

# P53、EGFR 在胶质瘤组织中的表达及意义

张 诚<sup>1</sup>, 丁建玲<sup>2</sup>, 麦麦提依明·托合提<sup>1</sup>, 杨小鹏<sup>1</sup>, 吴永刚<sup>1</sup>

(新疆维吾尔自治区人民医院神经外科<sup>1</sup>, 心外科<sup>2</sup>, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 评估 P53、表皮样生长因子受体(EGFR)在胶质细胞瘤患者组织中的表达情况,分析二者与胶质瘤分级的相关性。方法 选取 2018 年 1 月~2019 年 7 月新疆维吾尔自治区人民医院确诊胶质瘤患者组织标本 40 例作为实验组,选取同期脑外伤或高血压脑出血患者手术切除的正常脑组织 15 例为对照组,采用 S-P 免疫组化法检测实验组及对照组标本中的 P53 及 EGFR 在胶质瘤中的表达情况,分析 P53 及 EGFR 与胶质瘤分级的相关性。结果 实验组不同性别、年龄及肿瘤大小中 P53、EGFR 的表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );实验组脑组织中 P53 及 EGFR 阳性表达率均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );P53、EGFR 在不同级别胶质瘤中阳性表达率均呈正相关( $r=0.057, 0.520, P=0.012, 0.017$ )。脑胶质瘤组织中 P53 与 EGFR 表达无明显相关性( $r=0.436, P=0.052$ )。结论 脑胶质瘤组织中 P53、EGFR 的表达可能与性别、年龄及肿瘤大小无关, P53、EGFR 在不同级别胶质瘤中阳性表达率均较高,且胶质瘤级别越高,组织 P53、EGFR 阳性率越高,联合检测 P53 及 EGFR 可能作为胶质瘤分子病理诊断的新指标。

**关键词:**胶质瘤;P53;EGFR

中图分类号:R739.41

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.026

文章编号:1006-1959(2020)07-0094-03

## Expression and Significance of P53 and EGFR in Glioma Tissues

ZHANG Cheng<sup>1</sup>, DING Jian-ling<sup>2</sup>, McMatti Yiming Tohetti<sup>1</sup>, YANG Xiao-peng<sup>1</sup>, WU Yong-gang<sup>1</sup>

(Department of Neurosurgery<sup>1</sup>, Department of Cardiac Surgery<sup>2</sup>, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the expression of P53 and epidermoid growth factor receptor (EGFR) in the tissues of patients with glioma, and to analyze the correlation between the two and the grade of glioma. Methods From January 2018 to July 2019, 40 patients with glioma diagnosed in Xinjiang Uygur Autonomous Region were selected as the experimental group, and 15 normal brain tissues surgically removed from patients with brain trauma or hypertensive cerebral hemorrhage during the same period were selected as the control group. S-P immunohistochemical method was used to detect the expression of P53 and EGFR in gliomas in the experimental and control samples, and to analyze the correlation between P53 and EGFR and the grade of glioma. Results There was no statistically significant difference in the expression of P53 and EGFR in different genders, ages and tumor sizes in the experimental group ( $P>0.05$ ); the positive expression rates of P53 and EGFR in the brain tissue of the experimental group were higher than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); The positive expression rates of P53 and EGFR in different grades of gliomas were positively correlated ( $r=0.057, 0.520, P=0.012, 0.017$ ). There was no significant correlation between P53 and EGFR expression in glioma tissues ( $r=0.436, P=0.052$ ). Conclusion The expression of P53 and EGFR in glioma tissue may not be related to gender, age and tumor size. The positive expression rates of P53 and EGFR in gliomas of different grades are higher, and the higher the grade of glioma, the tissue P53 and EGFR The higher the positive rate, the joint detection of P53 and EGFR may be used as a new indicator of molecular pathological diagnosis of glioma.

**Key words:** Glioma; P53; EGFR

胶质瘤(glioma, GBM)是颅内第 1 大肿瘤,恶性程度比较高,肿瘤呈浸润生长,术后复发率高,目前缺乏有效治疗措施。抑癌基因的失活及原癌基因的激活双重因素导致了胶质瘤的发生,其中表皮样生长因子受体(EGFR)的过度表达及扩张激活以及抑癌基因 P53 的缺失、突变是导致胶质瘤发生的主要分子事件。近年来,随着分子靶向治疗研究的不断深入, P53、EGFR 成为肿瘤研究新的热点<sup>[1]</sup>,二者在胶质瘤的发生、发展中起到了不同的作用,可能为精准治疗胶质瘤提供了潜在新靶点。本研究通过检测胶质瘤组织中的 P53 及 EGFR 的表达情况,以期临床胶质瘤分子病理诊断提供指导。

