

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.016

人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与临床病理特征、细胞增殖和预后的关系

赵 乐,李 涛[△]

陕西省榆林市第二人民医院神经外科,陕西榆林 719000

摘 要:目的 探讨人脑胶质瘤组织同源异形框基因 Six1、胰岛素样生长因子-2(IGF2)蛋白表达与临床病理特征、细胞增殖和预后的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月该院切除的 80 例人脑胶质瘤组织设为观察组,另选取同期该院切除的 40 例非肿瘤脑组织设为对照组。采用免疫组化法检测两组患者脑组织 Six1、IGF2 蛋白的阳性表达水平,对比蛋白阳性表达和阴性表达患者的 Ki-67、增殖细胞核抗原(PCNA)标记指数(LI),并分析 Six1、IGF2 蛋白表达与患者临床病理特征的关系,用 Pearson 相关分析 Six1 与 IGF2 表达水平的相关性,Kaplan-Meier 生存分析研究 Six1、IGF2 蛋白表达与患者预后的关系,多因素 COX 回归模型分析人脑胶质瘤患者预后的影响因素。**结果** 观察组 Six1、IGF2 蛋白阳性表达率分别为 65.00%、47.50%,均明显高于对照组的 22.50%、12.50%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。人脑胶质瘤患者肿瘤分化程度越低, Six1、IGF2 蛋白阳性表达率越高($P<0.05$)。 Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者的 Ki-67 LI、PCNA LI 均明显高于阴性表达患者($P<0.05$);随着 Six1、IGF2 蛋白阳性表达程度增加, Ki-67 LI、PCNA LI 随之升高($P<0.05$)。 Pearson 相关分析结果显示, Six1 与 IGF2 蛋白在人脑胶质瘤组织中表达水平呈正相关($r=0.399, P<0.05$)。 Kaplan-Meier 生存分析显示, Six1、IGF2 蛋白阴性表达患者随访 3 年的生存率分别高于 Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者(Log-rank $\chi^2=4.029, 4.903, P=0.045, 0.027$)。 COX 回归分析结果显示,低肿瘤分化程度、 Six1 阳性表达、IGF2 阳性表达均是影响人脑胶质瘤患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论** 人脑胶质瘤患者肿瘤组织 Six1、IGF2 蛋白呈高水平表达,其表达水平与人脑胶质瘤的肿瘤分化程度、肿瘤细胞增殖、患者预后密切相关。

关键词:人脑胶质瘤; 同源异形框基因 Six1; 胰岛素样生长因子-2; 临床病理特征; 预后

中图分类号:R651.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2651-05

Relationship between the expression of Six1 and IGF2 protein in human glioma tissue and clinicopathological features, cell proliferation and prognosis

ZHAO Le, LI Tao[△]

Department of Neurosurgery, Yulin Second Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression of sine oculis homeobox homolog 1 (Six) and insulin-like growth factors-2 (IGF2) protein in human glioma tissue and clinicopathological features, cell proliferation and prognosis. **Methods** A total of 80 cases of human glioma tissues resected in our hospital from January 2016 to January 2018 were selected as the observation group, and 40 cases of non tumor brain tissues in our hospital in the same period were selected as the control group. The positive expression levels of Six1 and IGF2 protein in brain tissue of patients in both groups were detected by immunohistochemistry. The Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) labeling index (LI) of patients with protein positive and negative expression were compared. And the relationship between the expression of Six1 and IGF2 protein and clinicopathological parameters were analyzed. Pearson correlation was used to analyze the correlation between Six1 and IGF2 expression level. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the relationship between the expression of Six1 and IGF2 protein and the prognosis of patients. Multivariate Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of patients with human glioma. **Results** The positive expression rates of Six1 and IGF2 protein in the observation group were 65.00% and 47.50% respectively, which were significantly higher than 22.50% and 12.50% in the control group ($P<0.05$). The lower the degree of tumor differentiation in patients with human glioma, the higher the positive expression rate of Six1 and IGF2 protein in glioma tissue ($P<0.05$). The Ki-67 LI and PCNA LI in patients with positive expression of Six1 and IGF2 protein were significantly higher than those in patients with negative expression ($P<0.05$),

