

脑胶质瘤中白细胞介素-24 与血管内皮生长因子的表达

Expression of Interleukin-24 and Vascular Endothelial Growth Factor in Glioma

ZHU Yan-liang, MENG Yun, LUO Ping

朱言亮¹, 孟云¹, 罗萍²

(1. 襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021;

2. 河南省人民医院, 河南 郑州 450003)

摘要: [目的] 评价脑胶质瘤中白细胞介素-24(IL-24)与血管内皮生长因子(VEGF)的表达及意义。[方法] 选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月共 80 例经病理诊断证实的脑胶质瘤, 另选取 80 例正常脑组织。比较胶质瘤组织与非瘤组织的 IL-24、VEGF 及肿瘤 MVD 表达情况。[结果] 胶质瘤组织和非瘤组织的 IL-24、VEGF、MVD 具有明显的差异性($P<0.05$)。I 级胶质瘤的 IL-24 阳性表达率显著性高于 II 级、III 级、IV 级, 伴随着肿瘤分级的升高, IL-24 的阳性表达率呈递减趋势。I 级胶质瘤的 VEGF 阳性表达率和 IMVD 表达显著性低于 II 级、III 级、IV 级, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。IL-24 表达与病理组织学分级呈负相关($r=-0.553, P<0.05$); VEGF 表达与病理组织学分级呈正相关($r=0.575, P<0.05$)。[结论] 在脑胶质瘤中, IL-24、VEGF 和肿瘤血管生成存在一定相关性, 通过对其表达水平的检测可预测胶质瘤恶性程度。

关键词: 脑胶质瘤; 白细胞介素-24; 血管内皮生长因子

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0420-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B013

胶质瘤是富含血管的一种恶性肿瘤, 肿瘤的生长、侵袭及转移依赖于血管的生成^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是结合于血管内皮细胞特异性的肝素生长因子, 在体内会对新生血管起着诱导作用, 在当前的促血管生长因子中属于较强的一种^[2]。随着研究者们对 VEGF 的不断深入, 认为肿瘤的严重程度和 VEGF 表达存在着密切的关联性^[3]。关于脑胶质瘤中白细胞介素-24(interleukin-24, IL-24)与 VEGF 的表达, 以及与肿瘤恶性程度之间的关系报道较少^[4]。本研究就脑胶质瘤中白细胞介素-24 与血管内皮生长因子的表达及其对肿瘤恶性程度判断的意义进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月至 2015 年 12 月我院收治的

通讯作者: 孟云, 主治医师, 硕士; 湖北省襄阳市中心医院神经内科, 湖北省襄阳市襄城区荆州街 39 号 (441021); E-mail: 18972253840@163.com

收稿日期: 2016-12-09; **修回日期:** 2017-01-06

80 例脑胶质瘤患者, 其中男性 51 例, 女性 29 例; 年龄为 16~72 岁, 平均 38.54 ± 5.27 岁。入选标准: ①患者自愿加入本次研究; ②无精神病史; ③临床资料完善者。排除标准: ①当前正在配合其他项目研究者; ②依从性较差者, 难以配合医护人员完成本次研究; ③肝肾功能障碍者。根据 WHO 胶质瘤分级、分类标准^[5]分为: 毛细胞星形细胞瘤(I 级)15 例, 星形细胞瘤、少枝胶质瘤(II 级)22 例, 退变型星形细胞瘤(III 级)25 例, 胶质母细胞瘤(IV 级)18 例。所有患者在手术前均未进行过任何放化疗。另随机选取 80 例正常脑组织作为对照组研究, 均来源于脑外伤后进行颅内减压术, 其中男性 50 例, 女性 30 例; 年龄 18~71 岁, 平均年龄 38.63 ± 5.24 岁。两组患者的年龄、性别间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。整个研究均在患者及其家属知情同意下完成, 并同时获得医院伦理委员会的批准与实施。

1.2 试剂

武汉博士德试剂公司所提供的 VEGF 兔抗人多克隆抗体和 IL-24 兔抗人单克隆抗体, 武汉亚法试剂公司提供 SABC 试剂盒。研究对象的术后标本均

采取 10%福尔马林进行固定,石蜡包埋,切厚度约为 4 μ m 厚的切片,进行常规 HE 染色。

1.3 方 法

脑胶质瘤标本以及非瘤脑组织中的表达使用免疫组织化学 ABC 法进行检测 IL-24、VEGF 及肿瘤内微血管密度(intratumoral microvascular density,IMVD)。200 倍显微镜下找出微血管密集区,取 5 个高倍视野,进行微血管计数,对肿瘤血管的形成予以测定,血管总数计数完成后,最终均值为 IMVD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件包进行,计量资料用($\bar{x}\pm s$)来表示,计数资料采取 χ^2 检验,采用 Spearman 相关分析对等级资料进行相关分析;两组计量资料的组间比较进行 *t* 检验,多组间比较使用方差分析,两两组间比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胶质瘤组织与非瘤组织肿瘤 MVD 表达比较

