

. 论 著 .

STRAP在人脑胶质瘤组织中的表达及临床意义

田 伟 李 峰 张 彬

【摘要】目的 探讨人脑胶质瘤组织丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白(STRAP)的表达变化及临床意义。**方法** 选取2013年6月至2016年9月手术切除的胶质瘤组织160例,术前均未接受过放化疗或免疫治疗;另选取2018年6月~2019年3月颅脑损伤内减压术中切除的正常脑组织40例为对照。采用免疫组化法检测STRAP的表达水平。随访时间截止至2018年10月,采用多因素Cox比例回归风险模型分析胶质瘤病人生存期的影响因素。**结果** 胶质瘤组织STRAP表达水平明显高于正常脑组织($P<0.05$),而且随胶质瘤分级增高,STRAP表达水平明显增高($P<0.05$)。160例随访3~60个月,随访期间死亡48例,复发98例。OS在3~58个月,中位OS为43个月(四分间距在36~51个月)。PFS在2~60个月,中位PFS为32个月(四分间距在18~40个月)。多因素Cox比例回归风险模型分析显示,年龄 ≥ 55 岁、术前KPS评分 <80 分、WHO分级为Ⅲ~Ⅳ级、STRAP高表达是胶质瘤病人无进展生存期(FPS)和总体生存期(OS)较短的独立影响因素($P<0.05$)。与低表达组相比,高表达组胶质瘤病人的PFS和OS明显较短($P<0.05$)。**结论** STRAP高表达与胶质瘤病人不良生存预后有关,这提示其可能成为胶质瘤的分子标志物。

【关键词】 胶质瘤;丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白;基因表达;预后

【文章编号】 1009-153X(2020)08-0510-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of serine threonine kinase receptor associated protein in human glioma tissues and its clinical significance

TIAN Wei¹, LI Feng², ZHANG Bin². 1. Department of Pathology, Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi, Xianyang 712000, China; 2. Department of Neurosurgery, Nuclear Industry 215 Hospital of Shaanxi, Xianyang 712000, China

【Abstract】 Objective To explore the changes of expression of serine-threonine kinase receptor associated protein (STRAP) in human glioma tissues and its clinical significance. **Methods** The expression levels of STRAP were detected by immunohistochemistry in glioma tissues which were obtained from 160 patients with glioma underwent surgery from June 2013 to September 2016 and in normal brain tissues obtained from 40 patients with traumatic brain injury underwent decompression from June 2018 to March 2019. The follow-up period ended in October 2018. The multivariate Cox proportional regression risk model was used to analyze the risk factors for the survival of glioma patients. **Results** The expression level of STRAP in glioma tissues was significantly higher than that in normal brain tissues ($P<0.05$), and the expression level of STRAP increased significantly as the WHO grade of glioma increased ($P<0.05$). The follow-up ranged from 3 to 60 months. During the follow-up period, 48 patients died and 98 patients relapsed. The OS ranged 3 to 58 months, and the median OS was 43 months (interquartile, 36~51 months). The PFS ranged from 2 to 60 months, and the median PFS was 32 months (interquartile, 18~40 months). Multivariate Cox proportional regression risk model analysis showed that age ≥ 55 years, preoperative KPS score <80 points, WHO grade Ⅲ to Ⅳ, high expression of STRAP were independent influencing factors for the progression-free survival (FPS) and overall survival (OS) of glioma patients ($P<0.05$). Compared with the glioma patients with low expression of STRAP, the PFS and OS of glioma patients with high expression were significantly shorter ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of STRAP is related to the poor survival and prognosis of patients with glioma, which suggests that it may be a molecular marker of glioma.

【Key words】 Glioma; Serine threonine kinase receptor associated protein; Prognosis

胶质瘤是颅内常见的原发性肿瘤,虽然其治疗取得了巨大的进步,但是总体生存率仍未明显提高^[1]。丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白(serine threonine kinase receptor associated protein, STRAP)是WD40超家族蛋白之一,能负调控转化生长因子-

β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad7信号通路^[2],在胚胎发育和肿瘤发生、发展过程中起重要作用^[3]。本文探讨胶质瘤组织STRAP的表达水平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6月至2016年9月手术切除的胶质瘤组织160例,术前均未接受过放化疗或免疫治疗,其中男98例,女62例;年龄21~77岁,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.08.005

作者单位:712000 陕西,陕西省核工业二一五医院病理科(田 伟), 神经外科(李 峰、张 彬)

