

论著·临床研究

胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 的表达及意义*

张正保, 杨彪[△], 覃川, 李柏成, 石爽, 刘备

(重庆市大足区人民医院神经外科, 重庆 402360)

摘要:目的 探讨血清中胰岛素生长因子-1(IGF-1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)在胶质瘤患者的表达及意义。方法 采用双抗体一步夹心法分别测定 40 例脑胶质瘤患者及 30 例健康者和 35 例其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平。结果 健康者与其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平差异无统计学意义($P>0.05$);胶质瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平明显高于健康者和其他颅内良性肿瘤患者($P<0.05$);胶质瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平术后较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 IGF-1、GFAP 在胶质瘤患者血清中表达明显高于健康者与其他颅内良性肿瘤患者,有较好的灵敏度和特异度,可作为胶质瘤患者的血清标志物,有一定的临床应用价值。

关键词:胰岛素生长因子-1; 胶质纤维酸性蛋白; 肿瘤标志物; 脑胶质瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.005

中图法分类号:R446.6;R739.21

文章编号:1673-4130(2018)11-1297-03

文献标识码:A

Expression and significance of IGF-1 and GFAP in serum of glioma patients*

ZHANG Zhengbao, YANG Biao[△], QIN Chuan, LI Baicheng, SHI Shuang, LIU Bei

(Department of Neurosurgery, Chongqing Dazu People's Hospital, Chongqing 402360, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression and significance of insulin growth factor 1(IGF-1) and glial fibrillary acidic protein(GFAP) in patients with glioma. **Methods** The serum levels of IGF-1 and GFAP in 40 glioma patients, 30 healthy subjects and 35 patients with other benign intracranial tumors were measured by double antibody sandwich method. **Results** There was no significant difference in serum IGF-1 and GFAP levels between healthy subjects and other benign intracranial tumor patients ($P>0.05$), and the levels of IGF-1 and GFAP in the serum of glioma patients were significantly higher than those of healthy and other benign intracranial tumor patients ($P<0.05$). The serum levels of IGF-1 and GFAP in glioma patients after operation were significantly lower than those before operation ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of IGF-1 and GFAP in the serum of glioma patients is significantly higher than those of healthy subjects and other benign intracranial tumor patients. It has good sensitivity and specificity. It can be used as a serum marker of glioma patients and has certain clinical value.

Key words: insulin growth factor 1; glial fibrillary acidic protein; glial fibrillary acidic protein; tumor marker; glioma

脑胶质瘤的发病率占有所有颅内肿瘤的 40%~61%,是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,其典型的特征是侵袭性高和预后差^[1]。目前,主要依靠影像学检查来诊断胶质瘤,但对一些没有大型医疗设备及丰富临床经验医生的基层医院来说判断有一定的难度,尤其在胶质瘤患者的早期诊断,直接影响患者的治疗及预后。因此,寻找新的肿瘤标志物目前已成为众多学者研究胶质瘤诊断治疗的重要方式。近年来,已有学者对胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)与肿瘤的相关性进行研究,并取得一定的成效,但对其与颅内胶质瘤的相关性报

道较少。本研究通过检测 40 例胶质瘤患者术前、术后血清中的 IGF-1 和 GFAP 的表达水平,并与 30 例健康者和 35 例其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平对比,旨在探讨其表达水平与胶质瘤的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2011 年 10 月至 2015 年 10 月在本院接受手术治疗的 40 例脑胶质瘤患者。纳入标准:(1)经头颅 CT、MRI 证实颅内占位性病变;(2)术前未接受系统化疗及放疗;(3)术后经病理检查均确诊为脑胶质瘤。排除标准:(1)合并心、肝、肾、呼

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2010-2-447)。

作者简介:张正保,男,主治医师,主要从事神经肿瘤、脑血管疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:703657922@qq.com。

本文引用格式:张正保,杨彪,覃川,等.胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 的表达及意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(11):1297-1299.

