

NF2 基因多态性与脑膜瘤预后的相关性

黄冠又¹, 郝淑煜², 冯洁³, 王亮², 张力伟², 张俊廷², 吴震^{2*}

¹贵阳市第二人民医院神经外科, 贵州贵阳 550081; ²首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100070; ³首都医科大学北京市神经外科研究所, 北京 100070

[中图分类号] R739.45

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.0220

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄冠又, 郝淑煜, 冯洁, 等. NF2 基因多态性与脑膜瘤预后的相关性[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 1061-1068.

[收稿日期] 2022-04-06

[录用日期] 2022-11-17

[上线日期] 2023-02-20

[摘要] **目的** 探讨神经纤维瘤病 II 型(NF2)基因多态性与中国人群脑膜瘤易感性及脑膜瘤患者预后的相关性。**方法** 选取 2010 年 5 月—2011 年 1 月在首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心接受手术治疗且经病理学检查确诊为脑膜瘤的 215 例患者为研究对象, 应用 SNaPshot 基因分型技术对 NF2 基因多态位点 rs2530673 和 rs2530662 进行基因分型, 分析 NF2 基因多态性与脑膜瘤预后的相关性。**结果** NF2 基因 rs2530673 和 rs2530662 多态性与脑膜瘤易感性相关不显著($P>0.05$)。按照 WHO I 级病理亚型分层, 在显性遗传模型下, 携带 NF2 基因 rs2530673 位点 CC 基因型的人群发生过渡型脑膜瘤的风险降低($OR=0.506$, $95\%CI 0.266\sim 0.962$, $P=0.036$); NF2 基因 rs2530673 和 rs2530662 位点多态性与脑膜瘤术后复发相关不显著($P>0.05$)。按肿瘤部位分层, 在非颅底脑膜瘤组中, NF2 基因 rs2530673 位点多态性与脑膜瘤术后复发相关($P<0.05$), 携带 rs2530673 位点 CC 基因型的脑膜瘤患者术后无进展生存时间缩短, 复发风险增高($P<0.05$)。多因素分析结果显示, NF2 基因多态位点不是脑膜瘤预后的影响因素($P>0.05$)。**结论** NF2 基因 rs2530673 中 C 等位基因可能是过渡型脑膜瘤发病的保护性因素。NF2 基因 rs2530673 和 rs2530662 多态性可能与脑膜瘤不相关; 但在非颅底脑膜瘤中, NF2 基因 rs2530673 位点多态性可能与肿瘤术后复发相关, 且 rs2530673 位点 CC 基因型携带者术后复发风险增高。

[关键词] 神经纤维瘤病 II 型基因; 脑膜瘤; 基因多态性; 预后

Association between NF2 gene polymorphism and susceptibility to meningioma

Huang Guan-You¹, Hao Shu-Yu², Feng Jie³, Wang Liang², Zhang Li-Wei², Zhang Jun-Ting², Wu Zhen^{2*}

¹Department of Neurosurgery, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550081, China

²Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

³Beijing Neurosurgery Institution, Capital Medical University, Beijing 100070, China

*Corresponding author, E-mail: wuzhen1966@aliyun.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81802683, 81872052)

[Abstract] **Objective** The study aimed to investigate the association between the genetic variant of neurofibromatosis 2 (NF2) gene and susceptibility to meningioma in Chinese population and analyze the correlation between NF2 gene polymorphism and meningioma. **Methods** 215 patients who had underwent neurosurgical treatment and been histologically diagnosed as meningioma were included as the case group in Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University between May 2010 to January 2011. The NF2 gene polymorphisms including rs2530673 and rs2530662 were analyzed by Multiplex SNaPshot methods. The correlation between NF2 gene polymorphism and prognosis of meningioma was analyzed. **Results** The NF2 gene polymorphisms rs2530673 and rs2530662 are not significant associated with the susceptibility to meningioma ($P>0.05$). According to the WHO grade I pathological subtypes, the result of stratification analysis showed that the patients carrying NF2 gene polymorphism loci rs2530673 CC genotype reduced the risk of transitional meningiomas in the dominant model distribution ($OR=0.506$, $95\%CI 0.266\sim 0.962$, $P=0.036$). Besides, no significant association was found between NF2 gene polymorphism loci rs2530673 and rs2530662 and the recurrence of

