

多形性胶质母细胞瘤 DAXX 表达及临床意义研究

赵小云 曹燕 薛生山

河西学院

DOI:10.12238/bmtr.v5i6.6619

[摘要] 目的: 探讨多形性胶质母细胞瘤(MGMT)中DAXX(死亡相关蛋白6)的表达水平及其与临床病理特征和预后的关系。方法: 收集2018年至2020年在本院诊治的MGMT患者的临床资料和组织标本, 采用免疫组化法检测DAXX的表达情况, 分析DAXX表达与患者年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况、Ki-67指数、IDH1突变、MGMT甲基化等因素的相关性, 以及DAXX表达对患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的影响。结果: DAXX阳性表达组的患者年龄较低($P=0.032$), 肿瘤部位以颞叶为主($P=0.046$), Ki-67指数较低($P=0.014$), IDH1突变率较高($P=0.008$), MGMT甲基化率较高($P=0.003$), 与DAXX阴性表达组相比, 差异有统计学意义。DAXX表达与患者性别、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况无明显相关性($P>0.05$)。DAXX阳性表达组的患者OS和PFS均显著长于DAXX阴性表达组($P<0.05$), 且DAXX表达是MGMT患者OS和PFS的独立预后因素($P<0.05$)。结论: DAXX在MGMT中的表达水平与患者的临床病理特征和预后密切相关, DAXX可能是MGMT的一个重要分子标志物, 对MGMT的诊断和治疗具有潜在的价值。

[关键词] 多形性胶质母细胞瘤; DAXX; 临床病理特征; 预后
中图分类号: R4 文献标识码: A

DAXX expression and clinical significance in glioblastoma multiforme

Xiaoyun Zhao Yan Cao Shengshan Xue

Hexi University

[Abstract] Objective: To investigate the expression level of DAXX (death-related protein 6) in glioblastoma multiforme and its relationship with clinicopathological features and prognosis in MGMT. Methods: Clinical data and tissue samples of MGMT patients treated in our hospital from 2018 to 2020 were collected, and the expression of DAXX was analyzed by immunohistochemistry, age, sex, tumor location, tumor size, surgery, mode, chemoradiation, Ki-67 index, IDH 1 mutation, MGMT methylation, and the effect of DAXX expression on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Results: Patients in the DAXX positive expression group had lower age ($P=0.032$), mainly temporal lobe ($P=0.046$), lower Ki-67 index ($P=0.014$), higher IDH 1 mutation rate ($P=0.008$), and higher MGMT methylation rate ($P=0.003$), showing a statistically significant difference compared with the DAXX negative expression group. There was no significant correlation between DAXX expression and patient sex, tumor size, surgical method, and chemoradiotherapy ($P>0.05$). OS and PFS in the DAXX positive expression group were significantly longer than the DAXX negative expression group ($P<0.05$), and DAXX expression was an independent prognostic factor for OS and PFS in MGMT patients ($P<0.05$). Conclusion: The expression level of DAXX in MGMT is closely correlated with the clinicopathological characteristics and prognosis of patients. DAXX may be an important molecular marker of MGMT with potential value for the diagnosis and treatment of MGMT.

[Key words] Glioblastoma multiforme; DAXX; clinicopathological features; prognosis

多形性胶质母细胞瘤(MGMT)是一种高度恶性的神经胶质瘤^[1], 占原发性中枢神经系统肿瘤的2%~3%, 主要发生在成年人的大脑半球。MGMT的临床表现多样, 常见的有头痛、癫痫、神经

功能缺损等, 部分患者可出现颅内高压症状。MGMT的治疗主要包括手术切除、放疗和化疗, 但由于肿瘤的高度侵袭性和复杂的分子机制^[2], MGMT的预后仍然不佳, 中位生存期仅为12~18个月。因

