

胶质母细胞瘤的 PLK2 表达及临床意义

王 序 许红旗 梁洪磊

【摘要】目的 探讨 Polo 样激酶 2 (PLK2) 在胶质母细胞瘤 (GBM) 中表达及临床意义。**方法** 计算机检索 TCGA 数据库, 获得 163 个 GBM 组织、207 个正常脑组织的 PLK2 表达临床资料, 分析 PLK2 的表达情况; 检索 UALCAN 数据库分析 PLK1 启动子甲基化水平。收集 2019 年 5 月至 2022 年 6 月手术切除的 GBM 组织 50 例及颅脑损伤减压术切除的非肿瘤脑组织 20 例为对照, RT-PCR 分析 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达, MSP 法分析 PLK2 启动子甲基化状态; 同时分析 GBM 组织 PLK1 mRNA 表达水平与病人总生存期 (OS) 的关系。**结果** TCGA 数据库分析显示, GBM 组织 PLK2 表达水平显著低于正常脑组织 ($P<0.05$), PLK2 高表达组 GBM 病人中位 OS 显著低于低表达组 ($P<0.05$)。UALCAN 数据库分析显示, 与正常脑组织相比, GBM 组织 PLK2 启动子甲基化水平较高 ($P<0.001$)。50 例 GBM 组织标本 PLK2 mRNA 表达量明显低于对照组 ($P<0.001$)。根据 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达中位值分为高表达组和低表达组, 50 例 GBM 中, 高表达 20 例, 低表达 30 例。多因素 Cox 回归分析显示, PLK2 mRNA 高表达是 GBM 病人生存预后不良的独立影响因素 ($P<0.05$)。Kaplan-Meier 曲线显示, PLK2 mRNA 低表达 GBM 病人中位 OS 更长 (15.5 个月 *vs.* 10.0 个月; $P<0.001$)。PLK2 高甲基化 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达水平更低 ($P<0.001$)。**结论** GBM 组织 PLK2 呈低表达, 可能受其 DNA 启动子甲基化水平的调节。GBM 组织 PLK2 低表达水平较低的病人可能是 GBM 的独立预后因素。

【关键词】 胶质母细胞瘤; Polo 样激酶 2 (PLK2); 启动子甲基化; 基因表达; 预后

【文章编号】 1009-153X (2024) 05-0289-06 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of Polo-like kinase 2 (PLK2) in glioblastoma tissues and its clinical significance

WANG Xu, XU Hong-qi, LIANG Hong-lei. Department of Neurosurgery, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China

【Abstract】Objective To explore the expression of Polo-like kinase 2 (PLK2) in glioblastoma (GBM) tissues and its clinical significance. **Methods** The TCGA database was retrieved to obtain the clinical data regarding the expression of PLK2 in 163 GBM tissues and 207 normal brain tissues, and subsequently, the expression of PLK2 was analyzed. The UALCAN database was consulted to analyze the methylation level of the PLK1 promoter. The mRNA level of PLK2 was detected by RT-PCR in the GBM tissues obtained from 50 GBM patients who underwent surgery from May 2019 to June 2022 and in the non-tumor brain tissues resected during decompression in 20 patients with traumatic brain injury; the methylation status of the PLK2 promoter was analyzed by the MSP method; concurrently, the relationship between the expression level of PLK1 mRNA in GBM tissues and the overall survival (OS) of patients was analyzed. **Results** The TCGA database analysis indicated that the expression level of PLK2 in GBM tissues was significantly lower than that in normal cerebral tissues ($P<0.05$), and the median OS of GBM patients in the high-expression group of PLK2 was significantly lower than that in the low-expression group ($P<0.05$). The UALCAN database analysis disclosed that the methylation level of the PLK2 promoter in GBM tissues was elevated compared to that in normal cerebral tissues ($P<0.001$). The expression level of PLK2 mRNA in 50 GBM tissue specimens was strikingly lower than that in the control group ($P<0.001$). Based on the median value of PLK2 mRNA expression in GBM tissues, 50 GBM patients were categorized into the high-expression group ($n=20$) and the low-expression group ($n=30$). Multivariate Cox regression analysis demonstrated that high expression of PLK2 mRNA was an independent risk factor for the unfavorable survival prognosis of GBM patients ($P<0.05$). The Kaplan-Meier curve revealed that the median OS of GBM patients with low expression of PLK2 mRNA was longer (15.5 months *vs.* 10.0 months; $P<0.001$). The expression level of PLK2 mRNA in GBM tissues with hypermethylation of PLK2 was even lower ($P<0.001$). **Conclusions** PLK2 is expressed at a relatively low level in GBM tissues, which might be regulated by the methylation of its DNA promoter. The lower expression of PLK2 in GBM tissues could potentially serve as an independent prognostic factor for GBM patients.

