

AQP-4、VEGF 表达与脑膜瘤术后脑水肿加重的相关性分析

吴 珠 杨生长 陈 力

【摘要】目的 探讨水通道蛋白 4(AQP-4)、血管内皮生长因子(VEGF)表达与脑膜瘤术后脑水肿加重的相关性。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月手术切除并经术后病理确诊的脑膜瘤组织 105 例,免疫组化染色检测 AQP-4 和 VEGF 的表达。术后 2~15 d 复查头部 MRI 判断脑水肿。**结果** 105 例中,术后脑水肿加重 30 例(28.57%),未加重 75 例。术后脑水肿加重组 AQP-4 阳性表达率(63.3%)和 VEGF 阳性表达率(30.0%)较未加重组明显增加(分别为 30.7%和 16.0%; $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,AQP-4 和 VEGF 阳性表达是脑膜瘤术后脑水肿加重的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** AQP-4 和 VEGF 表达上调与脑膜瘤术后脑水肿加重有关。

【关键词】 脑膜瘤;术后脑水肿;显微手术;水通道蛋白 4;血管内皮生长因子

【文章编号】 1009-153X(2022)05-0363-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Correlation between expressions of AQP-4 and VEGF and postoperative cerebral edema exacerbation in patients with meningioma

WU Zhu, YANG Sheng-chang, CHEN Li. Department of Neurosurgery, Dongfang People's Hospital, Dongfang 572600, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the expressions of aquaporin 4 (AQP-4) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and the aggravation of postoperative cerebral edema in the patients with meningioma. **Methods** The expressions of AQP-4 and VEGF were detected by immunohistochemical staining in meningioma tissues obtained from 105 patients who underwent microsurgery from January 2019 to January 2020. The aggravation of postoperative peritumoral edema was detected by head MRI 2~15 days after operation. **Results** The aggravation of postoperative cerebral edema occurred in 30 patients (28.57%; edema group) of 105 patients, and did not in 75 patients (non-edema group). The positive expression rates of AQP-4 (63.3%) and VEGF (30.0%) in edema group were significantly higher than those (30.7% and 16.0%, respectively) in non-edema group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the positive expressions of AQP-4 and VEGF were independent risk factors for the aggravation of postoperative cerebral edema ($P<0.05$). **Conclusions** The up-regulation of AQP-4 and VEGF in meningioma tissue is related to the aggravation of postoperative cerebral edema in the patients with meningioma.

【Key words】 Meningiomas; Aquaporin 4; Vascular endothelial growth factor; Postoperative cerebral edema

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤之一,超过 90%的脑膜瘤呈良性,手术是治疗脑膜瘤的重要手段之一,但是术后脑水肿影响病人预后^[1]。除了肿瘤血供、肿瘤部位、肿瘤切除程度等因素以外,从脑水肿发生机制角度,寻找术后脑水肿恶化的功能性分子,具有重要的临床意义^[2]。脑室周壁水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP-4)控制细胞内外水分子的运动;而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导血管生成和增加血管通透性,是脑水肿发生的病

理基础^[3]。本文应用免疫组化方法检测脑膜瘤 AQP4、VEGF 的表达,分析其与术后脑水肿恶化的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月手术切除并经术后病理确诊的脑膜瘤组织 105 例,其中男 35 例,女 70 例;年龄 18~76 岁,平均(48.94±13.95)岁。WHO 分级 I 级 81 例(上皮型 41 例,移行型 23 例,血管瘤型 10 例,纤维型 7 例),II 级 21 例,III 级脑膜瘤 3 例。肿瘤位置:窦镰旁 52 例,颅底 31 例,大脑凸面 14 例,桥脑小脑角区 3 例,侧脑室 2 例,小脑幕 2 例,岩斜区 1 例。肿瘤最大径 2~12 cm。切除程度:Simpson 分级 2 级 67 例,3~4 级 38 例。术前存在瘤周

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.05.009
基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(18A200112)
作者单位:572600 海南,东方市人民医院神经外科(吴 珠、杨生长、陈 力)

