



电子、语音版

·论著·

基于细胞周期相关基因的胶质瘤患者预后模型构建与验证

牛晓辰¹, 李响¹, 张学敏², 王春红^{1,3}, 成睿^{1,3}, 王勇琦¹, 桂子玮¹, 吉宏明^{1,3}

1. 山西医科大学, 山西 太原 030012

2. 武汉大学第二临床学院, 湖北 武汉 430071

3. 山西省人民医院神经外科, 山西 太原 030012

摘要:目的 探讨细胞周期相关基因在胶质瘤患者中的表达及预后价值。方法 利用CGGA数据库筛选与胶质瘤患者预后相关的细胞周期基因,并基于CGGA与TCGA中胶质瘤患者的临床数据,通过LASSO回归分析,构建预测患者生存情况的预后模型。根据计算公式,区分高低风险组患者,组间进行GSEA富集分析与ssGSEA免疫微环境分析。结果 筛选到10个与患者预后密切相关的细胞周期基因,LASSO回归分析纳入4个基因[细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2C(CDKN2C)、姐妹染色单体分离的PTTG1调控因子(PTTG1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)、WEE1 G2检查点激酶(WEE1)]构建预后模型,计算公式为:风险值(risk score)=(0.008)×CDKN2C表达量+(0.022)×PTTG1表达量+(0.031)×CDK2表达量+(0.127)×WEE1表达量。生存分析显示,高风险组患者生存率低于低风险组,ROC曲线表明,模型在CGGA与TCGA队列中,均具有较好的预测能力。GSEA富集分析显示,高风险组富集到多个细胞周期进程相关的信号通路,提示可能参与胶质瘤的恶性进程。免疫微环境分析表明,高风险组患者的免疫细胞浸润与免疫反应激活程度均高于低风险组。结论 基于细胞周期相关基因的预后模型可较好地应用于胶质瘤患者的预后预测,纳入的关键基因可能是胶质瘤治疗的可靠靶点。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(4): 15-24]

关键词:胶质瘤;细胞周期;预后模型;生物信息学

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.04.003

Development and validation of a prognostic model for patients with glioma based on cell cycle-related genes

NIU Xiaochen¹, LI Xiang¹, ZHANG Xuemin², WANG Chunhong^{1,3}, CHENG Rui^{1,3}, WANG Yongqi¹, GUI Ziwai¹, JI Hongming^{1,3}

1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

2. The Second Clinical College of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

3. Department of Neurosurgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: JI Hongming, Email: hongmingj@sina.com

Abstract: **Objective** To investigate the expression and prognostic value of cell cycle-related genes in patients with glioma. **Methods** The CGGA database was used to screen for the cell cycle-genes related to the prognosis of glioma patients, and then based on the clinical data of glioma patients in CGGA and TCGA cohorts, the LASSO regression analysis was used to establish a prognostic model for predicting the survival of patients. The patients were divided into high- and low-risk groups based on the calculation formula, and the GSEA enrichment analysis and the ssGSEA immune

基金项目:山西省2021年研究生创新项目(2021Y397);山西省2021年大学生创新创业训练计划项目(20210232,20210211);山西省人民医院2019年省级专项配套经费科研项目(sj20019001)。

收稿日期:2022-01-07;修回日期:2023-02-03

作者简介:牛晓辰,男,硕士研究生,主要研究方向为生物信息学与颅脑肿瘤,Email:niu19970423@126.com。

通信作者:吉宏明,男,教授,主任医师,主要研究方向为颅脑肿瘤与神经外科,Email:hongmingj@sina.com。

microenvironment analysis were performed between two groups. **Results** Ten cell cycle-related genes that were closely associated with patient prognosis were obtained, among which four genes (*CDKN2C*, *PTTG1*, *CDK2*, and *WEE1*) were included in the LASSO regression analysis to establish a prognostic model, and the calculation formula was risk score = $(0.008) \times CDKN2C \text{ expression} + (0.022) \times PTTG1 \text{ expression} + (0.031) \times CDK2 \text{ expression} + (0.127) \times WEE1 \text{ expression}$. The survival analysis showed that the high-risk group had a significantly lower survival rate than the low-risk group, and the ROC curve analysis showed that the model had a good predictive ability in both CGGA and TCGA cohorts. The GSEA enrichment analysis showed that multiple signaling pathways associated with cell cycle progression were enriched in the high-risk group, suggesting that it might be involved in the malignant progression of glioma. The immune microenvironment analysis showed that the high-risk group had significantly higher degrees of immune cell infiltration and immune response activation than the low-risk group. **Conclusions** The prognostic model based on cell cycle-related genes can be used to predict the prognosis of patients with glioma, and the key genes included in this model may be reliable targets for glioma treatment. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(4): 15–24]

Keywords: glioma; cell cycle; prognostic model; bioinformatics

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤, 约占所有原发性恶性脑肿瘤的80.1%, 分为局限性胶质瘤和弥漫性胶质瘤。按照2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类, 弥漫性胶质瘤可分为WHO 2、3级的低级别胶质瘤 (low grade glioma, LGG) 与WHO 4级的胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM)。胶质瘤患者的生存率随着WHO分级的增高而降低, 其中GBM无论接受何种治疗, 预后都很糟糕, 中位总生存期 (overall survival, OS) 约为15个月, 5年生存率为7.2%^[1]。目前胶质瘤的治疗原则主要是最大范围的安全切除结合术后放疗、化疗或电场治疗等, 但大多数患者的生存预后情况并没有得到明显改善, 主要原因是胶质瘤的高度异质性, 导致部分患者对治疗产生抵抗。因此, 寻找能预测治疗反应和预后的生物标志物对胶质瘤患者具有重要的临床意义, 并有望以此开发为新的治疗靶点。

