

· 综 述 ·

脑膜瘤周水肿发病机制及诊治的研究进展

彭 炫 卢熊伟 冯鹏程 龙 江

【关键词】脑膜瘤;瘤周水肿;发病机制;治疗

【文章编号】1009-153X(2023)08-0536-04

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 739.41

脑膜瘤是常见的颅内原发性肿瘤之一,大多为良性肿瘤(WHO 分级 I 级)^[1]。瘤周水肿(peritumoral brain edema, PTBE)是脑膜瘤常见的并发症,属于血管源性脑水肿,即血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏导致的毛细血管血管壁损害、通透性增高,使血液里水、电解质、蛋白大分子物质渗出到细胞外间隙^[2,3]。脑膜瘤组织通过蛛网膜、蛛网膜下腔、软脑膜、大脑皮质与脑白质分离,构成瘤-脑界面。研究表明,PTBE 与瘤-脑界面的破坏有一定关系^[4]。PTBE 的发生机制十分复杂,目前主要集中在三个方面:第一是微观层面肿瘤的分子机制;第二是宏观层面肿瘤的临床特征;第三是其它相关机制。PTBE 的形成并不是某一种因素作用的结果,机制及其复杂,更可能是多种发病机制综合作用的结果。本文就脑膜瘤 PTBE 发病机制及诊治的研究进展进行综述。

1 发病机制

1.1 分子机制

1.1.1 水通道蛋白(aquaporin, AQP)4 AQP4 是中枢神经系统表达的主要 AQP,在水分子转运和维持水平衡中起着重要的作用,在星形胶质细胞足突末端密集表达^[5,6]。研究发现,PTBE 的形成与 AQP4 密切相关^[2,7],而且 PTBE 的程度与 AQP4 的表达有关^[7],而与肿瘤分级、肿瘤体积、Ki-67 表达水平等无关^[7]。

1.1.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 属于血管内皮细胞肝素结合多肽,在血管通透性及新生血管形成中发挥重要作用^[3]。Reszec 等^[10]研究发现 VEGF 在脑膜瘤组织中显著

表达,并与 PTBE 形成密切相关。另外,VEGF 表达上调促进 PTBE 的形成^[11-13]。可能原因有两方面:一方面,VEGF 由脑膜瘤细胞分泌至肿瘤周围,破坏瘤-脑界面后进入脑实质,刺激血管内皮细胞增殖,形成大量新生毛细血管,并通过损伤的蛛网膜屏障进入肿瘤,形成软脑膜供血;另一方面,VEGF 增加血管通透性,新生毛细血管 BBB 不完善,容易导致血浆渗漏形成 PTBE。

1.1.3 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9) MMP-9 是一种蛋白水解酶,可以降解细胞外基质成分,增加血管通透性,促进肿瘤细胞转移和浸润,并参与组织重塑的过程。Reszec 等^[10]发现 MMP-9 在低级别和高级别脑膜瘤中均有显著表达,此外,复发或恶性程度较高的脑膜瘤表现出 MMP-9 的高表达。Iwado 等^[14]研究显示 MMP-9、VEGF 表达和脑膜瘤的软脑膜血供呈正相关,并可能通过诱导蛛网膜破坏和软脑膜血供生成而促进 PTBE 的形成。这提示 MMP-9 和 VEGF 存在表达的相关性,可能共同促进软膜血管的形成而导致 PTBE。

1.1.4 其它分子机制 有研究报道,AQP5^[9,15]、钠钾氯协同转运蛋白-1^[16]、白细胞介素-6^[4]、血小板活化因子^[17]、E-钙粘蛋白和 β -连环蛋白^[18],以及缺氧诱导因子-1^[19]与 PTBE 的形成相关。

1.2 肿瘤的临床特征

1.2.1 肿瘤供血动脉与引流静脉 脑膜瘤供血动脉可来自颈内动脉的分支动脉供血,也可来自颈外动脉分支,或者双重供血。有研究发现,软脑膜供血在 PTBE 形成中发挥重要作用^[20],而且可通过促进 VEGF 表达来促进 PTBE 的形成^[21]。其实质可能是瘤-脑界面的破坏,导致水肿液进入脑间质引起 PTBE。近年来,肿瘤的引流静脉与 PTBE 的相关性得越来越多的关注。肿瘤组织占位压迫引流静脉和脑组织,血液回流障碍和脑缺血促进 PTBE 的形成。一方面,肿瘤压迫引流静脉,血管里的血浆根据渗透压

