

. 实验研究 .

ILK 及 CD151 在人脑胶质瘤中的表达及其意义

石凤云 佟建洲 孙文栋 李连进

【摘要】目的 探讨整合素连接激酶(ILK)及 CD151 在人脑胶质瘤中的表达及意义。方法 采用免疫组化 SP 法检测 ILK 及 CD151 在 74 例人脑胶质瘤及 15 例正常脑组织中的表达。按 2007 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类:低级别(Ⅰ、Ⅱ级)胶质瘤 31 例,高级别(Ⅲ、Ⅳ级)43 例。结果 高级别胶质瘤、低级别胶质瘤及正常脑组织 ILK 的阳性表达分别为 83.72%、61.29%、20.00%, CD151 阳性表达率分别为 81.40%、54.84%、13.33%。ILK 和 CD151 在胶质瘤中阳性表达明显高于正常脑组织($P<0.05$),在高级别胶质瘤中影响表达率显著高于低级别胶质瘤($P<0.05$);而且二者在胶质瘤组中的表达呈正相关($r=0.294, P<0.05$)。结论 ILK 及 CD151 在人脑胶质瘤中的表达随胶质瘤恶性程度的增高而增高,二者可能共同促进胶质瘤的生长和浸润。

【关键词】胶质瘤;整合素连接激酶;CD151;基因表达

【文章编号】1009-153X(2017)01-0028-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Expressions of ILK and CD151 in human brain gliomas and their meanings

SHI Feng-yun, TONG Jian-zhou, SUN Wen-dong, LI Lian-jin. Department of Neurosurgery, The First Center Hospital of Baoding City, Baoding 071000, China

【Abstract】Objective To explore the expressions of integrin-linked kinase (ILK) and CD151 in human brain gliomas and their meanings. Methods The expressions of ILK and CD151 proteins were determined by immunohistochemical technique in 74 samples of human brain glioma tissues including 31 of WHO grades Ⅰ~Ⅱ and 43 of grades Ⅲ~Ⅳ glioma tissues and 15 samples of normal brain tissues. Results The positive rates of expression of ILK and CD151 in grades Ⅲ~Ⅳ gliomas, grades Ⅰ~Ⅱ gliomas and normal brain tissues were 83.72%, 61.29%, 20.00% and 81.40%, 54.84% and 13.33% respectively. The positive rates of ILK and CD151 expressions in human brain glioma tissues were significantly higher than normal brain tissues ($P<0.05$). The positive rates of ILK and CD151 expressions in grades Ⅲ~Ⅳ gliomas tissues were significantly higher than grades Ⅰ~Ⅱ gliomas tissues ($P<0.05$). The expressions of ILK and CD151 were positively correlated in WHO pathological grades of glioma ($r=0.294, P<0.05$). Conclusions The present results show that the positive rates of ILK and CD151 expressions in the glioma tissues steadily increase along with the increase in WHO grades of glioma. It is suggested that the increase in the positive rates of ILK and CD151 expressions may promote growth and invasion of glioma.

【Key words】Gliomas; ILK; CD151; Expression; Meaning

人脑胶质瘤发生、发展是多种因素共同作用的结果。本研究通过免疫组化方法检测不同级别人脑胶质瘤组织及正常脑组织中整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)及 CD151 蛋白的表达,探讨二者在胶质瘤发生发展中的意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源 选取 2011 年 1 月至 2016 年 1 月收治的胶质瘤患者存档蜡块 74 例(均为首次手术,术前未行放化疗),其中男 40 例,女 34 例;年龄 14~73 岁,中位年龄 48 岁。WHO Ⅰ级 8 例,Ⅱ级 23 例,Ⅲ级 17

例,Ⅳ级 26 例;其中 Ⅰ、Ⅱ级为低级别组,Ⅲ、Ⅳ级为高级别组。另取同期颅脑损伤内减压术中切除正常脑组织 15 例为对照组,其中男 9 例,女 6 例;年龄 28~71 岁,中位年龄 47 岁。