细胞周期的异常调控以及遗传物质的不稳定性与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[2], 因此鉴定肿瘤恶性进展过程中参与调控细胞周期各个环节的基因及其表达产物并进行评价, 对肿瘤的研究至关重要。细胞周期进程失控是肿瘤发生发展的关键环节, 例如, 细胞周期依赖性激酶家族 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 是细胞周期控制系统的核心, 研究表明, 细胞周期蛋白依赖性激酶2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 是G1/S期转折点的必要因子, 其在肿瘤细胞中过表达可加速肿瘤细胞过渡到S期, 促进肿瘤细胞增殖^[3]。细胞周期蛋白依赖性激酶5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 在胶质瘤中高表达可促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 敲除该基因则可逆转上述效应^[4]。而另一项研究则表明, 细胞周期蛋白D1基因 (cyclin D1, *CCND1*) 的高表达, 有助于触发细胞G1/S期转换, 促进细胞增殖, 同时其可逆转 miRNA-519d-3p 对肿瘤的抑制作用, 进而导致肿瘤细胞周期紊乱, 细胞增殖加速^[5]。已知 WEE1 G2 检查点激酶 (WEE1

G2 checkpoint kinase, WEE1) 在胶质瘤细胞中异常高表达, 可促进胶质瘤恶性表型, 而 miRNA-526b-3p 则通过靶向 WEE1, 抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭^[6]。

因此, 与细胞周期相关的生物标志物在预测胶质瘤患者的治疗反应与预后方面具有巨大潜力, 开发相关的预后模型, 或可为胶质瘤的临床治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 数据获取与处理

于2021年10月15日通过中国脑胶质瘤基因组图谱 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA) 数据库 (<http://www.cgga.org.cn/>) 与癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载各级别胶质瘤 (WHO 2~4级) 经 FPKM (fragments per kilobase of exon model per million mapped reads) 标准化后的基因测序数据与相应的临床信息, 删除临床信息不完整以及 OS < 30 d 的样本, 共纳入 1 590 例胶质瘤患者, 临床基线资料见表 1, 工作流程图见图 1。我们将 CGGA_325 与 CGGA_693 队列 ($n=960$) 作为训练集来筛选与患者预后相关的细胞周期相关基因并构建预后模型, TCGA 队列 ($n=630$) 作为验证集对预后模型进行验证。由于 CGGA 与 TCGA 数据库均属于公共的开放获取数据, 故本研究不需要相关伦理学审核与批准。

表 1 临床基线资料 (例)

临床特征		训练集	验证集
		CGGA ($n=960$)	TCGA ($n=630$)
年龄	≤ 50 岁	695	368
	> 50 岁	265	262
性别	男	563	360
	女	397	270
WHO 分级	2 级	269	231
	3 级	320	246
	4 级	371	153

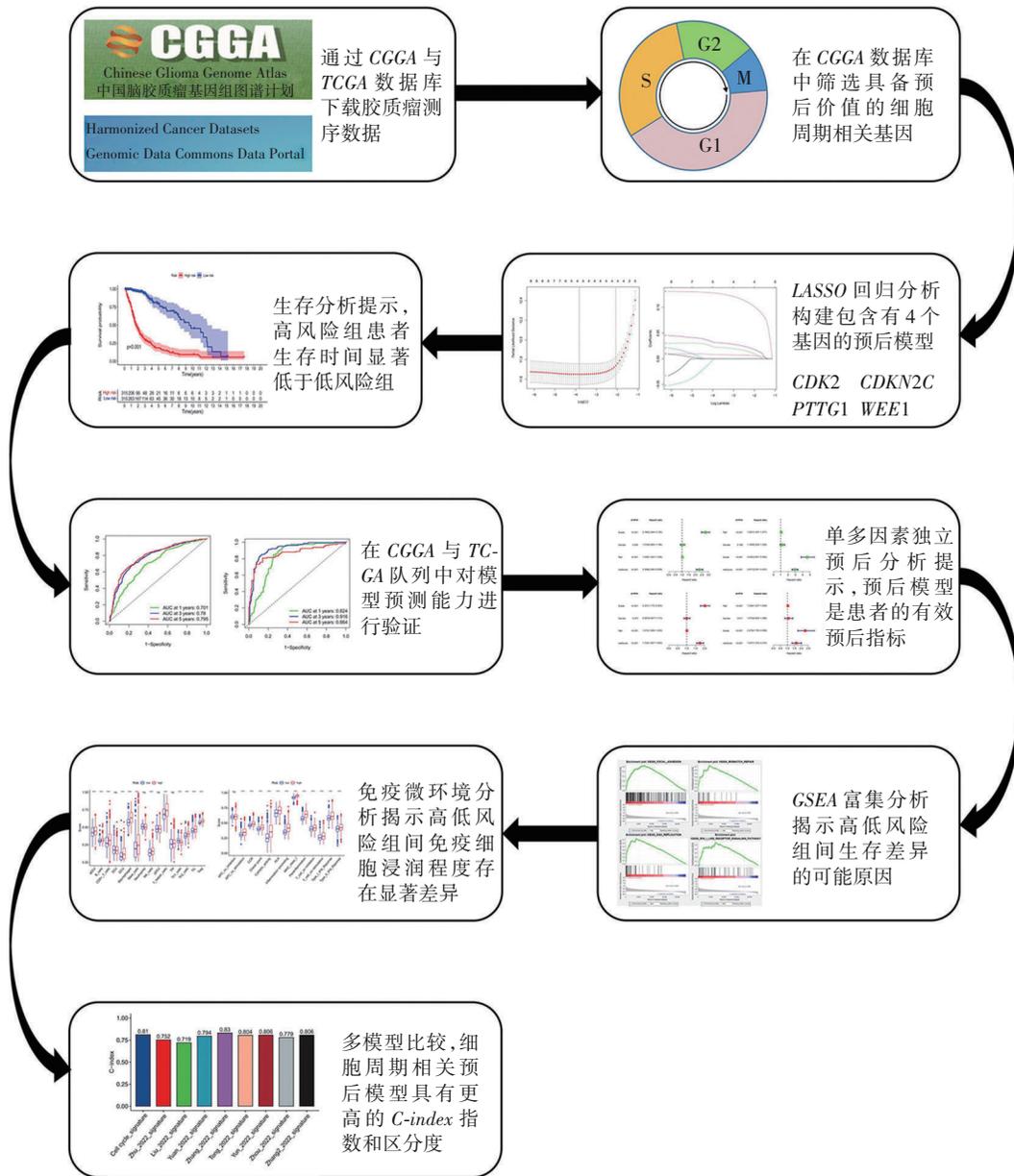


图1 工作流程图

1.2 具备预后价值的细胞周期相关基因筛选

利用R语言(R 4.1.0, <https://www.r-project.org/>)中“sva”包的ComBat函数对CGGA队列中2个批次的测序数据进行矫正,利用perl语言(perl 5.34.0, <http://www.perl.org/>)将矫正后的基因表达数据同生存数据进行合并。设置生存分析过滤条件: $P_{adj} < 0.001$,之后利用“survival”包对每个基因进行Kaplan-Meier(K-M)生存分析与单因素Cox回归分析,筛选具备生存预后价值的基因。接着将所有样本的临床信息整理为数值数据同具备生存预后价值基因的表达数据进行合并,其中:生存状态(0, alive; 1, dead)、性别(0, female; 1, male)、WHO分级(2, WHO 2; 3, WHO 3; 4, WHO 4)、胶质瘤类型(1, Primary; 2, Recurrent;

