

紧密连接相关蛋白在脑膜肿瘤诊断中的意义

申发燕 张声

【摘要】目的 探讨紧密连接相关蛋白在脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤组织中的表达特点及其在鉴别诊断中的应用价值。**方法** 77 例脑膜瘤组织标本,WHO I 级脑膜瘤 57 例(纤维型 10 例、脑膜皮型 10 例、过渡型 10 例、血管瘤型 10 例、砂粒体型 10 例和微囊型 7 例);WHO II 级和 WHO III 级脑膜瘤各 10 例,血管外皮瘤 10 例和孤立性纤维性肿瘤 3 例。分析不同肿瘤组织的形态学及免疫组织化学特征。**结果** 脑膜瘤标本上皮膜抗原(EMA)阳性表达率为 85.71%(66/77),其中 WHO I 级脑膜瘤为 87.72%(50/57),以脑膜皮型最高,为 100%,过渡型和血管瘤型最低,均为 80%;WHO II 级脑膜瘤阳性表达率为 90%(9/10);WHO III 级脑膜瘤为 70%(7/10);血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤均表达阴性。CD34、Bcl-2、S-100 蛋白在 3 种肿瘤组织中均有不同程度表达,多数肿瘤组织和 WHO III 级脑膜瘤组织波形蛋白和 CD99 呈阳性表达。Ki-67 抗原标记指数在脑膜瘤标本中的表达水平随 WHO 分级的增加而逐渐升高,孤立性纤维性肿瘤表达水平较低,而血管外皮瘤表达水平较高。脑膜瘤组织紧密连接相关蛋白 Claudin-1、-3、-4 和 -7 阳性表达率为 44.16%~57.14%,其中 WHO I 级脑膜瘤以脑膜皮型最高,而血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤表达阴性。脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤闭锁小带蛋白 1 均呈较高表达。**结论** 紧密连接相关蛋白 Claudin-1、-3、-4 和 -7 在脑膜瘤组织中呈阳性表达,而血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤均表达阴性,特异性较强。提示,Claudin-1、-3、-4 和 -7 可以作为脑膜肿瘤诊断与鉴别诊断的特异性标志。

【关键词】 脑膜肿瘤; 脑膜瘤; 连接蛋白类; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.021

Diagnostic significance of tight junction associated proteins in meningeal neoplasms SHEN Fa-yan, ZHANG Sheng. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

Corresponding author: ZHANG Sheng (Email: zhgshg@126.com)

【Abstract】Objective To investigate the expression pattern and value of differential diagnosis of tight junction associated proteins in meningioma, hemangiopericytoma (HPC) and solitary fibrous tumor (SFT). **Methods** Clinicopathologic and immunohistochemical features of 77 meningiomas, in which including 57 WHO I meningiomas composed of 10 fibrous (fibroblastic), 10 meningiothelial, 10 transitional (mixed), 10 angiomatous, 10 psammomatous, and 7 microcystic meningiomas, 10 WHO II and 10 WHO III meningiomas and 10 HPC and 3 SFT were analyzed. **Results** Eighty-five point seventy-one percent positive epithelial membrane antigen (EMA) immunostain was found in meningiomas (66/77), in which the positive rate of WHO I meningiomas was 87.72% (50/57), meningiothelial type was the highest (100%), angiomatous and transitional type were the lowest (80%, for all), WHO II and WHO III meningioma was 90% (9/10) and 70% (7/10), respectively, and negative for HPC and SFT. The immunoreactivity of CD34, Bcl-2, S-100 protein (S-100) was expressed in some different degree in the above meningeal neoplasms. Except for one HPC showed a special performance of negative-stained in tumor cells at the central region around the blood vessel and positive-stained in tumor cells at the surrounding region, the rest was positive staining for vimentin (Vim). Except for one WHO III meningioma was negative, the others were positive for CD99 staining. Ki-67 proliferation index increased with the grade in meningiomas and lower in SFT, but higher in HPC. Immunoreactivities of the tight junction associated protein Claudin-1, -3, -4 and -7 were 44.16%~57.14% in meningiomas, in which WHO I meningiothelial type was the highest, however, negative for HPC and SFT. Zonula occludens-1 (ZO-1) was highly positive-stained in meningiomas, HPC and SFT.

Conclusion Positive - immunostaining of tight junction associated protein Claudin - 1, - 3, - 4 and - 7 in meningiomas and negative in HPC and

作者单位:350005 福州,福建医科大学附属第一医院病理科
通信作者:张声(Email:zhgshg@126.com)

SFT suggest that these claudin proteins could be serve as specific markers in the diagnosis and differential diagnosis of meningeal neoplasms.

