



电子、语音版

· 论 著 ·

着丝粒蛋白 F 在胶质瘤组织中的表达及预后分析

孙强^{1,2}, 孟祥龙¹, 薛正淳¹, 杜飞¹, 张健², 张墨轩³

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053

2. 临沂市人民医院神经外科, 山东 临沂 276000

3. 北京市神经外科研究所/首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070

摘要:目的 探究着丝粒蛋白 F(CENPF)在脑胶质瘤中的表达及预后分析。方法 通过对癌症基因组图谱(TCGA)和中国脑胶质瘤图谱(CGGA)数据库进行生物信息分析,比较 CENPF 在低级别胶质瘤(LGG)、胶质母细胞瘤(GBM)和癌旁组织中的表达差异以及与患者预后之间的关系,并在数据库中对 CENPF mRNA 与 P53、Ki-67 以及 IDH-1 分型进行相关性分析。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测 CENPF mRNA 表达水平,免疫组织化学法和 Western blotting 法检测癌旁组织和不同级别胶质瘤组织中 CENPF 表达水平。多因素 COX 分析 CENPF 与临床病理参数及患者预后的关系,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。利用 TCGA 数据库对 CENPF 进行 KEGG 富集分析,探索该基因在胶质瘤中发展中可能参与的信号通路。结果 CENPF 表达水平与胶质瘤 WHO 分级呈正相关,且 CENPF 高表达的胶质瘤患者生存时间短于低表达患者。数据库相关性分析显示 CENPF mRNA 与 P53、Ki-67 以及 IDH-1 野生型呈正相关。qRT-PCR 实验结果表明 CENPF mRNA 在胶质瘤组织中表达增高,免疫组织化学和 Western blotting 实验结果表明 CENPF 表达与 WHO 等级呈正相关。临床病理参数分析表明在胶质瘤组织中 CENPF 表达情况与胶质瘤 WHO 分级($P=0.002$)、P53($P=0.016$)、Ki-67($P<0.001$)表达有关。多因素 COX 分析显示 WHO 分级($P<0.001$)、CENPF 表达($P=0.008$)、P53($P=0.003$)和 Ki-67($P=0.006$)表达为胶质瘤患者预后不良的危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线表明 CENPF 高表达的胶质瘤患者生存时间短于低表达患者($P<0.0001$)。KEGG 富集分析显示 CENPF 在参与细胞周期、DNA 复制、WNT/beta-catenin、mTORC1 等通路中具有显著富集。结论 CENPF 在胶质瘤组织中表达增高,其表达与 WHO 分级、Ki-67 以及 P53 分型相关;CENPF 可作为判断胶质瘤患者预后的生物标志物。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 1-8]

关键词:胶质瘤;着丝粒蛋白 F;WHO 分级;预后;临床病理

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.001

Expression and prognostic analysis of centromere protein F in glioma tissue

SUN Qiang^{1,2}, MENG Xianglong¹, XUE Zhengchun¹, DU Fei¹, ZHANG Jian², ZHANG Moxuan³

1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

2. Department of Neurosurgery, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong 276000, China

3. Beijing Neurosurgical Institute/Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: ZHANG Jian, Email:honest20699@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the expression of centromere protein F (CENPF) in glioma and its prognostic significance. **Methods** A bioinformatics analysis was performed based on TCGA and CGGA databases to compare the expression of CENPF in low-grade glioma, glioblastoma, and adjacent tissue and analyze its association with prognosis, and a correlation analysis was performed to investigate the correlation of the mRNA expression of CENPF with P53, Ki-67, and IDH-1 typing. Quantitative real-time PCR was used to measure the mRNA expression of CENPF, and immunohistochemis-

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202104040538);临沂市科技发展计划项目(202120064)。

收稿日期:2022-08-15;**修回日期:**2023-02-09

作者简介:孙强(1991—),男,住院医师,硕士,主要从事脑肿瘤临床与基础研究。

通信作者:张健(1966—),男,临沂市人民医院神经外科科主任,主任医师,博士,主要从事脑肿瘤、脑功能的临床与基础研究,Email:honest20699@126.com。

