

· 临床研究 ·

## 程序性细胞死亡因子 4 与人脑星形细胞肿瘤侵袭性的相关性研究

王志先, 王雄伟<sup>△</sup>, 董元训, 汪雷, 田春雷, 王旭光  
(三峡大学第一临床医学院神经外科, 湖北宜昌 443003)

**摘要:**目的 探讨抑癌基因程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)在脑星形细胞肿瘤中的表达与肿瘤侵袭性的相关性。方法 用免疫组化检测 PDCD4 在脑星形细胞肿瘤中的表达情况,同时通过测量核磁共振影像上的瘤周水肿低信号范围,并与免疫组化表达结果作比较分析。结果 在星形细胞肿瘤中随着肿瘤的恶性程度的增加,PDCD4 表达下调;肿瘤恶性程度与肿瘤侵袭性指标 MRI 扫描图像上表现的瘤周水肿低信号范围分级呈正相关( $P < 0.05$ ),而 PDCD4 表达与肿瘤侵袭性指标 MRI 扫描图像上瘤周水肿低信号范围分级呈负相关( $P < 0.01$ )。结论 PDCD4 可以作为脑星形细胞肿瘤的预后判断指标和侵袭指标之一。

**关键词:**星形细胞瘤;程序性细胞死亡因子 4;侵袭性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.32.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)32-3900-02

### Studies on the relationship of PDCD4 with the invasion of astrocytic gliomas

Wan Zhixian, Wang Xiongwei<sup>△</sup>, Dong Yuanxun, Wang Lei, Tian Chunlei, Wang Xuguang

(Department of Neurosurgery, the First College of Clinical Medical, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relationship of programmed cell death 4 (PDCD4) with the invasion of astrocytic gliomas. Methods Using the immunohistochemical method to detect the expression of PDCD4 in astrocytic gliomas in different grades. Measuring the peritumoral low-density area on MRI scan, then compared with the results of immunohistochemical expression. Results The downregulation of PDCD4 was with the increasing of the malignant grade of astrocytic gliomas. The tumor grade malignancy was positively correlated with the grade of the peritumoral low-density area on MRI scan ( $P < 0.05$ ), while the expression of PDCD4 was negatively correlated with the grade of astrocytic gliomas ( $P < 0.01$ ). Conclusion PDCD4 might serve as one of the indicators of invasion and malignant phenotype for astrocytic gliomas.

**Key words:** astrocytoma; programmed cell death 4; invasion

脑星形细胞肿瘤是中枢神经系统中最为常见的一类神经上皮性肿瘤,在我国成年人中星形细胞肿瘤发病率为每年 8/10 万<sup>[1]</sup>。由于脑星形细胞肿瘤无论分化高低均呈浸润性生长,且手术很难全部切除,复发率达 100%。程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4, PDCD4)是一种抑癌基因,广泛存在人神经细胞中,其表达的下调与人脑星形细胞瘤的侵袭性有关<sup>[2-5]</sup>。本研究采用免疫组化检测 PDCD4 在脑星形细胞肿瘤中的表达情况,同时通过测量核磁共振影像上的瘤周水肿低信号范围,并与免疫组织化学表达结果作比较分析,证实了 PDCD4 在人脑星形细胞肿瘤的表达与肿瘤的恶性程度及其侵袭性密切相关。可以作为脑星形细胞肿瘤的预后判断指标和侵袭指标之一。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2009 年 6 月至 2011 年 12 月三峡大学第一临床医学院 58 例经病理确诊的人脑星形细胞肿瘤患者手术标本,其中男 36 例,女 22 例,年龄 16~71 岁,平均 48.8 岁。所有患者术前均行头部 MRI 检查,并未接受化疗和放疗。同时还收集了 8 例脑创伤内减压手术所取正常脑组织(额叶或颞叶)标本作为对照。所收集的标本均迅速置于液氮中-80℃冰箱保存备用。

