

· 论 著 ·

KDEL2 在胶质瘤中的表达及临床意义：
基于组织芯片技术分析

张 娇 黄纯海 毛 辉

【摘要】目的 探讨 KDEL2 在脑胶质瘤中的表达及其与胶质瘤病人临床特征、病理特征和预后的关系。方法 选择组织芯片 HBraG180Su01 作为实验标本,收集并整理完整的临床资料。免疫组化染色检查胶质瘤组织 KDEL2 的表达,分析 KDEL2 的表达水平与胶质瘤病人临床特征、病理特征以及预后的关系。结果 最终纳入 165 例胶质瘤。免疫组化染色显示,KDEL2 主要表达于胶质瘤细胞的细胞质。胶质瘤 KDEL2 表达阳性率高达 98.18%;KDEL2 表达水平与胶质瘤 WHO 分级、复发状态、PDL1 表达及病人年龄、生存状态呈显著相关($P<0.05$),与胶质瘤 Ki-67、EGFR 表达及病人性别无明显关系($P>0.05$)。Cox 比例回归风险模型分析显示,KDEL2 高表达是胶质瘤病人生存预后不良的独立危险因素($P<0.05$);生存曲线分析显示,KDEL2 高表达组总体生存期和无进展生存期较 KDEL2 低表达组明显缩短($P<0.05$)。结论 胶质瘤 KDEL2 呈高表达,与胶质瘤 WHO 分级、复发显著相关,并与胶质瘤病人的生存预后显著相关。这提示 KDEL2 可作为胶质瘤靶向治疗的一个潜在靶点。

【关键词】脑胶质瘤;KDEL2;组织芯片;预后;基因表达

【文章编号】1009-153X(2024)03-0151-06 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Expression of KDEL2 in glioma tissues and its clinical significance: an analysis based on tissue microarray technology

ZHANG Jiao, HUANG Chun-hai, MAO Hui. Department of Neurosurgery, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Jishou University), Jishou 416000, China

【Abstract】Objective To investigate the expression of KDEL2 in glioma tissues and its relationship with clinical and pathological features, and prognosis of glioma patients. Methods The HBraG180Su01 tissue microarray was selected as the experimental specimen, and their clinical data were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of KDEL2 in glioma tissues, and the relationships between KDEL2 expression level and clinical and pathological features, and prognosis of glioma patients were analyzed. Results A total of 165 glioma cases were finally included. Immunohistochemical staining showed that KDEL2 was mainly located in the cytoplasm of glioma cells. The positive rate of KDEL2 expression in glioma tissues was as high as 98.18%. KDEL2 expression level was significantly correlated with WHO grade, recurrence status, and PDL1 expression, patients' age, and survival status ($P<0.05$), but not significantly correlated with patients' gender, and expression levels of Ki-67 and EGFR ($P>0.05$). Cox proportional hazards regression risk model analysis showed that high expression of KDEL2 was an independent risk factor for poor survival of glioma patients ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the overall survival and progression-free survival of patients with high expression of KDEL2 were significantly shorter than those with low expression of KDEL2 ($P<0.05$). Conclusions KDEL2 is highly expressed in gliomas, is significantly correlated with WHO grade, tumor recurrence, and patients' prognosis. Our results suggest that KDEL2 may be a potential target for therapy of gliomas.

【Key words】Glioma; KDEL2; Tissue microarray technology; Prognosis; Gene expression

胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,具有高度侵袭性的特点^[1]。胶质瘤的发病机制尚不明确,是个体基因突变和外界环境共同作用的结果。在保护神经系统功能的前提下,安全切除胶质

瘤并根据组织病理学进一步辅助放疗和/或化疗是目前国际公认的有效治疗方法^[2]。既往,WHO 根据胶质瘤的病理特点将其分为 I~IV 级,然而仅仅利用组织学信息来对胶质瘤进行分级是非常局限的。近年来,分子生物学的发展提高了人们对胶质瘤发病机制的认识,不仅在预测放化疗效果方面具有预后价值,还可以指导手术治疗^[3]。赖氨酸-门冬氨酸-谷氨酸-亮氨酸受体 2 (Lys-Asp-Glu-Leu receptor 2, KDEL2) 是内质网驻留蛋白上一个含有 KDEL 羧基末端序列的受体,介导内质网蛋白在内质网和高尔基体之间的转运,参与细胞功能的调节^[4]。实验证实