try and Western blotting were used to measure the expression of CENPF in adjacent tissue and tissue samples of glioma with different grades. A multivariate Cox regression analysis was used to investigate the association between clinicopathological parameters and prognosis, and Kaplan-Meier survival curves were plotted. TCGA database was used to perform the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of CENPF to explore the possible signaling pathways involved in the development of glioma. **Results** The bioinformatics analysis showed that the expression of CENPF was positively correlated with WHO classification of glioma, and the glioma patients with high CENPF expression had a shorter survival time than those with low expression ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the mRNA expression of CENPF was significantly positively correlated with P53, Ki-67, and IDH-1 wild type. Quantitative real-time PCR showed that there was an increase in the mRNA expression of CENPF, and immunohistochemistry and Western blotting showed a positive correlation between CENPF expression and WHO grade ($P < 0.001$). The analysis of clinicopathological parameters showed that the expression of CENPF in glioma tissue was associated with WHO grade ($P = 0.002$), P53 ($P = 0.016$), and Ki-67 ($P < 0.001$). The multivariate Cox regression analysis showed that WHO grade ($P < 0.001$), CENPF expression ($P = 0.008$), P53 expression ($P = 0.003$), and Ki-67 expression ($P = 0.006$) were risk factors for poor prognosis of glioma patients. The Kaplan-Meier survival curves showed that the glioma patients with high CENPF expression had a significantly shorter survival time than those with low expression ($P < 0.0001$). The KEGG pathway enrichment analysis showed that CENPF was significantly enriched in the pathways involved in cell cycle, DNA replication, WNT/beta-catenin, and mTORC1. **Conclusion** There is an increase expression of CENPF in glioma tissue, and its expression is correlated with WHO classification, P53, and Ki-67 typing. Therefore, CENPF can be used as a biomarker to judge the prognosis of glioma patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 1-8]

Keywords: glioma; centromere protein F; WHO grade; prognosis; clinicopathological parameter

胶质瘤起源于神经胶质细胞,约占成人原发性脑肿瘤的81%^[1]。其具有侵袭能力强,增殖快,术后易复发等特点。尽管有手术切除和术后放化疗等措施,但其预后仍然很差。2016年世界卫生组织更新了中枢神经系统肿瘤分类,通过将生物标志物纳入综合诊断,打破了纯粹基于组织学的神经胶质瘤诊断的传统方法。同时,神经胶质瘤生物学知识的提高为基于发病机制的药理学治疗和创新的免疫治疗提供了机会,针对肿瘤相关突变蛋白或免疫检查点的新策略已经出现。因此,揭示促进胶质瘤进展的分子机制十分重要^[2-3]。着丝粒蛋白F(centromere protein F, CENPF)是一种核定位蛋白,参与细胞周期调控,其在有丝分裂前期开始增加,在有丝分裂期定位于动粒,末期开始迅速降解。CENPF缺失会造成有丝分裂缺陷,包括纺锤体无法正常组装、染色体非正常排列和分离,甚至细胞死亡^[4]。现有研究证明,CENPF在肺癌、肝癌和乳腺癌呈现高表达,且均与预后不良有关^[5-7]。本研究旨在评估CENPF在不同级别胶质瘤中的表达及其与临床病理参数的关系,包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤级别,MGMT(O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶)、P53和Ki-67基因表达,并借此来判断患者预后。

1 材料与方法

1.1 临床资料

从2014年1月至2020年12月,在临沂市人民医院收集胶质瘤组织标本60例(其中,男性33例、女性27例,中

位数年龄49.5岁)以及癌旁组织标本10例。组织获取后用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,在所有组织标本中选取部分组织标本进行石蜡包埋,其余置于-80℃冰箱保存。患者病理信息和预后等临床数据均通过统计病例数据和电话随访中获得。

纳入标准:①所有患者均具备手术指征,且家属及患者均同意手术;②所有患者手术前均未行其他影响胶质瘤预后的治疗手段,包括放疗、化疗、靶向治疗等;③所有病例病理结果均为脑胶质瘤。排除标准:①病例资料缺失或患者及家属已失联;②患者行脑胶质瘤二次手术或合并其他恶性肿瘤脑转移者;③围术期死亡者。患者及家属签署知情同意书,本研究获得临沂市人民医院医学伦理委员会的批准。

1.2 RNA提取和定量实时PCR(qRT-PCR)

将-80℃冰箱保存的癌旁组织标本和不同级别胶质瘤组织标本经低温下研磨,裂解,根据指南,使用FastPure试剂盒(Vazyme)收集RNA。通过EvoM-MLV RT Premix反转录试剂盒(Accurate Biotechnology)将RNA反转录成cDNA。使用SYBR Green Premix Pro Tap HS qPCR试剂盒(Accurate Biotechnology)通过q-PCR定量mRNA水平。使用以下引物:CENPF正向:5-AGCACGACTCCAGCTACAAGGT-3;反向:5-CATCATGCTTTGCTGTTCTTTCTG-3;GAPDH正向:5-TGACTTCAACAGCGACACCCA-3;反向:5-CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA3。CENPF mRNA的