3, Secondary)、放疗状态(0, un-treated; 1, treated)、化疗状态(0, un-treated; 1, TMZ-treated)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变状态(0, Wildtype; 1, Mutant)、1p19q共缺失状态(0, non-codel; 1, codel)、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)甲基化状态(0, un-methylated; 1, methylated)。通过单因素与多因素预后分析,筛选可作为胶质瘤预测因子的基因,并设置时间依赖的受试者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积(AUC)大于0.7。对上述临床信息进行分组,整理为离散变量,使用wlicox检验函数对二分类变量与预测因子表达量之间进行临床相关性分析,使用kruskal检验函数对多项分类变量与预测因子表达量之间进行相关性分析,设

置相关性过滤条件: $P_{adj} < 0.05$ 。经过上述几步筛选,最终得到影响胶质瘤预后的关键基因,并都具备成为预测因子的潜力。之后将最终得到的基因进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG, <https://www.kegg.jp/>)通路富集分析,挑选富集于细胞周期这一通路的基因,作为构建预后模型的输入基因。

1.3 细胞周期相关预后模型的构建

利用TCGA队列中肿瘤与正常组织的测序数据对1.2得到的细胞周期相关基因进行差异表达分析,使用wilcox函数进行检验,设置错误发现率(false discovery rate, FDR)BH法矫正后的阈值 $P_{adj} < 0.05$,对数差异表达倍数变化绝对值 $|\log_2FC| > 1$ 。提取差异基因在CGGA队列中的表达量,并与临床信息进行合并,之后利用“glmnet”与“survival”数据包进行LASSO回归分析^[7],通过最小10倍交叉验证选择最优惩罚参数 λ ,构建细胞周期相关预后模型,输出纳入模型的基因名称与回归系数(coef)。预后模型的计算公式为:风险值(risk score) = $\sum_{i=1}^n coef_i \times x_i$ (coef为基因的回归系数, x 为基因的表达量)。

1.4 预后模型的验证与评价

根据预后模型计算每个患者的risk score,从高到低排序后,按照中位值分为高低风险组。为了评估模型的有效性,我们绘制了高低风险组间的K-M生存曲线、风险曲线、生存状态图以及ROC曲线。为了比较risk score与其他临床特征的预测能力,我们对其进行单因素与多因素预后分析。

1.5 基因集富集分析

为了分析导致高低风险组间生存差异的原因,对两个队列中高低风险组间的基因表达谱进行基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA, <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)^[8],参考GSEA操作手册,选取分子特征数据库(molecular signatures database, MSigDB)中的“c5.go.Hs.symbols.gmt”与“c2.cp.kegg.Hs.symbols.gmt”作为参考基因集进行GO(Gene Ontology, 基因本体论)与KEGG通路富集分析。利用GSEA 4.0.0软件进行分析,设置运行参数为: Number of permutations (1000), Phenotype labels (high risk vs low risk), Collapse dataset to gene symbols (false), Permutation type (phenotype),其余均为默认参数。具有统计学意义的富集结果为: $|NES| > 1$, $NOM P < 0.05$, $FDR Q < 0.25$ 。

1.6 免疫微环境分析

鉴于肿瘤细胞周期的调控异常与免疫微环境的改变具有密切联系,我们进一步评估了高低风险组间的免疫浸润程度差异。使用“GSVA”“limma”与“GSEABase”3个数据包进行单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA),计算CGGA与TCGA队

列中每位患者16种免疫细胞与13种免疫反应的评分,接着对高低风险组间的评分进行差异分析,设置wilcox检验函数的阈值 $P < 0.05$ 。之后,我们对CGGA与TCGA队列中高低风险组之间已报道的52个免疫检查点的表达水平进行差异分析。

1.7 多个预后模型比较

通过文献检索,选取近1年基于TCGA数据库中胶质瘤队列所构建的各类预后模型,进行同一数据的生存与ROC曲线分析,来比较本研究构建预后模型的稳健与优劣性。同时,引入一致性指数(concordance index, C-index)来评价不同模型的区分能力。