【Key words】 Glioblastoma multiforme; Polo-like kinase 2; Promoter methylation; Gene expression; Prognosis

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.05.011

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ202008)

作者单位: 455000 河南, 安阳市人民医院神经外科 (王 序、许红旗、梁洪磊)

胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是恶性程度最高的胶质瘤, WHO 分级 IV 级, 具有明显的异质性、快速增殖、侵袭性强的特点, 预后不佳, 中位生存期约为 14.6 个月^[1,2]。目前, 肿瘤恶性生物学行为的遗传和/或表观遗传学机制仍不完全清楚, 因

此,探讨GBM的发病分子机制,为寻找新的有效治疗策略具有重要临床意义。Polo样激酶2(polo-like kinase 2,PLK2)是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,可调节细胞周期进程、细胞增殖、线粒体呼吸和细胞凋亡^[3],在多种肿瘤中存在异常表达^[4]。据报道,PLK2是p53转录调控的直接靶点^[5-6]。DNA甲基化标记物长期以来一直是肿瘤生物标记物的主要候选物^[7]。Deng等^[8]报道,肺鳞状细胞癌PLK2甲基化与病人生存时间延长显著相关。本文探讨PLK2 mRNA的表达及其DNA甲基化在GBM预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 生物信息学数据分析 通过基因表达谱动态分析(GEPIA)(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)美国公共癌症基因数据库(TCGA),获得163个GBM组织、207个正常脑组织的PLK2表达临床数据资料,分析PLK2的表达情况。此外,UALCAN门户(<http://ualcan.path.uab.edu/analysis-prot.html>)分析原发肿瘤和正常组织PLK1启动子甲基化水平。

1.2 GBM标本的来源 选择2019年5月至2022年6月新诊断的50例GBM,采取手术和放疗以及替莫唑胺治疗,术后进行组织病理学检查。此外,选择同期30例颅脑损伤减压术切除的非肿瘤脑组织为对照。GBM的总生存期(overall survival,OS)定义为从GBM诊断到死亡或最后一次随访的时间间隔。

1.3 PCR检测PLK2 mRNA 按试剂盒(德国Merck KGaA公司)说明用Trizol法提取组织样本总RNA。使用PrimeScript RT试剂盒(含gDNA Eraser;日本Takara Bio公司)逆转录为cDNA。qPCR采用Light-Cycler480II实时荧光定量PCR系统(罗氏诊断产品(上海)有限公司),采用SYBR green基因表达分析。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法分析表达水平。PLK2 mRNA引物:正向5'-CTA CGC CGC AAA AAT TAT TCC TC-3',反向5'-TCT TTG TCC TCG AAG TAG TGG T-3'。内参 β -actin引物:正向5'-GAC AGG ATG CAG AAG GAG ATT ACT-3',反向5'-TGA TCC ACA TCT GCT GGA AGG T-3'。

1.4 甲基化特异性PCR(MSP)检测甲基化水平 采用蛋白酶K法提取基因组DNA。新鲜组织样本用DNA裂解液(pH 8.0; 10 mmol Tris-Cl; 25 mmol EDTA; 1% SDS; 100 μ g/ml蛋白酶K)裂解,苯酚/氯仿提取。PLK2基因的启动子区域用人类基因组浏览器(<http://genome.ucsc.edu>)鉴定,启动子区域周围的CpG岛用Methyl Primer Express Software预测。使用