表达标准化为 GAPDH mRNA。

1.3 Western blotting 蛋白质定量检测

于-80℃冰箱保存的12例胶质瘤组织标本及4例瘤旁组织标本,经低温下研磨、裂解,提取组织蛋白后使用BCA蛋白质分析试剂盒测定蛋白质浓度。在10%(SDS-PAGE)凝胶中对总蛋白进行电泳后并转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)膜上,转膜120 V/2 h,牛奶封闭,加入CENPF一抗(1:1 000;Proteintech, China),4℃冰箱过夜培养,轻轻摇晃恢复室温后磷酸盐吐温缓冲液(PBST)洗膜3次,每次5 min,加入抗兔酶标记二抗(1:2 000;Cell signaling, USA)培育2 h, PBST洗膜3次,每次5 min, PVDF膜显影,观察CENPF表达并计算其表达水平。

1.4 免疫组织化学检测 CENPF 表达水平

将包埋的组织蜡块切片(4 μm),70℃烘干45 min,在二甲苯中脱蜡,使用梯度乙醇进行水化,蒸馏水冲洗1 min后,加入柠檬酸修复液,抗原修复后滴加内源性过氧化物酶,避光室温孵育10 min, PBS冲洗3次,每次2 min。滴加一抗(CENPF, 1:100; Proteintech, China),37℃孵育2 h,室温孵育1 h, PBS冲洗3次,每次2 min。滴加反应增强液,避光室温孵育20 min, PBS冲洗3次,每次2 min。滴加抗鼠/兔 IgG 二抗,避光室温下孵育20 min, PBS冲洗3次,每次2 min。之后加入少量3,3'-二氨基联苯胺(DAB)染色,避光染色3~5 min后蒸馏水冲洗,最后,使用苏木素对切片进行复染,梯度乙醇脱水并封片。显微镜下观察到棕黄色细胞核即为阳性。每张切片随机选取10个视野,以每个视野中阳性细胞数和染色强度对每张切片进行评分。评分标准,①CENPF阳性细胞占比评分:视野中无阳性细胞为0分,低于10%为1分,10%~50%为2分,大于等于50%为3分。②染色强度评分:使用0、1、2、3分依次代表染色程度阴性、弱阳性、阳性、强阳性;以①与②之乘积来判断:我们将评分小于等于4分定义为CENPF低表达,而评分大于4分作为CENPF高表达。观察结果由2名资深病理科医生双盲独立阅片判定。

1.5 生物信息学分析

本研究生物信息来源:癌症基因组图谱(TCGA, <https://cancergenome.nih.gov/>)、中国脑胶质瘤图谱数据库(CGGA, <http://www.cgga.org.cn/>),使用GEPIA、STRING、R等数据处理工具对数据库中的差异基因进行分析。

1.6 统计学方法

统计分析使用SPSS 28.0统计软件包。计数资料采用例(%)表示,CENPF表达水平与临床病理参数分析采用 χ^2 检验;CENPF表达阳性的患者绘制Kaplan-Meier生存曲线,以 $P<0.05$ 来判断CENPF阳性表达与患者预后之间的关系;分析影响胶质瘤患者临床预后的影响因素应用多因素COX回归分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CENPF 相关生物信息学分析

TCGA、CGGA数据库显示,相比于瘤旁脑组织,CENPF在LGG和GBM中的表达均增高($P<0.001$),且GBM的CENPF表达水平高于LGG($P<0.001$)(图1A、B);数据库生存分析显示CENPF高表达患者的总生存时间短于CENPF低表达的患者($P<0.001$)(图1C、D)。相关性分析显示,CENPF mRNA与P53 mRNA和Ki-67 mRNA具有相关性(图2)。数据库分析结果显示,野生型IDH-1表达中CENPF表达率高于突变型IDH-1,且差异具有统计学意义($P<0.001$)(图3)。

