

E-cadherin 与脑膜瘤分级及瘤周水肿的关系

邓学云 刘 毅 范润金 刘丽华 夏祥国

【摘要】目的 探讨上皮钙粘附蛋白(E-cad)与脑膜瘤病理分级及瘤周水肿之间的关系。方法 收集 2013 年 1 月至 2015 年 1 月经手术切除及病理组织学证实的脑膜瘤标本 66 例,另取 15 例颅脑损伤后行内外减压术的正常蛛网膜组织作为对照。采用免疫组织化学方法检测 E-cad 的表达;头颅 MRI 评估瘤周水肿的程度。结果 正常蛛网膜组织 E-cad 表达强度明显高于脑膜瘤组织($P<0.05$)。脑膜瘤 E-cad 蛋白表达强度与脑膜瘤病理级别呈负相关($rs=-0.577;P<0.01$)。脑膜瘤 E-cad 蛋白表达强度与瘤周水肿级别呈负相关($rs=-0.668,P<0.01$)。结论 E-cad 可能与脑膜瘤瘤周水肿的形成有关。

【关键词】脑膜瘤;瘤周水肿;上皮钙粘附蛋白;相关性

【文章编号】1009-153X(2016)04-0213-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Relationship of E-cadherin with the pathological grade of meningioma and peritumoral brain edema in patients with meningioma

DENG Xue-yun¹, LIU Yi¹, FAN Run-jin¹, LIU Li-hua², XIA Xiang-guo³. 1. Department of Neurosurgery, Central Hospital of Nanchong City, Nanchong 637000, China; 2. Department of Geriatrics, Central Hospital of Nanchong City, Nanchong 637000, China; 3. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective To explore the relationship of epithelial cadherin (E-cad) with the pathological grades of meningiomas and peritumoral brain edema (PTBE). Methods The expression of E-cad was determined by immunohistochemical technique in 66 cases of meningiomas tissues, including 53 pathological grade Ⅰ meningiomas, 7 grade Ⅱ and 6 grade Ⅲ, and 15 cases of normal arachnoid tissues. The grades of PTBE were assessed by MRI. Results The level of E-cad expression was significantly higher in the arachnoid tissues than that in the meningioma tissues ($P<0.05$). The level of E-cad expression was significantly higher in the grade Ⅰ meningioma tissues than those in the grades Ⅱ and Ⅲ meningiomas tissues ($P<0.05$). The levels of E-cad expression in the meningiomas tissues were negatively related to the meningioma grades ($rs=-0.577, P<0.01$). The levels of E-cad expression in the meningioma tissues were negatively related to the peritumoral edema grades ($rs=-0.668, P<0.05$). Conclusion It is suggested that the down-regulation of the level of E-cad expression may be associated with the formation of peritumoral edema in the patients with meningiomas.

【Key words】Meningioma; Epithelial cadherin; Expression; Peritumoral edema

脑膜瘤起源于脑膜和蛛网膜细胞,但大部分来自蛛网膜细胞^[1,2]。脑膜瘤瘤周脑水肿(peritumoral brain edema, PTBE)引起的颅内压增高是目前临床常遇到的一个棘手问题,但其发生机制尚不清楚。有学者认为上皮钙粘附蛋白(epithelial cadherin, E-cad)在 PTBE 形成中起一定作用^[3]。我们利用免疫组织化学方法检测脑膜瘤 E-cad 的表达,以探讨 E-cad 与脑膜瘤病理分级及 PTBE 的相关性。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月经手

术切除及病理组织学证实的脑膜瘤标本 66 例。另取 15 例颅脑损伤后行内外减压术的正常蛛网膜组织作为对照。

1.2 PTBE 评价方法 应用脑 MRI 扫描并按照改良 Goldman 等^[4]方法将 PTBE 分为 4 级:0 级,无明显水肿,仅脑沟回消失;Ⅰ级,水肿带<2 cm;Ⅱ级,水肿带>2 cm,但局限于半球;Ⅲ级,水肿带跨越半球。

1.3 免疫组化检测脑膜瘤 E-cad 的表达 表达水平评估参照 Metindir 等^[5]方法,根据免疫组化染色强度以及染色的阳性细胞数所占比例两个方面来判断:①高倍镜下阳性细胞染色强度,无表达为 0 分,微黄色为 1 分,黄色为 2 分,黄褐色为 3 分;②高倍镜下阳性细胞百分比,阳性细胞数<5%为 0 分,5%~10%为 1 分,11%~50%为 2 分,51%~80%为 3 分,>80%为 4 分;以上两项相乘,0 分为阴性(-),1~3 分为弱阳性(+),4~6 分为阳性(++),>6 分为强阳性(+++)。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.04.007
作者单位:637000 四川,南充市中心医院神经外科(邓学云、刘毅、范润金),老年病科(刘丽华);646000 四川泸州,西南医科大学附属医院神经外科(夏祥国)

