

· 论 著 ·

脑膜瘤 Nestin 表达与术后复发的关系

麦麦提依明·托合提 李金贤 乌拉别克·毛力提 赵文君 黄啸元 吴尚谕 王继超

【摘要】目的 探讨巢蛋白(Nestin)在脑膜瘤中的表达情况,分析其与脑膜瘤术后复发的关系。**方法** 收集 2015 年 9 月~2017 年 9 月手术切除的 169 例脑膜瘤的肿瘤标本,采用免疫组化染色法检测肿瘤组织 Nestin 的表达水平。术后随访 4 年,采用多因素 logistic 回归模型分析脑膜瘤术后复发的危险因素。**结果** 169 例中,术后复发 43 例,复发率为 25.44%。169 例脑膜瘤 Nestin 阳性表达率为 73.37%(124/169),其中 WHO 分级 I 级脑膜瘤 Nestin 阳性表达率[50.94%(27/53)]明显低于 II 级、III 级脑膜瘤[分别为 80.90%(72/89)、92.59%(25/27); $P<0.001$]。多因素 logistic 回归分析显示,Nestin 表达阳性是脑膜瘤术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 脑膜瘤 Nestin 表达与肿瘤 WHO 分级有关,检测 Nestin 表达可用于评估脑膜瘤术后复发的风险。

【关键词】 脑膜瘤;巢蛋白;Nestin;术后复发;危险因素

【文章编号】 1009-153X(2022)06-0444-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Nestin expression in meningioma tissues and its clinical significance

MAITIYIMING Tuoheti, LI Jin-xian, ULABEK Maoliti, ZHAO Wen-jun, HUANG Xiao-yuan, WU Shang-yu, WANG Ji-chao.

Department of Neurosurgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of Nestin in meningioma tissues and analyze its relationship with postoperative recurrence. **Methods** The Nestin expression was detected using immunohistochemical method in meningioma tissues obtained from 169 patients with meningioma who underwent surgery from September 2015 to September 2017. All the patients were followed up for 4 years to analyze postoperative recurrence. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of postoperative recurrence. **Results** Of 169 patients with meningioma, 43 patients recurred and the postoperative recurrence rate was 25.44%. The positive rate of Nestin expression in WHO grade I meningioma tissues (50.94%, 27/53) was significantly lower than those in WHO grade II (80.90%, 72/89) and grade III (92.59%, 25/27) meningioma tissues ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Nestin positive expression was an independent risk factor for postoperative recurrence of meningioma ($P<0.05$). **Conclusions** The expression of Nestin in meningioma tissues is related to the WHO grade of meningioma. Detection of Nestin expression can be used to evaluate the risk of meningioma recurrence after surgery.

【Key words】 Meningioma; Nestin; Postoperative recurrence; Risk factor

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤,大多数为良性,与周围组织界限清晰^[1]。部分脑膜瘤膨胀性生长,可能累及血管、颅骨、脑实质,与周围组织解剖结构复杂,增加了肿瘤全切除难度,导致术后容易复发^[2]。脑膜瘤复发影响病人的预后。研究表明巢蛋白(Nestin)是一种肿瘤干细胞标记物,参与肿瘤细胞增殖、侵袭、生长等过程^[3]。有学者发现 Nestin 与非小细胞肺癌的淋巴结转移、分化程度、肿瘤大小等病理特征有关^[4]。本文探讨 Nestin 在脑膜瘤组织中的表达及其与

脑膜瘤术后复发的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2015 年 9 月~2017 年 9 月手术切除的 169 例脑膜瘤,其中男 78 例,女 91 例;年龄 31~73 岁,平均(50.53±12.48)岁;WHO 分级 I 级 133 例,II 级 20 例,III 级 16 例。纳入标准:术后病理证实为脑膜瘤;年龄≥18 岁;术前无放/化疗及免疫治疗史;3 个月内无免疫抑制剂、糖皮质激素应用史。排除标准:复发性脑膜瘤;合并严重的心、肝、肾脏功能障碍;合并患其他原发性肿瘤;存在血液系统疾病、自身免疫性疾病、传染性疾病;既往有精神病史。

1.2 检测方法 利用免疫组化染色法测定 Nestin 表达情况。组织蜡块切片,厚 4 μm。脱蜡、水化后,PBS 清洗 3 次,3 min/次。利用 3% 双氧水灭活内源性过氧化物酶,蒸馏水洗 3 次,3 min/次。用 PBS 洗 3 次,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.06.004

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C146)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(麦麦提依明·托合提、李金贤、乌拉别克·毛力提、赵文君、黄啸元、吴尚谕、王继超)

