

· 论 著 ·

脑膜瘤 FASN、HER-2 的表达与术后复发的关系

周 龙 田仁富 潘 轲

【摘要】目的 探讨脑膜瘤脂肪酸合成酶(FASN)、人表皮生长因子受体2(HER-2)的表达与术后复发的关系。**方法** 回顾性分析2017年9月至2020年9月手术治疗的121例脑膜瘤的临床资料。免疫组化染色检测脑膜瘤组织FASN和HER-2表达水平,术后1年复查影像学检查判断肿瘤复发情况。**结果** 121例中,WHO分级2级84例,3级37例;术后肿瘤复发52例(43.0%),未复发69例。复发组脑膜瘤组织FASN、HER-2表达水平明显高于未复发组($P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示,FASN、HER-2高表达是间变性脑膜瘤术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 间变性脑膜瘤FASN、HER-2呈高表达,与术后复发相关。

【关键词】 脑膜瘤;术后复发;脑膜瘤脂肪酸合成酶(FASN);人表皮生长因子受体2(HER-2);危险因素

【文章编号】 1009-153X(2023)04-0248-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Relationship between FASN and HER-2 expression and postoperative recurrence of meningiomas

ZHOU Long, TIAN Ren-fu, PAN Ke. Department of Neurosurgery, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of fatty acid synthetase (FASN) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and postoperative recurrence of meningiomas. **Methods** The clinical data of 121 patients with meningiomas who underwent surgery from September 2017 to September 2020 were retrospectively analyzed. The expression levels of FASN and HER-2 in meningioma tissues were detected by immunohistochemical staining, and the recurrence of tumor was determined by imaging examination one year after surgery. **Results** Of 121 patients, 52 patients (43.0%) had tumor recurrence and 69 did not. The expression levels of FASN and HER-2 in meningioma tissues of recurrent group were significantly higher than those of non-recurrent group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that high expressions of FASN and HER-2 were independent risk factors for postoperative recurrence of meningiomas ($P<0.05$). **Conclusions** FASN and HER-2 are highly expressed in recurrent meningiomas, which is closely related to postoperative recurrence.

【Key words】 Meningioma; Postoperative recurrence; Fatty acid synthetase (FASN) in meningioma; Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2); Risk factor

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤,绝大多数为良性,WHO分级1级,手术全切除肿瘤效果良好^[1];而WHO分级2~3级脑膜瘤(包括非典型脑膜瘤、间变性脑膜瘤),术后复发率显著高于WHO分级1级脑膜瘤,病死率也更高,尤其是WHO分级3级脑膜瘤^[2,3]。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)为影响细胞脂类代谢的多功能酶,可催化碳水化合物合成脂肪酸,为肿瘤细胞提供能量,促进肿瘤细胞增殖,加速肿瘤生长^[4]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)属于4种酪氨酸激酶受体蛋白家族之一,主要表达于胚胎发育期,在肿瘤

细胞的增殖、分化中具有重要作用,并可通过促进新生血管形成,为肿瘤细胞提供营养,进而促进肿瘤进展^[5]。本文探讨脑膜瘤组织FASN、HER-2的表达及其与术后复发的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①脑膜瘤符合《外科学(第8版)》^[6]中诊断标准;②初次确诊并接受手术治疗;③WHO分级2~3级^[7]。排除标准:①术前接受过脑膜瘤相关治疗;②合并其他中枢神经系统肿瘤;③存在凝血功能障碍或血糖控制不稳定;④合并严重肝肾功能异常或心肺功能不全;⑤存在严重感染或感染急性期;⑥既往颅内手术史;⑦脑膜瘤位于重要功能区,术后可能发生严重肢体功能障碍。

1.2 研究对象 2017年9月至2020年9月收治符合标准的脑膜瘤121例,其中男47例,女74例;年龄39~60岁,平均(51.14±3.71)岁;矢状窦旁31例,大脑凸

