

HOXC10 在人脑胶质瘤中的表达及其与病人预后的关系

崔 敬 佟建洲

【摘要】目的 探讨同源框 C10(HOXC10)在人脑胶质瘤组织中的表达及其与病人预后的关系。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2018 年 4 月手术切除的胶质瘤组织 106 例和 2018 年 4 月至 2019 年 6 月颅脑损伤内减压术中切除的正常脑组织 30 例,SP 法免疫组织化学染色检测 HOXC10 的表达水平。Cox 比例回归风险模型分析总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的影响因素。生存曲线分析 HOXC10 表达水平与 OS 和 PFS 的关系。**结果** 高级别胶质瘤组织 HOXC10 表达水平明显高于低级别胶质瘤组织($P<0.001$),而低级别胶质瘤组织又明显高于正常脑组织($P<0.001$)。多因素 Cox 比例回归风险模型分析显示,WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、术后未化疗和 HOXC10 高表达是胶质瘤病人 OS 和 PFS 较短的独立影响因素($P<0.05$)。HOXC10 高表达组病人中位 OS 为 38 个月(四分位间距 28~42 个月),中位 PFS 为 26 个月(四分位间距 22~45 个月);HOXC10 低表达组中位 OS 为 47 个月(四分位间距 36~54 个月),中位 PFS 为 48 个月(四分位间距 44~53 个月)。HOXC10 低表达组 OS 和 PFS 均明显高于高表达组($P<0.05$)。**结论** 人脑胶质瘤组织 HOXC10 表达水平明显增高,与不良生存预后和肿瘤进展有关。

【关键词】 胶质瘤;同源框 C10;HOXC10;基因表达;预后

【文章编号】 1009-153X(2020)08-0513-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of HOXC10 in human glioma tissue and its relationship with prognosis of patients with glioma

CUI Jing, TONG Jian-zhou. Department of Neurosurgery, West Hospital, Baoding First Central Hospital, Hebei 071000, China

【Abstract】Objective To explore the expression level of homeobox C10 (HOXC10) in human glioma tissues and its relationship with the prognosis of patient with glioma. **Methods** The expression levels of HOXC10 were detected by SP immunological staining in glioma tissues which were obtained from 106 patients with glioma underwent surgery from June 2013 to April 2018 and in normal brain tissues which were obtained from 30 patients with traumatic brain injury underwent decompression from April 2018 to June 2019. Cox proportional regression risk model was used to analyze the risk factors for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The survival curve was used to analyzes the relationship between the expression level of HOXC10 and OS and PFS. **Results** The expression level of HOXC10 of high-grade glioma tissues was significantly higher than that of low-grade glioma tissues ($P<0.001$), which was significantly higher than that of normal brain tissue ($P<0.001$). Multivariate Cox proportional regression risk model analysis showed that WHO grade Ⅲ~Ⅳ, no postoperative chemotherapy, and high expression of HOXC10 were independent risk factors of shorter OS and PFS of glioma patients ($P<0.05$). The median OS of patients with high expression of HOXC10 was 38 months (interquartile, 28~42 months), and the median PFS was 26 months (interquartile, 22~45 months). The median OS of patients with low expression of HOXC10 was 47 months (interquartile, 36 to 54 months), and the median PFS was 48 months (interquartile, 44~53 months). The OS and PFS of patients with low expression of HOXC10 were significantly higher than those of patients with high expression of HOXC10 ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of HOXC10 in human glioma tissues is significantly increased, which is related to poor survival prognosis and tumor progression of patients with glioma.

【Key words】 Homeobox C10; Glioma; Gene expression; Immunohistochemistry; Prognosis

胶质瘤是颅内常见的原发性肿瘤,虽然近年来手术及放化疗水平不断提高,但是其疗效仍然比较差,5 年生存率仍然比较低^[1]。寻找胶质瘤的新型分子生物学标志物是近年来研究的重点。同源框 C10

(homeobox C10, HOXC10)是 HOX 家族的主要成员之一,在肿瘤细胞增殖、分化、侵袭和凋亡中起到重要作用^[2]。本文探讨人脑胶质瘤组织 HOXC10 的表达水平及其与病人预后的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2013 年 6 月至 2018 年 4 月手术切除的胶质瘤组织 106 例,术前均未接受过放化疗,其中男 69 例,女 37 例;年龄 26~76 岁,平均(55.52±

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.08.006
作者单位:071000 河北,保定市第一中心医院西院神经外科(崔敬、佟建洲)
通讯作者:佟建洲, E-mail:69650764@qq.com

