

· 论 著 ·

星形细胞瘤 FLI-1 蛋白表达及其与病人预后的关系

孙衍昶 刘达远 许鹏翔 欧阳一彬 莫业和

【摘要】目的 探讨星形细胞瘤 Friend 白血病整合素 1 转录因子(FLI-1)表达水平及其与病人预后的关系。方法 选取 2015 年 6 月~2018 年 6 月手术切除的术后病理检查确诊的星形细胞瘤标本 112 例和颅脑损伤内减压术获得非肿瘤脑组织 59 例(对照组),采用免疫组织化学染色法检测 FLI-1 表达情况。术后随访 3 年,记录无进展生存、总生存情况,其中无进展生存为预后良好,肿瘤进展或病人死亡为预后不良。**结果** 112 例星形细胞瘤中,预后良好 62 例,预后不良 50 例。星形细胞瘤 FLI-1 表达阳性率[66.96%(75/112)]明显高于对照组[16.95%(10/59); $P<0.05$]。星形细胞瘤 FLI-1 表达与 IDH1 表达呈明显负相关($r=-0.682, P<0.001$),与 p53 表达呈正明显相关($r=0.711, P<0.001$)。多因素 logistic 回归分析显示 FLI-1 表达阳性是星形细胞瘤预后不良的独立危险因素($OR=3.758; 95\% CI 1.439\sim 9.814; P=0.009$)。生存曲线分析显示,FLI-1 表达阴性病人 3 年累积无进展生存率(75.68%)、3 年累积总生存率(81.08%)均明显高于 FLI-1 表达阳性的病人(分别为 45.33%、49.33%; $P<0.05$)。**结论** 星形细胞瘤 FLI-1 呈高表达,与病人的不良预后有关。

【关键词】星形细胞瘤; Friend 白血病整合素 1 转录因子; FLI-1; 预后; 基因表达; 危险因素

【文章编号】 1009-153X(2022)04-0266-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of FLI-1 protein in astrocytoma and its clinical meanings

SUN Yan-chang, LIU Da-yuan, XU Peng-xiang, OUYANG Yi-bin, MO Ye-he. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of Friend leukemia integration 1 transcription factor (FLI-1) protein in the astrocytoma tissues and its clinical meanings. **Methods** The expression levels of FLI-1 were detected using immunohistochemical staining in astrocytoma tissues obtained from 112 patients with astrocytoma who underwent micorsurgery from June 2015 to June 2018 and in non-tumor cerebral tissues obtained from 59 patients with traumatic brain injury who underwent decompression (control group). The astrocytoma patients were followed up for 3 years, and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded in which PFS was classified as good prognosis, and tumor progression or death was classified as poor prognosis. **Results** Of these 112 astrocytoma patients, 62 patients had good prognosis and 50 had poor prognosis. The positive rate of FLI-1 in astrocytoma tissues [66.96% (75/112)] was significantly higher than that [16.95% (10/59)] in the control group ($P<0.05$). In astrocytoma tissues, FLI-1 expression was significantly negatively correlated with IDH1 expression ($r=-0.682, P<0.001$), and significantly positively correlated with p53 expression ($r=0.711, P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that positive FLI-1 expression was an independent risk factor for poor prognosis in astrocytoma patients ($OR=3.758; 95\% CI 1.439\sim 9.814; P=0.009$). Survival curve analysis showed that the 3-year cumulative PFS rate (75.68%) and 3-year cumulative OS rate (81.08%) of patients with negative FLI-1 expression were significantly higher than those of patients with positive FLI-1 expression (45.33% and 49.33%, respectively; $P<0.05$). **Conclusions** The high expression of FLI-1 in astrocytoma tissues is associated with the poor prognosis of astrocytoma patients.