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.04.007

基金项目:湖北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划(WJ2019M102)

作者单位:445000 湖北,恩施土家族苗族自治州中心医院神经外科(周 龙、田仁富、潘 轲)

面 51 例,蝶骨区 23 例,其他部位 16 例;WHO 分级 2 级 84 例,3 级 37 例。

1.3 手术方法 全麻下行脑膜瘤切除术。术前根据影像学检查明确肿瘤位置后,取合适体位,选择合适的手术入路。术中翻开皮瓣后游离骨瓣,将硬脑膜悬吊在骨窗边缘;剪开脑膜后,使用超声刀、双极电凝切除肿瘤;彻底止血后修补硬脑膜。

1.4 复发判断标准 术后随访 1 年,期间每 3 个月门诊复诊 1 次,每个月电话回访 1 次,复查 MRI、CT 等明确肿瘤复发情况。

1.5 免疫组化染色 取术中切除的脑膜瘤组织标本,使用 10% 甲醛液固定后常规石蜡包埋切片;脱蜡、水化进行组织抗原修复,加入内源性过氧化物阻断剂室温孵育 10 min;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加一抗室温孵育 60 min;PBS 冲洗 4 次,3 min/次;滴加增强剂室温孵育 20 min;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加酶标羊抗鼠/兔免疫球蛋白 G 聚合物室温孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;加入 DAB 显色,显微镜下观察充分显色后使用自来水冲洗 10 min,加入苏木素复染,使用 95% 酒精脱水,室温风干中性树胶封片。

结果判定:①Ki-67 指数:选取 10 个高倍视野,计算每个视野 100 个细胞 Ki-67 的阳性细胞占比,并取平均值作为 Ki-67 指数,以百分率表达。②FASN 表达判定:染色强度(0 分为无染色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为褐黄色)与阳性细胞率(<50% 为 1 分,50%~75% 为 2 分,>75% 为 3 分)乘积≤1 分为阴性(-),2 分为弱阳性(+),3~4 分为中等阳性(2+),5~6 分为强阳性(3+)。③HER-2 表达判定:细胞无染色或染色细胞≤10% 为阴性(-);细胞染色>10%、呈不完整的微弱细胞膜染色为弱阳性(+);细胞染色>10%、呈不完整的中等强度细胞膜染色,或肿瘤染色<10%、肿瘤呈完整的细胞膜染色为中等阳性(2+);细胞染色>10%,呈完整的强度细胞膜染色为强阳性(3+)。

1.6 血清检测 入院时,采用酶联免疫吸附试验法测定血清肿瘤特异性生长因子(Tumor Supplied Group of Factors, TSGF)水平,试剂盒购自广州科方生物技术股份有限公司。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件处理;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验和方差分析;计数资料用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验和 Kruskal-Wallis H 检验;采用多因素 Cox 比例回归风险模型分析脑膜瘤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 术后复发率 术后 1 年,肿瘤复发 52 例(43.0%);未复发 69 例。

2.2 术后复发的危险因素 单因素分析显示,WHO 分级、术前血清 TSGF 水平、脑膜瘤组织 Ki-67 指数、脑膜瘤 FASN 和 HER-2 表达水平与脑膜瘤术后复发有关(*P*<0.05;表 1)。多因素 Cox 回归分析显示,术前血清 TSGF 水平高以及脑膜瘤组织 Ki-67、FASN、HER-2 高表达是脑膜瘤术后复发的独立危险因素(*P*<0.05;表 2)。

3 讨论

文献报道,WHO 分级 2~3 级脑膜瘤术后复发率在 35.70%~51.10%^[8,9]。本文 121 例 WHO 分级 2~3 级脑膜瘤术后复发率为 43.0%,介于上述文献报道结果之间。这说明 WHO 分级 2~3 级脑膜瘤术后复发风险高。本文结果显示术前血清 TSGF 水平高以及脑膜瘤组织 Ki-67、FASN、HER-2 高表达的脑膜瘤术后复发风险高。