2.2 CENPF在脑胶质瘤组织中mRNA表达情况

胶质瘤中CENPF mRNA的表达水平升高(图4)。并且与瘤旁组织相比,尤其是胶质母细胞瘤中的CENPF mRNA表达水平升高。

2.3 CENPF在脑胶质瘤组织和瘤旁组织中的表达

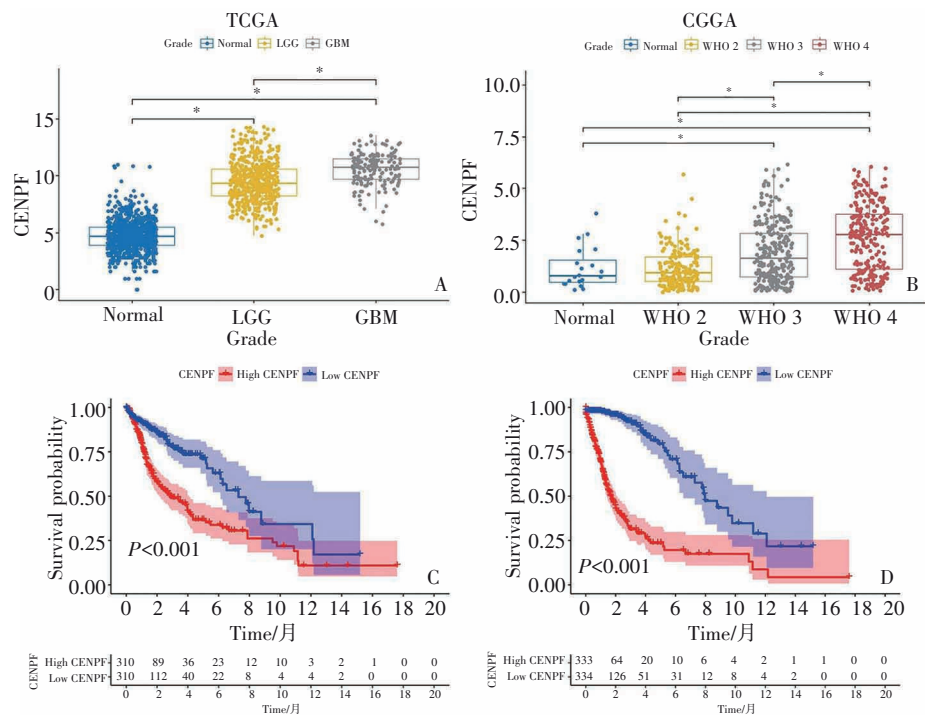
我们通过Western blotting方法检测了瘤旁组织标本($n=4$)及不同级别胶质瘤组织标本($n=12$)中的CENPF表达情况,结果表明CENPF的表达与胶质瘤WHO分级呈正相关(图5)。免疫组织化学实验结果显示,CENPF主要在细胞核中染色(见图6),在所取得的60例胶质瘤组织标本中均有表达,其中高表达率为53.3%(32/60),低表达率为46.7%(28/60),而在瘤旁组织CENPF表达率为10.0%(1/10),两者差异有统计学意义($P=0.011$)。CENPF在WHO 1、2级胶质瘤中高表达率为27.7%(6/22),在WHO 3、4级胶质瘤中高表达率为68.4%(26/38),不同WHO分级胶质瘤组织中CENPF表达差异具有统计学意义($P=0.002$)。这与TCGA、CGGA数据库中的生物信息学表达相一致。

2.4 CENPF表达与脑胶质瘤患者临床病理参数之间的关系

60例胶质瘤患者的病例数据分析显示,CENPF的高表达与脑胶质瘤患者的WHO分级($\chi^2=9.479, P=0.002$)、P53表达($\chi^2=5.725, P=0.016$)以及Ki-67表达($\chi^2=16.194$)均明显相关($P<0.001$),而与性别($P=0.466$)、年龄($P=0.447$)、肿瘤位置($P=0.161$)、MGMT($P=0.429$)均无明显相关(表1),并且临床病理参数分析结果与免疫组化实验结果相符(图7)。