and with the positive expression of Six1 and IGF2 protein increased, the Ki-67 LI and PCNA LI increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between the expression levels of Six1 and IGF2 protein in human glioma ($r = 0.399, P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year survival rate of patients with negative expression of Six1 and IGF2 protein was significantly higher than that of patients with positive expression of Six1 and IGF2 protein (Log-rank $\chi^2 = 4.029, 4.903; P = 0.045, 0.027$). COX regression analysis showed that low degree of tumor differentiation, positive expression of Six1 and positive expression of IGF2 were risk factors affecting the prognosis of glioma patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Six1 and IGF2 proteins are highly expressed in glioma tissues, and their expression levels are closely related to the pathological differentiation, tumor cell proliferation and prognosis of human glioma.

Key words: human glioma; sine oculis homeobox homolog 1; insulin-like growth factor-2; clinico-pathological features; prognosis

人脑胶质瘤是中枢神经系统常见的恶性肿瘤,其发病率占全部颅内肿瘤的 35%~60%,全球每年约有 19 万新发患者,但仅有 5% 的患者生存时间超过 5 年,具有发病率高、复发率高、病死率高以及治愈率低的特点,严重威胁患者生命健康^[1]。目前,临床诊断人脑胶质瘤主要依靠影像学检查及术后病理诊断,虽能帮助大部分患者确诊,但在临床鉴别和分级中仍存在一定局限性,影响其诊断价值^[2]。随着分子病理诊断学的发展,生物标志物检查被逐渐应用于临床诊断中枢神经系统疾病。同源异形框基因为转录调控因子,具有特异性调节基因的表达作用,其中 Six1 在细胞增殖、分化、黏附等细胞生理功能中发挥重要作用,据临床研究发现,乳腺癌^[3]、肝癌^[4]等诸多恶性肿瘤患者中存在 Six1 的异常高表达。胰岛素样生长因子-2(IGF2)为胚胎生长因子,近年来有研究证实 IGF2 的表达与肿瘤的良恶性相关,且在结直肠癌^[5]、非小细胞肺癌^[6]等肿瘤组织中呈高表达。本研究通过探讨人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与临床病理特征、细胞增殖和预后的关系,以期临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在本院接受诊治的人脑胶质瘤患者切除的瘤组织 80 例设为观察组,另选取同期本院收治的非脑瘤患者手术切除的脑组织 40 例设为对照组。对照组患者年龄 15~75 岁,平均(53.34±7.12)岁;男 22 例,女 18 例。观察组患者年龄 12~72 岁,平均(52.63±6.75)岁;男 44 例,女 36 例。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准,所有研究对象均签署知情同意书。纳入标准:(1)根据临床症状、体征检查确诊为人脑胶质瘤^[7],并行手术切除治疗患者;(2)术前未进行放疗、化疗治疗者;(3)临床病历资料完整者。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能不全者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)既往有精神疾病者;(4)合并有活动性感染、血液系统疾病者。

1.2 主要试剂 兔抗人 IGF2、Six1 单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司,荧光定量试剂盒、逆转录试剂盒和免疫组化试剂盒均购自北京中衫金桥生物技术有限公司。

