

脑膜瘤预后相关生物标记物研究进展

陆立权, 柳夫义*

浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310002

摘要: 脑膜瘤是常见的原发性颅内肿瘤, 发病率约占成人颅内肿瘤中的 30%~40%, 多数良性脑膜瘤手术切除后预后良好, 但部分恶性脑膜瘤侵袭性强、易复发, 治疗难度较大。^[1] 目前临床对脑膜瘤预后评估主要依赖于组织学分级、手术切除程度、肿瘤生长部位及大小等传统指标, 难以全面反映患者个体差异和肿瘤生物学特性, 因此寻找更为精准可靠的预后生物标记物成为脑膜瘤研究重点。近年来, 分子生物学技术发展推动了脑膜瘤分子分型与预后生物标记物研究的突破。本文系统综述脑膜瘤预后相关生物标记物的研究进展, 探讨其在预后评估、个体化治疗及临床决策中的应用价值, 以期能为脑膜瘤的临床诊疗提供新的思路。

关键词: 脑膜瘤; 生物标记物; 预后

Prognostic-Related Biomarkers in Meningioma

Lu Liqun, Liu Fuyi*

The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310002

Abstract: Meningiomas are common primary intracranial tumors, with the incidence of about 30%~40% of adult intracranial tumors. Most benign meningiomas have a good prognosis after surgical resection, but some malignant meningiomas are highly invasive and easy to relapse, and it is difficult to treat.^[1] At present, clinical prognosis evaluation of meningioma mainly relies on traditional indicators such as histological grade, surgical resection degree, tumor growth site and size, which is difficult to fully reflect the individual differences of patients and tumor biological characteristics. Therefore, finding more accurate and reliable prognostic biomarkers has become the focus of meningioma research. In recent years, molecular biology technology have promoted breakthroughs in the study of molecular typing and prognosis biomarkers of meningioma. This paper systematically reviews the research progress of prognosis-related biomarkers of meningioma, and discusses its application value in prognostic evaluation, individualized treatment and clinical decision-making, so order to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of meningioma.

Keywords: meningioma; biomarkers; prognosis

一、脑膜瘤概述

脑膜瘤起源于蛛网膜帽状细胞, 多发生于硬脑膜、颅底、矢状窦旁等部位, 年发病率约占原发性颅内肿瘤的 36.3%, 女性发病率是男性的 2~3 倍, 多见于 40~60 岁人群^[2]。其发生与遗传因素(如 NF2 基因失活)、激素调控(孕激素受体高表达)及电离辐射暴露等密切相关。组织学上, 脑膜瘤多表现为边界清晰的肿块, 典型镜下特征包括漩涡状结构、砂粒体及脑膜上皮细胞增生。据 WHO 分级, 脑膜瘤可分为良性(I 级)、非典型(II 级)和间变型(III 级), 良性脑膜瘤生长慢、边界清晰, 手术全切后预后良好; 非典型和间变型脑膜瘤侵袭性强、生长速度快、边界可能模糊不清, 术后复发率高, 有恶性转化倾向。^[3] 患者症状取决于肿瘤部位与生长速度, 凸面脑膜瘤常引起癫痫或运动障碍, 而嗅沟肿瘤可导致嗅觉丧失^[4]。磁共振成像(MRI)是诊断脑膜瘤首选手段, 可清晰显示硬脑膜尾征等特征, 计算机断层扫描(CT)则有助于评估

钙化或颅骨改变。脑膜瘤治疗以手术切除为主, 辅以放、化疗等手段。随着分子生物学和基因组学技术的发展, SSTR2 靶向治疗和基于 TERT 启动子突变的个体化疗法正逐步应用于临床^[5], 脑膜瘤的预后评估也逐渐从组织学分级转向分子标志物的综合应用^[6]。但许多标记物的临床价值待验证, 且脑膜瘤的分子机制复杂, 单一标记物的预测能力有限。因此深入研究脑膜瘤预后相关生物标记物, 对于脑膜瘤的精准预后分层以及优化临床决策具有重要意义。

二、脑膜瘤预后相关生物标记物

(一) 基因突变与拷贝数变异

基因突变作为脑膜瘤预后的核心决定因素, 通过干扰细胞信号通路、破坏细胞周期调控或维持端粒活性, 直接影响肿瘤的侵袭性、复发风险和治疗反应。常见基因突变包括 NF2 基因失活、端粒酶逆转录酶(Telomerase Reverse Transcriptase, TERT)

作者简介: 陆立权(1997.10-), 男, 民族: 汉族, 籍贯: 浙江绍兴; 学历: 研究生在读; 专业: 外科学(神经外科方向), 研究方向: 脑肿瘤;
通讯作者: 柳夫义(1981.04-), 男, 民族: 汉族, 籍贯: 山东枣庄; 学历: 博士; 职称: 主任医师; 研究方向: 脑肿瘤。

