

· 论 著 ·

胶质瘤组织 CFL1 表达水平与胶质瘤病人术后放疗效果的关系

巴云涛 王 权

【摘要】目的 探讨胶质瘤组织丝切蛋白-1(cofilin-1, CFL1)表达水平与胶质瘤病人术后放疗效果的关系。**方法** 选择 2016 年 12 月~2018 年 12 月接受术后放疗治疗的脑胶质瘤 64 例,参照实体瘤评价标准评估放疗效果:完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD);客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数。采用免疫组化方法检测胶质瘤组织 CFL1 表达水平。**结果** 64 例中, CFL1 阳性表达 46 例,阳性表达率为 71.9%;高级别胶质瘤 CFL1 阳性表达率(92.3%, 24/26)明显高于低级别胶质瘤(57.9%, 22/38; $P<0.05$)。64 例中, CR 有 14 例, PR 有 18 例, SD 有 22 例, PD 有 10 例; ORR 为 50.0% (32/64)。多因素 logistic 回归分析显示 CFL1 表达阳性是胶质瘤术后放疗效果不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 胶质瘤 CFL1 表达水平随胶质瘤级别增高明显增加, CFL1 阳性表达是胶质瘤术后放疗效果不良的独立危险因素。

【关键词】 胶质瘤; 丝切蛋白-1; 基因表达; 放疗; 危险因素

【文章编号】 1009-153X(2021)05-0340-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Relationship between expression level of CFL1 in glioma tissues and radiotherapy outcomes of patients with glioma

BA Yun-tao, WANG Quan. Department of Radiotherapy, Henan Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression level of cofilin-1 (CFL1) in glioma tissues and the radiotherapy outcomes of patients with glioma. **Methods** Sixty-four patients with glioma who received postoperative radiotherapy from December 2016 to December 2018 were collected to analyze. The effect of radiotherapy was evaluated according to the evaluation criteria of solid tumors, including complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD), and disease progression (PD). The objective response rate (ORR) was the ratio of (CR+PR) to total number of patients. Immunohistochemical method was used to detect the expression level of CFL1 in glioma tissues. **Results** Of 64 patients with glioma, 46 patients (71.88%) had positive expression of CFL1. The positive rate of CFL1 expression in patients with high-grade glioma (92.3%, 24/26) was significantly higher than that (57.9%, 22/38) in patients with low-grade glioma ($P<0.05$). Of 64 patients with glioma, 14 patients were CR, 18 PR, 22 SD and 10 PD. The ORR was 50.00%. Multivariate logistic regression analysis showed that CFL1 positive expression was an independent risk factor for poor radiotherapy outcomes ($P<0.05$). **Conclusions** The expression level of CFL1 in glioma increases with the grade of glioma. Positive expression of CFL1 is an independent risk factor for the poor radiotherapy outcomes of glioma patients.

【Key words】 Glioma; Expression; Cofilin-1; Radiosensitivity

目前,手术是胶质瘤主要治疗手段,但肿瘤常呈浸润性生长,难以全部切除,因此,多主张手术联合术后放化疗,甚至免疫治疗,以延缓复发,延长病人生存期^[1,2]。丝切蛋白-1(cofilin-1, CFL1)与肿瘤增殖、迁移、侵袭性密切相关^[3,4]。本文探讨胶质瘤 CFL1 表达水平及其与病人术后放疗效果的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①术后病理确诊胶质瘤;

②原发性胶质瘤;③术后进行放疗;④随访资料完整;⑤留存有胶质瘤组织蜡块。排除标准:①合并其他肿瘤;②预计生存期<3个月。

选择自 2015 年 1 月~2018 年 12 月收治的符合标准胶质瘤 64 例,其中男 40 例,女 24 例;年龄 47~69 岁,平均(55.42±5.01)岁。

1.2 放疗方法 放疗前,均严格完善影像学检查,由一名高年资放疗科副主任医师及一名放射科诊断医师共同读片,协商后在定位影像上勾画靶区。大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)定位于可见病灶和 MRI T₂/FLAIR 异常信号区, GTV 外扩 1~2 cm,依据解剖结构修正产生临床靶区体积(clinical target volume, CTV),根据 GTV、CTV 获得计划靶区体积

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.05.007

作者单位:450008 郑州,郑州大学附属肿瘤医院放疗科(巴云涛、王权)

通讯作者:王 权, E-mail:593168007@qq.com

(planning target volume, PTV), GTV 外扩 0.3 cm 为 PTV-g、CTV 外扩 0.3 cm 为 PTV-c; 分别勾画危及器官(organs at risk, OAR)。靶区勾画确定后,采用 Nucletron 公司 Simulix-HQX 线模拟机验证治疗计划,热塑头罩上验证肿瘤等中心;瑞典 Elekta Precise 直线加速器进行放疗治疗,6MV X 线,同步放化疗模式,PTV-g、PTV-c 剂量、次数参照《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[5]。所有病人自放疗首日开始口服替莫唑胺,剂量 75 mg/(m²·d),直至化疗结束。化疗 4 周后行 MRI 检查评价放疗疗效。

