

ALDH9 A1、ALDH2 蛋白在脑膜瘤的表达情况及临床意义

闫海波¹, 朱峰², 李德香^{1*}

1. 山东医学高等专科学校附属医院神经内科, 山东医学高等专科学校内科教研室, 山东 临沂 276000

2. 解放军第三医院病理科, 陕西 宝鸡 721004

摘要:目的 观察脑膜瘤患者醛脱氢酶 9 家族成员 A1 (member of the aldehyde dehydrogenase 9 family A1, ALDH9 A1)、乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase, ALDH2) 蛋白表达情况, 并分析其临床意义。方法 选取 2015 年 8 月 - 2017 年 5 月在我院接受治疗的 60 例脑膜瘤患者为观察组, 选取同期在我院接受治疗的脑外伤患者 60 例作为对照组, 观察两组 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白表达情况, 比较两组血管内皮生长因子 (VEGF-A)、基质金属蛋白酶 (MMP-9)、胰岛素样生长因子-2 (IGF-II) 及其受体 (IGF-II R) 水平的差异, 分析脑膜瘤患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白表达情况与 VEGF-A、MMP-9、IGF-II 和 IGF-II R 水平的相关性。结果 观察组患者的 ALDH9 A1 阳性和 ALDH2 阳性表达率均高于对照组 (χ^2 值 = 70.533、86.724, $P < 0.001$); 观察组患者的 VEGF-A 和 MMP-9 蛋白表达水平均高于对照组 ($t = -16.866$ 、 -15.162 , $P < 0.001$); 观察组患者的 IGF-II 阳性和 IGF-II R 阳性表达率均高于对照组 (χ^2 值 = 101.538、112.258, $P < 0.001$); 脑膜瘤患者的 ALDH9 A1、ALDH2 阳性表达率与 VEGF-A、MMP-9 水平和 IGF-II 和 IGF-II R 阳性表达率正相关 ($r = 0.612$ 、 0.598 、 0.605 、 0.627 、 0.608 、 0.612 、 0.634 、 0.587 , $P < 0.05$)。结论 脑膜瘤患者的 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白阳性表达率较高, 且与 VEGF-A、MMP-9 水平和 IGF-II 和 IGF-II R 阳性表达率明显正相关。

关键词: 脑膜瘤; 血管内皮生长因子; 醛脱氢酶 9 家族成员; 乙醛脱氢酶

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.011

Expression of ALDH9 A1 and ALDH2 proteins in meningioma and its clinical significance

YAN Hai-bo¹, ZHU Feng², LI De-xiang^{1*}. 1 Department of Neurology, Shandong Medical College, Linyi, Shandong 276000, China.

2 Department of Pathology, The Third Hospital of PLA, Baoji, Shaanxi, 721004, China

Abstract: Objective To investigate the expression of aldehyde dehydrogenase 9 family, member A1 (ALDH9 A1) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) proteins in patients with meningioma and its clinical significance. **Methods** Sixty patients with meningioma treated in our hospital from August 2015 to May 2017 were selected as observation group; 60 patients with traumatic brain injury treated in our hospital during the same period were selected as control group. The expression of ALDH9 A1 and ALDH2 proteins in the two groups was measured. The levels of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and insulin-like growth factor-2 (IGF-2) and its receptor (IGF-2R) were compared between the two groups. Correlations between the expression of ALDH9 A1 and ALDH2 proteins and the levels of VEGF-A, MMP-9, IGF-2, and IGF-2R in patients with meningioma were analyzed. **Results** The observation group had significantly higher positive rates of ALDH9 A1 and ALDH2 than the control group ($\chi^2 = 70.533$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 86.724$, $P < 0.001$). The observation group had significantly higher expression of VEGF-A and MMP-9 proteins than the control group ($t = -16.866$, $P < 0.001$; $t = -15.162$, $P < 0.001$). The observation group had significantly higher positive rates of IGF-2 and IGF-2R than the control group ($\chi^2 = 101.538$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 112.258$, $P < 0.001$). The positive rates of ALDH9 A1 and ALDH2 in patients with meningioma were positively correlated with the levels of VEGF-A and MMP-9 and the positive rates of IGF-2 and IGF-2R ($r = 0.612$, $P < 0.05$; $r = 0.598$, $P < 0.05$; $r = 0.605$, $P < 0.05$; $r = 0.627$, $P < 0.05$; $r = 0.608$, $P < 0.05$; $r = 0.612$, $P < 0.05$; $r = 0.634$, $P < 0.05$; $r = 0.587$, $P < 0.05$). **Conclusions** In patients with meningioma,

收稿日期: 2017-11-07; 修回日期: 2018-07-07

作者简介: 闫海波 (1980-), 女, 博士, 讲师, 副主任医师, 主要从事神经变性病变、脑血管研究。

通信作者: 李德香 (1949-), 女, 本科, 教授, 主要从事神经变性病变、脑血管病研究。E-mail: dlwangzhaohui@163.com

the positive rates of ALDH9 A1 and ALDH2 proteins are high and are positively correlated with the levels of VEGF-A and MMP-9 and the positive rates of IGF-2 and IGF-2R.