1.2 主要试剂 兔抗人 ILK 多克隆抗体、兔抗人 CD151 多克隆抗体均购自美国 ABclonal 公司,即用型 SP 试剂盒、DAB 显色试剂盒、PBS 及柠檬酸抗原修复液等均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组织化学方法 石蜡标本 4 μm 连续切片,常规脱蜡,采用免疫组织化学 SP 法检测各组标本中 ILK(1:200)及 CD151(1:200)的表达,所有操作步骤依据产品说明书进行,用已知阳性对照片作阳性对照,以 PBS 替代一抗做阴性对照。

1.4 结果判定 光学显微镜下观察,细胞膜和(或)细胞质有棕褐色颗粒为 ILK、CD151 阳性表达细胞(图 1),每张切片随机选取 5 个高倍镜视野,记录每张切

片阳性细胞数目及染色强度,综合阳性细胞百分比(A)和染色强度(B)进行半定量分析。A:无阳性细胞为0分、阳性细胞数≤10%为1分、11%~50%为2分、51%~80%为3分、>80%为4分;B:无色为0分、淡黄色为1分、棕黄色为2分、棕褐色为3分。A×B为总分:>4分为(+),余为(-)。

1.5 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman等级相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ILK 的表达情况 高级别胶质瘤 ILK 阳性表达率(83.72%, 36/43)明显高于低级别胶质瘤(61.29%, 19/31; $P<0.05$),而低级别胶质瘤又明显高于对照组(20.00%, 3/15; $P<0.05$)。

2.2 CD151 的表达情况 高级别胶质瘤 CD151 阳性表达率(81.40%, 35/43)明显高于低级别胶质瘤(54.84%, 17/31; $P<0.05$),而低级别胶质瘤又明显高于对照组(13.33%, 2/15; $P<0.05$)。

2.3 ILK 及 CD151 表达的相关性 74 例胶质瘤 ILK 和 CD151 均阳性表达 41 例,均阴性表达 8 例;ILK 阳性、CD151 阴性 14 例,ILK 阴性、CD151 阳性 11 例。Spearman 等级相关分析表明 ILK 及 CD151 在胶质瘤中的表达呈正相关($r=0.294, P<0.05$)。

3 讨论

人脑胶质瘤目前主要采用手术、放化疗等综合治疗,治愈率低,致残率及复发率高^[1,2]。胶质瘤的发生、发展是多种复杂因素共同作用的结果,广泛间质微血管形成是胶质瘤生长浸润的生物学基础。1971 年,Folkman^[3]提出“肿瘤血管新生”理论:当肿瘤直径≥2.0 mm,为保持快速增殖,瘤体内必须有新生血管支持,新生肿瘤血管为肿瘤生长提供营养及转移途径。ILK 及 CD151 在肿瘤血管生成过程中起重要作用。本研究发现胶质瘤 ILK 及 CD151 均高表达,而

且随其恶性程度增高而增高,二者在胶质瘤中的表达成正相关,可能共同促进胶质瘤的生长和浸润。

ILK 为整合素和生长因子信号传导通路的交集性结构蛋白,与整合素 β 亚基直接结合,使整合素磷酸化而激活,引起一系列级联反应,调节细胞的生长分化和浸润转移,亦在肿瘤微血管发生和新生血管网建立的信号传导过程中起重要作用。ILK 在前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、黑色素瘤等肿瘤组织中的表达水平远高于正常组织,并随着肿瘤恶性程度的增高而增高^[4]。胶质瘤组织 ILK 蛋白呈高表达,定位于细胞膜和(或)细胞质,与胶质瘤恶性程度呈正相关^[5]。ILK 可通过介导细胞内外信号传导参与并调控血管内皮细胞生长因子表达,在肿瘤血管形成中起重要作用^[6]。Koul 等^[7]发现 ILK 抑制剂可以明显抑制胶质瘤细胞浸润和肿瘤血管生成。

CD151 是四跨膜蛋白家族中的重要成员,含有一个细胞内环和一大一小两细胞外环及胞浆内 N-末端和 C-末端结构域^[8],与整合素特异性结合,以整合素-CD151-蛋白激酶 C 复合体的模式介导信号由细胞外向细胞内的转导,启动内皮细胞的黏附、迁移及新血管的形成。CD151 还可与整合素亚基结合,参与缺氧诱导因子的激活,使血管通透性增强,并促进肿瘤血管新生^[9]。CD151 在体内具有明确的促血管生成作用,局部高表达 CD151 基因能够提高缺血组织的血管再生能力^[10]。Rao Malla 等^[11]研究发现 CD151 和整合素复合体可促进胶质瘤细胞的侵袭和转移。本研究 CD151 在胶质瘤组织中高表达,并与胶质瘤恶性程度呈正相关。