1.3 免疫组化分析 将留存的胶质瘤组织蜡块二甲苯脱蜡、梯度酒精水化,洗脱二甲苯;然后,3%过氧化氢-甲醇溶液灭活内源性过氧化物酶,微波抗原修复,10%正常山羊血清室温封闭,滴加多克隆兔抗人 CFL1 抗体,PBS 替代一抗作空白对照,设置阳性对照,置于 4℃湿盒中孵育过夜,PBS 洗涤 3 次,5 min/次;滴加 Polymer Conjugate,室温孵育 30 min,PBS 洗涤 3 次,5 min/次;DAB 显色,显微镜下观察显色效果,自来水终止显色,苏木素染液衬染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片,显微镜下可见 CFL1 定位于胞核或(和)胞浆,浅黄至棕褐色细胞为阳性细胞。每例组织切片的目标区域连续计数 500 个细胞,计算阳性细胞所占比重;依据阳性细胞所占比重及显色强度确定 CFL1 表达水平:阳性细胞比重不足 10%为(-);阳性细胞呈浅黄色,阳性细胞比重 10%~50%为(+);阳性细胞为棕黄色或棕褐色,阳性细胞比重 10%~50%,或阳性细胞为浅黄色,但阳性细胞比重>50%为(++);阳性细胞为棕黄色或棕褐色,阳性细胞比重>50%为(+++)。+、++、+++为阳性表达。

1.4 放疗效果评价 参照实体瘤评价标准评估放疗效果^[6]:完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR),疾病稳定(stable disease, SD),疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)=(CR+PR)/总例数。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 19.0 软件分析;计数资料用χ²检验;采用多因素 logistic 回归分析检验放疗敏感性影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析生存情况,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 CFL1 表达情况 64 例中,CFL1 阳性表达 46 例,阳性表达率为 71.9%。高级别胶质瘤 CFL1 阳性表达率(92.3%, 24/26)明显高于低级别胶质瘤(57.9%, 22/38;P<0.05)。

2.2 胶质瘤放疗效果 64 例中,CR 有 14 例,PR 有 18 例,SD 有 22 例,PD 有 10 例;ORR 为 50.0%(32/64)。

2.3 胶质瘤放疗效果的影响因素 单因素分析显示,病灶直径、Ki-67 增殖指数、整体肿瘤减负率、CFL1 阳性表达、胶质瘤级别与胶质瘤放疗效果有关(P<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示病灶最大直径≥6 cm、高级别胶质瘤、整体肿瘤减负率<85%、

表 1 胶质瘤放疗效果影响因素的单因素分析结果(例)

影响因素		例数	效果良好	效果不良
性别	男	40	18(56.3%)	22(68.8%)
	女	24	14(43.8%)	10(31.3%)
年龄	< 60 岁	38	20(62.5%)	18(56.3%)
	≥60 岁	26	12(37.5%)	14(43.8%)
肿瘤位置	幕上脑叶	20	10(31.3%)	10(31.3%)
	幕上中线	30	14(43.8%)	16(50.0%)
最大病灶直径	小脑	14	8(25.0%)	6(18.8%)
	< 6 cm	16	14(43.8%)	2(6.3%)
胶质瘤分级	≥6 cm	48	18(56.3%)	30(93.8%)*
	高级别	26	6(18.8%)	20(62.5%)*
Ki67 增殖指数	低级别	38	26(81.3%)	12(37.5%)
	< 10%	24	14(43.8%)	18(56.3%)
病灶数	≥10%	40	18(56.3%)	30(93.8%)
	单发	54	26(81.3%)	28(87.5%)
手术切除	多发	10	6(18.8%)	4(12.5%)
	全切除	20	8(25.0%)	12(37.5%)
整体肿瘤减负率	未全切除	36	16(50.0%)	20(62.5%)
	活检术	8	6(17.9%)	2(6.3%)
放疗剂量	< 85%	26	2(6.3%)	24(75.0%)*
	≥85%	38	30(93.8%)	8(25.0%)
术前 KPS 评分	≤49 Gy	10	6(18.8%)	4(12.5%)
	50~55 Gy	18	6(18.8%)	12(37.5%)
CFL1 表达水平	56~59 Gy	30	20(62.5%)	10(31.3%)
	≥60 Gy	6	0	6(18.%)
CFL1 表达水平	<80 分	24	10(31.3%)	14(43.8%)
	≥80 分	40	22(68.8%)	18(56.3%)
CFL1 表达水平	阳性	46	16(50.0%)	30(93.8%)*
	阴性	18	16(50.0%)	2(6.3%)

