· 论著 ·

胶质瘤中MICALL2的表达与临床意义

隋馨瑶[1]，高静[2]
（锦州医科大学 1. 基础医学院病理生理教研室；2. 附属第一医院超声科，辽宁 锦州 121000）

摘要 目的 检测MICALL2在胶质瘤中的表达，分析MICALL2与胶质瘤患者临床病理特征的相关性及其预后价值，推测MICALL2在胶质瘤中的生物学作用。**方法** 采用免疫组织化学染色检测MICALL2在芯片胶质瘤组织和正常脑组织中的表达差异。利用癌症基因组图谱（TCGA）数据库、基因表达谱交互式分析（GEPIA）数据库以及正常组织和肿瘤组织的基因表达数据库2（GENT2）分析MICALL2与胶质瘤患者预后的相关性。采用基因集富集分析（GSEA）鉴定低级别胶质瘤中MICALL2的差异表达基因，推测MICALL2在胶质瘤中的生物学作用。**结果** 胶质瘤组织中MICALL2阳性率高于正常脑组织（$P < 0.001$），MICALL2的表达量与胶质瘤患者TNM病理分期（$P < 0.01$）、肿瘤大小（$P < 0.01$）显著相关。生存分析结果显示，MICALL2可能是胶质瘤患者预后不良的影响因素。GSEA富集分析结果显示，MICALL2在胶质瘤中可能与细胞间黏附等相关。**结论** MICALL2在胶质瘤中的表达水平升高并影响预后，提示其可能成为胶质瘤患者临床治疗和预后判断的潜在靶点。

关键词 胶质瘤；MIACLL2；临床意义；预后
中图分类号 R739.41 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）07-0590-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1632.024
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.003

Clinical implications and the expression of MICALL2 in glioma

SUI Xinyao[1], GAO Jing[2]
（1. Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China; 2. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China）

Abstract Objective To investigate the expression of MICALL2 in glioma, analyze its correlation with clinicopathological characteristics and prognosis in patients with glioma, and explore the potential biological role of MICALL2 in glioma. **Methods** Immunohistochemical staining of glioma tissue chips was performed to compare the differential expression of MICALL2 in glioma and normal brain tissues. Public databases, including The Cancer Genome Atlas (TCGA), Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA), and Gene Expression Database of Normal and Tumor Tissues 2 (GENT2), were used to assess the association between MICALL2 expression and prognosis in patients with glioma. Gene set enrichment analysis (GSEA) was conducted to identify the differentially expressed genes associated with MICALL2 in low-grade gliomas and to infer their biological functions. **Results** The expression of MICALL2 was higher in glioma tissues than in normal brain tissues ($P < 0.001$). MICALL2 expression correlated with TNM staging ($P < 0.01$) and tumor size ($P < 0.01$) in patients with gliomas. Survival analysis indicated that MICALL2 may be an influencing factor of the prognosis in patients with glioma. GSEA enrichment analysis revealed that MICALL2 may be involved in the regulation of intercellular adhesion pathways in gliomas. **Conclusion** MICALL2 is overexpressed in glioma tissues and may negatively affect patient prognosis, indicating its potential as a therapeutic target and prognostic biomarker for gliomas.

Keywords glioma; MICALL2; clinical implication; prognosis

胶质瘤是一种高度致命性和侵袭性的神经系统肿瘤[1]，在中枢神经系统恶性肿瘤中占半数以上[2]。胶质母细胞瘤是恶性程度最高的颅内肿瘤，其治疗效果差，易产生抗药性，尚无最佳治疗方案[3]。尽管目前已有手术切除、放疗、化疗等多种治疗方法，但是胶质瘤的预后仍较差[4]。由于部位的特殊性，大多抗肿瘤药物无法进入脑组织，因此胶质瘤的治疗十分困难[5]。分子标志物有助于预测肿瘤的预后情况，因此需要探索更多分子标志物来预测胶质瘤的预后和治疗效果。