Key words: Meningioma; Vascular endothelial growth factor; Aldehyde dehydrogenase 9 family member; Aldehyde dehydrogenase

脑膜瘤是一种富含血管的肿瘤,常发生于脑实质外,大多嵌入大脑半球之内,呈球形或结节状,由于该疾病肿瘤生长缓慢,早期病症较为隐匿,一旦出现头疼、癫痫等典型性病症,已属于晚期,错失了最佳治疗时期^[1]。随着分子机制相关基因研究,发现乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)作为一种强烈的致癌物质,在脑膜瘤的发展过程中发挥重要作用。ALDH9 A1、ALDH2 蛋白作为 ALDH 家族成员,在血管内皮细胞中的高度表达,会刺激肿瘤血管新生,促进肿瘤生长。临床发现 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白表达与血管内皮生长因子(vascular endothelial growthfactor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9(matrix metallo proteinases-9, MMP-9)、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF1R)等因子具有密切联系^[2]。本文为明确 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白在脑膜瘤中的表达,对我院收治的 60 例脑膜瘤患者与 60 例颅脑外伤患者脑组织均进行 ALDH9 A1、ALDH2 检测,为临床提供可靠的实验数据。

1 资料与方法

1.1 患者一般资料

选取 2015 年 8 月 - 2017 年 5 月在我院接受治疗的脑膜瘤患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁;(2)病理诊断为脑膜瘤^[3];(3)无其他脑部疾病者;排除标准:(1)不愿参与本项研究者;(2)合并免疫功能障碍者。根据纳入排除标准共纳入病例数 60 例(观察组),其中男 34 例,女 26 例,年龄 28 ~ 65 岁,平均 46.98 ± 4.35 岁;对照组为颅脑外伤行急诊开颅减压术的患者,纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁,无脑部肿瘤疾病者,共纳入 60 例,男 38 例,女 22 例,年龄 25 ~ 62 岁,平均 46.92 ± 3.98 岁。两组患者的年龄、性别等一般资料比较无明显差别,具有可比性。

1.2 方法

采集脑外伤减压后部分少量脑组织标本置入乙二胺四乙酸二钠抗凝管,分离白细胞层,由上海凯杰生物技术有限公司生产的 QIAampDNA 试剂盒中提取白细胞 DNA,保存至 - 20℃ 待检。应用免疫组化法检测 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白水平,PCR

起始引物:5'-TTTGGTGGCTAGAAGA TGTC-3';终止引物:5'-CACACTCACAGTTTTCTCTT-3'。试剂盒由上海百傲科技有限公司提供。试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。其阳性为细胞浆内出现黄色或棕黄色颗粒。

1.3 评价指标

观察两组研究对象 ALDH9 A1、ALDH2 表达情况,比较两组研究对象血管内皮生长因子(VEGF-A)、基质金属蛋白酶(MMP-9)、胰岛素样生长因子-2 及其受体(IGF-Ⅱ, IGF-ⅡR)水平的差异。分析脑膜瘤患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白表达情况与 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ 和 IGF-ⅡR 水平的相关性。

1.4 统计学处理

数据录入后,采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计数和计量资料分别采用例数和均数 ± 标准差表示。两组患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白情况的比较采用卡方检验进行分析,两组患者 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ 和 IGF-ⅡR 水平的比较采用 t 检验进行统计学处理,采用 Pearson 相关分析法和 Spearman 相关分析法分析脑膜瘤患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白表达情况与 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ 和 IGF-ⅡR 水平的相关性。 $P < 0.05$:差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白情况的比较

表 1 显示,观察组患者的 ALDH9 A1 阳性和 ALDH2 阳性表达率均高于对照组(χ^2 值 = 70.533、86.724, $P < 0.001$)。