【Key words】 Meningeal neoplasms; Meningioma; Connexins; Immunohistochemistry

脑膜瘤是中枢神经系统常见肿瘤,发生于蛛网膜上皮细胞,组织学分型较多,各亚型之间细胞形态差异较大,部分肿瘤细胞可发生间变,表现出多种形态学特点。仅从形态学上与发生在脑膜的非脑膜上皮性间叶肿瘤相鉴别较为困难,例如血管外皮瘤(HPC)和孤立性纤维性肿瘤(SFT)等,由于其治疗和预后均不同,脑膜瘤和孤立性纤维性肿瘤经过外科手术治疗具有较好的预后,极少复发和转移;而血管外皮瘤具有较高的复发率和转移率,手术后尚需辅助放射治疗^[1,2],因此,对这些肿瘤进行鉴别是十分必要的。对于脑膜瘤和发生于脑膜的间叶性肿瘤进行鉴别诊断,免疫学标志是比较可靠的辅助手段,其中多以上皮膜抗原(EMA)作为脑膜瘤病理学诊断的有效标志,其阳性表达率为76%~100%,但血管外皮瘤也可表达该抗原,阳性表达率为0~37%^[1,3-7],因此,上皮膜抗原并非脑膜瘤的特异性标志。已知蛛网膜是由3层细胞所组成,分别为硬膜边缘细胞(DBC)、蛛网膜屏障细胞(ABC)和蛛网膜网状细胞(ARC),其中脑膜瘤来源于蛛网膜帽的蛛网膜屏障细胞,电子显微镜观察证实蛛网膜屏障细胞存在大量细胞间连接,包括缝隙连接、桥粒和部分紧密连接^[8,9]。Claudins和闭锁小带蛋白-1(ZO-1)均为紧密连接相关蛋白,其中Claudins共有24个家族成员^[10,11]。根据检索结果显示,目前仅有4篇文献涉及Claudins在脑膜瘤中的表达研究,2篇提示Claudin-1阳性表达率为53%~54%^[3,6];1篇报道20例脑膜瘤病例中17例Claudin-1表达阳性,阳性表达率约为85%^[12];余1篇观察5例脑膜瘤患者,Claudin-1均表达阳性^[13]。而关于Claudin-1在血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤组织中的表达水平不尽一致,在脑膜上皮细胞或脑膜瘤细胞中是否也有Claudin-3、-4、-7和闭锁小带蛋白-1的表达,尚未见诸文献报道。在本研究中,我们通过观察紧密连接相关蛋白Claudin-1、-3、-4、-7和闭锁小带蛋白-1在脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤组织中的表达水平,探讨这些肿瘤标志物在脑膜肿瘤诊断与鉴别诊断中的应用价值。

资料与方法

一、资料

1. 标本来源 选择福建医科大学附属第一医院病理科1998-2009年存档的组织蜡块共90例,脑膜瘤77例(2003-2009年),其中WHO分级I级脑膜瘤57例,包括纤维型10例、脑膜皮型10例、过渡型10例、血管瘤型10例、砂粒体型10例、微囊型7例;WHO II级脑膜瘤10例,其中非典型性9例,透明细胞型1例;WHO III级脑膜瘤10例,其中间变性6例,乳头状型2例,横纹肌样型2例。血管外皮瘤10例(1998-2009年),孤立性纤维性肿瘤3例(2006-2007年)。

2. 一般资料 脑膜瘤77例,男22例,女55例;年龄24~84岁,平均(55.71±13.04)岁。血管外皮瘤10例,男5例,女5例;年龄21~58岁,平均(42.20±12.84)岁。孤立性纤维性肿瘤3例,男2例,女1例;年龄23~35岁,平均(30.00±6.25)岁。上述肿瘤在MRI上的表现相似,T₁WI均呈等或稍低、稍高信号,T₂WI为等信号或稍低、稍高信号,信号均匀、强度不等;增强后呈均匀或不均匀强化,典型的脑膜瘤影像学可见“脑膜尾”征(图1)。

二、研究方法

1. 试剂与药品 免疫试剂中I抗和II抗,以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均采用丹麦DAKO公司生产的实时EnVision检测系统鼠/兔共用试剂盒。免疫组织化学染色I抗检查项目参见表1。

2. 检测方法 (1)HE染色:采用体积分数为3.70%中性甲醛溶液固定标本,常规脱水、石蜡包埋,3 μm厚度切片,HE染色,光学显微镜观察组织形态学变化。(2)免疫组织化学染色:采用EnVision二步法进行免疫组织化学染色,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,以已知阳性对照组织切片作为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替I抗作为阴性对照。(3)阳性结果判断:免疫组织化学染色结果以内参照物或阳性外参照组织切片为标准,根据不同抗体的正确定位要求,呈棕黄色或棕褐色颗粒即为