MICALL2是与CasL样蛋白家族相互作用的分子中的一员[6]，也被称为连接Rab13的结合蛋白[7]，具有调节细胞囊泡运输和细胞形态变化等功能[8]。

基金项目：辽宁省自然科学基金（2022-MS-392）
作者简介：隋馨瑶（1998-），女，助教，硕士.
通信作者：高静，E-mail：gaoj@jzmu.edu.cn
收稿日期：2024-08-08
网络出版时间：2025-07-07 10:13:39

研究逐步揭示了*MICALL2*基因在恶性肿瘤形成和演进中发挥的重要作用。在结直肠癌的病理生理中，MICALL2蛋白通过促进Wnt/β-catenin信号传导通路的活化，影响细胞迁移的功能[8]；在胃癌的发病机制中，MICALL2蛋白触发表皮生长因子受体通路激活，从而加快肿瘤细胞的迁移以及上皮–间质转化进程[9]；在非小细胞肺癌的病变过程中，MICALL2通过提高细胞核内c-myc蛋白的稳定性，进一步促进肿瘤侵袭力增强以及细胞增殖率升高。目前，关于MICALL2在人胶质瘤中的具体表达及其对患者预后潜在影响的相关研究仍较少。本研究应用免疫组织化学染色比较和分析正常脑组织和胶质瘤组织中MICALL2的表达水平，并结合相关数据库深入探讨MICALL2与人胶质瘤临床病理特征的相关性，以揭示MICALL2在胶质瘤发病过程中的作用及其分子机制，为后续研究和临床治疗策略的开发提供理论支持。

1　材料与方法

1.1　材料

胶质瘤芯片（批号：HBraG125PG01），购自上海芯超生物科技有限公司，其中正常脑组织3例，胶质瘤组织120例。120例胶质瘤中，男82例，女38例；年龄11~79岁，平均年龄（45.28 ± 15.45）岁；临床病理分级：Ⅰ级5例，Ⅱ级34例，Ⅲ级28例，Ⅳ级53例；肿瘤浸润周围脑组织32例。

1.2　免疫组织化学染色

采用免疫组织化学染色检测芯片组织中MICALL2蛋白表达水平，试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。组织芯片经二甲苯脱蜡后用乙醇梯度洗片脱水，置于pH6.0的柠檬酸盐抗原修复液中进行微波抗原修复，冷却后用PBS冲洗。滴加适量3%过氧化氢孵育10 min，用PBS充分冲洗。滴加一抗兔抗人MICALL2抗体（1 ∶ 1 000稀释，购自美国Proteintech公司）孵育，于4 ℃过夜。次日复温后滴加适量二抗，于37 ℃孵育10~15 min，PBS冲洗。将SP/SABC复合液逐滴加入，于37 ℃下孵育10~15 min，随后用PBS冲洗。在显微镜下滴加DAB显色剂，严格控制反应时间，用双蒸水冲洗。完成苏木素复染步骤后，用36%~38%盐酸1 mL和75%乙醇99 mL混合配置的分化液进行滴加处理，最后再次用双蒸水冲洗。梯度脱水，二甲苯处理后用中性树脂封片。

1.3　免疫组织化学染色结果判定

在高倍显微镜（×200）下，从每张切片中随机选取5个观察区域，采用ImageJ软件评估各视野平均光密度（average optical density，AOD），判定MICALL2的表达水平。各视野下阳性细胞百分比的评估：未见阳性细胞，计0分；阳性细胞百分比≤10%，计1分；阳性细胞百分比>10%~50%，计2分；阳性细胞百分比>50%~70%，计3分；阳性细胞百分比>70%，计4分。观察免疫组织化学染色强度：无阳性着色（阴性），计0分；淡黄色（弱阳性），计1分；棕黄色（阳性），计2分；棕褐色（强阳性），计3分。将每张切片染色强度得分和阳性细胞百分比得分相乘，判定阳性等级：0~4分为低表达，>4分为高表达。

1.4　数据获取

采用癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA）数据库和基因表达谱交互式分析（Gene Expression Profiling Interactive Analysis，GEPIA）数据库对胶质瘤患者*MICALL2*基因表达水平与患者预后进行分析，并结合正常组织和肿瘤组织的基因表达数据库2（Gene Expression database of Normal and Tumor tissues 2，GENT2）下载MICALL2在胶质瘤中的风险比数据，进行荟萃分析，检测MICALL2是否为患者预后的影响因素。最后对MICALL2进行基因集富集分析（Gene Set Enrichment Analysis，GSEA），筛选MICALL2的差异表达基因，并推测其在胶质瘤中的生物学作用。

