

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.019

不同级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白的阳性表达情况及临床意义

甘 杰¹,文擘彬¹,杨 晗²,王 争^{1△}

1. 湖南省长沙市第四医院神经外科,湖南长沙 410000;2. 中南大学湘雅医院神经外科,湖南长沙 410000

摘 要:**目的** 探讨不同级别胶质瘤患者胆碱激酶 α(CHKα)、细胞外信号调节激酶(ERK)及丝裂原激活蛋白激酶(MEK)蛋白的阳性表达情况及临床意义。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 12 月长沙市第四医院神经外科收治的 124 例胶质瘤患者的临床资料。检测、统计不同级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白的阳性表达情况。**结果** 不同肿瘤最大径、年龄、WHO 分级及预后胶质瘤患者 MEK、ERE、CHKα 蛋白的高、低表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。I、II、III、IV 级胶质瘤患者 MEK 蛋白阳性表达率分别为 9.62%、7.69%、94.08%和 92.04%,ERK 蛋白阳性表达率分别为 9.57%、7.49%、94.52%和 92.18%,CHKα 蛋白阳性表达率分别为 9.60%、7.53%、94.71%和 92.23%,高、低级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访结束后结果显示,124 例患者中死亡 52 例,失访 12 例,获得随访 112 例,随访率为 90.32%。**结论** 不同级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白的阳性表达情况有明显区别,并且与患者的疾病预后明显相关,对疾病的诊断和预后判断具有重要价值。

关键词:胶质瘤; 丝裂原激活蛋白激酶; 细胞外信号调节激酶; 胆碱激酶 α; 免疫组织化学法
中图分类号:R739.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)08-1118-05

Positive expression and clinical significance of MEK,ERK and CHKα proteins
in patients with glioma of different grades

GAN Jie¹,WEN Bobin¹,YANG Han²,WANG Zheng^{1△}

1. Department of Neurosurgery, The Fourth Hospital of Changsha in Hunan Province, Changsha, Hunan 410000, China; 2. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract:**Objective** To investigate the positive expression and clinical significance of choline kinase α (CHKα), extracellular signal-regulated kinase (ERK) and mitogen-activated protein kinase (MEK) proteins in patients with different grades of glioma. **Methods** The clinical data of 124 glioma patients admitted to the Department of Neurosurgery, the Fourth Hospital of Changsha from January 2019 to December 2022 were retrospectively analyzed. The positive expressions of MEK, ERK and CHKα proteins in patients with glioma of different grades were detected and analyzed. **Results** The mortality risk of patients with glioma was statistically significant compared with the maximum diameter of different tumors, the age, WHO grade and prognosis of glioma patients with high and low expression of MEK, ERK and CHKα proteins ($P<0.05$). The positive expression rates of MEK protein in grade I, II, III and IV gliomas were 9.62%, 7.69%, 94.08% and 92.04% respectively. The positive expression rates of ERK protein were 9.57%, 7.49%, 94.52% and 92.18% respectively. The positive expression rates of CHKα protein were 9.60%, 7.53%, 94.71% and 92.23% respectively. There were significant differences in the positive expression rates of MEK, ERK and CHKα proteins between high and low grade patients with glioma ($P<0.05$). The follow-up results showed that 52 patients died, 12 patients were lost to follow-up, and 112 patients were recovered, with a follow-up rate of 90.32%. **Conclusion** The positive expression of MEK, ERK and CHKα proteins in patients with glioma of different grades are significantly different, and are significantly correlated with the prognosis of the patients, which is of great value for the diagnosis and prognosis of the disease.

