

脑膜瘤组织中 bFGF 及 FGFR-1 蛋白表达的研究

陈 坚, 易 伟

Expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in human meningiomas

CHEN Jian, YI Wei

Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Objective To investigate the extent of basic fibroblast growth factor (bFGF) and fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR-1) expression in human meningiomas and the relationship between the expression and the tumors' histological features and recurrence. **Methods** Expression of bFGF and FGFR-1 were examined by immunohistochemical technique. **Results** There is varied degree of expression of bFGF and FGFR-1 protein in meningiomas. The expression correlates with the tumors' histological characters and recurrence. **Conclusion** FGFR-1 and bFGF may play an important role in meningiomas' proliferation. The overexpression of bFGF and FGFR-1 reflects the proliferative activity of tumor. bFGF and FGFR-1 may be considered as indicators in meningiomas' histological characters and postoperative recurrence.

Keywords: Meningiomas; Basic fibroblast growth factor; Fibroblast growth factor receptor-1; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及成纤维生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor-1, FGFR-1)在脑膜瘤中的表达及其与脑膜瘤组织病理学和复发的关系。方法 用免疫组化技术检测 bFGF、FGFR-1 在不同类型的脑膜瘤组织中的蛋白表达,用组织病理学判断脑膜瘤的良恶性。结果 脑膜瘤细胞有不同程度的 bFGF 及 FGFR-1 表达,其表达阳性率与肿瘤的良恶性和复发有关。结论 bFGF 和 FGFR-1 具有促进脑膜瘤细胞的增殖和生长的作用。脑膜瘤表达 bFGF、FGFR-1 的阳性率可作为鉴别肿瘤良恶性的有用指标,并对脑膜瘤的预后和术后复发起提示作用。

关键词: 脑膜瘤; 碱性成纤维生长因子; 成纤维生长因子受体 1; 免疫组化

中图分类号: R739.45 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2003)04-0253-03

0 引言

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是一种具有促进血管增生和细胞增殖作用的因子,其在脑膜瘤的表达的研究少有报道。本研究用免疫组化方法检测了 46 例脑膜瘤的 bFGF 及 FGFR-1 的蛋白表达,并探讨两者与肿瘤组织病理特征和复发的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科 1999 年 1 月~2001 年 12 月收治的临床资料完

整的脑膜瘤 46 例,46 例脑膜瘤中 38 例手术切除达 Simpson 级或 级,其中 3 例在随访期内复发(1 例不典型脑膜瘤,2 例恶性脑膜瘤),35 例未复发。男 21 例,女 25 例;年龄 14~75 岁,平均 44 岁(44 ± 11.5 岁),44 岁 24 例,<44 岁 22 例;大脑凸面脑膜瘤 21 例,矢状窦旁脑膜瘤 12 例,大脑镰旁脑膜瘤 6 例,蝶骨嵴脑膜瘤 4 例,其它 3 例;组织分型内皮型 12 例,成纤维型 9 例,血管型 3 例,砂粒型 6 例,混合型 8 例,间变型 8 例;分级恶性脑膜瘤 8 例,非典型脑膜瘤 13 例,良性脑膜瘤 25 例(按 WHO 分类标准^[1])。

1.2 标本

全部标本经 10% 福尔马林固定、石蜡包埋,切片 4 μm。8 例对照标本来自急性颅脑外伤脑减压术中的正常脑组织 4 例、硬膜 4 例,经同样方法固定、

收稿日期:2002-08-09; 修回日期:2003-01-21

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科

包埋、切片。

1.3 试剂与方法

bFGF 兔抗人多克隆抗体为福州迈新生物技术开发公司产品,FGFR-1 鼠抗人单克隆抗体为美国 SantaCraz 公司产品,SABC 试剂盒购自武汉博士德公司。采用链霉亲和素-过氧化物酶(SABC)免疫组化方法,具体操作按说明书进行。阳性对照片由上述提供试剂的试剂公司提供,用 PBS 液代替一抗作阴性对照,正常脑组织作正常对照。

1.4 结果判断

bFGF 阳性细胞染色呈棕黄色,胞浆和胞核均有染色,以胞浆显著,FGFR-1 阳性细胞染色亦呈棕黄色,以胞浆和胞膜显著。阴性细胞胞浆和胞核均呈蓝色。每一标本的 bFGF 及 FGFR-1 免疫组化染色切片均在 400 倍视野下随机选择 10 个视野,计数视野内所有肿瘤细胞和染成棕黄色的阳性肿瘤细胞,计算阳性细胞所占百分比。

