·论 著·

ERH在人脑胶质瘤中的表达及其与病人预后的关系

张志银 李 泽 李 华 张良君 杨 春

【摘要】**目的** 探讨未成熟同源蛋白增强子(ERH)在人脑胶质瘤组织中的表达及其与病人生存预后的关系。**方法** 免疫组织化学染色法检测2012年5月至2017年5月手术切除的121例胶质瘤组织和2012年5月~2017年5月颅脑损伤内减压术中切除的40例正常脑组织中ERH的表达水平。根据染色结果将胶质瘤分为高表达组和低表达组。采用多因素Cox比例回归风险模型分析胶质瘤病人总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的影响因素。**结果** 正常脑组织ERH高表达率(15.00%,6/40)明显低于胶质瘤组织(61.16%,74/121;*P*<0.05)。多因素Cox比例回归风险模型分析结果显示,WHO分级Ⅲ~Ⅳ级和ERH高表达是胶质瘤病人OS和PFS较短的独立影响因素(*P*<0.05)。生存曲线分析显示低表达组OS和PFS均明显高于高表达组(*P*<0.05)。**结论** ERH在胶质瘤组织中高表达,并且与病人不良生存预后和肿瘤进展有关。

【关键词】胶质瘤;未成熟同源蛋白增强子;预后;基因表达

【文章编号】1009-153X(2020)11-0753-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Expression of enhancer of rudimentary homolog in glioma tissues and its relationship with glioma patients´ prognoses

ZHANG Zhi-yin[1], LI Ze[1], LI Hua[1], ZHANG Liang-jun[1], YANG Chun[2]. 1. Department of Neurosurgery, The Fourth People's Hospital of Shaanxi, Xi'an 710043, China; 2. Department of Neurosurgery, Ankang People's Hospital, Ankang 725000, China

【**Abstract**】**Objective** To explore the expression of enhancer of rudimentary homolog (ERH) in glioma tissues and its relationship with the survival prognoses of glioma patients. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression level of ERH in 121 glioma tissues obtained from 121 glioma patients underwent surgery from May 2012 to May 2017 and in 40 normal brain tissues obtained from 40 traumatic brain injury patients underwent decompressive craniectomy from May 2012 to May 2017. According to the staining results, the patients with glioma were divided into high expression group and low expression group. The multivariate Cox proportional regression risk model was used to analyze the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of glioma patients. **Results** The high expression rate of ERH in normal brain tissue (15.00%, 6/40) was significantly lower than that (61.16%, 74/121) in glioma tissue (*P*<0.05). The results of multivariate Cox proportional regression risk model analysis showed that WHO grades Ⅲ~Ⅳ and high ERH expression were independent risk factors for shorter OS and PFS in patients with glioma (*P*<0.05). The OS and PFS of the low expression group were significantly higher than those of the high expression group (*P*<0.05). **Conclusion** ERH is highly expressed in glioma tissues, which is related to the poor survival prognoses of patients.

【**Key words**】Glioma; Enhancer of the rudimentary homolog; Prognosis

胶质瘤是颅内常见肿瘤,预后差[1]。未成熟同源蛋白增强子(enhancer of the rudimentary homolog, ERH)位于14号染色体,在人体各组织中广泛表达,与细胞周期和DNA损伤密切相关[2]。研究显示,ERH与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡密切相关[2-4]。本文探讨人脑胶质瘤组织ERH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2012年5月至2017年5月术后冻存的胶质瘤组织121例,术前未接受放疗、化疗或免疫治疗,其中男70例,女51例;年龄24~74岁,平均(55.12±12.12)岁;低级别胶质瘤50例(WHO分级为Ⅰ级22例,Ⅱ级28例),高级别胶质瘤71例(WHO分级为Ⅲ级48例,Ⅳ级23例)。选取2012年5月~2017年5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25例,女15例;年龄34~64岁,平均(54.45±8.90)岁。

1.2 免疫组织化学染色法检测ERH的表达 石蜡切片由医院病理科制备,切片厚度为4 μm。免疫组化试剂盒购于广州沛瑜生物制品有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。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

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.11.006

作者单位:710043 西安,陕西省第四人民医院神经外科(张志银、李 泽、李 华、张良君);725000 陕西,安康市人民医院神经外科(杨 春)

酶，随后用山羊血清封闭。滴加兔抗人ERH多克隆抗体（1∶300，北京泰泽瑞达科技有限公司），湿盒内孵育过夜。SP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。根据细胞的染色强度及阳性细胞比例判断ERH表达情况。