Key words: glioma; mitogen-activated protein kinase; extracellular signal-regulated kinase; choline kinase α; immune histochemical method

脑胶质瘤是一种生长迅速、侵袭性较强的原发性颅内肿瘤,其发病机制涉及多个信号通路的异常激活和调控失衡^[1]。胆碱激酶 α(CHKα)、细胞外信号调

节激酶(ERK)及丝裂原激活蛋白激酶(MEK)是细胞信号通路中的关键蛋白,它们均参与了细胞的增殖、生存、分化等多个生物学过程,恶性肿瘤中异常活化

的信号通路通常与肿瘤的发生和发展密切相关^[2]。MEK/ERK 信号通路是一个主要的细胞增殖和生存信号传导通路,而 CHK α 则在细胞周期调控和 DNA 损伤修复中发挥关键的调节作用,这些蛋白的表达水平是否可以作为胶质瘤的生物标志物,且是否有助于对不同级别的胶质瘤进行分类和预测患者的生存状况还有待考察。临床通常使用基因表达水平的定量数据来定义 MEK、ERK 和 CHK α 等基因的高表达和低表达状态。基于此,本研究采用免疫组织化学法检测不同级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHK α 蛋白的阳性表达情况,判断其预后价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 12 月长沙市第四医院神经外科收治的 124 例胶质瘤患者的临床资料,其中男 64 例(51.61%),女 60 例(48.39%);年龄 10~75 岁,平均(43.58 $\pm$ 11.03)岁。根据世界卫生组织(WHO)胶质瘤的分级标准将其划分为 I~IV 级^[3]。纳入标准:(1)所有患者均经病理学检查诊断符合胶质瘤诊断标准^[4];(2)血液、尿液、大便、肝功能、肾功能、心功能检查均无异常。排除标准:(1)疾病类型为复发性胶质瘤或接受过分子靶向药物及放化疗治疗的患者;(2)合并心、肝、肺、肾等实质性脏器病变或其他恶性肿瘤患者。本研究经长沙市第四医院医学伦理委员会审核批准(201810-013)。

1.2 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达情况检测方法 根据患者胶质瘤发生的不同功能区进行切除,并采用 3.7%甲醛溶液固定和脱水包埋切除组织,随后进行染色。采用免疫组织化学法对上述组织实施抗原修复及脱蜡,再用封闭液封闭 2 h,加入 MEK、ERK、CHK α 抗体温育 2 h,使用磷酸盐缓冲液洗净后加入相应种属二抗。并将苏木精和二氨基联苯胺显色液加入实施常规复染,随后给予封片和干燥,同时观察 MEK、ERK、CHK α 蛋白的表达情况。在 400 倍光学显微镜下任意选取 6 个视野,每个视野观察 100 个细

胞。MEK、ERK、CHK α 蛋白表达情况以细胞膜/细胞核/细胞质中出现着色视为阳性细胞。阳性细胞百分数评分标准:阳性细胞数 $\leq$ 5%为 0 分; $>$ 5%~20%为 1 分; $>$ 20%~50%为 2 分; $>$ 50%为 3 分。着色程度强弱评分标准:无着色为 0 分;轻度着色为 1 分;中度着色为 2 分,重度着色为 3 分。MEK、ERK、CHK α 蛋白表达情况评估:阳性细胞百分数评分和着色程度强弱评分总分为 0 分为“-”,总分为 1~2 分为“+”,定义为 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达阴性(低表达);总分为 3~4 分为“++”,总分为 5~6 分为“+++”,定义为 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达阳性(高表达)。

1.3 免疫组织化学法判读标准 采用 Capture 2.1 显微镜图片采集软件选取 3 个染色均匀且不相邻的高倍视野($\times$ 400)进行拍照,以阳性细胞百分数和着色强度作为标准,对所有观察到的阳性细胞实施计数,并对阳性细胞的百分数进行计算,取其平均值。

1.4 随访情况 术后医务人员需指导患者准时来院进行放化疗,注意饮食营养补充,避免进食辛辣生冷食物,并以电话的方式对参加本研究的患者进行追踪随访。主要观察患者有无新并发症出现等。患者生存时间以住院手术后经病理检查证实时间为起始,停止时间为患者死亡或随访终止时。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床病理特征胶质瘤患者 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达情况比较 不同年龄、WHO 分级、肿瘤最大径及预后胶质瘤患者 MEK、ERK、CHK α 蛋白高、低表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同性别、肿瘤位置、吸烟情况胶质瘤患者 MEK、ERK、CHK α 蛋白高、低表达情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床病理特征胶质瘤患者 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达情况比较[n(%)]