1.5　统计学分析

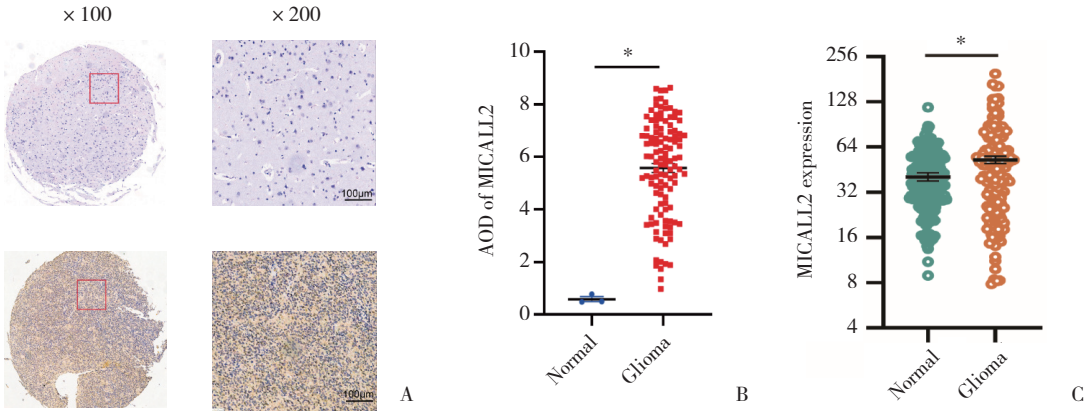
采用GraphPad Prism 8.0软件行统计学分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较时，若方差齐，采用*t*检验；多组间比较时，采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-*q*检验。计数资料用率（%）表示，采用χ^2检验进行比较。绘制Kaplan-Meier生存曲线，组间生存率差异比较采用log-rank检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MICALL2表达及其与临床病理特征的相关性

采用免疫组织化学染色检测3例正常脑组织样本和120例胶质瘤组织样本构成的组织芯片，结果（图1A、1B）显示，与正常脑组织（0.59 ± 0.16）相比，

胶质瘤组织（5.58 ± 1.87）中MICALL2表达水平较高（$P < 0.001$）。比较TCGA数据库中200例正常脑组织和148例胶质瘤组织样本的MICALL2 表达水平，结果（图1C）进一步证实，MICALL2在胶质瘤中的表达水平较高（$P < 0.001$）。分析MICALL2表达与患者临床病理特征的相关性，结果（表1）表明，MICALL2与胶质瘤患者TNM病理分期（$P < 0.01$）和肿瘤大小（$P < 0.01$）显著相关。



A，MICALL2 expression in normal brain and glioma tissues in glioma chips；B，quantification of MICALL2 protein expression between normal brain and glioma tissues；C，MICALL2 expression in normal brain and glioma tissues in TCGA database. * $P < 0.001$. AOD，average optical density.