基金项目:中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会神经肿瘤研究基金(编号:CSNO-2016-MSD06)

作者简介:张诚(1986.4-),男,新疆乌苏人,硕士,主治医师,主要从事神经内镜方向的研究

通讯作者:吴永刚(1976.4-),男,新疆伊犁人,博士,主任医师,主要从事神经内镜及颅底肿瘤方向的研究

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 收集新疆维吾尔自治区人民医院自 2018 年 1 月~2019 年 7 月确诊胶质瘤患者组织标本 40 例作为实验组,15 例脑外伤或高血压脑出血需行手术切除治疗的部分非肿瘤脑组织作为对照组。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准,患者家属知情同意并签署同意书。实验组男性 26 例,女性 12 例;年龄 33~59 岁,平均年龄( $46.58 \pm 13.10$ )岁;对照组男性 10 例,女性 5 例;年龄 39~59 岁,平均年龄( $49.14 \pm 10.64$ )岁。术后肿瘤分级:Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 8 例,Ⅲ级 10 例,Ⅳ级 20 例。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:①所有患者术前均经 MRI 检查,术后病理确诊为脑胶质瘤;②术前未进行放、化疗,且患者均为第 1 次手术。排除标准:①复发胶质瘤患者;②颅内其他恶性肿瘤患者;③伴有严重意识障碍的患者。

**1.3 方法** 两组组织经 10%甲醛固定,常规石蜡组织包埋,5  $\mu\text{m}$  厚连续切片,采用免疫组化 S-P 染色法

检测两组标本中的 P53、EGFR 表达情况,一抗终浓度分别为 EGFR 1:100 (兔抗人 EGFR 多克隆抗体,北京博奥森生物技术公司)、P53 1:100 (兔抗人 P53 多克隆抗体,北京博奥森生物技术公司),苏木素复染、脱水透明,显微镜下观察。

**1.4 结果判定** ①P53 肿瘤组织内阳性染色密集区选取 400 倍镜下计数 500 个细胞,无阳性细胞为“-”,细胞核染色为阳性,若阳性细胞 $\leq 10\%$ 为“+”,若阳性细胞 10%~50% 则为“++”,若阳性细胞 $>50\%$ 则为“+++”<sup>[2]</sup>;②EGFR 为棕黄色颗粒,主要在细胞质及细胞膜中表达,400 倍镜下计数 1000 个肿瘤细胞,细胞膜及细胞质棕黄色染色为阳性,阳性细胞百分率计分标准如下: $>75\%$ 计 4 分,51%~75%计 3 分,26%~50%计 2 分,10%~25%计 1 分, $<10\%$ 计 0 分;染色强度评分标准:棕色或棕褐色计 3 分,棕黄色计 2

分,淡黄色计 1 分,无色计 0 分;以计分和染色强度评分乘积 $>4$ 分为阳性<sup>[3]</sup>。

**1.5 观察指标** 比较不同性别、年龄、肿瘤大小的胶质瘤组织中 P53、EGFR 的表达情况,不同组织中 P53、EGFR 的阳性表达率,P53、EGFR 与不同级别胶质瘤组织的关系及脑胶质瘤组织中 P53 与 EGFR 表达的关系。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,计数资料使用 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用 Spearman 相关性分析法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同临床特点脑胶质瘤患者 P53、EGFR 的表达比较** 实验组不同性别、年龄及肿瘤大小中 P53、EGFR 的表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 不同临床特点脑胶质瘤患者 P53、EGFR 的表达比较(n)

项目		<i>n</i>	P53 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>	EGFR 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>
性别	男	26	20	1.695	0.192	15	0.803	0.370
	女	14	8			6		
年龄(岁)	<50	28	12	0.833	0.361	13	1.380	0.240
	≥50	12	6			8		
肿瘤大小(cm)	<5	14	10	0.234	0.628	9	1.200	0.273
	≥5	26	18			12		

**2.2 两组脑组织中 P53 及 EGFR 表达比较** 实验组脑组织中 P53 及 EGFR 阳性表达率均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2;对照组 HE 染色切片见脑组织局灶血管官腔扩张、大小不一、可见较多急慢性炎性细胞浸润;实验组脑组织细胞较密集、有丝分裂活动活跃、微血管增生明显,见图 1;实验组 P53 免疫组化染色见超过 30% 的细胞显示核阳性,见图 2;实验组 EGFR 的免疫组化见 EGFR 呈弥漫性分布,细胞膜及细胞质显示阳性,见图 3。