梯度渗漏出来,引起PTBE;另一方面,静脉血管被压迫后,侧支血管不能及时代偿,肿瘤分泌的VEGF淤积,再加上肿瘤缺血缺氧促进VEGF分泌,形成大量软膜血供,促进PTBE的形成^[22]。

1.2.2 肿瘤影像学及病理 近年来,脑膜瘤影像学特征及病理对PTBE形成的影响的研究较多,但研究结果尚未完全统一。肿瘤大小、部位、病理分级及组织学类型与PTBE的形成有关,肿瘤体积越大,发生PTBE的几率越高^[23, 24],脑膜瘤的大小和位置可以预测PTBE和肿瘤占位效应^[25]。但临床上也存在肿瘤体积小,PTBE严重,而肿瘤体积大,PTBE轻微的情况,这可能与是否压迫重要引流静脉、肿瘤病理分级有关。姚沉非等^[26]研究表明,PTBE与脑膜瘤病理型及分级相关,病理分级越高,PTBE越严重。血管瘤型、分泌型脑膜瘤更容易出现PTBE^[27-29]。但是,Gawlitza等^[7]却认为PTBE与肿瘤体积、病理分级无关。

1.3 其它相关机制 有研究报道,肿瘤的微血管密度^[8]、肿瘤的各向异性分数(弥散张量成像参数之一)^[30]与PTBE的形成有关。Toh等^[31]研究发现PTBE的形成可能与淋巴功能障碍有关。

3 临床表现

PTBE是脑膜瘤常见且严重的并发症,可发生在术前或者术后。其临床表现包括头痛、呕吐、视乳头水肿等颅内压增高症状,还包括运动功能障碍、感觉障碍、视物模糊、失语及局灶神经功能障碍、意识障碍,严重时危及病人生命。研究发现,PTBE是术前癫痫发作的独立危险因素^[32, 33]。Van Nieuwenhuijzen等^[34]研究发现,WHO 分级 I 级脑膜瘤术前存在PTBE比不存在或者PTBE较轻的病人更容易出现术后认知功能障碍。PTBE导致的临床表现无特异性,但可根据原发病诊断,作为一种临床提示,指导脱水等治疗。

4 影像学表现

PTBE头颅CT、MRI表现相当明显,呈不同形状分布在肿瘤周围。CT大多表现为低密度病灶,对脑组织产生压迫征象,但在显示水肿边界及范围上不如MRI。MRI大多表现为T₁像低信号,T₂像高信号,可呈圆晕状、不规则斑片状、指压状^[35]。Saito等^[36]发现PTBE病人瘤内血流量、血容量增加,这可能是PTBE形成的一个原因。杨志林等^[37]发现脑膜瘤PTBE局部脑血流量与局部脑血容量降低低,而平均血流通过时间值无明显变化,这可能是水肿对微血

管压迫所致。

5 治疗

PTBE的治疗,除对肿瘤进行切除外,常用渗透性脱水药物、激素等。丁新民等^[38]报道,甲泼尼龙对PTBE的改善效果优于地塞米松,能改善病人神经症状,且对中、重度PTBE效果好。而激素的长期应用容易导致严重并发症,如血糖高、股骨头缺血坏死、Cushing综合征等。对术后严重PTBE,联合高压氧治疗能加速水肿的消退,能明显改善神经功能预后^[39]。

随着PTBE发病机制研究的深入,分子靶向治疗逐渐出现。Hou等^[40]从PTBE的发生机制角度出发,综合大量文献表明VEGF-A是由脑膜瘤细胞分泌,导致血管增生和PTBE,因此VEGF靶向治疗是有效的。Dasauu等^[41]通过两个前瞻性II期临床试验及大量回顾性研究,证实了贝伐珠单抗具有减轻PTBE及减小脑膜瘤体积的作用,同时,WHO 分级 II~III级脑膜瘤病人可能比I级脑膜瘤病人更受益。抗血管生成药安洛替尼可同时作用于VEGF受体、成纤维细胞生长因子受体、血小板衍生长因子受体和干细胞因子受体。Yang等^[42]报道两例口服安洛替尼治疗肺癌脑转移导致的顽固性脑水肿,2周复查头颅MRI显示脑水肿大部分消退。Song等^[43]口服VEGF的络氨酸酶抑制剂阿帕替尼治疗1例PTBE,并发症少,效果好。但VEGF抑制剂治疗顽固性脑水肿只是临床少量的个案报道,若要应用于临床还需要大量临床对照试验验证。