[基金项目] 国家自然科学基金(81802683, 81872052)

[作者简介] 黄冠又, 博士研究生, 主要从事颅脑肿瘤的基础与临床研究

[通信作者] 吴震, E-mail: wuzhen1966@aliyun.com

meningioma ($P>0.05$). For tumor location, the result of stratification analysis showed that the rs2530673 polymorphism of *NF2* gene was associated with postoperative recurrence of meningiomas and patients carrying the rs2530673 CC genotype had shorter progression free survival time and higher recurrence risk in non-skull base meningiomas (all $P<0.05$). No significant correlation was found between rs2530673/rs2530662 polymorphisms and the prognosis of meningioma ($P>0.05$). **Conclusions** The C allele of rs2530673 may be a protective factor for the onset of transitional meningioma. There may be no significant association between *NF2* gene rs2530673/rs2530662 polymorphisms and the susceptibility in meningioma. However, the rs2530673 polymorphism of *NF2* gene was associated with postoperative recurrence of meningiomas and patients carrying the rs2530673 CC genotype had higher recurrence risk in non-skull base meningiomas.

[Key words] *NF2* gene; meningioma; gene polymorphism; prognosis

脑膜瘤(meningioma)起源于蛛网膜帽状细胞, 约占中枢神经系统肿瘤的38.3%, 是常见的成人颅内良性肿瘤, 女性多见^[1-2]。脑膜瘤的病因尚不明确, 研究显示可能与生活方式、环境因素及基因、遗传易感性等多种因素有关^[3-6]。脑膜瘤多数为良性, 行手术切除后通常预后较好, 但仍有约6.9%的患者出现肿瘤复发^[7]。研究显示, 脑膜瘤复发除与病理分级和肿瘤切除程度有关外, 也可能与遗传学因素有关^[8]。神经纤维瘤病Ⅱ型(neurofibromatosis 2, *NF2*)是与脑膜瘤发生相关的遗传综合征, 22号染色体细胞遗传学改变和*NF2*基因突变在脑膜瘤形成初期发挥了关键作用^[9]。研究显示, 40%~60%的散发脑膜瘤患者存在*NF2*基因突变或22号染色体缺失^[10], 不同病理亚型脑膜瘤的*NF2*突变率不同, 纤维型和过渡型脑膜瘤的*NF2*基因突变率为70%~80%, 而内皮型脑膜瘤的*NF2*基因突变率仅为25%, 提示不同病理亚型的脑膜瘤在形成过程中伴随着不同的遗传学改变^[11]。大多数单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)在功能上是中性的, 但编码区的SNP可影响蛋白质氨基酸序列, 从而影响基因表达, 可能增加脑膜瘤的发病和复发风险^[12]。目前*NF2*基因SNPs与脑膜瘤易感性及预后的关系少见报道。本研究针对脑膜瘤患者的*NF2*基因位点多态性进行研究, 探讨*NF2*基因多态性与脑膜瘤预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2010年5月—2011年1月于首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心接受手术治疗并经病理学检查确诊为脑膜瘤的患者215例, 男57例, 女158例, 年龄16~75(50.2±10.3)岁。纳入标准:(1)有详细完整的临床病史资料、影像学资料及围手术期资料;(2)行显微手术切除肿瘤, 肿瘤切除程度有明确的手术记录;(3)根据2021年第五版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)中枢神经系统肿瘤分类标准^[13], 术后病理诊断为脑膜瘤;(4)未接受过放射治疗和(或)化疗;(5)随访时间>8年。排除标准:有严重基础疾病、精神障碍或

合并其他多器官功能障碍, 合并其他颅内肿瘤或其他器官存在肿瘤。

另选择同一时期在北京天坛医院行健康体检者218例为对照组, 男74例, 女144例, 年龄24~79(48.5±9.7)岁。两组性别、年龄差异均无统计学意义, 具有可比性。本研究获首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(KY2018-047-01)。研究对象均签署知情同意书。