平均(52.82±10.09)岁;WHO分级 I 级 12 例、II 级 62 例、III 级 31 例、IV 级 55 例。另选取 2018 年 6 月~2019 年 3 月颅脑损伤内减压术中切除的正常脑组织 40 例为对照,其中男 24 例,女 16 例;年龄 38~67 岁,平均(52.44±11.76)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 STRAP 表达水平 取胶质瘤组织和正常脑组织石蜡切片(4 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% 过氧化氢溶液灭活内源性过氧化物酶,随后用山羊血清封闭。滴加兔抗人 STRAP 一抗(1:100,美国 Abcam 公司),湿盒内孵育过夜。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。梯度酒精脱水,二甲苯溶液透明,中性树脂封片,置于显微镜下进行观察。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;浅棕色 1 分;中棕色 2 分;深棕色 3 分。染色细胞百分比评分:无染色为 0 分;<25% 为 1 分;25%~75% 为 2 分;>75% 为 3 分。染色积分为染色强度评分和染色细胞百分比评分相乘,以中位数(5 分)为界分为高表达和低表达^[4]。

1.3 随访 术后以电话和门诊方式进行随访,术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,随后每 6 个月随访 1 次,随访时进行 CT 或 MRI 检查。总生存期(overall survival, OS)为术后第一天至死亡或最后一次随访。无进展生存期(progression-free-survival, PFS)为术后至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间^[5]。随访时间截止至 2018 年 10 月。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析;正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 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;多因素 Cox 比例风险回归模型分析生存期影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织 STRAP 的表达变化 I 级、II 级、III 级、IV 级胶质瘤组织和正常脑组织染色积分分别为(2.09±0.98)分、(2.78±1.01)分、(4.01±1.13)分和(5.52±2.08)分和(1.19±1.29)分。胶质瘤组织染色积分明显高于正常脑组织($P<0.05$),而且随胶质瘤分级增高,染色积分明显增高($P<0.05$)。见图 1。

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显示,年龄 ≥ 55 岁、术前 KPS 评分<80 分、WHO 分级为 III~IV 级、STRAP 高表达是胶质瘤病人 FPS 和 OS 较短的独立影响因素($P<0.05$)。见表 1、2。

2.3 STRAP 表达水平与胶质瘤病人生存期的关系 160 例随访 3~60 个月,随访期间死亡 48 例,复发 98 例。OS 在 3~58 个月,中位 OS 为 43 个月(四分间距在 36~51 个月)。PFS 在 2~60 个月,中位 PFS 为 32 个月(四分间距在 18~40 个月)。与低表达组相比,高

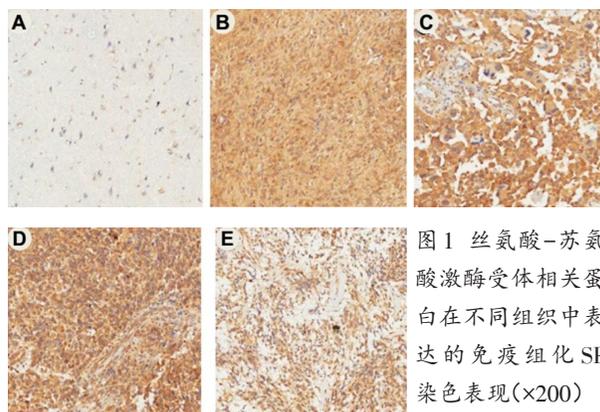


图 1 丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白在不同组织中表达的免疫组化 SP 染色表现($\times 200$)

A. 正常脑组织;B. WHO 分级 I 级胶质瘤组织;C. WHO 分级 II 级胶质瘤组织;D. WHO 分级 III 级胶质瘤组织;E. WHO 分级 IV 级胶质瘤组织

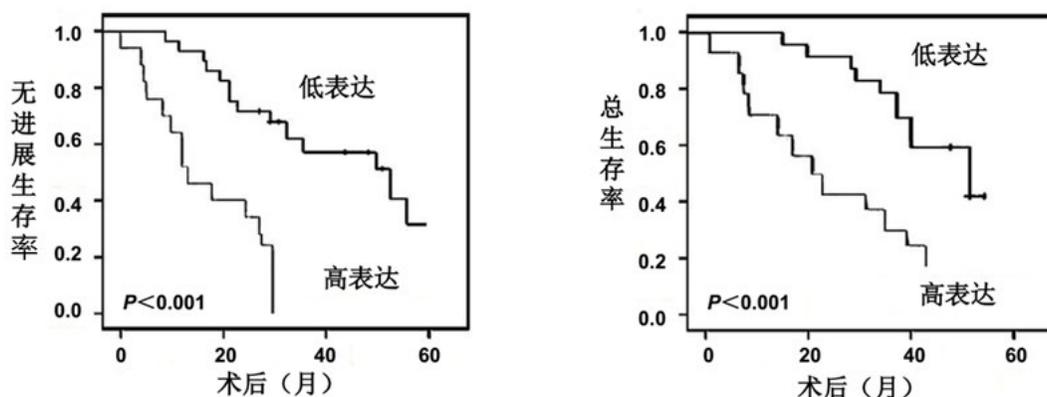


图 2 丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白表达水平与胶质瘤病人生存期关系的 Kaplan-Meier 生存曲线