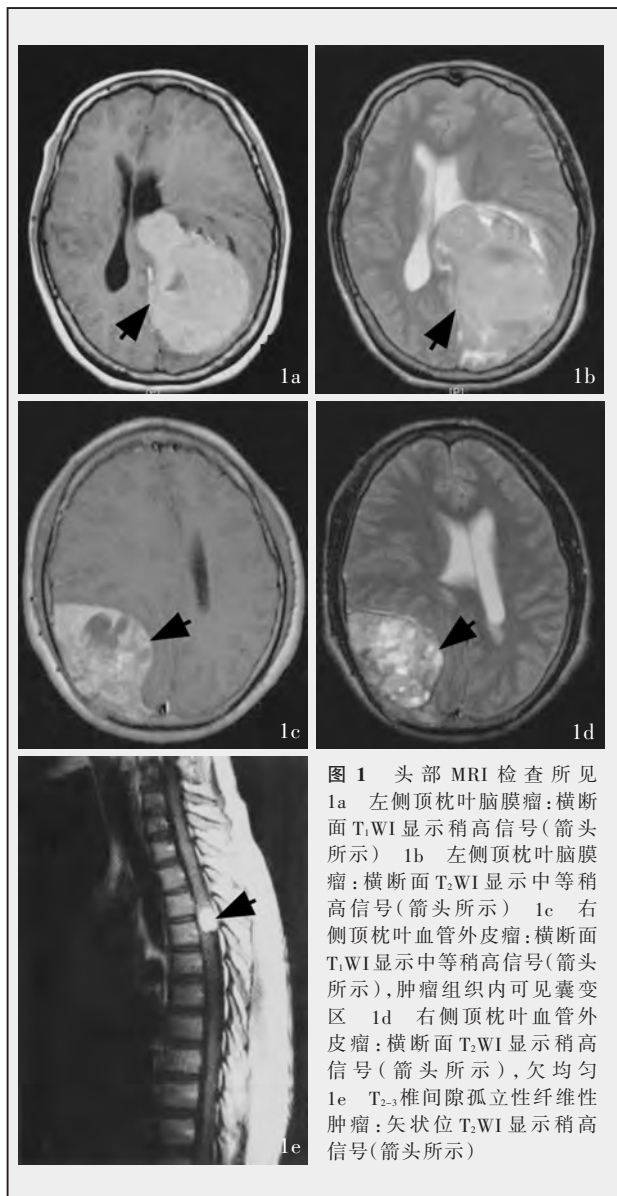


图 1 头部 MRI 检查所见
 1a 左侧顶枕叶脑膜瘤:横断面 T₁WI 显示稍高信号(箭头所示) 1b 左侧顶枕叶脑膜瘤:横断面 T₂WI 显示中等稍高信号(箭头所示) 1c 右侧顶枕叶血管外皮瘤:横断面 T₁WI 显示中等稍高信号(箭头所示),肿瘤组织内可见囊变区 1d 右侧顶枕叶血管外皮瘤:横断面 T₁WI 显示稍高信号(箭头所示),欠均匀 1e T₂₋₃椎间隙孤立性纤维性肿瘤:矢状位 T₁WI 显示稍高信号(箭头所示)

阳性细胞,于阳性细胞密度最高区域计数 5 个高倍视野($\times 400$)的阳性细胞,计算其比例,阳性细胞比例 $\geq 5\%$ 视为阳性组, $< 5\%$ 为阴性组。

结 果

一、组织病理学表现

WHO I 级脑膜瘤中,纤维型脑膜瘤细胞呈梭形,排列成束状或席纹状,伴不同程度胶原化;脑膜皮型脑膜瘤细胞为圆形或椭圆形,呈同心圆状排列,细胞核内可见假包涵体;过渡型脑膜瘤细胞呈混合性,细胞形态为长梭形和卵圆形相间;血管瘤型脑膜瘤的间质血管比较丰富,部分血管壁发生玻璃样变;砂粒体型脑膜瘤细胞呈梭形,可见较多的

砂粒体;微囊型脑膜瘤细胞间有大小不一的微囊形成。WHO II 级脑膜瘤中,非典型性脑膜瘤每 10 个高倍视野中可见 > 4 个核分裂象,细胞密度高,核质比例高;透明细胞型脑膜瘤细胞富含糖原,细胞质透明。WHO III 级脑膜瘤中,间变性脑膜瘤每 10 个高倍视野中可见 > 20 个核分裂象,细胞多形性和异型性十分明显,呈癌样或肉瘤样表现;乳头状型脑膜瘤细胞围绕在血管周围,形成“假菊形团”样结构;横纹肌样型脑膜瘤细胞质丰富,细胞核偏位,核仁多明显,内见核旁淡染嗜伊红的均质包涵体样结构。血管外皮瘤细胞比较密集,细胞核呈圆形或卵圆形,细胞周围可见纤细的胶原纤维,血管较丰富,常表现为特征性“鹿角”状或分支状。孤立性纤维性肿瘤细胞为卵圆形或短梭形,呈稀疏区和密集区交替分布,细胞间有较多粗细不等的胶原纤维,可见分支状薄壁血管,血管壁透明样变性。

二、免疫组织化学染色

1. 常规免疫组织化学染色 表 2 结果显示,上皮膜抗原在脑膜瘤组织中的阳性表达率较高,约为 85.71%(66/77),随着 WHO 分级的增加其阳性表达率略有下降;而 10 例血管外皮瘤和 3 例孤立性纤维性肿瘤则均表达阴性。CD34 在脑膜瘤组织中的阳性表达率较低,约为 12.99%(10/77),随着 WHO 分级的增加,其阳性表达率无明显差异;而在血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤中的阳性表达率较高,分别为 70%(7/10)和 100%(3/3)。Bcl-2 在脑膜瘤组织中的阳性表达率较低,约为 55.84%(43/77),随着 WHO 分级的增加,其阳性表达率无明显差异;而在血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤中的阳性表达率较高,分别为 90%(9/10)和 100%(3/3)。S-100 蛋白(S-100)在纤维型脑膜瘤和过渡型脑膜瘤组织中的阳性表达率较高,分别为 80%(8/10)和 70%(7/10);而在其他类型的脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤中的阳性表达率相似,约为 30%。除 1 例血管外皮瘤表现为以血管为簇心的肿瘤中央区染色呈阴性而肿瘤周围区域染色呈阳性的特殊表现外,余肿瘤波形蛋白(Vim)均表达阳性。CD99 除在 1 例 WHO III 级脑膜瘤中表达阴性外,其余均呈阳性表达。Ki-67 抗原标记指数在脑膜瘤组织中的表达水平随 WHO 分级的增加而逐渐升高,脑膜瘤阳性表达率为 1%~90%,血管外皮瘤为 1%~30%,孤立性纤维性肿瘤为 1%~10%。