1.3 方法 采用 SP 免疫组化法检测 Six1、IGF2 蛋白免疫反应性。使用 10% 甲醇溶液固定标本,采用石蜡包埋,将标本切成 5 μm 薄片后进行脱水处理、ED-TA 抗原修复液高压修复之后,使用 3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶 30 min,加入 1:500 浓度的兔抗人一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。过夜取出后室温恢复,采用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后,加入兔抗人二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒显色后苏木精复染,随后封片,整个 SP 免疫组化过程严格按照说明书操作步骤进行。试验过程中,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定 Six1、IGF2 蛋白阳性信号均定位在细胞质内,阳性细胞为呈棕黄色或棕褐色颗粒。(1)根据阳性细胞染色强度进行结果判定:0 分为染色强度无色;1 分为淡黄色(弱阳性);2 分为棕黄色(中等强度);3 分为棕褐色(强阳性)。(2)根据阳性细胞百分比进行结果判定:0 分为阳性细胞占比 0%;1 分为阳性细胞占比 $< 0\% \sim 10\%$;2 分为阳性细胞占比 $> 10\% \sim 49\%$;3 分为阳性细胞占比 $> 49\% \sim 75\%$;4 分为阳性细胞占比 $> 75\%$ 。(3)染色指数=阳性细胞染色强度评分 $\times$ 阳性细胞百分比评分:染色指数 0 分为阴性表达(-);染色指数 1~2 分为低阳性表达(+);染色指数 3~5 分为中阳性表达(++);染色指数 > 6 分为高阳性表达(+++) [8]。增殖细胞核抗原(PCNA)与 Ki-67 阳性信号均位于细胞核中。PCNA、Ki-67 标记指数(LI)判断标准:随机选择 10 个 400 倍视野进行细胞计数,一共计数 $> 1\,000$ 个细胞的基础上计算 LI(计数时不包括血管内皮阳性细胞)。LI(%)=阳性细胞数/总计数细胞数 $\times 100\%$ [9]。

1.5 随访 采用电话联系或者门诊复查的方式对研究对象进行 36 个月的随访,随访时间至 2021 年 1 月。将患者第 1 次手术时间至死亡日期或随访截止

日期视为总生存时间(OS)。

1.6 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;趋势分析采用经两分类转化后的 Cochran Armitage 趋势检验。此外,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率的比较采用 Log-rank 检验;采用 Pearson 相关分析 Six1 与 IGF2 蛋白在人脑胶质瘤组织中表达水平的相关性;通过多因素 COX 比例风险回归模型分析患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 Six1、IGF2 蛋白阳性表达情况比较 观察组 Six1、IGF2 蛋白阳性表达率均明显高于对照组 ($P<0.05$),见表 1、表 2。

2.2 人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与患者临床病理特征的关系 Six1、IGF2 蛋白阳性表达在人脑胶质瘤患者不同病理类型、肿瘤最大径、肿瘤病理分级、年龄、性别之间差异无统计学意义 ($P>0.05$);

Six1、IGF2 蛋白阳性表达率在人脑胶质瘤患者不同肿瘤分化程度间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),且肿瘤分化程度越低,Six1、IGF2 蛋白阳性表达率越高 ($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组 Six1 蛋白阳性表达情况比较[n(%)]

组别	n	—	+	++	+++	Six1 蛋白 阳性表达
对照组	40	31(77.50)	5(12.50)	3(7.50)	1(2.50)	9(22.50)
观察组	80	28(35.00)	13(16.25)	16(20.00)	23(28.75)	52(65.00)
χ^2						19.272
P						<0.001

表 2 两组 IGF2 蛋白阳性表达情况比较[n(%)]

组别	n	—	+	++	+++	IGF2 蛋白 阳性表达
对照组	40	35(87.50)	4(10.00)	1(2.50)	0(0.00)	5(12.50)
观察组	80	42(52.50)	18(22.50)	13(16.25)	7(8.75)	38(47.50)
χ^2						14.207
P						<0.001

表 3 Six1、IGF2 蛋白表达与人脑胶质瘤患者临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	n	Six1 蛋白			IGF2 蛋白		
		阳性表达	χ^2	P	阳性表达	χ^2	P
性别			0.568	0.451		0.164	0.686
男	44	27(61.36)			20(45.45)		
女	36	25(69.44)			18(50.00)		
年龄(岁)			1.474	0.225		0.022	0.883
≥45	47	28(59.57)			22(46.81)		
<45	33	24(72.73)			16(48.48)		
病理类型			0.711	0.701		1.209	0.546
星型	33	23(69.70)			15(45.45)		
少突型	20	13(65.00)			8(40.00)		
少突星型	27	16(59.26)			15(55.56)		
肿瘤分化程度			19.377	<0.001		12.707	<0.001
中、高分化	48	22(45.83)			15(31.25)		
低分化	32	30(93.75)			23(71.88)		
肿瘤最大径(cm)			0.840	0.359		1.186	0.276
≤5	43	26(60.47)			18(41.86)		
>5	37	26(70.27)			20(54.05)		
肿瘤病理分级			3.091	0.079		1.749	0.186
I+Ⅱ级	42	24(57.14)			17(40.48)		
Ⅲ+Ⅳ级	38	28(73.68)			21(55.26)		

