

· 论 著 ·

血清 TGF- β 、VTN 水平与成人脑胶质瘤病理分级及预后的关系

周相军 朱娜娜 李 浩

【摘要】目的 探讨外周血转化生长因子- β (TGF- β)、玻连蛋白(VTN)水平与成人脑胶质瘤病理分级及预后的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月手术治疗的胶质瘤 98 例(高级别 53 例,低级别 45 例)和同期健康体检者 50 例(对照组)为研究对象,术前 1 d、术后 7 d 检测血清 TGF- β 、VTN 水平。术后随访 3 年。**结果** 术前 1 d 胶质瘤病人血清 TGF- β 、VTN 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),而且术前 1 d 血清 TGF- β ($r = 0.734, P < 0.05$)、VTN($r = 0.717, P < 0.05$)水平与胶质瘤病理分级呈正相关。术后 3 年,98 例胶质瘤中,死亡 69 例,存活 29 例;存活病人术前血清 TGF- β 、VTN 水平均显著低于死亡病人($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示术前 1 d 血清 TGF- β 、VTN 水平预测术后 3 年病人死亡风险的最佳截断值分别为 350.39 pg/ml、86.12 μ g/ml。**结论** 胶质瘤病人血清 TGF- β 、VTN 水平与肿瘤病理分级正相关,而且血清 TGF- β 、VTN 水平升高提示病人预后不良。

【关键词】 脑胶质瘤;转化生长因子- β ;玻连蛋白;血清水平;预后

【文章编号】 1009-153X(2019)12-0727-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Relationship of serum levels of TGF- β and VTN with pathological grade of tumors and prognosis in adult patients with cerebral gliomas

ZHOU Xiang-jun¹, ZHU Na-na², LI Hao¹. 1. Department of Neurosurgery, Xinyang Municipal Central Hospital, Xinyang 464000, China; 2. Disinfection and Supply Room, Xinyang Municipal Central Hospital, Xinyang 464000, China

【Abstract】 Objective To analyze relationship of serum levels of transforming growth factor- β (TGF- β) and vitronectin (VTN) with the pathological grade of the tumors and prognosis in adult patients with cerebral gliomas. **Methods** The serum levels of TGF- β and VTN were determined in the 98 adult patients with cerebral gliomas who were treated by surgery in our hospital from January, 2015 to January, 2016 and 50 healthful subjects. Of 98 patients with cerebral gliomas, 11 had WHO grade I gliomas, 42 grade II, 27 grade III and 18 grade IV. The relationships of postoperative serum level of TGF- β and VTN with WHO pathological grade of brain gliomas and the patients prognosis were analyzed. **Results** The serum levels of TGF- β and VTN were significantly higher in the patients with WHO grades III and IV brain gliomas than those in the patients with WHO grades I and II ($P < 0.05$). The serum levels of TGF- β ($r = 0.734, P < 0.05$) and VTN ($r = 0.717, P < 0.05$) were positively correlated with WHO pathological grade of brain glioma. The cut-off values of TGF- β and VTN for predicting prognosis in the patients with gliomas were 350.39 pg/ml and 86.12 μ g/ml, respectively. **Conclusions** The serum levels of TGF- β and VTN in the patients with brain gliomas are positively correlated with WHO pathological grade in the tumors. The increase of the serum TGF- β or VTN levels suggests poor prognosis in the patients with cerebral gliomas.

【Key words】 Brain gliomas; Transforming growth factor- β ; Vitronectin; Prognosis; Serum levels

胶质瘤是颅内发病率最高的恶性肿瘤,3 年生生存率不到 30%^[1,2]。转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)在细胞生长、分化、程序性死亡及免疫调控等过程中发挥重要作用^[3]。多种肿瘤组织 TGF- β 呈高表达,并且其表达程度与肿瘤预后关系密切^[4]。玻连蛋白(vitronectin, VTN)促进细胞黏附及生长,参与细胞外基质的形成^[5]。本文探讨成人脑胶质瘤血清 TGF- β 、VTN 水平与肿瘤病理分级及

病人预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①影像学检查、病理学检查明确诊断为胶质瘤;②接受手术治疗;③入组前没有接受过手术及放化疗;④肿瘤无远处转移;⑤同意接受随访调查。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并严重肝肾肾功能不全;③合并严重代谢及内分泌疾病;④住院期间病例资料不完整或遗漏重要信息。2015 年 1 月至 2016 年 1 月收治符合标准的胶质瘤 98 例(观察组),其中男 67 例,女 31 例;平均(45.2 \pm 5.7)岁;WHO 分级 I 级 11 例,II 级 42 例,III 级 27 例,