启动子突变、SMO基因突变、AKT1基因突变及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A/B (cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B, CDKN2A/B) 缺失等^[9]。NF2基因编码的Merlin蛋白是关键的肿瘤抑制因子,其功能丧失会解除对促增殖信号通路的抑制作用^[7-8],约有40%–60%的脑膜瘤患者因NF2基因失活导致肿瘤细胞异常增殖与侵袭性生长^[10],且NF2基因的突变率与脑膜瘤的肿瘤等级呈正相关,在WHO I级脑膜瘤中NF2突变率为42%,II级为65%,III级为78%^[11]。Ren等^[12]发现NF2突变型患者10年生存率为75%,显著低于野生型患者(91%)。TERT启动子也是脑膜瘤预后的重要标记物之一,其突变导致TERT过度表达,持续激活端粒酶,使肿瘤细胞逃避复制性衰老^[13],与脑膜瘤的恶性程度、高复发率及预后不良显著相关。研究发现,TERT启动子突变的脑膜瘤患者在1年和2年的累积复发率达40.7%和63.4%,而TERT启动子野生型脑膜瘤患者在1年和2年的累积复发率则分别为23.7%和43.0%^[15]。因此TERT启动子突变也被纳入2021年第五版WHO中枢神经系统肿瘤的病理指南,列为脑膜瘤恶性转化的重要标志之一^[16]。

SMO基因通过编码Smoothed跨膜蛋白,在Hedgehog信号转导中负责调控细胞的增殖、分化和生存^[17]。SMO基因突变在脑膜瘤中的发生率相对较低,约为3.6%至6%^[18],但其在特定亚型如在嗅沟脑膜瘤中突变率高达86%^[19],且通常与更高复发率和更差预后相关^[20]。此外,AKT1基因扩增也是重要考虑因素。AKT1基因,亦称为蛋白激酶B(Protein kinase B, PKB),位于人类染色体14q32.3区域,作为PI3K/Akt信号通路的关键下游效应分子参与调控细胞增殖、存活、代谢及血管生成等多个生物学过程^[21]。在脑膜瘤中,AKT1基因突变可激活PI3K/Akt通路,显著增强肿瘤细胞的生长和克隆形成能力^[22]。有研究通过外显子组测序发现约13%的肿瘤存在AKT1基因的突变,其与脑膜瘤的恶性程度及不良预后密切相关。CDKN2A/B基因作为肿瘤抑制基因家族的核心成员,位于人类第9号染色体短臂p21.3区(9p21.3),通过编码p16INK4a和p14ARF两个关键调控蛋白调控细胞周期。其中p16INK4a通过特异性抑制CDK4/6–cyclin D激酶复合体的活性,阻断Rb蛋白磷酸化而维持细胞周期的G1期阻滞,抑制细胞增殖;而p14ARF则通过稳定p53蛋白并增强其转录活性,诱导细胞周期阻滞或凋亡。因此CDKN2A/B缺失导致细胞周期调控失常,不仅加速肿瘤细胞恶性增殖,更通过表观遗传重编程和微环境重塑促进肿瘤恶性转化,表现为Ki-67增殖指数升高、异型性增加和侵袭性增强等特征。2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类已将CDKN2A/B纯合缺失定义为CNS WHO III级脑膜瘤的特征,这进一步强调了其在脑膜瘤预后评估中的重要性^[6]。此外,CDKN2A/B的缺失状态还与脑膜瘤的复发风险密切相关。例如,在侵袭性脑膜瘤中,CDKN2A/B缺失的侵袭性组脑膜瘤患者中位无复发生存时间仅11–25个月,而普通组患者为47个月,复发风险增加了3倍以上。

除基因突变外,拷贝数变异(Copy Number Variations, CNVs)也是脑膜瘤预后评估中不可忽视的因素。CNVs是指基因组中DNA片段的重复扩增或缺失导致基因过度表达或降低,进而

影响细胞的生物学特性。在脑膜瘤中,CNVs广泛存在,并涉及多个染色体区域,包括1号常染色体短臂(1p)、6号常染色体长臂(6q)和14号常染色体长臂(14q)的共缺失以及22号常染色体长臂(22q)区域的杂合性缺失。其中,超过50%的脑膜瘤患者因22q的结构性缺失导致NF2基因失活,从而促进肿瘤的形成。而22q区域的缺失还可能引起TIMP3基因的高甲基化和转录下调,进而与更具侵袭性的脑膜瘤表型以及较差的预后相关。1p缺失作为另一种常见的CNVs在良性的脑膜瘤中的发生率约为16.3%,而在恶性脑膜瘤中高达87.5%,其可能与脑膜瘤的恶性转化有关。染色体6q和14q的缺失在非典型和间变型脑膜瘤中也较普遍,前者缺失被认为与脑膜瘤的侵袭性生长模式相关,而后者缺失则可能与脑膜瘤的复发和进展有关。这些研究进一步强调基因突变与CNVs在脑膜瘤预后评估中的重要性。