2.3 人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与 Ki-67 LI、PCNA LI 的关系 Six1 蛋白阳性表达患者的 Ki-67 LI、PCNA LI 均明显高于 Six1 蛋白阴性表达患者 ($P<0.05$),且随着 Six1 蛋白阳性表达程度的增加,

Ki-67、PCNA LI 随之升高 ($P<0.05$),见表 4。

2.4 Six1 与 IGF2 蛋白在人脑胶质瘤组织中表达水平的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, Six1 与 IGF2 蛋白在人脑胶质瘤组织中表达水平呈正

相关($r=0.399, P<0.05$)。

表 4 人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与 Ki-67 LI、PCNA LI 的关系($\bar{x}\pm s$)

蛋白表达情况	<i>n</i>	Ki-67 LI	PCNA LI
Six1 蛋白表达			
—	28	1.34±0.36	1.30±0.22
+	13	16.28±2.84 ^a	10.28±2.25 ^a
++	16	20.36±2.13 ^{ab}	14.25±3.20 ^{ab}
+++	23	28.74±4.64 ^{abc}	22.65±3.75 ^{abc}
IGF2 蛋白表达			
—	42	1.46±0.32	0.90±0.15
+	18	14.16±2.77 ^a	8.95±1.18 ^a
++	13	18.76±4.52 ^{ab}	12.13±2.23 ^{ab}
+++	7	24.66±3.82 ^{abc}	20.34±3.66 ^{abc}

注:与表达情况为一比较,^a $P<0.05$;与表达情况为+比较,^b $P<0.05$;与表达情况为++比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 人脑胶质瘤组织 Six1、IGF2 蛋白表达与患者预后的关系 3 年的随访结束后共获访 76 例,失访 4 例,76 例患者中死亡 41 例,生存 35 例。Six1 蛋白阴性表达患者的生存率为 62.96%(17/27),高于 Six1 蛋白阳性表达患者的 36.73%(18/49),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.029, P=0.045$);IGF2 蛋白阴性表达患者的生存率为 57.50%(23/40),高于 IGF2 蛋白阳性表达患者的 33.33%(12/36),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.903, P=0.027$)。

2.6 COX 回归分析人脑胶质瘤患者预后的影响因素 建立 COX 比例风险回归模型(逐步后退法, $\alpha_{\text{保留}}=0.05, \alpha_{\text{剔除}}=0.10$),以人脑胶质瘤患者预后状况为应变量,赋值 1=死亡,0=生存,t=生存期。自变量为肿瘤分化程度、IGF2 蛋白表达情况、Six1 蛋白表达情况,赋值见表 5。回归结果显示,低肿瘤分化程度、IGF2 阳性表达、Six1 阳性表达均是影响胶质瘤患者预后的危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 5 COX 回归自变量赋值情况	
变量	赋值
肿瘤分化程度	中、高分化=0,低分化=1
IGF2 蛋白表达	阴性表达=0,阳性表达=1
Six1 蛋白表达	阴性表达=0,阳性表达=1

表 6 人脑胶质瘤患者预后的影响因素分析						
指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
肿瘤分化程度	1.047	0.389	7.245	0.007	2.849	1.329~6.106
IGF2 蛋白表达	1.115	0.314	12.585	<0.001	3.050	1.647~5.648
Six1 蛋白表达	0.878	0.400	4.809	0.028	2.406	1.098~5.274
常数项	0.194	0.099	3.804	0.051	1.214	0.999~1.475

