

· 论 著 ·

Geminin 表达水平与脑胶质瘤病人预后的关系

王孝安 陈一楠 程传东 计 颖

【摘要】目的 探讨 Geminin 表达水平与脑胶质瘤病人预后的关系。**方法** 收集 2014 年 1 月~2017 年 1 月手术切除并经术后病理证实的脑胶质瘤标本 90 例,以及因颅脑损伤内减压术切除的非肿瘤脑组织 50,采用 PCR 检测 Geminin mRNA 表达水平。90 例脑胶质瘤根据 Geminin mRNA 表达水平中位数分为高表达组和低表达组。90 例胶质瘤病人随访时间截止 2020 年 1 月 1 日或者病人死亡,随访 32~55 个月,中位随访时间 41 个月。**结果** 随访期间,死亡 80 例,存活 10 例。脑胶质瘤组织 Geminin mRNA 表达水平明显高于非肿瘤脑组织($P<0.05$)。多因素 Cox 比例回归风险模型分析结果显示,Geminin mRNA 过表达是脑胶质瘤病人死亡的独立危险因素($HR=1.874$;95% CI 1.323~2.295; $P=0.043$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,低表达组中位生存期较高表达组明显延长($P<0.05$)。**结论** 脑胶质瘤 Geminin 呈高表达,是病人生存预后不良的独立危险因素。

【关键词】 脑胶质瘤;Geminin;基因表达;预后

【文章编号】 1009-153X(2021)08-0600-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Relationship between Geminin expression and survival outcome of glioma patients

WANG Xiao-an, CHEN Yi-nan, CHENG Chuan-dong, JI Ying. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between the Geminin expression and the survival outcome of patients with glioma. **Methods** The expression levels of Geminin mRNA were detected using PCR method in glioma tissues obtained from 90 glioma patients who underwent microsurgery from January 2014 to January 2017 and in non-tumor cerebral tissues obtained from 50 patients with traumatic brain injury who underwent decompression. Ninety glioma patients were divided into high expression group and low expression group according to the median level of Geminin mRNA. The follow-up period of 90 glioma patients ended on January 1, 2020 or the patients' death. The follow-up of 90 glioma patients ranged from 32 months to 55 months, with a median follow-up time of 41 months. **Results** During the follow-up period, 80 glioma patients died and 10 survived. The expression level of Geminin mRNA in glioma tissues was significantly higher than that in non-tumor cerebral tissues ($P<0.05$). Multivariate Cox proportional regression risk model analysis showed that high expression of Geminin mRNA was an independent risk factor for the death of patients with glioma ($HR=1.874$; 95% CI 1.323~2.295; $P=0.043$). Kaplan-Meier survival curve showed that the median survival of the low expression group was significantly longer than the higher expression group ($P<0.05$). **Conclusions** Geminin is highly expressed in glioma, which is an independent risk factor for poor survival prognosis of glioma patients.

【Key words】 Glioma; Geminin; Survival prognosis; Risk factor

胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,复发率高,病死率高,预后差^[1]。Geminin 表达失衡参与多种肿瘤病理过程^[2-4]。研究报道 Geminin 表达水平与胶质瘤病理分级相关^[5]。本文探讨 Geminin 表达水平与脑胶质瘤病人预后的关系。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2014 年 1 月~2017 年 1 月手术切除经术后病理证实的脑胶质瘤标本 90 例。纳入标

准:术后病理证实为胶质瘤;临床资料完整。排除标准:既往脑部手术史;往脑卒中、颅脑损伤病史,合并其他神经系统疾病;术前放、化疗史;术后随访期因胶质瘤以外原因死亡。同时取 50 例同期因颅脑损伤内减压术中切除非肿瘤脑组织作为对照组。

1.2 Geminin mRNA 水平的测定 采用荧光定量 PCR 法测定 Geminin mRNA 表达量。使用 Trizol 试剂提取总 RNA,采用逆转录试剂盒反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板配置 PCR 反应体系并以 U6 作为内参进行 PCR 扩增。Geminin 上游引物 5'-TCGAAGCTAAGC-GCTAGCG-3',下游引物 5'-TCGAACGTAATCGAT-GCT-3'; U6 上游引物 5'-TCGAACGTAAGCT-GAGCTG-3',下游引物 5'-TCGAACGTAGCAAGCT-GAG-3'。PCR 反应条件为:94 ℃变性 15 s、60 ℃退

火 30 s,45 个循环;72 ℃延伸 5 min。以 2^{-△△Ct}法进行量化分析。根据脑胶质瘤组织 Geminin mRNA 表达水平中位数分为高表达组和低表达组。