1.5 统计学处理

采用 t 检验,方差检验,回归分析,Bartlett 氏的² 检验。

2 结果

2.1 脑膜瘤中 bFGF 及 FGFR-1 的蛋白表达

脑膜瘤中的血管内皮细胞及瘤细胞均表达 bFGF、FGFR-1。脑膜瘤细胞 bFGF 的表达率为 20% ~ 90.70%,平均 71.73 (71.73 ± 15.25) %。FGFR-1 的表达率为 15.40% ~ 87.35%,平均 62.53 (62.53 ± 17.73) %。bFGF、FGFR-1 在不同年龄、性别、生长部位及组织亚型的脑膜瘤的表达率见表 1。统计分析表明,bFGF、FGFR-1 的蛋白表达与年龄、性别、及生长部位无关,除间变型脑膜瘤较其他亚型表达 bFGF、FGFR-1 高外 ($P < 0.05$),其余组织亚型的 bFGF、FGFR-1 蛋白表达之间无明显差异 ($P > 0.05$)。bFGF 及 FGFR-1 的蛋白表达与脑膜瘤的良恶性密切相关。恶性脑膜瘤和不典型脑膜瘤表达 bFGF 及 FGFR-1 的阳性率高于良性脑膜瘤,它们表达 bFGF 及 FGFR-1 的阳性率均高于对照组,它们之间的差异有显著统计学意义 (P 均 < 0.01)。但恶性脑膜瘤和不典型脑膜瘤之间无明显差异 ($P > 0.05$)。脑膜瘤组织中 bFGF 与 FGFR-1 表达呈正相关关系 ($r = 0.68$, $P < 0.01$),见表 2。

2.2 bFGF、FGFR-1 及 MVD 与脑膜瘤复发的关系

3 例复发脑膜瘤的 bFGF 蛋白表达百分比、FGFR-1 表达百分比分别为 84.72 ± 6.29、80.42 ± 8.68,与非复发脑膜瘤 (35 例) 的 71.54 ± 15.52、61.38 ± 15.46 相比, P 值均 < 0.05 ,即复发脑膜瘤的

表 1 bFGF 及 FGFR-1 的蛋白表达与脑膜瘤患者一般特征的关系

| 一般特点 | 例数 | bFGF ($\bar{x} \pm s$, %) | FGFR-1 ($\bar{x} \pm s$, %) |
|-------|----|-----------------------------|-------------------------------|
| 性别 | | | |
| 男 | 21 | 71.19 ± 12.57 | 62.89 ± 11.05 |
| 女 | 25 | 72.22 ± 12.46 | 62.18 ± 13.58 |
| 年龄 | | | |
| 44 岁 | 22 | 71.03 ± 13.53 | 62.11 ± 13.55 |
| <44 岁 | 24 | 72.18 ± 13.80 | 63.22 ± 14.45 |
| 生长部位 | | | |
| 大脑凸面 | 21 | 71.83 ± 8.12 | 61.67 ± 9.95 |
| 矢状窦旁 | 12 | 71.62 ± 11.06 | 61.78 ± 10.12 |
| 大脑镰旁 | 6 | 70.74 ± 10.11 | 62.90 ± 12.35 |
| 蝶骨嵴 | 4 | 71.39 ± 12.23 | 62.29 ± 13.43 |
| 其他 | 3 | 71.00 ± 9.80 | 62.37 ± 13.50 |
| 组织类型 | | | |
| 内皮型 | 12 | 65.68 ± 8.63 | 60.70 ± 14.87 |
| 成纤维型 | 9 | 64.41 ± 11.34 | 60.57 ± 13.45 |
| 血管型 | 3 | 67.30 ± 15.08 | 64.32 ± 10.10 |
| 砂粒型 | 6 | 63.54 ± 13.21 | 59.29 ± 11.22 |
| 混合型 | 8 | 66.95 ± 13.16 | 57.24 ± 12.61 |
| 间变型 | 8 | 85.34 ± 8.42 * | 77.58 ± 8.25 * |

注:与其他组织类型相比,* $P < 0.01$

表 2 脑膜瘤 bFGF 的蛋白表达 (%)

| 组别 | 例数 | bFGF ($\bar{x} \pm s$, %) | FGFR-1 ($\bar{x} \pm s$, %) |
|--------|----|-----------------------------|-------------------------------|
| 对照组 | 8 | 7.72 ± 5.49 | 7.75 ± 2.41 |
| 良性脑膜瘤 | 25 | 63.13 ± 13.97 * | 52.71 ± 13.65 * |
| 不典型脑膜瘤 | 13 | 79.87 ± 9.50 *# | 72.15 ± 7.95 *# |
| 恶性脑膜瘤 | 8 | 85.34 ± 8.42 *# | 77.58 ± 8.25 *# |