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.03.006

基金项目:湖南省卫健委课题(202104091193);吉首大学第一附属医院指导性项目(Jdlc2002)

作者单位:416000 湖南吉首,湘西自治州人民医院(吉首大学第一附属医院)神经外科(张 娇、黄纯海、毛 辉)

通信作者:毛 辉,Email:nininglerai@163.com

KDEL2 可以促进肿瘤细胞生存、增殖、迁移、细胞骨架重排、蛋白质分泌等^[5],但 KDEL2 在胶质瘤中的作用机制尚不完全清楚。研究发现 KDEL2 可以促进胶质母细胞瘤细胞增殖,对低级别胶质瘤具有促进肿瘤进展的作用^[6,7]。为了探讨 KDEL2 在胶质瘤中的作用机制及其对胶质瘤病人预后的影响,我们前期通过外部数据库研究 KEDLR2 的表达及其与预后的关系,发现 KDEL2 在高级别胶质瘤中的表达水平更高^[8]。但 KDEL2 的表达水平与胶质瘤预后的相关性是临床关注的重点。本研究使用胶质瘤组织芯片分析 KDEL2 在胶质瘤中的表达水平及其与病人预后的关系,为胶质瘤的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 标本来源 本课题使用上海芯超公司提供的组织芯片(HBraG180Su01),共 180 个胶质瘤组织标本,均拥有完整临床资料和随访资料(年龄、性别、病理类型、WHO 分级、肿瘤大小、复发时间、死亡日期、免疫组化等),术前未行放射治疗和化学治疗等辅助治疗。在免疫组化实验过程中,部分位点组织脱靶,最终纳入 165 例,其中男性 103 例,女性 62 例;年龄<41 岁 80 例,≥41 岁 85 例;WHO 分级 I 级 24 例,II 级 71 例,III 级 48 例,IV 级 22 例;末次随访,死亡 53 例,生存 112 例;复发 89 例,无复发 76 例;Ki-67 阴性 87 例,阳性 78 例;EGFR 阴性 104 例,阳性 61 例;PDL1 阴性 118 例,阳性 47 例。KDEL2 抗体、免疫组织化学试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自南京生工生物技术有限公司,苏木精购自美国 Sigma 公司。

1.2 检测方法 使用 S-P 染色法。依次经烘片、脱蜡、水化、抗原修复、KDEL2 一抗(1:500;南京生工生物技术有限公司)4℃孵育过夜,室温下复温 45 min。使用 PBS 缓冲液冲洗 3 次,滴加二抗,37℃孵育 20 min。用 PBS 缓冲液洗涤组织芯片 3 次,每次 5 min。在显微镜下观察 DAB 显色情况,自来水冲洗终止显色,苏木素复染,脱水、透明后用中性树脂进行封片,显微镜观察。免疫组化结果评分=染色强度积分×染色阳性细胞百分比。染色强度评分:不着色为阴性,记 0 分;浅黄色为弱阳性,记 1 分;棕色为中等阳性,记 2 分;深棕色或褐棕色为强阳性,记 3 分。细胞阳性表达数积分:阳性细胞表达数为 0%,记 0 分;0%~25%,记 1 分;26%~50%,记 2 分;51%~75%,记 3 分;76%~100%,记 4 分。免疫组化结果评分(IRS 评分)=染色强度评分×细胞阳性表达数积分(总分为 0~12 分);将表达强度分为 4 个等级:1 级为 0~2 分,2

级为 3~5 分,3 级为 6~8 分,4 级为>8 分,其中 1~2 级为低表达,3~4 级为高表达^[9]。

1.3 随访 165 例随访截止时间为 2017 年 7 月,随访时间 71~113 个月。随访资料主要包括姓名、性别、年龄、病理分级、生存情况、复发情况、生存时间、复发时间、死亡日期等临床信息和实验室免疫组化结果,统计总体生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 23.0 软件进行分析;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法和 Log-Rank 检验进行生存分析;采用多因素 Cox 比例回归风险模型分析生存预后的影响因素; $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织 KDEL2 的表达 免疫组化结果显示,KDEL2 在胶质瘤组织中普遍表达,主要定位于胶质瘤细胞质和细胞膜(图 1);表达水平 1 级 44 例(26.7%),2 级 57 例(34.5%),3 级 53 例(32.1%),4 级 11 例(6.7%);高表达率为 61.8%,低表达率为 38.2%,以 2~3 级为主。