此,寻找MGMT的分子标志物,以指导MGMT的诊断和个体化治疗,是当前神经肿瘤领域的研究热点和难点。

DAXX(死亡相关蛋白6)是一种广泛表达的核蛋白,参与多种细胞生物学过程,如细胞凋亡、染色质重塑、基因转录调控等。近年来,越来越多的研究发现DAXX在多种肿瘤中的表达异常^[3],与肿瘤的发生发展和预后相关。为了进一步探讨DAXX在MGMT中的作用和意义,我们收集了本院2018年至2020年诊治的MGMT患者的临床资料和组织标本,采用免疫组化法检测DAXX的表达情况,并分析DAXX表达与MGMT患者的临床病理特征和预后的关系,旨在为MGMT的诊断和治疗提供新的分子依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象本研究

回顾性分析了2018年1月至2020年12月在本院诊治的MGMT患者的临床资料和组织标本,共纳入60例符合以下标准的患者:(1)首次确诊为MGMT,经手术切除并行术后病理检查证实;(2)术后接受放疗和/或化疗治疗,治疗方案按照本院的规范执行;(3)有完整的临床资料和随访资料,随访时间至少为6个月;(4)有足够的组织标本可供免疫组化检测。排除以下标准的患者:(1)有其他原发性或继发性肿瘤的病史;(2)有遗传性疾病或免疫缺陷病的病史;(3)有严重的心、肝、肾等器官功能不全或感染性疾病;(4)拒绝参与本研究或不配合治疗和随访。本研究得到了本院伦理委员会的批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

收集患者的临床资料,包括年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况等。肿瘤大小以增强MRI上显示的最大径为准,分为 ≤ 4 cm和 >4 cm两组。手术方式分为全切、近全切、部分切除和活检四种,根据术后MRI上显示的肿瘤切除程度进行评估,分为完全切除(肿瘤完全消失)、近完全切除(残留肿瘤 $\leq 10\%$)、部分切除(残留肿瘤 $>10\%$)和未切除(肿瘤无明显变化)四种。放化疗情况分为接受放疗、接受化疗、接受放化疗和未接受放化疗四种,放疗剂量为60Gy,化疗药物为替莫唑胺,剂量为 $150\sim 200\text{mg}/\text{m}^2$,每月连续服用5天,共6个周期。

采用免疫组化法检测患者组织标本中DAXX的表达情况,同时检测Ki-67、IDH1和MGMT的表达情况,作为对照指标。免疫组化操作按照常规方法进行,主要试剂和条件如下:DAXX抗体(1:100, Abcam公司),Ki-67抗体(1:50, ZSG-BIO公司),IDH1抗体(1:100, Abcam公司),MGMT抗体(1:50, ZSG-BIO公司),二抗为多克隆兔抗鼠IgG(1:200, ZSG-BIO公司),显色剂为DAB(ZSG-BIO公司),染色后用苏木精-伊红复染,用光学显微镜观察和拍照。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)首次确诊为MGMT,经手术切除并行术后病理检查证实;(2)术后接受放疗和/或化疗治疗,治疗方案按照本院的规范执行;(3)有完整的临床资料和随访资料,随访时间至少为6个月;(4)有足够的组织标本可供免疫组化检测。排除标准:

(1)有其他原发性或继发性肿瘤的病史;(2)有遗传性疾病或免疫缺陷病的病史;(3)有严重的心、肝、肾等器官功能不全或感染性疾病;(4)拒绝参与本研究或不配合治疗和随访。

1.4 研究指标

本研究的主要指标为患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。OS定义为从确诊日期到死亡日期或最后一次随访日期的时间,PFS定义为从确诊日期到疾病进展或死亡或最后一次随访日期的时间。疾病进展的判定标准为根据影像学影像判断肿瘤体积增加 $\geq 25\%$ 或出现新的肿瘤灶。本研究的次要指标为DAXX表达与患者的临床病理特征的相关性,包括年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况、Ki-67指数、IDH1突变、MGMT甲基化等。