表1 胶质瘤病人PFS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(≥55岁/<55岁)	1.395	1.165~3.103	0.012	1.458	1.097~4.098	0.010
性别(男/女)	1.190	0.679~1.346	0.467			
肿瘤部位(额叶/其它)	0.472	0.235~1.094	0.532			
术前KPS评分(<80分/≥80分)	2.458	1.904~3.654	<0.001	2.705	1.761~3.999	<0.001
WHO分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	3.245	2.030~7.147	<0.001	4.506	2.684~10.125	<0.001
肿瘤直径(>3 cm/≤3 cm)	1.130	0.688~1.540	0.439			
癫痫(是/否)	1.202	0.789~1.793	0.196			
切除范围(未全切/全切)	1.006	0.385~1.236	0.685			
术后化疗(否/是)	1.113	0.823~2.656	0.098			
STRAP(高表达/低表达)	1.562	1.185~3.710	<0.001	2.013	1.352~3.992	<0.001

注:PFS. 无进展生存期;STRAP. 丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白

表2 胶质瘤病人OS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(≥55岁/<55岁)	1.455	1.112~2.895	0.023	1.761	1.135~4.098	0.001
性别(男/女)	1.212	0.786~1.97	0.234			
肿瘤部位(额叶/其它)	0.556	0.341~1.320	0.417			
术前KPS评分(<80分/≥80分)	1.768	1.193~3.001	<0.001	2.335	1.689~4.173	<0.001
WHO分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	5.112	3.260~8.410	<0.001	7.095	3.422~12.512	<0.001
肿瘤直径(>3 cm/≤3 cm)	1.249	0.595~1.986	0.227			
癫痫(是/否)	1.109	0.576~1.351	0.248			
切除范围(未全切/全切)	1.352	0.600~1.976	0.451			
术后化疗(否/是)	1.242	1.017~1.498	0.077			
STRAP(高表达/低表达)	3.071	1.621~4.995	<0.001	3.261	1.894~7.712	<0.001

注:OS. 总体生存期;STRAP. 丝氨酸-苏氨酸激酶受体相关蛋白

表达组胶质瘤病人的PFS和OS明显缩短($P < 0.05$)。见图2。

3 讨论

STRAP是WD40超家族蛋白之一。WD40是一个功能单位,其所提供的转角平台可以促进蛋白-蛋白之间的相互作用,甚至形成多个蛋白之间的复合物,如G蛋白和蛋白激酶C受体^[6]。研究证实,STRAP可以通过抑制泛素依赖性 β -catenin降解和促进Wnt/ β -catenin信号转导,增强大肠癌细胞的侵袭和转移^[7]。本文结果发现,与正常脑组织比较,胶质瘤组织STRAP表达水平明显升高,而且,胶质瘤分级越高,STRAP表达水平越高。STRAP在胶质瘤中的作用机制,目前尚不明确,可能为:①STRAP可能通过调控TGF- β /Smad信号通路参与胶质瘤的发

生和发展^[2];②Wnt/ β -catenin信号通路与胶质瘤病人的预后密切相关^[8],而STRAP可以调控此通路^[7];③糖原合成酶激酶-3 β 可以影响胶质瘤细胞的增殖和分化^[9],STRAP可对此分子进行调控^[6];④STRAP对mRNA剪接和cap非依赖性翻译有重要作用,从而影响胶质瘤细胞的生物学行为^[6]。

影响胶质瘤病人预后的因素有很多,例如年龄、肿瘤分级和KPS评分等^[10]。本文结果发现,年龄 ≥ 55 岁、术前KPS评分 < 80 分、WHO分级为Ⅲ~Ⅳ级以及STRAP高表达是胶质瘤病人PFS和OS较短的独立影响因素($P < 0.05$)。这提示STRAP可能会成为胶质瘤的生物标志物。

综上所述,胶质瘤组织STRAP呈高表达,且与不良预后有关,可能成为胶质瘤的分子标志物。

(下转第516页)