吸系统等慢性疾病病史；(2)凝血功能异常；(3)胶质瘤复发再次手术患者。其中男 28 例，女 12 例，年龄 32~70 岁，平均(46.35±9.32)岁。其中弥漫性星形细胞瘤 8 例，毛细胞星形细胞瘤 5 例，少支胶质细胞瘤 4 例，室管膜瘤 2 例，混合性的少枝星形细胞瘤 3 例，间变性星形细胞瘤 4 例，间变性室管膜瘤 3 例，间变性少支星形细胞瘤 4 例，胶质母细胞瘤 7 例。并随机选取 30 例体检健康者和 35 例其他颅内良性肿瘤患者作为对照。各组间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法 分别于术前和术后第 5 天抽取脑胶质瘤患者 3 mL 清晨空腹静脉血，抽取 30 例健康者和 35 例其他颅内良性肿瘤患者 3 mL 清晨空腹静脉血，常规静置 2 h 后离心机 2 000 r/min 离心 10 min 分离血清(L4-5 台式低速离心机，湖南可成仪器设备有限公司制造，最高转速 5 500 r/min，最大离心力 5 310×g)。用双抗体一步夹心法测定所有患者血清中 IGF-1、GFAP 的水平。IGF-1 ELISA 检测试剂盒、GFAP ELISA 检测试剂盒购自帝肯上海贸易有限公司。操作严格按照试剂盒说明书规范执行，高、低质控品质均在要求范围内。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析，数据服从正态分布的，以 $\bar{x}\pm s$ 表示；数据不

服从正态分布，各组数据方差不齐，采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]，比较胶质瘤组与颅内良性肿瘤及健康者 IGF-1 和 GFAP 水平，差异采用 Kruskal-Wallis 检验。胶质瘤组术前和术后 IGF-1、GFAP 血清水平的比较采用 Mann-Whitney 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康者与其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)；胶质瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平明显高于健康者和其他颅内良性肿瘤患者($P<0.05$)，见表 1。

表 1 胶质瘤、颅内良性肿瘤患者和健康者血清中 IGF-1 和 GFAP 比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IGF-1	GFAP
胶质瘤	40	643.13(346.02,1 126.71)	63.52(7.87,108.32)
颅内良性肿瘤	35	37.77(22.43,65.13)	3.28(1.60,6.03)
健康者	30	26.98(15.75,42.84)	4.31(2.40,6.62)
<i>H</i>		59.129	33.197
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 胶质瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平术后较术前降低，差异有统计学意义($P<0.001$)，见表 2。

表 2 胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 术前与术后的比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	术前	术后	<i>Z</i>	<i>P</i>
IGF-1(ng/mL)	40	643.13(346.02,1 126.71)	186.72(57.1 233.13)	-4.869	<0.001
GFAP(ng/L)	40	63.52(7.87,108.32)	6.7(3.51,32.07)	-3.231	0.001

2.3 胶质瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 受试者工作特征曲线(ROC 曲线) 见图 1 和表 3。

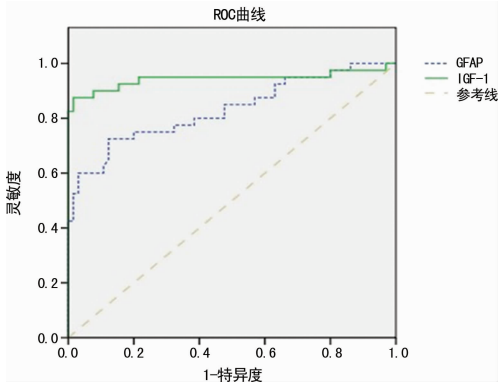


图 1 胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP ROC 曲线图

表 3 胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP ROC 曲线

项目	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	95%CI
IGF-1	0.831	0.044	<0.001	0.745~0.917
GFAP	0.944	0.031	<0.001	0.875~1.000