2.2 KDEL2 表达水平与临床特征的相关性 胶质瘤

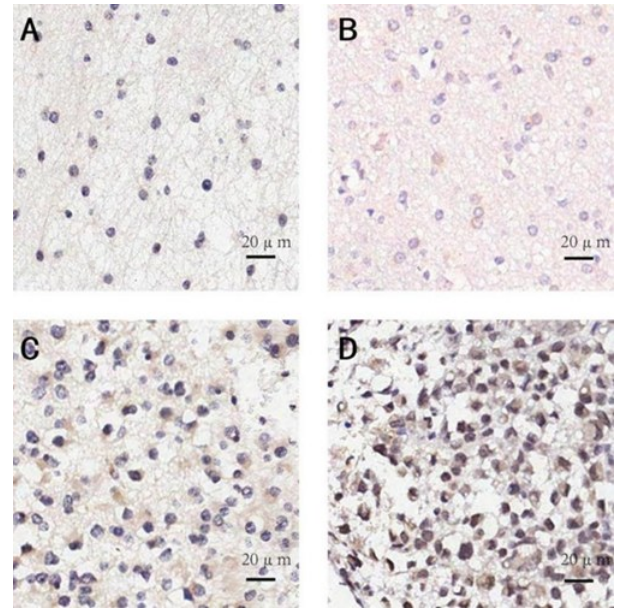


图 1 免疫组化染色检测胶质瘤组织 KDEL2 的表达(SP 法,×200)

A. KDEL2 阴性表达;B. KDEL2 轻度阳性表达;C. KDEL2 中度阳性表达;D. KDEL2 高度阳性表达

Figure 1 Detection of KDEL2 expression in glioma tissues by SP immunohistochemical staining (×200)

A: Negative expression of KDEL2. B: Mild positive expression of KDEL2. C: Moderate positive expression of KDEL2. D: Highly positive expression of KDEL2.

KDEL2 表达水平与病人年龄、生存状态、复发状态、病理分级和 PDL1 表达水平显著相关($P<0.05$), 与性别、Ki-67 和 EGFR 表达无显著相关性($P>0.05$)。见表 1。

2.3 KDEL2 表达水平与胶质瘤预后的关系 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 根据 KDEL2 表达水平分为高、低表达组, 高表达组病人 OS、PFS 较 低表达组明显缩短($P<0.05$;图 2、3)。根据 KDEL2

的表达水平分为 1~4 级 4 个表达组, KDEL2 的表达水平越高, 病人 OS、PFS 越短($P<0.05$;图 2、3)。

2.4 胶质瘤病人生存预后的危险因素 多因素 Cox 回归分析显示, 年龄 ≥ 41 岁、WHO 分级 III~IV 级、KDEL2 高表达是胶质瘤病人 OS 不良的独立危险因素($P<0.05$), 而性别、Ki-67 表达水平、EGFR 表达水平、PDL1 表达水平与胶质瘤病人 OS 无明显关系($P>0.05$)。年龄 ≥ 41 岁、WHO 分级 III~IV 级、EGFR

表 1 胶质瘤组织 KDEL2 的表达水平与病人临床特征的关系(例)

Table 1 The relationship between the expression level of KDEL2 in glioma tissues and the patient's clinical characteristics