I 级、II 级、III 级、IV 级胶质瘤组织 IMVD 表达显著性高于非胶质瘤组织($P<0.05$),II 级、III 级、IV 级胶质瘤组织 IMVD 表达显著性高于 I 级非胶质瘤组织($P<0.05$),III 级、IV 级胶质瘤组织 IMVD 表达显著性高于 II 级胶质瘤组织($P<0.05$),IV 级胶质瘤组织 IMVD 表达显著性高于 III 级胶质瘤组织($P<0.05$)。在胶质瘤中,伴随着肿瘤分级的升高,IMVD 表达呈递增趋势,

差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 IL-24 在各组织中的表达比较

IL-24 蛋白主要是在低级别胶质细胞瘤的细胞和非瘤脑组织细胞中表达水平较高,而在高级别胶质细胞瘤的瘤细胞中表达水平较低(Figure 1)。与非瘤组织比较,III 级、IV 级胶质瘤组织 IL-24 阳性表达显著性低于非瘤组织($P<0.05$)(Table 1),IL-24 表达和病理组织学分级呈负相关($r=-0.553$, $P<0.05$)。

2.3 VEGF 在各组织中的表达比较

VEGF 蛋白主要分布在高级别胶质瘤中,在低级别胶质瘤中的表达水平较低,但在非瘤脑组织中不存在 VEGF 表达(Figure 2)。各级别胶质瘤组织 VEGF 阳性表达显著性高于非胶质瘤组织($P<0.05$),IV 级胶质瘤组织 VEGF 阳性表达显著性高于 I 级、II 级胶质瘤组织($P<0.05$)(Table 1)。VEGF 表达和病理组织学分级呈正相关($r=0.575$, $P<0.05$)。

2.4 IL-24、VEGF 表达和 IMVD 关系

IMVD 在 IL-24、VEGF 的阳性表达和阴性表达中存在着统计学差异($P<0.05$)(Table 2)。

Table 1 Comparison of the expression of IL-24,VEGF and tumor MVD in glioma tissue and non-tumor tissue

Group	N	IL-24		VEGF		IMVD expression (per/mm ²)
		Positive	%	Positive	%	
Non-tumor tissue	80	56	70.00	0	0.00	13.46 $\pm$ 2.13
Glioma tissue	80	41	51.25	54	67.50	23.33 $\pm$ 3.10
Class I	15	13	73.33	7	46.67	16.73 $\pm$ 2.45
Class II	22	14	63.64	12	54.55	19.45 $\pm$ 2.87
Class III	25	10	40.00	19	76.00	25.43 $\pm$ 3.43
Class IV	18	4	22.22	16	88.89	30.67 $\pm$ 3.89
<i>t</i> / χ^2		$\chi^2=5.891$		$\chi^2=81.509$		<i>t</i> =23.471
<i>P</i>		0.015		<0.001		<0.001