1.4 统计学处理 应用SPSS 19.0软件处理,等级资料采用秩和检验,相关性分析采用Spearman 等级相关系数,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 E-cad在正常蛛网膜组织和脑膜瘤组织中的表达情况 E-cad在细胞膜或细胞质中表达,前者表达更为常见。在正常蛛网膜组织E-cad表达强度高于脑膜瘤组织。在正常蛛网膜组织上E-cad全部呈强阳性表达。在脑膜瘤中,有12例E-cad表达为强阳性,41例表达为阳性或弱阳性,13例表达阴性。总体来看在脑膜瘤中E-cad常呈低表达或不均匀性表达,甚至显示表达缺如,见图1,表1。

2.2 E-cad在不同级别的脑膜瘤组织中表达情况的比较 E-cad蛋白阳性表达程度与脑膜瘤的级数呈负相关($r_s=-0.577, P<0.01$)。I级脑膜瘤E-cad蛋白表达强度比II级、III级高。II、III级脑膜瘤组织之间E-cad蛋白表达比较差异无显著性($P>0.05$),见表2、图2。

2.3 不同程度PTBE脑膜瘤E-cad的表达情况 E-cad蛋白表达程度与脑膜瘤PTBE的程度呈负相关($r_s=-0.668, P<0.01$)。0级PTBE脑膜瘤E-cad表达明显高于I级、II级以及III级PTBE的脑膜瘤;I级PTBE脑膜瘤E-cad表达明显高于II级PTBE脑膜瘤。见表3。

3 讨论

E-cad是钙依赖性的细胞与细胞粘附分子,是钙黏附蛋白家族中一种,主要在细胞膜上表达,参与细胞间特异性黏附过程^[6]。E-cad表达降低或缺如,导致黏着接合结构的破坏,可能参与上皮性肿瘤的发生发展^[7]。

本研究显示E-cad在正常蛛网膜组织中表达全部呈强阳性,在脑膜瘤组织中E-cad呈现低表达或不均匀表达,甚至表达缺如。Akai等^[8]认为E-cad是脑膜瘤中主要的钙粘蛋白,并发现E-cad可在正常蛛网膜上表达,E-cad在人类正常上皮组织中普遍呈强阳性表达。研究发现人类上皮细胞起源的肿瘤中,E-cad呈现低表达或者表达缺失,且随着肿瘤级别增高而下降。E-cad表达下降甚至缺失,是肺癌、乳腺癌、食管癌等上皮性肿瘤恶变的重要特征^[9],是导致肿瘤发生侵袭和转移的重要因素。Pecina-Slaus等^[10]也发现73%的脑膜瘤E-cad表达水平下降。

本研究还发现E-cad蛋白表达程度与脑膜瘤病理级别呈负相关($r_s=-0.577, P<0.05$),即E-cad蛋白

表1 蛛网膜及脑膜瘤组织E-cad的表达水平比较(例)

组织类别	例数	表达水平			
		-	+	++	+++
蛛网膜	15	0	0	0	15
脑膜瘤*	66	13	21	20	12

注:秩和检验结果显示,脑膜瘤平均秩次为34.86,蛛网膜为68.00;与蛛网膜组比较,* $P<0.05$;E-cad:上皮钙粘附蛋白

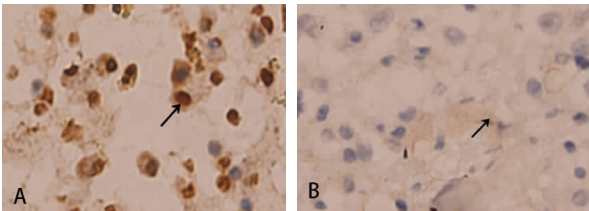


图1 免疫组化染色显示E-cad在蛛网膜及脑膜瘤组织中的表达($\times 400$)

A. 蛛网膜;B. 脑膜瘤;E-cad: 上皮钙粘附蛋白

表2 不同病理级别脑膜瘤E-cad表达水平比较(例)

脑膜瘤分级	表达水平			
	-	+	++	+++
I*	3	19	19	12
II	4	2	1	0
III	6	0	0	0

注:Kruskal-Wallis 检验结果显示,I、II、III级脑膜瘤平均秩次分别为38.65、17.21、7.00;与II、III级脑膜瘤相比,* $P<0.05$;E-cad: 上皮钙粘附蛋白

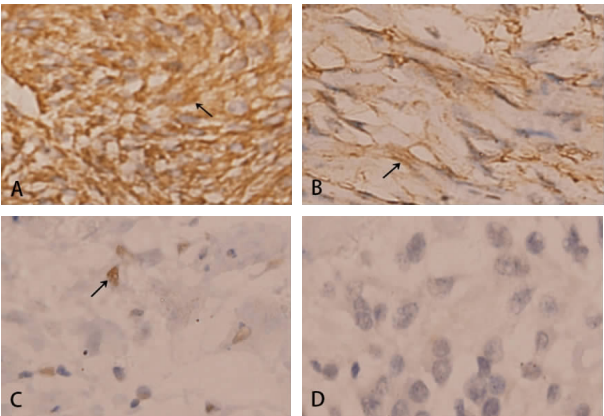


图2 免疫组化染色显示E-cad在正常蛛网膜及不同级别脑膜瘤组织的表达($\times 400$)