临床特征		KDEL2 表达		总计	统计值	P 值
		低表达组	高表达组			
性别	男	59(57.28%)	44(42.184%)	103	$\chi^2=2.390$	0.122
	女	43(69.35%)	19(30.65%)	62		
年龄	<41 岁	58(72.50%)	22(27.50%)	80	$\chi^2=7.507$	0.006
	≥ 41 岁	44(51.76%)	41(48.24%)	85		
生存状态	生存	81(72.32%)	31(27.68%)	112	$\chi^2=16.297$	<0.001
	死亡	21(39.62%)	32(60.38%)	53		
复发状态	未复发	59(77.63%)	17(22.37%)	76	$\chi^2=14.927$	<0.001
	复发	43(48.31%)	46(51.69%)	89		
生存期	≤ 84 个月	37(45.68%)	44(54.32%)	81	$\chi^2=17.558$	<0.001
	>84 个月	65(77.38%)	19(22.62%)	84		
病理分级	低级别	68(71.58%)	27(28.42%)	95	$\chi^2=9.039$	0.003
	高级别	34(48.57%)	36(51.43%)	70		
WHO 分级	I 级	20(83.33%)	4(16.67%)	24	$\chi^2=12.944$	0.005
	II 级	48(67.61%)	23(32.39%)	71		
	III 级	26(54.17%)	22(45.83%)	48		
	IV 级	8(36.36%)	14(63.64%)	22		
Ki-67 表达	阴性	59(67.82%)	28(32.18%)	87	$\chi^2=2.805$	0.094
	阳性	43(55.13%)	35(44.87%)	78		
EGFR 表达	阴性	64(61.54%)	40(38.46%)	104	$\chi^2=0.009$	0.923
	阳性	38(62.30%)	23(37.70%)	61		
PDL1 表达	阴性	67(56.78%)	51(43.22%)	118	$\chi^2=4.456$	0.035
	阳性	35(74.47%)	12(25.53%)	47		

表 2 多因素 Cox 比例回归风险模型分析胶质瘤生存预后的影响因素

Table 2 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of risk factors for survival prognosis of glioma patients

危险因素	总体生存期			无进展生存期		
	风险比	95%置信区间	P 值	风险比	95%置信区间	P 值
Ki-67 高表达	0.66	0.34~1.27	0.215	0.75	0.43~1.14	0.154
PDL1 高表达	0.97	0.50~1.88	0.923	0.95	0.57~1.56	0.825
年龄 ≥ 41 岁	1.03	1.01~1.06	0.002	1.03	1.02~1.05	<0.001
EGFR 高表达	1.52	0.82~2.81	0.179	1.93	1.21~3.07	0.006
KDEL2 高表达	2.45	1.30~4.61	0.006	2.34	1.48~3.69	<0.001
WHO 分级高	6.16	4.07~9.34	<0.001	4.78	3.46~6.60	<0.001

