



电子、语音版

·论著·

固有免疫分子CD58在人脑胶质瘤中表达及意义的初步研究

田志¹, 贾薇², 王钊¹, 毛辉¹, 石琼娅², 李幸², 黄纯海¹, 黄军³

1. 湘西土家族苗族自治州人民医院/吉首大学第一附属医院, 湖南 吉首 416000

2. 吉首大学医学院, 湖南 吉首 416000

3. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008

摘要:目的 对CD58在胶质瘤中的表达及意义做初步研究。方法 从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中获取胶质瘤相关样本的基因测序结果及临床信息,分析胶质母细胞瘤(GBM)组、低级别胶质瘤(LGG)组和非瘤脑组织(Non-tumor)组中CD58的表达差异及生存预后相关性,构建预后模型分析CD58表达与危险度评分关系及CD58高表达组和低表达组的总生存期差异,采用多变量Cox回归分析CD58表达对预后的影响;将40例临床样本分为三组:非瘤脑组织(Non-tumor)组、I、II级胶质瘤为低级别胶质瘤(LGG)组、III、IV级胶质瘤为高级别胶质瘤(HGG)组,运用免疫组织化学(免疫组化)检测三组中CD58的表达,并分析各组之间的表达差异。结果 表达差异分析显示,GBM组、LGG组和Non-tumor组的CD58表达依次降低(均 $P<0.05$);危险度评分与CD58表达正相关,表达越高患者生存期越短($P<0.05$);多变量Cox回归分析显示CD58表达水平是影响胶质瘤预后的因素,表达水平越高,死亡风险越大;免疫组化结果显示CD58阳性反应物位于细胞膜,HGG组阳性细胞数高于LGG组和Non-tumor组(均 $P<0.05$),但三组的阳性例数无差别。结论 CD58在高级别胶质瘤中的表达高于低级别胶质瘤和非瘤脑组织,其表达差异与胶质瘤生存期相关,CD58高表达是胶质瘤预后的危险因素。CD58可以作为判定胶质瘤的恶性程度及预后的一项指标。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 1-7.]

关键词:胶质瘤;CD58;生物信息学;免疫组化;固有免疫

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.001

A preliminary study on the expression and significance of the innate immune molecular marker CD58 in human gliomas

TIAN Zhi¹, JIA Wei², WANG Zhao¹, MAO Hui¹, SHI Qiong-Ya², LI Xing², HUANG Chun-Hai¹, HUANG Jun³

1. Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital/ The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan 416000, China

2. Jishou University School of Medical, Jishou, Hunan 416000, China

3. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: HUANG Jun (1968—), male, professor of neurosurgery, chief physician, Doctor, mainly engaged in the basic and clinical research of cerebrovascular diseases, glioma and craniocerebral spinal cord injury. Email: 13508488502@163.com.

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of CD58 in gliomas. **Methods** TCGA database was used to obtain the gene sequencing results and clinical information of glioma-related samples, and the expression of CD58 and its correlation with survival and prognosis were compared between the glioblastoma (GBM) group, low-grade glioma (LGG) group, and non-tumor brain tissue group (non-tumor group). A prognostic model was established to analyze the

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81560414);湖南省卫生健康委科研计划项目(编号:20201191)。

收稿日期:2021-08-16;**修回日期:**2022-06-04

作者简介:田志(1981—),男,土家族,神经外科副主任医师,硕士,主要从事脑胶质瘤、脑血管病及颅脑创伤的基础及临床研究。

通信作者:黄军(1968—),男,神经外科副教授,主任医师,博士,主要从事脑血管病、脑胶质瘤及颅脑脊髓损伤的基础及临床研究。Email: 13508488502@163.com。