2. 紧密连接相关蛋白免疫组织化学染色 由表

表 1 脑膜肿瘤免疫组织化学染色 I 抗检测项目

检测项目	生产厂商	克隆号	抗体来源	滴度	阳性部位
EMA	美国 Santa Cruz 公司	单克隆 Mc5	鼠抗人	1 : 200	细胞膜
CD34	美国 Neomarkers 公司	单克隆 QBEnd/10	鼠抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质
Bcl-2	美国 Neomarkers 公司	单克隆 8C8	鼠抗人	1 : 100	细胞质
S-100	丹麦 DAKO 公司	多克隆	兔抗人	1 : 1000	细胞质和(或)细胞核
Vim	丹麦 DAKO 公司	单克隆 V9	鼠抗人	1 : 100	细胞质
CD99	丹麦 DAKO 公司	单克隆 O13	鼠抗人	1 : 200	细胞膜和细胞质
Ki-67	美国 Neomarkers 公司	单克隆 MIB-1	鼠抗人	1 : 100	细胞核
Claudin-1	美国 Invitrogen 公司	单克隆 JAY.8	兔抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质
Claudin-3	美国 Invitrogen 公司	单克隆 Z23.JM	兔抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质
Claudin-4	美国 Invitrogen 公司	单克隆 3E2C1	鼠抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质
Claudin-7	美国 Invitrogen 公司	单克隆 5D10F3	鼠抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质
ZO-1	美国 Santa Cruz 公司	多克隆	兔抗人	1 : 100	细胞膜和细胞质

注:EMA, 上皮膜抗原;S-100,S-100 蛋白;Vim, 波形蛋白;Ki-67, Ki-67 抗原标记指数;ZO-1, 闭锁小带蛋白-1

表 2 脑膜肿瘤常规免疫组织化学染色结果 例(%)

肿瘤类型	样本例数	EMA	CD34	Bcl-2	S-100	Vim	CD99	Ki-67
脑膜瘤								
WHO I 级								
纤维型	10	9(90.00)	4(40.00)	7(70.00)	8(80.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 5%
脑膜皮型	10	10(100.00)	0(0.00)	4(40.00)	0(0.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 5%
过渡型	10	8(80.00)	2(20.00)	5(50.00)	7(70.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 8%
血管瘤型	10	8(80.00)	0(0.00)	9(90.00)	1(10.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 8%
砂粒体型	10	9(90.00)	2(20.00)	5(50.00)	4(40.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 8%
微囊型	7	6(85.71)	0(0.00)	4(57.14)	3(42.85)	7(100.00)	7(100.00)	1% ~ 2%
WHO II 级	10	9(90.00)	0(0.00)	6(60.00)	1(10.00)	10(100.00)	10(100.00)	1% ~ 40%
WHO III 级	10	7(70.00)	2(20.00)	3(30.00)	3(30.00)	10(100.00)	9(90.00)	3% ~ 90%
血管外皮瘤	10	0(0.00)	7(70.00)	9(90.00)	2(20.00)	9(90.00)	10(100.00)	1% ~ 30%
孤立性纤维性肿瘤	3	0(0.00)	3(100.00)	3(100.00)	1(33.33)	3(100.00)	3(100.00)	1% ~ 10%

注:EMA, 上皮膜抗原;S-100,S-100 蛋白;Vim, 波形蛋白;Ki-67, Ki-67 抗原标记指数

表 3 脑膜肿瘤紧密连接相关蛋白免疫组织化学染色结果 例(%)

肿瘤类型	样本例数	Claudin-1	Claudin-3	Claudin-4	Claudin-7	ZO-1
脑膜瘤						
WHO I 级						
纤维型	10	6(60.00)	6(60.00)	6(60.00)	7(70.00)	7(70.00)
脑膜皮型	10	8(80.00)	8(80.00)	6(60.00)	7(70.00)	7(70.00)
过渡型	10	4(40.00)	6(60.00)	4(40.00)	5(50.00)	7(70.00)
血管瘤型	10	0(0.00)	5(50.00)	2(20.00)	2(20.00)	9(90.00)
砂粒体型	10	5(50.00)	6(60.00)	6(60.00)	8(80.00)	9(90.00)
微囊型	7	3(42.85)	2(28.57)	0(0.00)	2(28.57)	7(100.00)
WHO II 级	10	6(60.00)	8(80.00)	6(60.00)	4(40.00)	8(80.00)
WHO III 级	10	5(50.00)	3(30.00)	4(40.00)	6(60.00)	8(80.00)
血管外皮瘤	10	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(50.00)
孤立性纤维性肿瘤	3	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(66.67)