【Key words】 Astrocytoma; Friend leukemia integration 1 transcription factor; FLI-1 protein; Prognosis; Risk factors

星形细胞瘤占颅内肿瘤的 13%~26%,多呈浸润性生长,预后较差^[1]。研究表明星形细胞瘤的发生、发展与多种因素有关,是多基因与蛋白异常表达共同作用的结果^[2]。文献报道 Friend 白血病整合素 1

转录因子(Friend leukemia integration 1 transcription factor, FLI-1)对肝恶性血管源性肿瘤具有一定诊断价值^[3]。Ahmed 等^[4]指出 FLI-1 在尤文肉瘤/外周原始神经外胚层肿瘤中表达异常,尤其与分化簇 99 联合应用,对这类肿瘤的诊断阳性率更高。本文探讨星形细胞瘤 FLI-1 的表达变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月~2018 年 6 月手术切除并经术后病理检查确诊的星形细胞瘤标本 112

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.04.008

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(19A200002)

作者单位:570100 海口,海南医学院第二附属医院神经外科(孙衍昶、刘达远、许鹏翔、欧阳一彬、莫业和)

通讯作者:莫业和, E-mail: xen3040@163.com

例,其中男68例,女44例;年龄26~58岁,平均(46.23±10.07)岁。纳入标准:经病理证实为星形细胞瘤,成年病人,术前无放疗、化疗等辅助治疗。另选59例颅脑损伤内减压术获得非肿瘤脑组织为对照,其中男36例,女23例;年龄21~60岁,平均(47.19±11.54)岁。本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法 采用免疫组化法检测星形细胞瘤、非肿瘤脑组织FLI-1蛋白表达情况,同时检测星形细胞瘤组织异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase1, IDH1)、p53蛋白表达情况。常规石蜡切片(厚4 μm)、烤片,经二甲苯脱蜡,行梯度酒精水化,PBS清洗3×3 min。微波抗原修复15 min,蒸馏水洗5 min。加入3%牛血清蛋白、10%羊血清混合液,37℃静置40 min。加一抗4℃孵育过夜,PBS清洗3×5 min。加二抗室温反应30 min,PBS清洗3×5 min。DAB显色后显微镜下观察。随机选取5个高倍视野(×400)观察染色情况,胞浆与胞膜呈淡黄、棕黄、棕褐染色为阳性(图1)^[5]。IDH1阳性率超过5%为IDH1突变^[6]。

1.3 随访方法 术后1 d为随访起始时间,以2021年6月30日为随访截止期,记录无进展生存、总生存情况,其中无进展生存为预后良好,肿瘤进展或病人死亡为预后不良。

1.4 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 χ^2 检验;利用多因素logistic回归模型分析星形细胞瘤生存预后的危险因素;采用Spearman相关系数分析FLI-1蛋白与IDH1、p53蛋白表达的相关性;绘制Kaplan-Meier生存曲线分析FLI-1蛋白表达与病人生存预后的关系; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 星形细胞瘤FLI-1的表达变化 星形细胞瘤FLI-1表达阳性率[66.96%(75/112)]明显高于对照组[16.95%(10/59)]; $P<0.05$ 。

2.2 星形细胞瘤FLI-1表达与IDH1、p53表达的相关性 FLI-1表达与IDH1表达呈明显负相关($r=-$

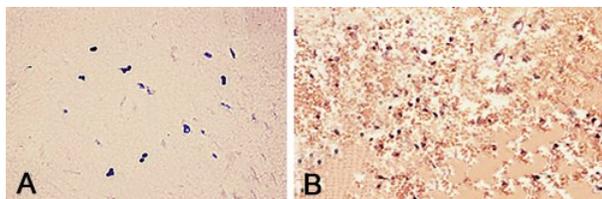


图1 FLI-1蛋白表达的免疫组化染色(SP法,×400)

A. 对照组;B. 星形细胞瘤组织

0.682, $P<0.001$),与p53表达呈正明显相关($r=0.711$, $P<0.001$)。

2.3 星形细胞瘤的预后情况及影响因素 112例中,预后良好62例,预后不良50例。单因素分析显示,肿瘤病理分级、肿瘤大小、p53表达、FLI-1表达、肿瘤切除程度、IDH1突变、术后放/化疗与病人预后有关($P<0.05$,表1)。多因素logistic回归分析显示WHO分级Ⅲ~Ⅳ级、肿瘤直径 ≥ 3 cm、p53表达阳性、FLI-1表达阳性、肿瘤未全切除是星形细胞瘤预后不良的独立危险因素($P<0.05$,表2),IDH1突变、术后放/化疗是预后良好保护因素($P<0.05$,表2)。

