

## . 论 著 .

## 人脑胶质瘤 FAM46A 表达与病人预后的关系

张朋肖 吴红记 甘宁 胡博

**【摘要】**目的 探讨人脑胶质瘤序列相似性家族46成员A(FAM46A)的表达与病人预后的关系。方法 收集2016年1月~2019年6月手术切除的人脑胶质瘤标本95例,取同期颅脑损伤减压术切除的非肿瘤脑组织42例为对照组。免疫组化染色检测FAM46A表达情况。胶质瘤病人术后随访2年。结果 胶质瘤组织FAM46A阳性表达率高于对照组( $P<0.05$ )。多因素Cox回归分析显示FAM46A阳性表达是胶质瘤病人生存预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。生存曲线分析显示,FAM46A阳性表达组2年累积生存率明显低于FAM46A阴性表达组( $P<0.05$ )。结论 脑胶质瘤FAM46A呈阳性表达,与病人预后不良有关。

**【关键词】**胶质瘤;序列相似性家族46成员A(FAM46A);生存预后;相关性;基因表达

**【文章编号】**1009-153X(2022)03-0171-03 **【文献标志码】**A **【中国图书资料分类号】**R 739.41; Q 786

**Expression of FAM46A in human glioma tissues and its relationship with clinical prognosis of glioma patients**

ZHANG Peng-xiao, WU Hong-ji, GAN Ning, HU Bo. Department of Neurosurgery, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the expression of sequence similarity family 46 member A (FAM46A) in human glioma tissues and the prognosis of glioma patients. **Methods** The expression of FAM46A was detected by immunohistochemical staining in human glioma specimens obtained from 95 glioma patients who underwent surgery from January 2016 to June 2019 and in non-tumor cerebral tissues obtained from 42 patients (control group) with traumatic brain injury who underwent decompression during the same period. The glioma patients were followed up for 2 years after the operation. **Results** The positive expression rate of FAM46A in glioma tissues was significantly higher than that in control group ( $P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that FAM46A positive expression was an independent risk factor for poor survival prognosis of glioma patients ( $P<0.05$ ). Survival curve analysis showed that the 2-year cumulative survival rate of FAM46A positive expression group was significantly lower than that of FAM46A negative expression group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The positive expression of FAM46A in gliomas is associated with poor prognosis of patients.

**【Key words】** Glioma; sequence similarity family 46 member A (FAM46A); Survival prognosis; Gene expression

脑胶质瘤是较常见的颅内肿瘤,呈浸润性生长,恶性程度较高,即使采用手术联合术后放化疗等综合治疗,预后仍不理想<sup>[1,2]</sup>。目前,明确脑胶质瘤的病理进展过程仍是临床研究的重点、难点,明确其发病机制可能对降低复发率与病死率有益。研究发现恶性肿瘤进展过程中,多种抑癌基因、癌基因及相关蛋白参与,作用机制较复杂<sup>[3,4]</sup>。有学者发现序列相似性家族46成员A(family with sequence similarity 46 member A, FAM46A)蛋白具有核定位信号,能与转录因子相互作用,参与肿瘤细胞增殖<sup>[5]</sup>。本文探讨胶质瘤FAM46A的表达情况及其与病人预后的关系。

## 1 资料与方法

1.1 标本来源 收集2016年1月~2019年6月手术切除的、术后病理证实的人脑胶质瘤标本95例,其中男51例,女44例;平均年龄( $50.42\pm 12.32$ )岁;低级别胶质瘤41例(WHO分级I~II级),高级别胶质瘤54例(WHO分级III~IV级)。取同期收治的颅脑损伤内减压术切除的非肿瘤脑组织42例为对照组,其中男23例,女19例;平均年龄( $47.71\pm 11.68$ )岁。本研究方案获医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:术后病理诊断为脑胶质瘤,年龄 $\geq 18$ 岁;首次手术;既往未采用生物治疗或放、化疗;自愿参与研究,并签署同意书。排除标准:肝、肾、心等脏器严重损害;合并急性/慢性感染病史;合并血液系统、免疫系统疾病;脑胶质瘤复发入院;既往有精神障碍病史;合并其他原发性肿瘤。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.008

基金项目:河北省保定市科学技术研究与发展指导计划(17ZF075)

作者单位:071000 河北,保定市第一中心医院神经外科(张朋肖、吴红记、甘宁、胡博)

通讯作者:吴红记, E-mail: 254045874@qq.com

1.3 检测方法 采用免疫组化法检测FAM46A表达情况。组织标本经福尔马林固定后,行酒精梯度脱水,经石蜡包埋切片,厚度为4 μm。经二甲苯脱蜡,行梯度酒精水化,经PBS液清洗3次,5 min/次。滴加过氧化氢甲醇液,在室温下反应20 min,用PBS液清洗。用微波炉行抗原修复后,经蒸馏水进行2次清洗,然后用PBS液清洗。加8%山羊血清封闭液,室温下反应20 min。加兔FAM46A多克隆抗体一抗(上海佰晔生物科技中心),在4℃下过夜,PBS液清洗。加二抗,室温下反应30 min,PBS液清洗。加辣根过氧化物酶标记的链酶卵白素,室温下反应20 min,PBS液清洗。DAB(上海佰晔生物科技中心)显色后,经苏木素复染,显微镜下观察。