病理特征	n	MEK 蛋白				ERK 蛋白				CHK α 蛋白			
		低表达	高表达	χ^2	P	低表达	高表达	χ^2	P	低表达	高表达	χ^2	P
性别				0.548	0.144			0.610	0.203			0.943	0.621
男	64	38(59.38)	26(40.62)			37(57.81)	27(42.19)			40(62.50)	24(37.50)		
女	60	25(41.67)	35(58.33)			26(43.33)	34(56.67)			24(40.00)	36(60.00)		
年龄(岁)				6.821	0.038			5.493	0.024			6.258	0.010
$\geq$ 65	98	43(43.88)	55(56.12)			44(44.90)	54(55.10)			45(45.92)	53(54.08)		
$<$ 65	26	20(76.92)	6(23.08)			18(69.23)	8(30.77)			19(73.08)	7(26.92)		
WHO 分级				10.364	0.002			9.241	0.003			8.492	0.004
I~II级	60	48(80.00)	12(20.00)			46(76.67)	14(23.33)			49(81.67)	11(18.33)		
III~IV级	64	14(21.88)	50(78.13)			15(23.44)	49(76.56)			12(18.75)	52(81.25)		
肿瘤最大径(mm)				6.513	$<$ 0.001			6.102	0.008			7.258	0.006
$\leq$ 6	100	49(49.00)	51(51.00)			49(49.00)	51(51.00)			50(50.00)	50(50.00)		
$>$ 6	24	14(58.33)	10(41.67)			14(58.33)	10(41.67)			13(54.17)	11(45.83)		

续表 1 不同临床病理特征胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白表达情况比较[*n*(%)]

病理特征	<i>n</i>	MEK 蛋白				ERK 蛋白				CHKα 蛋白			
		低表达	高表达	χ ²	<i>P</i>	低表达	高表达	χ ²	<i>P</i>	低表达	高表达	χ ²	<i>P</i>
肿瘤位置				0.681	0.419			0.489	0.080			0.541	0.108
额叶	48	23(47.92)	25(52.08)			23(47.92)	25(52.08)			20(41.67)	28(58.33)		
颞叶	36	16(44.44)	20(55.56)			17(47.22)	19(52.78)			16(44.44)	20(55.56)		
顶叶	14	10(71.43)	4(28.57)			10(71.43)	4(28.57)			9(64.29)	5(35.71)		
枕叶	12	8(66.67)	4(33.33)			8(66.67)	4(33.33)			10(83.33)	2(16.67)		
其他	14	6(42.86)	8(57.14)			4(28.57)	10(71.43)			9(64.29)	5(35.71)		
吸烟				0.236	0.097			0.582	0.096			0.715	0.072
是	19	12(63.16)	7(36.84)			11(57.89)	8(42.11)			13(68.42)	6(31.58)		
否	105	51(48.57)	54(51.43)			52(49.52)	53(50.48)			51(48.57)	54(51.43)		
预后				7.015	0.005			7.846	0.004			6.508	0.009
死亡	52	4(7.69)	48(92.31)			6(11.54)	46(88.46)			7(13.46)	45(86.54)		
存活	60	54(90.00)	6(10.00)			53(88.33)	7(11.67)			51(85.00)	9(15.00)		
失访	12	5(41.67)	7(58.33)			4(33.33)	8(66.67)			6(50.00)	6(50.00)		

2.2 I ~Ⅳ级胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率比较 124 例胶质瘤患者中Ⅰ级 33 例,Ⅱ级 27 例,Ⅲ级 31 例,Ⅳ级 33 例。MEK、ERK、CHKα 蛋白主要分布在细胞质内,I ~Ⅳ级胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率见表 2。高级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率较低级别胶质瘤患者更高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 1、2、3。