2 结果

2.1 具备预后价值的细胞周期相关基因筛选

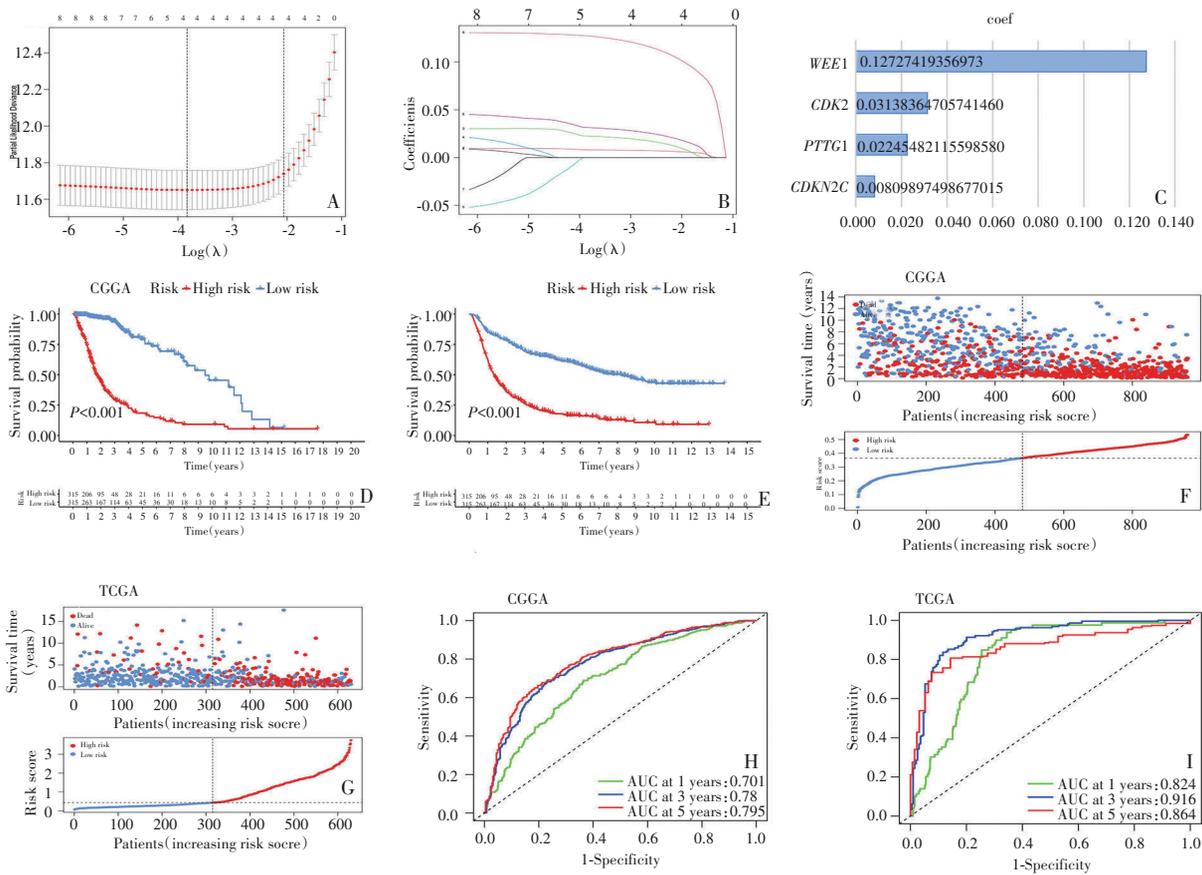
对CGGA队列中960例患者的基因表达谱数据进行多步筛选,最终得到184个基因同胶质瘤的恶性进展具有相关性,均具备成为预测因子的潜力。对上述184个基因进行KEGG通路富集分析,仅富集到细胞周期这一个通路,这强有力地暗示了细胞周期调节异常在胶质瘤恶性进展中发挥的重要作用。富集到细胞周期这一通路的基因共有10个,分别是CCNA2、CCNB1、CCNB2、CDC20、CDC6、CDK2、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2C(cyclin dependent kinase inhibitor 2C, CDKN2C)、ORC1、姐妹染色单体分离的PTTG1调控因子(PTTG1 regulator of sister chromatid separation, securin, PTTG1)、WEE1。

2.2 细胞周期相关预后模型的构建

将2.1中得到的细胞周期基因在TCGA队列中进行差异分析,共得到8个差异表达的基因,其在肿瘤组织中全部上调,分别是CCNA2、CCNB2、CDC20、CDK2、CDKN2C、ORC1、PTTG1及WEE1。将上述8个基因进行LASSO回归分析,最终纳入4个基因构建预后模型,包括CDK2、CDKN2C、PTTG1、WEE1(图2A~2C),计算公式为:风险值(risk score) = $(0.008) \times CDKN2C$ 表达量 + $(0.022) \times PTTG1$ 表达量 + $(0.031) \times CDK2$ 表达量 + $(0.127) \times WEE1$ 表达量。

2.3 预后模型的验证与评价

根据预后模型计算2个队列中每位患者的风险值,从高到低排序后,根据中位值分为高低风险组。在CGGA队列中,K-M生存曲线表明高风险组患者的生存时间低于低风险组(图2D)。随着风险值的升高,死亡个体数随之增多(图2F)。1、3和5年OS的AUC值证实了预后模型的良好预测性能(AUC分别为0.701、0.78和0.795)(图2H)。为了确定预后模型在其他胶质瘤患者中是否仍具有预后意义,我们在TCGA队列中进行相同的分析。与CGGA队列的结果一致,高风险组患者的生存时间低于低风险组(图2E、2G)。TCGA队列中1、3和5年OS的AUC分别为0.824、0.916和0.864(图2I)。上述结果一致认为,预后模型能够准确、稳定地预测胶质瘤患者的生存预后



A~C:LASSO 回归分析; D、E:CGGA 与 TCGA 队列生存曲线; F、G:CGGA 与 TCGA 队列生存状态与风险曲线图; H、I:CGGA 与 TCGA 队列 ROC 曲线。

图2 预后模型构建

情况。对 risk score 与其他临床特征进行单因素与多因素预后分析显示,在 CGGA(图 3A、3B)与 TCGA 队列(图 3C、3D)中年龄、WHO 分级与 risk score 均是胶质瘤患者预后有效的预测因素。

2.4 GSEA 富集分析

GSEA 富集结果显示,在 CGGA 队列中富集到高风险组的主要生物学过程是免疫球蛋白复合体(图 4A);神经递质相关过程主要富集到低风险组(图 4B)。KEGG 通路富集分析显示,高风险组中细胞周期、细胞因子受体相互作用、ECM 受体相互作用、P53 信号通路等显著富集(图 4C);而钙离子信号通路、长时程增强作用、刺激神经组织的受体相互作用等在低风险组中激活程度较高(图 4D)。TCGA 队列中的富集结果与上述类似(图 4E~4H),这提示预后模型在多个队列中具有显著一致性。