表 2 不同组织中 P53、EGFR 的阳性表达比较(n)

组别	n	P53 阳性	EGFR 阳性
实验组	40	28	21
对照组	15	1	2
$\chi^2$		17.563	7.566
P		0.000	0.006

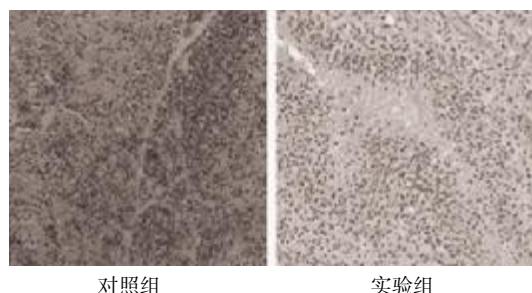
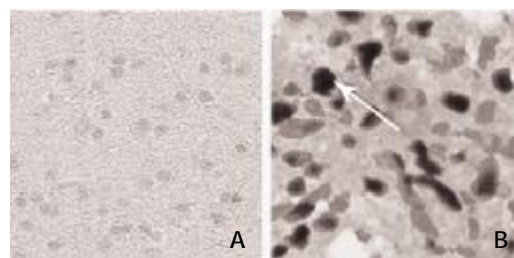
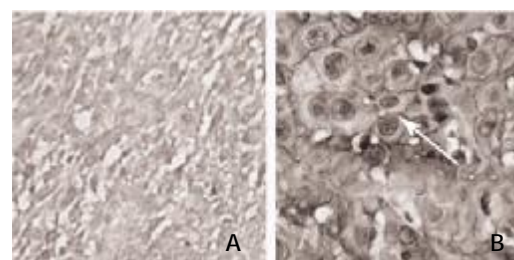


图 1 两组 HE 染色病理图( $\times 10$ )



注:A:阴性结果;B:阳性结果,细胞核染色(箭头)

图 2 P53 S-P 染色法结果( $\times 40$ )



注:A:阴性结果;B:阳性结果,细胞膜及细胞质显示阳性、为棕黄色染色(箭头)

图 3 EGFR S-P 染色结果( $\times 40$ )

**2.3 P53、EGFR 与不同分级胶质瘤组织的关系** P53、EGFR 在不同级别胶质瘤中阳性表达率均呈正相关( $r=0.057$ 、 $0.520$ ,  $P=0.012$ 、 $0.017$ ),见表 3。

**2.4 脑胶质瘤组织中 P53 与 EGFR 的相关性** 脑胶质瘤组织中 P53 与 EGFR 表达无明显相关性( $r=0.436$ ,  $P=0.052$ ),见表 4。

表 3 P53、EGFR 在不同分级胶质瘤组织中的表达比较[n(%)]

级别	n	P53 阳性	EGFR 阳性
I 级	2	0	0
II 级	8	4(50.00)	1(12.50)
III 级	10	8(80.00)	4(40.00)
IV 级	20	16(80.00)	16(80.00)

表 4 P53、EGFR 表达的相关性分析(n)

EGFR	P53		合计
	阳性	阴性	
阳性	18	3	21
阴性	10	9	19
合计	28	12	40

### 3 讨论

尽管神经胶质瘤的诊断和治疗有所发展,但此类恶性肿瘤进展迅速,患者的预后仍然很差。了解神经胶质瘤的分子机制和进展有助于准确判断影响神经胶质瘤患者预后的因素并选择适当及有效治疗。

P53 通过调控细胞生长、维护 DNA 完整性、防止具有癌变倾向的基因突变细胞产生,从而发挥抑癌作用,也是目前研究最多的肿瘤基因,现有研究表明多种肿瘤发生发展常伴有 P53 基因的突变<sup>[4]</sup>。P53 基因有野生型和突变型两种。P53 基因突变是脑胶质瘤中最常见的基因突变,一项儿童胶质瘤研究中发现 P53 基因突变,且一半患者存在 P53 显著表达<sup>[5]</sup>。McNulty SN 等<sup>[6]</sup>研究显示胶质瘤患者中 P53 突变率高达 35%~60%。另有研究显示<sup>[7]</sup>,高恶性度胶质瘤 P53 免疫组化阳性率显著高于低恶性度胶质瘤。表皮样生长因子受体(EGFR)为酪氨酸受体,EGFR 的基因重组、扩增及表达通过酪氨酸激酶途径传至细胞核,进而引起细胞增殖。在肿瘤组织中,EGFR 促进肿瘤细胞增殖、粘附、新生血管形成、侵袭、转移以及抑制肿瘤细胞凋亡。胶质瘤、头颈部鳞癌、食管癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌组织标本均发现 EGFR 高表达<sup>[8]</sup>。