通讯作者:李金贤,E-mail:pjm2765@163.com

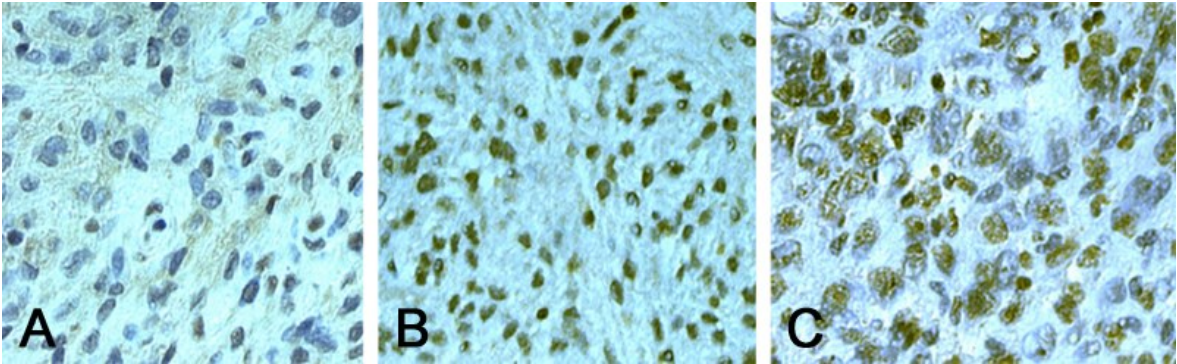


图 1 免疫组化染色检测脑膜瘤 Nestin 表达(SP 法,×200)
A. WHO 分级 I 级;B. WHO 分级 II 级;C. WHO 分级 III 级

3 min/次,微波炉加热行抗原修复,冷却至室温。加正常山羊血清,室温下反应 20 min。加一抗 4 ℃过夜,PBS 洗 3 次,3 min/次。加二抗室温下反应 30 min,PBS 洗 3 次,3 min/次。加辣根酶标记链霉卵白素液,室温下反应 30 min。PBS 洗 3 次,3 min/次。行 DAB 显色后,苏木精复染,显微镜下观察。免疫组化染色结果判断:若细胞核、细胞质中可见棕黄色以及棕褐色染色,则判定为阳性细胞(图 1),选取 5 个高倍视野(×200)进行观察,染色结果计分^[5]:无染色为 0 分,黄色 1 为分,棕黄色 2 为分,棕褐色 3 为分;阳性细胞占比 0~5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。两者乘积为最终评分,0~1 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.3 随访方法 术后随访 4 年,随访时进行 MRI 检查。肿瘤基底部硬膜缘或肿瘤侵袭部位如矢状窦或海绵窦内等部位少量残留肿瘤再次生长,或全切除后再发现肿瘤定为复发^[6]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析;计数资料行 χ^2 检验;正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;采用多因素 logistic 回归模型分析脑膜瘤术后复发的危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑膜瘤 Nestin 表达 脑膜瘤 Nestin 阳性表达率为 73.37%(124/169),其中 WHO 分级 I 级脑膜瘤 Nestin 阳性表达率[50.94%(27/53)]明显低于 II 级、III 级脑膜瘤[分别为 80.90%(72/89)、92.59%(25/27)]; $P<0.001$]。

2.2 脑膜瘤术后复发率及术后复发的危险因素 169 例中,术后复发 43 例,复发率为 25.44%。脑膜瘤 WHO 分级、肿瘤大小、肿瘤侵袭性生长、肿瘤侵犯海绵窦、肿瘤包绕血管神经、Nestin 表达水平、肿瘤切除程度与术后复发有关($P<0.05$;表 1)。多因素 lo-

gistic 回归分析显示,WHO 分级 II~III 级、肿瘤直径≥5 cm、肿瘤侵袭性生长、肿瘤侵犯海绵窦、肿瘤包绕血管神经、Nestin 表达阳性是脑膜瘤术后复发的独立危险因素($P<0.05$,表 2),肿瘤全切除是预防术后

表 1 脑膜瘤术后复发影响因素的单因素分析(例)

危险因素		未复发组	复发组
性别	男	62(49.21%)	16(37.21%)
	女	64(50.79%)	27(62.79%)
年龄	<50 岁	59(49.17%)	14(32.56%)
	≥50 岁	67(53.17%)	29(67.44%)
WHO 分级	I 级	117(92.86%)	16(37.21%)
	II~III 级	9(7.14%)	27(62.79%)*
肿瘤大小	<5 cm	86(68.25%)	8(18.60%)
	≥5 cm	40(31.75%)	35(81.40%)*
瘤周水肿		95(75.40%)	32(74.42%)
肿瘤钙化		32(25.40%)	17(39.53%)
肿瘤侵袭性生长		22(17.46%)	24(55.81%)*
肿瘤侵犯海绵窦		30(23.81%)	25(58.14%)*
肿瘤包绕血管神经		21(16.67%)	22(51.16%)*
Nestin 表达	阴性	42(33.33%)	3(6.98%)
	阳性	84(66.67%)	40(93.02%)*
肿瘤切除程度	全切术	67(53.17%)	9(20.93%)
	未全切除	59(46.83%)	34(79.07%)*

