TSH. 促甲状腺激素;GnH. 促性腺激素;GH. 生长激素

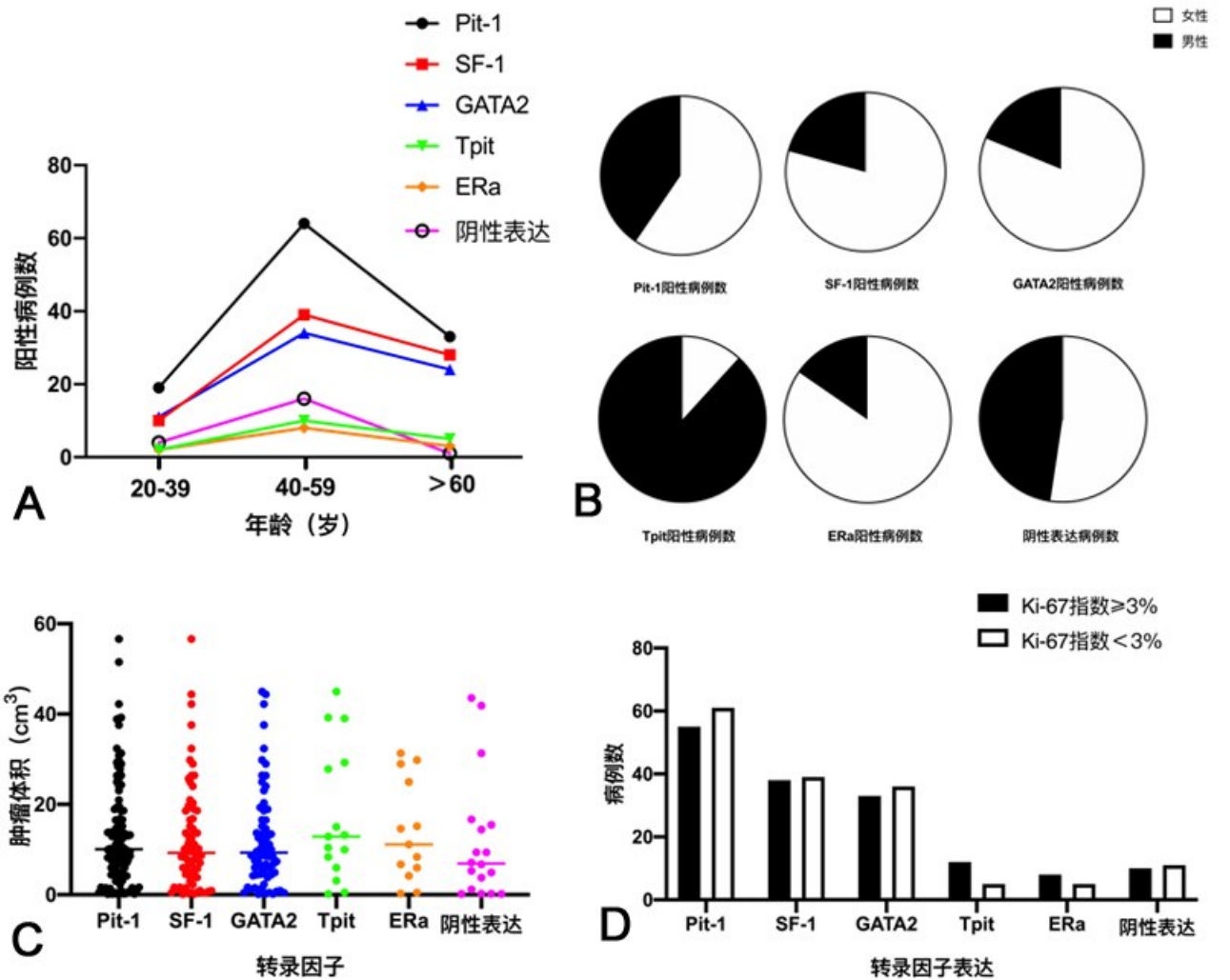


图2 无功能垂体腺瘤垂体相关转录因子阳性表达与病人临床特征的关系

A. 垂体相关转录因子阳性表达与病人年龄的关系;B. 垂体相关转录因子阳性表达与病人性别的关系;C. 垂体相关转录因子阳性表达与肿瘤体积的关系;D. 垂体相关转录因子阳性表达与Ki-67指数的关系

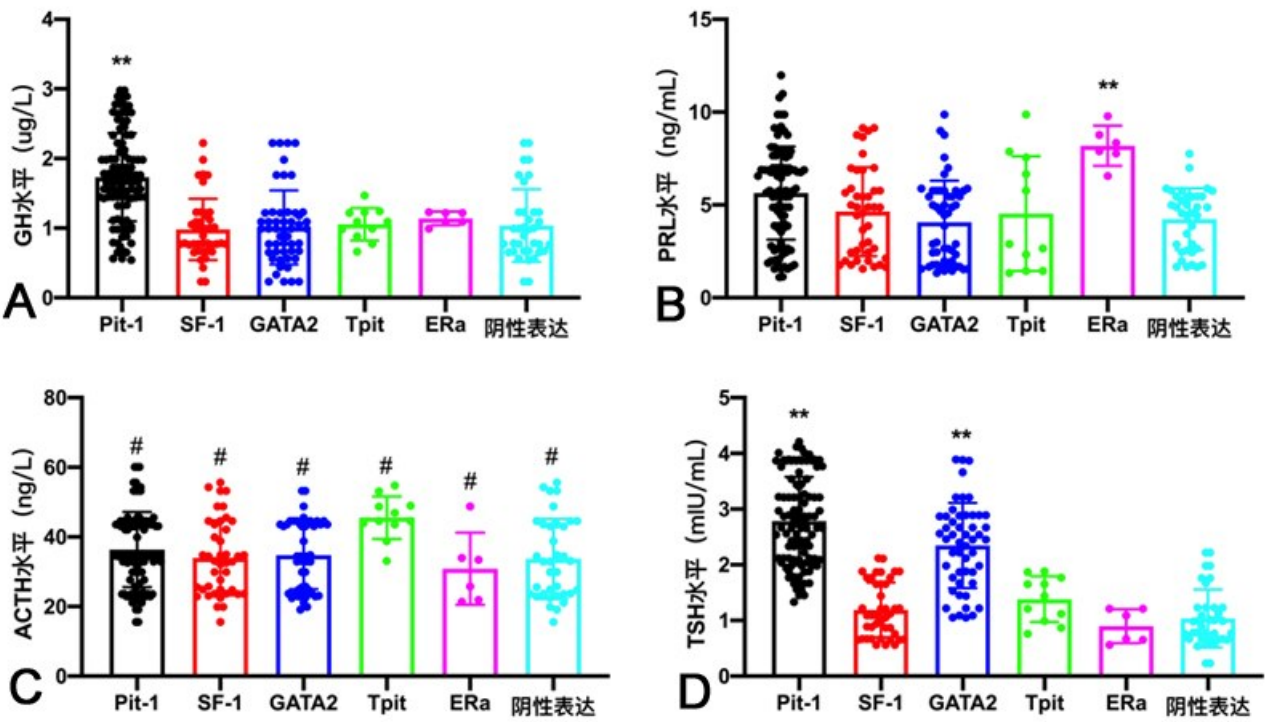


图3 无功能垂体腺瘤垂体相关转录因子阳性表达与激素水平的关系

A. 不同垂体相关转录因子阳性病人的生长激素水平比较,** $P<0.01$;B. 不同垂体相关转录因子阳性病人促甲状腺激素水平比较,** $P<0.01$;
C. 不同垂体相关转录因子阳性病人促肾上腺皮质激素水平比较;D. 不同垂体相关转录因子阳性病人泌乳素水平比较,** $P<0.01$

2.4 垂体相关转录因子表达水平与无功能垂体腺瘤病人内分泌激素水平的关系 Pit-1 阳性病人血清 GH、TSH 水平明显增高($P<0.01$;图 3A、3D), ERa 阳性病人血清 PRL 水平明显增高($P<0.01$;图 3B), GATA2 阳性病人血清 TSH 水平明显增高($P<0.01$;图 3D)。血清 ACTH 水平与转录因子表达水平无明显关系($P>0.05$;图 3C)。这提示 Pit-1、GATA2 表达可能与 GH、TSH 分泌有关,而 ERa 表达则与 PRL 分泌有关。

3 讨论

根据 2017 年第四版 WHO 垂体肿瘤分型,零细胞腺瘤才是真正意义上的无功能腺瘤,所以仅仅通过血清内分泌激素的检测进行垂体腺瘤分类并不完全可靠,而垂体相关转录因子的检测则可以作为一种补充,对无功能垂体腺瘤做进一步分类。作为一种新的垂体肿瘤分类指标,垂体相关转录因子可以与旧的分类方法结合,使垂体肿瘤分类变得更加准确。将来,垂体相关转录因子或许能成为一种新的诊断方法或治疗靶点^[10]。