注:与对照组相比,* $P < 0.01$;与良性脑膜瘤相比,# $P < 0.01$

bFGF 表达百分比、FGFR-1 表达百分比高于非复发脑膜瘤的 bFGF 表达百分比和 FGFR-1 表达百分比,其差别有统计学意义,见表 3。

表 3 复发脑膜瘤和非复发脑膜瘤 bFGF 及 FGFR-1

| 组别 | 复发脑膜瘤 | 非复发脑膜瘤 |
|-------------------------------|--------------|-----------------|
| 例数 | 3 | 35 |
| bFGF ($\bar{x} \pm s$, %) | 84.72 ± 6.29 | 71.54 ± 15.52 * |
| FGFR-1 ($\bar{x} \pm s$, %) | 80.42 ± 8.68 | 61.38 ± 15.46 * |

*:与复发组相比, $P < 0.05$

3 讨论

脑膜瘤的生物学行为与其本身的性质即良、恶性有关。近年来人们一直试图探究肿瘤生物学行为的内在机制,多种生长因子受到人们的重视。1984 年,Gospodarowicz 等^[2] 从牛脑垂体分离得到一种能

明显地促进成纤维细胞的有丝分裂作用的生物活性多肽,称为碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)。后来发现 bFGF 属 FGF 家族,是许多细胞的丝裂原,广泛存在于体内多种正常组织及肿瘤、炎症或其他病变组织中,通过与 FGF 受体结合,发挥促进胚胎发育,细胞生长,组织形成与修复等作用,其作用机制尚不完全清楚。FGF 受体(FGFR)位于靶细胞表面,bFGF 与靶细胞表面的 FGF 受体结合后,可引起 FGF 受体二聚化和 FGFR 胞内区的酪氨酸磷酸化,后者可能通过激活腺苷酸环化酶,鸟苷酸环化酶或磷脂酶 C 产生第二信使,将信号传递到细胞核,使细胞分裂由 G₁ 期进入 S 期,或由 G₀ 期直接进入 S 期^[5],从而引起细胞增殖和分化,促进组织增生,促进血管形成,参与炎症反应和创伤愈合等。

本研究发现脑膜瘤的 bFGF 的蛋白表达率为 20% ~ 90.7%,间变型脑膜瘤表达 bFGF 蛋白明显高于其他亚组,bFGF 的蛋白表达与肿瘤的良好恶性成正相关。说明肿瘤组织确实能合成一定数量的 bFGF 蛋白,其合成能力与肿瘤的恶性程度有关,肿瘤的恶性程度越高,其合成能力也越强。我们还发现脑膜瘤细胞中 FGFR-1 的表达率较 bFGF 稍低,为 15.4% ~ 87.3%,其表达率与肿瘤的良好恶性成正比,与肿瘤细胞 bFGF 蛋白的表达率呈正相关。说

明脑膜瘤细胞也能合成一定数量的 FGF 受体,其合成能力也与肿瘤恶性程度有关。由此可以推测,脑膜瘤细胞能通过自分泌和/或旁分泌途径合成 bFGF,促进肿瘤生长、增殖、浸润以及恶性转变。本研究还发现,在短期内发生复发的脑膜瘤,其原发肿瘤的 bFGF 及 FGFR-1 高于非复发的脑膜瘤,其差别具有统计学意义。这提示了 bFGF 及 FGFR-1 与脑膜瘤的疗效、脑膜瘤的术后复发预测具有相关性,bFGF 和 FGFR-1 可作为评价脑膜瘤疗效、预测脑膜瘤术后复发的有用指标。因此,临床采用各种手段抑制 bFGF 的合成和分泌,或阻断 bFGF 与 FGF 受体的结合,有可能达到抑制肿瘤生长、浸润和转移的目的,提高脑膜瘤的疗效、减少脑膜瘤的术后复发,这就为脑膜瘤的治疗提供了广阔的前景。

参考文献:

- [1] Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors [J]. Brain Pathol, 1993, 3 (3): 255-268.
- [2] Gospodarowicz D, Cheng J, Lui GM, et al. Isolation of brain fibroblast growth factor by Sepharose affinity chromatography: identity with pituitary fibroblast growth factor [J]. J Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81 (22): 6963-6967.
- [3] Mattson MP, Martin FIR, Grothe C, et al. Neuroprotective signal transduction: relevance to stroke [J]. J Neurosci Biobehav Rev, 1997, 21 (2): 193-206.

(李奇明校对)

· 动态· 简讯 ·

中国抗癌协会网站更新改版通告

各有关单位:

中国抗癌协会网站(www.caca.org.cn)已经正式改版开通,现由山东省医药卫生科技信息研究所网络中心负责管理与维护,欢迎登陆指导并提出修改意见。

业务联系电话:0531-2919916 (刘亚民),技术支持电话:0531-2919928 (贾培民)。

中国抗癌协会信息出版部