A. 正常蛛网膜;B. I级脑膜瘤;C. II级脑膜瘤;D. III级脑膜瘤;E-cad: 上皮钙粘附蛋白

表 3 不同程度瘤周水肿脑膜瘤组织 E-cad 表达水平比较(例)

瘤周水肿程度	表达水平			
	-	+	++	+++
0*	0	4	7	10
I #	5	9	13	2
II	5	8	0	0
III	3	0	0	0

注:Kruskal-Wallis 检验结果显示,伴 0、I、II、III 级周围水肿的脑膜瘤平均秩次分别为 48.21、32.78、17.46、7.00;与 I、II、III 级周围水肿的脑膜瘤相比,* $P<0.05$;与 III 级周围水肿的脑膜瘤相比,# $P<0.05$;E-cad:上皮钙粘附蛋白

表达随着脑膜瘤病理级别的增高而降低,甚至 III 级脑膜瘤 E-cad 蛋白表达缺失;I、II、III 级脑膜瘤组织之间 E-cad 蛋白表达强度不同。I 级脑膜瘤 E-cad 蛋白表达强度明显高于 II 级、III 级,II、III 级之间无明显差异,可能与样本量小有关。Motta 等^[11]也发现在星形细胞瘤中 E-cad 蛋白表达强度在高级别星形细胞瘤(III~IV 级)明显低于低级别星形细胞瘤(I~II 级)($P<0.0001$)。Utsuki 等^[12]研究 103 脑膜瘤,发现 5 例非典型脑膜瘤中 E-cad 蛋白的表达水平均为阴性。说明 E-cad 表达下降或缺失,可能影响脑膜瘤的病理分级,机制可能为 E-cad 表达下降或缺失,导致细胞间正常连接破坏,细胞间粘附力下降,使脑膜瘤细胞更易向周围侵袭,增加脑膜瘤病理分级。

本研究发现 E-cad 蛋白表达程度与脑膜瘤 PTBE 的程度呈负相关,即指 E-cad 蛋白表达情况随着 PTBE 程度的增高而降低,甚至在 III 级 PTBE 中 E-cad 蛋白表达缺失。这提示 E-cad 表达越少,PTBE 程度越重。Zhou 等^[3]也发现在不同程度的 PTBE 的脑膜瘤 E-cad 阳性表达有差异。因此我们认为,在脑膜瘤中(尤其恶性程度高者)存在一种机制,抑制 E-cad 的表达,导致细胞间连接和血脑屏障的破坏,细胞间粘合力下降,通透性增加,血浆渗漏,导致及增加 PTBE。诚然脑膜瘤 PTBE 的形成机制极为复杂,还可受其他因素,如血小板活化因子、类固醇激素、肿瘤对局部脑组织压迫、癫痫、肿瘤部位等影响,多种因素之间相互联系,相互调控,但 E-cad 可能在脑膜瘤 PTBE 形成过程中起重要作用。

本研究,提示脑膜瘤组织中的 E-cad 表达可能与肿瘤的生物行为学和 PTBE 程度有相关性。

【参考文献】

[1] Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, *et al*. Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply [J]. *Cancer*, 1999, 85(4): 936-944.

[2] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2005. 587-588.

[3] Zhou KY, Wang GT, Wang YR, *et al*. The potential involvement of E-cadherin and β -catenins in meningioma [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(6): e11231.

[4] Goldman CK, Bharara S, Palmer CA, *et al*. Brain edema in meningiomas is associated with increased vascular endothelial growth factor expression [J]. *Neurosurgery*, 1997, 40: 1269-1277.

[5] Metindir J, Dilek GB, Pak I. Staining characterization by immunohistochemistry of tumor cancer antigen in patients with endometrial cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29: 489-492.

[6] Matsuma T, Mitamura K. Frequent down-regulation of E-cadherin by genetic and epigenetic changes in the malignant progression of hepatocellular carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(3): 594-599.

[7] Hugo HJ, Kokkinos MI, Blick T, *et al*. Defining the E-cadherin repressor interactome in epithelial-mesenchymal transition: the PMC42 model as a case study [J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, 193(1-2): 23-40.

[8] Akat K, Bleck CK, Lee YM, *et al*. Characterization of a novel type of adherens junction in meningiomas and the derived cell line HBL-52 [J]. *Cell Tissue Res*, 2008, 331: 401-412.

[9] Reinhold WC, Reimers MA, Lorenzi P, *et al*. Multifactorial regulation of E-cadherin expression: an integrative study [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(1): 1-16.

[10] Pecina-Slaus N, Cicvara-Pecina T, Kafka A. Epithelial to mesenchymal transition: possible role in meningiomas [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 889-896.

[11] Motta FJ, Valera ET, Lucio-Eterovic AK, *et al*. Differential expression of E-cadherin gene in human neuroepithelial tumors [J]. *Genet Mol Res*, 2008, 7: 295-304.

[12] Utsuki S, Oka H, Sato Y, *et al*. Invasive meningioma is associated with a low expression of E-cadherin and beta-catenin [J]. *Clin Neuropathol*, 2005, 24: 8-12.

(2015-11-05 收稿, 2015-11-13 修回)