ERH在正常脑组织和胶质瘤组织中均有表达，主要定位于细胞质（图1）。染色强度：0分，染色阴性；1分，染色为浅黄色；2分，染色为棕黄色；3分，染色为棕褐色。阳性细胞比例：1分，0%~25%；2分，26%~50%；3分，51%~75%；4分，76%~100%。两个得分相乘得出最终结果，0~4分为低表达，6~12分为高表达[5]。

1.3　随访　术后第一年每三个月随访一次，随后每六个月随访一次。随访时，进行CT或MRI检查。随访截止时间为2020年1月。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。

1.4　统计学方法　采用SPSS 20.0软件进行分析；正态分布计量资料用$\bar{x}\pm s$表示，用t检验；计数资料采用χ^2检验；等级资料用非参数检验；多因素Cox比例回归风险模型分析生存预后的影响因素；用Kaplan-Mei-

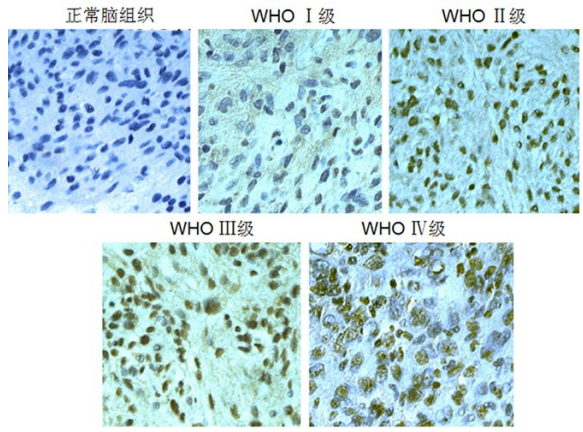

图1 ERH在胶质瘤组织和正常脑组织中的表达（SP染色，×400）

表1 121例胶质瘤病人总生存期影响因素的多因素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）	1.563	0.789~1.675	0.101			
性别（男/女）	1.098	0.834~1.321	0.425			
肿瘤部位（额叶/其它）	1.143	0.400~1.452	0.303			
病理类型（星形胶质细胞/其它）	0.876	0.432~1.186	0.416			
肿瘤大小（≥3 cm/<3 cm）	1.256	0.684~1.473	0.333			
WHO分级（Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级）	3.289	1.462~6.802	<0.001	3.376	1.867~6.497	<0.001
切除范围（部分切除/全切除）	1.190	0.668~1.412	0.370			
术后化疗（否/是）	1.324	1.153~2.567	0.061			
ERH表达（高表达/低表达）	3.356	1.609~5.367	<0.001	3.118	2.104~4.978	<0.001

注：WHO. 世界卫生组织；ERH. 未成熟同源蛋白增强子

表2 121例胶质瘤病人无进展生存期影响因素的多因素Cox比例回归风险模型分析结果

影响因素	单因素			多因素		
	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
年龄（≥55岁/<55岁）	1.260	0.869~1.560	0.153			
性别（男/女）	1.189	0.662~1.701	0.406			
肿瘤部位（额叶/其它）	1.362	0.786~1.896	0.100			
病理类型（星形胶质细胞/其它）	0.675	0.317~1.210	0.274			
肿瘤大小（≥3 c m/<3 cm）	1.108	0.597~1.331	0.403			
WHO分级（Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级）	2.794	1.483~4.110	<0.001	2.971	1.765~4.663	<0.001
切除范围（部分切除/全切除）	1.402	0.812~1.714	0.410			
术后化疗（否/是）	1.625	1.418~2.561	0.087			
ERH表达（高表达/低表达）	2.843	1.711~4.113	<0.001	3.104	1.889~4.814	<0.001