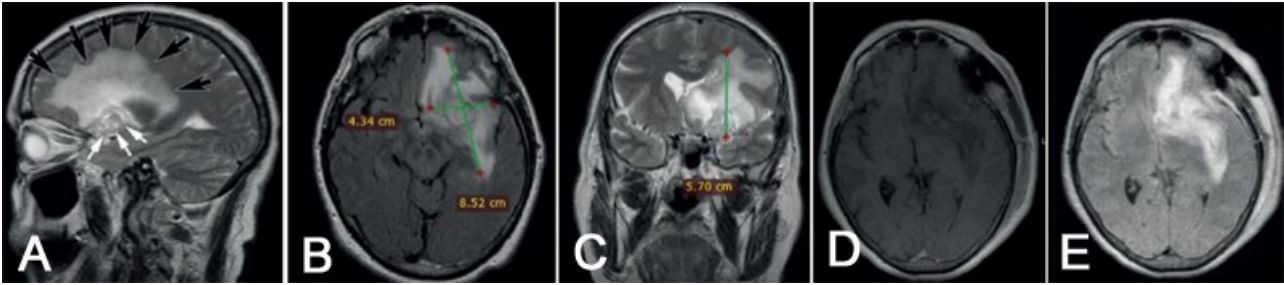


图 1 脑膜瘤手术前后 MRI 影像表现

A. 术前 MRI T₂WI 显示严重瘤周水肿; B. 术前测量肿瘤体积为 4.3×8.5×5.7 cm³; C. 术前 T₂WI 增强显示肿瘤周围严重水肿; D. 术后 48 h 复查 MRI 显示肿瘤全切除; E. 术后 48 h 复查 T₂WI 增强显示严重瘤周水肿

水肿 60 例。排除近 3 个月内颅脑损伤、颅内感染、颅脑手术史,以及合并神经系统疾病(帕金森病、阿尔茨海默病等)、血液系统或免疫系统疾病的病人。

1.2 术后脑水肿加重判断标准 以术前 MRI 矢状位测定肿瘤最大径,T₂WI 测量瘤周水肿宽度。水肿指数(edema index, EI)=(瘤周脑水肿体积+肿瘤体积)/肿瘤体积;EI=1.0 表示无瘤周水肿,>1 表示有瘤周水肿。术后 2~15 d 用复查头部 MRI,只要符合以下标准之一即可视为瘤周水肿加重(图 1)^[4]:术前无瘤周水肿,术后出现脑水肿,水肿最大径≥2 cm;术前有瘤周水肿,术后水肿最大径较术前增加超过 2 cm。

1.3 免疫组化染色 术中切除脑膜瘤组织后,迅速放入液氮中,24 h 后制备组织蜡块,连续切片(4 μm)。脱蜡、水化后,使用 3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶和 pH 6.0 柠檬酸盐缓冲液微波修复抗原。滴加 AQP-4 一抗(1:250,英国 Abcam 公司)和 VEGF 一抗(1:600,英国 Abcam 公司)4 ℃孵育过夜。PBS 洗涤后,滴加亲和素-生物素标记的二抗室温孵育 30 min,PBS 洗涤后,DAB 显色,自来水充分冲洗,复染、脱水、透明、封片,然后显微镜下观察。染色评分(图 2)^[5,6]=染色强度(-为 0 分;+为 1 分;++为 2 分;+++为 3 分)×染色细胞百分比(<10%为 0 分;10~33%为 1 分;34~75%为 2 分;>75%为 3 分),≤1 分为阴性,>1 分为阳性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析;定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 *t* 检验;定性资料应用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;多因素 logistic 回归模型分析术后脑水肿加重的影响因素;*P*≤0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后脑水肿变化 105 例中,术后脑水肿加重 30 例(28.57%),未加重 75 例。

2.2 脑膜瘤组织 AQP-4 和 VEGF 的表达情况 术后

脑水肿加重组脑膜瘤组织 AQP-4 阳性表达率(63.3%)和 VEGF 阳性表达率(30.0%)较未加重组明显增加(分别为 30.7%和 16.0%;*P*<0.05)。