注:与未复发组相应值比,* $P<0.05$

表 2 脑膜瘤术后复发影响因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	比值比	95%置信区间	P 值
WHO 分级 II~III 级	3.528	1.278~9.739	0.015
肿瘤直径≥5 cm	2.718	1.840~4.015	<0.001
肿瘤侵袭性生长	2.979	1.633~5.434	<0.001
肿瘤侵犯海绵窦	3.067	1.487~6.326	0.002
肿瘤包绕血管神经	3.774	1.898~7.504	<0.001
Nestin 表达阳性	2.715	1.198~6.153	0.017
肿瘤全切除	0.877	0.802~0.959	0.004

复发的保护因素($P<0.05$,表2)。

3 讨论

脑膜瘤是常见的颅内肿瘤,多为良性,手术切除效果良好。但部分脑膜瘤部位特殊,涉及复杂的血管、神经组织,手术全切除难度大,术后复发率高^[1,7]。如何改善脑膜瘤预后仍是临床需要解决的问题。

本文结果显示脑膜瘤术后复发与多种因素相关,其中 WHO 分级、肿瘤大小、肿瘤侵犯海绵窦、肿瘤包绕血管神经以及肿瘤切除程度为较常见的影响因素。另外,本文结果显示 Nestin 阳性表达也是脑膜瘤术后复发的一种危险因素。Nestin 基因多态性在肿瘤中有重要的调节作用, Nestin 的 Thr315 或 Thr1299 磷酸化对细胞增殖有较大影响,参与肿瘤进展^[8]。王攀等^[9]发现 Nestin 过表达与皮肤黑素瘤的病理分级、肿瘤大小有关,提示 Nestin 具有促肿瘤进展作用。Nestin 表达还与乳腺癌进展有关,受 SOX10 调节,对乳腺癌干细胞特性进行调控^[10]。Nestin 是肿瘤干细胞标记物,在细胞骨架构成中发挥重要作用,可通过对细胞粘附因子以及肌动蛋白进行调控,影响肿瘤细胞浸润、迁移与增殖,促进肿瘤进展^[11]。Nestin 还与炎症反应有关,可能是神经炎症反应的依赖性标记物^[12]。本文发现脑膜瘤 Nestin 表达与 WHO 分级有关,随着 WHO 分级增高, Nestin 阳性率也相应增高,提示 Nestin 可能促进脑膜瘤进展。

总之, Nestin 表达与脑膜瘤 WHO 分级有关,其阳性表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素。

【参考文献】

[1] Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, *et al.* Diagnostic challenges in meningioma [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(12): 1588-1598.

[2] Fountain DM, Soon WC, Matys T, *et al.* Volumetric growth

(下转第 443 页)

[12] Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, *et al.* Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(3): 589-595.

[13] Wang F, Zhang J, Wang P, *et al.* Prediction of pituitary stalk position in pituitary adenomas by visualization of the hypo-

rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(3): 435-445.

[3] 张文龙,丁小明,黄立军,等. 乙醛脱氢酶 1A3 和巢蛋白表达与原发性星形胶质细胞瘤患者预后的关系[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(12): 1240-1244.

[4] Li SJ, Lai YT, Fan J, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of Nestin expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(2): 161-174.

[5] 徐鹏霄,郑淑芳. 免疫组化与分子病理学[M]. 北京:人民军医出版社, 2011. 64.

[6] 陶英群,梁国标,李智勇,等. 脑膜瘤手术后复发因素[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(8): 735-737.

[7] 赖名耀,李 娟,周江芬,等. 非典型脑膜瘤 38 例疗效及预后因素分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(24): 3758-3761.

[8] Matsuda Y, Ishiwata T, Yoshimura H, *et al.* Nestin phosphorylation at threonines 315 and 1299 correlates with proliferation and metastasis of human pancreatic cancer [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 354-361.

[9] 王 攀,付桂莉,郑源泉,等. Bmi-1 在皮肤黑素瘤中的表达及其与 Nestin 的相关性分析[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2018, 32(2): 123-128.

[10] Feng W, Liu S, Zhu R, *et al.* SOX10 induced Nestin expression regulates cancer stem cell properties of TNBC cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(2): 522-528.

[11] 叶郁红,叶建刚,陈余朋,等. 干细胞相关基因 Nestin 在胃神经内分泌肿瘤中的表达及临床意义[J]. *福建医科大学学报*, 2019, 53(1): 24-27.

[12] Krishnasamy S, Weng YC, Thamisetty SS, *et al.* Molecular imaging of nestin in neuroinflammatory conditions reveals marked signal induction in activated microglia [J]. *J Neuro-inflamm*, 2017, 14(1): 45.

(2021-12-23 收稿, 2022-04-21 修回)

thalamo-hypophyseal tract using diffusion tensor imaging tractography [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(10): e0052.

[14] Castle-Kirszbaum M, Wang YY, King J, *et al.* Predictors of visual and endocrine outcomes after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(1): 843-853.

(2022-03-22 收稿, 2022-05-09 修回)