2.3 随访情况 随访时间截止于 2022 年 12 月 30 日,124 例患者中失访 12 例(9.68%),获得随访 112 例(90.32%),死亡 52 例(41.94%)。

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,MEK、ERK、CHKα 蛋白低表达胶质瘤患者均较 MEK、ERK、CHKα 蛋白高表达患

者累计生存率更高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见图 4、5、6。

表 2 I ~Ⅳ级胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率比较(%)

WHO 分级	<i>n</i>	MEK 蛋白		ERK 蛋白		CHKα 蛋白	
		高表达	低表达	高表达	低表达	高表达	低表达
Ⅰ级	33	—	9.62	—	9.57	—	9.60
Ⅱ级	27	—	7.69	—	7.49	—	7.53
Ⅲ级	31	94.08	—	94.52	—	94.71	—
Ⅳ级	33	92.04	—	92.18	—	92.23	—

注:WHO 分级为Ⅰ级其特征为毛细胞性星形细胞瘤;Ⅱ级为弥漫性星形细胞瘤;Ⅲ级为间变性星形细胞瘤;Ⅳ级为多形变胶质母细胞瘤;—表示无数据。

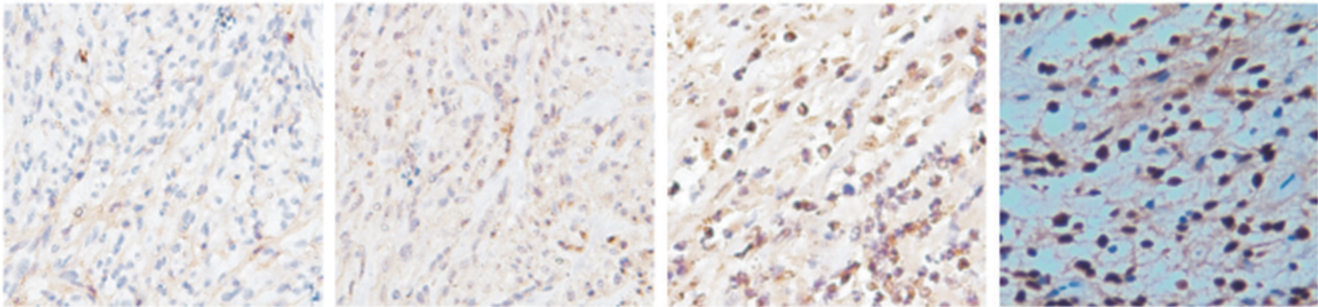


图 1 胶质瘤患者 CHKα 蛋白的表达(从左至右依次为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级,×400)

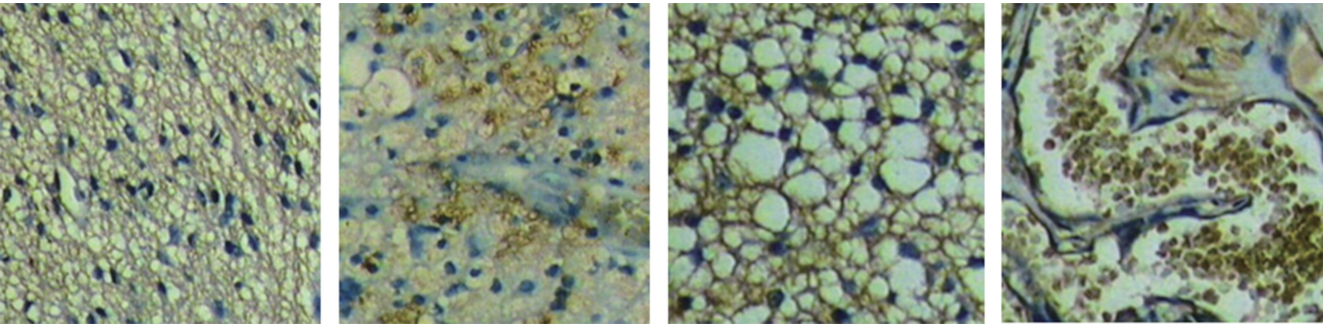


图 2 胶质瘤患者 ERK 蛋白的表达(从左至右依次为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级,×400)