correlation between *CD58* expression and risk score and the difference in overall survival between *CD58* high expression group and low expression group. A total of 40 clinical samples were divided into non-tumor brain tissue group (non-tumor group), LGG group (grade II gliomas), and high-grade gliomas (HGG) group (grade III/IV gliomas), and immunohistochemistry was used to measure the expression of *CD58*, which was then compared between the three groups. **Results** The analysis of the difference in *CD58* expression showed that the GBM group had the highest *CD58* expression, followed by the LGG group and the non-tumor group ($P < 0.05$). Risk score was positively correlated with *CD58* expression, and the higher the expression of *CD58*, the shorter the survival time of patients ($P < 0.05$). The multivariate Cox regression analysis showed that *CD58* expression was an influencing factor for the prognosis of glioma, and the higher the expression of *CD58*, the greater the risk of death. Immunohistochemistry showed that *CD58* positive reactants were located in cell membrane, and the HGG group had a significantly higher number of positive cells than the LGG group and the non-tumor group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the number of positive cases between the three groups. **Conclusions** The expression of *CD58* in high-grade gliomas is higher than that in low-grade gliomas and non-tumor brain tissue. The difference in *CD58* expression is associated with the survival of gliomas, and the high expression of *CD58* is a risk factor for the prognosis of gliomas. Therefore, *CD58* can be used as an index to judge the degree of malignancy and the prognosis of glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 1-7.]

Keywords: glioma; *CD58*; bioinformatics; immunohistochemistry; innate immunity

胶质瘤是最常见的原发性颅内恶性肿瘤,我国胶质瘤年发病率高达6.4/10万^[1],其病程短、侵袭性强加上血脑屏障的存在,致使现有的治疗方法如手术、放化疗等都难以取得满意的疗效,尤其是胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)的患者预后更差^[2-3],中位进展时间6.9个月,平均总生存期14.6个月,长期存活的病例罕见^[4]。胶质瘤的免疫应答及调控机制尚未被完全阐明,与中枢神经系统结构复杂、免疫细胞和免疫分子迁入中枢神经系统的途径和机制尚不清楚等原因有关。现有研究^[4]表明,胶质瘤的发生发展、治疗和预后与患者机体中的免疫功能和免疫相关分子水平密切相关,免疫相关效应分子和细胞广泛参与胶质瘤免疫应答的启动、效应和调节过程。*CD58*又名淋巴细胞功能抗原-3(lymphocyte functional antigen 3, LFA-3),是机体免疫及免疫相关细胞表面一种重要的分化抗原分子^[5],对于机体免疫功能的正常发挥,具有十分重要的作用。目前*CD58*在胶质瘤中的表达及作用机制报道较少,本研究拟通过生物信息学方法对*CD58*在不同级别胶质瘤中的差异表达及预后进行初步分析,而后通过检测临床样本中非瘤脑组织和胶质瘤组织的*CD58*表达来验证生物信息分析结果。

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析

1.1.1 资料 从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<https://portal.gdc.com>)获取人脑胶质瘤样本的包括*CD58*、异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1*)、*TP53*、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)及O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, *MGMT*)基

因表达数据和相应的临床信息。

1.1.2 数据分组及处理 利用R软件对TCGA数据库中的33种肿瘤样本进行*CD58*表达的泛癌分析。按照临床病理检查结果,将TCGA数据库中的胶质瘤相关样本分为胶质母细胞瘤组(GBM组)和低级别胶质瘤(Low-grade glioma, LGG)组(LGG组),非瘤脑组织(Non-tumor brain tissue, Non-tumor)(Non-tumor组)作为对照,采用秩和检验中的H检验方法(Kruskal-Wallis单因子方差分析)及Bonferroni矫正比较各组之间*CD58*的差异表达;通过KM(Kaplan-Meier)生存分析比较上述不同胶质瘤样本之间的生存差异。

同时,按*CD58*表达量对上述胶质瘤相关样本的瘤组织进行分组,其中相对表达量高于平均值定义为高表达,低于平均值定义为低表达。基于lasso进行降维并构建一个包含*CD58*、*TP53*和*IDH1*的多基因预后模型并计算风险评分。通过Cox回归模型及KM生存分析比较两组之间的生存差异,同时进行时间依赖性受试者操作特征曲线(time receiver operating characteristic curve, time ROC)分析*CD58*的生存率预测准确性。另外采用多变量Cox回归分析*CD58*、*EGFR*、*MGMT*、*IDH1*、*TP53*、年龄、性别、人种、胶质瘤分级等因素对预后的影响,分析胶质瘤预后危险因素。以上所有分析方法和R软件包均使用v4.0.3版R软件(R Foundation for Statistical Computing, 2020)执行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2 临床样本检测

1.2.1 研究对象及分组 收集2018年11月—2020年9月湘西土家族苗族自治州人民医院通过手术切除的胶质瘤标本34例。其中,女性16例,男性18例,女性和男性比