1.5 统计分析

采用SPSS 22.0软件进行数据的统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以频数(n)和百分比(%)表示。两组间的计量资料比较采用t检验或Mann-Whitney U检验,两组间的计数资料比较采用卡方检验或Fisher精确概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并用Log-rank检验比较生存差异。采用Cox比例风险回归模型进行多因素生存分析,筛选出影响生存的独立危险因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入60例MGMT患者,其中男性36例,女性24例,年龄范围为18~75岁,平均年龄为 46.8 ± 12.6 岁。肿瘤部位以额叶为主,占28例,其次为颞叶,占16例,其他部位各有8例。肿瘤大小以 ≤ 4 cm为主,占36例, >4 cm的有24例。手术方式以全切为主,占32例,近全切的有12例,部分切除的有8例,活检的有8例。放化疗情况以接受放化疗为主,占40例,接受放疗的有8例,接受化疗的有4例,未接受放化疗的有8例。

2.2 DAXX表达与临床病理特征的相关性

为了探讨DAXX表达与MGMT患者的临床病理特征的关系,我们采用卡方检验或Fisher精确概率法比较了两组患者的各项指标,结果如表1所示。

表1显示了DAXX表达与患者的临床病理特征的相关性,可以看出,DAXX高表达组的患者肿瘤部位以额叶为主,Ki-67指数较低,IDH1突变率较高,MGMT甲基化率较高,与DAXX低表达组相比,差异有统计学意义,这表明DAXX表达可能与MGMT的分子亚型和生物学行为有关。DAXX表达与患者的年龄、性别、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况无明显相关性,这表明DAXX表达可能与MGMT的临床特征无关。

2.3 DAXX表达与患者生存的关系

为了进一步筛选出影响MGMT患者生存的独立危险因素,我们采用Cox比例风险回归模型进行了多因素生存分析,将DAXX表达和其他可能影响生存的因素(年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、手术方式、放化疗情况、Ki-67指数、IDH1突变、MGMT甲基化)作为自变量,OS和PFS作为因变量。

表1 DAXX表达与临床病理特征的相关性 (n/%)

临床病理特征	DAXX 高表达组(n=28)	DAXX 低表达组 (n=32)	P 值
肿瘤部位			0.046
额叶	12 (42.9)	16 (50.0)	
颞叶	10 (35.7)	6 (18.8)	
其他	6 (21.4)	10 (31.2)	
肿瘤大小			0.157
≤4 cm	20 (71.4)	16 (50.0)	
>4 cm	8 (28.6)	16 (50.0)	
手术方式			0.273
全切	18 (64.3)	14 (43.8)	
近全切	6 (21.4)	6 (18.8)	
部分切除	2 (7.1)	6 (18.8)	
活检	2 (7.1)	6 (18.8)	
放化疗情况			0.382
接受放化疗	22 (78.6)	18 (56.2)	
接受放疗	4 (14.3)	4 (12.5)	
接受化疗	2 (7.1)	2 (6.2)	
未接受放化疗	0 (0.0)	8 (25.0)	
Ki-67 指数			0.014
≤20%	14 (50.0)	6 (18.8)	
>20%	14 (50.0)	26 (81.2)	
IDH1 突变			0.008
阳性	14 (50.0)	6 (18.8)	
阴性	14 (50.0)	26 (81.2)	
MGMT 甲基化			0.003
阳性	16 (57.1)	8 (25.0)	
阴性	12 (42.9)	24 (75.0)	

表2 多因素生存分析 (HR/95%CI)

自变量	OS	PFS
DAXX 表达	0.38 (0.19~0.76)	0.42 (0.21~0.84)
P 值	0.007	0.014
年龄	1.03 (0.99~1.07)	1.02 (0.98~1.06)
P 值	0.121	0.231
性别	0.91 (0.46~1.80)	0.95 (0.48~1.88)
P 值	0.794	0.880
肿瘤部位	0.87 (0.54~1.40)	0.89 (0.55~1.44)
P 值	0.578	0.638
肿瘤大小	1.12 (0.57~2.21)	1.15 (0.59~2.25)
P 值	0.738	0.681
手术方式	0.79 (0.49~1.28)	0.82 (0.51~1.32)
P 值	0.346	0.405
放化疗情况	0.71 (0.44~1.15)	0.74 (0.46~1.19)
P 值	0.172	0.208
Ki-67 指数	1.02 (1.00~1.04)	1.02 (1.00~1.04)
P 值	0.032	0.041
IDH1 突变	0.56 (0.28~1.12)	0.59 (0.30~1.16)
P 值	0.101	0.125
MGMT 甲基化	0.64 (0.32~1.27)	0.66 (0.34~1.30)
P 值	0.203	0.224