注:与效果良好组相应值比,* P<0.05

表 2 胶质瘤放疗效果不良影响因素的多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	比值比(95 置信区间)	P 值
最大病灶直径≥6 cm	2.965(0.883~9.957)	0.079
高级别胶质瘤	2.573(1.156~5.724)	0.021
整体肿瘤减负率<85%	3.171(0.988~10.178)	0.053
CFL1 表达阳性	3.789(1.354~10.602)	0.011

CFL1 表达阳性是胶质瘤放疗效果不良的独立危险因素($P<0.05$,表2)。

3 讨论

放疗可大范围杀伤手术不能切除的肿瘤细胞,是胶质瘤的重要辅助治疗手段,可延长病人生存期,但总体疗效仍不理想^[7]。临床上即使病理性质、手术方式、放疗方案完全一致的病人也可出现完全不同的预后,这可能与个体对放疗的敏感性有关^[8]。

CFL是真核细胞普遍存在的低分子量肌动蛋白结合蛋白,主要通过分解F-actin,促进G-actin从F-actin末端解离,从而改变细胞与细胞外基质间的黏附力,提升细胞运动及迁移能力。CFL1是CFL的亚型之一,主要存在于多种非肌肉组织^[9]。CFL1也属肌动蛋白解聚因子(actin depolymerizing factor, ADF)/cofilin家族,可直接与肌动蛋白结合,加速肌动蛋白丝末端的解聚,从而加速肌动蛋白丝翻转^[10]。CFL1可通过细胞内信号转导途径调节激动蛋白细胞骨架重组,从而诱导片状、丝状等细胞伪足形成,上调细胞运动、迁移能力^[11]。催守斌等^[12]报道,外阴鳞状细胞癌组织CFL1的表达水平显著高于正常外阴皮肤,而且随肿瘤分期、分化程度增加,表达水平明显增加。本文结果显示,64例胶质瘤组织中,46例CFL1阳性表达,阳性表达率为71.9%,而且高级别胶质瘤组织CFL1表达水平显著高于低级别胶质瘤。这与Sun等^[13]报道相似。而且,本文结果还显示CFL1阳性表达是胶质瘤放疗效果不良的独立危险因素。这与Zhou等^[14]报道相似。

总之,胶质瘤CFL1表达水平随胶质瘤级别增高增加,CFL1阳性表达是胶质瘤放疗效果不良的独立危险因素。

【参考文献】

- [1] Ruff M, Kizilbash S, Buckner J. Further understanding of glioma mechanisms of pathogenesis: implications for therapeutic development [J]. *Expert Rev Anticanc*, 2020, 20(5): 355-363.
- [2] Haraldseide LM, Jakola AS, Solheim O, *et al*. Does preoperative health-related quality of life predict survival in high-grade glioma patients-- a prospective study [J]. *Brit J Neurosurg*, 2020, 34(1): 28-34.
- [3] 邵骏骅,石超,王亚倩,等.烟曲霉COFILIN与人GOSR1蛋白相互作用并抑制HEK293T细胞的增殖[J].

复旦学报(自然科学版),2018,57(2):154-163,170.

- [4] 左玉,李庆伟,李莹莹.丝切蛋白-1作为肿瘤治疗生物标记分子的作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 921-926.
- [5] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组.中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 240-247.
- [7] Minhas PS, Tran S. Combination therapy of intravenously injected microglia and radiation therapy prolongs survival in a rat model of spontaneous malignant glioma [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2019, 104(1): 222-223.
- [8] Back M, Dasantha J, David B, *et al*. Tumour volume reduction following PET guided intensity modulated radiation therapy and temozolomide in IDH mutated anaplastic glioma [J]. *J Neuropsych Clin*, 2019, 59(12): 68-74.
- [9] Zhu J, Zhao YP, Zhang YQ. Low expression of FOSL1 is associated with favorable prognosis and sensitivity to radiation/pharmaceutical therapy in lower grade glioma [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(6): 522-527.
- [10] Fernandez- Palomo C, Seymour C, Mothersill C. Inter-relationship between low- dose hyper- radiosensitivity and radiation- induced bystander effects in the human T98G glioma and the epithelial HaCaT cell line [J]. *Radiat Res*, 2016, 185(2): 124-133.
- [11] Chen S, Wang Y, Ni C, *et al*. HLF/miR- 132/TTK axis regulates cell proliferation, metastasis and radiosensitivity of glioma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83(29): 898-904.
- [12] 崔守斌,姜英,武昕.丝切蛋白1及前纤维蛋白1在外阴鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1): 10-14.
- [13] Sun W, Yan H, Qian C, *et al*. Cofilin- 1 and phosphoglycerate kinase 1 as promising indicators for glioma radiosensitivity and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55073-55083.
- [14] Zhou T, Wang C, Yan H, *et al*. Inhibition of the Rac1-WAVE2- Arp2/3 signaling pathway promotes radiosensitivity via downregulation of cofilin- 1 in U251 human glioma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5): 4414-420.

(2020-05-29收稿,2020-08-04修回)