既往研究虽有报道其他类型的肿瘤与性别、年龄、肿瘤大小有一定相关性,但本研究中实验组不同性别、年龄及肿瘤大小中 P53、EGFR 的表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明脑胶质瘤患者脑组织中 P53、EGFR 的表达可能与上述因素无关。实验组 P53 及 EGFR 阳性表达率均高于对照组( $P<0.05$ ),表明二者在脑胶质瘤组织中的表达高于正常脑组织。

不同级别胶质瘤组织中 EGFR 表达率存在差异,在高级别胶质瘤中表达率明显高于低级别胶质瘤,而在正常脑组织中基本没有表达<sup>[9]</sup>。本研究中 P53 和 EGFR 阳性表达率均随胶质瘤级别升高而升高,且不同级别胶质瘤中阳性表达率呈正相关,说明二者的表达水平与胶质瘤分级之间有密切关系,有助于评估肿瘤恶性程度,P53 和 EGFR 过度表达可

推测是胶质瘤不良分化的一种标志。

EGFR 突变及过度表达可能为高度恶性胶质瘤的早期主要事件,P53 也参与了此过程;而 P53 在低度恶性胶质瘤发生发展过程中同样起作用,EGFR 也参与了此过程,二者对肿瘤生发展可能存在促进作用。研究显示<sup>[10]</sup>,P53 及 EGFR 均可通过相关通路使血管内皮生长因子表达增高,促进肿瘤新生血管生成,为肿瘤生长提供必要营养,加速肿瘤细胞增殖,并形成恶性循环。本研究中脑胶质瘤组织中 P53 与 EGFR 表达无明显相关性,与上述研究不一致,可能与本研究样本量过小有关,有待进一步研究。

综上所述,P53 与 EGFR 在胶质瘤中随肿瘤级别升高而使表达增强,说明 P53、EGFR 均参与了胶质瘤的发生及恶化。因此同步检测胶质瘤组织中的 P53 及 EGFR,对胶质瘤分子生物学机制研究有重要意义,可能成为诊断胶质细胞瘤靶向治疗的新靶点。

### 参考文献:

- [1]Khasraw M,Ameratunga MS,Grant R,et al.Antiangiogenic therapy for high-grade glioma [J].Cochrane Database Syst Rev, 2014,9(9):CD008218.
- [2]赵清爽,王守森.TP53 在髓母细胞瘤分子分型中的临床意义与相关研究进展[J].临床神经外科杂志,2017,14(4):315-318.
- [3]Canale M,Petracci E,Delmonte A,et al.Impact of TP53 mutations on outcome in EGFR-mutated patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors [J].Clin Cancer Res,2017,23(9):2195-2202.
- [4]Meder L,Konig L,Ozretic L,et al.NOTCH,ASCL1,p53 and RB alterations define an alternative pathway driving neuroendocrine and small cell lung carcinomas [J].Int J Cancer,2016,138(4):927-938.
- [5]Rao S,Kanuri NN,Nimbalkar V,et al.High frequency of H3K27M immunopositivity in adult thalamic glioblastoma [J].Neuropathology,2019,39(2):78-84.
- [6]McNulty SN,Cottrell CE,Vigh-Conrad KA,et al.Beyond sequence variation:assessment of copy number variation in adult glioblastoma through targeted tumor somatic profiling[J].Human Pathology,2019(86):170-181.
- [7]Ogura R,Tsukamoto Y,Natsumeda M,et al.Immunohistochemical profiles of IDH1,MGMT and P53:Practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas [J].Neuropathology,2015,35(4):324-335.
- [8]Le Rhun E,Preusser M,Roth PI,et al.Molecular targeted therapy of glioblastoma [J].Cancer Treatment Review,2019 (80):1-13.
- [9]刘坤,王海江,孙振强,等.胃癌组织 HER-2 和 VEGF 及 EGFR 表达临床意义研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):781-785.
- [10]殷长江,董保忠,杜晓光,等.脑胶质瘤患者围术期脑脊液中 HGF、TNF- $\alpha$ 、IL-17 水平变化及意义 [J].山东医药,2016,56(9):51-52.

收稿日期:2020-02-17;修回日期:2020-03-22

编辑/肖婷婷