TSGF 与肿瘤的生长、进展有关,在肿瘤发生早期即被释放至外周血,尤其是神经系统肿瘤^[10]。Ki-67 为表达于 G0 期以外细胞的细胞增殖抗原,是临床公认的肿瘤细胞增殖活性指标,其表达水平与肿瘤细胞组织分化、增殖密切相关,处于增殖周期细胞越多,则 Ki-67 表达水平越高,肿瘤增殖能力越强,术后复发风险越高^[11]。因此,TSGF、Ki-67 高表达脑膜瘤病人术后应加强随访。

FASN 是细胞内合成、转运脂肪酸的关键酶,可催化合成内源性脂肪酸为肿瘤细胞的增殖提供能力,是肿瘤细胞生存及恶性变的重要条件^[12]。正常情况下,HER-2 在人体胚胎、腺上皮等部位呈低表达,而在子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中过表达,与肿瘤细胞的增殖、侵袭密切相关^[13]。本文结果显示脑膜瘤术后复发可能受脑膜瘤组织 FASN、HER-2 高表达的影响。分析原因:FASN 高表达可通过 β -氧化过程提供蛋白质脂质修饰,促使脂肪酸合成,为肿瘤细胞提供能量,促使脑膜瘤术后复发^[14];同时,FASN 还能激活酪氨酸激酶生长因子受体,并与其形成自动调节的回路,促进肿瘤发生恶性生物行为,导致脑膜瘤术后复发^[15]。Duan 等^[16]研究表明,胃癌组织 FASN 表达与病人临床分期、胃壁浸润及淋巴结、远处转移均存在密切关系,进一步说明 FASN 表达与肿瘤进展有关。HER-2 表达升高

表 1 脑膜瘤术后复发危险因素的单因素分析

危险因素		复发组	未复发组
病灶部位 (例)	矢状窦旁	16(51.61%)	15(48.39%)
	大脑凸面	22(43.14%)	29(56.86%)
	蝶骨区	9(39.13%)	14(60.87%)
	其他部位	5(31.25%)	11(68.75%)
病灶最大径(cm)		6.35±1.22	6.18±1.15
WHO 分级 (例)	2 级	30(35.71%)	54(64.29%)
	3 级	22(59.46%)*	15(40.54%)
组织学类型 (例)	纤维型	16(40.00%)	24(60.00%)
	内皮型	20(47.62%)	22(52.38%)
	沙粒样	5(38.46%)	8(61.54%)
	其他	11(42.31%)	15(57.69%)
肿瘤形状 (例)	分叶状	19(44.19%)	24(55.81%)
	蘑菇状	17(38.64%)	27(61.36%)
	圆形	16(47.06%)	18(52.94%)
肿瘤切除程 度(例)	全切除	12(35.29%)	22(64.71%)
	非全切除	40(45.98%)	47(54.02%)
术后放疗 (例)	有	13(33.33%)	26(66.67%)
	无	39(47.56%)	43(52.44%)
术前血清 TSGF(U/ml)		76.38±4.85*	68.46±4.18
Ki-67 指数(%)		8.13±1.55*	4.64±1.32
		(-)	0
FASN 表达水 平(例)	(+)	8(17.39%)	38(82.61%)
	(2+)	15(38.46%)	24(61.54%)
	(3+)	29(80.56%)*	7(19.44%)
	(-)	3(10.71%)	25(89.29%)
HER-2 表达 水平(例)	(+)	9(31.03%)	20(58.97%)
	(2+)	21(61.76%)	13(38.24%)
	(3+)	19(63.33%)*	11(36.67%)