表1 本文星形细胞瘤预后影响因素的单因素分析(例)

危险因素	预后良好组	预后不良组
性别	男	41(66.13%)
	女	27(54.00%)
年龄	≥ 60 岁	21(33.87%)
	< 60 岁	23(46.00%)
WHO分级	Ⅱ级	27(43.55%)
	Ⅲ~Ⅳ级	30(60.00%)
术前KPS评分	≥ 80 分	30(48.39%)
	< 80 分	11(22.00%)
肿瘤直径	≥ 3 cm	32(51.61%)
	< 3 cm	39(78.00%)*
IDH1	突变	43(69.35%)
	无突变	19(30.65%)
p53蛋白	阴性	24(38.71%)
	阳性	36(72.00%)*
FLI-1蛋白	阴性	38(61.29%)
	阳性	14(28.00%)
肿瘤切除程度	全切除	32(51.61%)
	未全切除	8(16.00%)*
术后放/化疗	阴性	30(48.39%)
	阳性	42(84.00%)
FLI-1蛋白	阴性	27(43.55%)
	阳性	6(12.00%)
肿瘤切除程度	全切除	35(56.45%)
	未全切除	44(88.00%)*
术后放/化疗	阴性	28(45.16%)
	阳性	9(18.00%)
肿瘤切除程度	全切除	34(54.84%)
	未全切除	41(82.00%)*
术后放/化疗	有	21(33.87%)
	无	3(6.00%)
术后放/化疗	有	41(66.13%)
	无	47(94.00%)*

注:与预后良好组相应值比,* $P<0.05$

表2 本文星形细胞瘤预后影响因素的多因素logistic回归分析

危险因素	比值比	95%置信区间	P值
WHO分级Ⅲ~Ⅳ级	3.098	1.269~7.563	0.013
肿瘤直径 ≥ 3 cm	2.912	1.395~6.079	0.004
IDH1突变	0.915	0.872~0.960	< 0.001
p53蛋白表达阳性	2.564	1.306~5.034	0.006
FLI-1蛋白表达阳性	3.758	1.439~9.814	0.009
肿瘤未全切除	3.471	1.511~7.973	0.003
术后放/化疗	0.866	0.787~0.953	0.003

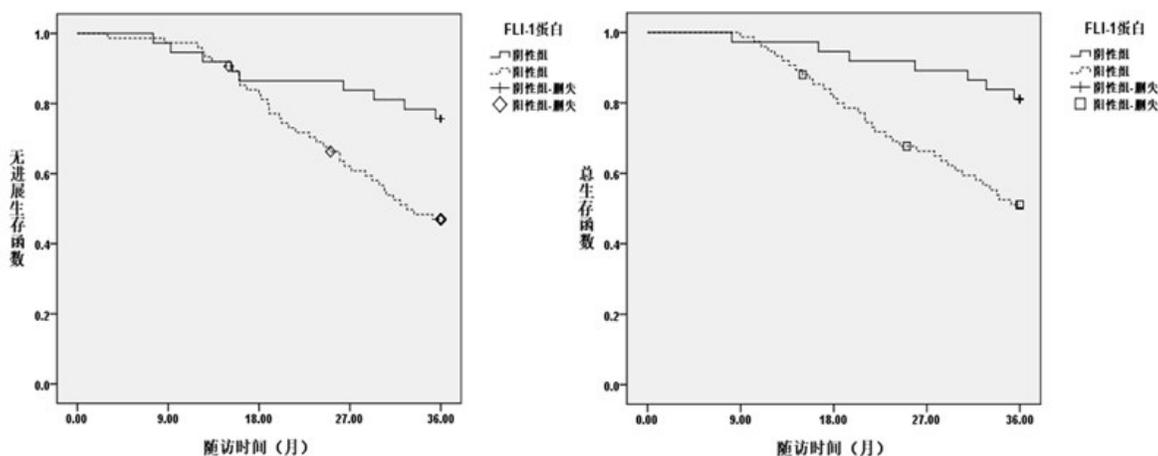


图2 生存曲线分析FLI-1 蛋白表达与星形细胞瘤生存预后的关系

2.4 FLI-1 表达与星形细胞瘤无进展生存率的关系
生存曲线分析显示,FLI-1 表达阴性病人3年累积无进展生存率(75.68%)、3年累积总生存率(81.08%)均明显高于FLI-1 表达阳性的病人(分别为45.33%、49.33%;图2)。