为8:9;年龄最大72岁,最小18岁,平均42.74岁。每名患者均为第1次手术,且术前均未行任何抗肿瘤治疗;术前都经过CT及MRI扫描诊断为胶质瘤;术后切片行病理学检查均确诊为胶质瘤;27例患者获得全切(占总样本79%),7例患者实施了次全切除(占总样本21%)。参照WHO脑肿瘤分类标准进行分级(在2位有经验的病理科医生指导下),I级2例,II级13例,III级10例,IV级9例,将其中I、II级为低级别胶质瘤(LGG)组,III、IV级为高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)组。另外留取6例脑外伤患者术前无瞳孔散大行内减压手术时所取非瘤脑组织标本作为非瘤脑组织(Non-tumor)组。研究获湘西自治州人民医院医学伦理委员会的批准。患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.2.2 主要试剂 Anti-CD58抗体,稀释浓度1:100;二抗为山羊抗兔IgG,稀释浓度1:2 000,均购自英国Abcam公司。磷酸盐缓冲液(PBS)购自上海朝瑞生物科技有限公司。ABC试剂盒购自美国Vector公司。

1.2.3 免疫组织化学(简称免疫组化)染色 玻片烘烤30 min后脱蜡-二甲苯中浸泡30 min-二甲苯:乙醇(1:1)的混合液中浸泡10 min-梯度乙醇复水后在蒸馏水中浸泡10 min-PBS配置新鲜的3% H_2O_2 室温封闭10 min-修复抗原-冷却至室温后,蒸馏水中浸泡10 min-血清封闭30 min-吸弃血清,勿洗加入一抗孵育过夜-回收一抗,TBS洗2遍,每次5 min-加入二抗,室温孵育60 min-TBS洗4遍,每次5 min-染色直到显浅黄色为止-苏木素染色30 s-脱水封片-梯度乙醇复水后在二甲苯:乙醇(1:1)的混合液混液中浸泡5 min-二甲苯浸泡-中性树胶封片-晾干,观察结果,拍照。

1.2.4 免疫组化评判标准 CD58阳性结果的判定(排除非特异性染色情况):CD58阳性反应产物主要分布于胞膜或胞浆,在光镜下表现为稍高于背景的棕黄色或棕褐色染色,每张标本切片分别随机观察5个高倍视野(10×20),分别计数这5个高倍视野细胞密集处的200个细胞中阳性细胞数并取均值。计算其中阳性细胞在细胞数中所占的百分率,取5个高倍视野下的平均百分率值定义为CD58的阳性细胞百分比,阳性细胞百分比 $>30\%$ 为CD58阳性标本,阳性细胞百分比 $<30\%$ 则判定为CD58阴性标本^[6]。

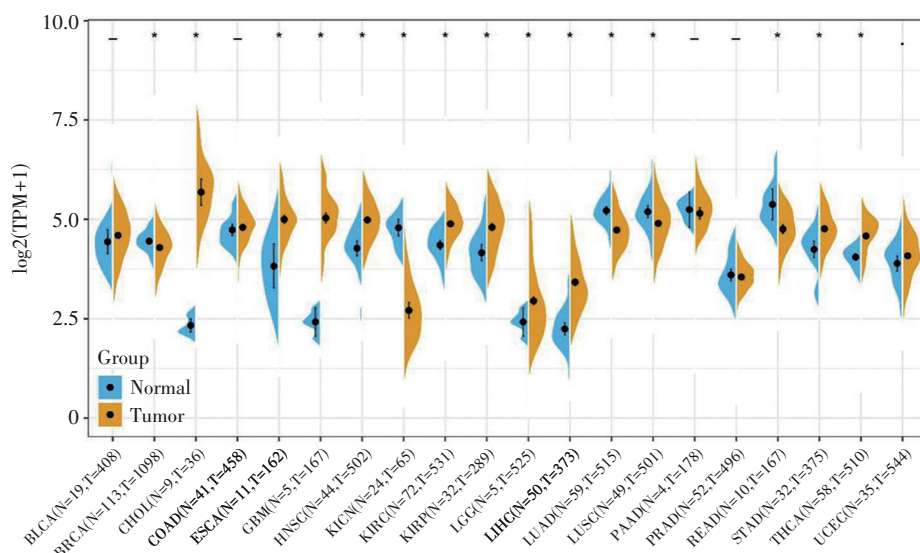
1.3 统计学方法

利用SPSS 22.0软件处理实验数据,计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两独立样本 t 检验比较两组差别,单因素方差分析(One-Way ANOVA方法)比较三组差别,进一步两两比较使用SNK-q检验法。计数资料以例表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,根据Bonferroni调整后的 α 水平判断成对比较的统计显著性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析结果