**1.2 免疫组化染色** 采用 SP 免疫组化方法,每例标本均用 PBS 代替一抗作阴性对照。结果判定<sup>[6]</sup>:细胞质的棕黄色颗粒着色为阳性结果。每张切片由 2 名病理科医生双盲计数至少 5 个高倍视野,阳性细胞数大于或等于 30% 视为 PDCD4 阳性;阳性细胞数小于 30% 为 PDCD4 阴性。

**1.3 影像学资料** 所有病例均已行 MRI 检查,在 Gd-DTPA 增强 MRI 扫描图像上按林氏法测量肿瘤周围低信号区域宽度并分级(1 级小于 20 mm,2 级 20~40 mm,3 级大于 40 mm)<sup>[7]</sup>。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS 10.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用  $\chi^2$  检验、相关性检验等,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 免疫组化** 正常脑组织标本中 PDCD4 蛋白表达阳性率为 87.5%,在人脑星形细胞肿瘤标本中,随病理级别增高,阳性率明显下降。低度恶性与高度恶性肿瘤组织中 PDCD4 蛋白表达差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 PDCD4 在正常脑组织和脑星形细胞肿瘤中的表达[n(%)]

组织类型	n	PDCD 阳性	PDCD 阴性
正常脑组织	8	7(87.50)	1(12.50)
低度恶性星形细胞肿瘤(I~II级)	31	23(74.19)	8(25.81)
高度恶性星形细胞肿瘤(III~IV级)	27	8(29.63)	19(70.31)

**2.2 脑水肿低信号区域范围与星形细胞肿瘤恶性程度比较** MRI 扫描图像上肿瘤周围低信号区域分级中 1 级的 28 例,均为低度恶性星形细胞肿瘤,无一例高度恶性星形细胞肿瘤;2 级中的 3 例为低度恶性星形细胞肿瘤,24 例为高度恶性星形细胞肿瘤(88.89%);3 级中的 3 例均为高度恶性星形细胞肿瘤

瘤。表明恶性程度越高,低信号区域分级越高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 脑水肿低信号区域范围与星形细胞肿瘤恶性程度比较[n(%)]

低信号区范围	n	低度恶性	高度恶性
1 级	28	28(100.00)	0
2 级	27	3(11.11)	24(88.89)
3 级	3	0	3(100.00)

2.3 瘤周脑水肿低信号区域范围与 PDCD4 阳性表达比较  
在脑星形细胞肿瘤中 PDCD4 阳性表达率与 MRI 扫描图像上表现的瘤周水肿低信号范围呈明显负相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 瘤周脑水肿低信号区域范围与 PDCD4 阳性表达比较[n(%)]

低信号区范围	n	PDCD4 阳性	PDCD4 阴性
1 级	28	24(85.71)	4(14.29)
2 级	27	11(40.74)	16(59.26)
3 级	3	0	3(100.00)

### 3 讨 论

PDCD4 基因于 1998 年被证实位于人的染色体 10q24,全长约 3.5 kb,其中编码区约 1.4 kb<sup>[8]</sup>。PDCD4 编码蛋白含 469 个氨基酸,在 PDCD4 的氨基侧有两个重要的  $\alpha$  螺旋结构区-MA3<sup>[2-3,9]</sup>。起初,人们认为该基因是一种细胞凋亡基因<sup>[2-3,10]</sup>。通过检测了 60 种来自人的肾脏、肝脏、结肠、乳腺以及神经胶质细胞的肿瘤细胞系,发现 PDCD4 表达的蛋白水平和基因水平均较低,甚至缺失,现已证实 PDCD4 为新的抑癌基因<sup>[11-15]</sup>。

