

· 论 著 ·

脑胶质瘤 FBLIM1 的表达及临床意义

云德波 罗波 杨学军

【摘要】目的 探讨 FBLIM1 在脑胶质瘤中的表达及临床意义。**方法** 采用 R 软件分析 UCSC 数据库中癌症基因组图谱联合基因型组织表达数据集 (TCGA、TARGET、GTEx) 中的 662 例胶质瘤和 1 157 例正常脑组织的 FBLIM1 表达水平。利用 TCGA 数据库 698 例胶质瘤 mRNA-seq 及临床数据分析 FBLIM1 表达与胶质瘤临床特征的关系,用 Cox 比例回归风险模型分析胶质瘤生存预后的影响因素,采用 Kaplan-Meier 法分析 TCGA 数据库及中国脑胶质瘤基因组图谱 (CGGA) 数据库共计 1 975 例胶质瘤的 FBLIM1 表达与生存预后的关系。**结果** 胶质瘤 FBLIM1 表达水平较正常脑组织明显增高 ($P<0.05$),且肿瘤 WHO 分级越高, FBLIM1 表达水平越高 ($P<0.05$);胶质瘤 FBLIM1 表达与 IDH 基因状态、1p/19q 联合缺失、WHO 分级及病人年龄显著相关 ($P<0.05$);FBLIM1 过表达为胶质瘤病人生存预后不良的独立危险因素 (OR=1.444; 95% CI 1.032~2.020; $P<0.05$);生存曲线分析显示 FBLIM1 高表达的胶质瘤病人中位总生存期较低表达病人明显缩短 ($P<0.05$)。**结论** 胶质瘤 FBLIM1 呈高表达,与病人生存预后不良相关。

【关键词】 胶质瘤; FBLIM1; 基因表达; 生信分析

【文章编号】 1009-153X(2023)03-0173-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of FBLIM1 in human brain gliomas and its clinical significance based on bioinformatics analysis

YUN De-bo¹, LUO Bo¹, YANG Xue-jun². 1. Department of Neurosurgery, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China; 2. Department of Neurosurgery, Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 100000, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of FBLIM1 in human brain gliomas and its and clinical significance. **Methods** The expression levels of FBLIM1 in 662 gliomas and 1 157 normal brain tissues were analyzed using R software, which were obtained from the Cancer Genome Atlas combined with genotype tissue expression data set (TCGA, TARGET, GTEx) in UCSC database. The relationship between the expression of FBLIM1 and the clinical characteristics of glioma patients was analyzed using glioma mRNA-seq and clinical data of 698 glioma patients obtained from the TCGA database, and the risk factors for the survival prognosis of glioma patients were analyzed using Cox proportional regression risk model. Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between FBLIM1 expression and survival prognosis of 1 975 glioma patients in the TCGA database and the Chinese glioma Genome Atlas (CGGA) database. **Results** The expression level of FBLIM1 in glioma tissues was significantly higher than that in the normal cerebral tissues ($P<0.05$), and the expression level of FBLIM1 significantly increased as the tumor WHO grade increased ($P<0.05$). The expression of FBLIM1 in glioma tissues was significantly correlated with IDH, 1p/19q co-deletion, WHO grade and age of patients ($P<0.05$). Overexpression of FBLIM1 was an independent risk factor for poor survival prognosis in glioma patients (OR=1.444; 95% CI 1.032~2.020; $P<0.05$). Survival curve analysis showed that the median overall survival of glioma patients with high FBLIM1 expression was significantly shorter than that of patients with low FBLIM1 expression ($P<0.05$). **Conclusions** FBLIM1 is highly expressed in glioma tissues, which is associated with poor survival prognosis of glioma patients.