表 1 两组患者 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白情况的比较

组别	例数	ALDH9 A1 阳性	ALDH2 阳性
对照组	60	7	5
观察组	60	53	56
χ^2 值		70.533	86.724
P 值		<0.001	<0.001

2.2 两组患者 VEGF-A、MMP-9 水平的比较

表 2 显示,观察组患者的 VEGF-A 和 MMP-9 蛋白

表达水平均高于对照组 ($t = -16.866$ 、 -15.162 , $P < 0.001$)。

表 2 两组患者 VEGF-A、MMP-9 水平的比较

组别	VEGF-A 相对表达量	MMP-9 相对表达量
对照组	0.72 ± 0.10	0.81 ± 0.12
观察组	1.45 ± 0.32	1.59 ± 0.38
t 值	-16.866	-15.162
P 值	<0.001	<0.001

2.3 两组患者 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 表达情况的比较

表 3 显示,观察组患者的 IGF-Ⅱ 阳性和 IGF-Ⅱ R 阳性表达率均高于对照组 (χ^2 值 = 101.538 、 112.258 , $P < 0.001$)。

表 3 两组患者 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 表达情况的比较

组别	例数	IGF-Ⅱ 阳性	IGF-Ⅱ R 阳性
对照组	60	0	0
观察组	60	55	58
χ^2 值		101.538	112.258
P 值		<0.001	<0.001

2.4 脑膜瘤患者 ALDH9 A1、ALDH2 表达情况与 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 水平的相关性

表 4 显示,脑膜瘤患者的 ALDH9 A1、ALDH2 阳性表达率与 VEGF-A、MMP-9 水平和 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 阳性表达率正相关 ($P < 0.05$)。

表 4 脑膜瘤患者 ALDH9 A1、ALDH2 表达与 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 的相关性

ALDH9 A1 阳性 vs	r 值	P 值	ALDH2 阳性 vs	r 值	P 值
VEGF-A	0.612	0.002	VEGF-A	0.608	0.017
MMP-9	0.598	0.011	MMP-9	0.612	0.021
IGF-Ⅱ	0.605	0.024	IGF-Ⅱ	0.634	0.019
IGF-Ⅱ R	0.627	0.008	IGF-Ⅱ R	0.587	0.035

3 讨论

脑膜瘤是神经外科的常见肿瘤,起源于蛛网膜细胞的颅内肿瘤,其发病率约占颅内肿瘤的 19.2%^[4,5]。虽然脑膜瘤属于良性肿瘤,可通过手术切除治疗,但肿瘤浸润性、复发率仍是影响患者预后的重要因素^[6]。肿瘤组织内血管新生、细胞的侵袭性生长特性是导致脑膜瘤复发的因素^[7]。由于脑膜瘤患者早期病症较为隐匿,诊断较为困难^[8]。肿瘤血管新生

过程是一种复杂过程,由多种生长因子相互交叉参与,共同形成调控网络,对肿瘤血管的新生产生调控作用^[9]。

ALDH 是一种胞质酶,属于四联体蛋白,NAD、NADP 作为辅酶,将醛类氧化为相对应羧酸,在患者机体代谢中起到重要作用^[10]。ALDH9 A1、ALDH2 作为酒精代谢的关键酶,将细胞内乙醛氧化为乙酸的细胞溶脂酶,与多种组织分化及基因的表达具有密切联系,同时对肿瘤干细胞生长、分化也发挥重要作用^[11-12]。本研究中观察组患者的 ALDH9 A1 阳性和 ALDH2 阳性表达率均高于对照组患者,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),这佐证了上述分析,同时也指出 ALDH9 A1、ALDH2 参与了脑膜瘤发病过程,其水平变化能够反映肿瘤细胞增殖能力。

VEGF-A、MMP-9 是在肿瘤血管新生过程中发挥协同作用,其中 MMP-9 是血管新生启动过程中的重要因子,能够有效上调肿瘤血管化,刺激血管内皮细胞生长因子形成,促进肿瘤血管新生^[13];VEGF-A 也被称为血管通透因子,是一种高度特异性血管内皮细胞有丝分裂原,在肿瘤早期会诱导血管内皮细胞形成 MMPs,活化凝血酶原转化为凝血酶,激活明胶酶原 A,从而起到降解基底膜作用^[14]。IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ R 作为胰岛素样生长因子(IGF)系统中的重要组成部分,是人体重要的生长因子、促有丝分裂原,可通过自分泌、旁分泌机制调节组织细胞增殖、分化,在肿瘤发生、发展、浸润、转移等过程中发挥重要作用^[15]。本研究发现,观察组患者的 VEGF-A 和 MMP-9 蛋白表达水平、IGF-Ⅱ 阳性和 IGF-Ⅱ R 阳性表达率均高于对照组患者 ($P < 0.05$),这提示 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ R 参与肿瘤细胞增殖、侵袭过程,可作为评价脑膜瘤复发潜能的重要指标。

