

# PI3K、AKT、PTEN 在脑胶质瘤中的表达及其临床意义

蒋丽 罗新

**【摘要】 目的** 探讨磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, AKT)、第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN)在脑胶质瘤中的表达情况及其临床意义。**方法** 本院收治的 43 例脑胶质瘤患者为观察组, 30 例其他脑部疾病患者为对照组; 根据病理分级分为低级别组 23 例和高级别组 20 例; 计算各组 PI3K、AKT、PTEN 表达阳性率。**结果** 观察组 PI3K、AKT 阳性率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组 PTEN 阳性率显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 低级别组 PI3K 阳性率和 AKT 阳性率显著低于高级别组 ( $P < 0.05$ ); 低级别组 PTEN 阳性率显著高于高级别组 ( $P < 0.05$ ); Pearson 相关性分析表明: PI3K 与 AKT 呈显著正相关 ( $r = 0.882, P < 0.05$ ); PI3K、AKT 与 PTEN 呈显著负相关 ( $r = -0.753, -0.775, P < 0.05$ )。**结论** PI3K、AKT、PTEN 可相互作用, 能够反映脑胶质瘤病情进展。

**【关键词】** PI3K AKT PTEN 脑胶质瘤

**【中图分类号】** R739.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0339-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.009

**The clinical significance of PI3K, AKT and PTEN in brain glioma** Jiang Li, Luo Xin. Department of Pathological, Liyang People's Hospital of Jiangsu Province, Liyang 213300

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of AKT, PTEN and PI3K in glioma and analyze its clinical significance. **Methods** 43 cases with brain glioma patients were taken as the observation group while 30 cases of other brain diseases as the control group. In the observation group, 23 cases were divided into low grade group and 20 cases were divided into high grade group according to the pathological grade. The positive rates of AKT, PTEN and PI3K were statistically analyzed, and the correlation was analyzed. **Results** the positive rate of PI3K, AKT in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the positive rate of PTEN in the observation group was significantly lower than control group ( $P < 0.05$ ). The positive rate of PI3K and AKT in the low grade group were significantly lower than those of the high-level group ( $P < 0.05$ ). The positive rate of PTEN in the low grade group was significantly higher than that of high grade group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between PI3K and AKT ( $P < 0.05$ ), while PI3K, AKT and PTEN had significantly negative correlation ( $r = -0.753$ )与中文摘要结果不符. **Conclusion** PI3K, AKT and PTEN can interact with each other, which

基金项目: 深圳市宝安区科技创新局(项目编号为 2013240)

作者单位: 518101 深圳市福田区人民医院神经外科

- [9] 卢明芳, 詹开宇, 王建军, 等. 前列地尔对脑梗死患者血清 MMP-9 影响的大样本研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15 (26): 5067-5069, 5037.
- [10] 李勇. 前列地尔对进展型脑梗死患者炎症反应及预后的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(14): 13-14.
- [11] 颜玮茹, 廖春梅. 前列地尔注射液对急性脑梗死患者血清一氧化氮丙二醛超氧化物歧化酶与过氧化氢酶变化的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(21): 71-72.
- [12] 叶姝香. 前列地尔对老年急性脑梗死患者血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的作用分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(10): 1258-1259.
- [13] 于建敏, 孔祥瑞, 丁修冬, 等. 糖尿病并脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及前列地尔治疗对其影响[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(9): 86-88.
- [14] 陈娜, 陆连生, 宋巧, 等. 前列地尔对糖尿病腔隙性脑梗死患者血糖、纤维蛋白原及甲襞微循环的影响[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(4): 365-367.
- [15] 李莉, 田发发. 脂微球前列地尔治疗急性脑梗死合并 2 型糖尿病的效果观察[J]. 中国医药导报, 2013, 10(14): 93-95.

(2016-03-25 收稿 2016-04-25 修回)

can reflect the progress of brain glioma.