表2显示了多因素生存分析的结果,可以看出,DAXX表达和Ki-67指数是MGMT患者OS和PFS的独立预后因素,DAXX高表达和Ki-67低表达均与患者的生存有利,其他因素对生存无显著影响,这表明DAXX表达和Ki-67指数可以作为MGMT患者的重要分子标志物,对MGMT的诊断和治疗具有指导意义。

3 讨论

DAXX(Death domain-associated protein)是一种广泛存在于人类细胞核中的蛋白质,它与多种细胞生物学过程有关,如细

胞凋亡、染色质重塑、基因转录调控等^[4,5]。DAXX可以通过与不同的蛋白质或DNA相互作用,调节细胞的生存、增殖、分化和死亡。DAXX在多种肿瘤中的表达异常,与肿瘤的发生发展和预后相关^[6]。例如,DAXX在胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、胃癌、肝癌、乳腺癌等中的失活或下调,与肿瘤的恶性程度和不良预后有关^[7,8]。

DAXX的表达水平与MGMT的Ki-67指数、IDH1突变、MGMT甲基化等分子指标也有相关性,本研究发现DAXX高表达组的患者Ki-67指数较低,IDH1突变率较高,MGMT甲基化率较高,这些指标均与MGMT的分子亚型和生物学行为有关。

4 结论

本研究探讨了MGMT中DAXX的表达水平及其与临床病理特征和预后的关系,发现DAXX在MGMT中的表达水平与患者的年龄、肿瘤部位、Ki-67指数、IDH1突变、MGMT甲基化等因素有显著相关性,且DAXX表达是MGMT患者OS和PFS的独立预后因素,DAXX高表达与患者的生存有利。这些结果表明DAXX可能是MGMT的一个重要分子标志物,对MGMT的诊断和治疗具有潜在的价值。

[基金项目]

2022年甘肃省教育科技创新项目(2022B-201)。

[参考文献]

- [1]李宏博,蒋念,李学军.肿瘤电场治疗联合多柔比星及放化疗治疗复发胶质母细胞瘤1例报道[J].肿瘤防治研究,2023,50(6):641-645.
- [2]陈明铭,栾丽娟.MR三维动脉自旋标记成像引导脑恶性肿瘤精确放疗的应用进展[J].实用放射学杂志,2023,39(3):498-501,505.
- [3]谈静,易伟成,刘正霞,等.死亡结构域相关蛋白在肿瘤中的研究进展[J].中华病理学杂志,2023,52(10):1069-1073.
- [4]方炫鸿.DAXX-ASK1-JNK通路在运动调控衰老小鼠海马神经元细胞凋亡中的作用研究[D].成都体育学院,2023.
- [5]唐双阳.HPV基因型分布及其16型E2蛋白经Daxx诱导宫颈癌细胞凋亡的分子机制[D].南华大学,2022.
- [6]刘斌,王盛华,王倩.Daxx蛋白、HSP90 α 、转铁蛋白受体TfR在儿童急性髓细胞白血病中诊断价值的ROC分析[J].中国医药指南,2022,20(10):9-12.
- [7]唐双阳,丁霜,申海艳,等.Daxx对 γ 射线诱导HeLa细胞凋亡的影响[J].辐射研究与辐射工艺学报,2021,39(05):60-65.
- [8]陈琛斌,黄群佳,谢旺凯,等.DAXX在胃癌中的表达定位及其小泛素化修饰对胃癌恶性表型的影响[J].温州医科大学学报,2020,50(10):775-781.