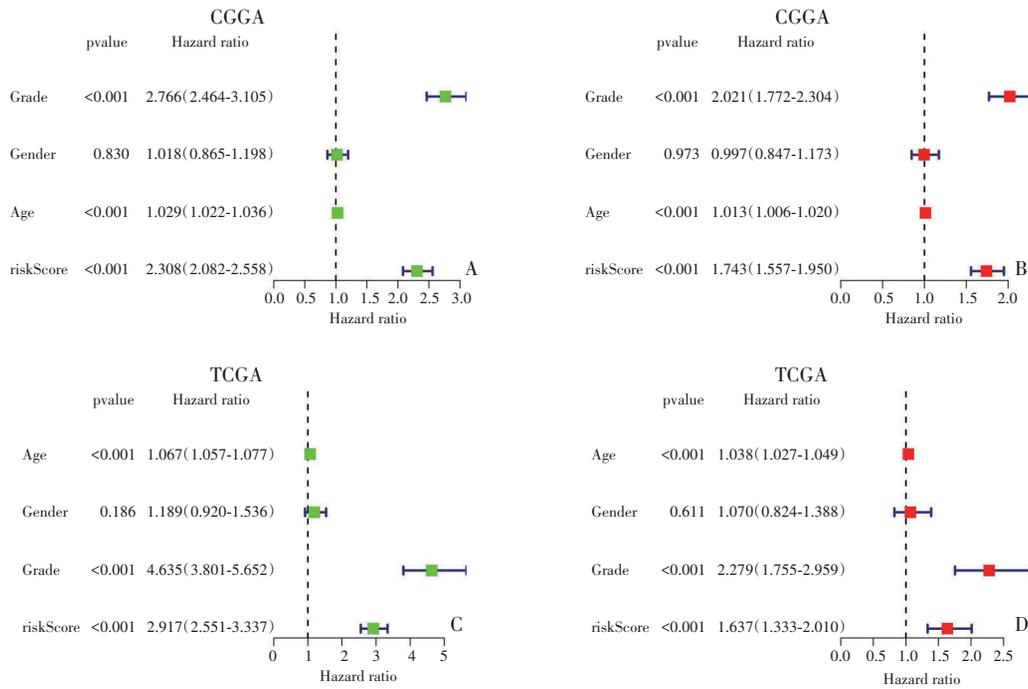
2.5 免疫微环境分析

进一步分析了预后模型与胶质瘤免疫微环境的相关性,对 CGGA 与 TCGA 队列每位患者进行 ssGSEA 富集分析,发现高风险组中绝大多数的免疫细胞浸润程度更高

(图 5A、5B),同时 13 种免疫反应过程在高风险组中也具有显著的富集(图 5C、5D)。之后我们对免疫检查点在高低风险组间的差异表达进行分析,结果显示,大多数免疫检查点在 CGGA 与 TCGA 队列中的高风险组中均显著上调(图 5E、5F)。我们发现虽然高风险组的预后情况更差,但其更高水平的免疫细胞浸润程度与免疫反应激活程度以及免疫检查点的表达,提示高风险组应接受更加积极的免疫治疗,从而改善患者未来的生存情况。

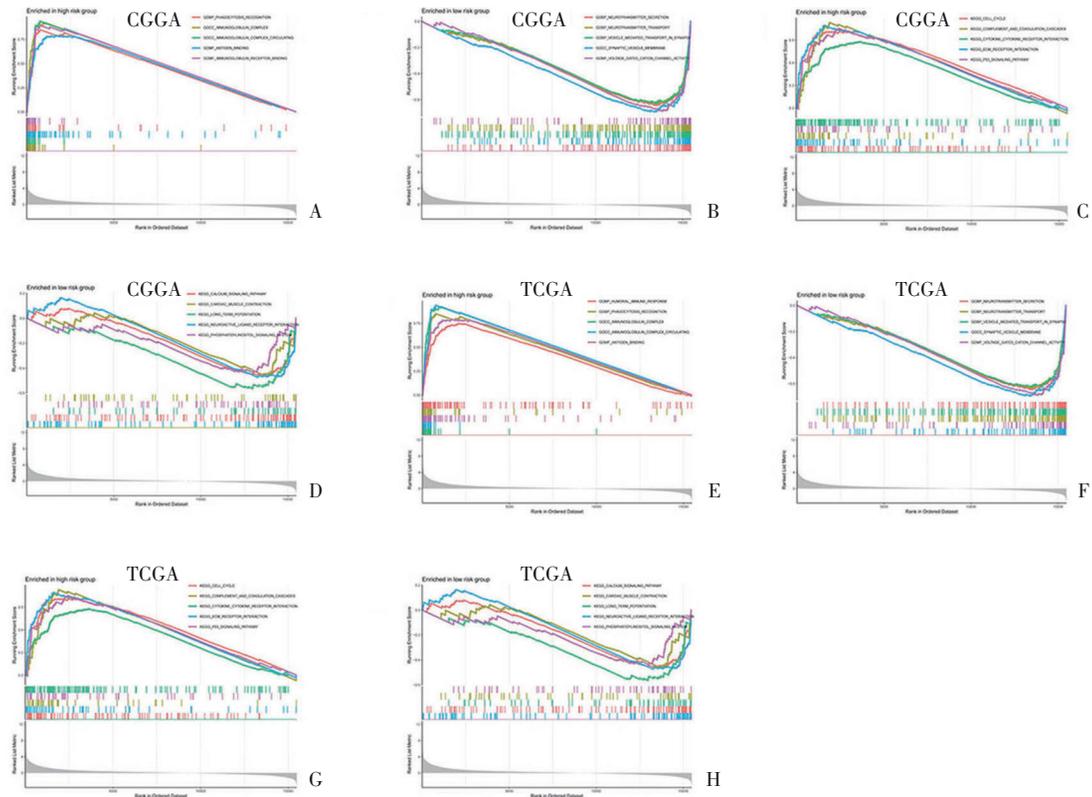
2.6 多个预后模型比较

通过文献检索,选取 8 个近 1 年基于 TCGA 数据库中胶质瘤队列所构建的各类预后模型^[9-16],与本研究所构建的细胞周期相关预后模型一同在胶质瘤 TCGA 队列中进行生存与 ROC 曲线分析。结果显示,不同模型中高风险组患者预后均较差(图 6A),不同模型在预测患者 1、3 和 5 年生存率方面均具有不错的能力(图 6B)。而 C-index 指数表明,本研究所构建细胞周期相关预后模型具有更高的区分度(图 6C),相较其他模型具有更优的预测能力。