注:ZO-1, 闭锁小带蛋白-1

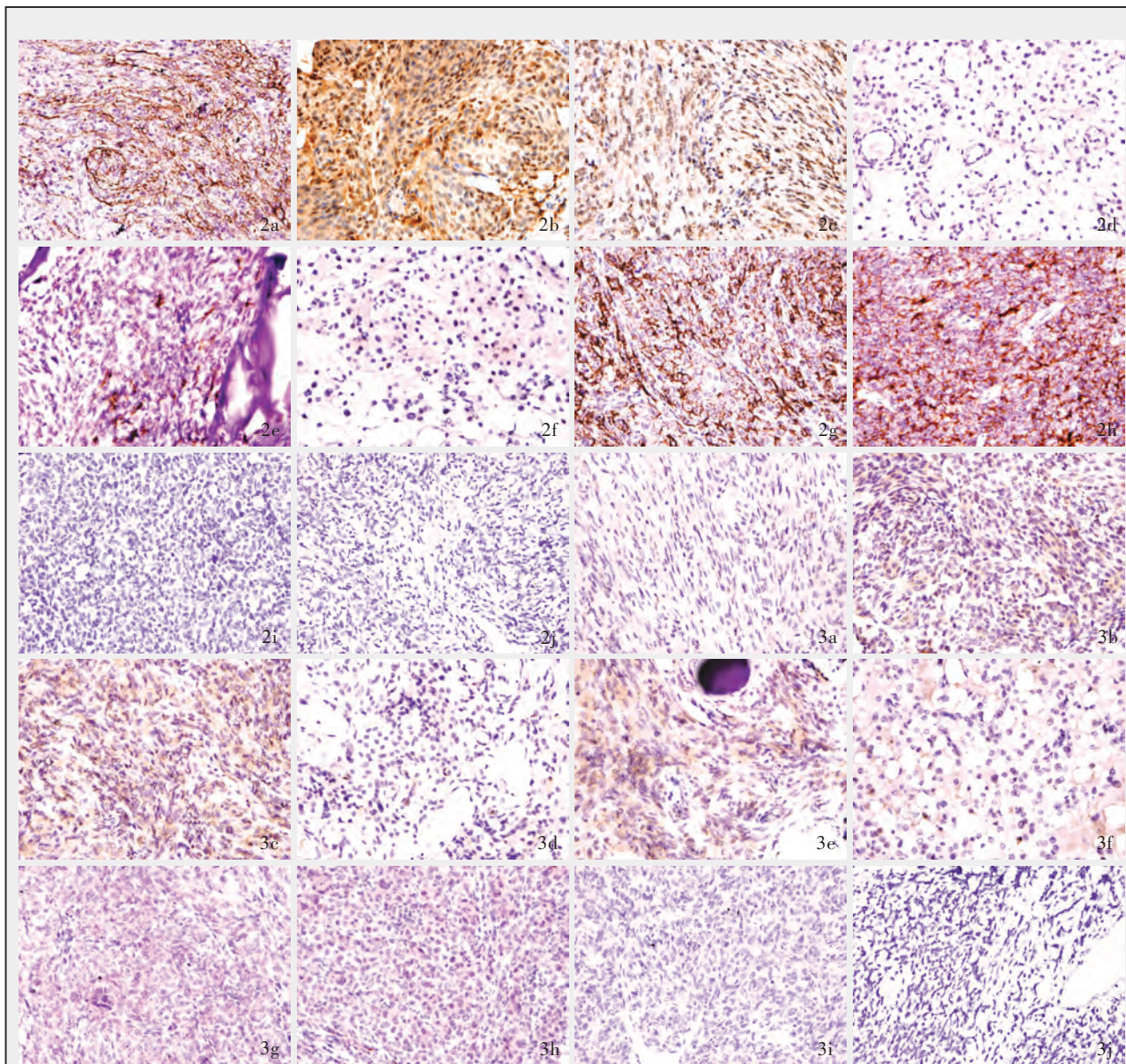


图2 光学显微镜观察 Claudin-1 表达变化 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 2a 纤维型脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 2b 脑膜皮型脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 2c 过渡型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 2d 血管瘤型脑膜瘤表达阴性 2e 砂粒体型脑膜瘤呈局灶性阳性表达 2f 微囊型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 2g WHO II 级脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 2h WHO III 级脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 2i 血管外皮瘤表达阴性 2j 孤立性纤维性肿瘤表达阴性 **图3** 光学显微镜观察 Claudin-3 表达变化 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 3a 纤维型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 3b 脑膜皮型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 3c 过渡型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 3d 血管瘤型脑膜瘤呈弱阳性表达 3e 砂粒体型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 3f 微囊型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 3g WHO II 级脑膜瘤呈弱阳性表达 3h WHO III 级脑膜瘤呈弱阳性表达 3i 血管外皮瘤表达阴性 3j 孤立性纤维性肿瘤表达阴性

3 可见, Claudin-1、-3、-4 和-7 在脑膜瘤组织中的阳性表达率分别为 48.05% (37/77)、57.14% (44/77)、44.16% (34/77) 和 53.25% (41/77), 随着 WHO 分级的增加, 其阳性表达率无明显差异; 而 10 例血管外皮瘤和 3 例孤立性纤维性肿瘤均表达阴性(图 2~5)。 闭锁小带蛋白-1 在脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维

性肿瘤组织中均有表达, 阳性表达率分别为 79.22% (61/77)、50% (5/10) 和 66.67% (2/3)。

3. 上皮膜抗原表达阴性的脑膜瘤紧密连接相关蛋白免疫组织化学染色 表 4 结果显示, 在 11 例上皮膜抗原表达阴性的脑膜瘤患者中, 5 例肿瘤细胞紧密连接相关蛋白 Claudin-3、-4 和-7 表达阳性, 而