综上所述,ILK 及 CD151 均通过与整合素结合而发挥作用,对肿瘤的发生发展、新血管生成等过程起重要调节作用。两者可从不同途径促进血管内皮细胞生长因子表达,促进胶质瘤肿瘤血管生成,共同促进其生长浸润。除此之外,ILK 及 CD151 在胶质瘤发生发展的其他过程,如侵袭转移等,亦发挥重要作用。因此通过联合抑制 ILK 及 CD151 的表达或作

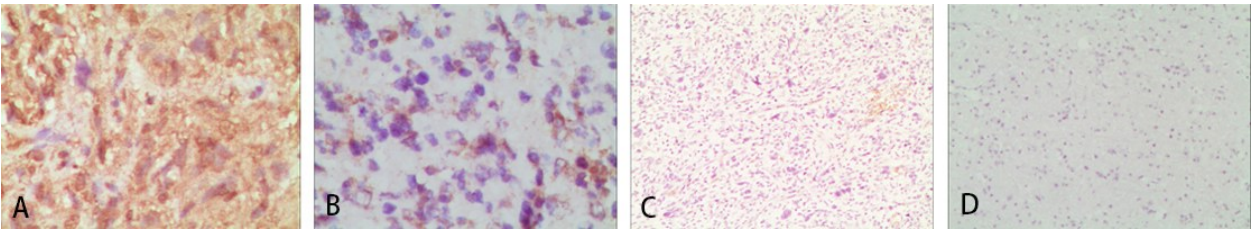


图1 不同组织 ILK 或 CD151 免疫组化染色表现

A. 胶质瘤 ILK 表达(SP,×400); B. 胶质瘤 CD151 表达(SP,×400); C. 胶质瘤 ILK、CD151 阴性表达(SP,×200);
D. 正常脑组织(SP,×200); ILK: 整合素连接激酶

用来抑制胶质瘤发生发展,将成为胶质瘤治疗的潜在靶点。目前对二者的作用机制已有不少研究,但尚不明确,仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Stedt H, Samaranayake H, Pikkarainen J, *et al.* Improved therapeutic effect on malignant glioma with adenoviral suicide gene Ther combined with temozolomide [J]. *Gene Ther*, 2013, 20(12): 1165-1171.
- [2] 陈正和,陈忠平. 高级别胶质瘤的治疗现状及思考[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 20(6): 350-352.
- [3] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [4] 戚晓平,方 丽,林考兴,等. 整合素连接激酶在前列腺癌中的表达及意义[J]. 中华男科学杂志, 2005, 11: 34-37.
- [5] 王小强,张建生,霍龙伟,等. ILK 与 PKB 在脑胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(1): 19-22.
- [6] McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S. Integrin-linked

Kinase—essential roles in physiology and cancer biology [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121: 3121-3132.

- [7] Koul D, Shen R, Bergh S, *et al.* Targeting integrin-linked kinase inhibits Akt signaling pathways and decreases tumor progression of human glioblastoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(11): 1681-1688.
- [8] Fitter S, Tetaz TJ, Berndt MC, *et al.* Molecular cloning of cDNA encoding a novel platelet- endothelial cell tetraspan antigen, PETA-3 [J]. *Blood*, 1995, 86(4): 1348-1355.
- [9] Chung J, Mercurio AM. Contribution of the alpha6 integrins to breast carcinoma survival and progression [J]. *Mol Cells*, 2004, 17(2): 203-209.
- [10] 王 丽,杨 军,刘正湘等. CD151 对大鼠心肌梗死后血管新生及心功能的影响[J]. 中华心血管杂志, 2006, 34(2): 159-163.
- [11] Rao Malla R, Gopinath S, Alapati K, *et al.* Knockdown of cathepsin B and UPAR inhibits CD151 and $\alpha 3\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion and invasion in glioma [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(10): 777-790.

(2016-08-30 收稿, 2016-11-10 修回)