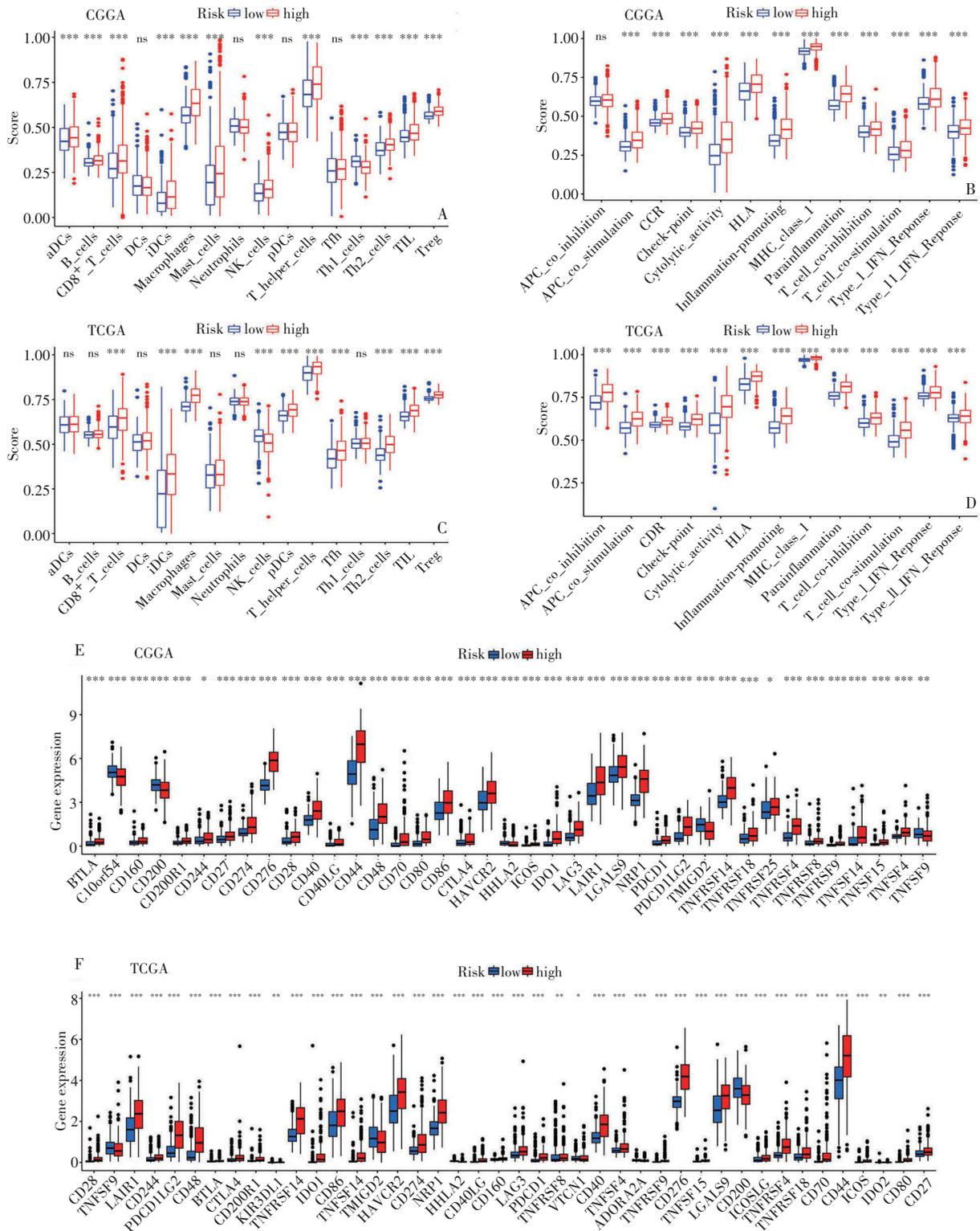
A:CGGA 队列单因素预后分析; B:CGGA 队列多因素预后分析; C:TCGA 队列单因素预后分析; D:TCGA 队列多因素预后分析。

图3 单因素与多因素预后分析



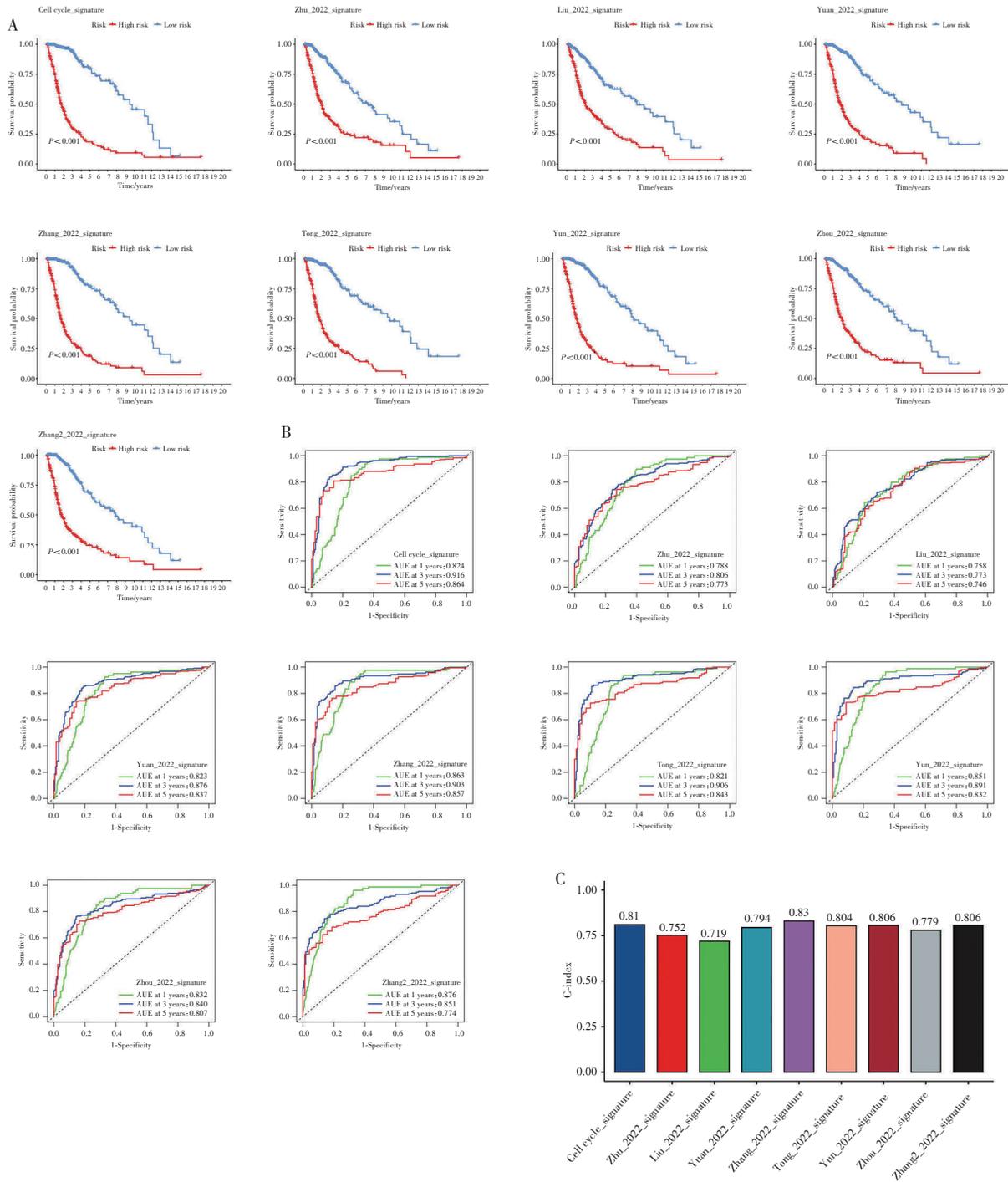
A,B:CGGA 队列 GO 富集分析结果; C,D:CGGA 队列 KEGG 通路富集分析结果; E,F:TCGA 队列 GO 富集分析结果; G,H:TCGA 队列 KEGG 通路富集分析结果。