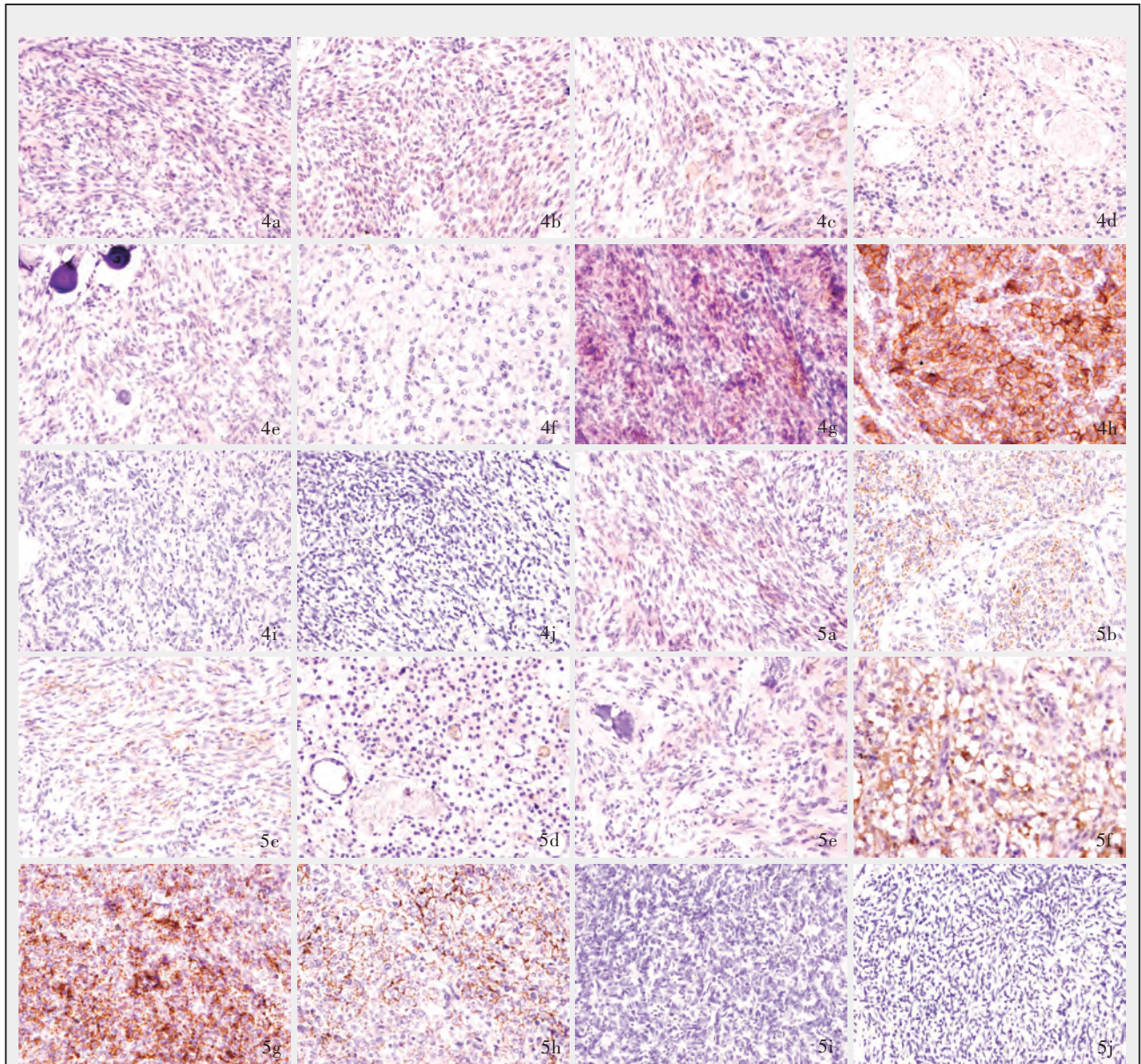


图 4 光学显微镜观察 Claudin-4 表达变化 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 4a 纤维型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 4b 脑膜皮型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 4c 过渡型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 4d 血管瘤型脑膜瘤呈阳性表达 4e 砂粒体型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 4f 微囊型脑膜瘤表达阴性 4g WHO II 级脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 4h WHO III 级脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 4i 血管外皮瘤表达阴性 4j 孤立性纤维性肿瘤表达阴性 **图 5** 光学显微镜观察 Claudin-7 表达变化 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) ×200 5a 纤维型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 5b 脑膜皮型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 5c 过渡型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 5d 血管瘤型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 5e 砂粒体型脑膜瘤呈局灶性弱阳性表达 5f 微囊型脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 5g WHO II 级脑膜瘤呈弥漫性强阳性表达 5h WHO III 级脑膜瘤呈弥漫性阳性表达 5i 血管外皮瘤表达阴性 5j 孤立性纤维性肿瘤表达阴性

Claudin-1 则表达阴性。提示, Claudin-1 表达与上皮膜抗原相互重叠。

讨 论

发生于中枢神经系统的脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤在影像学上的表现极为相似, T₁WI 多呈等或稍低信号, T₂WI 为稍高信号, 信号均

匀、强度不等, 增强后呈均匀或不均匀强化^[2,14]。

在组织形态学上, 脑膜瘤具有多样化的组织形态学特点, 部分脑膜瘤, 例如纤维型和过渡型脑膜瘤均由束状或席纹状排列的梭形或胖梭形细胞组成, 具有明显的胶原纤维背景, 易与血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤相混淆, 较难鉴别, 因此, 免疫组织化学染色具有实用性。临床病理学诊断多采用