最近,有研究报道血清维生素D水平与PTBE的有关,术前血清25(OH)D水平与PTBE呈负相关,血清维生素D可能是脑膜瘤PTBE的保护因素^[44]。术前补充维生素D可能减轻术后PTBE的严重程度。还有研究发现孕酮可通过抑制MMP-9表达及保护血-脑屏障发挥减轻脑水肿的作用^[45]。

总之,深入研究PTBE发病机制及治疗尤为重要。目前PTBE的发病机制并未完全阐明,可能是不同机制共同作用的结果。新型靶向治疗在临床上的应用提供了新的研究思路。随着研究的深入,PTBE的治疗会逐渐趋向成熟。

【参考文献】

[1] OSTROM QT, CIOFFI G, GITTLEMAN H, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous

- system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016 [J]. *Neuro-Oncol*, 2019, 21(Supplement_5): v1–v100.
- [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] CRISCUOLO GR. The genesis of peritumoral vasogenic brain edema and tumor cysts: a hypothetical role for tumor-derived vascular permeability factor [J]. *Yale J Biol Med*, 1993, 66(4): 277–314.
 - [4] BERHOUMA M, JACQUESSON T, JOUANNEAU E, *et al.* Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(1): 59–71.
 - [5] ASSENTTOFT M, LARSEN BR, MAVAULAY N. Regulation and function of AQP4 in the central nervous system [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2615–2627.
 - [6] VANDEBROEK A, YASUI M. Regulation of AQP4 in the central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1603.
 - [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] FAROPOULOS K, POLIA A, TASKONA 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.
 - [9] 王大鹏, 海 舰, 何 伟, 等. 水通道蛋白 4、5 与脑膜瘤周脑水肿的相关性研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(2): 80–82.
 - [10] 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: 646853.
 - [11] 翁 宇, 仁 增. 血管内皮生长因子、细胞周期相关核抗原 Ki-67 抗体和 p53 表达水平与脑膜瘤术后瘤周水肿的相关性研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(3): 331–337.
 - [12] 程艳丽, 薛 颖. 血管内皮生长因子和水通道蛋白 4 在脑膜瘤中的表达及意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(4): 392–395.
 - [13] 谢尚闹, 孙才兴, 孙文勇, 等. 人脑膜瘤血管内皮生长因子表达及生物学意义[J]. *中国肿瘤*, 2005, 14(6): 379–381.
 - [14] 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.
 - [15] LAMBERTZ 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 Neuro-Oncol*, 2013, 112(2): 297–305.
 - [16] 严 峻, 柏 淳, 李 锋, 等. 脑膜瘤组织中 NKCC-1 和 VEGF 的表达与瘤周水肿的相关性研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(8): 1310–134.
 - [17] HIRASHIMA Y, HAYASHI N, FUKUDA O, *et al.* Platelet-activating factor and edema surrounding meningiomas [J]. *J Neurosurg*, 1998, 88(2): 304–347.
 - [18] RUTKOWSKI R, CHRZANOWSKI R, TRWOGA M, *et al.* Expression of N-cadherin and beta-catenin in human meningioma in correlation with peritumoral edema [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(9): 805–810.
 - [19] MEI T, WANG Z, WU J, *et al.* Expression of GLUT3 and HIF-1 alpha in meningiomas of various grades correlated with peritumoral brain edema [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1682352.
 - [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] 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.
 - [22] YIN T, ZHANG J, ZHANG H, *et al.* Poor brain-tumor interface-related edema generation and cerebral venous compensation in parasagittal meningiomas [J]. *World Neurosurg*, 2018, 115: e544–e551.
 - [23] 刘连喜. 脑膜瘤周水肿与肿瘤大小的相关性分析[J]. *中外医疗*, 2015, 34(17): 74–75, 78.
 - [24] SHIN C, KIM JM, CHEONG JH, *et al.* Association between tumor size and peritumoral brain edema in patients with convexity and parasagittal meningiomas [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252945.
 - [25] LIYANAGE UA, MATHANGASINGHE Y, WIJERATHNE PK, *et al.* Location and diameter of intracranial meningioma as predictors of peritumoral brain oedema and mass effect [J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2020, 51(3): 411–416.
 - [26] 姚沉非, 郝光宇, 刘文婷. 脑膜瘤周水肿程度与病理分级关系的研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2017, 27(3):

330-334.

