

. 综 述 .

脑膜瘤周水肿形成机制的研究进展

徐彬宴 综述 唐晓平 校审

【关键词】脑膜瘤;瘤周水肿;机制

【文章编号】1009-153X(2020)09-0648-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 739.41

大约 60% 的脑膜瘤伴瘤周水肿(peritumoral brain edema, PTBE)^[1]。脑水肿分为细胞毒性水肿、血管源性水肿,主要区别在于是否存在血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的破坏。脑膜瘤水肿区域的超微结构与实验性血管源性水肿相似^[2]。脑膜瘤组织通过蛛网膜、蛛网膜下腔、软脑膜和大脑皮质与脑白质分离,构成瘤-脑界面。因此 PTBE 的形成是建立在 BBB、瘤-脑界面功能或形态破坏的基础上。PTBE 的发生机制复杂,本文就脑膜瘤 PTBE 产生机制制作一综述。

1 蛋白分子与 PTBE 的关系

1.1 水通道蛋白 4(aquaporin4, AQP4) AQP 在水分运输和维持液体平衡中起着不可或缺的作用^[3]。AQP4 主要在血管附近的星形细胞足突中表达,在星形细胞瘤、转移瘤等水肿性脑肿瘤表达增加^[4]。脑膜瘤 AQP4 表达明显上调,而且表达水平与水肿程度、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平密切相关^[2,5,6]。Gawlitza 等^[7]发现脑膜瘤 PTBE 与 AQP4 表达有关,而与肿瘤分级、体积、Ki-67 的表达无关。在细胞毒性水肿模型小鼠,敲除 AQP4 基因减轻脑肿胀;而在血管源性水肿模型小鼠,敲除 AQP4 基因加重脑水肿^[8]。

1.2 VEGF VEGF 是血管内皮细胞特异性肝素结合生长因子,与其受体特异性结合使血管内皮细胞大量增生和血管通透性增加,促进生成丰富的异常新生血管。Ding 等^[9]发现脑膜瘤 VEGF mRNA 和蛋白表达阳性,而瘤周组织只有蛋白表达,没有 mRNA,并且随着与肿瘤边距增加,蛋白表达水平下降。这提示 VEGF 由脑膜瘤组织产生,通过破坏的瘤-脑界

面进入脑实质,刺激血管内皮细胞增生,增强血管通透性,加之肿瘤新生的毛细血管 BBB 的不完善,导致水肿物质渗透,引起 PTBE。

1.3 基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9) 能够降低细胞外基质和血管基底膜,影响血管通透性,破坏 BBB,促进肿瘤转移和浸润;还可释放 VEGF,参与血管的生成^[10]。Iwado 等^[11]发现良性脑膜瘤 MMP9 的表达与 VEGF 的表达和软膜血液供应呈正相关,并通过诱导蛛网膜破坏和软脑膜血供的形成促进 PTBE 的发生。

1.4 缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 在缺氧环境下,可以诱导基因的转录,参与肿瘤血管生成、侵袭、细胞存活;还可激活葡萄糖代谢胰岛素生长因子受体^[12]。研究发现脑膜瘤 HIF-1 与 PTBE 存在显著相关^[13,14]。缺氧亦可诱导 VEGF 生成^[15],这可能是大体积脑膜瘤 VEGF 显著高于小体积脑膜瘤的原因。

1.5 炎性相关因子

1.5.1 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 在 BBB 体外模型中,IL-6 可降低血管内皮电阻,诱导内皮细胞的形态学和渗透性的改变,影响 BBB 的完整性^[16]。此外,IL-6 还能刺激 VEGF 和 MMP9 的表达,诱导脑膜瘤发生 PTBE^[17]。因此,IL-6 不仅参与血管通透性增加所致的 BBB 功能障碍,还间接调节其他水肿生成因子。

1.5.2 血小板活化因子(platelet activating factors, PAF) PAF 能引起炎性细胞的趋化和血管通透性的增加,PAF 拮抗剂可减少脑缺血和创伤后脑内水肿的形成,减少 BBB 通透性增加^[18]。Hirashima 等^[19]发现 PAF 和白细胞共同抗原均定位于肿瘤间质组织,PTBE 与 PAF 浓度呈显著正相关,与白细胞浸润程度有关,PTBE 的发生可能与白细胞浸润所致的 PAF 破坏 BBB 有关。然而,Denizot 等^[18]发现脑膜瘤病人 PAF 表达水平与肿瘤水肿、分级、坏死等均无关,认