本文对 151 例无功能垂体腺瘤的垂体相关转录因子以及临床特征进行分析,结果发现 Tpit 阳性率

在男性病人较高,而其他垂体相关转录因子阳性率均在女性病人较高,提示垂体相关转录因子可能与病人的性别有一定关系;其次,无功能垂体腺瘤的肿瘤大小与垂体相关转录因子、血清激素水平有一定关系;GH 细胞腺瘤 P53 阳性率大于其他亚型,提示 Pit-1 表达、GH 水平可能与 P53 表达有一定关系,一定程度上可以预测病人预后情况。此外,垂体相关转录因子的表达和病人血清激素水平也有着一定的联系。

此外,我们发现,部分临床诊断为无功能垂体腺瘤的病人体相关转录因子表达并非全为阴性,原因可能是:临床检测水平有限,激素水平低于检测水平下限;垂体瘤细胞表达相关垂体相关转录因子,但未能表现到蛋白水平。

然而,我们的研究尚存在诸多不足之处,例如样本量不够大,未开展进一步的随访研究,未进行更深入的机制研究等等。在后续的实验,我们将通过分析垂体相关转录因子表达与血清激素水平、肿瘤复发情况、耐药性和肿瘤侵袭性等等之间的关系,深入开展机制研究,为垂体腺瘤的临床诊疗提供新的理论基础。

总之,垂体相关转录因子的检测在一定程度上

可以为临床诊断的无功能垂体腺瘤分类提供新依据,对旧的分类标准进行补充。与此同时,旧的分类标准同样不能摒弃,二者相互补充能更好、更准确地对垂体肿瘤进行分类。除此之外,垂体相关转录因子的表达与某些临床病理特征有着密切的联系,提示垂体相关转录因子对指导诊疗、预测预后具有一定的价值,甚至有可能成为潜在的治疗靶标。

【参考文献】

[1] Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 347-355.

[2] Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors [J]. *Endocrine*, 2005, 28(1): 27-35.

[3] Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(3): 228-243.

[4] 袁仙仙,朱惠娟. 2017 年世界卫生组织垂体肿瘤病理分类变化及临床意义[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(7): 623-626.

[5] Asa SL, Ezzat S. Molecular basis of pituitary development

and cytogenesis [J]. *Front Horm Res*, 2004, 32: 1-19.

[6] Mete O, Asa SL. Structure, function, and morphology in the classification of pituitary neuroendocrine tumors: the importance of routine analysis of pituitary transcription factors [J]. *Endocr Pathol*, 2020, 31(4): 330-336.

[7] Jensen MM, Jrgensen JT, Binderup T, *et al.* Tumor volume in subcutaneous mouse xenografts measured by microCT is more accurate and reproducible than determined by 18F-FDG-microPET or external caliper [J]. *BMC Med Imaging*, 2008, 8: 16.

[8] Knosp E, Steiner E, Kitz K, *et al.* Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings [J]. *Neurosurgery*, 1993, 33(4): 610-617.

[9] Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, *et al.* Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens [J]. *Nat Med*, 1998, 4(7): 844-847.

[10] 高巍,赵莉红,王伟,等. 基于 WHO 新分类的垂体腺瘤诊断及临床病理分析[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(3): 364-371.

(2021-01-24 收稿, 2021-10-07 修回)

(下转第 906 页)

[2] Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 27-42.

[3] Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30: 1591-1601.

[4] Wang Y, Li P, Gong F, *et al.* Micro lesion effect of the globus pallidus internus with deep brain stimulation in Parkinson's disease patients [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(9): 1727-1731.

[5] Louw DF, Burchiel KJ. Ablative therapy for movement disorders: complications in the treatment of movement disorders [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 1998, 9(2): 367-373.

[6] Khabarova EA, Denisova NP, Dmitriev AB, *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease with prior pallidotomy or thalamotomy [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(4): 66.

[7] 石长青,武剑. 单侧苍白球毁损术治疗不同类型帕金森病的疗效分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(12):

1221-1223.

[8] 顾冲,陈国志,谷凌云,等. 多靶点毁损治疗帕金森病疗效分析[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2011, 24(3): 177-179.

[9] 张宇清,李勇杰. 神经核团毁损术治疗帕金森病[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2004, 17(3): 178-182.

[10] Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: a review [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 367-372.

[11] Liu X, Zhang J, Fu K, *et al.* Microelectrode recording-guided versus intraoperative magnetic resonance imaging-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery for Parkinson disease: a 1-year follow-up study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 900-905.

[12] Satzer D, Maurer EW, Lanctin D, *et al.* Anatomic correlates of deep brain stimulation electrode impedance [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(4): 398-403.

(2021-10-26 收稿, 2021-11-30 修回)