【Key words】 Glioma; FBLIM1; Gene expression; Bioinformatics analysis

胶质瘤是成年人最常见的原发性恶性脑肿瘤^[1]。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2016 年修订的中枢神经系统肿瘤分类,胶质母细胞瘤 (WHO 分级 IV) 约占胶质瘤的 50%^[2]。大多数弥漫性胶质瘤对目前的标准治疗,包括手术联合

术后放疗,都表现出非根治性及耐药性^[3],大多数最终都会复发^[4]。因此,寻找新的治疗靶点、优化治疗策略、开发新的靶向药物,对改善病人的预后具有重要的临床意义。FBLIM1 蛋白质定位在细胞连接处,可以将细胞粘附结构与肌动蛋白细胞骨架联系起来^[5],参与肌动蛋白丝的组装和稳定,在调节细胞粘附、细胞形态和细胞运动中发挥作用^[6]。口腔鳞癌 FBLIM1 过表达,与肿瘤生长和血管浸润相关,沉默 FBLIM1 表达后肿瘤细胞的侵袭及迁移能力降低^[7]。本文利用 UCSC、TCGA、CGGA 的 mRNA-seq 及临床

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.03.009

作者单位:637000 四川,南充市中心医院神经外科(云德波、罗波);100000 北京,北京清华长庚医院神经外科(杨学军)

通讯作者:杨学军, E-mail: ydenny@126.com

数据,分析胶质瘤FBLIM1的表达谱,并探讨FBLIM1表达与胶质瘤临床特征及生存预后的相关性,为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据下载 从UCSC数据库(<https://xenabrowser.net/>)下载统一标准化的泛癌数据集:TCGA、TARGET、GTEx(PANCAN, N=19 131, G=60499)^[8],从中进一步提取胶质瘤(n=662)和正常脑组织样本(n=1157)FBLIM1基因的表达数据,用于分析胶质瘤组织及正常脑组织FBLIM1的表达差异。从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)下载并整理TCGA-GBM和TCGA-LGG项目STAR流程共计698例胶质瘤的mRNA-seq数据及临床数据,TCGA补充数据(WHO分级、IDH突变状态、1p/19q共缺失)来自Ceccarelli等^[9]研究,这些数据用于FBLIM1临床相关性、Cox风险模型分析及TCGA数据库胶质瘤的生存分析。另外,我们还下载CGGA数据库(<http://www.cgga.org.cn/>)CGGA_mRNAarray_301、CGGA_mRNAs-seq_325、CGGA_mRNAseq_693三个数据集,共计1 277例胶质瘤的mRNA-seq数据及临床数据用于多数据库的生存预后验证分析^[10]。

1.2 数据过滤 去除TCGA数据库各临床病理特征中NA值,其中IDH突变状态组9例、1P/19q联合缺失状态组6例及WHO分级62例。CGGA数据库含NA值的数据亦予以剔除,其中CGGA_mRNAarray_301有3例,CGGA_mRNAseq_325数据集有9例,CGGA_mRNAseq_693有30例。

1.3 数据处理及统计分析 应用R(4.2.1)软件完成,根据数据格式特征选择stats包以及car包进行统计分析,用ggplot2包对数据进行可视化。正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;非正态分布计量资料选择Mann-Whitney U检验;计数资料采用 χ^2 检验;利用Cox比例回归风险模型分析生存预后的影响因素;应用Kaplan-Meier法进行生存分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤FBLIM1的表达 TCGA数据库的mRNA-seq及临床数据分析显示,胶质瘤FBLIM1表达水平显著高于正常脑组织(图1A; $P<0.001$);无论是低级别胶质瘤(图1B),还是胶质母细胞瘤(图1C),FBLIM1表达水平亦显著高于正常脑组织($P<0.001$)。

2.2 FBLIM1表达与胶质瘤临床特征的关系 TCGA数据库胶质瘤数据分析显示,FBLIM1与胶质瘤WHO分级、IDH状态、1p/19q联合缺失状态、年龄、组织学分型显著相关($P<0.05$),与性别无显著相关性($P>0.05$)。见图2。