通过泛癌分析TCGA数据库中各类肿瘤样本中癌组织与癌旁组织的CD58的表达差异,692个胶质瘤标本与5个非瘤脑组织的分析结果显示,GBM和LGG患者的肿瘤样本中癌组织CD58的表达水平高于癌旁组织。通过分析具有完整临床信息的663例胶质瘤样本基线资料显示,GBM组年龄较大,易进展。性别在GBM组和LGG组无差异。CD58表达在GBM组最高,LGG组次之,最低为非-tumor组。胶质瘤级别越高,患者生存时间越短。见图1、2和表1。



横轴表示不同的肿瘤类型(包括正常对照数N和肿瘤的例数T),纵轴表示标准化的CD58表达量。*表示对照与肿瘤间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)

图1 TCGA数据库中CD58表达的泛癌分析

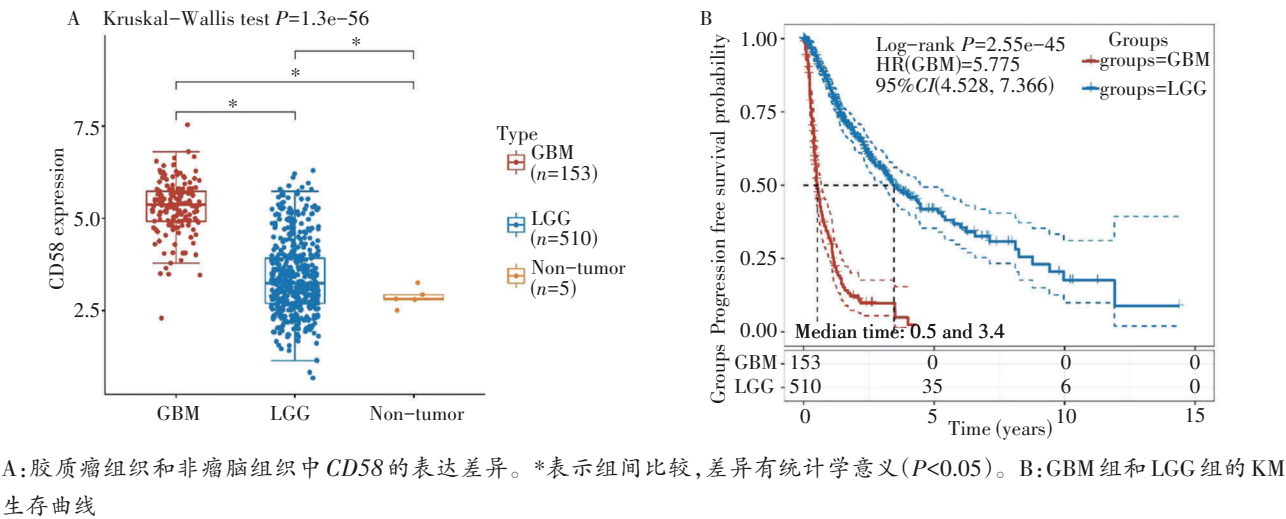
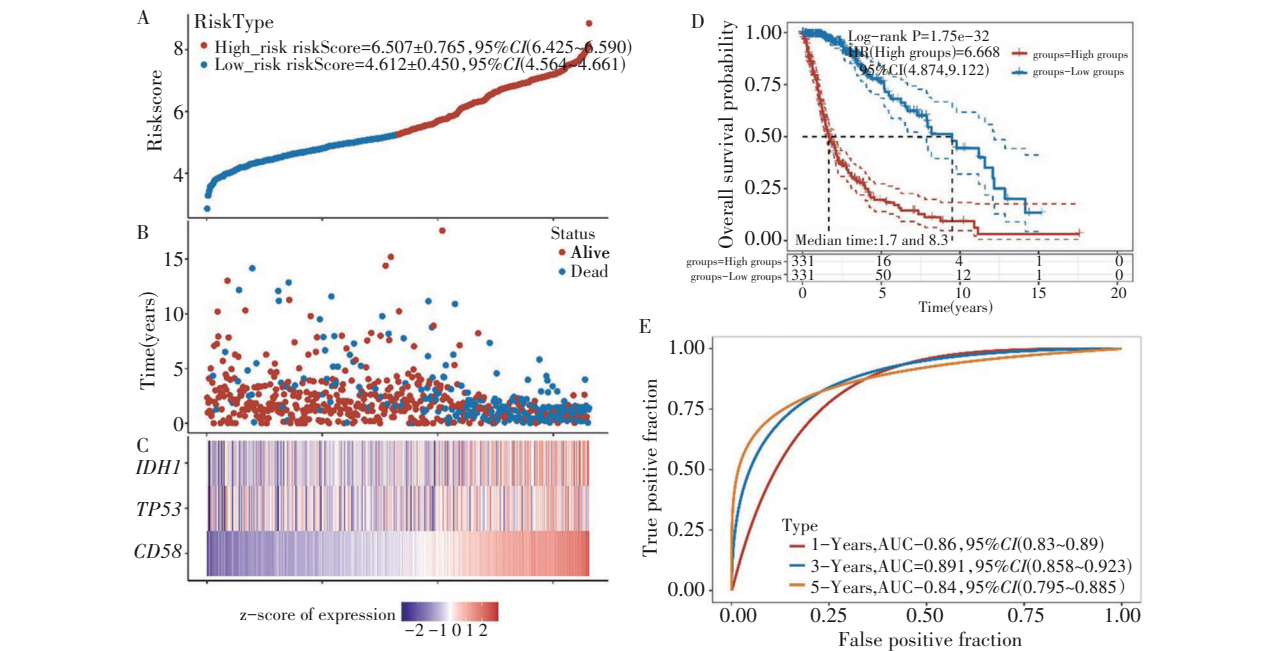