图1　MICALL2在胶质瘤中的表达情况

Fig.1　MICALL2 expression in glioma tissues

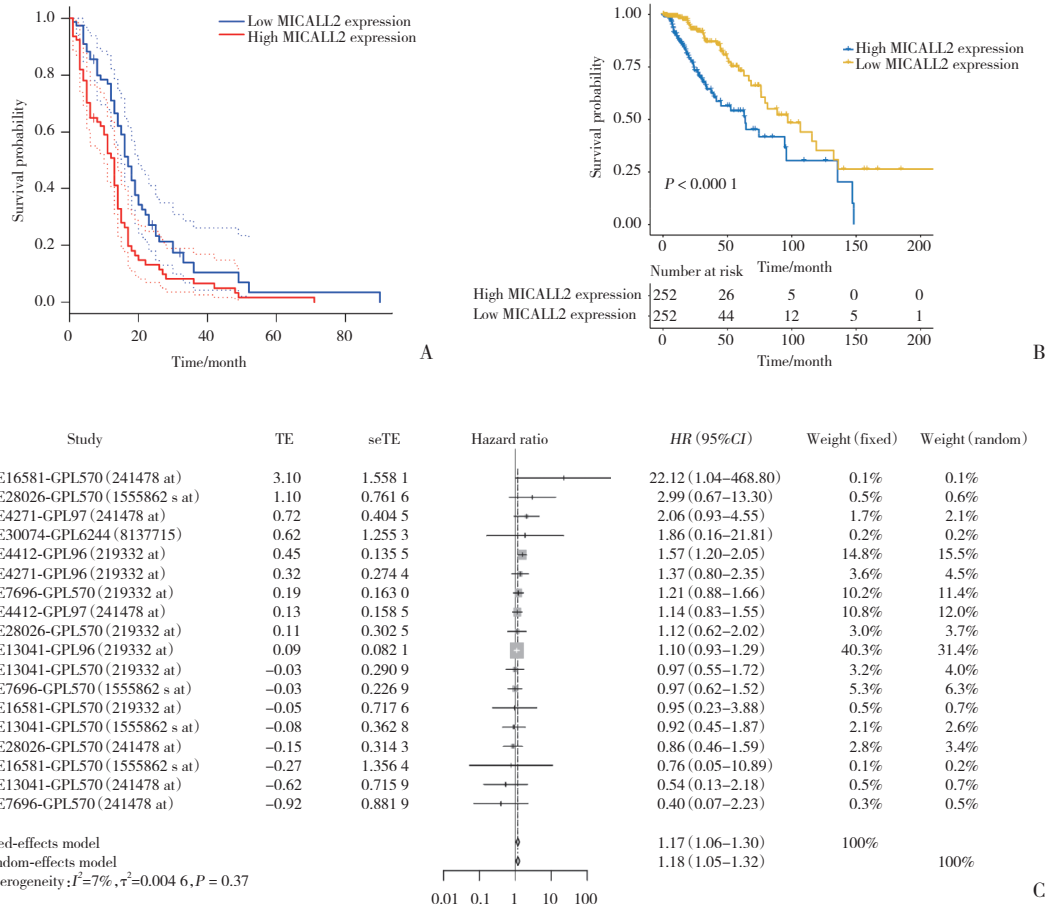
表1　MICALL2表达与胶质瘤患者临床病理特征的相关性

Tab.1　Correlation between MICALL2 expression and clinicopathological characteristics in patients with glioma

Clinicopathological characteristic	*n*	MICALL2 expression		χ^2	*P*
		High	Low		
Age				0.18	0.66
≥18 years	114	85（74.56）	29（25.44）		
<18 years	6	4（66.67）	2（33.33）		
Sex				0.66	0.71
Male	82	59（71.95）	23（28.05）		
Female	38	30（78.95）	8（21.05）		
TNM staging				9.36	<0.01
Ⅰ	5	1（20.00）	4（80.00）		
Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ	115	91（79.13）	24（24.87）		
Tumor size				10.76	<0.01
≥5 cm	38	25（65.79）	3（34.21）		
<5 cm	82	74（90.24）	8（9.76）		

2.2　MICALL2对胶质瘤患者的生存预后价值

采用GEPIA数据库对MICALL2高表达和低表达胶质瘤患者的总生存时间进行分析，结果（图2A）显示，MICALL2低表达患者的总生存时间高于MICALL2高表达患者（$P < 0.01$）。采用Kaplan-Meier生存分析结合随访信息，对TCGA数据库中*MICALL2*基因高表达与低表达低级别胶质瘤的生存时间进行比较，结果（图2B）显示，MICALL2表达水平越高，患者的生存时间越短（$P < 0.001$）。对GENT2数据库中的GSE16581-GPL570进行荟萃分析，结果（图2C）显示，MICALL2高表达的患者死亡风险大。提示MICALL2为胶质瘤患者预后不良的影响因素。



A, survival curves of high and low MICALL2 expression among patients with glioma in the GEPIA database; B, survival curves of high and low MICALL2 expression among patients with glioma in the TCGA database; C, a meta-analysis of MICALL2 expression in patients with glioma in the GENT2 database. TE, treatment effect; seTE, standard error of treatment effect; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