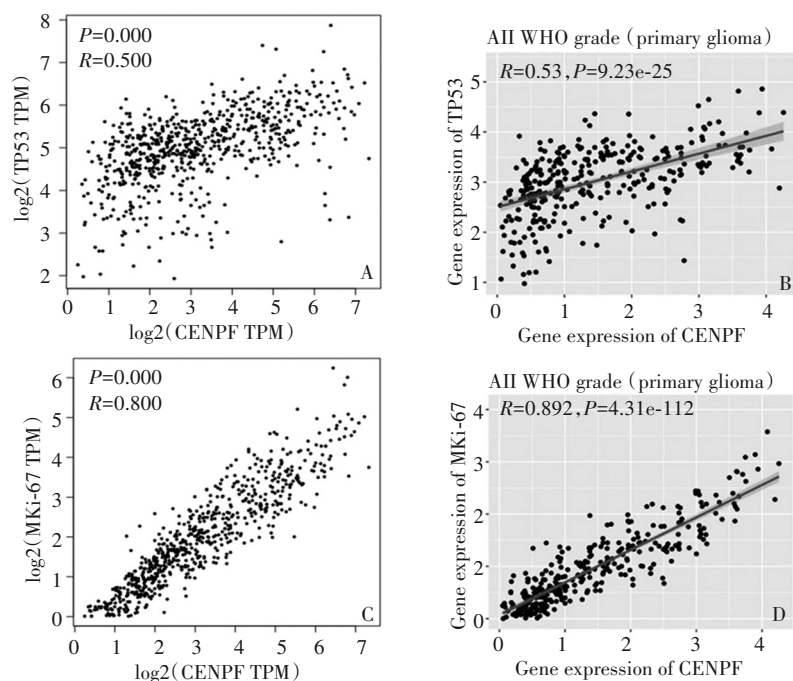
2.5 CENPF的表达与胶质瘤患者预后之间的关系

胶质瘤患者单因素生存分析显示CENPF表达、WHO分级、P53和Ki-67表达均具有统计学意义(均 $P<0.001$)。多因素COX回归分析结果显示WHO分级($P<0.001$)、CENPF表达($P=0.008$)、P53($P=0.003$)表达以及Ki-67($P=0.006$)表达是胶质瘤患者临床预后的危险因素(表2、3)。对60例胶质瘤患者定期随访并统计生存数据,死亡34例,存活26例,存活率为(43.3%)。并根据CENPF表达



A、B: CENPF 在 TCGA 和 CGGA 数据库中不同 WHO 级别胶质瘤的表达差异(*表示两者比较, $P < 0.01$); C、D: CENPF 表达差异在 TCGA 和 CGGA 数据库中胶质瘤患者的生存曲线

图1 生物信息学 CENPF 在 TCGA 和 CGGA 胶质瘤中表达情况



A、B: CENPF mRNA 与 P53 mRNA 在 TCGA 和 CGGA 数据库中的相关性分析; C、D: CENPF mRNA 与 Ki-67 mRNA 在 TCGA 和 CGGA 数据库中的相关性分析

图2 生物信息学 CENPF mRNA 在 TCGA 和 CGGA 数据库中与 P53 mRNA 和 Ki-67 mRNA 的相关性分析

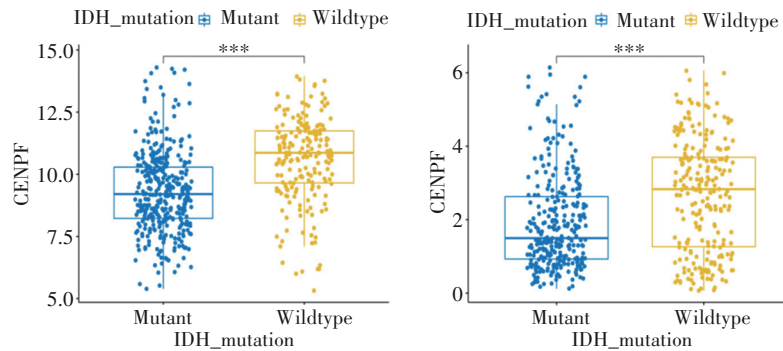


图3 CENPF mRNA在TCGA和CGGA数据库中与IDH的相关性分析(***表示两者比较, $P<0.001$)

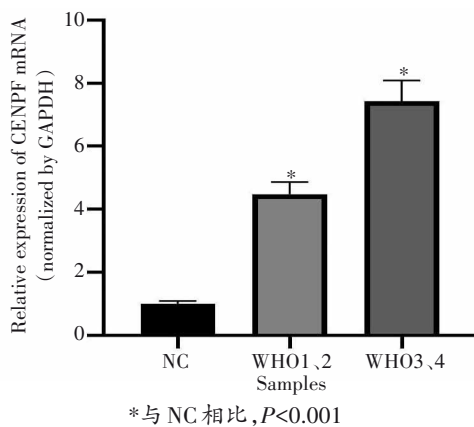
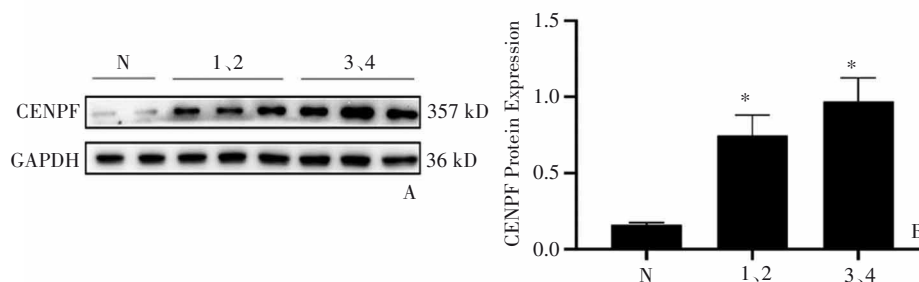


图4 PCR定量直方图

水平不同绘制Kaplan-Meier生存曲线(图8),CENPF低表达患者生存时间为(52.00 ± 32.71)个月,CENPF高表达患者生存时间仅为(19.00 ± 23.41)个月。Kaplan-Meier生存曲线中显示,CENPF高表达者生存时间缩短($P<0.01$)。