图4 GSEA 富集分析结果



A:CGGA 队列免疫细胞浸润分析; B:CGGA 队列免疫反应激活程度分析; C:TCGA 队列免疫细胞浸润分析; D:TCGA 队列免疫反应激活程度分析; E:CGGA 队列免疫检查点差异表达; F:TCGA 队列免疫检查点差异表达。

图5 免疫微环境分析



A:胶质瘤不同预后模型的生存曲线; B:不同预后模型预测患者1、3和5年生存率的ROC曲线; C:多模型间C-index指数比较。

图6 多个模型比较

3 讨论

一直以来,学界对于中枢神经系统肿瘤的分类主要局限于组织病理学检测的结果,如免疫组织化学,超微结构分析等。近年来随着多种基因测序技术的不断发展与普及,分子标志物在辅助诊断和明确诊断类型方面发挥越来越重要的作用。随着2021年WHO中枢神经系统肿

瘤分类指南的发布,许多对肿瘤精准分类有临床意义的分子改变被纳入其中,然而没有任何一种分类是完美无缺的,它们只能反映一定时间、某一领域部分专家们的见解,因此这也要求大家不断深入对胶质瘤分子机制的研究与创新,开发出更多的分子标志物,为临床决策提供新的理论依据^[1]。

笔者发现针对胶质瘤人群开发的预后模型大约有140余个,涉及多种与癌症发生发展相关的基因表型,如自噬、铁死亡、细胞焦亡、细胞代谢、免疫浸润、血管生成等,这些模型的开发将有助于患者的管理,然而目前尚未有针对细胞周期相关基因的预后模型在胶质瘤患者中应用^[17]。细胞周期与肿瘤细胞的恶性生物学特征密切相关,大量研究表明调节肿瘤细胞的细胞周期进程,有望成为一种新的治疗策略。本研究发现筛选到的184个分子标志物主要富集于细胞周期这一信号通路,这强烈提示,细胞周期在胶质瘤中的重要预后价值。基于此,笔者开发出1个细胞周期相关的预后模型,纳入的4个标志基因分别是*CDKN2C*、*PTTG1*、*CDK2*和*WEE1*。

*CDKN2C*是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂INK4家族的成员,通过与*CDK4*或*CDK6*相互作用以阻止*CDK*激酶的活化,从而控制细胞周期G1进程^[18-19]。已知*CDKN2C*在GBM中的表达水平增高,miRNA-34a通过下调靶基因*SIRT1*,可引起*CDKN2C*基因表达减少,进而抑制GBM细胞的增殖能力,发挥抗肿瘤作用^[20]。

*PTTG1*可与Separin结合促进姐妹染色单体分离,具有体外转化和体内致瘤活性,其在GBM组织中高表达,可促进肿瘤细胞的增殖、迁移与凋亡逃避,并增加肿瘤细胞的致瘤性^[21]。研究发现,沉默*PTTG1*表达,则可诱导胶质瘤细胞的凋亡和细胞周期阻滞在G2/M期,抑制细胞增殖,逆转恶性表型^[22]。

*CDK2*位于12q13.2位置,编码细胞周期调节依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物,其在人类癌症风险预测中起到关键作用,该激酶的活性增加可将LGG的不良预后提高2到5倍^[23]。*CDK2*与Ebp1的同种型p48的N末端结构域相互作用,导致p48丝氨酸特异性磷酸化,大大增加胶质瘤中细胞的增殖和转化^[24]。LINC00958通过miRNA-203-CDK2轴可调节胶质瘤的增殖、迁移以及G0/G1期进展,从而抑制肿瘤在体内的生长过程^[23]。而目前蛋白激酶抑制剂已成为胶质瘤的潜在治疗方法,如星形孢菌素衍生物CGP-41251于体内外可与放射疗法联合降低*CDK2*相关激酶活性,抑制胶质瘤的发生发展^[25]。

*WEE1*是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员,是细胞周期中*CDK1*的主要抑制剂。已知*WEE1*是LGG患者预后的有效生物标志物,其高表达与显著缩短的生存期密切相关^[26],miRNA-526b-3p可与*WEE1*的mRNA直接结合,降低*WEE1*翻译水平,进而抑制胶质瘤的恶性发展,而过表达*WEE1*则可消除这一抑制效应^[6]。研究表明,*WEE1*的抑制剂MK-1775可减弱GBM干细胞中G2检查点的作用,选择性地增强细胞的放射敏感性^[27]。