图2　MICALL2表达水平与胶质瘤患者预后的关系

Fig.2　Relationship between MICALL2 expression and prognosis in patients with glioma

2.3　胶质瘤中MICALL2的GSEA富集分析

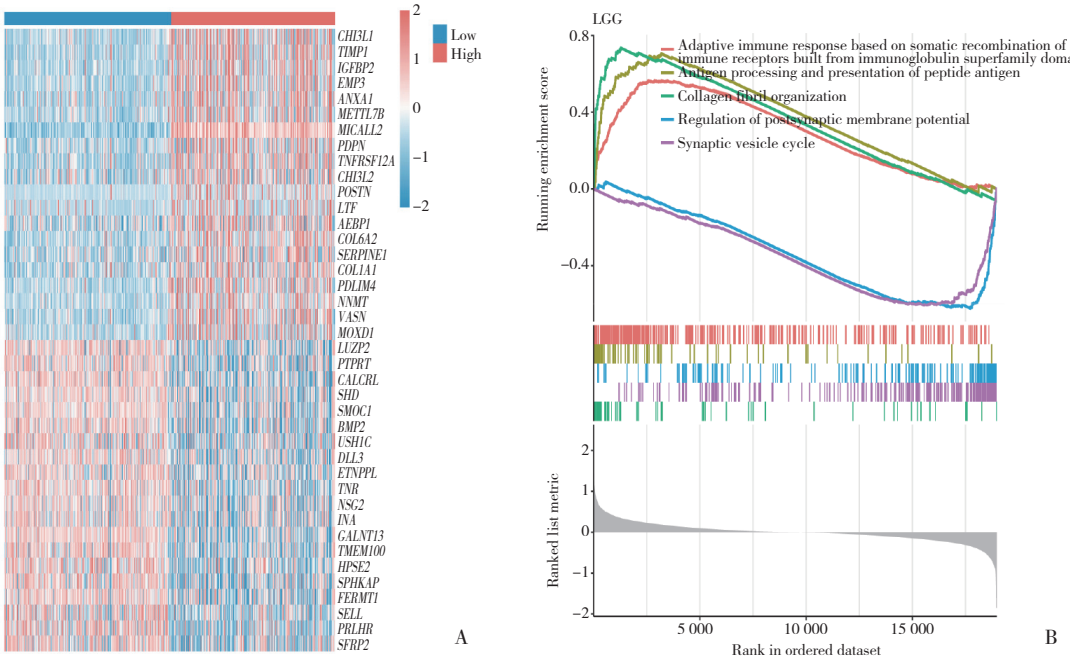
为进一步探索MICALL2在胶质瘤中的生物学作用，首先在低级别胶质瘤中筛选MICALL2的差异表达基因（图3A），并对其进行GSEA富集分析，结果（图3B）显示，MICALL2在低级别胶质瘤中可能参与突触囊泡循环、细胞间蛋白的紧密连接等生物学过程。

3　讨论

胶质瘤恶性程度高、复发快，严重影响患者的生存质量和预后[10]。胶质瘤有强大的血管生成能力，新生血管对肿瘤的生长十分重要，因此胶质瘤的生长速度较快[11]。目前，临床上主要采用手术治疗胶质瘤。然而，随着肿瘤恶性程度升高，其复发率也在升高[4]。因此，快速筛选出特异性分子标志物对胶质瘤的预后非常重要。

MICAL家族是一种多结构域蛋白，在特定的神经元和非神经元细胞中表达，在控制轴突形成和调节细胞骨架动力学中起一定的作用。此外，MICALL2还有调节细胞紧密连接的作用[10]。研究[8]显示，*MICALL2*基因在多种肿瘤的发生和发展中具有促进作用，尤其在肺癌等肿瘤中。但目前关于*MICALL2*基因在人胶质瘤中的表达水平及其与患者预后关系的研究较少。本研究采用免疫组织化学染色检测胶质瘤组织芯片中MICALL2表达水平，结果显示，MICALL2在胶质瘤组织中的表达水平显著高于正常脑组织（$P<0.01$）。为保证研究结果的可信性，从TCGA数据库下载200例正常脑组织和148例胶质瘤组织中*MICALL2* mRNA的表达水平，结果证实MICALL2在胶质瘤中表达水平升高（$P<0.001$）。本研究发现，胶质瘤中MICALL2的表达与