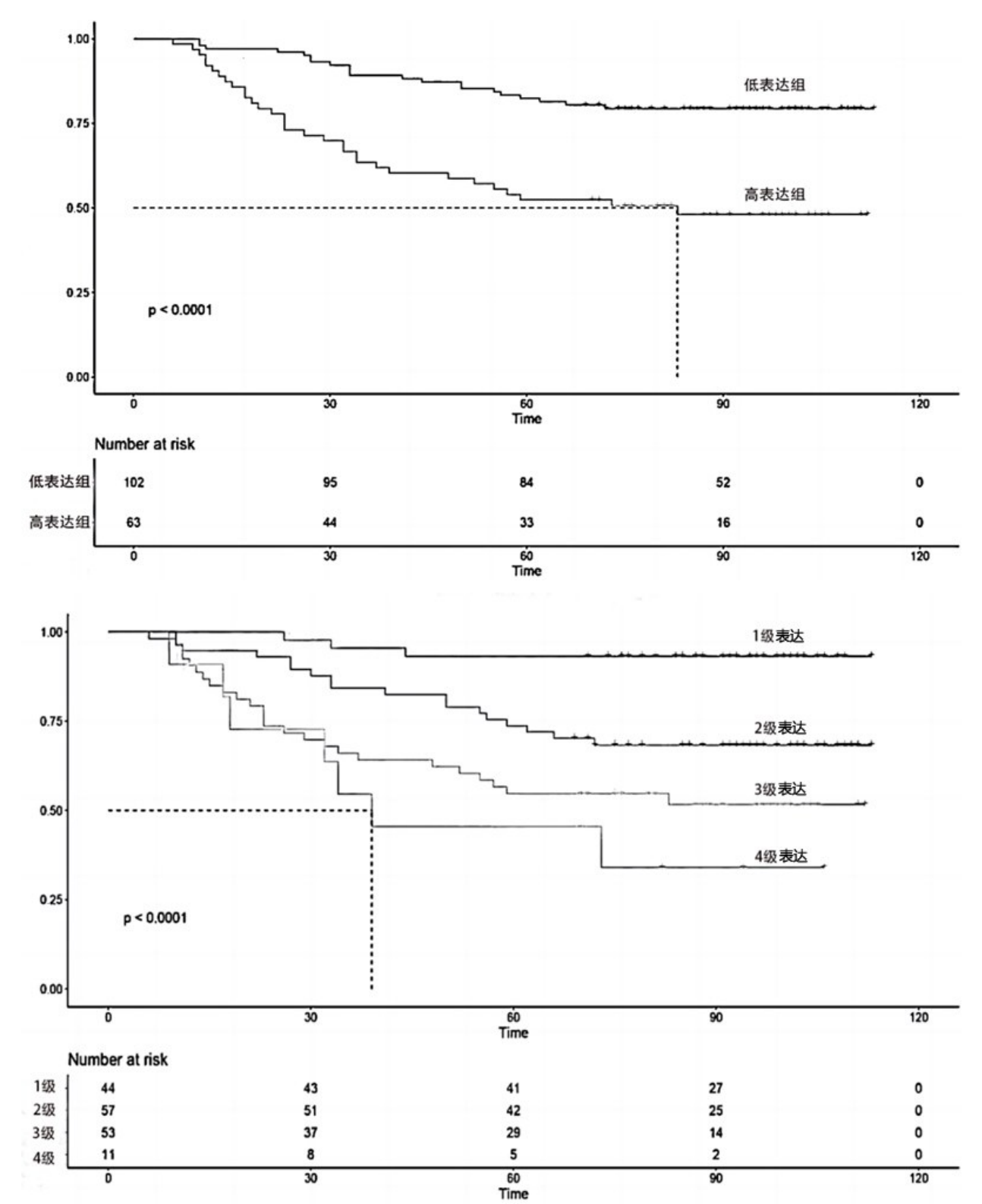


图2 Kaplan-Meier 生存曲线分析胶质瘤KDEL R2表达水平与病人总体生存期的关系

无论是将KDEL R2表达水平分为两个水平,还是分为4个水平,Kaplan-Meier生存曲线分析结果都显示胶质瘤KDEL R2表达水平越高,病人总体生存期就越短

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve analysis of the relationship between KDEL R2 expression level in glioma tissues and patients' overall survival

Regardless of dividing KDEL R2 expression level into two levels or four levels, the Kaplan-Meier survival curve analysis results show that the higher the KDEL R2 expression level in glioma tissues, the shorter the patients' overall survival.