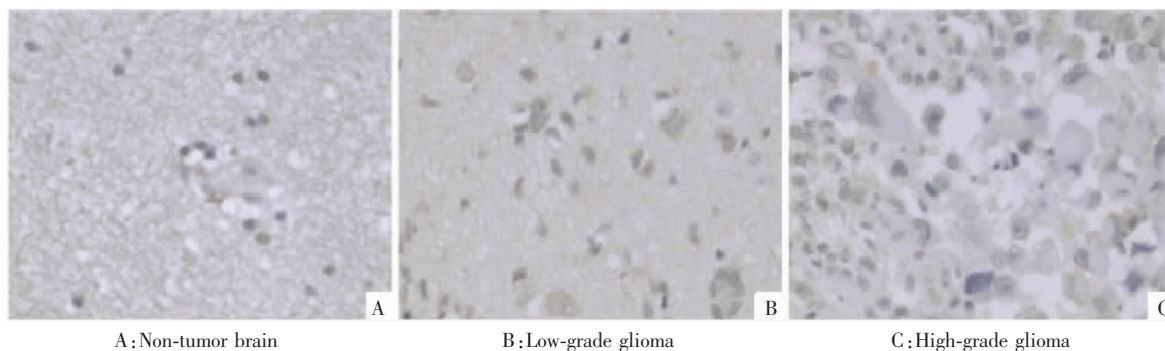


Figure 1 The expression of IL-24 in glioma tissue

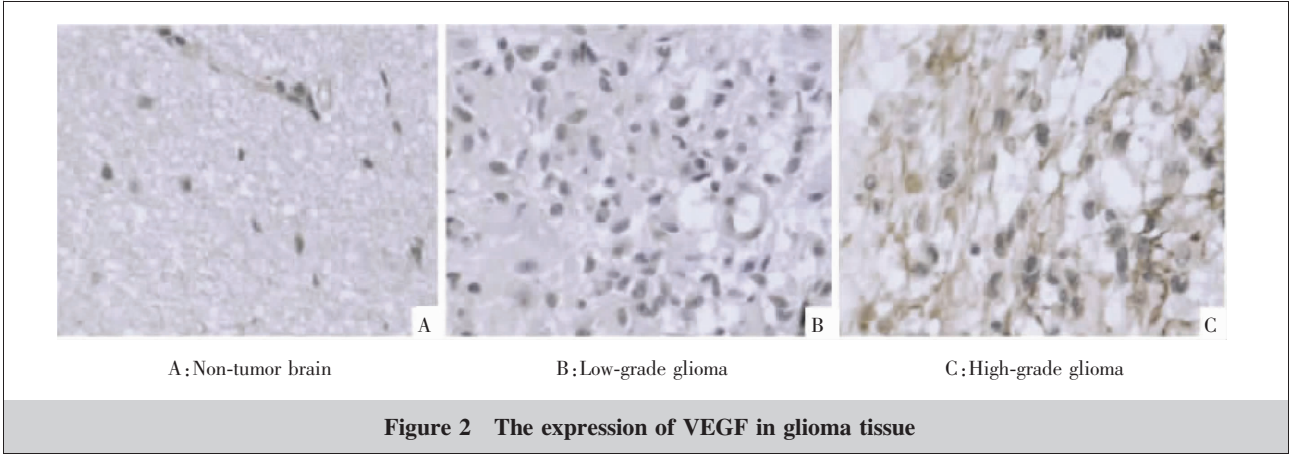


Table 2 The relationship between expression of IL-24, VEGF and IMVD

Item	N	IMVD (/mm ²)	t	P
IL-24				
Positive expression	41	19.91±2.01	13.453	<0.001
Negative expression	39	26.67±2.45		
VEGF				
Positive expression	54	23.22±3.51	9.879	<0.001
Negative expression	36	17.02±1.91		

3 讨 论

胶质瘤在神经系统中属于较为常见的一种原发性肿瘤,脑胶质瘤患者的预后不甚乐观,尤其是对于恶性胶质瘤患者而言,预后更差。

VEGF在血小板源性生长因子中属于超家族中的一员。VEGF相结合于细胞膜上的受体,对细胞中的酪氨酸激酶磷酸化起着介导性作用,从中起着一系列的生物作用,并且相结合于特异性的受体起着多中心生物学作用^[6]。刘伟等^[7]研究表明,胶质瘤血管的生成和VEGF密不可分,再加之肿瘤的转移与生长也得依靠血管。因此,肿瘤的转移与生长等有关特性和VEGF密不可分。本次研究结果显示,在高级别胶质细胞瘤中,相对于低级别胶质细胞瘤,IMVD、VEGF表达水平要升高,但在低级别胶质细胞瘤中,和非瘤脑组织相比,IMVD、VEGF表达水平又明显高一些。在胶质细胞瘤中,其VEGF阳性表达率为67.5%(54/80),明显比非瘤脑组织高,并且IMVD与VEGF存在着密切的关联性,提示VEGF在对瘤组织血管形成中起着重要的促进因子作用,与相关研究具有一致性^[8]。

IL-24作为重要的抗肿瘤因子,在阻碍肿瘤细胞的转移及浸润时,主要是通过对肿瘤血管的形成发挥抑制作用而实现,与此同时,在机体免疫系统分泌中通过调动性作用而分泌出更多的细胞因子,阻碍肿瘤细胞生长,使肿瘤细胞快速凋亡,实现抗肿瘤^[9]。胶质瘤发生及发展与IL-24表达有着密切的关联性,并且IL-24对肿瘤恶性分化程度起着重要影响作用。曾有研究者使用AdVGFP/IL-24转染胰腺癌细胞patu8988,从中发现VEGF和CD34两者均呈下降趋势,降低了肿瘤血管生成^[10]。可推测出IL-24具备抗体内抗血管生成的活性^[11]。也有研究者在治疗脑胶质细胞瘤中,将药物联合IL-24进行治疗,其疗效明显比两者单纯使用更为显著^[12]。本次研究结果表明,不同肿瘤级别的IL-24阳性表达情况不同。胶质细胞瘤病理组织学级别和IL-24在胶质细胞瘤中的蛋白表达表现为负相关性,伴随肿瘤分级程度越高,IL-24的阳性表达率逐渐下降,但VEGF在胶质细胞瘤中的蛋白阳性表达却恰恰相反,表明在胶质细胞瘤中IL-24表达过量,会对VEGF的表达水平起着下调作用,进而对肿瘤生长起着阻碍效果。

总之,在胶质细胞瘤中IL-24起着抑制肿瘤生长的作用,可能与下调VEGF的表达水平相关。

参考文献:

[1] Bai XX. Expression of vascular endothelial growth factor receptor and vascular endothelial growth factor in glioma [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(15): 3208-3209. [白新学. 胶质瘤组织表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3208-3209.]