2.3 胶质瘤生存预后的危险因素 单因素分析显示,FBLIM1表达水平、年龄、IDH状态、1p/19q联合共缺失状态、性别与胶质瘤生存预后有关($P<0.05$;表1);多因素Cox回归分析显示,FBLIM1高表达、年龄 >60 岁、IDH突变及WHO分级III~IV为脑胶质瘤生存预后不良的独立文献因素($P<0.05$,表1)。

2.4 FBLIM表达水平与胶质瘤生存预后的关系 Kaplan-Meier生存曲线分析显示,TCGA数据库FBLIM1高表达胶质瘤病人中位总生存期较低表达

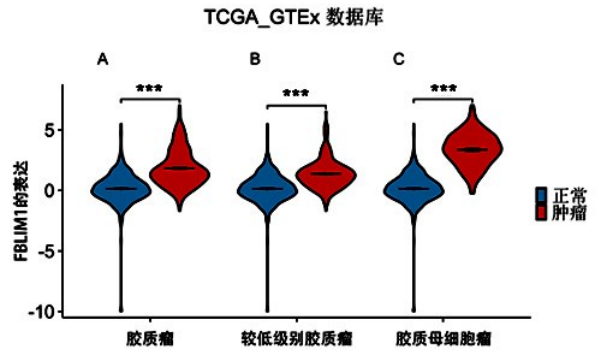


图1 采用R软件分析UCSC数据库中癌症基因组图谱联合基因型组织表达数据集(TCGA、TARGET、GTEx)中的662例胶质瘤和1 157例正常脑组织的FBLIM1表达水平 *** $P<0.001$

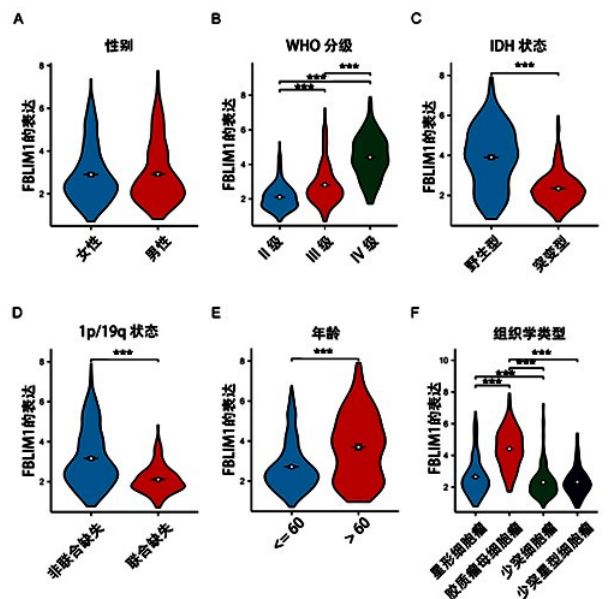


图2 利用TCGA数据库698例胶质瘤mRNA-seq及临床数据分析FBLIM1表达与胶质瘤临床特征的关系 *** $P<0.001$

表1 胶质瘤病人生存预后不良危险因素Cox比例回归风险模型分析

危险因素	总例数(例)	单因素		多因素	
		风险比(95%置信区间)	P值	风险比(95%置信区间)	P值
WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级	637	5.593(3.892~8.038)	<0.001	2.067(1.358~3.145)	<0.001
年龄>60岁	698	4.696(3.620~6.093)	<0.001	1.993(1.488~2.670)	<0.001
男性	698	1.250(0.979~1.595)	0.073		
IDH 突变型	688	0.116(0.089~0.151)	<0.001	0.230(0.160~0.332)	<0.001
1p/19q 联合缺失	692	0.225(0.147~0.346)	<0.001	0.707(0.425~1.179)	0.184
FBLIM1 高表达	698	3.628(2.751~4.757)	<0.001	1.444(1.032~2.020)	<0.05

