

· 论 著 ·

Ddx5 和 Ddx17 在人脑胶质瘤中的表达及其与病人生存期的关系

孙宇婷 冯钰珉 戴科芳 郝进敏

【摘要】目的 探讨 Ddx5 和 Ddx17 在人脑胶质瘤组织中的表达及其与病人生存期的关系。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2016 年 6 月手术切除的胶质瘤组织 120 例和颅脑损伤内减压术中切取正常脑组织 50 例(对照组),采用免疫组化法检测 Ddx5 和 Ddx17 的表达水平,根据染色评分分为高表达和低表达。采用多因素 Cox 比例风险模型分析胶质瘤病人生存预后的影响因素。**结果** 胶质瘤组织 Ddx5 (70.00%, 84/120)和 Ddx17 (65.83%, 79/120)高表达率均明显高于正常脑组织[分别为 28.00% (14/50)、38.00% (19/50); $P<0.05$]。多因素 Cox 比例风险模型分析结果显示 Ddx5 和 Ddx17 高表达是胶质瘤病人无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)较短的独立影响因素($P<0.05$)。与低表达组比较,Ddx5 和 Ddx17 高表达组病人 PFS 和 OS 均明显缩短($P<0.05$)。**结论** 人脑胶质瘤 Ddx5 和 Ddx17 呈高表达,二者均与胶质瘤病人的不良预后有关。

【关键词】 胶质瘤;预后;Ddx5;Ddx17

【文章编号】 1009-153X(2020)06-0362-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Relationship between expression levels of Ddx5 and Ddx17 in glioma tissues and survival time of patients with glioma

SUN Yu-ting, FENG Yu-min, DAI ke-fang, HAO Jin-min. Department of Neurosurgery, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression levels of Ddx5 and Ddx17 in glioma tissues and the survival time of patients with glioma. **Methods** The expression levels of Ddx5 and Ddx17 in glioma tissues obtained from 120 patients with glioma and in normal cerebral tissues obtained from 50 patients with traumatic brain injury were detected by immunohistochemistry. The glioma patients were divided into high expression group and low expression group. Cox proportional risk model was used to analyze the prognostic factors of glioma patients. **Results** The expression levels of DX5 and Dx17 in glioma tissues was significantly higher than those in the normal tissues ($P<0.05$). The progress-free survival (PFS) and overall survival (OS) of the high expression group were significantly shorter than those of the low expression group ($P<0.05$). The results of Cox analysis showed that high expression of Ddx5 and Ddx17 were the independent risk factors of PFS and OS in patients with glioma ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of Ddx5 and Ddx17 in glioma tissues were significantly increased, which were related to the poor prognosis of glioma patients.

【Key words】 Ddx5; Ddx17; Glioma; Prognosis

胶质瘤是颅内常见的原发性肿瘤,WHO 分级 I ~ II 级胶质瘤 5 年存活率在 30%~70%,IV 级存活期仅 9~12 个月^[1]。DEAD 盒蛋白(DEAD-box protein, Ddx)是一类高度保守的 RNA 解旋酶。多种癌症 Ddx5 和 Ddx17 表达水平升高,参与肿瘤的发生、发展^[2]。本文探讨人脑胶质瘤 Ddx5 和 Ddx17 表达水平变化及其与病人临床预后的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月手术

切除的胶质瘤组织 120 例,术前均未接受过放、化疗,其中男 62 例,女 58 例;年龄 24~77 岁,平均(52.64±3.24)岁;肿瘤全切除 71 例,次全切除 49 例;WHO 分级 I 级 14 例,II 级 36 例,III 级 22 例,IV 级 48 例;星形胶质瘤 42 例,少突胶质瘤 38 例,室管膜瘤 17 例,混合胶质瘤 23 例;术后化疗 62 例。另选取 50 例颅脑损伤内减压术中切取正常脑组织为对照,其中男 33 例,女 17 例;年龄 36~65 岁,平均(52.06±8.96)岁。两组性别、年龄无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 免疫组化法检测 Ddx5 和 Ddx17 的表达 取胶质瘤组织和正常脑组织石蜡切片(4~8 μm),经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化、枸橼酸溶液抗原修复后,聚乙二醇辛基苯基醚通透,用 3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶,随后用山羊血清封闭。滴加兔抗人 Ddx5 或 Ddx17 一抗(1:500,美国 Invitrogen 公司),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过