IV级18例。另外,选取同期健康体检者50例作为对照组。

1.2 检测方法 对照组采取空腹静脉血5 ml、观察组采取术前1 d及术后7 d空腹静脉血5 ml,收集血清-80 ℃保存待用。采用酶联免疫吸附试验法检测血清TGF-β、VTN水平,试剂盒购自上海沪震实业有限公司。

1.3 随访情况 自病理确诊之日起开始门诊复查或电话随访,治疗后1年内每3个月门诊复查1次,2年内半年复查1次,以后至少每年复查一次,随访记录复发情况、生存时间及随访时状态(存活、死亡或其他)等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行分析;计数资料采用χ²检验或Fisher确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析和t检验;采用Spearman相关系数分析相关性;采用Kaplan-Meier法分析生存率;应用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线判断血清TGF-β、VTN预测脑胶质瘤预后的最佳截值;P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前血清TGF-β、VTN水平与胶质瘤病理级别的关系 高级别胶质瘤血清TGF-β、VTN水平均显著高于低级别胶质瘤(P<0.05),而低级别胶质瘤显著高于对照组(P<0.05),见表1。血清TGF-β(r=0.734;P<0.05)、VTN(r=0.717;P<0.05)水平与胶质瘤病理分级均呈正相关。

2.2 胶质瘤病人手术前后血清TGF-β、VTN水平变

表1 不同病理级别胶质瘤术前TGF-β、VTN水平比较

组别	例数(例)	TGF-β(pg/ml)	VTN(μg/ml)
高级别组	53	612.24±158.23**	109.45±21.37**
低级别组	45	348.78±78.37*	83.61±23.86*
对照组	50	118.71±34.28	35.80±10.43

注:与对照组相应值比,* P<0.05;与低级别组相应值比,# P<0.05;TGF-β. 转化生长因子-β;VTN. 玻连蛋白

表2 胶质瘤病人手术前后外周血TGF-β、VTN水平比较

组别	例数(例)	TGF-β(pg/ml)	VTN(μg/ml)
胶质瘤组	98	术前	469.24±138.57*
		术后	204.27±58.24**
对照组	50	118.71±34.28	35.80±10.43

注:与对照组相应值比,* P<0.05;与术前相应值比,# P<0.05;TGF-β. 转化生长因子-β;VTN. 玻连蛋白

化 术后血清TGF-β、VTN水平较术前均明显降低(P<0.05),但仍明显高于对照组(P<0.05)。见表2。

2.3 随访情况 高级别胶质瘤3年总生存率为18.52%(10/53)显著低于低级别脑胶质瘤(42.22%, 19/45;P=0.034)。

2.4 术前血清TGF-β、VTN水平与胶质瘤病人预后的关系 术后3年,98例胶质瘤中,死亡69例,存活29例。存活组术前TGF-β、VTN水平显著低于死亡组(P<0.05),但是均明显高于对照组(P<0.05)。见表3。

2.5 血清TGF-β、VTN水平预测胶质瘤病人死亡的最佳界值 ROC曲线结果显示,术前血清TGF-β、VTN水平预测术后3年脑胶质瘤死亡曲线下面积分别为0.701(95%置信区间为0.587~0.814)、0.769(95%置信区间为0.670~0.868),最佳临界值分别为350.39 pg/ml、86.12 μg/ml。见图1。

3 讨论

脑胶质瘤致残率、病死率高^[6]。恶性胶质瘤呈浸润性生长,与附近脑组织的界限模糊,难以完全切除,预后不良^[7,8]。由于胶质瘤病理组织的取样不易,因此血清蛋白对于脑胶质瘤的诊断和治疗有着非常重要的应用价值。TGF-β在多种恶性肿瘤中表达水平升高^[9]。Dieterich等^[10]发现TGF-β能够抑制T细胞的功能,对肿瘤抗原进行识别;TGF-β表达水平在恶性胶质瘤组织中明显升高,且低水平TGF-β可能与较长的生存期有一定的相关性。VTN在细胞黏附过

表3 不同预后胶质瘤术前TGF-β、VTN水平比较

组别	例数(例)	TGF-β(pg/ml)	VTN(μg/ml)
存活组	29	272.39±43.59**	69.27±16.37**
死亡组	69	637.12±84.26#	102.79±32.61#
对照组	50	118.71±34.28	35.80±10.43