1.2 实验试剂与仪器 血液基因组DNA抽提试剂盒、HotStar Taq DNA聚合酶、脱氧核糖核苷三磷酸(deoxy-ribonucleoside triphosphate, dNTP)、溴化乙锭、溴酚蓝及PCR引物等购自上海生工技术有限公司; SNaPshot Multiplex Kit、Genescan-120LIZ Size Standard、去离子甲酰胺Hidi-Formamide上样液购自美国ABI公司; 虾碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)购自美国Promega公司; 核酸外切酶 Exonuclease I (*Exo I*)购自美国Epicentre公司; DNA Marker购自美国Invitrogen公司。电泳仪购自美国Bio-Rad公司; PCR仪、ABI 3730XL测序仪购自美国ABI公司。

1.3 外周血基因组DNA提取 抽取受试者清晨空腹外周静脉血5 ml, 加入0.4 ml乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)防止血液凝固, 置于-20℃低温冰箱保存备用。利用血液基因组DNA抽提试剂盒, 按照操作说明书提取基因组DNA。对提取到的DNA样本应用紫外分光光度计检测其浓度和纯度, 根据 OD_{260}/OD_{280} 的比值判断DNA纯度, 比值范围在1.8~2.0为纯度合格; 若不在此范围, 则重新取血并提取DNA。将提取好的DNA样本放置于-20℃冰箱保存备用。

1.4 引物设计与合成 根据NCBI中的dbSNP数据库, 查找并下载*NF2*基因数据信息; 从Ensembl数据库(<https://asia.ensembl.org/>)中选择中国汉族人群作为样本, 将得到的文件导入HaploView 4.2软件中, 以参数 $r^2>0.8$ 、最小等位基因频率 >0.05 为筛选条件, 运行HapMap数据, 选中筛选的SNPs, 运行tag得到tagSNP, 包括rs2530673和rs2530662。应用在线引物设计软件Primer3(<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>)

表1 脑膜瘤215例的临床病理资料

Tab.1 The clinical and pathological data of 215 meningioma cases

组别	脑膜瘤组(n=215)	对照组(n=218)
性别(男/女,例)	57/158	74/144
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	50.2±10.3	48.5±9.7
男	49.5±11.5	50.9±7.7
女	50.5±9.9	47.2±10.3
WHO 分级 [例(%)]		
1级	196(91.16)	
2—3级	19(8.84)	
病理亚型 [例(%)]		
脑膜上皮型	75(34.88)	
纤维型	59(27.44)	
过渡型	50(23.26)	
非典型性	17(7.91)	
血管瘤型	6(2.79)	
微囊型	4(1.86)	
间变性	2(0.93)	
砂粒型	1(0.47)	
分泌型	1(0.47)	
肿瘤部位 [例(%)]		
颅底		
岩斜区	34(15.81)	
嗅沟-前颅底	28(13.02)	
蝶骨嵴	21(9.77)	
桥小脑角	16(7.44)	
小脑幕	14(6.51)	
鞍旁-中颅底	6(2.79)	
枕大孔区	6(2.79)	
非颅底		
矢状窦/镰旁	44(20.46)	
大脑凸面	34(15.81)	
幕上多发	6(2.79)	
侧脑室	5(2.32)	
第三脑室	1(0.47)	

维型脑膜瘤患者 *NF2* 基因 rs2530673 和 rs2530662 多态位点基因型频率分布与对照组比较差异均无统计学意义, *NF2* 基因多态位点 rs2530673 和 rs2530662 与脑膜瘤的发病风险相关性均不显著 ($P>0.05$)。 *NF2* 基因

多态位点 rs2530673 在显性遗传模型 (CC/CT vs. TT) 分布下, CC 基因型发生过过渡型脑膜瘤的风险明显降低 ($P<0.05$, 表3)。过渡型脑膜瘤患者 *NF2* 基因位点 rs2530662 基因型频率分布与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表4)。