**【Key words】** PI3K AKT PTEN Glioma

胶质瘤发病原因和其他系统的肿瘤一样,是多因素多基因的作用结果,多种致癌物诱发细胞癌变的过程,实质上都是导致细胞增殖、分化和凋亡失控,这些过程均依赖于细胞的信号转导<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase)/苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine kinase, PI3K/AKT) 信号通路可能在人脑恶性胶质瘤的发生发展过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。PI3K/AKT 信号通路作为细胞内重要信号转导通路之一,不仅与细胞的增殖、凋亡有关,而且在肿瘤的生长、对化疗的反应方面也都扮演着重要角色,针对此信号转导途径的抑制剂也显示出有明显的化疗增敏作用;其通过影响下游多种效应分子的活化状态在细胞内发挥着抑制凋亡、促进增殖的关键作用<sup>[3]</sup>。已经报道过 PI3K/AKT 途径与一些肿瘤细胞耐药性有关,如白血病、前列腺癌、结肠癌、淋巴瘤等,针对此途径的抑制剂与常规化疗药物的协同应用在白血病等肿瘤的化疗过程中已经显示出能够提高化疗效率、减少耐药等作用<sup>[4-5]</sup>。因此,分析脑胶质瘤中 PI3K、AKT 和 PTEN 的表达变化及其临床意义。对于预防和治疗脑胶质瘤具有重要意义。第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN)则是一种抑癌基因,具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双特异性磷酸酶活性。PTEN 功能丢失会激发 PI3K/AKT 信号通路,诱发肿瘤的发生和形成<sup>[6]</sup>。本研究通过免疫组织化学方法,以探讨人脑胶质瘤中 PI3K、AKT、PTEN 的表达变化及其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2010 年 7 月~2012 年 6 月本院收治的脑胶质瘤患者共 43 例为观察组。纳入标准:术后均经病理证实;所有患者均有完整的病历资料和随访记录;对本研究知情同意,签署《知情同意书》。排除标准:因各种原因失访者(比如迁徙外地);在随访期内非正常死亡(比如交通事故)或因其他疾病死亡。其中男 25 例(58.14%),女 18 例(41.86%);年龄 25~70 岁,平均(44.6±15.4)岁;组织学类型:腺癌 14

例(32.56%),鳞状细胞癌 26 例(60.47%),腺鳞癌 3 例(6.97%);分化程度:高分化 27 例(62.79%),中分化 16 例(37.20%);分期情况:I 期和 II 期 23 例(53.49%),III 期和 IV 期 20 例(46.51%);有淋巴结转移 21 例(48.84%),无淋巴结转移 22 例(51.16%)。选择同期在本院接受治疗的非脑胶质瘤的脑部疾病患者共 30 例为对照组,其中男 17 例(56.67%),女 13 例(43.33%);年龄 20~68 岁,平均(45.3±16.1)岁。本研究经本院医学伦理研究会批准实施。

### 1.2 试剂

中杉金桥生物技术有限公司提供兔抗人浓缩型单克隆抗体 PI3K,工作水平 1:90。博奥森生物技术有限公司提供兔抗人浓缩型多克隆抗体 AKT,工作水平 1:100。上海基因科技有限公司提供鼠抗人单克隆抗体 PTEN 即用型及即用型 Envision 试剂盒;中杉金桥生物公司提供 DAB 显色试剂盒。

### 1.3 免疫组织化学染色

取 2 组脑组织标本(观察组由脑外伤内减压获得),10%甲醛固定,石蜡包埋切片,4 μm 厚,做 3 张切片;完成后行免疫组织化学染色,方法为 envision 二步法,操作严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.4 治疗与随访

观察组患者手术后行放疗 12 例,化疗 4 例,同时行化放疗 4 例;随访 6 月~5 年,了解患者康复情况、生活质量等状况,并给予必要的健康指导;化放疗患者还行其他干预措施。

### 1.5 观察指标

由 3 名具有 5 年及以上工作经验的病理医师利用免疫组化光镜进行判断。在光镜下随机观察 8 个 100 倍视野,并记录其中 4 个 200 倍视野染色阳性的百分率。计分标准:靶细胞阳性率为 0,记为 0 分;1%~10%,记为 1 分;11%~50%,记为 2 分;51%~80%,记为 3 分;81%~100%,记为 4 分。显色度根据切片细胞显色有无、深浅等记分,其中无显色,记为 0 分;浅棕黄色,记为 1 分;棕黄色,记为 2 分;棕褐色,记为 3 分。根据靶细胞阳性率得分和显色度,将二项得分相乘,评价阳性率,其中 0 分为阴性;1~2 分为弱阳性;3~4 分为阳性;>4 分为强阳性。阳性率=(弱阳性+阳性+强阳性)/总例数×

100%。比较观察组和对照组 PI3K、AKT、PTEN 阳性率和Ⅰ期、Ⅱ期患者(低级别组)与Ⅲ期、Ⅳ期患者(高级别组)PI3K、AKT、PTEN 阳性率。

1.6 统计学处理

所有数据使用 SPSS 19.0 进行统计学处理。计量资料使用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组 PI3K、AKT、PTEN 表达阳性率

观察组 PI3K、AKT 阳性率分别为 81.40% (35/43)、83.72% (36/43),显著高于对照组( $\chi^2 = 32.899, 26.352, P < 0.05$ )。观察组 PTEN 阳性率为 46.51% (20/43),显著低于对照组( $\chi^2 = 23.428, P < 0.05$ ) (表 1)。

