

新疆地区新疆维吾尔族、汉族胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 的表达差异

孙连杰 李 珂 高 峰 董 军 张 诚 麦麦提依明·托合提 吴永刚 杨小鹏

【摘要】目的 比较新疆地区新疆维吾尔族(简称维族)、汉族胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 的表达差异。**方法** 选取新疆维吾尔自治区人民医院神经外科 2010 年 6 月至 2017 年 12 月收治的经病理明确的胶质瘤 260 例,其中维族 91 例(维族组),汉族 169 例(汉族组)。采用免疫组化 Envision 法检测两组胶质瘤 Ki-67、S-100 和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达水平。**结果** 汉族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率分别为 78.7%、74.0%、68.6%;维族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率分别为 81.3%、79.1%、70.3%;两组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率均无统计学差异($P>0.05$)。Ki-67 表达水平与胶质瘤 WHO 分级均呈明显正相关($r_{s汉}=0.616, r_{s维}=0.742; P<0.001$),而 S-100 表达水平($r_{s汉}=-0.488, r_{s维}=-0.405; P<0.001$)和 GFAP 表达水平($r_{s汉}=-0.533, r_{s维}=-0.384; P<0.001$)均与胶质瘤 WHO 分级呈明显负相关。**结论** 尽管 Ki-67 表达水平与胶质瘤 WHO 分级均呈明显正相关,S-100 和 GFAP 表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈明显负相关,但我国新疆地区维族和汉族胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达水平无明显差异。

【关键词】 胶质瘤;基因表达;Ki-67;S-100;GFAP;新疆维吾尔族;汉族

【文章编号】 1009-153X(2019)02-0075-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Difference of expression of tumor-related markers in gliomas tissues between Uygur and Han nationalities patients with gliomas in Xinjiang

SUN Lian-jie¹, LI Ke¹, GAO Feng², DONG Jun², ZHANG Cheng², Maitiyiming Tohti², WU Yong-gang², Yang Xiao-peng². 1. Graduate Institute, Medical School, Shihezi University; 2. Department Neurosurgery, People's Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective To compare the expression levels of Ki-67, S-100 and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the gliomas tissues in Xinjiang Uygur and Han patients with astroglomas. **Methods** The expression levels of Ki-67, S-100 and GFAP in 260 samples of astroglomas derived from 91 Uygur and 169 Han patients with astroglomas were detected by immunohistochemical Envision method. **Results** The positive rates of Ki-67, S-100 and GFAP in the tumor tissues were 81.32%, 79.12% and 70.33% respectively in 91 Uygur patients with astrocytomas, and were 78.70%, 73.96% and 68.64%, respectively in the Han patients with astrocytomas. There was no significant difference in the positive rates of Ki-67, S-100 and GFAP expressions between the two nationalities patients ($P>0.05$). The expression level of Ki-67 was positively correlated with the WHO grade of gliomas ($r_{sHan}=0.616, r_{sUygur}=0.742, P<0.001$), and the expression level of S-100 ($r_{sHan}=-0.488, r_{sUygur}=-0.405, P<0.001$) and the expression level of GFAP ($r_{sHan}=-0.533, r_{sUygur}=-0.384, P<0.001$) were negatively correlated with WHO grade of gliomas. **Conclusion** It is suggested that the ethnical factor may no effect on the correlativity between the expression level of glioma-related marker including Ki-67, S-100 and GFAP.

【Key words】 Gliomas; Glioma-related markers; Ethnical difference

胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,以星形胶质瘤最为常见,约占 65%^[1]。不同病理分级胶质瘤具有不同的生物学行为及预后^[2]。本文探讨我国新疆

地区新疆维吾尔族(简称维族)、汉族胶质瘤 Ki-67、S-100 和胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)表达差异。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取新疆维吾尔自治区人民医院神经外科 2010 年 6 月至 2017 年 12 月收治的经病理明确的胶质瘤 260 例,其中维族 91 例(维族组),汉族 169 例(汉族组)。维族组 91 例中,男 60 例,女 31 例;年龄≤65 岁 81 例,>65 岁 10 例;WHO I 级 3 例,II 级

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.02.004
基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C146);陈忠平基金会基金项目(CSNO-2016-MSD2016)
作者单位:832000 新疆石河子,石河子大学医学院研究生院(孙连杰、李 珂);830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(高峰、董 军、张 诚、麦麦提依明·托合提、吴永刚、杨小鹏)
通讯作者:杨小鹏,E-mail: yxp9972@sina.com

19 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 57 例;肿瘤位于颞叶 31 例,非颞叶 60 例;术前 KPS 评分≥70 分 86 例,<70 分 5 例。