2.4 *NF2* 基因多态位点不同基因型与脑膜瘤预后的相关性 215 例脑膜瘤中, 196 例(91.2%)获随访, 19 例失访(8.8%)。随访期间, 166 例(84.7%)恢复良好, 大多生活可自理; 肿瘤复发 24 例(12.2%); 死亡 6 例(3.1%)。Kaplan-Meier 单因素生存分析结果显示, *NF2* 基因多态位点 rs2530673 CC、CT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (7.772±0.352) 年、(8.091±0.089) 年, CC、CT+TT 基因型与脑膜瘤患者预后相关不显著 (Log-rank $\chi^2=0.272$, $P=0.602$); rs2530662 AA、AT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (8.022±0.124) 年、(8.129±0.119) 年, AA、AT+TT 基因型与脑膜瘤患者预后相关不显著 (Log-rank $\chi^2=0.004$, $P=0.949$, 图1)。

在颅底脑膜瘤中, *NF2* 基因多态位点 rs2530673 CC、CT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (8.147±0.195) 年、(8.170±0.190) 年, CC、CT+TT 基因型与肿瘤复发相关不显著 (Log-rank $\chi^2=1.338$, $P=0.247$); rs2530662 AA、AT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (8.151±0.190) 年、(8.192±0.189) 年, AA、AT+TT 基因型与肿瘤复发相关不显著 (Log-rank $\chi^2=1.506$, $P=0.220$, 图2)。在非颅底脑膜瘤中, *NF2* 基因多态位点 rs2530673 CC、CT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (6.768±0.806) 年、(8.007±0.150) 年, CC 基因型 PFS 较 CT+TT 基因型缩短, 复发风险增高 (Log-rank $\chi^2=4.574$, $P=0.032$); rs2530662 AA、AT+TT 基因型患者的 PFS 分别为 (7.743±0.227) 年、(8.175±0.174) 年, AA、AT+TT 基因型与肿瘤复发相关不显著 (Log-rank $\chi^2=1.254$, $P=0.263$, 图3)。

2.5 脑膜瘤 PFS 影响因素的 Cox 多因素分析结果 将性别、年龄、术前 KPS 评分 (≥ 70 、 <70)、肿瘤部位 (颅底、非颅底)、WHO 分级 (1 级、2—3 级)、肿瘤切除程度 (全切、大部切除) 及 *NF2* 基因多态位点 rs2530673、rs2530662 纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 结果显示, WHO 分级是影响脑膜瘤患

表2 两组 *NF2* 基因多态性基因型和等位基因频率分布比较 [例(%)]Tab.2 Comparison of genotype distributions and allele frequencies of *NF2* SNPs between two groups [n(%)]

组别	例数	rs2530673				rs2530662			
		CC	CT	TT	C/T	AA	AT	TT	A/T
对照组	218	26(11.9)	82(37.6)	110(50.5)	134(30.7)/302(69.3)	137(62.8)	69(31.7)	12(5.5)	343(30.7)/93(69.3)
脑膜瘤组	215	21(9.8)	94(43.7)	100(46.5)	136(31.6)/294(68.4)	124(57.7)	78(36.3)	13(6.0)	326(31.6)/104(68.4)
χ^2		0.522	1.673	0.675	0.081	1.208	1.034	0.058	1.005
P		0.470	0.196	0.411	0.776	0.272	0.309	0.809	0.316

表3 按病理类型分层的NF2基因多态位点 rs2530673 与脑膜瘤易感性的相关性分析结果

Tab.3 Stratification analysis of relationship between NF2 gene polymorphism rs2530673 and meningioma susceptibility with different pathologic subtypes

病理类型	CC(例)	TT(例)	显性模型(CC/CT vs. TT)		隐性模型(CC vs. CT+TT)	
			P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)
脑膜上皮型脑膜瘤	8	39	0.818	1.064(0.629~1.798)	0.769	0.882(0.381~2.042)
纤维型脑膜瘤	6	34	0.328	1.335(0.747~2.386)	0.708	0.836(0.327~2.137)
过渡型脑膜瘤	3	17	0.036	0.506(0.266~0.962)	0.224	0.471(0.137~1.624)

P值、OR值均经性别因素校正

表4 按病理类型分层的NF2基因多态位点 rs2530662 与脑膜瘤易感性的相关性分析结果

Tab.4 Stratification analysis of relationship between NF2 gene polymorphism rs2530662 and meningioma susceptibility with different pathologic subtypes