2.2 低级别组和高级别组 PI3K、AKT、PTEN 表达阳性率

表 1 观察组和对照组 PI3K、AKT、PTEN 阳性表达比较 [(例(%))]

组别	例数	PI3K	AKT	PTEN
观察组	43	35(81.40)*	36(83.72)*	20(46.51)*
对照组	30	4(13.33)	8(26.67)	30(100.00)

注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$

低级别组 PI3K 阳性率和 AKT 阳性率分别为 65.22% (15/23)、69.57% (16/23),显著低于高级别组( $\chi^2 = 8.547, 7.271, P < 0.05$ )。低级别组 PTEN 阳性率为 60.87% (14/23),显著高于高级别组( $\chi^2 = 4.098, P < 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 低级别组和高级别组 PI3K、AKT、PTEN 阳性表达比较 [(例(%))]

组别	例数	PI3K	AKT	PTEN
低级别组	23	15(65.22)	16(69.57)	14(60.87)
高级别组	20	20(100.00)*	20(100.00)*	6(30.00)*

注:与低级别组比较,\*  $P < 0.05$

2.3 PI3K、AKT 与 PTEN 表达的相关性分析

Pearson 相关性分析表明,PI3K 与 AKT 呈显著正相关( $r = 0.882, P < 0.05$ )。PI3K、AKT 与 PTEN 呈显著负相关( $r = -0.753, -0.775, P < 0.05$ )。

3 讨论

肿瘤抑制基因功能丧失是肿瘤发病过程中导致细胞癌变的重要原因之,PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇酶,与诸多癌基因产物有关。PIK 在受到诸如 IGF 等生长因子刺激后会被活化。目前诸多研究已经证实 PI3K 在肿瘤形成和发展中起到了重要作用<sup>[7-8]</sup>。PI3K 可以保护肿瘤细胞,并让肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。AKT 是一种丝氨酸蛋白激酶。PI3K/AKT 信号通路一旦激活,将会让 AKT 水平显著升高,并进一步促进肿瘤细胞增殖<sup>[9]</sup>。PTEN 可以拮抗 PI3K 作用,并让 PI3K 作用底物去磷酸化,降低 PIP2 和 PIP3 含量,被认为对肿瘤具有抑制作用。在正常情况下 PTEN 能够限制 PI3K/AKT 信号通路,发挥抑制癌症的效果。但是,当肿瘤形成后正常机体活动被破坏,PTEN 水平会降低,并导致肿瘤的进一步发展<sup>[10-11]</sup>。

本研究探讨了脑胶质瘤患者中的 PI3K、AKT、PTEN 表达及其临床意义。从脑胶质瘤患者脑组织(观察组)与正常脑组织(对照组)比较来看,观察组 PI3K、AKT 阳性率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。与此同时,观察组 PTEN 阳性率则显著低于对照组( $P < 0.05$ )。本研究结果与廖宇钦等<sup>[12]</sup>、胡志民<sup>[13]</sup>等人的研究结果一致。AKT、PI3K 能够强化肿瘤细胞的增殖,拮抗机体正常的抗肿瘤机制。PTEN 则是一种抑癌物质。较之正常群体,脑胶质瘤患者肿瘤细胞已经在机体中占有优势,PTEN 对 PI3K、AKT 的拮抗作用明显削弱<sup>[14-15]</sup>。因此,观察组 AKT 和 PI3K 的阳性率显著高于对照组,而 PTEN 阳性率则显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

从不同病理级别分组 PI3K、AKT、PTEN 表达阳性率来看,低级别组 PI3K、AKT 阳性率显著低于高级别组,PTEN 阳性率则显著高于高级别组( $P < 0.05$ ),这表明 PI3K、AKT 和 PTEN 不仅在正常脑组织和脑胶质瘤脑组织中存在差异,而且还与病理级别有密切联系。本研究结果证实低级别组患者 PI3K、AKT 阳性率更低,PTEN 阳性率更高。就上述结果而言,较之高级别组,低级别组 PTEN 对 PI3K/AKT 信号通路依然有更强的拮抗作用,这有利于防止病灶扩大。此外,从另一方面来看,该结果还表明 PI3K、AKT、PTEN 等能够在某种程度上反映脑胶质瘤患者病情发展情况,并可能成为患者预后情况的判断指标,有利于指导患者预后。