注：与未复发组相应值比，* $P<0.05$ ；TSGF. 肿瘤特异性生长因子；FASN. 脂肪酸合成酶；HER-2. 人表皮生长因子受体 2

可结合酪氨酸激酶受体蛋白家族中其他成员形成二聚体,促使有丝分裂活化蛋白激酶激活,通过 JAK、PI3K/AKT 等多种信号传导通路,促进肿瘤细胞增殖、分化,并抑制肿瘤细胞凋亡,进而增加脑膜瘤术后复发风险^[17]。此外,HER-2 对 PI3K/AKT 的调控作用,上调血管内皮细胞生长因子水平,促使血管内皮细胞增殖,导致新生血管形成,为肿瘤细胞提供更多的血流供应,增加脑膜瘤术后复发风险^[18]。

本文存在一定局限性:首先,本文为单中心研究,未结合其他地区、中心进行验证;其次,研究对象如未纳入 WHO 分级 I 级脑膜瘤,可能会对研究结果产生一定偏倚;此外,本文纳入的样本量相对较少,而脑膜瘤组织 FASN、HER-2 表达预测术后复发

表 2 脑膜瘤术后复发危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	P 值	风险比	95%置信区间
WHO 分级 3 级	0.141	0.625	0.335~1.168
术前 TSGF 增高	<0.001	1.138	1.071~1.208
Ki-67 指数增高	0.004	1.252	1.077~1.457
FASN 表 达	(-)	1.000	
	(2+)	0.004	4.845
	(3+)	<0.001	22.453
HER-2 表 达	(-)	1.000	
	(+)	0.167	2.565
	(2+)	0.024	4.364
	(3+)	<0.001	23.100

注：TSGF. 肿瘤特异性生长因子；FASN. 脂肪酸合成酶；HER-2. 人表皮生长因子受体 2

的意义有待大样本多中心研究进行进一步验证。
总之,脑膜瘤术后复发与脑膜瘤组织 FASN、HER-2 表达有关。FASN、HER-2 高表达的脑膜瘤病人术后应密切随访。

【参考文献】

[1] 石 勇,秦 军,牟 磊.显微手术治疗窦镰旁脑膜瘤的疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志,2022,27(10): 809-811.

[2] Raman SG, Prakash P, Sumit J, *et al.* Clinical outcome and recurrence after meningioma surgery: an experience from a developing country, Nepal [J]. World Neurosurg. 2020, 148 (4): 138-144.

[3] 罗 鑫,陈礼刚,杨攀靖,等.恶性脑膜瘤术后复发的相关因素分析[J]. 中华神经外科杂志,2018,34(9):941-944.

[4] Myers JS, Lersner AV, Sang Q. Proteomic upregulation of fatty acid synthase and fatty acid binding protein 5 and identification of cancer- and race-specific pathway associations in human prostate cancer tissues [J]. J Cancer, 2016, 7(11): 1452-1464.

[5] Palle J, Rochand A, Pernot S, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in advanced gastric cancer: current knowledge and future perspectives [J]. Drugs, 2020, 80 (4): 401-415.

[6] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013. 213-214.

[7] 占传家,朱文珍,王承缘. 2007 年世界卫生组织对于中枢神经系统肿瘤的分类[J]. 放射学实践,2008,23:122-127.

[8] 罗方接,张代龙,邓景阳,等. 人脑膜瘤组织β-catenin 和

Gal-3 表达水平与术后复发的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(3): 165-167.

[9] 李东明, 孙红卫. WHO Ⅲ级脑膜瘤术后复发的相关因素[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(24): 4110-4114.

[10] 李国强, 罗玉红, 余跃, 等. 非典型性脑膜瘤复发率及其影响因素的 Meta 分析[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(4): 570-578.

[11] Genc CG, Falconi M, Partelli S, *et al.* Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(8): 2467-2474.

[12] 梁颖莉, 余力, 熊威斌, 等. HER2、p-AKT、FASN 及 Ki-67 在脑膜瘤中的表达及意义[J]. 广东医学, 2015, 36(17): 2716-2719.