图 3 胶质瘤患者 MEK 蛋白的表达(从左至右依次为 I、II、III、IV 级)

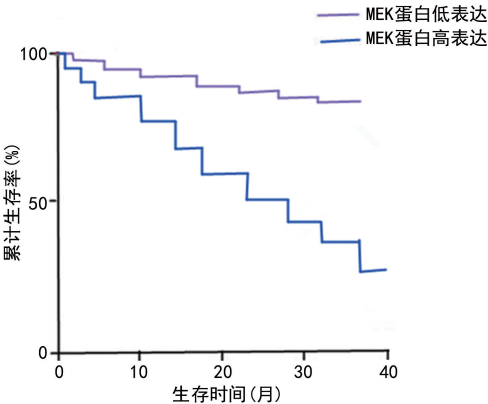


图 4 MEK 蛋白低表达和高表达胶质瘤患者生存曲线

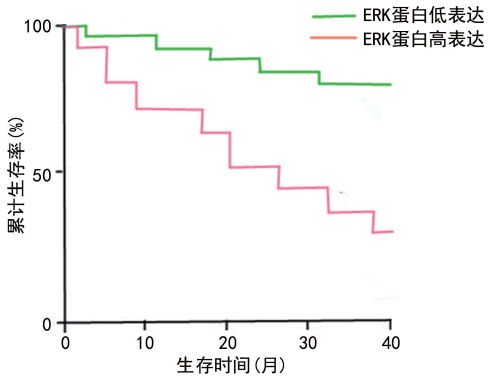


图 5 ERK 蛋白低表达和高表达胶质瘤患者生存曲线

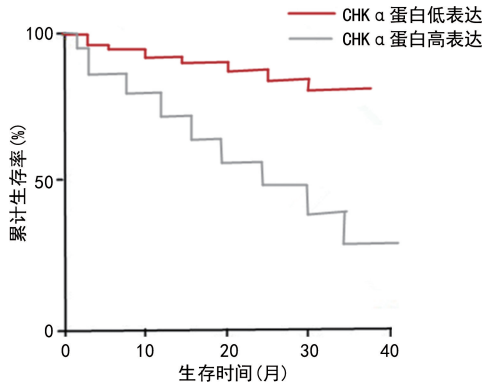


图 6 CHKα 蛋白低表达和高表达胶质瘤患者生存曲线

3 讨 论

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤之一,具有高度异质性和侵袭性,严重影响患者的生活质量和预后。目前根据病理学特征及分子生物学标志,胶质瘤主要分为多种亚型,其中 I 级为良性肿瘤,IV 级为高度恶性肿瘤。不同级别的胶质瘤具有明

显的生物学差异,包括细胞增殖速度、血管生成、细胞凋亡等,这种差异可能与细胞内信号通路的激活状态有关^[5-6]。MEK/ERK 信号通路和 CHKα 是研究的焦点,它们在细胞生存、增殖和凋亡等方面发挥关键作用。