图2 胶质瘤组织和非瘤脑组织中CD58基因的表达分布及不同胶质瘤分组的KM生存曲线

表1 两组胶质瘤患者TCGA数据库临床信息资料					
组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	状态/例		性别/例	
		进展	无进展	女性	男性
GBM组(n=153)	59.7 \pm 13.6	121	32	54	99
LGG组(n=510)	42.9 \pm 13.4	192	318	228	282
χ^2 值	13.555	81.088		4.265	
P值	0.000	0.000		0.039	

CD58高表达组死亡危险评分高于CD58低表达组($P<0.05$), 且CD58与TP53及IDH1存在共表达现象。与

CD58低表达组相比, CD58高表达组相对于低表达组样本的风险系数明显增加($P<0.05$)。依据预后模型结果, 绘制的受试者工作特征ROC曲线显示CD58的1年、3年和5年的AUC均高于0.7。筛选后, 得到包含CD58、EGFR、MGMT、IDH1、TP53等RNA测序数据及年龄、性别、人种、胶质瘤分级等临床信息的649例胶质瘤样本, 多因素Cox回归分析结果也提示CD58表达是胶质瘤预后的危险因素。见图3, 表2、3。



A: 按CD58表达排序的各样本死亡危险评分, 横坐标为按照CD58表达从低到高排序的663个样本; B: 按CD58表达排序的各样本生存状态和生存时间散点图, 横坐标同A, 不同颜色表示不同的生存状态; C: 按CD58表达排序的各样本CD58、TP53及IDH1的表达量热图, 不同颜色表示表达量的Z-score转换得分; D: CD58不同表达组的KM生存曲线; E: CD58预测胶质瘤患者生存率的时间依赖性ROC曲线; 不同颜色代表不同的预测年限