注：WHO. 世界卫生组织；ERH. 未成熟同源蛋白增强子

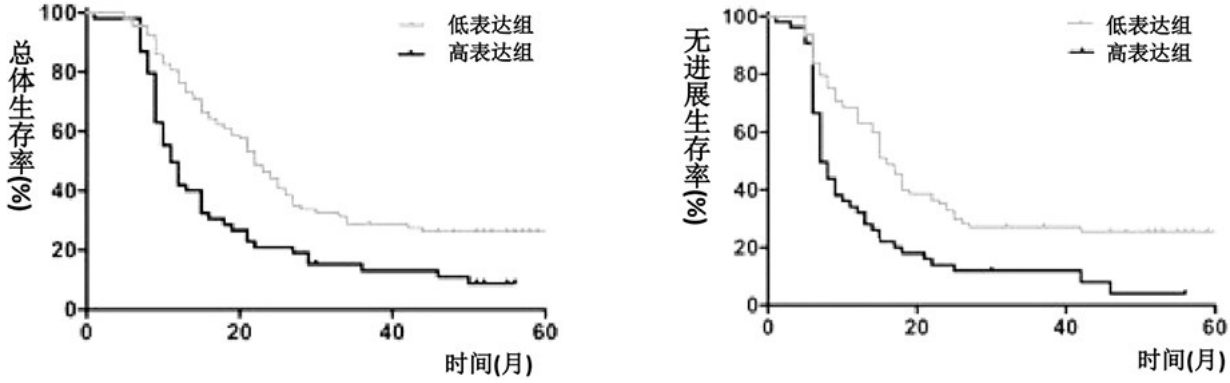

图2 EHR表达水平与胶质瘤病人生存预后关系的生存曲线分析

er法绘制生存曲线，采用Log-rank检验；$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胶质瘤组织ERH的表达变化 正常脑组织ERH高表达率（15.00%，6/40）明显低于胶质瘤组织（61.16%，74/121；$P<0.001$）。低级别胶质瘤ERH高表达率（42.00%，21/50）明显低于高级别胶质瘤（74.65%，53/71；$P<0.001$）。

2.2 胶质瘤病人生存预后的影响因素 多因素Cox比例回归风险模型分析结果显示，WHO分级Ⅲ~Ⅳ级和ERH高表达是胶质瘤病人OS和PFS较短的独立影响因素（$P<0.05$），见表1、2。

2.3 胶质瘤组织ERH表达水平与生存预后的关系 高表达组中位OS为16个月（四分位间距8~32个月），中位PFS为9个月（四分位间距6~23个月）；低表达组中位OS为23个月（四分位间距20~38个月），中位PFS为19个月（四分位间距12~36个月）。低表达组OS和PFS均明显高于高表达组（$P<0.01$；图2）。

3 讨 论

ERH基因最早在果蝇中被发现，功能与嘧啶和生物合成、细胞周期和RNA剪接有关[6]。研究发现，ERH基因影响可结合剪接体小核RNA的Sm蛋白复合体亚基SNRPD3，并且会抑制着丝粒相关蛋白E的表达[7]。抑制ERH基因会下调细胞周期基因及DNA修复基因的表达；ERH可以和mRNA剪接相关的酶蛋白精氨酸甲基转移酶1相结合，影响DNA复制[8]。

既往研究发现，ERH在肝细胞癌[2]、膀胱癌[4]和卵巢癌[9]等肿瘤中高表达，与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡密切相关。本文用免疫组化法检测121例胶质瘤组织中ERH的表达，结果显示胶质瘤组织中ERH高表达，并且WHO分级越高，ERH高表达率越高。说明ERH可能参与了胶质瘤的发生和发展。ERH在癌症中的作用机制既往报道较少。Zhang等[9]发现，ERH可以通过调节上皮间质转化抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭，并促进细胞凋亡。另外，ERH可能作为微小RNA的靶基因参与肿瘤进展，例如miR-574-3p能够靶向作用于ERH促进癌细胞增殖[10]。

本文发现，WHO分级Ⅲ~Ⅳ级是胶质瘤病人生存预后不良的独立影响因素。这与既往报道一致[11]。ERH可通过促进胶质瘤细胞的增殖、侵袭和迁移影响病人预后。本文多因素Cox分析结果显示高ERH表达是胶质瘤病人不良生存预后的独立影响因素；而且生存曲线分析显示ERH低表达胶质瘤病人的OS和PFS较高表达病人明显延长。这说明ERH可能成为胶质瘤预后评价的生物学指标。

【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] Weng MT, Tung TH, Lee JH, *et al*. Enhancer of rudimentary homolog regulates DNA damage response in hepatocellular carcinoma [J]. Sci Rep, 2015, 5: 1-9.

[3] Pang K, Zhang Z, Hao L, *et al*. The ERH gene regulates migration and invasion in 5637 and T24 bladder cancer cells [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 225-231.

[4] 庞 昆，郝 林，史振铎，等. 抑制未成熟同源蛋白增强子基因的表达对人膀胱癌T24细胞增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤研究与临床，2018，30(11)：729-734.

（下转第758页）