[13] Thomas A, Rhoads A, Suhl J, *et al.* Incidence and survival by human epidermal growth factor receptor-2 status in young women with stage I-III breast cancer: SEER 2010-2016 [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4): 410-422.

[14] Giro-Perafita A, Sarrats A, Perez-Bueno F, *et al.* Fatty acid synthase expression and its association with clinico-histo-

pathological features in triple-negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74391-74405.

[15] Goswami S, Sharma-Walia N. Crosstalk between osteoprotegerin (OPG), fatty acid synthase (FASN) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast cancer: Implications in carcinogenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 58953-58974.

[16] Duan J, Li S, Huang H, *et al.* Overexpression of fatty acid synthase predicts a poor prognosis for human gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3027-3035.

[17] Yamanouchi K, Kuba S, Eguchi S. Hormone receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki-67 status in primary breast cancer and corresponding recurrences or synchronous axillary lymph node metastases [J]. *Surg Today*, 2020, 50(7): 657-663.

[18] Li GC, Jia XC, Zhao QC, *et al.* The expression of epidermal growth factor receptor 1 and human epidermal growth factor receptor 2 based on tumor location affect survival in gastric cancer [J]. *Medicine*, 2020, 99(21): e20460.

(2022-08-21 收稿, 2023-01-16 修回)

(上接第 247 页)

总之, 经岩前入路联合切除部分岩骨治疗向后可外侧延伸至颈内动脉上方的岩斜区脑膜瘤, 效果良好。该入路除 Kawase 三角外, 只磨除了 Trautmann 三角, 可以确保结扎岩上窦后部的空间; 同时, 避免暴露鼓室和迷路囊, 有助于保护听力, 降低脑脊液漏的风险; 此外, 该术式还可以精确识别岩静脉, 有助于降低静脉性梗死的风险。

【参考文献】

[1] Rao RM, Shrivastava A, Nair S. Anterior transpetrosal approach for petroclival meningioma: operative nuances [J]. *Neurol India*, 2020, 68(1): 20-25.

[2] 贺宇波, 张刚利, 郭建忠, 等. 颞下岩前入路切除岩斜区肿瘤的并发症及其预防[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(5): 549-553.

[3] Morisako H, Ohata H, Shinde B, *et al.* Minimal anterior and posterior combined transpetrosal approach for large petroclival meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 2021. doi: 10.3171/2020.8.JNS202060. Online ahead of print.

[4] 陶晓刚, 魏新亭, 薛亚轲, 等. 耳前颞下经岩前入路切除岩斜区肿瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(12): 529-532.

[5] Tamura R, Toda M, Morimoto Y, *et al.* Analysis of temporo-basal vein with short subdural segment for anterior transpetrosal approach [J]. *World Neurosurg*, 2019, 132: e554-e562.

[6] Xie S, Xiao XR, Li H, *et al.* Surgical treatment of pontine cavernous malformations via subtemporal transtentorial and intradural anterior transpetrosal approaches [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(4): 1179-1189.

[7] Tomio R, Horiguchi T, Borghei-Razavi H, *et al.* Anterior transpetrosal approach: experiences in 274 cases over 33 years: technical variations, operated patients, and approach-related complications [J]. *J Neurosurg*, 2021, 136(2): 413-421.

[8] 姜雷, 盛敏峰, 张燚, 等. 硬膜下岩前入路相关骨性结构的改良定位方法[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8): 1452-1454.

[9] Shin M, Hasegawa H, Miyawaki S, *et al.* Endoscopic trans-mastoid posterior petrosal approach for locally aggressive tumors in the petrous part of the temporal bone involving the internal auditory canal, jugular foramen, and hypoglossal canal [J]. *J Neurosurg*, 2019. doi: 10.3171/2019.5.JNS19187. Online ahead of print.

(2023-02-21 收稿, 2023-04-04 修回)