(二) 信号通路标志物

信号通路是细胞内一系列分子相互作用的过程,能够传递外部信号并引发细胞内部的反应,在脑膜瘤细胞的增殖中发挥着重要的作用。常见信号传导途径有PI3K/AKT/mTOR通路、MAPK/ERK通路和Wnt/ β -catenin通路。研究发现基因突变、染色体易位等遗传改变可导致PI3K过度表达或Akt激活,进而激活PI3K/AKT/mTOR通路,促进脑膜瘤细胞的增殖。一方面,PIK3CA突变通过诱导p110 α 构象改变导致PI3K酶活性增强和PIP3生成增加,从而持续激活下游Akt信号,而Akt的磷酸化激活能够进一步调控mTOR复合物的活性,影响蛋白质合成和细胞周期,为脑膜瘤细胞的生长提供有利条件。脑膜瘤基因组研究显示,约7%的非NF2相关脑膜瘤携带PIK3CA突变。Mondielli等利用体外细胞模型和可能的体内动物模型,评估了PI3K抑制剂对脑膜瘤细胞生长的影响,发现PI3K抑制剂能够阻断Akt的磷酸化,进而抑制mTOR通路。MAPK/ERK通路和Wnt/ β -catenin通路作为关键信号传导途径也十分重要。一方面通过激活ERK1/2,MAPK/ERK通路能够调控细胞周期蛋白、抑制细胞凋亡相关蛋白的活性来增强肿瘤细胞存活能力。目前已有多种靶向MAPK/ERK通路抑制剂,包括MEK抑制剂和其他RAF/MEK/ERK通路抑制剂开始投入临床试验。另一方面,在脑膜瘤中,Wnt/ β -catenin通路的异常激活可能与CTNNB1基因(编码 β -catenin蛋白)的激活突变有关,导致 β -catenin不能被GSK3 β 磷酸化降解,从而在胞浆中积累并转位入核,激活下游靶基因的转录(如c-Myc、Cyclin D1),增加了肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力。

三、分子分型驱动的预后分层

传统脑膜瘤预后体系高度依赖WHO组织学分级标准,而最新研究显示该体系存在显著的临床–病理解离现象。例如部分WHO I级病例因携带CDKN2A/B纯合缺失等分子事件,可呈现与高级别肿瘤相当的侵袭性生物学行为,而现有分级标准尚未纳入此类关键分子标记物。这一局限性促进了多维度评估模型的发展。Zeng等通过整合分子病理学特征与经典组织病理学参数,构建了一种多维度评估体系,证实该模型能更精准地解析WHO II级脑膜瘤的异质

性生物学行为，并显著提升患者远期预后预测的准确性。基于全基因组分析，脑膜瘤分子分型驱动的预后可分为甲基化分型和基因组突变分型。Choudhury 等对 565 例脑膜瘤患者进行 DNA 甲基化分析，将脑膜瘤分为 Merlin 完整型、免疫富集型和高等丝分裂型，发现不同亚组的 5 年生存率差异显著，且甲基化分型较传统 WHO 分级更精准。此外基因组突变分型也在脑膜瘤预后评估中有重要价值。Patel 等基于基因表达和 CNVs 分析，将脑膜瘤分为 A、B、C 三种分子亚型。其中，C 型（侵袭型）的复发风险显著高于 A 型和 B 型。Maas 等采用多平台分子分析，包括 DNA 甲基化、CNVs 和突变数据，对脑膜瘤进行分类（良性、中间和恶性 MC），也提高了复发风险的预测准确度（WHO、CNV 和 DNA 甲基化的 AUC 分别为 0.699、0.706 和 0.721）。这些研究提示将分子分型纳入临床决策体系，能够更全面地捕捉脑膜瘤的异质性，有望为脑膜瘤患者提供更加个体化的治疗。

四、总结和展望

随着分子生物学和多组学技术的飞速发展，脑膜瘤预后相关生物标记物的研究取得了显著的成果。基因突变、CNVs、表观遗

传学标记物以及信号通路标志物等多种生物标记物，为脑膜瘤的预后评估和治疗策略提供了重要依据。但大多数生物标记物仍处于研究阶段，其临床应用价值、敏感性和特异性需要进一步验证和优化。其次，脑膜瘤的异质性和复杂性使得单一生物标记物的预测能力有限，需要进行多维整合分析研究。因此未来研究需聚焦以下几个方向：