PI3K、AKT 和 PTEN 的关系已经为诸多文献报道<sup>[6-7,12,16]</sup>所证实。PI3K 与 AKT 存在正相关关系,PI3K、AKT 与 PTEN 存在显著的负相关关系。本研究相关性分析结果也证实了 PI3K 和 AKT 之间的正相关关系,PI3K、AKT 与 PTEN 之间的负相关关系( $P<0.05$ ),这表明 PTEN 与 PI3K、AKT 之间存在典型的拮抗。PTEN 表达水平的上升将会限制 PI3K 和 AKT 的表达,抑制肿瘤细胞的形成和发展,为肿瘤治疗奠定更好的生理基础。相反,如果 PI3K 和 AKT 表达上升,不仅意味着 PTEN 表达的下降,还意味着病情正处在恶化状态。Kovalchik 等的研究指出,PTEN/PI3K/AKT 是控制细胞生存、增长、凋亡和代谢的重要通路,可作为癌症治疗的新靶点<sup>[17]</sup>。因此,在临床中测量 PI3K、AKT 和 PTEN 表达水平具有重要的意义。

综上所述,PI3K、AKT、PTEN 对脑胶质瘤发生、形成和进展有一定的影响。较之非脑胶质瘤患者和低级别脑胶质瘤患者,脑胶质瘤患者及高级别脑胶质瘤患者 PI3K、AKT 表达阳性率更高,PTEN 表达阳性率更低。PI3K、AKT 对 PTEN 有明显的抑制作用。通过测定 PI3K、AKT 和 PTEN 水平能够反映脑胶质瘤患者病情进展,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Lamy S, Moldovan PL, Ben Saad A, et al. Biphasic effects of luteolin on interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 expression in glioblastoma cells[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2015, 1853(1): 126-135.

[2] Berges C, Bedke T, Stuehler C, et al. Combined PI3K/Akt and Hsp90 targeting synergistically suppresses essential functions of alloreactive T cells and increases Tregs[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 1091-1105.

[3] Shymanets A, Prajwal, Vadas O, et al. Different inhibition of G beta gamma-stimulated class IB phosphoinositide 3-kinase (PI3K) variants by a monoclonal antibody. Specific function

of p101 as a G beta gamma-dependent regulator of PI3K gamma enzymatic activity[J]. Biochemical Journal, 2015, 469(1): 59-69.

[4] Pappalardo F, Russo G, Candido SA, et al. Computational modeling of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in melanoma cancer[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152104.

[5] Baik SH, Lee J, Lee YS, et al. ANT2 shRNA downregulates miR-19a and miR-96 through the PI3K/Akt pathway and suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma cells[J]. Exp Mol Med, 2016, 48: e222.

[6] 张晓军, 刘健, 万磊, 等. 佐剂关节炎大鼠滑膜血管新生与 PTEN/PI3K/AKT 信号传导通路的关系[J]. 中国骨伤, 2015, 29(1): 71-74.

[7] 陈念慈, 王明昊, 王亮尹, 等. PI3K/Akt 信号转导通路及胶质母细胞瘤靶向治疗研究进展[J]. 解剖科学进展, 2015, 21(1): 94-97.

[8] 王永胜, 王宗宝, 孙灵梅, 等. 脑胶质瘤组织中 T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1 和 Rac GTP 酶激活蛋白 1 蛋白的表达及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(1): 82-84.

[9] 张瑞生. 脑胶质瘤中转录反式作用因子结合蛋白与血管内皮生长因子的表达及其与预后的关系[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(2): 264-267.

[10] 李斐, 陈谦学, 刘宝辉, 等. 神经生长因子和增殖细胞核抗原在脑胶质瘤中的表达及意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36(3): 386-388, 415.

[11] 罗泽旭, 李岩, 罗文超, 等. RUNX3 蛋白在脑胶质瘤中的表达特点及临床意义[J]. 大连医科大学学报, 2015, 56(1): 17-19, 24.

[12] 廖宇钦, 丁建军, 高永中, 等. AKT 和 GSK3 $\beta$  在人脑胶质瘤中的表达[J]. 解剖学研究, 2015, 37(1): 10-14.

[13] 胡志民, 刘金霞, 陶胜忠. 脑胶质瘤 ATM 及 PI3K 的表达及其意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 18(1): 31-33.

[14] 郎博娟, 马金阳, 胡余昌, 等. 胶质瘤中 MicroRNA-184 的表达及其预后价值[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 43(5): 483-487.

[15] Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications[J]. Clin Radiol, 2009, 64(1): 12-21.

[16] 潘俊辰, 徐拓野, 余震南, 等. 胶质瘤中过表达长链非编码 RNA loc285194 促进胶质瘤细胞凋亡[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 20(2): 118-122.

[17] Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of Low-Dose CT screening according to the risk of Lung-Cancer death[J]. N Engl J Med, 2013, 369(3): 245-254.

(2016-03-09 收稿 2016-04-11 修回)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》对关键词的要求

论著需标引 3~8 个关键词。关键词尽量从美国 NLM 的 MeSH 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。有英文摘要的文章,应标注与中文对应的英文关键词。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称;每个英文关键词第一个单词首字母大写,各词汇之间用空格分隔。