3 讨 论

人脑胶质瘤是中枢神经系统常见恶性肿瘤,发病

率占成人颅内肿瘤的 40%,其以浸润性方式生长,导致手术治疗难以完全切除瘤体,治疗效果差,患者具有较高的病死率^[10-11]。随着分子生物学检测技术的不断发展,研究者逐渐开始从肿瘤组织蛋白质分子表达等角度进一步了解胶质瘤发病机制,为临床进行生物靶点治疗或判断胶质瘤患者预后提供参考。Six 是一类特殊的转录调控因子,参与调控特异性基因表达,Six1 作为 Six 家族的重要成员,在乳腺癌中可通过 HBO1 和 AIB1 组蛋白乙酰转移酶调节糖酵解,促进体外和体内的 Warburg 效应和肿瘤生长^[12]。胰岛素样生长因子(IGF)是一类功能细胞调控因子,其分泌细胞广泛分布在人体肝、肾、肺、脑等组织中,IGF2 是肝脏和许多其他组织产生的一种相对分子质量为 7.5×10^3 的肽,具有家族一系列典型生物学特性,对细胞的增殖分化发挥一定作用^[13]。

本研究结果发现,人脑胶质瘤患者 Six1、IGF2 蛋白阳性表达率均明显高于同期非脑瘤患者,呈高水平表达;低分化人脑胶质瘤患者 Six1、IGF2 蛋白阳性表达率明显高于中、高分化人脑胶质瘤患者。提示人脑胶质瘤分化程度越低,Six1、IGF2 蛋白阳性表达率越高,进一步提示 Six1、IGF2 蛋白表达与人脑胶质瘤的发生发展密切相关。这可能与两者在细胞的增殖、分化、迁移、黏附、凋亡中发挥重要作用有关。临床研究发现,过度表达的 Six1 能够逆转由过度表达的微小 RNA(miR)-155-3p 诱导的细胞凋亡所引起的细胞周期分布、增殖,而 miR-155-3p 可通过调节 Six1 的表达,促进胶质母细胞瘤的进展^[14]。王文斐等^[15]的研究表明,IGF2 在胶质瘤的发生发展中发挥一定的作用,且其表达随着病理分级的增加而升高。

肿瘤细胞增殖是反映肿瘤恶性程度的重要指标,与肿瘤的发生发展、浸润、转移密切相关,细胞的恶性增殖是肿瘤的重要特征。PCNA、Ki-67 均为增殖细胞相关的核抗原,能够有效反映细胞增殖的活跃程度^[16]。本研究结果发现,Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者 Ki-67 LI、PCNA LI 均明显高于其阴性表达患者,且随着 Six1、IGF2 蛋白阳性表达程度增加,Ki-67 LI、PCNA LI 随之升高。提示 Six1、IGF2 蛋白表达与人脑胶质瘤细胞增殖活跃程度密切相关,在肿瘤细胞增殖中发挥重要作用。Six1 基因主要定位于人染色体 14q23 上,产物蛋白由同源异型结构域 N-末端与 Six 结构域组成,与 DNA 特定结合后调节下游基因表达^[17]。近年来研究发现,Six1 是转录因子 E2F1 的转录靶基因,将转录活性维持在有丝分裂早期,对细胞的增殖、分化等方面起重要的作用,Six1 蛋白在多种肿瘤中表达上调,活化细胞周期调节因子,促进肿瘤细胞增殖、浸润,从而在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[18]。IGF2 基因为内源性印记基因,据研究证实,IGF2 基因的印迹丢失易引起 IGF2 蛋白过度表达,从而抑制肿瘤细胞的凋亡,促进肿瘤细胞增殖、转化^[19]。

本研究结果还发现, Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者随访 3 年的生存率明显低于 Six1 蛋白阴性表达患者($P<0.05$)。COX 回归分析结果显示, 低肿瘤分化程度、IGF2 阳性表达、Six1 阳性表达均是影响人脑胶质瘤患者预后的危险因素。提示 Six1、IGF2 蛋白可作为评估患者预后的有效指标, 对患者预后有显著影响, Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者的预后较差。LI 等^[12]也证实了 Six1 可以通过调节糖酵解促进肿瘤生长。IGF2 蛋白通过与受体结合介导 RELA/p65、MAPK/ERK/Raf/Ras 等通路, 经甲硫氨酸脑啡肽信号传导上调肿瘤细胞血管内皮生长因子水平, 对调节肿瘤组织血管生成起到关键作用, 从而促进肿瘤的生长、浸润, 患者往往预后不良^[20]。本研究 Pearson 相关分析结果显示, Six1 与 IGF2 蛋白在人脑胶质瘤组织中表达水平呈正相关($P<0.05$)。提示 Six1、IGF2 蛋白两者在人脑胶质瘤患者组织的表达情况可作为判断预后的生物标志物, 二者联合检测可能成为人脑胶质瘤生物标记的新指标, 亦可能成为人脑胶质瘤基因治疗的潜在靶点, 为临床制订更为合理和有效的治疗方案提供依据。