MEK/ERK 信号通路作为一个重要的细胞信号传导通路,参与调控细胞的增殖、分化、生存和凋亡等生命活动,在胶质瘤中,MEK/ERK 信号通路的异常激活与肿瘤的发生和发展密切相关。有研究发现,不同级别的胶质瘤患者 MEK 和 ERK 蛋白表达存在差异,提示这一通路在胶质瘤分级过程中可能起关键的调控作用^[7]。此外,CHKα 是细胞周期检查点激酶之一,参与细胞周期的调控和 DNA 损伤修复,胶质瘤中 CHKα 的异常表达与细胞的 DNA 损伤应答和凋亡抵抗性有关,其在维持细胞染色体稳定性和基因组完整性中扮演重要角色^[8]。然而,目前针对不同级别的胶质瘤,MEK、ERK 和 CHKα 的表达及其在肿瘤生物学过程患者的作用尚未得到充分研究。了解不同级别胶质瘤中这些分子的表达情况及它们在调控细胞生物学功能中的作用,对于深入理解胶质瘤的分子机制、寻找潜在的治疗靶点及制订个性化治疗策略具有重要意义。基于此,本研究以不同级别胶质瘤患者作为研究对象,对其肿瘤组织中 MEK、ERK、CHKα 蛋白表达进行观察分析,通过对不同级别胶质瘤组织样本的免疫组织化学染色和分子生物学试验,系统探讨它们对胶质瘤发生、发展及预后的潜在影响,结果显示,其各亚型胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白的表达在弥漫性星形细胞瘤与少突胶质瘤或同级别之间无明显差别。基于此,本研究只选择了其中一种类型的胶质瘤作为研究方向,结果显示,高级别胶质瘤患者 MEK、ERK、CHKα 蛋白阳性表达率明显高于低级别患者。可能与高级别胶质瘤通常具有更高的细胞增殖能力、侵袭性和治疗抵抗性有关,高级别胶质瘤的细胞增殖速度更快,具有更强的侵袭性,而 MEK、ERK 和 CHKα 信号通路在细胞增殖和侵袭过程中发挥重要作用,因此其表达增加可能支持这些恶性特征。

本研究结果还显示,MEK、ERK、CHKα 蛋白的表达与肿瘤最大径、年龄、WHO 分级存在明显相关性,肿瘤最大径≤6 mm、WHO 分级为 III~IV 级、年龄≥65 岁胶质瘤患者肿瘤组织中 MEK、ERK、CHKα

蛋白表达明显高于肿瘤最大径 >6 cm、WHO 分级为 I~II 级、年龄 <65 岁的患者。原因可能包括以下几点:(1)肿瘤最大径较大常表示肿瘤已经发展到了更晚期,其细胞增殖和侵袭性更强;(2)WHO 分级反映了肿瘤的分化程度和组织学特征,III~IV 级肿瘤通常是高度恶性的,细胞分化程度低,而 I~II 级肿瘤的恶性程度则相对较低,不同级别的肿瘤细胞可能在蛋白表达方面存在差异,高级别肿瘤可能表现出更高的 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达;(3)年龄是一个重要的生理特征,不同年龄段的个体在肿瘤发展和生物学特征方面可能存在差异,年龄 ≥ 65 岁的患者可能受到年龄相关的生理变化和免疫功能下降的影响,导致肿瘤细胞中 MEK、ERK、CHK α 蛋白表达升高。有研究表明,MEK、ERK、CHK α 蛋白的高表达在一定程度上会使患者发生不良预后的可能性增加^[9-10]。也有研究发现,MEK、ERK、CHK α 蛋白的高表达与肿瘤患者的复发和死亡风险有关^[11-12]。从上述不同研究结论来看,目前临床尚不完全清楚 MEK、ERK、CHK α 蛋白在胶质瘤患者中的高表达对其预后及作用机制的影响。本研究发现,高级别胶质母细胞瘤中 MEK、ERK、CHK α 蛋白高表达较多,但在 I 级星形细胞瘤中较少($P<0.05$)。这可能是因为 MEK/ERK 信号通路的过度活化可能会导致细胞增殖和生长异常加速,高级别胶质母细胞瘤中 CHK α 蛋白低表达可能会导致 DNA 损伤修复机制失调,使细胞更容易发生不稳定和突变,从而加速肿瘤发展,并且其表面形态与患者的疾病预后可能有一定关系^[13-14]。本研究结果显示,CHK α 蛋白低表达患者累计生存率更高,差异有统计学意义($P<0.05$),可能与 CHK α 蛋白的低表达降低了肿瘤细胞的生存优势及减缓了肿瘤的进展有关,CHK α 作为一个细胞周期调控的关键分子,它的低表达使肿瘤细胞更容易受到治疗的影响^[15]。WHO 分级为 III 级和 IV 级是高级别胶质瘤,并且通常会采取术中全切与术后放化疗联合进行治疗,尽管现如今已有多种对高级别胶质瘤进行治疗的方案,但效果均不是特别理想,且患者术后复发率仍居高不下^[16]。此外,大多数患者在被确诊或发觉异常时已处于疾病中晚期或肿瘤已转移或已扩散,极难再通过外科手术完全切除^[17]。所以,早期诊断和更精确地观察对于改善胶质瘤患者的预后十分关键。但目前由于临床样本量太少,还需扩大样本量实施进一步研究。