3 讨论

星形细胞瘤恶性程度高,预后非常差^[1]。如何提升星形细胞瘤的诊疗效果,并优化治疗方案,改善病人预后仍是临床研究的重点课题。靶向治疗是一种有潜力的治疗方法,但目前仍缺乏理想的治疗靶标。研究表明 FLI-1 蛋白表达与血管生成密切相关,FLI-1 缺失可导致血管生成活性受到抑制^[7]。而新生血管生成在肿瘤进展过程中有重要作用,并且能够促进肿瘤的浸润以及转移^[8]。杨勇等^[9]发现 FLI-1 蛋白表达参与血管球瘤的进展。本文结果发现星形细胞瘤 FLI-1 蛋白表达阳性率明显增高。FLI-1 蛋白是 Ets 转录因子家族的重要成员,在正常情况下,主要表达于血管内皮细胞、造血干细胞,对祖细胞与造血干细胞的分化及增殖有调节作用。当 FLI-1 蛋白呈过表达时,可促进实体肿瘤发病以及进展^[10]。FLI-1 在多种肿瘤中有促肿瘤作用,且调控机制较复杂。Yan 等^[11]发现 FLI-1 能促进乳腺癌进展,对不良预后具有预测作用,沉默 FLI-1 表达能抑制肿瘤细胞增殖。FLI-1 在小细胞肺癌组织中表达上调,可通过激活 miR-17-92 通路,促进肿瘤进展,敲除 FLI-1 基因表达,能促使肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖^[12]。

本文发现 FLI-1 蛋白阳性表达是星形细胞瘤预后不良的独立危险因素。FLI-1 蛋白的促肿瘤进展的作用机制可能与其激活血管生成因子有关,从而

促进新生血管生成,为肿瘤细胞的增殖与分化提供营养供给,导致病情恶化^[13]。本文结果显示星形细胞瘤 FLI-1 表达与 IDH1 表达呈负性相关,而与 p53 表达呈正相关。IDH1 突变能减弱肿瘤细胞线粒体葡萄糖氧化能力,对谷氨酰胺酶进行抑制,并阻止其转化成谷氨酰胺,延缓肿瘤进展^[14]。p53 蛋白能削弱 p53 基因的抑癌作用,促进肿瘤细胞凋亡,促进病情进展^[15]。本研究显示 FLI-1 蛋白阳性表达星形细胞瘤无进展生存率、总生存率明显下降。这可能与 FLI-1 蛋白的促肿瘤作用有关。FLI-1 能促进肿瘤细胞增殖,能提升肿瘤细胞的侵袭与转移能力,促进肿瘤进展,增加肿瘤进展与死亡风险^[16]。

综上所述,星形细胞瘤组织 FLI-1 蛋白呈阳性表达,是病人预后不良的独立危险因素。

【参考文献】

- [1] Sharma I. Gene expression profiling of chemokines and their receptors in low and high grade astrocytoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(5):1307-1313.
- [2] 李天栋,王国良,梁进华,等. 毛细胞型星形细胞瘤诊治分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22(5): 220-222.
- [3] 王湛博,安晓静,邓晋芳,等. 肝脏恶性血管源性肿瘤中 ERG、Flt-1、CD34、CD31、FVIII RAg 的表达特征[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(11): 760-763.
- [4] Ahmed S, Hashmi SN, Hafeez-Ud-Din. Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression in Ewing Sarcoma/ peripheral primitive neuroectodermal tumour: a study of 50 cases [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66: 1296-1298.

(下转第 273 页)