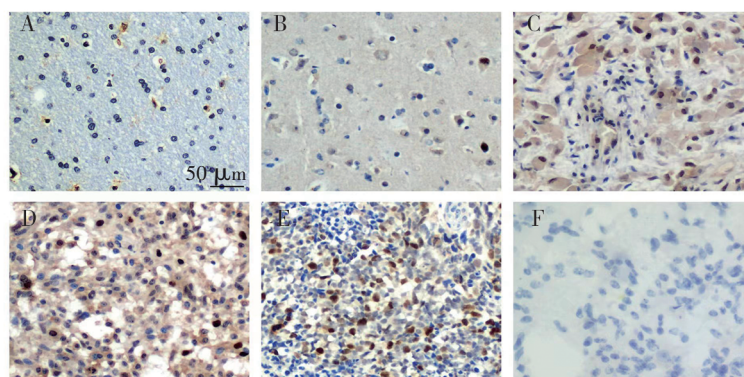
2.6 CENPF相关通路富集分析

在TCGA数据库中对CENPF进行KEGG富集分析,结果显示CENPF在参与细胞周期、DNA复制、WNT/beta-Catenin、mTORC1等通路中具有显著富集(图9)。



A:CENPF在癌旁组织和WHO 1~4级胶质瘤组织中Western blotting表达情况; B:蛋白质定量直方图(*表示与N相比, $P<0.001$)

图5 CENPF在癌旁组织和胶质瘤组织中的表达



A:癌旁脑组织; B:WHO 1级胶质瘤; C:WHO 2级胶质瘤; D:WHO 3级胶质瘤; E:WHO 4级胶质瘤; F:阴性对照

图6 CENPF在不同级别胶质瘤中的免疫组织化学染色情况($\times 200$)

表1 CENPF与胶质瘤患者临床病理参数的相关性分析										
临床特点	例数	CENPF低表达	CENPF高表达	χ^2 值	P值	临床特点	例数	CENPF低表达	CENPF高表达	χ^2 值 P值
性别						MGMT表达				
男	33(55.0)	14(42.4)	19(57.6)			低表达	42(70.0)	21(50.0)	21(50.0)	
女	27(45.0)	14(52.0)	13(48.0)	0.530	0.466	高表达	18(30.0)	7(38.9)	11(61.1)	0.625 0.429
年龄						WHO分级				
<49岁	29(48.3)	15(51.7)	14(48.3)			1、2级	22(36.7)	16(72.3)	6(27.7)	
≥49岁	31(51.7)	13(41.9)	18(58.1)	0.577	0.447	3、4级	38(63.3)	12(31.6)	26(68.4)	9.479 0.002
肿瘤位置						P53表达				
额顶叶	38(63.3)	16(42.1)	22(57.9)			野生型	33(55.0)	20(60.6)	13(39.4)	
颞叶	15(25.0)	10(66.7)	5(33.3)			突变型	27(45.0)	8(29.7)	19(70.3)	5.725 0.016
其他	7(11.7)	2(28.6)	5(71.4)	3.649	0.161	Ki-67表达				
						低表达	35(58.3)	24(68.6)	11(31.4)	
						高表达	25(41.7)	4(16.0)	21(84.0)	16.194 0.001

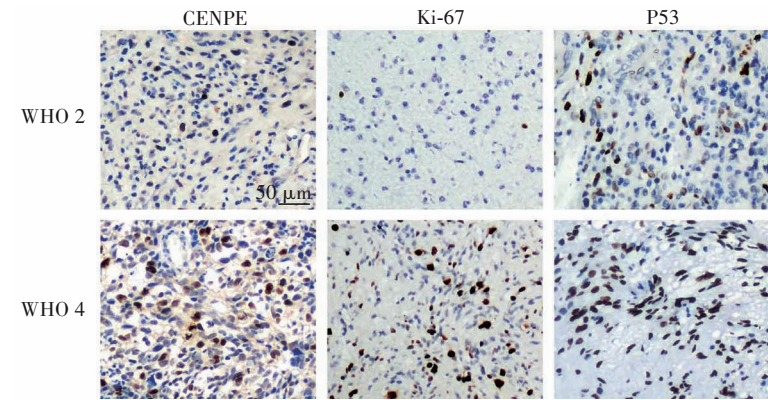


图7 CENPF与P53、Ki-67两种临床病理参数的免疫组织化学分析(×200)