图3 CD58与胶质瘤患者预后的关系

表2 不同生存时间胶质瘤患者TCGA数据库临床信息单因素分析					
项目	总例数 (n=649)	生存时间≤566 d (n=326)	生存时间>566 d (n=323)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
年龄 例 (%)				30.839	0.000
≤40 岁	257 (39.6)	94 (28.8)	163 (50.5)		
>40 岁	392 (60.4)	232 (71.2)	160 (49.5)		
性别 例 (%)				0.334	0.564
女性	275 (42.4)	134 (41.1)	141 (43.7)		
男性	374 (57.6)	192 (58.9)	182 (56.3)		
民族 例 (%)				0.097	0.953
白人	605 (93.2)	303 (92.9)	302 (93.5)		
黑人	31 (4.8)	16 (4.9)	15 (4.6)		
亚洲人	13 (2.0)	7 (2.1)	6 (1.9)		
WHO 分级 例 (%)				68.367	0.000
II 级	240 (37.0)	90 (27.6)	150 (46.4)		
III 级	257 (39.6)	116 (35.6)	141 (43.7)		
IV 级	152 (23.4)	120 (36.8)	32 (9.9)		
生存状态 例 (%)				6.248	0.012
存活	404 (62.2)	187 (57.4)	217 (67.2)		
死亡	245 (37.8)	139 (42.6)	106 (32.8)		
总生存期/[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	566.0(286.0, 1 069.0)	286.5(115.2, 442.0)	1 076.0(768.5, 1 544.0)	485.994	0.000
CD58/Gene expression (TPM, $\bar{x} \pm s$)	3.843±1.234	4.241±1.287	3.442±1.034	8.730	0.000
IDH1/Gene expression (TPM, $\bar{x} \pm s$)	6.373±0.678	6.510±0.697	6.235±0.630	5.271	0.000
EGFR/Gene expression (TPM, $\bar{x} \pm s$)	7.165±1.742	7.300±1.973	7.029±1.462	1.994	0.047
MGMT/Gene expression (TPM, $\bar{x} \pm s$)	3.300±0.862	3.393±0.870	3.206±0.844	2.785	0.006
TP53/Gene expression (TPM, $\bar{x} \pm s$)	6.056±0.828	6.143±0.803	5.968±0.845	2.704	0.007

注: 年龄、性别、民族、WHO 分级、生存状态统计值为 χ^2 值; 总生存期的统计值为 Z 值; CD58、IDH1、EGFR、MGMT、TP53 的统计值为 t 值。TPM: 每百万份转录本(transcripts per million)。

表3 影响胶质瘤预后的多因素 Cox 回归分析					
项目	b	S _b	Wald χ^2	P 值	HR 95%CI
CD58	0.498 07	0.079 79	6.242	0.000	1.645 5 1.407~1.924
IDH1	0.116 47	0.121 51	0.959	0.338	1.123 5 0.885~1.426
EGFR	-0.053 85	0.036 42	-1.478	0.139	0.947 6 0.882~1.018
MGMT	0.095 38	0.089 06	1.071	0.284	1.100 1 0.924~1.310
TP53	0.106 33	0.110 13	0.965	0.334	1.112 2 0.896~1.380
年龄	0.982 14	0.185 32	5.3	0.000	2.670 2 1.857~3.840
性别	0.050 07	0.136 01	0.368	0.713	1.051 3 0.805~1.373
民族	0.106 12	0.195 24	0.544	0.587	1.112 0.758~1.630
WHO 分级	0.691 86	0.137 99	5.014	0.000	1.997 4 1.524~2.618

2.2 临床样本检测结果

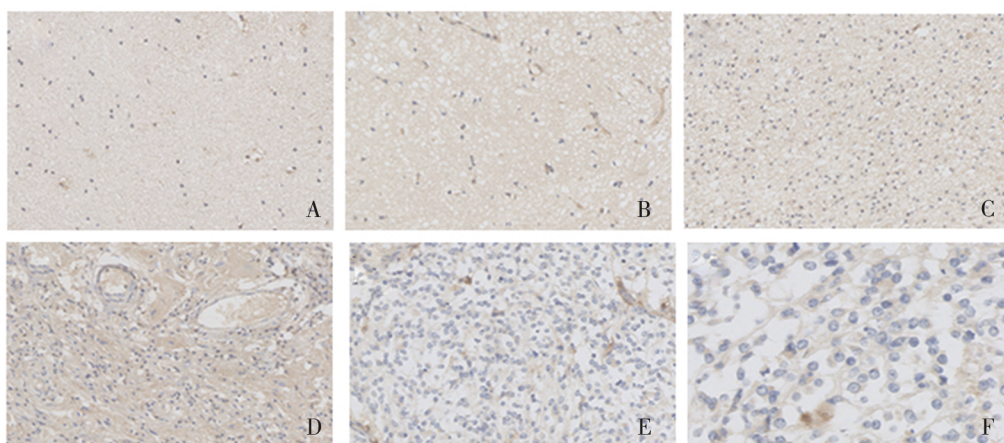
HGG 组和 LGG 组的年龄和性别相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。免疫组化结果显示, CD58 阳性染色主要位于细胞胞膜, 在光镜下表现为黄色或棕黄色着色, 少数为细胞浆染色。三组 CD58 阳性细胞数比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。HGG 组 CD58 表达高于 Non-tumor 组和 LGG 组 ($P<0.05$)。以阳性例数占各组总例数的百分比来看, 三组之间没有明显差异。见表 4~6 和图 4。