EpiTect bisulfite Kit(日本Qiagen公司)对1 μ g基因组DNA进行亚硫酸氢钠转化,每次PCR使用转化DNA的1/20。对于亚硫酸盐序列分析,采用PCR扩增PLK2启动子区域,以亚硫酸盐转化DNA为模板,PLK2甲基化特异性引物(M):正向5'-TTTATATTC-GCGTTCGATTTC-3',反向5'-AACGTACAAAA-CAAAATCGC-3';PLK2未甲基化特异性引物(U):正向5'-GTTTATATTTGTGTTTGATTT-3',反向5'-CAACATACAAAACAAAATCAC-3'。热循环参数为:95 $^{\circ}$ C、5 min;95 $^{\circ}$ C、30 s;60 $^{\circ}$ C、30 s;72 $^{\circ}$ C、40 s;35个循环;72 $^{\circ}$ C、5 min。未甲基化和甲基化产物的预期大小分别为147 bp和142 bp。将PCR产物在2%琼脂糖凝胶电泳分离基因条带,使用PyroMark分析设计软件进行盐焦磷酸测序。将未甲基化作为默认条件,通过将特定样本的甲基化值减去未甲基化值来计算甲基化状态的变化。

1.5 统计学方法 应用SPSS 19.0软件处理;正态分布定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验;定性资料进行 χ^2 检验;Cox比例回归风险模型分析生存预后的影响因素;使用Kaplan-Meier生存曲线估计OS,使用Log Rank检验; $P<0.05$ 认为差异统计学意义。

2 结果

2.1 生信分析结果 TCGA数据库分析显示,GBM组织PLK2表达水平显著低于正常脑组织($P<0.05$,图1A)。PLK2高表达组GBM病人中位OS显著低于低

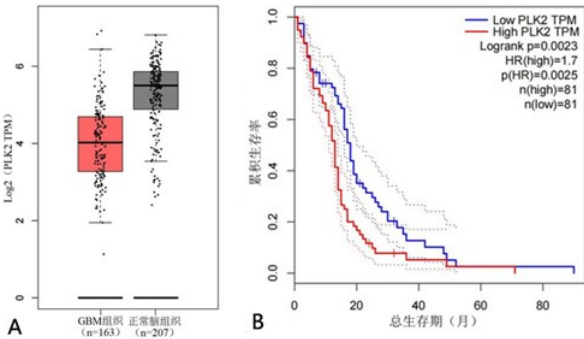


图1 TCGA数据库分析PLK2表达与GBM预后的关系 A. GBM组织PLK2表达水平明显低于正常脑组织;B. PLK2高表达组GBM病人中位OS显著低于低表达组;PLK. Polo样激酶2; GBM. 胶质母细胞瘤;OS. 总体生存期

Figure 1 Correlation between PLK2 expression and prognosis of GBM patients analyzed based on the TCGA database

A: The expression level of PLK2 in GBM tissues was significantly lower than that in normal brain tissues. B: The median OS of GBM patients with high-expression of PLK2 was significantly lower than that of GBM patients with low-expression of PLK2. PLK: Polo-like kinase 2. GBM: Glioblastoma multiforme. OS: Overall survival.

表达组($P<0.05$,图1B)。

UALCAN数据库分析显示,与正常脑组织相比,GBM组织PLK2启动子甲基化水平较高($P<0.001$,图2A)。在线工具 MEXPRESS 分析显示,GBM 组织 PLK2 mRNA 表达水平与 PLK2 甲基化水平呈明显负相关(图 2B): 探针 ID:cg05657488 ($r=-0.373$, $P<0.01$),探针 ID:cg04138181($r=-0.267$, $P<0.05$)。

2.2 临床GBM病例分析

2.2.1 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达与其甲基化的关系 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达量明显低于对照组($P<0.001$,图 3)。PLK2 高甲基化 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达水平更低($P<0.001$,图4)。