1.3 术后随访 随访时间截止 2020 年 1 月 1 日或者病人死亡,包括门诊、电话随访等,记录生存情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 Cox 比例回归风险模型分析死亡的影响因素;采用 Kaplan-Meier 曲线分析 Geminin mRNA 表达水平与胶质瘤病人生存期的关系;*P*<0.05 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 脑胶质瘤组织 Geminin mRNA 的表达水平 脑胶质瘤组织 Geminin mRNA 表达水平(1.19±0.35)明显高于非肿瘤脑组织[(0.87±0.20);*P*<0.05]。

2.2 随访结果 90 例胶质瘤病人随访 32~55 个月,中位随访时间 41 个月。随访期间,死亡 80 例,存活 10 例。

2.3 脑胶质瘤术后死亡的影响因素 单因素分析结果显示,性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、术前 KPS 评分与病人死亡无明显关系(*P*>0.05,表 1),而 WHO 分级、肿瘤切除程度、术后治疗方法、Geminin mRNA 表达水平与病人死亡有关(*P*<0.05)。多因素 Cox 比例回归风险模型分析结果显示,WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、肿瘤未全切除、Geminin mRNA 高表达是脑胶质瘤术后死亡的独立危险因素(*P*<0.05,表 2),而术后放化疗是脑胶质瘤病人术后存活的保护性因素(*P*<0.05,表 2)。

2.4 Geminin mRNA 表达水平与脑胶质瘤病人生存期的关系 Kaplan-Meier 生存曲线显示,低表达组中位生存期较高表达组明显延长(*P*<0.05,图 1)。

3 讨论

胶质瘤的发生、发展是复杂的多因素过程,可能涉及多个基因的表达变化,因此,探讨对胶质瘤发展及治疗结局具有重要作用的分子及其作用机制具有重要的临床意义。本文结果显示,脑胶质瘤组织 Geminin 呈高表达,是病人术后死亡的独立危险因素;Geminin 高表达的胶质瘤病人生存期明显缩短。

Geminin 对细胞周期时相中重要事件具有调节作用,如对 DNA 复制、中心体复制以及神经发育的调控^[2,6]。在正常细胞中,Geminin 与 Cdt1 联合调控细胞周期^[7,8]。研究发现抑制 Geminin 表达,可通过

表 1 本文 90 例胶质瘤术后死亡危险因素的单因素分析(例)

危险因素	存活组	死亡组
性别(男/女)	4/6	39/41
年龄(<60 岁/≥60 岁)	7/3	43/37
肿瘤直径(<3 cm/≥3 cm)	7/3	64/16
肿瘤部位(额叶/其他)	4/6	31/49
WHO 分级		
Ⅰ~Ⅱ级	9	7
Ⅲ~Ⅳ级	1(10.0%)	73(91.3%)*
术前 KPS 评分		
<70 分	2	19
≥70 分	8	61
肿瘤切除程度		
全切除	10(100.0%)	16(20.0%)*
未全切除	0	64
术后治疗方法		
术后放化疗	7(70.0%)	17(21.3%)*
其他	3	63
Geminin mRNA 表达		
低表达	8	35
高表达	2(20.0%)	45(56.3%)*

注:与存活组相应比值比,* *P*<0.05

表 2 本文 90 例胶质瘤术后死亡危险因素的 Cox 比例回归风险模型分析(例)

危险因素	风险比(95%置信区间)	<i>P</i> 值
WHO 分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	2.318(1.763~2.677)	0.020
肿瘤切除程度(未全切除/全切除)	2.076(1.587~2.436)	0.028
术后治疗方法(其他/放化疗)	2.645(1.882~3.129)	0.011
Geminin mRNA 表达(高表达/低表达)	1.874(1.323~2.295)	0.043

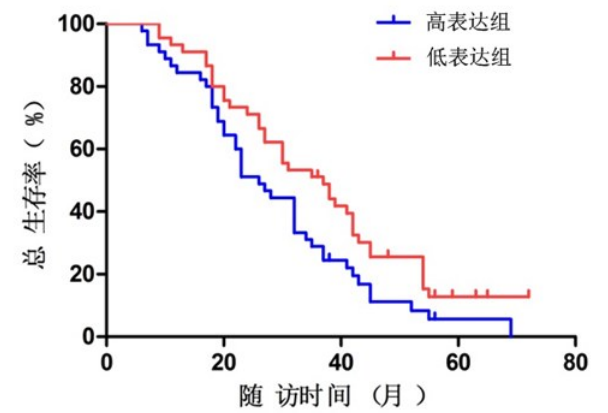


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析 Geminin mRNA 表达水平与胶质瘤病人生存期的关系