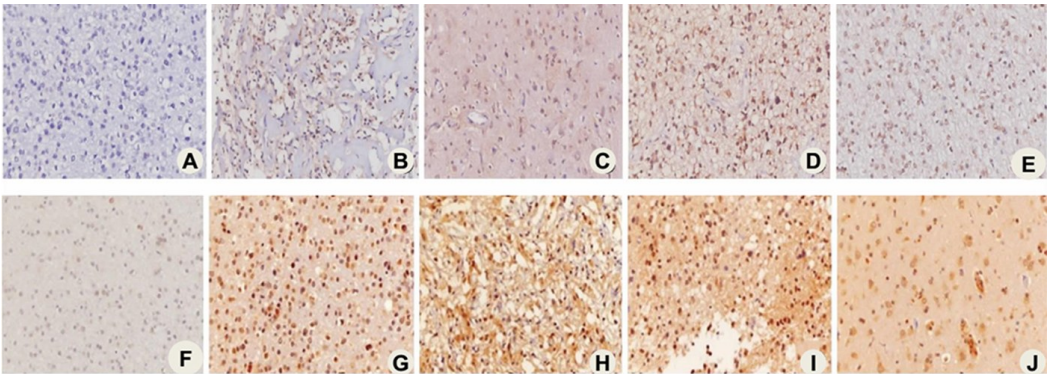


图1 胶质瘤组织和正常脑组织Ddx5和Ddx17表达的免疫组化染色(×400)

A、F. 正常脑组织Ddx5和Ddx17表达,染色积分均为1分;B、G. WHO 分级Ⅰ级胶质瘤组织Ddx5和Ddx17表达,染色积分均为2、3分;C、H. WHO 分级Ⅱ级胶质瘤组织Ddx5和Ddx17表达,染色积分均为2、4分;D、I. WHO 分级Ⅲ级胶质瘤组织Ddx5和Ddx17表达,染色积分均为4、6分;E、J. WHO 分级Ⅳ级胶质瘤组织Ddx5和Ddx17表达,染色积分均为9、8分

夜。用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶联结法显色,苏木精复染。显微镜下观察 Ddx5 为黄褐色,染色位于细胞核;Ddx17 为黄褐色,染色位于细胞质(图1)。每张切片观察5个视野,每个高倍镜至少观察100个细胞。染色强度评分:无着色0分;淡黄色1分;棕黄色2分;棕褐色3分。染色细胞百分比评分:阳性细胞数<5%为0分;5%~25%为1分;26%~50%为2分;51%~75%为3分;>75%为4分。染色强度评分+染色细胞百分比评分在0~3分为低表达,>3分为高表达^[3]。

1.3 随访 术后以电话和门诊方式进行随访,随访时间截止至2018年9月。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件分析;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用log-rank检验;采用多因素Cox比例回归风险模型分析生存预后危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人脑胶质瘤组织Ddx5和Ddx17的表达情况 胶质瘤组织Ddx5和Ddx17高表达分别为84例、79例,低表达分别为36例、41例。对照组Ddx5和Ddx17高表达分别为14例、19例,低表达分别为36例、31例。胶质瘤组织Ddx5(70.0%)和Ddx17(65.8%)高表达率均明显高于对照组(分别为28.0%、38.0%; $P<0.05$)。高级别胶质瘤Ddx5和Ddx17高表达率明显高于低级别胶质瘤($P<0.05$)。

2.2 胶质瘤病人生存期的影响因素 多因素Cox比例回归风险模型分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、术前KPS评分<80分、高级别胶质瘤、术后未化疗、Ddx5和

Ddx17高表达是胶质瘤病人PFS和OS较短的独立影响因素($P<0.05$),见表1、2。

2.3 Ddx5和Ddx17与胶质瘤病人生存期的关系 120例胶质瘤随访86~2178 d,死亡39例,复发89例。与低表达组比较,Ddx5和Ddx17高表达组PFS和OS均明显缩短($P<0.05$,图2)。

3 讨论

Ddx5是一种具有多种生物活性功能的核蛋白,在转录、前mRNA处理或选择性剪接和miRNA处理等生物学过程中发挥重要作用^[2]。本文结果发现,人脑胶质瘤组Ddx5表达水平明显增高。这与Luo等^[4]发现一致。研究发现Ddx5可能通过Wnt/ β -catenin信号通路发挥促癌作用^[2]。但Quan等^[5]发现Ddx5可能通过抑制酪氨酸激酶2/信号转导和转录激活因子3通路抑制基底细胞的增殖、侵袭和迁移。这种差