2.3 脑膜瘤术后瘤周水肿加重的危险因素 单因素分析显示,术前癫痫、肿瘤位置、AQP-4 和 VEGF 表达与术后瘤周水肿加重有关(*P*<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,术前癫痫、AQP-4 和 VEGF 阳性表达是脑膜瘤术后瘤周水肿加重的独立危险因素(*P*<0.05,表 2)。

3 讨论

瘤周水肿是脑膜瘤常见的并发症,是脑膜瘤发病和死亡的主要原因之一^[7]。不受控制的脑水肿可能导致顽固性颅内压增高,也可能导致严重的神经功能缺损和潜在的致命性脑疝^[8,9]。脑水肿一般可分为细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿。脑膜瘤水肿主要是血管生成性水肿。

术后脑水肿也被称为“术后出血性梗死”或“脑肿胀”,其临床症状具有多样性,包括颅内压升高和

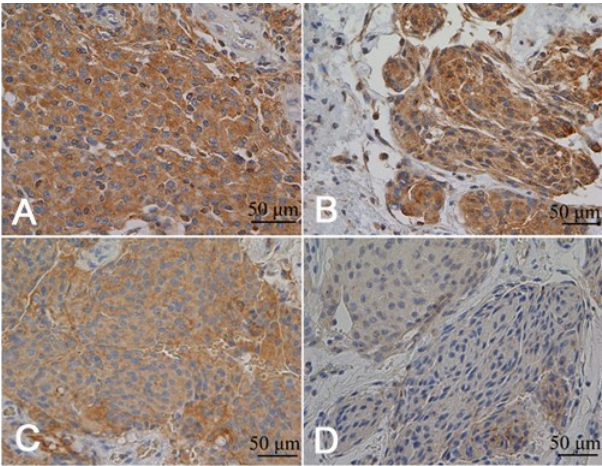


图 2 脑膜瘤组织 AQP-4 和 VEGF 免疫组化染色

A、B. AQP-4 染色; C、D. VEGF 染色; A、C. 术后瘤周水肿增加; B、D. 术后瘤周水肿未加重

表 1 本文 105 例脑膜瘤术后瘤周水肿加重危险因素的单一因素分析(例)

危险因素		加重组	未加重组
年龄	<50 岁	16	36
	≥50 岁	14	39
性别	男	14	21
	女	16	54
术前瘤周水肿	有	15	45
肿瘤直径	<5 cm	16	49
	≥5 cm	14	26
肿瘤切除程度	2 级	17	50
Simpson 分级	3~4 级	13	25
WHO 分级	I 级	22	59
	II~III 级	8	16
合并糖尿病	有	4	10
合并高血压	有	8	20
术前癫痫	有	15(50.0%)*	20(26.7%)
肿瘤位置	窦镰旁	23(76.7%)*	29(38.7%)
	其他部位	7	46
AQP-4 表达	阴性	11	52
	阳性	19(63.3%)*	23(30.7%)
VEGF 表达	阴性	16	63
	阳性	14(46.7%)*	12(16.0%)

注:与未加重组相应值比,* $P<0.05$;AQP-4. 水通道蛋白-4; VEGF. 血管内皮生长因子

表 2 本文 105 例脑膜瘤术后瘤周水肿加重危险因素的多元因素分析 logistic 回归分析

危险因素	比值比	95%置信区间	P 值
术前癫痫	1.975	1.216~5.451	0.019
肿瘤位置	1.721	0.935~4.917	0.066
AQP-4 阳性表达	3.265	2.086~8.816	0.001
VEGF 阳性表达	2.752	1.139~7.357	0.030

注:AQP-4. 水通道蛋白-4;VEGF. 血管内皮生长因子

神经功能障碍^[1]。术后脑水肿加重的潜在机制尚不明确,可能与肿瘤部位、体积、病理类型、血脑屏障损害、内分泌活动等有关^[10]。脑膜瘤引起的水肿主要是血管源性脑水肿,水肿液在肿瘤组织中产生。血管源性脑水肿的形成机制是毛细血管通透性增加导致水肿液和水肿蛋白渗入外周脑组织。因此,有学者认为术后脑水肿加重可能原因是血脑屏障相邻的结构进一步破坏,通透性增加,大量水从毛细血管渗出并积聚在神经细胞的细胞外空间。不可否认,手术损伤是加重脑水肿的因素之一^[11]。Saffarian 等^[12]提出创伤性脑膜瘤综合征,指恶性脑膜瘤术后脑水

