

. 实验研究 .

脑胶质瘤病人血清β<sub>2</sub>微球蛋白含量的变化

李 凯 李志强 赵宇航 徐成仕 熊忠伟 陈劲草

【摘要】目的 探讨脑胶质瘤病人血清β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)含量的变化。方法 收集 2015~2017 年手术切除及病理确诊的胶质瘤标本 124 例,其中 WHO I 级 9 例,Ⅱ级 28 例,Ⅲ级 34 例,Ⅳ级 53 例。术前 2~3 d 采取静脉血,通过胶乳免疫比浊法检测血清 β<sub>2</sub>-MG 含量;并使用石蜡包埋的胶质瘤组织分别通过毛细管电泳法检测基因异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)突变和 PCR 荧光探针法检测 06-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(MGMT)基因甲基化状态。结果 WHO Ⅳ级胶质瘤病人血清β<sub>2</sub>-MG 含量显著高于其他级别(WHO I~Ⅲ级)胶质瘤( $P<0.05$ )。IDH1 突变型胶质瘤病人血清β<sub>2</sub>-MG 含量显著低于野生型病人( $P<0.05$ )。MGMT 甲基化胶质瘤病人血清β<sub>2</sub>-MG 含量与非甲基化病人之间无明显差异( $P>0.05$ )。结论 血清β<sub>2</sub>-MG 含量对于 WHO Ⅳ级胶质瘤与其他级别胶质瘤的鉴别以及 IDH1 突变与野生型的鉴别中可能具有重要的参考意义。

【关键词】脑胶质瘤;血清β<sub>2</sub>微球蛋白;IDH1;MGMT

【文章编号】1009-153X(2019)03-0159-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Change of serum level of β<sub>2</sub>-microglobulin in patients with glioma

Li Kai, Li Zhi-qiang, ZHAO Yu-hang, XU Cheng-shi, XIONG Zhong-wei, CHEN Jin-cai. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】Objective To investigate the change of the serum level of β<sub>2</sub>-microglobulin (β<sub>2</sub>-MG) in the patients with glioma and its clinical meaning. Methods Serum β<sub>2</sub>-MG level was measured by latex immunoturbidimetry in 124 patients with gliomas including 9 with WHO grade I gliomas, 28 WHO grade II, 34 WHO grade III, 53 WHO grade IV 2~3 days before the operation. The paraffin-embedded glioma tissues were used to detect the mutation of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) by capillary electrophoresis and the methylation of 06-alkylguanine DNA alkyltransferase (MGMT) gene promoter by PCR fluorescence probe. The differences of the serum levels of β<sub>2</sub>-MG between the patients with IDH1 wild-type and IDH1 mutationtype gliomas, the ones with methylated and non-methylated MGMT gliomas, and the ones with different WHO grades gliomas. Results The serum level of β<sub>2</sub>-MG was significantly higher in the patients with WHO grade IV gliomas than that in the patients with WHO grade I~III gliomas ( $P<0.05$ ). The serum level of β<sub>2</sub>-MG was significantly lower in the patients with IDH1 mutant gliomas than in the patients with IDH1 wild-type gliomas ( $P<0.05$ ). There was insignificant difference in the serum level of β<sub>2</sub>-MG between the patients with MGMT methylation gliomas and the patients with MGMT demethylation gliomas ( $P>0.05$ ). Conclusion The serum level of β<sub>2</sub>-MG may be the great helpful to differentiating WHO grade IV gliomas from other grade gliomas, as well as differentiating IDH1 mutation glioma from wild-type glioma.

【Key words】Gliomas; β<sub>2</sub> microglobulin; Isocitrate dehydrogenase 1; 06-alkylguanine DNA alkyltransferase

对脑胶质瘤标本进行组织学及分子病理分析,确定肿瘤的分级、分类,对术后放、化疗的实施有重要指导意义<sup>[1]</sup>。但如何在术前结合影像学表现,更准确的判断胶质瘤的恶性程度仍具有一定的挑战性。因此,寻找新的肿瘤标记物对于胶质瘤的诊治具有重大意义。β<sub>2</sub>微球蛋白(β<sub>2</sub>-microglobulin,β<sub>2</sub>-MG)存在于人血清、尿液、唾液等体液中,表达量较为稳定。研究表明,血清β<sub>2</sub>-MG 含量升高可见于实体肿瘤,如肺癌、消化道癌等<sup>[2-4]</sup>。本文回顾性分析 2015~

2017 年收治的胶质瘤病人术前血清β<sub>2</sub>-MG 的含量,以探讨血清β<sub>2</sub>-MG 在对鉴别胶质瘤分子病理类型及肿瘤级别中的指导意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2015~2017 年手术切除及病理确诊的胶质瘤标本 124 例,其中男 85 例,女 39 例;平均年龄(48.59±15.65)岁。WHO I 级 9 例,Ⅱ级 28 例,Ⅲ级 34 例,Ⅳ级 53 例。排除有肾脏疾病、糖尿病、淋巴瘤、白血病等淋巴造血系统疾病的病人。