病理类型	AA(例)	TT(例)	显性模型(TT/AT vs. AA)		隐性模型(TT vs. AT/AA)	
			P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)
脑膜上皮型脑膜瘤	6	41	0.211	0.713(0.419-1.213)	0.438	1.493(0.540~4.128)
纤维型脑膜瘤	2	37	0.985	0.994(0.549-1.803)	0.511	0.602(0.131~2.769)
过渡型脑膜瘤	5	27	0.247	0.694(0.373-1.291)	0.240	1.907(0.640~5.684)

P值、OR值均经性别因素校正

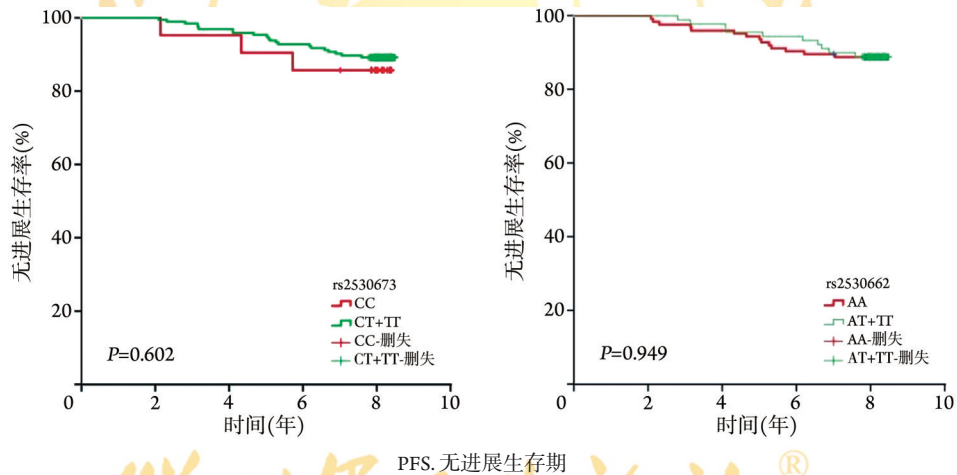


图1 脑膜瘤患者NF2基因多态位点不同基因型与PFS的相关性
Fig.1 Correlation between different genotypes of NF2 SNPs and PFS

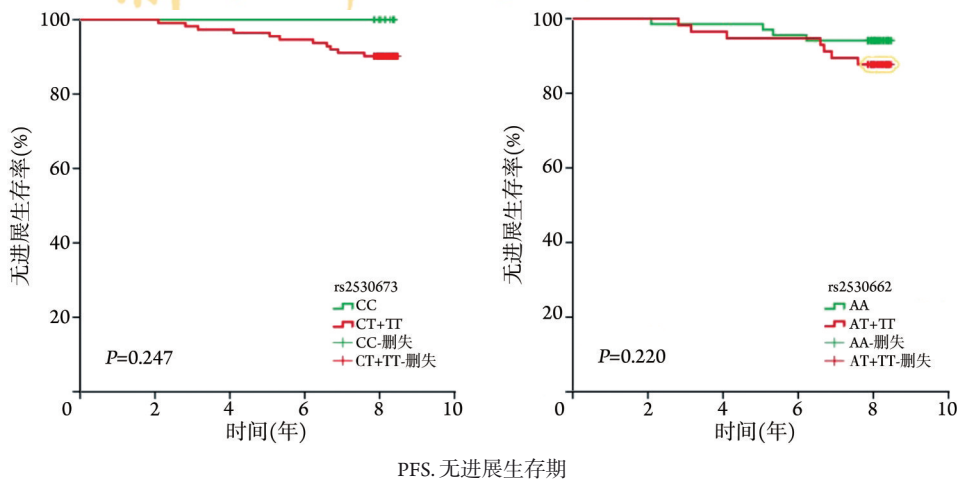


图2 NF2基因多态位点不同基因型与颅底脑膜瘤PFS的相关性
Fig.2 Correlation between different genotypes of NF2 SNPs and PFS in skull base meningioma