汉族组 169 例中,男 112 例,女 57 例;年龄≤65 岁 151 例,>65 岁 18 例;WHO I 级 4 例,Ⅱ级 40 例,Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 99 例;肿瘤位于颞叶 57 例,非颞叶 112 例;术前 KPS 评分≥70 分 161 例,<70 分 8 例。

两组性别、年龄、肿瘤分级、肿瘤部位、术前 KPS 评分均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 主要试剂 小鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体(型号 ZM-0166;批号 18061404);兔抗 S-100 蛋白多克隆抗体(型号 ZA-0225;批号 18312403);兔抗人 GFAP 单克隆抗体(型号 ZA-0529;批号 17660210);小鼠超敏二步法免疫组化检测试剂盒(PV-6002);兔超敏二步法免疫组化检测试剂盒(PV-6001);二氨基联苯胺显色试剂盒。以上试剂均购买于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 检测方法 肿瘤组织 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达采用 Envision 两步法检测^[3,4]。脱蜡、水化组织切片,高压修复抗原,3% H_2O_2 去离子水孵育 10 min 阻断内源性过氧化物酶。0.01 mol/L PBS 浸洗 5 min×3 次。取 3 张切片分别滴加 Ki-67、S-100 和 GFAP 一抗(1:200 稀释),4℃过夜。PBS 浸洗 5 min×3 次,滴加辣根酶标记抗兔/小鼠 IgG 聚合物,室温下孵育 45 min。PBS 浸洗 5 min×3 次,加二氨基联苯胺溶液显色 3~5 min。常规脱水,苏木素复染 2~5 min,透明,干燥,封片。PBS 代替一抗作为空白对照。

在 100 倍视野下,随机计数 1 000 个细胞中阳性

染色细胞,阳性细胞率=(阳性表达细胞数/1000)×100%。无阳性细胞或阳性细胞数<1%为阴性(-),1%~25%为弱阳性(+),26%~50%为阳性(++),>50%强阳性(+++)^[5,6]。双盲下由两位经验丰富的病理医师独立做出判断。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用 Kruskal-Wallis H 检验;采用 Spearman 秩相关系数(r_s)分析肿瘤组织 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达水平与胶质瘤 WHO 分级的相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 的表达比较 汉族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率分别为 78.7%、74.0%、68.6%。维族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率分别为 81.3%、79.1%、70.3%。两组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达水平与汉族组胶质瘤 WHO 分级的关系 随着胶质瘤 WHO 分级的增高,S-100 和 GFAP 表达水平明显减弱($P<0.05$),而 Ki-67 表达水平明显增强($P<0.05$),见表 1。汉族胶质瘤 Ki-67 表达水平与 WHO 分级呈明显正相关($r_s=0.616$; $P<0.001$),而 S-100 ($r_s=-0.488$; $P<0.001$)和 GFAP ($r_s=-0.533$; $P<0.001$)表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈显著负相关。

2.3 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达水平与维族组胶质

表 1 本文汉族不同 WHO 分级胶质瘤病人 Ki-67、S-100、GFAP 表达水平(例)

WHO 分级	例数	Ki-67				S-100				GFAP			
		<5%	5%~25%	25%~50%	>50%	-	+	++	+++	-	+	++	+++
I 级	4	3	1	0	0	0	1	1	2	0	0	2	2
Ⅱ级	40	24	13	2	1	1	15	19	5	1	13	15	11
Ⅲ级	26	6	14	5	1	4	11	8	3	7	15	3	1
Ⅳ级	99	3	35	34	27	39	45	12	3	45	42	10	2
合计	169	36	63	41	29	44	72	40	13	53	70	30	16

表 2 本文维族不同 WHO 分级胶质瘤病人 Ki-67、S-100、GFAP 表达水平(例)

WHO 分级	例数	Ki-67				S-100				GFAP			
		<5%	5%~25%	25%~50%	>50%	-	+	++	+++	-	+	++	+++
I 级	3	3	0	0	0	0	2	1	0	0	1	2	0
Ⅱ级	19	12	7	0	0	0	6	10	3	2	6	7	4
Ⅲ级	12	2	7	3	0	1	5	4	2	2	7	2	1
Ⅳ级	57	0	14	28	15	18	26	9	4	23	24	6	4
合计	91	17	28	31	15	19	39	24	9	27	38	17	9

瘤 WHO 分级的关系 随着胶质瘤 WHO 分级的增高, S-100 和 GFAP 表达水平明显减弱($P<0.05$), 而 Ki-67 表达水平明显增强($P<0.05$), 见表 2。维族胶质瘤 Ki-67 表达水平与 WHO 分级呈明显正相关($r_s=0.742$; $P<0.001$), 而 S-100 ($r_s=-0.405$; $P<0.001$) 和 GFAP($r_s=-0.384$; $P<0.001$) 表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈显著负相关。