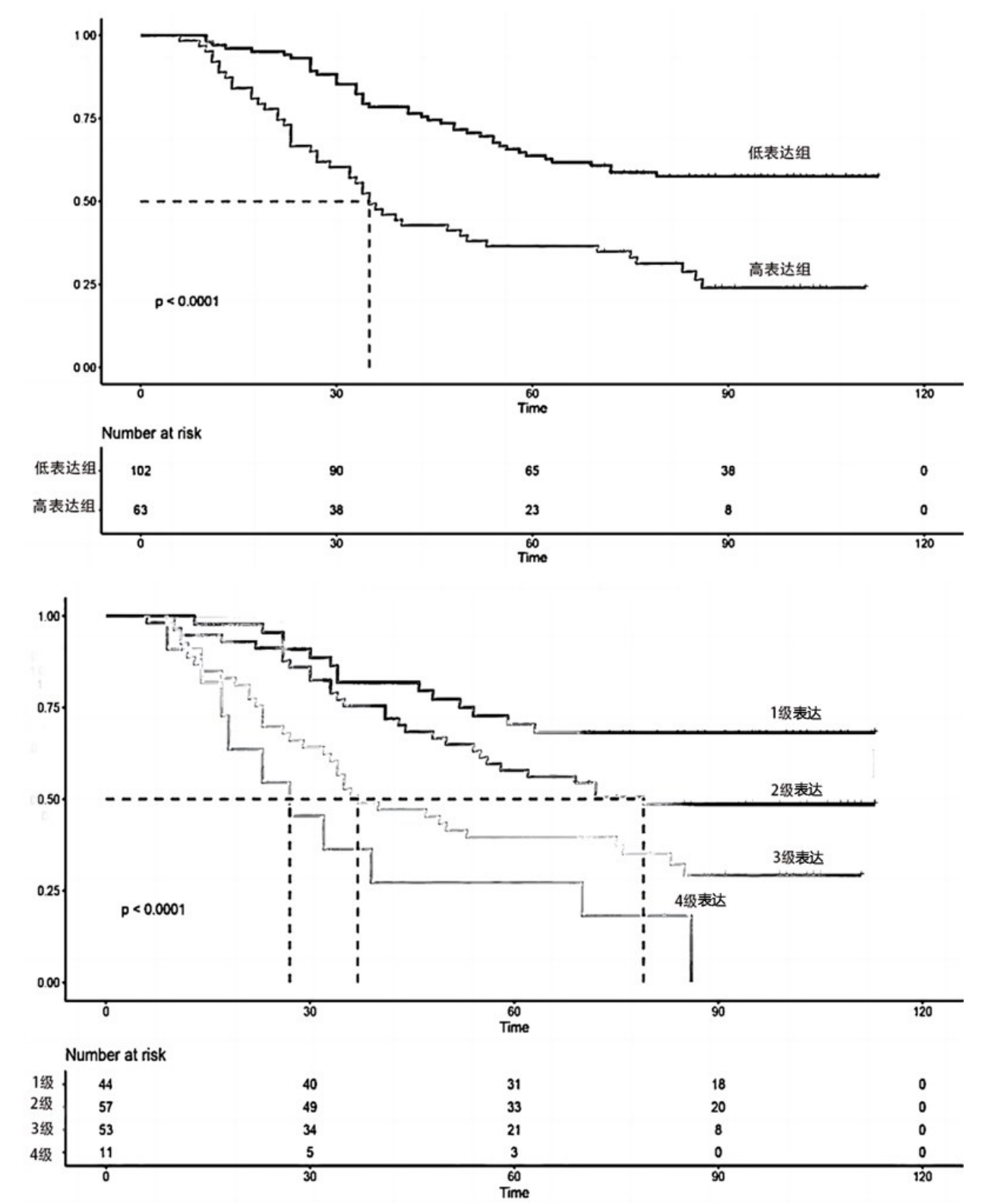


图 3 Kaplan-Meier生存曲线分析胶质瘤KDEL R2表达水平与病人无进展生存期的关系

无论是将KDEL R2表达水平分为两个水平,还是分为4个水平,Kaplan-Meier生存曲线分析结果都显示胶质瘤KDEL R2表达水平越高,病人总体生存期就越短

Figure 3 Kaplan-Meier survival curve analysis of the relationship between glioma KDEL R2 expression level and patients' progression-free survival

Regardless of dividing KDEL R2 expression level into two levels or four levels, the Kaplan-Meier survival curve analysis results show that the higher the KDEL R2 expression level in glioma, the shorter the patients' progression-free survival.

高表达、KDEL2 高表达是胶质瘤病人 PFS 不良的独立危险因素 ($P<0.05$), 而性别、Ki-67 表达水平、PDL1 表达水平与胶质瘤病人 PFS 的无明显关系 ($P>0.05$)。见表 2。

3 讨论

KDEL 是一个 7 次跨膜结构域的蛋白, 其表达基因位于染色体 7p22.1 上, 在拓扑结构和跨膜螺旋上类似于 G-蛋白偶联受体^[10]。哺乳动物 KDELs 家族由三个亚型组成: KDEL1、KDEL2、KDEL3, 分别由 ERD2.1、ERD2.2 和 ERD2.3 三个基因编码。它们主要负责将伴侣蛋白从高尔基体转移到内质网, 调节高尔基体和内质网的稳定^[11]。KDEL 在维持细胞内蛋白早期分泌通路的完整性方面发挥着重要作用。当内质网保留序列逃逸到高尔基体时, 受体识别经典羧基端 Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) 氨基酸信号序列, 并将这些蛋白靶向转运到 COPI 包被的囊泡中, 逆行转运回内质网, 然后, 空的受体通过小泡从内质网循环回到高尔基体完成蛋白质的转运^[12]。本研究运用组织芯片检测 KDEL2 在胶质瘤组织中的表达情况, 发现 KDEL2 的染色区域基本在细胞浆和细胞膜中, 细胞核无明显染色。这说明 KDEL2 主要在细胞质中发挥作用, 这种表达分布与 KDEL2 在内质网与高尔基体之间转运表现是一致的。