表2 CENPF与临床预后的单因素COX回归分析						
临床特点	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
性别(男性 vs. 女性)	-0.268	0.344	0.606	0.436	0.765	0.390~1.502
年龄(大于等于49 vs. 小于49)	-0.658	0.361	3.320	0.068	0.518	0.255~1.051
部位(额顶 vs. 颞叶 vs. 其他)	-0.017	0.416	0.002	0.968	0.983	0.435~2.223
MGMT	-0.842	0.495	2.899	0.089	0.431	0.163~1.136
WHO分级(3、4 vs. 1、2)	2.835	0.633	20.044	0.001	17.038	4.924~58.953
CENPF表达(高表达 vs. 低表达)	1.572	0.397	15.719	0.001	4.817	2.214~10.478
P53表达(突变型 vs. 野生型)	1.562	0.368	18.018	0.001	4.769	2.318~9.811
Ki-67表达(高表达 vs. 低表达)	3.045	0.494	38.045	0.001	21.002	7.982~55.263

表3 CENPF与临床预后的多因素的COX回归分析						
临床特点	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
WHO分级(3、4 vs. 1、2)	2.791	0.818	11.651	0.001	16.304	3.282~80.980
CENPF表达(高表达 vs. 低表达)	1.371	0.520	6.938	0.008	3.939	1.420~10.925
P53表达(突变型 vs. 野生型)	1.538	0.522	8.681	0.003	4.653	1.673~12.941
Ki-67表达(高表达 vs. 低表达)	1.537	0.559	7.560	0.006	4.650	1.555~13.906

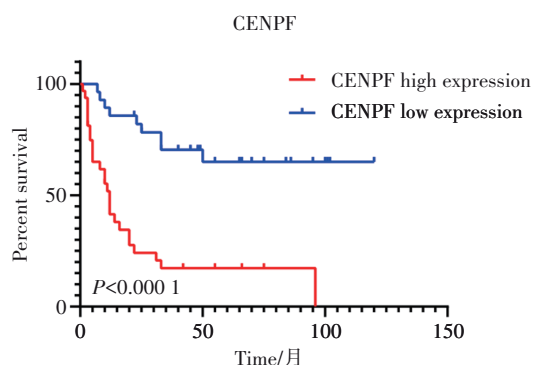


图8 CENPF高表达及低表达的胶质瘤患者的Kaplan-Meier生存曲线

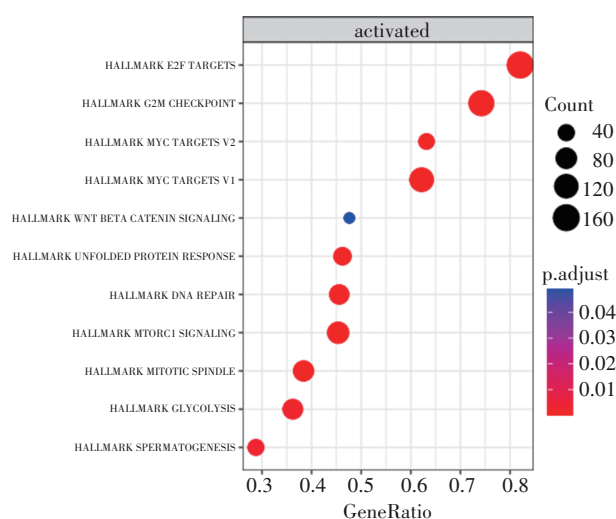


图9 TCGA数据库对CENPF进行通路富集分析

3 讨论

胶质瘤作为一种侵袭性极高的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,目前主要的治疗手段包括最大限度的手术切除肿瘤组织以及术后放疗[8-9],但是由于胶质瘤具有增殖快,复发率高等特点,传统的治疗方式并不能很好地延长患者生存时间以及改善患者预后。近年来靶向治疗是发展最快的恶性肿瘤治疗方法之一,并且胶质瘤是一类异质性极大的肿瘤疾病,肿瘤分子异质性是现代肿瘤分子病理学诊断的基础[10]。许多重要分子标志物的发现极大地推动了胶质瘤的临床诊疗。因此需要根据不同肿瘤类型采用不同的靶向治疗策略,大致分为靶向单一途径和靶向多个途径[11]。目前,高通量测序技术和基因芯片技术的发展,为癌症生物学分子机制的研究提供了前所未有的机遇[12]。因此寻找可靠的生物标志物来预测胶质瘤的早期或准确预后,并开发新的分子靶向治疗策略,是目前胶质瘤治疗领域中的重中之重。世界卫生组织最近列出了新发现的胶质瘤类型,同时也采用了一种在类型内分级的方法,并结合了组织学和分子分级,为诊断和相