表4 两组胶质瘤患者一般资料			
组别	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例	
		女性	男性
HGG 组 (n=19)	45.7±14.1	8	11
LGG 组 (n=15)	40.3±15.7	5	10
t/ χ^2 值	1.653	0.273	
P 值	0.108	0.601	

表5 非瘤脑组织及胶质瘤组织中的CD58阳性细胞数					
组别	例	CD58阳性细胞数/个	95%置信区间/个	F 值	P 值
Non-tumor 组	6	46.73±14.17	31.86~61.61		
LGG 组	15	62.64±12.35	55.80~69.48	14.899	0.001
HGG 组	19	88.61±23.26 ^{①②}	77.40~99.82		

注: ①与 Non-tumor 组相比, $P<0.05$; ②与 LGG 组相比, $P<0.05$ 。

表6 非瘤脑组织及胶质瘤组织中CD58的阳性例数					
组别	N/例	阳性 例 (%)	阴性 例 (%)	χ^2 值	P 值
Non-tumor 组	6	2(33.33%)	4(66.67%)		
LGG 组	15	7(46.67%)	8(53.33%)	2.484	0.289
HGG 组	19	13(68.42%)	6(31.58%)		



A: 非瘤脑组织($\times 200$); B: WHO I级胶质瘤($\times 200$); C: WHO II级胶质瘤($\times 200$); D: WHO III级胶质瘤($\times 200$); E: WHO IV级胶质瘤($\times 200$); F: WHO IV级胶质瘤($\times 400$)

图4 非瘤脑组织及胶质瘤组织的CD58免疫组化染色镜下情况

3 讨论

在传统观念中,中枢神经系统(CNS)被认为是一个“免疫豁免区”^[7]。但是,越来越多的研究发现,多种因素可影响血脑屏障的通透性,并通过诱导血脑屏障各组分表达黏附分子、表面抗原或产生细胞因子和趋化因子,募集、趋化免疫细胞穿越血脑屏障,从而为免疫系统与中枢神经系统间的通讯提供了可能。近年来GBM II/III期靶向治疗、免疫治疗以及相关的联合治疗形式都有了新的实质性进展^[8],研究人员发现胶质瘤患者进行免疫和靶向治疗等新型的治疗手段可能有利于延缓肿瘤复发,提高肿瘤的治疗效果^[9-15]。

CD58/CD2是免疫球蛋白超家族成员之一,其系IgSF中的不依赖主要组织相容性复合体(MHC)分子发挥作用的黏附分子,同时也是一种固有免疫因子^[5,7,16-19]。研究人员发现CD58作为一种高度糖基化的细胞黏附分子,可能在肿瘤细胞的转移和侵袭中发挥重要作用,同时CD58还能调控肿瘤细胞的自我更新。徐嵩等^[20]发现CD58通过结合并降解Dickkopf3上调Wnt通路活性,从而促进大肠癌肿瘤干细胞特征和自我更新,CD58的高表达可以作为大肠癌预后不良的指标。

本研究通过生物信息学分析TCGA胶质瘤相关标本基因表达谱数据,发现在不同级别的胶质瘤组织中,随着肿瘤恶性程度的增加,CD58表达增多,高级别胶质瘤组表达水平高于正常组和低级别组,生存资料显示CD58表达水平越高,患者生存时间越短,其高表达是疾病预后不良的标志。这一结果与国内外研究学者相一致^[21-22]。基于多因素分析和构建预后模型分析结果显示CD58与TP53及IDH1均为危险基因,CD58表达量与胶质瘤WHO分级一样影响胶质瘤的病死率,因此CD58表达量是影响胶质瘤预后的危险因素。在随后的临床样本检测中,研