DNA 损伤介导的细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖^[9]。Arbi 等^[3]发现 Geminin 是细胞器中心体扩增的主要调控因子,推测 Geminin 通过扩增细胞中心体,促进脑胶质瘤细胞增殖。田薇等^[5]报道 Geminin 在脑胶质瘤组织中异常表达,与病理级别有关。本文结果显示 Geminin 可作为脑胶质瘤手术预后评估指标。

总之,脑胶质瘤组织 Geminin 呈高表达,是影响病人生存结局的独立危险因素。这提示 Geminin 可能是脑胶质瘤发生机制探索及治疗的新靶点之一。

【参考文献】

[1] Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, *et al.* Molecular pathology of tumors of the central nervous system [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1265-1278.

[2] Liang SY, Zhou YL, Shu MQ, *et al.* Regulation of geminin by neuropeptide Y in vascular smooth muscle cell proliferation: a current review [J]. *Herz*, 2019, 44(8): 712-716.

[3] Arbi M, Pefani DE, Taraviras S, *et al.* Controlling centriole numbers: Geminin family members as master regulators of centriole amplification and multiciliogenesis [J]. *Chromo-*

soma, 2018, 127(2): 151-174.

[4] 田薇,章建国,刘益飞,等. Geminin 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *江苏医药*, 2017, 43(15): 1093-1095.

[5] 田薇,王燕,章建国,等. HBO1 和 Geminin 在胶质瘤中的表达及与临床病理特征的关系[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2020, 40(5): 458-462.

[6] Zybina TG, Zybina EV. Role of cell cycling and polyploidy in placental trophoblast of different mammalian species [J]. *Reprod Domest Anim*, 2020, 55(8): 895-904.

[7] Vassilev A, DePamphilis ML. Links between DNA replication, stem cells and cancer [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(2): 45.

[8] Patmanidi AL, Tsaniras SC, Karamitros D, *et al.* Concise review: Geminin—a tale of two tails: DNA replication and transcriptional/epigenetic regulation in stem cells [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(2): 299-310.

[9] Yasunaga S, Ohno Y, Shirasu N, *et al.* Role of Geminin in cell fate determination of hematopoietic stem cells (HSCs) [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(3): 324-329.

(2021-05-27 收稿, 2021-07-23 修回)

(上接第 599 页)

[2] 吴箭午,张建鹤,王守森. 侵袭性垂体腺瘤相关代谢标志物与 MR 评估的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(6): 639-643.

[3] 王玉明,阎晓玲,张学斌,等. 嗜酸性谱系垂体腺瘤的治疗现状及分子生物学研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(3): 241-246.

[4] Ayanlaja AA, Ji G, Wang J, *et al.* Doublecortin undergo nucleocytoplasmic transport via the RanGTPase signaling to promote glioma progression[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 1-17.

[5] 徐鹏霄,郑淑芳. 免疫组化与分子病理学[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 60.

[6] 何璐,郭亮,胡春洪,等. 垂体腺瘤 MRI Knosp 分级与 Ki-67、p53、MMP-9 的相关性分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(5): 410-413.

[7] 师蔚. 垂体腺瘤外科治疗的探索与思考[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(2): 97-99.

[8] 吴晓峰,陈雯. WWOX 基因与肿瘤的相关性研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(5): 118-122.

[9] 王海军. 垂体腺瘤的研究现状及诊疗概述[J]. *中国微侵袭*

神经外科杂志, 2018, 23(7): 289-290.

[10] Ettinger A, Haren J, Ribeiro SA, *et al.* Doublecortin is excluded from growing microtubule ends and recognizes the gdp-microtubule lattice [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(12): 1549-1555.

[11] Tao H, Tanaka T, Okabe K. Doublecortin and CaM kinase-like-1 expression in pathological stage I non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin*, 2017, 143(8): 1449-1459.

[12] Liu X, Ma L, Wang Z, *et al.* Expression and clinical significance of doublecortin (DCX) in pituitary adenoma [J]. *Bull Cancer*, 2019, 106(12): 1080-1085.

[13] Tabrizi S, Alshalalfa M, Mahal BA, *et al.* Doublecortin expression in prostate adenocarcinoma and neuroendocrine tumors [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2020, 108(4): 936-940.

[14] 阎晓玲,张学斌. 垂体腺瘤侵袭及复发相关因素研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(7): 541-545.

[15] 高玥,姬广全,高殿帅,等. 双皮质素过表达载体的构建及其对大鼠脑胶质瘤细胞迁移能力的影响[J]. *江苏医药*, 2017, 43(24): 1749-1752.

(2021-04-19 收稿, 2021-05-19 修回)