为进一步明确 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白在脑膜瘤发病中的作用,本文分析其与 VEGF-A、MMP-9、IGF-Ⅱ、IGF-Ⅱ R 的相关性,结果显示,脑膜瘤患者的 ALDH9 A1、ALDH2 阳性表达率与 VEGF-A、MMP-9 水平和 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 阳性表达率正相关 ($P < 0.05$),这说明 ALDH9 A1、ALDH2 水平与脑膜瘤恶性程度、向周围组织浸润侵袭具有密切联系。临床应对可疑脑膜瘤患者进行 ALDH9 A1、ALDH2 检测,并根据检测结果判断病情,制定出相对应的治疗方案。

本研究创新性不仅仅为 ALDH9 A1、ALDH2 蛋

白在脑膜瘤发病中的水平,同时还对比分析其与 VEGF-A、MMP-9 水平和 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 阳性的相关性,以具体实验数据证实 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白在脑膜瘤中的显著价值,可成为脑膜瘤的治疗靶点,为该疾病的发生、发展的分子机制提供初步数据。但本文因样本量有限,结论存在局限性,有待于加大样本深入探究。

综上所述,脑膜瘤患者的 ALDH9 A1、ALDH2 蛋白阳性表达率较高,且与 EGF-A、MMP-9 水平和 IGF-Ⅱ 和 IGF-Ⅱ R 阳性表达率明显正相关,可为早期诊疗提供更充足的依据,值得临床应用。

参 考 文 献

- [1] Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, et al. MIB1 staining index and scoring of histologic features in meningioma. Indicators for the prediction of biologic potential and postoperative management[J]. *Cancer*, 2015, 74(12):3176-3189.
- [2] 崔广强, 矫爱红, 刘爱娜, 等. HSD17 B10、ALDH9 A1、ALDH2、PRDX4 在脑膜瘤蛋白质组学中的上调表达[J]. *中国老年学*, 2015, 11(2):441-443.
- [3] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9):e383-391.
- [4] Yang P, Li L, Li MS, et al. Effect of postoperative systemic antipsychotic therapy on psychiatric recurrence in patients with meningiomas[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1):956-962.
- [5] Utsuki S, Oka H, Sato Y, et al. Invasive meningioma is associated with a low expression of E-cadherin and beta-catenin. [J]. *Clinical Neuropathology*, 2015, 24(1):8-12.
- [6] 黄涛, 彭雍, 蒋宇钢. 非典型脑膜瘤的诊断与治疗[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(1):75-78.
- [7] 赵赤, 刘丕楠, 赵赋. 脑膜瘤分子生物学的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(2):202-206.
- [8] Li JK, Wang C, Gong HD, et al. Coagulation in hindbrain membrane meningioma patients treated with different injections using acute hypervolemic hemodilution[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4):991-996.
- [9] 赵卫平, 陈谦学. 脑膜瘤组织瘤周水肿、新生血管与血管内皮生长因子表达的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(3):611-613.
- [10] Petermann A, Stampnik Y, Cui Y, et al. Deficiency of the protein-tyrosine phosphatase DEP-1/PTPRJ promotes matrix metalloproteinase-9 expression in meningioma cells[J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(3):451-459.
- [11] 王晓宁, 焦红亮, 张新明, 等. 脑膜瘤磁共振成像与基质金属蛋白酶-9 的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(5):872-874.
- [12] Mandara MT, Reginato A, Foiani G, et al. Gene Expression of Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors (TIMPs) in Meningiomas of Dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 31(6):1816-1821.
- [13] Rooprai HK, Martin AJ, King A, et al. 等. Comparative gene expression profiling of ADAMs, MMPs, TIMPs, EMM-PRIN, EGF-R and VEGFA in low grade meningioma[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2309-2318.
- [14] 高云鹤, 崔建新, 郗洪庆, 等. 胰岛素样生长因子受体-1 在胃癌中的表达及与患者预后关系的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 29(10):1051-1055.
- [15] Hilton DA, Shivane A, Kirk L, et al. Activation of multiple growth factor signalling pathways is frequent in meningiomas[J]. *Neuropathology*, 2016, 36(3):250-261.