[27] BEN NA, CHABAANE M, KRIFA H, *et al.* Intracranial angiomatous meningiomas: a 15-year, multicenter study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 149: 111-117.

[28] 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.

[29] 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.

[30] TOH CH, CASTILLO M. Peritumoral brain edema volume in meningioma correlates with tumor fractional anisotropy but not apparent diffusion coefficient or cerebral blood volume [J]. Neuroradiology, 2021, 63(8): 1263-1270.

[31] TOH CH, SIOW TY, CASTILLO M. Peritumoral brain edema in meningiomas may be related to glymphatic dysfunction [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 674898.

[32] HINRICHS FL, BROKINKEL C, ADELI A, *et al.* Risk factors for preoperative seizures in intracranial meningiomas [J]. J Neurosurg Sci, 2020. Epub ahead of print.

[33] LI X, WANG C, LIN Z, *et al.* Risk factors and control of seizures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas [J]. Neurosurg Rev, 2020, 43(2): 597-608.

[34] VAN NIEUWENHUIAEN D, SLOT KM, KLEIN M, *et al.* The association between preoperative edema and postoperative cognitive functioning and health-related quality of life in WHO grade I meningioma patients [J]. Acta Neurochir (Wien), 2019, 161(3): 579-88.

[35] 范新华, 黄震, 金利盛, 等. 脑膜瘤周水肿的 MR 与手术病理对照研究[J]. 医学影像学杂志, 2005, 15(5): 356-358.

[36] SAITO A, INOUE T, SUZUKI S, *et al.* Relationship between pathological characteristics and radiological findings on perfusion MR imaging of meningioma [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2021, 61(3): 228-235.

[37] 杨志林, 柯以铨, 徐如祥, 等. 脑膜瘤周水肿多层螺旋 CT 灌注研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(8): 1460-1462.

[38] 丁新民, 毛伯镛, 鞠延, 等. 甲泼尼龙与地塞米松治疗颅内肿瘤周水肿的临床对照研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2003, 34(2): 327-329.

[39] 许龙国. 瘤周水肿明显的脑膜瘤术后高压氧治疗的临床观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(4): 141-142.

[40] HOU J, KSHEITRY VR, SELMAN WR, *et al.* Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy [J]. Neurosurg Focus, 2013, 35(6): E2.

[41] DASANU CA, SAMARA Y, CODREANU I, *et al.* Systemic therapy for relapsed/refractory meningioma: is there potential for antiangiogenic agents [J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(3): 638-647.

[42] YANG S, SUN J, XU M, *et al.* The value of anlotinib in the treatment of intractable brain edema: two case reports [J]. Front Oncol, 2021, 11: 617803.

[43] SONG Y, LIU B, GUAN M, *et al.* Successful treatment using apatinib in intractable brain edema: a case report and literatures review [J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(12): 1093-1096.

[44] HAJIMOHAMMADEBRAHIM- KETABFOROUSH M, SHAHMOHAMMADI M, VAHDAT SHARIATPANAH Z, *et al.* Preoperative serum level of vitamin D is a possible protective factor for peritumoral brain edema of meningioma: a cross sectional study [J]. Nutr Cancer, 2021, 73(11-12): 2842-2848.

[45] XU FF, SUN S, HO AS, *et al.* Effects of progesterone vs. dexamethasone on brain oedema and inflammatory responses following experimental brain resection [J]. Brain Inj, 2014, 28(12): 1594-1601.

(2021-12-27 收稿, 2022-06-25 修回)

(上接第 535 页)

[25] 刘海兵, 魏梁锋, 洪景芳, 等. CT 值在神经外科中的应用研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(5): 234-236.

[26] JEONG HG, BANG JS, KIM BJ, *et al.* Hematoma hounsfield units and expansion of intracerebral hemorrhage: a potential marker of hemostatic clot contraction [J]. Int J Stroke, 2021, 16(2): 163-171.

(2022-01-22 收稿, 2023-04-07 修回)