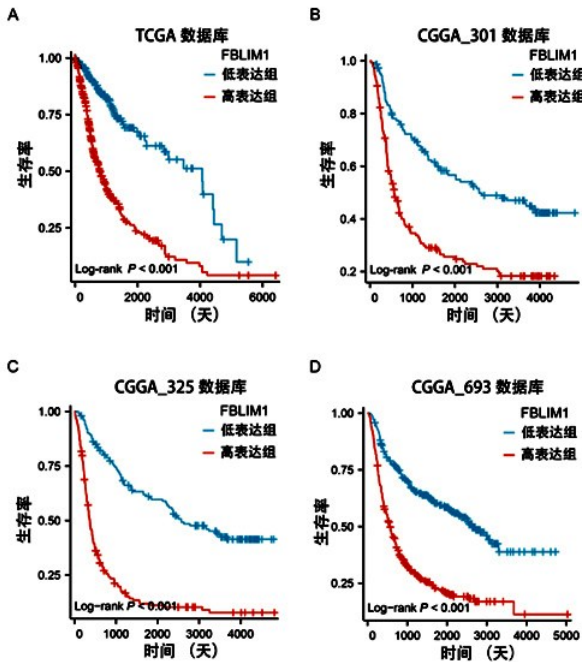


图3 采用Kaplan-Meier法分析TCGA数据库及中国脑胶质瘤基因组图谱(CGGA)数据库共计1 975例胶质瘤的FBLIM1表达与生存预后的关系

病人显著缩短($P<0.001$;图3A)。为了进一步验证FBLIM1与胶质瘤总生存期的关系,选择CGGA数据库的三个数据集CGGA_mRNAarray_301(图3B)、CGGA_mRNAseq_325(图3C)、CGGA_mRNAseq_693(图3D)进行生存分析,结果均显示FBLIM1高表达胶质瘤病人中位总生存期较低表达病人显著缩短($P<0.001$)。

3 讨论

浸润性生长的脑胶质瘤的临床行为、治疗反应和预后的预测是具有挑战性的。过去几十年,胶质瘤生物学研究已经发现数百种分子改变,其中两种特别值得注意,因为它们发生在胶质瘤形成的早期,在胶质瘤中普遍存在或与总体生存率密切相关:第一种是染色体臂1p和19q共缺失,这与胶质瘤对烷

基化剂化疗的敏感性有关^[11,12];第二种是IDH1、IDH2的突变,这种突变不局限于特定的组织病理学类型,而是与独特的肿瘤细胞代谢有关^[13,14]。这些发现,对胶质瘤的分层、分级以及诊疗策略制定都产生了深远的影响。但是胶质瘤的预后仍然不理想。我们分析TCGA脑胶质瘤的FBLIM1的表达及临床资料,发现FBLIM1在胶质瘤中高表达;FBLIM1表达水平与胶质瘤预后密切相关,表达水平越高,胶质瘤病人预后越差。这提示FBLIM1可能在胶质瘤的各种恶性行为中具有重要作用。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 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.
- [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] Haider AS, van den Bent M, Wen PY, *et al.* Toward a standard pathological and molecular characterization of recurrent glioma in adults: a response assessment in neuro-oncology effort [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(4): 450-456.
- [5] Tu Y, Wu S, Shi X, *et al.* Migfilin and Mig-2 link focal adhesions to filamin and the actin cytoskeleton and function in cell shape modulation [J]. *Cell*, 2003, 113(1): 37-47.
- [6] Gkretsi V, Zhang Y, Tu Y, *et al.* Physical and functional association of migfilin with cell-cell adhesions [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 4): 697-710.