此外,在构建预后模型的基础上,笔者将2个队列的人群分为高低风险组进行GSEA富集分析,结果显示,高风险组富集到多个与细胞周期进程调控相关的信号通

路,如细胞周期、细胞因子受体相互作用、ECM受体相互作用、P53信号通路等,这提示该富集结果稳定可靠,同时也表明上述信号通路的异常改变与胶质瘤的恶性进程相关。高低风险组间的免疫微环境评估显示,高风险组的免疫细胞浸润程度和免疫反应激活水平高于低风险组,同时绝大多数免疫检查点在高风险组中高表达,这提示,以细胞周期基因为标志物的预后模型可以指导患者的免疫治疗,而高风险患者应接受更加积极的免疫治疗。

此外,基于数学统计模型开发预测癌症患者生存时间的预后模型,具有重要的临床意义,其不仅可为临床管理提供决策,同时可为治疗靶点的研究提供方向。为了比较本研究所构建预后模型与其他预后模型的优劣,笔者选取了8个近1年内基于TCGA数据库中胶质瘤队列所构建的各类预后模型,与本研究所构建的细胞周期相关预后模型一同在TCGA队列中进行生存与ROC曲线分析。结果显示,本研究所构建的细胞周期相关预后模型具有更高的区分度,相较其他模型具有更优的预测能力。

本研究基于CGGA与TCGA数据库中的胶质瘤患者开展,所构建的预后模型在不同来源的胶质瘤数据集中均显示出强大的预后能力与稳定性。然而本研究仍存在一定局限性,所构建的预后模型仍需要大样本的队列研究加以证实,同时在临床实践中加以运用和优化,这些将在后续的研究中进一步完善。

参 考 文 献

- [1] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [2] LIU J, PENG YH, WEI WY. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(1): 30-44.
- [3] TADESSE S, ANSHABO AT, PORTMAN N, et al. Targeting *CDK2* in cancer: challenges and opportunities for therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(2): 406-413.
- [4] ZHOU Y, WANG X, LV P, et al. *CDK5* knockdown inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in human glioblastoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(13): 3958-3966.
- [5] MA LS, LI J. MicroRNA-519d-3p inhibits cell proliferation and cell cycle G1/S transition in glioma by targeting *CCND1*[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(2): 297-304.
- [6] WU M, LI XJ, LIU Q, et al. miR-526b-3p serves as a prognostic factor and regulates the proliferation, invasion, and migration of glioma through targeting *WEE1*[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3099-3110.
- [7] FRIEDMAN J, HASTIE T, TIBSHIRANI R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J]. *J Stat Softw*, 2010, 33(1): 1-22.
- [8] SUBRAMANIAN A, TAMAYO P, MOOTHA VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for

- interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [9] ZHU HX, WAN QS, TAN JC, et al. A novel prognostic signature of cuproptosis-related genes and the prognostic value of FDX1 in gliomas[J]. Front Genet, 2022, 13: 992995.
- [10] LIU Y, XIANG J, LIAO YW, et al. Identification of tryptophan metabolic gene-related subtypes, development of prognostic models, and characterization of tumor microenvironment infiltration in gliomas[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1037835.
- [11] YUAN YS, JIN X, CHEN L, et al. A novel model based on necroptosis-related genes for predicting immune status and prognosis in glioma[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1027794.
- [12] ZHANG HFZ, HUANG YT, YANG EW, et al. Identification of a fibroblast-related prognostic model in glioma based on bioinformatics methods[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1598.
- [13] TONG SA, XIA MQ, XU Y, et al. Identification and validation of a 17-gene signature to improve the survival prediction of gliomas [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1000396.
- [14] YUN DB, WANG XY, WANG WB, et al. A novel prognostic signature based on glioma essential ferroptosis-related genes predicts clinical outcomes and indicates treatment in glioma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 897702.
- [15] ZHOU ZJ, XU J, HUANG N, et al. Clinical and biological significance of a necroptosis-related gene signature in glioma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 855434.
- [16] ZHANG YL, ZHANG CP, YANG YB, et al. Pyroptosis-related gene signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment infiltration in glioma[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 862493.
- [17] LIANG XS, WANG ZY, DAI ZY, et al. Promoting prognostic model application: a review based on gliomas[J]. J Oncol, 2021, 2021: 7840007.
- [18] CEN L, CARLSON BL, SCHROEDER MA, et al. p16-Cdk4-Rb axis controls sensitivity to a cyclin-dependent kinase inhibitor PD0332991 in glioblastoma xenograft cells[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(7): 870-881.
- [19] JALILI A, WAGNER C, PASHENKOV M, et al. Dual suppression of the cyclin-dependent kinase inhibitors CDKN2C and CDKN1A in human melanoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(21): 1673-1679.
- [20] LI Q, WANG CD, CAI L, et al. miR-34a derived from mesenchymal stem cells stimulates senescence in glioma cells by inducing DNA damage[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3): 1849-1857.
- [21] CUI LS, REN T, ZHAO HT, et al. Suppression of PTTG1 inhibits cell angiogenesis, migration and invasion in glioma cells [J]. Med Oncol, 2020, 37(8): 73.
- [22] 崔立山, 林婷, 徐岚溪, 等. 下调基因 *PTTG1* 对人胶质瘤细胞 SHG44 增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(5): 338-344.
- [23] MCCURDY SR, PACAL M, AHMAD M, et al. A *CDK2* activity signature predicts outcome in *CDK2*-low cancers[J]. Oncogene, 2017, 36(18): 2491-2502.
- [24] KO HR, KIM CK, AHN JY. Phosphorylation of the N-terminal domain of p48 Ebp1 by *CDK2* is required for tumorigenic function of p48[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(11): 1283-1291.
- [25] BEGEMANN M, KASHIMAWO SA, HEITJAN DF, et al. Treatment of human glioblastoma cells with the staurosporine derivative CGP 41251 inhibits *CDC2* and *CDK2* kinase activity and increases radiation sensitivity[J]. Anticancer Res, 1998, 18 (4A): 2275-2282.
- [26] 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, 2020, 40(5): 2777-2785.
- [27] SARCAR B, KAHALI S, PRABHU AH, et al. Targeting radiation-induced G(2) checkpoint activation with the Wee-1 inhibitor MK-1775 in glioblastoma cell lines[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(12): 2405-2414.

责任编辑:王荣兵