为 PAF 由肿瘤细胞产生的可能性高于浸润的炎症细胞。

1.6 类固醇性激素及其受体 脑膜瘤组织存在雌激素受体(estrogen receptors, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及雄激素受体(androgen receptor, AR),并对肿瘤生长、分化等有重要作用。研究发现脑膜瘤 PR 与 PTBE 相关,AR 与之无关;PR、ER 阳性等级越高,肿瘤浸润脑周围结构及恶性可能性越大。这提示类固醇激素促进肿瘤及新生血管生成,增加其通透性,加重 PTBE。

2 软脑膜供血与 PTBE 的关系

软脑膜对肿瘤供血的实质是破坏瘤-脑界面。肿瘤产生的致水肿物质经高通透性的血管渗入肿瘤间质,软脑膜和蛛网膜的连续性因肿瘤浸润受损,使大分子的致水肿物质能进入瘤周正常的脑组织,形成水肿^[20]。Lee 等^[21]证实软脑膜血液供应在 PTBE 的发病机制中具有重要作用。Yoshioka 等^[22]发现软脑膜组水肿程度与 VEGF 的表达程度成正比,而硬脑膜组无这种相关性。这提示 VEGF 仅在存在软脑膜血供时才有助于水肿形成,表明内在因素和解剖因素在 PTBE 发病机制中具有协同作用。

3 肿瘤自身引流静脉与 PTBE 的关系

血管压迫理论指出,在脑膜瘤阻塞大脑静脉或硬脑膜窦的病人中,PTBE 较高。Tanaka 等^[23]发现肿瘤引流静脉系统发育良好病人水肿程度明显低于不良病人,而且,脑膜瘤具有发育良好的引流静脉时,即使局部产生 VEGF,也可能不会诱发 PTBE,因为血液通过肿瘤的时间短,导致 VEGF 的相对快速流出。这提示静脉充血导致的血管通透性增强是 PTBE 的产生原因。但 Bitzer 等^[24]发现涉及皮质和桥静脉及硬脑膜窦的病变没有显示出更高的 PTBE 发病率。Yin 等^[25]据水肿程度将窦旁脑膜瘤分为轻、中、重度 3 组,结果示中度组的水肿取决于窦旁脑膜瘤中的静脉失代偿而非重度组。

4 水动力学理论与 PTBE 的关系

该理论认为在脑膜瘤 BBB 受损、蛛网膜崩解和粘附时,肿瘤间隙的致水物质及水肿液渗透至瘤周的脑实质内。Bitzer 等^[26]采用 MRI 检测不同时间段造影剂渗出情况,结果显示造影剂从肿瘤细胞外隙流入瘤周脑组织间质仅出现在周围水肿的脑膜瘤;而且,水肿体积与造影剂从肿瘤边缘向邻近脑实质

扩散的最大距离呈强相关。

5 肿瘤临床特点与 PTBE 的关系

目前,基于脑膜瘤临床特点与 PTBE 关系的研究较多,但观点不一。比较认同的是 PTBE 的发生与肿瘤位置、病理类型、WHO 分级关系密切,而与病人的性别、年龄等因素无关。发生于颅后窝、小脑幕的脑膜瘤较其他部位的 PTBE 发生率及程度较低,可能因其生长空间较大,能够缓解肿瘤对脑组织或血管的压迫,以及周围脑池结构对致水肿物质吸收转化使水肿的发生减少^[27]。非典型和间变型脑膜瘤比良性脑膜瘤有更高的细胞增殖率,并与 PTBE 成相关性^[28]。血管瘤型及分泌型脑膜瘤因分泌 VEGF 致其 PTBE 的发生率更高^[29,30]。

综上所述,准确理解脑膜瘤 PTBE 的多种发病机制至关重要,因为水肿的严重程度可能影响神经系统结局。显然,这些不同的假说无法单独解释 PTBE 的发生,可能是不同机制共同作用的结果。

【参考文献】

[1] Reszec J, Hermanowicz A, Rutkowski R, *et al.* Expression of MMP-9 and VEGF in meningiomas and their correlation with peritumoral brain edema [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 1-8.

[2] Wang P, Ni RY, Chen MN, *et al.* Expression of aquaporin-4 in human supratentorial meningiomas with peritumoral brain edema and correlation of VEGF with edema formation [J]. Genet Mol Res, 2011, 10(3): 2165-2171.

[3] Assentoft M, Larsen BR, Macaulay N. Regulation and function of AQP4 in the central nervous system [J]. Neurochem Res, 2015, 40(12): 2615-2627.