表 4 上皮膜抗原表达阴性的脑膜瘤紧密连接相关蛋白免疫组织化学染色结果

序号	性别	年龄(岁)	病理诊断	EMA	Claudin-1	Claudin-3	Claudin-4	Claudin-7
1	女	63	过渡型	-	-	+	+	-
2	男	36	过渡型	-	-	-	-	-
3	女	70	纤维型	-	-	-	-	-
4	男	53	血管瘤型	-	-	-	-	-
5	男	48	血管瘤型	-	-	+	-	+
6	女	45	砂粒体型	-	-	+	+	+
7	女	37	微囊型	-	-	-	-	-
8	男	46	非典型性	-	-	+	-	-
9	女	27	横纹肌样型	-	-	-	+	+
10	男	63	间变性	-	-	-	-	-
11	女	33	横纹肌样型	-	-	-	-	-

注:EMA, 上皮膜抗原。+, 表达阳性; -, 表达阴性

上皮膜抗原、CD34 等免疫组织化学标志;据文献报道,上皮膜抗原在脑膜瘤中的阳性表达率为 76%~100%,而在血管外皮瘤为 0~37%^[1,3-7]。我们的观察结果显示,85.71%(66/77)脑膜瘤表达上皮膜抗原,其中 WHO III 级脑膜瘤表达水平较低,为 70%(7/10),因此,上皮膜抗原并不能作为脑膜瘤的特异性标志。脑膜瘤起源于蛛网膜帽的蛛网膜屏障细胞,超微结构观察显示,蛛网膜屏障细胞存在大量细胞间连接结构,包括中间连接、缝隙连接、桥粒和少量的紧密连接^[8,9]。Claudins 和闭锁小带蛋白-1 是紧密连接相关蛋白^[11],Claudin-1 在脑膜瘤中的阳性表达率为 54%~100%^[3,6,12,13]。本研究结果显示,WHO I 级脑膜瘤组织标本 Claudin-1 阳性表达率为 45.61%(26/57),特别是脑膜皮型,80%呈阳性表达;WHO II 级脑膜瘤为 60%(6/10);WHO III 级脑膜瘤为 50%(5/10),与上述文献报道相似。Rajaram 等^[3]报告 15 例血管外皮瘤患者,其中 2 例 Claudin-1 表达阳性;而 Hahn 等^[6]观察 7 例孤立性纤维性肿瘤和 5 例血管外皮瘤患者,Claudin-1 均呈阴性表达。我们的观察结果与 Hahn 等^[6]一致,10 例血管外皮瘤和 3 例孤立性纤维性肿瘤 Claudin-1 均表达阴性。提示,在脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤的诊断中,Claudin-1 染色具有一定的鉴别诊断作用。

此外,我们发现,约 57.14%(44/77)脑膜瘤组织标本 Claudin-3 表达阳性,其中 WHO I 级脑膜瘤为 57.89%(33/57),特别是脑膜皮型表达率最高,为 80%(8/10),微囊型最低,为 28.57%(2/7);WHO II 级

脑膜瘤为 80%(8/10);WHO III 级脑膜瘤仅 30%(3/10)。44.16%(34/77)脑膜瘤组织标本 Claudin-4 表达阳性,其中 WHO I 级脑膜瘤为 42.11%(24/57),以纤维型、脑膜皮型和砂粒体型最高,均为 60%,微囊型表达阴性;WHO II 级脑膜瘤为 60%(6/10);WHO III 级脑膜瘤为 40%(4/10)。53.25%(41/77)脑膜瘤组织标本 Claudin-7 表达阳性,其中 WHO I 级脑膜瘤为 54.39%(31/57),以砂粒体型最高,为 80%,血管瘤型最低,为 20%;WHO II 级脑膜瘤为 40%(4/10);WHO III 级脑膜瘤为 60%(6/10)。本组 10 例血管外皮瘤和 3 例孤立性纤维性肿瘤标本 Claudin-3、-4 和 -7 均表达阴性。表明,Claudin-3、-4 和 -7 对脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤的鉴别诊断有一定的辅助作用。此外,在 11 例上皮膜抗原表达阴性的脑膜瘤患者中 5 例紧密连接相关蛋白 Claudin-3、-4 和 -7 表达阳性。提示,紧密连接相关蛋白对上皮膜抗原呈阴性表达的脑膜瘤的诊断也有一定辅助作用,而 Claudin-1 与上皮膜抗原阴性病例表达相互重叠。此外,在本研究中,我们还首次发现闭锁小带蛋白-1 在脑膜瘤、血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤组织中均有不同程度的表达,阳性表达率为 50%~79%。

总之,脑膜瘤细胞可表达紧密连接相关蛋白 Claudin-1、-3、-4 和 -7,而血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤细胞不表达。提示,Claudins 可作为脑膜瘤的特异性标志,尽管其敏感性较低,但在与血管外皮瘤和孤立性纤维性肿瘤进行鉴别诊断时仍是比较可靠的标志物,结合上皮膜抗原的表达变化更有助于准确地鉴别脑膜瘤及其他发生于脑膜的梭形细胞肿瘤。