胶质瘤细胞无限制分裂, 使其处于缺氧、低糖、氧化应激状态, 肿瘤细胞不受控制的分裂, 使细胞内环境变成一个相对偏酸的环境。在胶质瘤细胞核心处的平均 PH 值约为 6.8, 而正常的脑组织的平均 PH 值约为 7.1。酸性微环境影响肿瘤细胞的干性表达, 增强其侵袭、迁移能力。KDEL2 与配体的结合取决于所处环境的 PH 值水平, 在酸性条件下结合底物、在碱性条件下释放底物, 从而完成蛋白质的转运。酸性肿瘤微环境可以通过不同的机制促进胶质瘤细胞的干性表达、增强其侵袭和迁移能力等, 这种特性使得 KDEL2 在胶质瘤的酸性环境中表达升高^[10, 13]。本实验结果显示, KDEL2 在胶质瘤组织中普遍表达, 高表达率为 61.8%, 低表达率为 38.2%, 不同胶质瘤组织的 KDEL2 的表达水平存在明显差异, 高级别胶质瘤组 KDEL2 的表达水平明显高于低级别组织。这提示胶质瘤酸性环境可以促进 KDEL2 的活性, 使其在胶质瘤细胞中过度表达。

此外, 我们进一步研究 KDEL2 表达与病人预后的关系, 结果显示 KDEL2 高表达组病人的生存时间明显低于低表达组; KDEL2 高表达病人死亡

风险是低表达组的 2.45 倍。

目前, 关于 KDEL2 的研究大多为细胞、动物水平的实验, 前期的研究未对 KDEL2 表达水平与脑胶质瘤肿瘤分级以及临床病理特征的相关性进行探讨。本研究结合详细的临床数据, 并分析其与临床病理特征及预后的关系, 这是对前期实验的有力补充和验证。本文结果提示 KDEL2 可作为胶质瘤预后的一个分子标志物, 有望成为胶质瘤靶向治疗的一个潜在靶点。

【伦理学声明】: 本研究方案于 2018 年 1 月 8 日经上海芯超生物科技有限公司伦理委员会审批, 批号为 YB M-05-02。

【利益冲突声明】: 本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】: 毛辉负责收集数据, 资料分析, 撰写论文; 黄纯海参与修改论文及最后定稿; 张娇负责收集数据, 资料分析。

【参考文献】

[1] OSTROM QT, PRICE M, NEFF C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(Suppl 5): v1–v95.

[2] JIANG T, NAM D H, RAM Z, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60–72.

[3] DELVE D, HEILAND DH, FRANCO P, *et al.* Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system [J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(1): 223–233.

[4] RAYKHEL I, ALANEN H, SALO K, *et al.* A molecular specificity code for the three mammalian KDEL receptors [J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1193–204.

[5] BAJAJ R, KUNDU ST, GRZESJIWUAK CL, *et al.* IMPAD1 and KDEL2 drive invasion and metastasis by enhancing Golgi-mediated secretion [J]. *Oncogene*, 2020, 39(37): 5979–5994.

[6] LIAO Z, SHE C, MA L, *et al.* KDEL2 promotes glioblastoma tumorigenesis targeted by HIF1a via mTOR signaling pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(8): 1207–1215.

[7] ZHANG G, WANG B, CHENG S, *et al.* KDEL2 knockdown synergizes with temozolomide to induce glioma cell apoptosis through the CHOP and JNK/p38 pathways [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7): 3491–3506.

(下转第 176 页)

[27] WANG S, SARWAT M, WANG P, *et al.* Hydrogels with cell adhesion peptide-decorated channel walls for cell guidance [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2020, 41(15): e2000295.