综上所述,MEK、ERK、CHK α 蛋白在不同级别胶质瘤患者中的阳性表达情况有明显区别,且与患者的疾病预后明显相关,对其疾病的诊断和预后判断具有重要价值。

参考文献

- [1] PLATTEN M, BUNSE L, WICK A, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma[J]. Nature, 2021, 592(7854): 463-468.
- [2] 黄灵, 邹有瑞, 李琢琦, 等. CHKA 基因沉默对胶质瘤细胞生物学行为的影响及其机制[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(11): 1041-1049.
- [3] 薛彩强, 杜晓灏, 金龙, 等. 基于 MRI 深度学习模型预测 WHO II、III 级胶质瘤 MGMT 启动子甲基化状态[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(7): 734-738.
- [4] 蔡志超, 池琦. 磁共振扩散张量成像定量参数对脑胶质瘤分级的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 2005-2009.
- [5] MELLINGHOFF I K, ELLINGSON B M, TOUAT M, et al. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(29): 3398-3406.
- [6] VAN DEN BENT M J, TESILEANU C M, WICK W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(6): 813-823.
- [7] 陈燕伟, 马善波, 张蕊. 血府逐瘀汤联合替莫唑胺对脑胶质瘤大鼠 ERK/MAPK 信号通路的调节作用[J]. 西部医学, 2021, 33(9): 1258-1263.
- [8] 杨彬, 于晶, 刘晓智, 等. miR-209 下调 MEK/ERK 信号通路抑制胶质瘤 U87 细胞增殖、增强放疗敏感性的研究[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(13): 1670-1673.
- [9] 李斌, 李娜. 3 项指标在不同病理分级脑胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1): 113-115.
- [10] 张莞萍, 李长生. PAX8、ASAH1、Cullin7 在脑胶质瘤患者癌组织与癌旁组织中的蛋白表达及与生存状况的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2021, 38(3): 413-415.
- [11] 张慧, 范月超, 陈洪福, 等. 胶质瘤组织中 GRK5 和 Ki-67 的表达情况及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 215-219.
- [12] 丁大领, 张凤江, 郭宗泽, 等. HCMV pp65 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(7): 1145-1148.
- [13] 周杰, 徐聃, 李波, 等. 基于生物信息学分析 METTL7B 在胶质瘤组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(1): 55-62.
- [14] 王伟, 王茂德, 姜海涛, 等. 基于 TCGA 与 GTEx 数据库分析 AEBP1 基因在不同分型胶质瘤中的表达及对预后的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 503-508.
- [15] 张东旭, 曲彦明, 张明山, 等. WHO II 级脑胶质瘤患者无进展生存期的影响因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(5): 469-473.
- [16] 孙莹, 李相军, 于鹏跃, 等. 组织因子在人胶质瘤组织中的表达水平及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(3): 317-321.
- [17] 王小刚, 刘强, 王伯栋, 等. 人脑胶质瘤组织的 IMP3 和 IGF2 的表达水平及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(19): 2063-2066.