者 PFS ($HR=27.117$, $95\%CI$ 10.040~73.241, $P=0.000$) 的独立影响因素, 而 *NF2* 基因多态位点则不是脑膜

瘤预后的影响因素 ($P>0.05$, 表 5)。

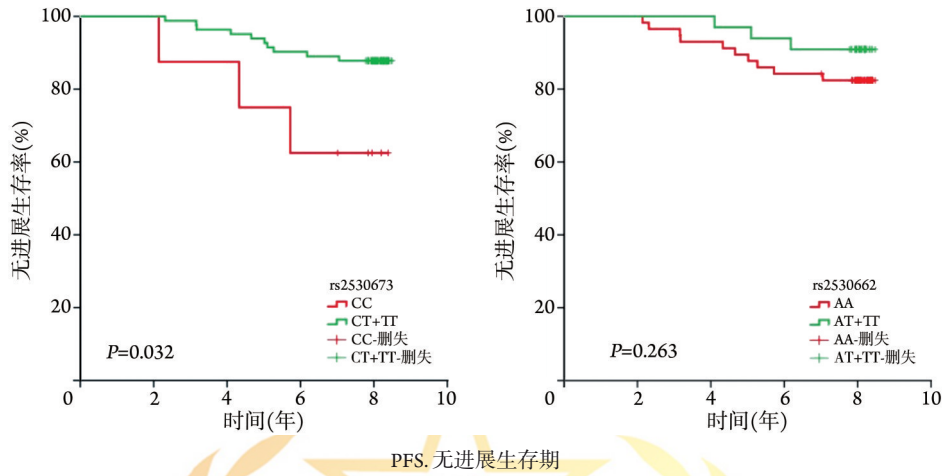


图 3 *NF2* 基因多态位点不同基因型与非颅底脑膜瘤 PFS 的相关性

Fig.3 Correlation between different genotypes of *NF2* SNPs and PFS in non skull base meningioma

表 5 脑膜瘤 196 例无进展生存影响因素的 Cox 多因素回归分析

Tab.5 Cox multivariate regression analysis on PFS of 196 meningiomas

影响因素	回归系数(β)	标准误(SE)	相对危险度(HR)	95%CI	P
性别	-0.755	0.694	0.470	0.121~1.832	0.277
年龄	-0.043	0.663	0.958	0.261~3.512	0.948
KPS 评分	0.296	0.752	1.345	0.308~5.867	0.693
肿瘤部位	1.169	0.712	3.219	0.798~12.991	0.100
WHO 分级	2.991	0.730	19.910	4.759~83.300	0.000
肿瘤切除程度	-0.145	0.815	0.865	0.175~4.271	0.859
rs2530673	-0.293	0.894	0.746	0.129~4.299	0.743
rs2530662	-0.446	0.729	0.640	0.154~2.671	0.541

3 讨 论

NF2 基因位于染色体 22q12, 长约 110 kb, 包含 17 个外显子, 并编码含 595 个氨基酸残基的 Merlin 蛋白, 该蛋白结构包含 3 个功能域: 1 个氨基末端域、1 个 α 螺旋域和 1 个羧基端^[14]。研究显示, 当 *NF2* 基因突变时, Merlin 蛋白表达下降或失活, 可促进脑膜瘤细胞的增殖, 可能引起颅内多发良性肿瘤(如神经鞘瘤)及其他非神经系统肿瘤(如肾细胞癌、甲状腺癌、间皮瘤和黑色素瘤)的发生发展^[15]。50% 以上的散发脑膜瘤和大部分神经纤维瘤病相关的脑膜瘤存在 *NF2* 基因突变, 该基因突变的形式大部分为无义突变、框架移位突变或拼接点突变, 这些突变能产生一种截短或无功能的蛋白质, 其基因失活与脑膜瘤早期形成有关, 且能引起脑膜瘤分子特征和临床表型方面的改变^[9-10]。