[28] FUKUTA T, ASAI T, SATO A, *et al.* Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by intravenous administration of liposomal fasudil [J]. *Int J Pharmac*, 2016, 506(1): 129-137.

[29] ISHII T, ASAI T, OYAMA D, *et al.* Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506 [J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1362-1370.

[30] GHEZZI M, PESCHINA S, PADULA C, *et al.* Polymeric micelles in drug delivery: an insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions [J]. *J Control Release*, 2021, 332: 312-336.

[31] JIANG W, ZHOU Y, YAN D. Hyperbranched polymer vesicles: from self-assembly, characterization, mechanisms, and properties to applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(12): 3874-3889.

[32] WANG SS, CHOU NK, CHUNG TW. The t-PA-encapsulated PLGA nanoparticles shelled with CS or CS-GRGD alter both permeation through and dissolving patterns of blood clots compared with t-PA solution: an in vitro thrombolysis study [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(3): 753-761.

[33] CORREA-PAZ C, DA SILVA-CANDAL A, POLO E, *et al.* New approaches in nanomedicine for ischemic stroke [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 757.

[34] LIN G, MI P, CHU C, *et al.* Inorganic nanocarriers overcoming multidrug resistance for cancer theranostics [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2016, 3(11): 1600134.

[35] ZENYCH A, FOURNIER L, CHAUVIERRE C. Nanomedicine progress in thrombolytic therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120297.

[36] KIM DE, KIM JY, SCHELLINGERHOUT D, *et al.* Quantitative imaging of cerebral thromboemboli in vivo: the effects of tissue-type plasminogen activator [J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1376-1385.

[37] KWON SP, JEON S, LEE SH, *et al.* Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging [J]. *Biomaterials*, 2018, 150: 125-136.

[38] MENDANHA D, VIEIRA DE CASTRO J, FERREIRA H, *et al.* Biomimetic and cell-based nanocarriers--new strategies for brain tumor targeting [J]. *J Control Release*, 2021, 337: 482-493.

[39] LI A, ZHAO J, FU J, *et al.* Recent advances of biomimetic nanosystems in the diagnosis and treatment of tumor [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(2): 161-174.

[40] FANG RH, GAO W, ZHANG L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48.

[41] WU H, ZHANG T, LI N, *et al.* Cell membrane-based biomimetic vehicles for effective central nervous system target delivery: insights and challenges [J]. *J Control Release*, 2023, 360: 169-184.

[42] VANKAYALA R, CORBER SR, MAC JT, *et al.* Erythrocyte-derived nanoparticles as a theranostic agent for near-infrared fluorescence imaging and thrombolysis of blood clots [J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(4): e1700379.

[43] TANG L, FU C, ZHANG A, *et al.* Harnessing nanobiotechnology for cerebral ischemic stroke management [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(3): 791-812.

(2023-12-25 收稿, 2024-03-08 修回)

(上接第 156 页)

[8] MAO H, NIAN J, WANG Z, *et al.* KDEL2 is an unfavorable prognostic biomarker and regulates CCND1 to promote tumor progression in glioma [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(7): 152996.

[9] SAKER Z, BAHMAD HF, FARES Y, *et al.* Prognostic impact of adenyl cyclase-associated protein 2 (CAP2) in glioma: a clinico-pathological study [J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): e03236.

[10] BRAUER P, PARKER JL, GERONDOPOULOS A, *et al.* Structural basis for pH-dependent retrieval of ER proteins from the Golgi by the KDEL receptor [J]. *Science*, 2019, 363(6431): 1103-1107.

[11] CAPITANI M, SALLESE M. The KDEL receptor: new functions for an old protein [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(23): 3863-3871.

[12] TRYCHTA KA, BACK S, HENDERSON MJ, *et al.* KDEL receptors are differentially regulated to maintain the ER proteome under calcium deficiency [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1829-1840 e6.

[13] SHAHEIN SA, ABOUL-ENEIN AM, HIGAZY IM, *et al.* Targeted anticancer potential against glioma cells of thymoquinone delivered by mesoporous silica core-shell nanoformulations with pH-dependent release [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5503-5526.

(2023-01-06 收稿, 2023-11-02 修回)