- [2] Ren WH, Tong JZ. Research advance on the correlation between VEGF-VEGFR system and tumor growth[J]. Journal of Oncology, 2015, 21(7): 611-614. [任卫华, 仝甲钊. 血管内皮生长因子及其受体系统与肿瘤生长相关性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(7): 611-614.]
- [3] Liu WM, Li XF, Guo J, et al. Vascular endothelial factor C and E-cadherin relationship with the invasion and metastasis of human gastric cancer[J]. Clinical Medicine of China, 2016, 32(6): 502-505. [刘维明, 李雪峰, 郭健, 等. 血管内皮生长因子 C 和 E-cadherin 与胃癌侵袭转移的关系[J]. 中国综合临床, 2016, 32(6): 502-505.]
- [4] Hermansen SK, Nielsen BS, Aaberg-Jessen C, et al. miR-21 is linked to glioma angiogenesis: a co-localization study [J]. J Histochem Cytochem, 2016, 64(2): 138-148.
- [5] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.
- [6] Fan CL, Liu Y, Chen Y, et al. Expression of CA9 and VEGF in glioma and their relation with prognosis[J]. Military Medical Sciences, 2012, 36 (12): 916-919. [范晨蕾, 刘勇, 陈英, 等. CA9 和 VEGF 在脑胶质瘤中的表达及其与预后的关系[J]. 军事医学, 2012, 36(12): 916-919.]
- [7] Liu W, Wang CK, Zhi DS, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9, VEGF, Flk-1 and P16 in glioma invasive tissues and their clinical significances[J]. Journal of Jilin University (Med Ed), 2012, 38(4): 770-774. [刘伟, 王长坤, 只达石, 等. 胶质瘤浸润组织中 MMP-2、MMP-9、VEGF、Flk-1 和 P16 的表达及其临床意义 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2012, 38(4): 770-774.]
- [8] Zeng R, Kuang JG, Deng SG, et al. Expressions of p53, p15 and VEGF in human brain glioma and their relationship with malignance degree [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2013, 34(3): 366-370. [曾冉, 况建国, 邓世钢, 等. 人脑胶质瘤 p53、p15、VEGF 的表达及与恶性程度的相关分析[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2013, 34(3): 366-370.]
- [9] Li C, Liang GH, Zhao J, et al. Interleukin 24 inhibits growth and induces apoptosis of human large cell lung cancer cell line NCI-H460 in vitro[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 39(3): 250-255. [李畅, 梁光辉, 赵军, 等. 腺病毒介导的 IL-24 对人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞的体外抑制效应 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 250-255.]
- [10] Zhu H, Du ZW, Fan LM, et al. Construction of recombinant vector on IL-24 and its effect in combination with chemotherapy drugs for TUBB3 and ERCC-1 expression in SKOV3 cells[J]. Chemical Research in Chinese Universities, 2015, 36(5): 927-931. [祝贺, 杜珍武, 范丽梅, 等. IL-24 重组载体的构建及其联合化疗药物对 SKOV3 细胞中 TUBB3 与 ERCC-1 基因表达的影响[J]. 高等学校化学学报, 2015, 36(5): 927-931.]
- [11] Mercurio L, Ajmone-Cat MA, Cecchetti S, et al. Targeting CXCR4 by a selective peptide antagonist modulates tumor microenvironment and microglia reactivity in a human glioblastoma model[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1): 55.
- [12] Han WL, Ma DL. Progress in IL-24 [J]. Chinese Journal of Immunology, 2003, 19(3): 211-212. [韩文玲, 马大龙. 新细胞因子 IL-24 研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(3): 211-212.]

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统 (<http://www.chinaoncology.cn>), 作者登录网站后, 请在左上角选择《肿瘤学杂志》, 选中后进入首页, 首次投稿作者请先注册, 在完成稿件上传、作者信息填写等程序后, 请您在网站首页 (<http://www.chinaoncology.cn>) “下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”, 填写后 1 周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部, 本刊确认收到上述材料后, 该文稿才能进入审稿编辑流程。