2.2.2 PLK2 mRNA 表达水平与 GBM 病人临床、病理特征的关系 根据 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达中位

值分为高表达组和低表达组。50 例 GBM 中,高表达 20 例,低表达 30 例。两组病人临床特征无统计学差异($P>0.05$,表 1)。

2.2.3 PLK2 mRNA 表达水平与 GBM 病人生存预后的关系 PLK2 mRNA 高表达 GBM 病人 1 年病死率更高[65.00% vs. 33.33%; $\chi^2=4.844$; $P=0.028$]。多因素 Cox 回归分析显示,PLK2 mRNA 高表达是 GBM 病人生存预后不良的独立影响因素(表 2)。Kaplan-Meier 曲线显示,PLK2 mRNA 低表达 GBM 病人中位 OS 更长(15.5 个月 vs. 10.0 个月;图 5)。

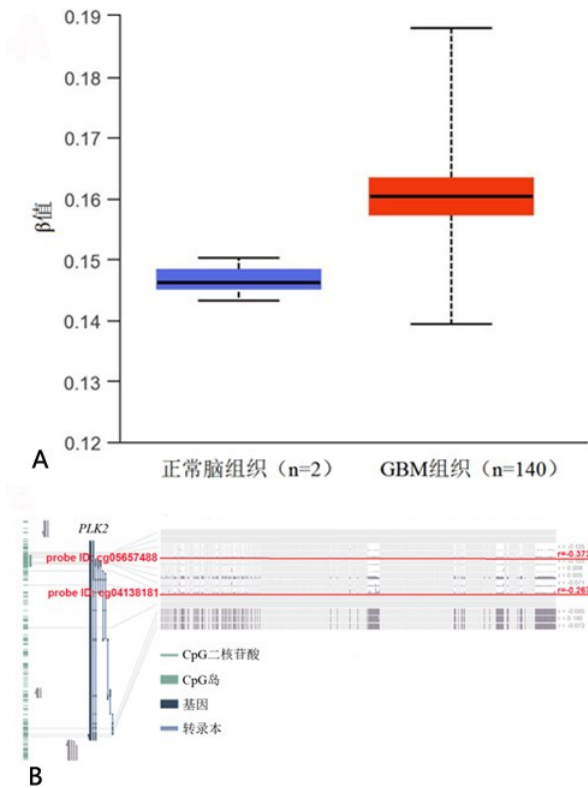


图2 ULCAN数据库分析GBM组织PLK2启动子甲基化情况

A. GBM组织PLK2启动子甲基化 β 值明显高于正常脑组织;B. 在线工具MEXPRESS分析显示,GBM组织PLK2 mRNA表达水平与PLK2启动子甲基化水平呈明显负相关;LK. Polo样激酶2;GBM. 胶质母细胞瘤

Figure 2 Analysis of the methylation status of the PLK2 promoter in GBM tissues using the UALCAN database

A: The methylation β value of the PLK2 promoter in GBM tissues was significantly higher than that in normal brain tissues. B: The expression level of PLK2 mRNA in GBM tissues was significantly negatively correlated with the methylation level of the PLK2 promoter analyzed based on the online tool MEXPRESS. PLK: Polo-like kinase 2. GBM: Glioblastoma multiforme.

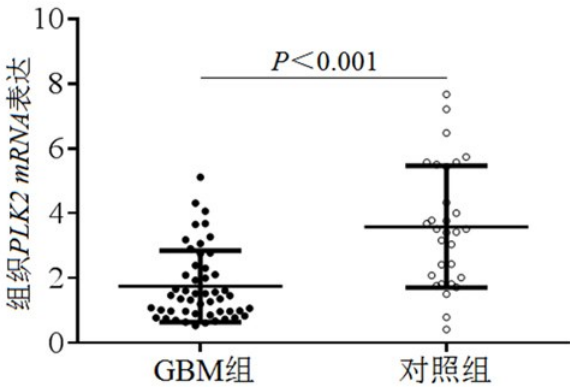


图3 GBM组织PLK2 mRNA表达
PLK. Polo样激酶2;GBM. 胶质母细胞瘤;对照组. 颅脑损伤减压术切除的非肿瘤脑组织

Figure 3 Expression of PLK2 mRNA in GBM tissues resected intraoperatively

PLK: Polo-like kinase 2. GBM: Glioblastoma multiforme. Control group: Non-tumor brain tissues obtained from 30 patients with traumatic brain injury undergoing decompressive.