NF2 基因发生单个核苷酸的基因序列变异(即 SNP)是否会改变脑膜瘤的易感性, 或增加脑膜瘤的发病风险以及是否与肿瘤的预后有关目前尚不明确。

内含子可影响基因的表达和调控, 如影响剪接和编码前体 mRNA 进而影响 RNA 表达水平, 具有增强基因表达的作用, 内含子 SNP 也可作为增强子或启动子调节基因的表达^[16]。*NF2* 基因内含子多态位点处发生碱基转换引起的基因变异在脑膜瘤发病过程中的作用尚不清楚; rs2530673 和 rs2530662 位点位于 *NF2* 基因的内含子区域, 可能通过影响 pre-mRNA 的剪接或影响基因启动子转录活性参与基因表达调控^[17]。查阅相关文献, 未见这两个多态位点的相关报道, 因此本研究选取 *NF2* 多态位点 rs2530673 和 rs2530662 作为研究脑膜瘤易感性的候选基因。

本研究结果显示, 脑膜瘤组 *NF2* 基因多态位点 rs2530673 和 rs2530662 的基因型和等位基因分布频率与对照组差异不显著, 在不同病理级别的脑膜瘤中, 也未发现上述基因多态位点与脑膜瘤易感性显著相关。按照 WHO 1 级病理亚型分层, 在显性模型分布下, 携带 *NF2* 基因 rs2530673 位点 CC 基因型的人群发生过渡型脑膜瘤的风险降低 50.6%, 提示 *NF2* 基因 rs2530673 多态性与过渡型脑膜瘤的发生相关, C 等

位基因可能是过渡型脑膜瘤发病的保护性因素, 突变型等位基因 T 则是过渡型脑膜瘤发病的风险因素。T 等位基因是否能上调 *NF2* 基因表达、发挥抗细胞凋亡的作用尚不清楚。另外, 虽然 rs2530673 和 rs2530662 位于内含子区, 可能与该基因上位于外显子区域的多态性位点呈现连锁不平衡^[18], 但是与其他未检测到的功能位点存在协同作用仍需进一步探讨。本研究未进行全基因组关联分析, 也没有进行 *NF2* 基因表达的功能实验, 因此在位点选择上有所局限, 不能排除与其他基因位点存在连锁作用, 影响 *NF2* 的表达及功能, 从而导致脑膜瘤发生的可能。

本研究结果显示, 多态位点 rs2530662 与不同病理亚型脑膜瘤易感性均相关不显著, 提示该位点在脑膜瘤的发病过程中未发挥明显作用; 而位于内含子的多态位点 rs2530673 变异可能在过渡型脑膜瘤发病过程中起一定作用, 纤维型和过渡型脑膜瘤中 *NF2* 基因突变率较高^[11, 19], 推测该亚型脑膜瘤的发病可能与位点 rs2530673 中 T 等位基因促进 *NF2* 基因变异有关, 但具体作用机制尚不清楚, 有待进一步研究验证。

NF2 基因的遗传改变可能影响脑膜瘤的进展, 为探讨 *NF2* 基因变异对脑膜瘤术后复发的影响, 本研究分别对不同多态位点基因型的脑膜瘤进行生存分析, 结果显示 *NF2* 基因位点 rs2530673 和 rs2530662 与脑膜瘤的预后相关不显著; 但根据肿瘤部位进行分层分析发现, 在非颅底脑膜瘤组中, *NF2* 基因 rs2530673 位点与脑膜瘤术后复发相关。有研究显示, 非颅底脑膜瘤较颅底脑膜瘤在生物学行为方面更具侵袭性, 肿瘤更易复发^[20]。*NF2* 基因突变的脑膜瘤多好发于大脑凸面, 提示多态位点 rs2530673 是非颅底脑膜瘤复发进展的一个潜在危险因素, 其遗传学改变可能与 *NF2* 基因其他多态位点共同作用, 增加非颅底脑膜瘤的患病风险, 这可能是由于 *NF2* rs2530673 基因突变后其表达水平改变, 影响了细胞周期调控和细胞信号转导, 进而导致肿瘤的发生。而在颅底脑膜瘤组中, 位于内含子的两个多态位点与肿瘤 PFS 相关不显著, 提示这些位点在颅底脑膜瘤的发病和复发进展过程中未发挥明显作用, 可能存在其他非 *NF2* 基因的遗传变异对颅底脑膜瘤的发生发展起作用^[21]。