免疫组化结果判断<sup>[6]</sup>:由2名高年资病理科医生评估,在高倍视野(×200)下观察,以胞核或胞质内出现棕黄、棕褐色提示为阳性细胞(图1)。根据阳性细胞占比计分:<1%、1%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%分别为0、1、2、3、4分。根据着色程度计分:无着色、淡黄、棕黄、棕褐色分别为0、1、2、3分。二者乘积为最终计分结果,总分≤2分为阴性,>2分为阳性。

1.4 随访 以术后第一天为随访起始日,随访时间为2年,采用门诊随访、电话随访,记录病人生存情况。

1.5 统计学方法 应用SPSS 20.0软件分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料行 $\chi^2$ 检验;采用多因素Cox回归模型分析生存预后的危险因素;采用生存曲线分析FAM46A表达水平与病人生存情况的关系; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 胶质瘤FAM46A的表达 胶质瘤组FAM46A阳性表达率(71.58%, 68/95)明显高于对照组(14.29%, 6/42;  $P < 0.05$ )。低级别胶质瘤FAM46A阳性表达率(56.10%, 24/41)明显低于高级别胶质瘤(83.33%, 45/54;  $P < 0.05$ )。

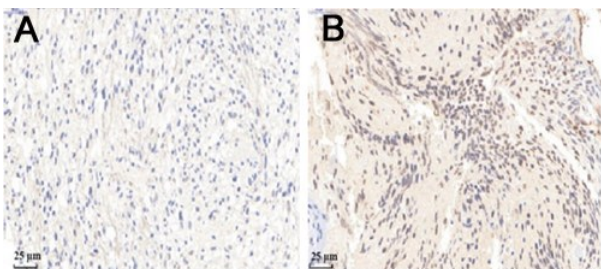


图1 FAM46A免疫组化染色(SP法,×200)

A. 对照组;B. 胶质瘤组织

2.2 胶质瘤生存预后的影响因素 术后随访2年,死亡32例,平均死亡时间为(12.34±8.12)个月。单因素分析显示,WHO分级、肿瘤大小、肿瘤切除程度、

表1 本文95例胶质瘤生存预后影响因素的单因素分析

危险因素	生存组	死亡组	
性别	男	31(49.21%)	20(62.50%)
	女	32(50.79%)	12(37.50%)
年龄	≥50岁	38(60.32%)	17(53.13%)
	<50岁	25(39.68%)	15(46.88%)
WHO分级	I~II级	34(53.97%)	7(21.88%)
	III~IV级	29(46.03%)	25(78.13%)*
术前KPS评分	≥80分	49(77.78%)	28(87.50%)
	<80分	14(22.22%)	4(12.50%)
肿瘤直径	<5 cm	54(85.71%)	10(31.25%)
	≥5 cm	9(14.29%)	22(68.75%)*
手术切除程度	全切除	40(63.49%)	8(25.00%)
	未全切除	23(36.51%)	24(75.00%)*
术后辅助放/化疗	是	56(88.89%)	20(62.50%)*
	否	7(11.11%)	12(37.50%)
FAM46A表达	阳性	39(61.90%)	29(90.63%)*
	阴性	24(38.10%)	3(9.38%)

注:与生存组相应比值,\* $P < 0.05$

表2 本文95例胶质瘤生存预后影响因素的多因素Cox回归分析

危险因素	风险比	95%置信区间	P值
WHO分级III~IV级	3.424	1.985~5.906	<0.001
肿瘤直径≥5 cm	2.749	1.688~4.477	<0.001
肿瘤全切除	3.745	1.585~8.849	0.003
术后辅助放/化疗	0.866	0.775~0.968	0.011
FAM46A表达阳性	1.865	1.132~3.073	0.014

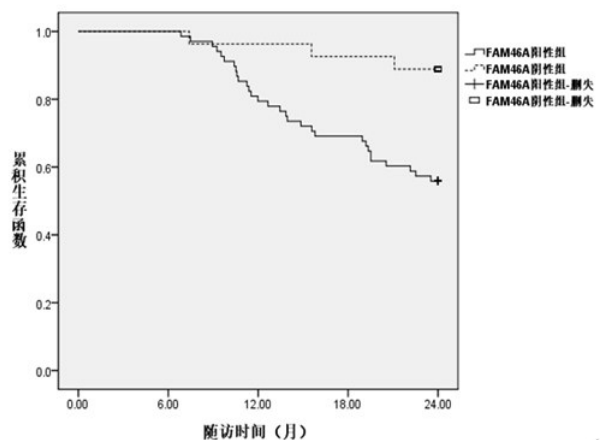


图2 生存曲线分析FAM46A表达水平与胶质瘤生存预后的关系

FAM46A 表达水平、术后辅助放/化疗与病人生存预后有关( $P<0.05$ ,表1)。多因素 Cox 回归分析显示,WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、肿瘤直径 $\geq 5$  cm、肿瘤未全切除、FAM46A 阳性是胶质瘤生存预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ,表2),术后辅助放/化疗是生存预后良好的保护性因素( $P<0.05$ ,表2)。