1.2 检测方法

1.2.1 胶乳免疫比浊法检测血清β<sub>2</sub>-MG 水平 术前 2~3 d 采取 1.5 ml 静脉血,采用胶乳免疫比浊法检测血清β<sub>2</sub>-MG 的含量。按照试剂盒(北京 Bio-Top 公

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.03.011  
作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院神经外科(李 凯、李志强、赵宇航、徐成仕、熊忠伟、陈劲草)  
通讯作者:李志强,E-mail:lizhiqiang@whu.edu.cn

司)说明书进行定量检测。

1.2.2 毛细管电泳法检测异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, IDH1) 基因突变 提取石蜡包埋的胶质瘤组织标本 DNA, 按试剂盒说明书进行操作(德国 QIAGEN 公司);再用 IDH1 突变检测试剂盒定性检测 IDH1 基因突变状态(上海源奇生物公司)。

1.2.3 PCR 荧光探针法检测 06-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (06-alkylguanine DNA alkyltransferase, MGMT) 甲基化状态 取石蜡包埋胶质瘤组织抽提的 DNA 样本, 采用 PCR 结合实时荧光探针试剂盒(上海源奇生物公司), 定性检测样本 MGMT 基因启动子甲基化状态。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件进行分析, 定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用独立样本  $t$  检验; 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 不同 WHO 分级胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量比较 WHO I 级、II 级、III 级、IV 级胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 量分别为  $(1\ 362.42 \pm 99.21)$ 、 $(1\ 463.98 \pm 79.03)$ 、 $(1\ 355.86 \pm 58.90)$ 、 $(1\ 600.31 \pm 70.23)$   $\mu\text{g/L}$ 。WHO 分级 IV 级病人血清  $\beta 2$ -MG 含量明显高于 WHO 分级 I ~ III 级病人 ( $P < 0.05$ )。

2.2 IDH1 突变型与 IDH1 野生型胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量比较 IDH1 突变型胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量  $[(1\ 258.23 \pm 63.51)\ \mu\text{g/L}]$  明显低于野生型  $[(1\ 604.04 \pm 57.57)\ \mu\text{g/L}; P < 0.05]$ 。

2.3 MGMT 甲基化与非甲基化胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量比较 MGMT 甲基化病人血清  $\beta 2$ -MG 含量  $[(1\ 523.64 \pm 61.53)\ \mu\text{g/L}]$  与非甲基化病人  $[(1\ 549.48 \pm 66.47)\ \mu\text{g/L}]$  无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

$\beta 2$ -MG 是主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I  $\beta$  链的构成部分, 是 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞调节宿主对抗原免疫识别的重要结构蛋白, 并参与免疫球蛋白运输和铁代谢活动<sup>[5, 6]</sup>。 $\beta 2$ -MG/MHCI 类分子存在于所有正常有核细胞和大多数肿瘤细胞, 可以激活 cAMP/PKA/p-CREB 信号, 增加细胞增殖, 血管生成; 还可以激活 PI3K/Akt 和 JAK/STAT3 信号, 起到促进癌细胞生长和抗细胞凋亡作用<sup>[7-11]</sup>。Balint 等<sup>[12]</sup>研究表明在骨髓瘤中肿瘤细胞可向周围环境中分泌  $\beta 2$ -MG, 从而诱导成骨

细胞分泌白细胞介素-6 促进肿瘤的生长。Rasmuson 等<sup>[13]</sup>研究表明血清  $\beta 2$ -MG 含量的增高与肾癌的分级、浸润及转移密切相关。宋芷珩等<sup>[14]</sup>发现胶质瘤病人脑脊液及血清  $\beta 2$ -MG 含量较正常对照组明显增高。本文结果表明 WHO IV 胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量显著高于其他级别 (WHO I ~ III) 胶质瘤。所以, 我们推测血清  $\beta 2$ -MG 在胶质瘤恶性程度分级中可能有一定作用。2016 年, WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准采取了组织形态学和分子标志物相结合, 提高了分子病理在胶质瘤诊断及治疗中的地位<sup>[15]</sup>。研究表明, IDH1 突变型胶质瘤预后较 IDH1 野生型胶质瘤好<sup>[16]</sup>。本文结果表明 IDH1 突变型胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量显著低于 IDH1 野生型。据此, 我们推测术前血清  $\beta 2$ -MG 含量可能与胶质瘤病人 IDH1 分型相关。

MGMT 是一种 DNA 修复蛋白, 其甲基化状态可预测胶质瘤病人对替莫唑胺治疗的敏感性<sup>[17]</sup>。本文分析结果表明 MGMT 甲基化胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量与非甲基化患者之间无明显差异。因此, 胶质瘤病人血清  $\beta 2$ -MG 含量是否可以指导病人术后化疗还有待进一步研究。