本研究亦证实人脑星形细胞肿瘤组织中 PDCD4 蛋白及基因表达水平明显低于正常脑组织,且低度恶性与高度恶性的星形细胞肿瘤组织中 PDCD4 蛋白水平存在显著差异。在脑星形细胞肿瘤中 PDCD4 阳性表达率与 MRI 扫描图像上表现的瘤周水肿低信号范围呈明显负相关( $P < 0.05$ ),随着肿瘤恶性程度增高,瘤周水肿越明显。综上所述,PDCD4 可能与肿瘤细胞侵袭力相关,PDCD4 的失活与星形细胞肿瘤的进展关系密切,PDCD4 下调可能是导致肿瘤发生、发展的又一重要原因。

人脑星形细胞瘤是一种常见的神经源性肿瘤,目前治疗效果差,复发率高。肿瘤细胞侵袭能力直接决定患者的预后,在影像表现与分子表达水平上探讨该肿瘤的侵袭性是有必要的,探讨新的抑癌基因 PDCD4 的生物学行为与肿瘤恶性程度的关系,并与影像表现相结合,为临床医师准确判断肿瘤的预后提供新的依据。本研究下一步将结合 PDCD4 及其他可能与星形细胞肿瘤有关的基因表达情况和临床参数(年龄、病理级别、复发状态等)一起,统计分析各因素与患者的预后关系,建立一个多变量的模型,将更具临床意义。

### 参考文献:

[1] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2004:376.

[2] Yang HS, Knies JL, Stark C, et al. PDCD4 suppresses tumor phenotype in JB6 cells by inhibiting AP-1 transactivation[J]. *Oncogene*, 2003, 22(24): 3712-3720.

[3] Young MR, Yang HS, Colburn NH. Promising molecular targets for cancer prevention: AP-1, NF-kappa B and Pdc4[J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(1): 36-41.

[4] Hilliard A, Hilliard B, Zheng SJ, et al. Translational regulation of autoimmune inflammation and lymphoma genesis by programmed cell death 4 [J]. *J Immunol*, 2006, 177(11): 8095-8100.

[5] Waters LC, Bohm M, Veverka V, et al. NMR assignment and secondary structure determination of the C-terminal MA-3 domain of the tumour suppressor Protein PDCD4 [J]. *J Biomol NMR*, 2006, 36(Suppl 1): 18-20.

[6] 马刚, 张浩, 董明, 等. 程序性细胞死亡因子 4 在消化系统肿瘤中表达及其与肿瘤分化的关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2007, 14(2): 249-253.

[7] 王建武, 李静, 何宁. 星型细胞瘤瘤周水肿的 MRI、CT 扫描的对比研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2004, 15(7): 361-363.

[8] Olishi Y, Hashimoto S, Kizaki H. Cloning of the TIS gene suppressed by topoisomerase inhibitor [J]. *Gene*, 1998, 215(2): 453-459.

[9] Soejima H, Miyoshi O, Yoshinaga H, et al. Assignment of the programmed cell death 4 gene (PDCD4) to human chromosome band 10q24 by in situ hybridization [J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1999, 87(1): 113-120.

[10] Shibahara K, Ashida Y. Isolation of a novel mouse gene-MA-3 that is induced upon programmed cell death [J]. *Gene*, 1995, 166(2): 297-311.

[11] Jansen AP, Camalier CE, Stark C, et al. Characterization of programmed cell death 4 in multiple human cancers reveals a novel enhancer of drug sensitivity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(2): 103-110.

[12] Nieves-Alicea R, Simeone AM, Tari AM. Programmed cell death 4 inhibits breast cancer cell invasion by increasing tissue inhibitor of metalloproteinases-2 expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(2): 203-209.

[13] Singh P, Wedeken L, Waters LC, et al. Pdc4 directly binds the coding region of c-myc mRNA and suppresses its translation [J]. *Oncogene*, 2011, 49(30): 4864-4873.

[14] Jansen AP, Camalier CE, Colburn NH. Epidermal expression of the translation inhibitor programmed cell death 4 suppresses tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6034-6041.

[15] Yang HS, Matthews CP. Tumorigenesis suppressor PDCD4 down-regulates mitogen-activated protein kinase 1 expression to suppress colon carcinoma cell invasion [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(4): 1297-1306.