综上所述, Six1、IGF2 蛋白在人脑胶质瘤患者组织中呈高表达, 且肿瘤分化程度越低, 肿瘤细胞增殖越活跃, Six1、IGF2 蛋白阳性表达率越高。Six1、IGF2 蛋白阳性表达患者的生存期较短, 预后较差。

参考文献

- [1] RASMUSSEN B K, HANSEN S, LAURSEN R J, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry[J]. J Neuronocol, 2017, 135(3): 571-579.
- [2] 魏光全, 张贵祥, 付勇, 等. 胶质瘤 MRI 特征与血管内皮生长因子表达的相关性[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(24): 2268-2270.
- [3] XU M, ZHANG X, ZHANG S, et al. SPOCK1/SIX1axis promotes breast cancer progression by activating AKT/mTOR signaling[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(1): 1032-1050.
- [4] 蒲娇, 张林颖, 张小晶. Six1 基因甲基化在肝癌病情及预后评估中的价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(6): 618-621.
- [5] GAO T, LIU X, HE B, et al. Long non-coding RNA 91H regulates IGF2 expression by interacting with IGF2BP2 and promotes tumorigenesis in colorectal cancer[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 664-671.
- [6] 廖永德, 赵金平, 周晟, 等. 胰岛素样生长因子 2 在非小细胞肺癌中表达的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(20): 1190-1193.
- [7] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(7): 485-509.
- [8] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 90.
- [9] 袁喜先, 张蒙蒙, 曲若梅, 等. Survivin shRNA-APC 双基因共表达稳转株对人 HT-29 结肠癌细胞中 PCNA、Ki-67 表达的影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(5): 597-599.
- [10] 张明石, 梁艳秋, 李明军, 等. 人脑胶质瘤中 CD147 和 MMP-2 的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(26): 5124-5126.
- [11] 段军伟, 唐晓平, 张涛, 等. microRNA-34a 对人脑胶质瘤细胞生物学特性的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(23): 3826-3829.
- [12] LI L, LIANG Y, KANG L, et al. Transcriptional Regulation of the Warburg Effect in Cancer by SIX1[J]. Cancer Cell, 2018, 33(3): 368-385.
- [13] LIVINGSTONE C. IGF2 and cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(6): R321-R339.
- [14] CHEN G, CHEN Z, ZHAO H. MicroRNA-155-3p promotes glioma progression and temozolomide resistance by targeting Six1[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5363-5374.
- [15] 王文斐, 刘文庆, 尚明华, 等. 胰岛素样生长因子-2 在胶质瘤中表达的意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(10): 1076-1078.
- [16] 涂勤, 罗才奎, 余小祥, 等. MicroRNA-664 对人脑胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(17): 1827-1830.
- [17] 付苏, 蒋艳, 樊朝凤, 等. Six1 和 MTDH 在人脑胶质瘤中的表达、临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2597-2601.
- [18] ZHANG X, XU R. Six1 expression is associated with a poor prognosis in patients with glioma[J]. Oncol Lett, 2017, 3(3): 1293-1298.
- [19] LI Z W, XUE M, ZHU B X, et al. microRNA-4500 inhibits human glioma cell progression by targeting IGF2BP1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 513(4): 800-806.
- [20] BHARGAVA S, VISVANATHAN A, PATIL V, et al. IGF2 mRNA binding protein 3 (IMP3) promotes glioma cell migration by enhancing the translation of RELA/p65[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 40469-40485.

(收稿日期: 2021-12-29 修回日期: 2022-04-29)