综上所述, 血清  $\beta 2$ -MG 检测对于 WHO IV 胶质瘤与其他级别胶质瘤的鉴别以及 IDH1 突变状态鉴别中可能有重要的参考意义, 血清  $\beta 2$ -MG 或许可作为胶质瘤鉴别诊断和预后判断的重要指标。但是本研究由于样本量受限, 未提供具体的与鉴别相关的数值, 故而确定血清  $\beta 2$ -MG 含量与鉴别相关的具体数值及参考范围需进一步研究并扩大样本量确认。

## 【参考文献】

- [1] Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults [J]. *Neurologist*, 2006, 12(6): 279-292.
- [2] Sasaki T, Ravindranath MH, Terasaki PI, *et al.* Gastric cancer progression may involve a shift in HLA-E profile from an intact heterodimer to  $\beta 2$ -microglobulin-free monomer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 134(7): 1558-1570.
- [3] Pokrass MJ, Liu MF, Lindorfer MA, *et al.* Activation of complement by monoclonal antibodies that target cell-associated  $\beta 2$ -microglobulin: Implications for cancer immunotherapy [J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(4): 549-560.
- [4] Chen Y, Neelapu S, Feng L, *et al.* Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum  $\beta 2$ -microglobulin level in patients with diffuse large

b-cell lymphoma: a new prognostic model[J]. Br J Haematol, 2016, 175(2): 290-299.

[5] Feder JN, Penny DM, Irrinki A, *et al.* The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(4): 1472-1477.

[6] Nomura T HWC, Zhau HE JS, Mimata H CLW.  $\beta$ 2-Microglobulin-mediated signaling as a target for cancer therapy [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2014, 14(3): 343-352.

[7] Shi C, Zhu Y, Su Y, *et al.* Beta2-microglobulin: emerging as a promising cancer therapeutic target [J]. Drug Discov Today, 2009, 14(2): 25-30.

[8] Yang J, Zhang X, Wang J, *et al.* Anti beta2-microglobulin monoclonal antibodies induce apoptosis in myeloma cells by recruiting MHC class I to and excluding growth and survival cytokine receptors from lipid rafts [J]. Blood, 2007, 110(8): 3028-3035.

[9] Nomura T, Huang WC, Seo S, *et al.* Targeting beta2-microglobulin mediated signaling as a novel therapeutic approach for human renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2007, 178(1): 292-300.

[10] Freeman MR. Beta2 microglobulin: a surprising therapeutic target for prostate cancer and renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2007, 178(1): 10-11.

[11] Huang WC, Wu D, Xie Z, *et al.* Beta2-microglobulin is a signaling and growth-promoting factor for human prostate cancer bone metastasis [J]. Cancer Res, 2006, 66(18): 9108-9116.

[12] Balint E, Marshall CF, Sprague SM. Role of interleukin-6 in beta2-microglobulin- I nduced bone mineral dissolution [J]. Kidney Int, 2000, 57(4): 1599-1607.

[13] Rasmuson TKG, Ljungberg B. Serum beta 2-microglobulin and prognosis of patients with renal cell carcinoma [J]. Acta Oncol, 1996, 35(4): 479-482.

[14] 宋芷珩,张朝东,李 为,等. 神经胶质瘤患者血清和脑脊液中 $\beta$ -G 活性与 $\beta$ 2-MG 含量的同步测定及相关性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 9: 44-45, 64.

[15] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.

[16] Yan H, Parsons DW, Jin G, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas [J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 765-773.

[17] Wick WWM, van den Bent MSM, Weiler M vDA, *et al.* MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(7): 372-385.

(2018-06-26 收稿, 2018-11-26 修回)



(上接第 150 页)

[15] 李剑峰,陈银生,赛 克,等. 173 例胶质瘤预后的影响因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 21 ( ) 6: 327-330.

[16] Tramacere F, Gianicolo E, Serinelli M, *et al.* [Multivariate analysis of prognostic factors and survival in patients with "glioblastoma multiforme"] [J]. Clin Ter, 2008, 159(4): 233-238.

[17] Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, *et al.* Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3 [J]. Lancet Oncol, 2008, 9: 29-38.

[18] 李景林,郑汪洋,李鑫恒,等. lncRNA-CCAT1 与消化道肿瘤关系的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38 (2): 237-240.

[19] 陈 青. GEO 数据库分析长链非编码 RNA SNHG6 在结肠癌中的表达及临床意义[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(17): 7-9.

[20] Yang F, Zhang L, Huo XS, *et al.* Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans [J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1679-1689.

[21] 邢宏松,吴国俊,黎建军,等. lncRNA NEAT1 对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 922-928.

[22] Qian K, Liu G, Tang Z, *et al.* The long non-coding RNA NEAT1 interacted with miR- 101 modulates breast cancer growth by targeting EZH2 [J]. Arch Biochem Biophys, 2017, 615: 1-9.

(2018-10-11 收稿, 2018-12-06 修回)