3 讨 论

胶质瘤病情进展受众多细胞因子的调控^[1]，IGF-1在细胞生长中是的一种重要调节因子，其过度

表达可引起正常细胞活性改变，出现增殖失控、分化缺失及凋亡减少，导致恶性肿瘤的发生和发展^[2]。胶质瘤细胞中的胰岛素生长因子存在异常表达，它作为一种重要的促有丝分裂原在肿瘤细胞的恶性增殖、拮抗凋亡方面发挥重要作用^[3]。近年来，已有学者对血清 IGF-1 在疾病的诊断及预后的相关性进行研究。GODAU 等^[4]的研究认为血清 IGF-1 表达水平与神经退行性变密切相关，可为帕金森氏病的诊断提供依据。而 RENEHAN 等^[5]的研究认为 IGF-1 的表达水平与癌症风险及预后的评估密切相关。GFAP 是一种星形胶质细胞和星形胶质细胞源性肿瘤的标志蛋白，对神经元起支撑和营养作用，参与星形胶质细胞的许多生物学功能，包括细胞的增殖与分裂、维护血脑屏障的正常生理功能、自噬、维持神经递质的平衡等。GFAP 在病理免疫组织化学常被用于颅内肿瘤中胶质起源肿瘤的确定^[6]。中枢神经系统受损时(创伤或肿瘤)，星形胶质细胞的 GFAP 表达迅速增加。有研究表明在胶质瘤患者中，恶性肿瘤体积与血清 GFAP 的表达呈线性相关^[7]。目前，国内外关于脑胶质瘤血清中 IGF-1、GFAP 的表达研究报道较少。

本研究选取 40 例脑胶质瘤患者作为观察组，并

随机选取 30 例体检健康者和 35 例其他颅内良性肿瘤设置为对照,体检健康者与其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平,差异无统计学意义($P>0.05$),胶质瘤患者、健康者与其他颅内良性肿瘤患者血清中 IGF-1 和 GFAP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$),胶质瘤患者明显高于健康者与其他颅内良性肿瘤患者,证实 IGF-1 和 GFAP 在脑胶质瘤患者血清中确实存在高表达。其原因考虑随着脑胶质瘤肿瘤细胞的生长和浸润转移,造成肿瘤周围的血-脑屏障不同程度的破坏,而肿瘤细胞内大量 IGF-1、GFAP 透过血-脑屏障进入患者血液,使血液中的水平增高。ROHRMANN 等^[8]的研究中发现,胶质瘤患者血清中 IGF-1 水平普遍存在高表达,国内也有相关研究表明血清中 IGF-1 水平与颅内胶质瘤恶性程度呈正相关^[9]。有学者利用免疫组织化学技术对大量脑肿瘤进行观察,证实了胶质瘤的恶性程度与 GFAP 表达呈显著正相关,认为 GFAP 可以作为胶质瘤恶性程度的一项良好的标志物^[10-11]。本研究证实了胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 水平存在高表达,为 IGF-1、GFAP 成为胶质瘤血清学诊断的标志物提供理论依据。

本研究建立了胶质瘤患者血清 IGF-1、GFAP 的 ROC 曲线,结果显示,在 IGF-1 中,当灵敏度与特异度最大时,IGF-1 值为 110.425 ng/mL,此时灵敏度为 0.90,特异度为 0.923。在 GFAP 中,当灵敏度与特异度最大时,GFAP 值为 10.665 ng/L,此时灵敏度为 0.725,特异度为 0.877。证实血清 IGF-1、GFAP 对于脑胶质瘤的诊断均有较好灵敏度与特异度,两者联合检测可提高胶质瘤血清学诊断的准确性^[12]。