关治疗指明了清晰的方向。因此,靶向治疗确实是精确和个性化治疗的理想武器,其基础是在胶质瘤患者的整个治疗过程中检测生物标志物[13]。

细胞增殖和细胞周期是非常重要的细胞过程,其可以影响肿瘤的形成和发展,而肿瘤的形成和发展受多种机制控制,细胞周期的放松调节是人类癌症的一个共同特征。CENPF参与调节多种细胞过程,包括有丝分裂期间的染色体分离[14]。研究发现CENPF与细胞周期过程有关,并在整个细胞周期中动态表达。CENPF在G0/G1期中以低水平表达,并在S期积聚在核基质中,在G2/M期中表达水平最高。CENPF在有丝分裂过程中参与着丝粒-着丝粒复合和染色体分离,进一步参与肿瘤进展。目前已发现CENPF在多种癌症中过度表达,并与不同癌症的侵袭性肿瘤表型以及不良预后有关[15]。

CENPF作为一种细胞周期调控基因,与恶性肿瘤的发展关系密切,目前已经在肺癌、肝癌、前列腺癌、甲状腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤组织中表达异常。本研究发现CENPF表达随胶质瘤WHO等级升高而上调,且高表达CENPF的胶质瘤患者生存期明显缩短。数据库相关性分析表明CENPF mRNA与P53 mRNA、Ki-67 mRNA具有相关性,同时与IDH-1表型也密切相关。qRT-PCR实验也发现在胶质瘤组织中CENPF mRNA表达量增加。免疫组化以及Western blotting实验发现CENPF表达与WHO等级呈正相关,还发现CENPF的表达与突变型P53和肿瘤增殖指标Ki-67等临床病理参数密切相关,其中突变型P53患者中CENPF阳性表达率高于野生型P53患者,以及Ki-67高表达患者的CENPF阳性表达率也高于Ki-67低表达的患者,因此初步认为CENPF可能促进胶质瘤的发生与发展。最后Kaplan-Meier生存曲线显示,CENPF高表达患者生存时间缩短,这也与之前生信分析结果相一致。通过对TCGA数据库分析,CENPF在参与细胞周期、DNA复制、WNT/beta-Catenin、mTORC1等通路中具有显著富集。

综上所述,CENPF在胶质瘤组织中过表达,并且与肿瘤恶性程度,增殖指标以及患者生存时间密切相关,提示CENPF有可能为胶质瘤的治疗提供新的靶点,从而改善患者预后,目前笔者通过KEGG富集分析探索了CENPF在胶质瘤中所参与的信号通路,在未来我们将会进一步从细胞和分子水平对该基因进行探索。

参 考 文 献

- [1] LAPOINTE S, PERRY A, BUTOWSKI NA. Primary brain tumours in adults[J]. Lancet, 2018, 392(10145): 432-446.
- [2] ZHANG MX, ZHANG Q, BAI JL, et al. Transcriptome analysis revealed CENPF associated with glioma prognosis[J]. Math Biosci Eng, 2021, 18(3): 2077-2096.
- [3] XU SC, TANG L, LI XZ, et al. Immunotherapy for glioma: cur-

- rent management and future application[J]. *Cancer Lett*, 2020, 476: 1-12.
- [4] 周成杰, 韩哲, 王星月, 等. *CENPF*在有丝分裂及肿瘤发生中的研究进展[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2021, 52(1): 104-112.
- [5] HEXIAO T, YUQUAN B, LECAL X, et al. Knockdown of *CENPF* inhibits the progression of lung adenocarcinoma mediated by ER β 2/5 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(2): 2604-2625.
- [6] HUANG YG, CHEN XW, WANG L, et al. Centromere protein F (*CENPF*) serves as a potential prognostic biomarker and target for human hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(10): 2933-2951.
- [7] SUN JB, HUANG JZ, LAN J, et al. Overexpression of *CENPF* correlates with poor prognosis and tumor bone metastasis in breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 264.
- [8] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [9] 李欣龙, 曾山. 脑胶质瘤的微环境[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(5): 503-506.
- [10] 胡维红, 吴元明, 殷安安, 等. TRIM38非CpG岛DNA甲基化与胶质瘤异柠檬酸脱氢酶突变的关系研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(5): 415-418.
- [11] RAMÓN Y CAJAL S, SESÉ M, CAPDEVILA C, et al. Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(2): 161-177.
- [12] COLIVICCHI F, DI FUSCO SA, ARCA M, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol in clinical practice: ANMCO position paper[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021, 22(8): 609-617.
- [13] YANG KY, WU ZJ, ZHANG H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39.
- [14] ALGHAMDI M, ALKHAMIS WH, BASHIRI FA, et al. Expanding the phenotype and the genotype of Stromme syndrome: a novel variant of the *CENPF* gene and literature review[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(5): 103844.
- [15] SHAHID M, LEE MY, PIPLANI H, et al. Centromere protein F (*CENPF*), a microtubule binding protein, modulates cancer metabolism by regulating pyruvate kinase M2 phosphorylation signaling[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(24): 2802-2818.

责任编辑:王荣兵