参 考 文 献

- [1] Hayashi Y, Uchiyama N, Hayashi Y, et al. A reevaluation of the primary diagnosis of hemangiopericytoma and the clinical importance of differential diagnosis from solitary fibrous tumor of the central nervous system. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111:34-38.
- [2] Wu W, Shi JX, Cheng HL, et al. Hemangiopericytomas in the central nervous system. J Clin Neurosci, 2009, 16:519-523.
- [3] Rajaram V, Brat DJ, Perry A. Anaplastic meningioma versus meningeal hemangiopericytoma: immunohistochemical and genetic markers. Hum Pathol, 2004, 35:1413-1418.
- [4] Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG, et al. Solitary fibrous tumour of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. Am J Clin Pathol, 1996, 106:217-224.
- [5] Suzuki SO, Fukui M, Nishio S, et al. Clinicopathological features of solitary fibrous tumor of the meninges: an

- immunohistochemical reappraisal of cases previously diagnosed to be fibrous meningioma or hemangiopericytoma. *Pathol Int*, 2000, 50:808-817.
- [6] Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125:203-208.
- [7] Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol*, 2009, 3:116-130.
- [8] McLendon RE, Rosenblum MK, Bigner DD, et al. Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. 7th ed. London: Hodder Arnold, 2006: 427-474.
- [9] Vandenabeele F, Creemers J, Lambrechts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat*, 1996, 189(Pt 2):417-430.
- [10] Lal-Nag M, Morin PJ. The claudins. *Genome Biol*, 2009, 10:235.
- [11] Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 286: 1213-1228.
- [12] Takei H, Bhattacharjee MB, Rivera A, et al. New immunohistochemical markers in the evaluation of central nervous system tumors: a review of 7 selected adult and pediatric brain tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131:234-241.
- [13] Smith ME, Awasthi R, O'Shaughnessy S, et al. Evaluation of perineurial differentiation in epithelioid sarcoma. *Histopathology*, 2005, 47:575-581.
- [14] Bikmaz K, Cosar M, Kurtkaya-Yapicier O, et al. Recurrent solitary fibrous tumour in the cerebellopontine angle. *J Clin Neurosci*, 2005, 12:829-832.

(收稿日期:2009-11-07)

· 读者·作者·编者·

《中国现代神经疾病杂志》自 2009 年开始标注数字对象唯一标识符

数字对象唯一标识符(digital object identifier, DOI)是美国出版商协会(Association of American Publishers, AAP)1994 年成立的非赢利性组织国际 DOI 基金会(International DOI Foundation, IDF)在美国国家创新研究组织(Corporation for National Research Institute, CNRI)配合下,专门研究设计出来的一种既能保护知识产权又能保障版权所有者的商业利益的系统。被定义为:“为便于期刊文章的检索查询、全文信息索取和远程传送以及著作权管理,凡具有文献标识码的文章均可标识一个数字化的文章编号,该编号在全世界范围内是该篇文章的唯一标识”。其特点是唯一性、永久性、开放性、动态维护性、多项解析、动态追踪、版权保护等,被形象地比喻为互联网上的条形码。它通过永久性的逻辑标识符唯一标识每个数字对象,从而使数字对象的标识独立于物理位置、应用系统和存取协议,有效链接数字对象的多个版本和多个副本,可以在唯一标识符的基础上实现跨系统的指向、链接和读取,从而支持多个数字图书馆系统对分布数字对象的调用和集成操作。

目前,DOI 已经广泛应用于期刊、图书、学位论文、科学数据等领域,实现了引文与全文的开放式链接,建立了不同信息资源之间的链接关系,使之成为一个有机整体,最大限度地保持了知识体系的完整性。DOI 的应用实现了期刊资源的广泛集成和整合,实现了不同类型资源之间的双向链接,实现中西文不同语种间的相互链接,以及与馆藏资源之间的相互链接,即实现出版界和数字图书馆界的链接,为解决异构信息统一检索和知识链接提供了技术基础,为实现数字资源的整合与共享创造了条件。

为了实现期刊资源的有效数字化传播,保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权,为标识对象的版权状态提供基础,实现对数字对象版权状态的持续追踪,自 2009 年第 1 期开始,《中国现代神经疾病杂志》响应中国医师协会的号召,为全部录用论文标注 DOI,列于每篇文章的关键词下方。

DOI 系统主要由标号体制、元数据、解析系统和政策框架 4 个部分组成,其中标号体制主要定义 DOI 唯一标识符的语法和语义问题。作为数字对象唯一标识符,DOI 是由一组字母、数字和其他符号组成的字符串,分前缀和后缀两个部分,中间以“/”分隔。参照 IDF 编码方案(美国标准 ANSI/NISO Z39.84-2000),《中国现代神经疾病杂志》标注规则如下:“DOI:统一前缀/中国医师协会标识.信息资源类型.issn.****-****.年.期.论文流水号”,即“DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.yyyy.nn.zzz”。其中“10.3969”为中文 DOI 管理机构分配给中国医师协会系列杂志的统一前缀;“j”为 journal 缩写,代表信息资源类型为期刊;“issn.1672-6731”为《中国现代神经疾病杂志》国际标准连续出版物号(ISSN);“yyyy”为 4 位数出版年份;“nn”为 2 位数期号;“zzz”为 3 位数论文流水号。

关于读者反馈意见的说明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部为了进一步改进编辑工作,使刊物办得更好,更加贴近读者,衷心地希望能听到您的宝贵意见和建议。欢迎读者通过信函、传真(022-60367927)或 Email(xdsjjbzz@263.net.cn),将您对本刊内容编排、栏目设置、选题、校对、装帧设计以及版式风格等方面的意见和建议,反馈给《中国现代神经疾病杂志》编辑部。编辑部全体成员在此感谢您对本刊的关心与帮助。