关于 *NF2* 基因变异与脑膜瘤发生、发展及预后的相关研究报道较少, 本研究也未发现 *NF2* 基因多态位点 rs2530673 和 rs2530662 与中国人脑膜瘤遗传易感性显著相关。考虑到纳入研究的样本量、肿瘤部位、病理级别分型, 以及肿瘤影像特征差异这些因素相互影响, 可能导致研究结果不同, 造成结论

不一致, 且本研究随访时间不长, 只分析了 *NF2* 基因两个位点的多态性, 可能造成研究偏倚。因此, 为全面深入了解 *NF2* 基因与脑膜瘤发病的关系, 还需进一步扩大样本量, 对多个 SNP 位点进行联合分析, 并对患者密切随访, 从遗传学角度深入研究脑膜瘤术后复发的影响因素及相关机制。

【参考文献】

- [1] Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, *et al.* An overview of meningiomas[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(21): 2161-2177.
- [2] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96.
- [3] Takhashi H, Cornish AJ, Sud A, *et al.* Mendelian randomization provides support for obesity as a risk factor for meningioma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 309.
- [4] Meng Y, Tang C, Yu J, *et al.* Exposure to lead increases the risk of meningioma and brain cancer: a meta-analysis[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 60: 126474.
- [5] Walsh KM. Epidemiology of meningiomas[J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 169: 3-15.
- [6] Han XY, Wang W, Wang LL, *et al.* Genetic variants and increased risk of meningioma: an updated meta-analysis[J]. *Oncol Targets Ther*, 2017, 10: 1875-1888.
- [7] Gallagher MJ, Jenkinson MD, Brodbelt AR, *et al.* WHO grade 1 meningioma recurrence: are location and simpson grade still relevant?[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 141: 117-121.
- [8] González-Tablas M, Prieto C, Arandia D, *et al.* Whole-exome sequencing reveals recurrent but heterogeneous mutational profiles in sporadic WHO grade 1 meningiomas[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 740782.
- [9] Birzu C, Peyre M, Sahn F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(6): 613-622.
- [10] Lee S, Karas PJ, Hadley CC, *et al.* The role of merlin/*NF2* loss in meningioma biology[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1633.
- [11] Choy W, Kim W, Nagasawa D, *et al.* The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments[J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(5): E6.
- [12] Muskens IS, Hansen HM, Smirnov IV, *et al.* Longer genotypically-estimated leukocyte telomere length is associated with increased meningioma risk[J]. *J Neurooncol*, 2019, 142(3): 479-487.
- [13] Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [14] Baser ME. Contributors to the International *NF2* Mutation Database. The distribution of constitutional and somatic mutations in the neurofibromatosis 2 gene[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(4): 297-306.
- [15] Petrilli AM, Fernández-Valle C. Role of Merlin/*NF2* inactivation in tumor biology[J]. *Oncogene*, 2016, 35(5): 537-548.
- [16] Santpere G, Carnero-Montoro E, Petit N, *et al.* Analysis of five gene sets in chimpanzees suggests decoupling between the action of selection on protein-coding and on noncoding elements[J].

- Genome Biol Evol, 2015, 7(6): 1490-1505.
- [17] Heyn P, Kalinka AT, Tomancak P, *et al.* Introns and gene expression: cellular constraints, transcriptional regulation, and evolutionary consequences[J]. *Bioessays*, 2015, 37(2): 148-154.
- [18] de Conti L, Baralle M, Buratti E. Exon and intron definition in pre-mRNA splicing[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2013, 4(1): 49-60.
- [19] Kim JH, Kim IS, Kwon SY, *et al.* Mutational analysis of the NF2 gene in sporadic meningiomas by denaturing high-performance liquid chromatography[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 18(1): 27-32.
- [20] Magill ST, Dalle Ore CL, Diaz MA, *et al.* Surgical outcomes after reoperation for recurrent non-skull base meningiomas[J]. *J Neurosurg*, 2019, 131(4): 1179-1187.
- [21] Yesilöz Ü, Kirches E, Hartmann C, *et al.* Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1088-1096.

(责任编辑: 蒋铭敏)



解放军医学杂志®