注:与死亡组相应值比,* P<0.05;与对照组相应值比,# P<0.05;TGF-β. 转化生长因子-β;VTN. 玻连蛋白

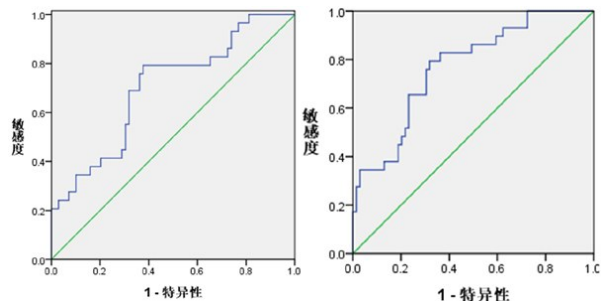


图1 血清TGF-β和VTN预测脑胶质瘤死亡的ROC曲线 A. 术前血清TGF-β; B. 术前血清VTN

程中发挥着关键的作用,并且还能调控血管内皮生长因子,影响血管的生成。梁晓芸等^[11]研究表明 VTN 能够通过促进细胞贴壁,调节微管蛋白结构并减弱对癌细胞凋亡的诱导作用来促进神经胶质瘤细胞的异常增殖,同时加强瘤细胞迁移功能。本文结果显示,术前血清 TGF- β 、VTN 水平与脑胶质瘤病理分级呈正相关;同时,术后血清 TGF- β 、VTN 水平明显降低。这是因为肿瘤细胞的生长和转移都可以促进 TGF- β 、VTN 的合成,当瘤组织被切除后,促进 TGF- β 、VTN 合成因素消失或减弱,从而导致术后血清 TGF- β 、VTN 水平降低^[12]。

另外,本文结果还显示,98 例胶质瘤 3 年生存率仅为 29.59%,并且低级别胶质瘤 3 年生存率显著高于高级别胶质瘤。这与张波和王宇^[13]研究结果一致。本文发现死亡病人术前血清 TGF- β 、VTN 水平显著高于存活病人($P < 0.05$)。李钦涛等^[14]研究显示,脑胶质瘤完全切除组 TGF- β 水平显著低于不完全切除组,不完全切除组 3 年病死率显著高于完全切除组,因此 TGF- β 水平与预后相关。张极星等^[15]研究发现,TGF- β 水平与预后显著相关。

综上所述,脑胶质瘤术前血清 TGF- β 、VTN 水平与肿瘤病理分级显著相关,并且术前血清 TGF- β 、VTN 水平对胶质瘤术后 3 年生存率有一定的预测价值。

【参考文献】

- [1] 汪超甲,王 辉. 脑胶质瘤化疗现状及耐药机制的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(11):791-794.
- [2] 张水仙,刘 丹,李 飞,等. 脑胶质瘤的循环生物标志物研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(12):61-63.
- [3] Moon H, Ju HL, Chung SI, *et al.* Transforming growth factor beta promotes liver tumorigenesis in mice via upregulation of snail [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1378-1391.
- [4] Borthwick LA, Gardner A, Soyza AD, *et al.* Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) driven epithelial to mesenchymal transition (EMT) is accentuated by tumour necrosis factor α (TNF α) via crosstalk between the SMAD and NF- κ B pathways [J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(1): 45-57.
- [5] Hashimoto K, Ikeda N, Nakashima M, *et al.* Vitronectin regulates the fibrinolytic system during the repair of cerebral cortex in stab-wounded mice[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(22):3183-3191.
- [6] 李凯新,孔 月,董百强,等. 放疗联合替莫唑胺治疗术后高级别脑胶质瘤的临床分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017,26(2):84-85.
- [7] Ishida CT, Bianchetti E, Shu C, *et al.* BH3-mimetics and BET-inhibitors elicit enhanced lethality in malignant glioma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 29558-29573.
- [8] Preuss M, Werner P, Barthel H, *et al.* Integrated PET/MRI for planning navigated biopsies in pediatric brain tumors [J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(8): 1399-1403.
- [9] Wheeler SE, Lee NY. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy [J]. *J Cellul Physiol*, 2016, 232(3): 486-489.
- [10] Dieterich LC, Mellberg S, Langenkamp E, *et al.* Transcriptional profiling of human glioblastoma vessels indicates a key role of VEGF-A and TGF β 2 in vascular abnormalization [J]. *J Pathol*, 2015, 228(3): 378-390.
- [11] 梁晓芸,李文学,陈建玲,等. 玻连蛋白促进肝癌细胞株增殖及迁移的初步研究[J]. 癌变·畸变·突变,2014,26(1): 30-34,39.
- [12] 袁 方,李 伟,刘丙丽,等. 恶性脑胶质瘤同步放疗后血清 TGF- β 和 GFAP 浓度变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志,2017,33(5):722-724,734.
- [13] 张 波,王 宇. 脑胶质瘤术后放疗患者预后影响因素分析[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(18):2011-2013.
- [14] 李钦涛,齐平建,董虹廷. 恶性脑胶质瘤患者 VEGF 及 TGF- β 的表达改变及其对瘤体可完整切除的判断价值 [J]. 中华神经医学杂志,2018,17(1):68-72.
- [15] 张极星,张淑荣,赵 亮,等. 老年脑恶性胶质瘤患者血清 TGF- β 和 GFAP 的表达及与临床预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2018,38(20):4910-4912.

(2019-03-28 收稿,2019-07-10 修回)