3 讨论

在原发性恶性中枢神经系统肿瘤中, 胶质母细胞瘤最常见, 男性多于女性; 其次是弥漫性星形细胞瘤^[7]。本文 260 例中, 胶质母细胞瘤 156 例(60.0%); 男性 110 例(70.5%), 女性 46 例(29.5%); 弥漫性星形细胞肿瘤 59 例(22.7%)。这与上述报道相符。本文结果还显示, 汉族组和维族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率均无统计学差异($P>0.05$)。

Ki-67、GFAP 均为我国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)强烈推荐生物学标记物(Ⅰ级证据)。Ki-67 主要用于判断肿瘤细胞的增殖活性。Hu 等^[8]报道 Ki-67 表达水平和胶质瘤级别呈正相关。本文结果也显示, 无论是汉族组, 还是维族组, Ki-67 表达水平与胶质瘤 WHO 分级均呈明显正相关。GFAP 是星形胶质细胞活化的标志物。具有向星形胶质细胞分化特征的胶质瘤及 60%~70% 少突胶质细胞瘤 GFAP 呈阳性表达^[9]。当原发性与转移性颅内肿瘤较难鉴别时, GFAP 阳性表达有重要参考价值^[10]。本文结果显示, 无论是汉族组, 还是维族组, GFAP 表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈明显负相关。

S-100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统各部位的星状胶质细胞的胞液中, 因在饱和的硫酸铵中可达到 100% 的溶解而得名。S-100 蛋白的分布较为广泛, 特异性不强, 目前主要用于中枢神经系统肿瘤的鉴别诊断, 可提高胶质瘤诊断的正确性。Chen 等^[11]报道 S-100 蛋白表达水平与肿瘤恶性程度呈负相关。本文结果也显示, 无论是汉族组, 还是维族组, S-100 蛋白表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈明显负相关。

总之, 本文病例中, 汉族组和维族组胶质瘤 Ki-67、S-100 和 GFAP 表达阳性率无明显差异, 但维族是新疆维吾尔自治区人口最大的民族, 而且在临床上已发现该地区两民族胶质瘤血管内皮细胞生长因子表达水平存在差异^[12], 因此, 今后仍有必要探讨是否其他分子标记物存在差异, 以便建立维族、汉族基

因表达谱。

【参考文献】

[1] Lenting K, Verhaak R, Laan MT, *et al.* Glioma: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2): 263-282.

[2] de Groot JF. High-grade gliomas [J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2015, 21(2 Neuro-oncology): 332-344.

[3] Taylor CR, Kledzik G. Immunohistologic techniques in surgical pathology—a spectrum of "new" special stains [J]. *Hum Pathol*, 1981, 12(7): 590-596.

[4] Banks PM. Diagnostic applications of an immunoperoxidase method in hematopathology [J]. *J Histochem Cytochem*, 1979, 27(8): 1192-1194.

[5] Zhao L, Ma S, Liu Q, *et al.* Clinical implications of Girdin protein expression in glioma [J]. *Sci World J*, 2013, 2013(2013): 1-6.

[6] Ortiz-Muñoz B, Menéndez-López A, Yayá-Tur R, *et al.* S100 protein in tumours of the central nervous system [J]. *Rev Neurol*, 2003, 36(11): 1011-1015.

[7] Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, *et al.* American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012 [J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(suppl 1): i1-i50.

[8] Hu X, Wei M, Zou Y, *et al.* Expression of p53, epidermal growth factor receptor, Ki-67 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human gliomas [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 130-134.

[9] Guichet PO, Guelfi S, Ripoll C, *et al.* Asymmetric Distribution of GFAP in Glioma Multipotent Cells [J]. *Plos One*, 2016, 11(3): 1-13.

[10] Galbo P, Ciesielski MJ, Figel S, *et al.* Circulating CD9 +/GFAP +/survivin + exosomes in malignant glioma patients following survivin vaccination [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114722-114735.

[11] Chen HG, Tang YT, Liu LB, *et al.* Expressions of S100, survivin and Ki-67 in gliomas and their biological significances [J]. *J Reg Anat & Opera Surg*, 2011, 26(3): 287-289.

[12] 朱正权, 孙哲, 刘亮, 等. VEGF 在新疆维吾尔族胶质瘤患者肿瘤组织中表达的临床研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26(3): 208-210.

(2018-08-04 收稿, 2018-11-06 修回)