10.01)岁;低级别胶质瘤 38 例(WHO 分级为 I 级 16 例、II 级 22 例),高级别胶质瘤 68 例(WHO 分级为 III 级 48 例、IV 级 20 例)。另选取 2018 年 4 月至 2019 年 6 月颅脑损伤内减压术中切除的正常脑组织 30 例为对照,其中男 16 例,女 14 例;年龄 39~66 岁,平均(53.10±8.76)岁。两组性别、年龄无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 免疫组织化学染色法检测 HOXC10 的表达 将组织标本用 10%中性福尔马林进行固定,常规石蜡包埋,连续切片(厚度 4 μm)。操作步骤严格按照 SP 免疫组化试剂盒(上海研卉生物科技有限公司)说明书进行。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 HOXC10 多克隆抗体(1:100,美国 Sigma 公司),湿盒内孵育过夜。用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法显色,苏木精复染。梯度酒精脱水,二甲苯溶液透明,中性树胶封片,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。HOXC10 主要定位于细胞浆,正常脑组织 HOXC10 表达强度低,胞浆着色浅(图 1A),低级别胶质瘤组织 HOXC10 表达强度较高,胞浆着色较深(图 1B),高级别胶质瘤组织 HOXC10 表达强度最高,胞浆着色深(图 1C)。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:1%~25%为 1 分;26%~50%为 2 分;>50%为 3 分。将染色强度评分和染色细胞百分比评分相乘得出染色积分,0~3 分为低表达;4~9 分为高表达^[3]。

1.3 随访 术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,之后每 6 个月随访 1 次。随访时复查 CT 或 MRI 检查。随访截止时间为 2019 年 6 月。记录总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。OS 为术后第一天至死亡或最后一次随访,

PFS 为术后至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间^[4]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析;正态分布计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验;非正态分布资料用中位数(四分位区间表示),采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 Cox 比例回归风险模型分析影响胶质瘤预后的影响因素;用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验比较组间生存率; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织 HOXC10 的表达水平 高级别胶质瘤组织 HOXC10 免疫组化染色积分明显高于低级别胶质瘤组织($P<0.001$),而低级别胶质瘤组织又明显高于正常脑组织($P<0.001$)。高级别胶质瘤组织 HOXC10 高表达率明显高于低级别胶质瘤组织($P<0.001$),而低级别胶质瘤组织又明显高于正常脑组织($P<0.01$)。见表 1。

2.2 胶质瘤生存期的影响因素 多因素 Cox 比例回归风险模型分析显示,WHO 分级 III~IV 级、术后未化疗和 HOXC10 高表达是胶质瘤病人 OS 和 PFS 较短的独立影响因素($P<0.05$;表 2、3)。

2.3 胶质瘤组织 HOXC10 表达水平与病人预后的关系 HOXC10 高表达组病人中位 OS 为 38 个月(28~42 个月),中位 PFS 为 26 个月(22~45 个月);HOXC10 低表达组中位 OS 为 47 个月(36~54 个月),中位 PFS 为 48 个月(44~53 个月)。HOXC10 低表达组 OS 和 PFS

表 1 胶质瘤组织 HOXC10 表达水平变化

组别	免疫组化染色积分	高表达率
正常脑组织	1.21±0.34	16.67%(5/30)
低级别胶质瘤组织	4.88±1.02*	47.37%(18/38)*
高级别胶质瘤组织	7.12±1.45**	82.35%(56/68)**