本研究还发现,脑胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 水平手术前后差异有统计学意义($P<0.001$),术后较术前有明显的下降。表明血清中 IGF-1、GFAP 水平可能与肿瘤负荷相关,手术切除肿瘤组织后,肿瘤的负荷明显减弱或消失,胶质瘤细胞的分泌大大减少,血清中 IGF-1、GFAP 的水平也明显下降^[13]。提示动态监测血清 IGF-1、GFAP 水平,可反映脑胶质瘤的病情变化及对治疗反应。近年来,已有学者研究证明,通过抑制胰岛素生长因子 I 受体(IGF-IR)可能成为基因治疗胶质瘤的新途径^[14]。国内刘成宇等^[15]也提出在 U251 细胞抑制 GFAP 的表达,可影响细胞周期蛋白的表达,从而抑制胶质细胞的增殖,可能为以后胶质瘤的基因治疗提供了新的方向^[16]。

综上所述,本研究结果证明了胶质瘤患者血清中 IGF-1、GFAP 水平较健康人及其他颅内良性肿瘤增高,并有较好的灵敏度与特异度,是 2 种较好的胶质瘤肿瘤标志物,可用于协助胶质瘤的诊断,两者联合检测可提高诊断效能,提高诊断的准确性。

参考文献

[1] 吴建良,孔士齐,李鹏,等.缺氧诱导因子 1 α 和血管内皮

生长因子在人脑胶质瘤中的表达及意义[J].中华实验外科杂志,2007,24(4):460-462.

- [2] FERGUSON S D. Malignant gliomas: diagnosis and treatment[J]. Disease-a-Month, 2011, 57(10): 558-569.
- [3] 薛贵生,扈玉华,吴建梁,等.不同级别恶性脑胶质瘤中胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的表达差异[J].中华实验外科杂志,2015,32(5):1069-1071.
- [4] RENEHAN A G, ZWAHLEN M, MINDER C, et al. Insulin-like growth factor (IGF-I), IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis[J]. Lancet, 2004, 363(9418): 1346-1353.
- [5] GODAU J, KNAUEL K, WEBER K, et al. Serum insulinlike growth factor 1 as possible marker for risk and early diagnosis of parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2011, 68(7): 925-931.
- [6] 唐红宇,梁永,刘超,等.不同类型胶质瘤组织 GFAP 与 S100 β 表达及临床意义[J].肿瘤药学,2015,5(3):189-191.
- [7] BROMMELAND T, ROSENGREN L, FRIDLUND S, et al. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2007, 116(6): 380-384.
- [8] ROHRMANN S, LINSEISEN J, BECKER S, et al. Concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 and brain tumor risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent, 2011, 20(10): 2174-2182.
- [9] 覃川,黎成禄,谢惠,等.胶质瘤患者血清 IGF-1 的表达及临床意义[J].重庆医学,2009,38(15):1941-1942.
- [10] RESTREPO A, SMITH C A, AGNIHOTRI S, et al. Epigenetic regulation of glial fibrillary acidic protein by DNA methylation in human malignant gliomas[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(1): 42-50.
- [11] PERAUD A, MONDAL S, HAWKINS C, et al. Expression of fascin, an actin-bundling protein, in astrocytomas of varying grades[J]. Brain Tumor Pathol, 2003, 20(2): 53-58.
- [12] 付锴,袁先厚,江普查,等. HIF-1 α 、IGF-1 在人脑胶质瘤中的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2005,13(3):317-319.
- [13] 杨福兵,刘剑波,陈礼刚,等.脑胶质细胞瘤患者血清中 IGF-1 表达的生物学意义[J].第三军医大学学报,2008,30(1):22-23.
- [14] 袁俊峰,石浩,文志华,等.胶质瘤中胰岛素生长因子 I 型受体的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2016,19(4):670-671.
- [15] 刘成宇,谢鹏.星形胶质瘤细胞 GFAP 缺失对细胞周期相关蛋白的影响[J].重庆医科大学学报,2016,41(10):1005-1009.
- [16] 陈忠平,周旺宁.我国胶质瘤诊断治疗现状和努力方向[J].中国肿瘤,2005,14(2):78-81.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-03-16)