（1）构建多组学整合与系统生物学模型，整合基因组（如 NF2、AKT1 突变）、表观组（甲基化亚型）、转录组（增殖/侵袭特征基因）及蛋白质组（磷酸化通路蛋白）等数据，构建脑膜瘤预后预测的多维模型。（2）构建演化模型，脑膜瘤在复发或治疗压力下可能出现克隆演化（如放疗后 PI3K 通路激活），需通过纵向样本采集（术前、术后、复发）结合液体活检，追踪标志物动态变化，评估肿瘤演化趋势，为个体化治疗提供精准指导。（3）开展大规模、多中心、前瞻性临床研究，验证生物标记物的临床价值，并探索其在脑膜瘤不同亚型和分期中的适用性。（4）加强跨学科合作，整合神经外科、放射科、病理科、生物信息学等多领域资源，形成脑膜瘤预后评估与治疗策略研究的综合平台以改善脑膜瘤患者的预后。

参考文献

- [1] 曾明慧, 王飞. 小型脑膜瘤的治疗现状及其研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39(3): 306-311.
- [2] Ostrom Q T, Price M, Neff C, et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. [J]. Neuro-oncology, 2022, 24(5): 1-95.
- [3] 郑莉梅, 张声, 王行富. 第 5 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类脑膜瘤分类解读 [J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(2): 107-111.
- [4] Louis D N, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. Neuro-oncology, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [5] Wang J Z, Landry A P, Raleigh D R, et al. Meningioma: International Consortium on Meningiomas consensus review on scientific advances and treatment paradigms for clinicians, researchers, and patients [J]. Neuro-oncology, 2024, 26(10): 1742-1780.
- [6] Nigim F, Esaki S, Hood M, et al. A new patient-derived orthotopic malignant meningioma model treated with oncolytic herpes simplex virus [J]. Neuro-oncology, 2016, 18(9): 1278-1287.
- [7] Berghoff A S, Hielscher T, Ricken G, et al. Prognostic impact of genetic alterations and methylation classes in meningioma [J]. Brain Pathology, 2022, 32(2): e12970.
- [8] Xu D, Yin S, Shu Y. NF2: An underestimated player in cancer metabolic reprogramming and tumor immunity [J]. NPJ Precision Oncology, 2024, 8(1): 133.
- [9] Roehrkasse A M, Peterson J E G, Fung K M, et al. The discrepancy between standard histologic WHO grading of meningioma and molecular profile: a single institution series [J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 846232.
- [10] Ren L, Xie Q, Deng J, et al. Association of frequent NF2 mutations with spinal location predominance and worse outcomes in psammomatous meningiomas [J]. Journal of Neurosurgery, 2024, 141(3): 593-601.
- [11] Leao R, Apolonio J D, Lee D, et al. Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer [J]. Journal of biomedical science, 2018, 25(1): 22.
- [12] Mirian C, Duun-Henriksen A K, Juratli T, et al. Poor prognosis associated with TERT gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2020, 91(4): 378-387.
- [13] Zhang J, Liu Z, Jia J. Mechanisms of Smoothed Regulation in Hedgehog Signaling [J]. Cells, 2021, 10(8).
- [14] Clark V E, Harman A S, Bai H, et al. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas [J]. Nature genetics, 2016, 48(10): 1253-1259.
- [15] Strickland M R, Gill C M, Nayyar N, et al. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas [J]. Journal of neurosurgery, 2017, 127(2): 438-444.
- [16] Boetto J, Bielle F, Sanson M, et al. SMO mutation status defines a distinct and frequent molecular subgroup in olfactory groove meningiomas [J]. Neuro-oncology, 2017, 19(3): 345-351.
- [17] Kumar B H, Kabekkodu S P, Pai K S R. Structural insights of AKT and its activation mechanism for drug development [J]. Molecular Diversity, 2025: 1-21.
- [18] John P, Waldt N, Liebich J, et al. AKT1E17K - mutated meningioma cell lines respond to treatment with the AKT inhibitor AZD5363 [J]. Neuropathology and Applied Neurobiology, 2022, 48(2): e12780.
- [19] Clark V E, Erson-Omay E Z, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO [J]. Science, 2013, 339(6123): 1077-1080.
- [20] 牛蕴泽, 郭太, 刘彦伟. 细胞周期依赖激酶抑制基因 2A/B 纯合缺失在组织病理 2 或 3 级胶质瘤中的临床意义 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 1-7.
- [21] 杨益言, 王卫东. p53 动力学: 从细胞命运到炎症免疫 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2024, 44(12): 1090-1094.
- [22] 王琳玲, 徐欣怡, 潘红宇, 等. 影像组学列线图预测 IDH 突变型星形细胞瘤 CDKN 2A/B 纯合缺失状态 [J]. 实用放射学杂志, 2024, 40(11): 1770-1774.