注:与正常脑组织比较,* $P<0.01$;与低级别胶质瘤组织比较,# $P<0.01$

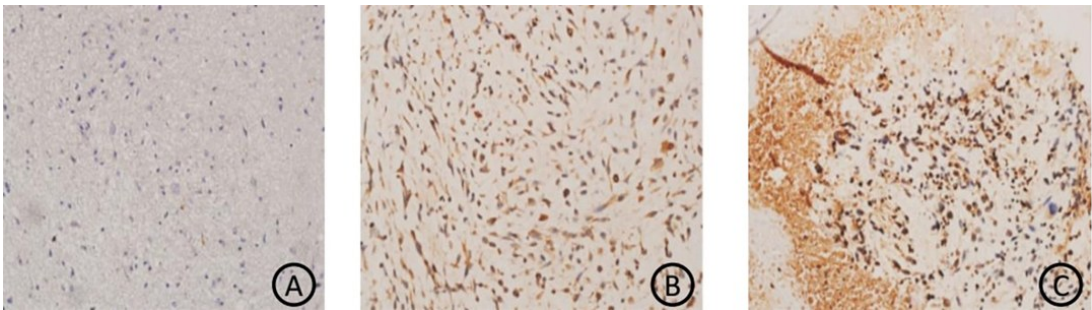


图 1 不同组织 HOXC10 免疫组化染色表现(SP 染色,×200)
A. 正常脑组织;B. 低级别胶质瘤;C. 高级别胶质瘤

表2 106例脑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	风险比值	95%置信区间	P值
年龄(≥60岁/<60岁)	1.198	0.980~2.671	0.121			
性别(男/女)	1.231	0.731~1.998	0.309			
肿瘤大小(≥3 cm/<3 cm)	1.278	0.977~1.500	0.416			
肿瘤部位(额叶/其它)	1.786	0.348~2.211	0.279			
病理类型(星形胶质细胞/其它)	0.989	0.563~1.204	0.386			
WHO分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	2.558	1.353~5.607	<0.001	3.004	1.674~6.143	<0.001
切除范围(未全切除/全切)	1.160	0.715~1.487	0.485			
术后化疗(否/是)	1.324	1.153~2.506	0.031	1.626	1.351~3.243	0.020
HOXC10表达水平(高表达/低表达)	3.182	1.651~4.09	<0.001	3.453	2.010~4.531	0.000

表3 表2 106例脑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)	1.465	0.974~1.980	0.063			
性别(男/女)	1.231	0.683~1.687	0.364			
肿瘤大小(≥3 cm/<3 cm)	0.785	0.235~1.263	0.701			
肿瘤部位(额叶/其它)	1.449	0.610~1.699	0.111			
病理类型(星形胶质细胞/其它)	0.367	0.269~1.187	0.556			
WHO分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	2.780	1.574~4.452	<0.001	2.907	2.000~4.907	<0.001
切除范围(未全切除/全切)	1.342	0.832~1.682	0.586			
术后化疗(否/是)	1.616	1.434~3.897	0.027	2.001	1.452~2.897	0.011
HOXC10表达水平(高表达/低表达)	2.998	1.430~4.050	<0.001	3.511	1.865~5.047	<0.001

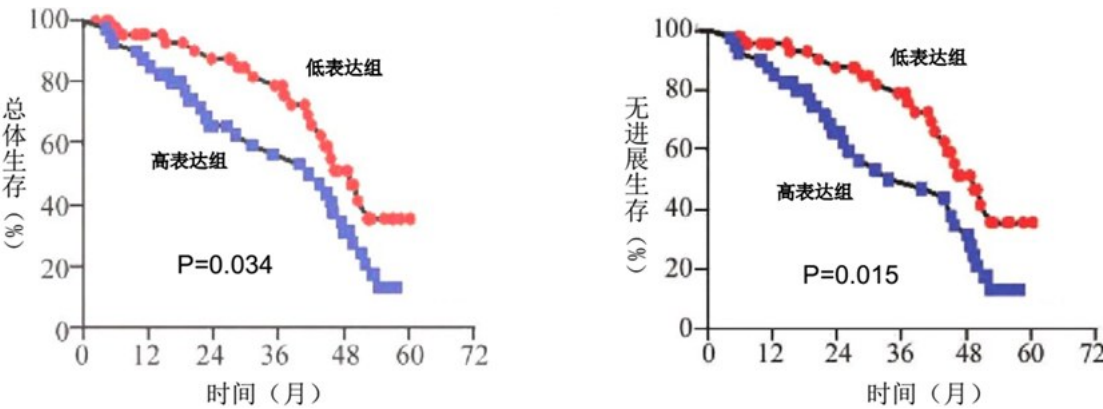


图2 HOXC10表达水平与胶质瘤病人生存期关系的存曲线分析

均明显高于高表达组($P<0.05$,图2)。

3 讨论

HOXC10是同源框基因家族的重要成员之一，位于染色体的12q13.13,含有两个外显子,可编码高度保守的转录因子,与哺乳动物胚胎发育密切相关^[5]。既往研究显示,HOXC10在胃癌^[5]、肺癌^[6]和口腔鳞癌^[7]等呈高表达,并且与不良预后有关,提示

HOXC10可能为促癌基因。
HOXC10在胶质瘤中的作用既往多为体外细胞培养研究。Tan等^[8]发现,HOXC10可以通过与启动子结合而上调血管内皮生长因子A,进而诱导胶质瘤血管生成。也有研究发现,HOXC10可以与PD-L2和TDO2的启动子区结合,抑制其表达,敲除HOXC10可以抑制胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,并促进细胞凋亡^[9]。敲除HOXC10还能通过抑制磷

脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸激酶信号通路而抑制胶质瘤细胞的增殖^[10]。这提示,HOXC10在胶质瘤中发挥促癌基因作用,并可能参与胶质瘤的发生和发展。

本研究免疫组化染色结果显示,胶质瘤组织HOXC10表达水平明显高于正常脑组织,并且肿瘤级别越高,HOXC10表达水平越高。这与既往报道结果一致^[9]。另外,本文HOXC10低表达组OS和PFS均模型高于高表达组。这说明HOXC10可能与胶质瘤的恶性发展有关,有可能成为胶质瘤的生物学标志物,有助于病人预后的评估。

【参考文献】

[1] Davis ME. Epidemiology and overview of gliomas [J]. Semin Oncol Nurs, 2018, 34(5): 420-429.

[2] Dang Y, Chen J, Feng W, *et al.* Interleukin 1 β -mediated HOXC10 overexpression promotes hepatocellular carcinoma metastasis by upregulating PDPK1 and VASP [J]. Theranostics, 2020, 10(8): 3833-3848.

[3] 冯帆,王帅,王亚雨,等. CUX-1在胶质瘤中的表达及其对临床病理和预后的意义[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2019,35(4): 401-405.

[4] 张立志,刘平,吉慧军,等. 全身炎症反应指数对胶质瘤

患者临床预后影响及与 IDH1 突变的关系[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(1): 25-32.

[5] Kim J, Bae DH, Kim JH, *et al.* HOXC10 overexpression promotes cell proliferation and migration in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2019, 42(1): 202-212.

[6] Tang XL, Ding BX, Hua Y, *et al.* HOXC10 Promotes the metastasis of human lung adenocarcinoma and indicates poor survival outcome [J]. Front Physiol, 2017, 8: 557-565.

[7] Dai BW, Yang ZM, Deng P, *et al.* HOXC10 promotes migration and invasion via the WNT-EMT signaling pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. J Cancer, 2019, 10(19): 4540-4551.

[8] Tan Z, Chen K, Wu W, *et al.* Overexpression of HOXC10 promotes angiogenesis in human glioma via interaction with PRMT5 and upregulation of VEGFA expression [J]. Theranostics, 2018, 8(18): 5143-5158.

[9] Li S, Zhang W, Wu C, *et al.* HOXC10 promotes proliferation and invasion and induces immunosuppressive gene expression in glioma [J]. FEBS J, 2018, 285(12): 2278-2291.

[10] Guan Y, He Y, Lv S, *et al.* Overexpression of HOXC10 promotes glioblastoma cell progression to a poor prognosis via the PI3K/AKT signalling pathway [J]. J Drug Target, 2019, 27(1): 60-66.

(2020-04-29 收稿,2020-05-22 修回)

(上接第512页)

【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] Kumar R, Saran S. Structure, molecular dynamics simulation, and docking studies of Dictyostelium discoideum and human STRAPs [J]. J Cell Biochem, 2018, 119: 7177-7191.

[3] Manoharan R, Seong HA, Ha H. Dual roles of serine-threonine kinase receptor-associated protein (STRAP) in redox-sensitive signaling pathways related to cancer development [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 19: 1-9.

[4] 朱晓伟,郝解贺. GRP在人脑胶质瘤中的表达及意义[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,10(3): 161-163.

[5] 张立志,刘平,吉慧军,等. 全身炎症反应指数对胶质瘤患者临床预后影响及与 IDH1 突变的关系[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(1): 25-32.

[6] 赵传祥,袁观斗,陈谦,等. 丝氨酸苏氨酸激酶受体相关蛋白在肿瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 中华实验外科杂志,2018,35(1): 171-175.

[7] Yuan G, Zhang B, Yang S, *et al.* Novel role of STRAP in progression and metastasis of colorectal cancer through Wnt/ β -catenin signaling [J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16023-16037.

[8] Denysenko T, Annovazzi L, Cassoni P, *et al.* WNT/ β -catenin signaling pathway and downstream modulators in low- and high-grade glioma [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2015, 13(1): 31-45.

[9] Fei Y, Xiong Y, Shen X, *et al.* Cathepsin L promotes ionizing radiation-induced U251 glioma cell migration and invasion through regulating the GSK-3 β /CUX1 pathway [J]. Cell Signal, 2018, 44: 62-71.

[10] Li Q, Wu Q, Li Z, *et al.* LncRNA LINC00319 is associated with tumorigenesis and poor prognosis in glioma [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 861: 1-7.

(2020-04-21 收稿,2020-05-13 修回)