究结果显示高级别胶质瘤中CD58表达量高于正常组和低级别胶质瘤,证实了生物信息分析结果。当然,临床验证实验为单中心数据且样本数量偏少,可能存在一定偏倚,影响对生信结果验证的力度。因而拟下一步进行胶质瘤细胞株的划痕、transwell及相关功能试验以进一步验证生信分析结果。同时部分临床样本缺乏随访资料尤其是生存资料的缺失,是本研究的一个缺憾,这有待于后续的工作当中去弥补。

综上所述,本研究认为生物信息学分析结果可靠,可以作为胶质瘤研究的一个重要方法;CD58可以作为判定胶质瘤的恶性程度及生存预后的一项指标。鉴于本研究还只是对CD58在胶质瘤中的差异表达及意义做了初步研究,关于CD58在胶质瘤免疫机制中的分子作用机制还有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会神经外科医师分会脑胶质瘤专业委员会. 胶质瘤多学科诊治(MDT)中国专家共识[J]. 华神经外科杂志, 2018, 34(2): 113-118.
- [2] KUMAR N, ELANGO VAN A, MADAN R, et al. Impact of immunohistochemical profiling of glioblastoma multiforme on clinical outcomes: real-world scenario in resource limited setting[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 207: 106726.
- [3] JIANG T, NAM DH, RAM Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 60-72.
- [4] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(5): 324-331.
- [5] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] 张婷, 王俊峰, 许婷妹, 等. 宫颈癌患者CD58/CD2的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(2): 268-269.

- [7] 刘鸿宇, 沈少平, 杨霖, 等. 树突状细胞疫苗在恶性胶质瘤免疫治疗中的应用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(2): 119-126.
- [8] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [9] QI YZ, LIU BH, SUN Q, et al. Immune checkpoint targeted therapy in glioma: status and hopes[J]. Front Immunol, 2020, 11: 578877.
- [10] YAN YL, ZENG SS, GONG ZC, et al. Clinical implication of cellular vaccine in glioma: current advances and future prospects[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 257.
- [11] KESKIN DB, ANANDAPPA AJ, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. Nature, 2019, 565(7738): 234-239.
- [12] HILF N, KUTTRUFF-COQUI S, FRENZEL K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. Nature, 2019, 565(7738): 240-245.
- [13] TANG BT, GUO ZS, BARTLETT DL, et al. Synergistic combination of oncolytic virotherapy and immunotherapy for glioma[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(9): 2216-2230.
- [14] LIAU LM, ASHKAN K, TRAN DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 142.
- [15] DESJARDINS A, GROMEIER M, HERNDON JE 2nd, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus[J]. N Engl J Med, 2018, 379(2): 150-161.
- [16] WANG XY, JI CG, ZHANG JZH. Glycosylation modulates human CD2-CD58 adhesion via conformational adjustment[J]. J Phys Chem B, 2015, 119(22): 6493-6501.
- [17] OTSUKA Y, NISHIKORI M, ARIMA H, et al. EZH2 inhibitors restore epigenetically silenced CD58 expression in B-cell lymphomas[J]. Mol Immunol, 2020, 119: 35-45.
- [18] ZHANG YL, LIU QF, YANG S, et al. CD58 immunobiology at a glance[J]. Front Immunol, 2021, 12: 705260.
- [19] XU S, WEN Z, JIANG Q, et al. CD58, a novel surface marker, promotes self-renewal of tumor-initiating cells in colorectal cancer[J]. Oncogene, 2015, 34(12): 1520-1531.
- [20] TSITSIKOV E, HARRIS MH, SILVERMAN LB, et al. Role of CD81 and CD58 in minimal residual disease detection in pediatric B lymphoblastic leukemia[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(3): 343-351.
- [21] 赵浩, 赵虎林, 李海龙, 等. 淋巴细胞功能相关抗原3在低分级胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(15): 755-759.
- [22] SATO K, TAHATA K, AKIMOTO K. Five genes associated with survival in patients with lower-grade gliomas were identified by information-theoretical analysis[J]. Anticancer Res, 40(5): 2777-2785.

责任编辑:王荣兵