肿加重。也有研究表明,脑膜瘤术后脑水肿是肿瘤压迫减轻所致,当压迫解除时,血脑屏障受到影响,容易诱发血管痉挛,进一步加重水肿^[13]。也有研究表明,VEGF 和 AQP-4 的表达存在显着相关性,可能是脑膜瘤术后脑水肿加重的因素^[14,15]。本文结果显示 AQP-4、VEGF 高表达是脑膜瘤术后脑水肿加重的独立危险因素。水分子通过细胞膜不仅仅是通过简单的扩散,还通过 AQP 介导的主动水转运系统。本文免疫组化染色发现,AQP-4 和 VEGF 在脑膜瘤组织和硬膜附着处表达明显上调,提示这与脑膜瘤细胞侵入硬脑膜有关。对于 Simpson 分级 2 级及以上切除的脑膜瘤,硬脑膜并未得到彻底处理,这可能是术后脑水肿恶化的重要病理机制。

综上所述,AQP-4 和 VEGF 表达上调可能与脑膜瘤术后脑水肿恶化有关,具体机制有待进一步研究。

【参考文献】

[1] Li LM, Zheng WJ, Chen YZ, *et al.* Predictive factors of post-operative peritumoral brain edema after meningioma resection [J]. *Neurol India*, 2021, 69(6): 1682-1687.

[2] 焦方舟,龚作炯. 水通道蛋白 4 与脑水肿相关研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(2): 199-202, 206.

[3] 安宏娜,陈 玮,吾红光,等. 急性脑梗死患者血清 AQP1、AQP4、VEGF 表达与脑水肿严重程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(11): 956-959, 964.

[4] Osawa T, Tosaka M, Nagaishi M, *et al.* Factors affecting peritumoral brain edema in meningioma: special histological subtypes with prominently extensive edema [J]. *J Neuro-oncol*, 2013, 111: 49-57.

[5] Faropoulos K, Polia A, Tsakona C, *et al.* Evaluation of AQP4/TRPV4 channel co-expression, microvessel density, and its association with peritumoral brain edema in intracranial meningiomas [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1786-1795.

[6] Bernatz S, Monden D, Gessler F, *et al.* Influence of VEGF-A, VEGFR-1-3, and neuropilin 1-2 on progression-free: and overall survival in WHO grade II and III meningioma patients [J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(2): 233-243.

[7] Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, *et al.* Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(1): 59-71.

(上接第365页)

- [8] Galani V, Lampri E, Varouktsi A, *et al.* Genetic and epigenetic alterations in meningiomas [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 158: 119–125.
- [9] Palaniandy K, Haspani MSM, Zain NRM. Prediction of histological grade and completeness of resection of intracranial meningiomas: role of peritumoural brain edema [J]. Malays J Med Sci, 2017, 24(3): 33–43.
- [10] Xiao B, Fan YH, Zhang Z, *et al.* Three-dimensional radiomics features from multi-parameter MRI combined with clinical characteristics predict postoperative cerebral edema exacerbation in patients with meningioma [J]. Front Oncol, 2021, 11: 625220.
- [11] Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, *et al.* Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review [J]. Neurocrit Care, 2007, 6(2): 104–112.
- [12] Saffarian A, Derakhshan N, Taghipour M, *et al.* "Wounded meningioma syndrome": postoperative exacerbation of brain edema in brain-invasive meningioma [J]. World Neurosurg, 2018, 115: 483–484.
- [13] Tao C, Wang J, Zhang Y, *et al.* Predictors of acute vertebral basilar vasospasm following tumor resection in the foramen magnum region [J]. PloS One, 2016, 11(9): e0163908.
- [14] Clement T, Rodriguez-Grande B, Badaut J. Aquaporins in brain edema [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 9–18.
- [15] Schob S, Surov A, Wienke A, *et al.* Correlation between aquaporin 4 expression and different DWI parameters in grade I meningioma [J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19(1): 138–142.

(2022-03-11 收稿, 2022-04-09 修回)