2.3 FAM46A 表达与胶质瘤生存预后的关系 生存曲线分析显示,FAM46A 阳性胶质瘤病人2年累积生存率明显低于阴性病人( $P<0.05$ ,图2)。

### 3 讨论

由于脑胶质瘤通常呈侵袭性生长,手术完全切除具有一定难度,术后易复发,预后较差<sup>[7-10]</sup>。肿瘤标记物研究对肿瘤的诊断、治疗具有重要意义。FAM46A 是核苷酸转移酶折叠超家族的重要成员,进化比较保守,最早被发现于人类视网膜组织内,在多类物种中存在磷酸化位点。该基因组成包括2个外显子,长度为6 982 bp,位于第6号染色体6q14区域,其突变能诱发肿瘤,可促进肿瘤发生、进展<sup>[11]</sup>。研究发现,FAM46A 参与细胞的有丝分裂,可通过与转录因子(例如 ZFYVE9)相互作用,促进细胞增殖<sup>[12]</sup>。FAM46A 基因异常表达与多种恶性肿瘤发生有关,如结肠癌、肝细胞癌、肺癌、头颈部癌等<sup>[13,14]</sup>。本文结果显示脑胶质瘤组织 FAM46A 阳性表达率较非肿瘤脑组织明显增高,而且高级别胶质瘤 FAM46A 阳性表达率明显高于低级别胶质瘤。这提示 FAM46A 可能与脑胶质瘤发生、发展有关。

Tsao 等<sup>[15]</sup>研究发现 FAM46A 基因与原发性乳腺癌病人5-氟尿嘧啶治疗效果有关。本文进一步分析 FAM46A 表达与脑胶质瘤删除预后的关系,显示其阳性表达是胶质瘤病人生存预后病例的独立危险因素,FAM46A 阳性表达病人术后2年累积生存率明显降低。我们推测 FAM46A 在脑胶质瘤中发挥促肿瘤作用,可能通过与转录因子相互作用,促进肿瘤肿瘤进展。

总之,脑胶质瘤组织 FAM46A 呈阳性表达,与病人不良预后有关。

#### 【参考文献】

- [1] 曾 实,许民辉,徐伦山,等. 脑胶质瘤诊疗的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(24):4835-4839.
- [2] 刘维海,韩鸿宾,杨 军. 脑胶质瘤微环境的研究进展[J]. 中华神经外科杂志,2021,37(10):1066-1069.
- [3] 张水仙,刘 丹,李 飞,等. 脑胶质瘤的循环生物标志物研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(12):61-63.
- [4] 陈玉升,郭 杨,申汉威,等. 胶质瘤差异表达基因筛选、功能富集和相关信号通路生物信息学分析[J]. 中华医学杂志,2019,99(29):2311-2314.
- [5] 陈 晨,陈元渊,张 硕,等. 脑胶质瘤患者 FAM46A 基因表达水平与生存期的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志,2015,28(3):201-204.
- [6] 徐鹏霄,郑淑芳. 免疫组化与分子病理学[M]. 北京:人民军医出版社,2011. 54.
- [7] Lee H, Park J, Tran Q, *et al.* Mitochondrial transcription factor A (TFAM) is upregulated in glioma [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(6): 3781-3786.
- [8] 李德培. 脑胶质瘤临床诊疗新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(1):87-90.
- [9] 刘 臣,李根华,李 想. 脑胶质瘤综合治疗的研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2019,24(4):182-185.
- [10] 易 立,王旭亚,初曙光,等. 脑胶质瘤疗效评价进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):826-831.
- [11] Barragan I, Borrego S, Abd El MM, *et al.* Genetic analysis of FAM46A in Spanish families with autosomal recessive retinitis pigmentosa: characterisation of novel VNTRs [J]. Ann Hum Genet, 2008, 72(Pt 1): 26-34.
- [12] Chen TY, Liu Y, Chen L, *et al.* Identification of the potential biomarkers in patients with glioma: a weighted gene co-expression network analysis [J]. Carcinogenesis, 2020, 41(6): 743-750.
- [13] Krzysztof K, Anna M, Lukasz K, *et al.* FAM46 proteins are novel eukaryotic non-canonical poly(A) polymerases [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(8): 3534-3548.
- [14] Etokebe GE, Zienolddiny S, Kupanovac Z, *et al.* Association of the FAM46A gene VNTRs and BAG6 rs3117582 SNP with non small cell lung cancer (NSCLC) in Croatian and Norwegian populations [J]. Plos One, 2015, 10(4): 53.
- [15] Tsao DA, Chang HJ, Lin CY, *et al.* Gene expression profiles for predicting the efficacy of the anticancer drug 5-fluorouracil in breast cancer [J]. DNA Cell Biol, 2010, 29(6): 285-293.

(2022-01-14收稿,2022-02-24修回)