[4] Ikeshima-Kataoka H. Neuroimmunological implications of AQP4 in astrocytes [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8): 1306-1322.

[5] Ng WH, Hy JW, Tan WL, *et al.* Aquaporin-4 expression is increased in edematous meningiomas [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(3): 441-443.

[6] 彭 龙,周 东,侯庆石,等.水通道蛋白-4 与脑膜瘤瘤周水肿的关系[J].中国临床神经外科杂志,2012,17(2): 94-96.

[7] Gawlitza M, Fiedler E, Schob S, *et al.* Peritumoral brain edema in meningiomas depends on aquaporin-4 expression and not on tumor grade, tumor volume, cell count, or Ki-67

- labeling index [J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(2): 298-304.
- [8] Lambert N, Hindy NE, Adler C, *et al*. Expression of aquaporin 5 and the AQP5 polymorphism A(-1364)C in association with peritumoral brain edema in meningioma patients [J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(2): 297-305.
- [9] Ding YS, Wang HD, Tang K, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor in human meningiomas and peritumoral brain areas [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2008, 38(4): 344-351.
- [10] 刘安民, 吴启华, 李方成, 等. 脑膜瘤肿瘤血管形成及瘤周水肿与基质金属蛋白酶-9 表达的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(4): 465-466.
- [11] Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, *et al*. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas [J]. *Neuropathology*, 2012, 32(6): 638-646.
- [12] Jensen RL. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target [J]. *J Neurooncol*, 2009, 92(3): 317-335.
- [13] Reszec J, Hermanowicz A, Rutkowski R, *et al*. Evaluation of mast cells and hypoxia inducible factor-1 expression in meningiomas of various grades in correlation with peritumoral brain edema [J]. *J Neurooncol*, 2013, 115(1): 119-125.
- [14] Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(1): 146-156.
- [15] Wu Y, Lucia K, Lange M, *et al*. Hypoxia inducible factor-1 is involved in growth factor, glucocorticoid and hypoxia mediated regulation of vascular endothelial growth factor-A in human meningiomas [J]. *J Neurooncol*, 2014, 119(2): 263-273.
- [16] Park K, Kang S, Chae Y, *et al*. Influence of interleukin-6 on the development of peritumoral brain edema in meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(1): 73-80.
- [17] Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, *et al*. Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(1): 59-71.
- [18] Denizot Y, DeArmas R, Caire F, *et al*. Platelet-activating factor and human meningiomas [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32(6): 674-678.
- [19] Hirashima Y, Hayashi N, Fukuda O, *et al*. Platelet-activating factor and edema surrounding meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 1998, 88(2): 304-307.
- [20] 成晓江, 买买提力·艾沙, 汪永新, 等. 脑膜瘤的软脑膜血供与瘤周水肿形成的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18(10): 1441-1442, 1445.
- [21] Lee K, Joo W, Rha H, *et al*. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology [J]. *Surg Neurol*, 2008, 69(4): 350-355.
- [22] 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.
- [23] Tanaka M, Imhof HG, Schucknecht B, *et al*. Correlation between the efferent venous drainage of the tumor and peritumoral edema in intracranial meningiomas: superselective angiographic analysis of 25 cases [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104(3): 382-388.
- [24] Bitzer M, Topka H, Morgalla M, *et al*. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas [J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(4): 730-737.
- [25] Yin T, Zhang J, Zhang H, *et al*. Poor brain-tumor interface related edema generation and cerebral venous decompensation in parasagittal meningiomas [J]. *World Neurosurg*, 2018, 115: 544-551.
- [26] Bitzer M, Nägele T, Geist-Barth B, *et al*. Role of hydrodynamic processes in the pathogenesis of peritumoral brain edema in meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(4): 594.
- [27] 刘 忆, 漆松涛, 张喜安, 等. 脑膜瘤的病理类型、部位与瘤周水肿的关系[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 1(4): 168-170.
- [28] Thomson KE, Modi AC, Glauser TA, *et al*. The impact of nonadherence to antiseizure drugs on seizure outcomes in an animal model of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 1054-1062.
- [29] Hua L, Luan S, Li H, *et al*. Angiomatous meningiomas have a very benign outcome despite frequent peritumoral edema at onset [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 465-473.
- [30] Tao X, Wang K, Dong J, *et al*. Clinical features, surgical management, and prognostic factors of secretory meningiomas: a single-center case series of 149 patients [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(3): 515-522.

(2018-12-17 收稿, 2019-02-08 修回)