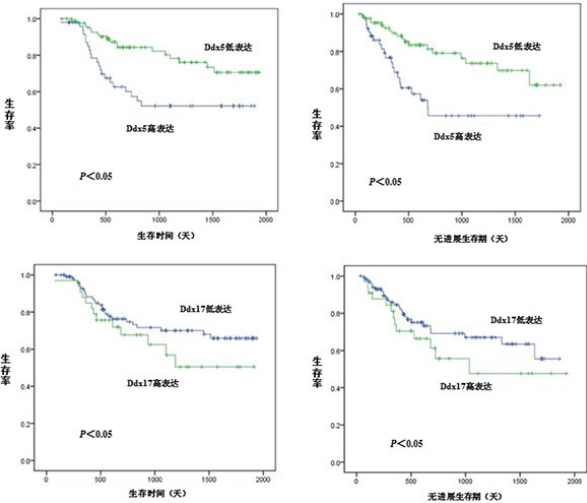


图2 Ddx5和Ddx17表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系

表 1 胶质瘤病人无进展生存期影响因素的 Cox 比例回归风险模型分析结果

影响因素	单因素			多因素		
	风险比	95%置信区间	P 值	风险比	95%置信区间	P 值
年龄(≥60 岁/<60 岁)	1.455	1.165~2.283	0.016	1.599	1.101~2.685	0.011
性别(男/女)	1.052	0.689~1.666	0.537			
肿瘤部位(额叶/其它)	0.632	0.125~1.154	0.432			
术前 KPS 评分(<80 分/≥80 分)	2.638	1.524~3.124	<0.001	2.685	1.635~3.856	<0.001
WHO 分级(高级别/低级别)	4.235	2.330~8.647	<0.001	5.396	2.754~10.325	<0.001
肿瘤直径(>3 cm/≤3 cm)	1.230	0.588~1.460	0.719			
切除程度(次全切除/全切除)	1.006	0.385~1.236	0.685			
术后化疗(否/是)	1.333	1.123~2.356	0.025	1.536	1.235~3.056	0.010
Ddx5 表达水平(高表达/低表达)	2.205	1.426~4.362	<0.001	3.999	1.125~5.268	<0.001
Ddx17 表达水平(高表达/低表达)	1.632	1.185~3.620	<0.001	2.003	1.352~3.982	<0.001

表 2 胶质瘤病人总生存期影响因素的 Cox 比例回归风险模型分析结果

影响因素	单因素			多因素		
	风险比	95%置信区间	P 值	风险比	95%置信区间	P 值
年龄(≥60 岁/<60 岁)	1.555	1.052~2.485	0.013	1.701	1.230~3.000	0.018
性别(男/女)	1.124	0.636~1.711	0.434			
肿瘤部位(额叶/其它)	0.785	0.235~1.963	0.557			
术前 KPS 评分(<80 分/≥80 分)	1.989	1.265~2.867	0.000	2.265	1.658~4.001	0.000
WHO 分级(高级别/低级别)	6.362	4.212~10.230	0.000	11.265	6.132~19.963	0.000
肿瘤直径(>3 cm/≤3 cm)	1.669	0.425~2.856	0.137			
切除范围(次全切除/全切除)	1.252	0.612~1.582	0.550			
术后化疗(否/是)	1.256	1.034~1.598	0.037	1.374	1.152~1.652	0.042
Ddx5 表达水平(低表达/高表达)	3.125	1.253~4.250	0.000	4.526	1.165~10.687	0.000
Ddx17 表达水平(高表达/低表达)	2.869	1.523~3.785	0.000	3.008	1.204~8.362	0.000

异可能与组织特异性有关。本文多因素 Cox 比例回归分风险模型分析结果显示,Ddx5 高表达是胶质瘤病人 PFS 和 OS 缩短的独立危险因素。这与练晓文等^[6]发现一致。

Ddx5 和 Ddx17 具有高度同源性。Ddx5/Ddx17 作为转录共同调节因子在肿瘤发生发展中起重要作用。本文发现 Ddx17 与胶质瘤病人的不良预后有关。放疗和化疗是高级别胶质瘤的主要辅助治疗手段。研究显示,术后放疗和/或化疗后 Ddx5 和 Ddx17 高表达病人生存率明显低于低表达病人,提示 Ddx5 和 Ddx17 表达水平可有用于评估放、化疗效果^[4]。

总之,胶质瘤 Ddx5 和 Ddx17 表达水平显著增高,二者均与胶质瘤病人的不良预后有关。

【参考文献】

[1] Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options [J]. Semin Cancer Biol,

2018, 51: 50–58.
[2] Ma Z, Feng J, Guo Y, et al. Knockdown of DDX5 inhibits the proliferation and tumorigenesis in esophageal cancer [J]. Oncol Res, 2017, 25(6): 887–895.
[3] 葛瑞祥,盛莉莉,徐善水,等. 12-LOX 在神经胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(19):953–956.
[4] Luo Q, Que T, Luo H, et al. Upregulation of DEAD box helicase 5 and 17 are correlated with the progression and poor prognosis in gliomas [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216: 1–9.
[5] Quan Z, Zhang BB, Yin F, et al. DDX5 silencing suppresses the migration of basal cell carcinoma cells by down regulating JAK2/STAT3 pathway [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1–12.
[6] 练晓文,游恒星,翟志浩,等. DDX5 和 HDGF 在胶质瘤中的表达及其与预后的关系[J]. 中华神经医学杂志,2019, 18(6):583–588.

(2020-03-12 收稿,2020-03-31 修回)