患者的性别、年龄无关，而与患者TNM病理分期（$P<0.01$）和肿瘤大小（$P<0.01$）显著相关。生存分析结果显示，MICALL2高表达的患者生存时间明显缩短。上述结果提示，MICALL2高表达与胶质瘤的发展密切关联，有望成为预测胶质瘤患者预后不良的分子标志物。为深入探究胶质瘤潜在的发病机制，本研究对MICALL2的差异基因进行了筛选，并推测出MICALL2在胶质瘤中可能起到的生物学作用。这些基因中部分被证实参与调节多种肿瘤进展相关的信号通路和细胞过程，然而在胶质瘤中如何与MICALL2相互作用并发挥生物学作用，还需进一步的研究阐明。



A，a heatmap of differentially expressed genes of MICALL2 in low-grade gliomas；B，GSEA enrichment analysis of MICALL2 in low-grade gliomas.

图3　低级别胶质瘤中MICALL2的差异表达基因及其生物学功能

Fig.3　Differentially expressed genes and biological functions of MICALL2 in low-grade gliomas

综上所述，本研究表明，正常脑组织与胶质瘤组织间*MICALL2*基因表达存在显著差异，提示该基因在人胶质瘤的发生和发展中可能扮演重要角色。因此，*MICALL2*基因可能作为评估胶质瘤预后的一个新型生物标志物，其具体作用机制和临床应用价值还需深入研究和验证。

参考文献：

[1] YANG K，WU Z，ZHANG H，et al. Glioma targeted therapy：insight into future of molecular approaches [J]. Mol Cancer，2022，21 (1)：39. DOI：10.1186/s12943-022-01513-z.

[2] XU S，TANG L，LI X，et al. Immunotherapy for glioma：current management and future application [J]. Cancer Lett，2020，476：1-12. DOI：10.1016/j.canlet.2020.02.002.

[3] WELLER M，WEN PY，CHANG SM，et al. Glioma [J]. Nat Rev Dis Primers，2024，10 (1)：33. DOI：10.1038/s41572-024-00516-y.

[4] 刘明，刘熙鹏，李淳，等. 水飞蓟素通过调控miR-124-3p/WEE1轴影响胶质瘤细胞恶性生长的机制研究 [J]. 中国医科大学学报，2024，53 (2)：142-148. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.02.009.

[5] BALLABH P，BRAUN A，NEDERGAARD M. The blood-brain barrier：an overview：structure，regulation，and clinical implications [J]. Neurobiol Dis，2004，16 (1)：1-13. DOI：10.1016/j.nbd.2003.12.016.

[6] ZENG X，WANG H，YANG J，et al. Micall2 is responsible for the malignancy of clear cell renal cell carcinoma [J]. Yonago Acta Med，2023，66 (1)：171-179. DOI：10.33160/yam.2023.02.021.

[7] 孙倩，康波. Rab8的结构和功能的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报，2023，45 (3)：397-404. DOI：10.11844/cjcb.2023.03.0006.

[8] YANG Y，YE F，XIA T，et al. High MICAL-L2 expression and its role in the prognosis of colon adenocarcinoma [J]. BMC Cancer，2022，22 (1)：487. DOI：10.1186/s12885-022-09614-0.

[9] MIN P，ZHAO S，LIU L，et al. MICAL-L2 potentiates Cdc42-dependent EGFR stability and promotes gastric cancer cell migration [J]. J Cell Mol Med，2019，23 (6)：4475-4488. DOI：10.1111/jcmm.14353.

[10] WEN P，WANG H，LI Y，et al. MICALL2 as a substrate of ubiquitinase TRIM21 regulates tumorigenesis of colorectal cancer [J]. Cell Commun Signal，2022，20 (1)：170. DOI：10.1186/s12964-022-00984-3.

[11] WANG J，WANG Z，ZHANG G，et al. Blood-brain barrier-crossing dendrimers for glioma theranostics [J]. Biomater Sci，2024，12 (6)：1346-1356. DOI：10.1039/d4bm00043a.

（编辑　陈　姜）