(下转第178页)

随访时间 8~48 个月,切口均一期愈合,头颅面部双侧对称,无畸形,钛网成形患儿未出现卡压、头皮痛,聚醚醚酮成形患儿切口边缘整齐;复查头颅 CT 并三维重建显示,钛网成形材料贴合紧密、未出现松动,聚醚醚酮材料完整镶嵌在颅骨缺损处。

儿童颅骨成形材料包括自体骨、异体骨及异体材料,理想成形材料应具备:组织相容性好,硬度高,成本低、易获得,术后并发症少等。本文 16 例中,采用钛网 10 例,聚醚醚酮 6 例。钛网优势包括生物相容性好,耐热,耐腐蚀,术中操作简单,可塑性高;缺点包括钛网外露可卡压头皮,并可能造成感染^[9]。聚醚醚酮的优势包括镶嵌式自然轮廓,张力高,弯曲强度高不易变形,导热系数低;缺点包括价格昂贵,镶嵌式修补,术中可能磨出骨窗边缘,手术操作难度较高,术后硬膜下积液、术后感染等^[10,11]。本文 16 例颅骨成形术后均未出现并发症,塑性均满意。

总之,儿童颅骨缺损使大脑缺乏颅骨保护,极易造成大脑再次受损;同时,头颅畸形,对学龄儿童生理及心理产生极大危害。早期颅骨成形术,可以有效保护儿童颅脑再次受损,同时有助于儿童心理及生理的康复。

【参考文献】

[1] Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, *et al.* Cranioplasty: review of materials and techniques [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2011, 2(2):162-167.

[2] Cabraja M, Klein M, Lehmann TN. Long-term results

[7] Toeda Y, Kasamatsu A, Koike K, *et al.* Fblim1 enhances oral cancer malignancy via modulation of the epidermal growth factor receptor pathway [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(12): 1690-1697.

[8] Navarro Gonzalez J, Zweig AS, Speir ML, *et al.* The ucsc genome browser database: 2021 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1046-D1057.

[9] Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, *et al.* Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 550-563.

[10] Zhao Z, Zhang KN, Wang Q, *et al.* Chinese Glioma Genome Atlas (Cgga): a comprehensive resource with functional genomic data from chinese glioma patients [J]. *Genomics*

following titanium cranioplasty of large skull defects [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(6): E10.

[3] Waqas M, Ujjan B, Hadi YB, *et al.* Cranioplasty after craniectomy in a pediatric population: single-center experience from a developing country [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2017, 52(2): 77-79.

[4] Manfiotto M, Mottolese C, Szathmari A, *et al.* Decompressive craniectomy and CSF disorders in children [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(10): 1751-1757.

[5] Gooch MR, Gin GE, Kenning TJ, *et al.* Complications of cranioplasty following decompressive craniectomy: analysis of 62 cases [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(6): E9.

[6] 中国颅脑创伤外科手术指南[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1(1): 59-60.

[7] 王 龙, 赵家鹏, 张永森, 等. 儿童颅骨缺损修补的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(12): 958-960.

[8] 郑栋栋, 司马林源, 陈珍珍, 等. 儿童颅骨缺损修补的临床特点和治理[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(12): 99-102.

[9] Ma IT, Symon MR, Bristol RE, *et al.* Outcomes of titanium mesh cranioplasty in pediatric patients [J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(1): 99-104.

[10] 吴水华, 陈朝晖, 范双石, 等. 个性化聚醚醚酮植入物在儿童颅骨修补术中的临床应用及分析[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2021, 7(4): 252-255.

[11] 孙玉晨, 出良钊, 董明昊, 等. 聚醚醚酮与钛网在颅骨成形术中应用体会[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(2): 103-104.

(2022-03-12 收稿, 2022-06-28 修回)



(上接第 175 页)

Proteomics Bioinformatics, 2021, 19(1): 1-12.

[11] Aldape K, Nejad R, Louis DN, *et al.* Integrating molecular markers into the World Health Organization Classification of CNS tumors: a survey of the Neuro-Oncology Community [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(3): 336-344.

[12] Laug D, Glasgow SM, and Deneen B. A glial blueprint for gliomagenesis [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(7): 393-403.

[13] 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.

[14] Viswanath P, Chaumeil MM, Ronen SM. Molecular imaging of metabolic reprogramming in mutant IDH cells [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 60.

(2023-01-03 收稿, 2023-02-11 修回)