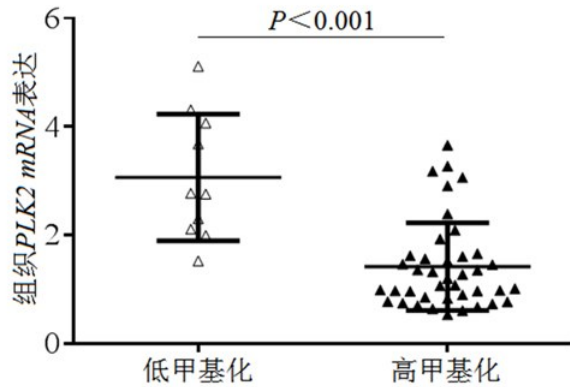


图4 GBM组织PLK2 mRNA表达与其甲基化的关系
PLK2 高甲基化 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达水平更低;LK. Polo 样激酶2;GBM. 胶质母细胞瘤

Figure 4 Correlation between PLK2 mRNA expression and methylation level of the PLK2 promoter in GBM tissues

The expression level of PLK2 mRNA is lower in GBM tissues with hypermethylation of PLK2 promoter.

表 1 PLK2 mRNA 表达水平与 GBM 病人临床、病理特征的关系

Table 1 Correlation between the expression level of PLK2 mRNA and the clinical and pathological features of GBM patients

临床、病理特征	PLK2 mRNA 低表达(n=30)	PLK2 mRNA 高表达(n=20)		P 值
年龄(岁)	50.90±12.87	45.60±13.72	$t=1.390$	0.171
男性(例)	20(66.67%)	15(75.00%)	$\chi^2=0.397$	0.529
IDH1 突变(例)	6(20.00%)	4(20.00%)	$\chi^2<0.001$	>0.999
肿瘤直径(mm)	25.02±10.02	28.94±11.73	$t=1.166$	0.212
肿瘤侧别(例)			$\chi^2=1.010$	0.603
左侧半球	14(46.67%)	8(40.00%)		
右侧半球	15(50.00%)	10(50.00%)		
双侧病灶	1(3.33%)	2(10.00%)		
位置(例)			$\chi^2=4.549$	0.473
顶叶	3(10.00%)	2(10.00%)		
额叶	10(33.33%)	5(25.00%)		
颞叶	15(50.00%)	9(45.00%)		
脑岛	1(3.33%)	3(15.00%)		
枕叶	1(3.33%)	0(0.00%)		
其他	0(0.00%)	1(5.00%)		

注:PLK. Polo 样激酶 2;GBM. 胶质母细胞瘤;IDH1. 异柠檬酸脱氢酶 1

表 2 Cox 比例回归风险模型分析 GBM 病人生存预后的影响因素

Table 2 Risk factors for the survival prognosis of GBM patients using a Cox proportional hazards regression risk model

危险因素	单因素分析		多因素分析	
	风险比(95%置信区间)	P 值	风险比(95%置信区间)	P 值
年龄<60 岁	0.253(0.059~1.081)	0.064		
女性	1.411(0.556~3.580)	0.469		
IDH 野生型	1.489(0.586~3.784)	0.402		
肿瘤直径≥25.38 mm	3.141(1.288~7.663)	0.012		
肿瘤位于额顶叶	0.852(0.412~2.202)	0.909		
肿瘤全切除	0.806(0.699~0.975)	0.006	0.786(0.659~0.875)	0.016
术后化疗	0.456(0.293~0.780)	0.014	0.556(0.393~0.880)	0.025
术后放疗	0.525(0.331~0.894)	0.024		
PLK2 低表达	2.416(1.056~5.526)	0.037	1.448(1.004~2.119)	0.043

注:PLK. Polo 样激酶 2;GBM. 胶质母细胞瘤;IDH1. 异柠檬酸脱氢酶 1

3 讨论

GBM 是中枢神经系统中最具侵袭性的肿瘤,即使采用手术联合术后化疗和放疗,病人中位生存期通常不到 1.5 年,部分原因是 GBM 存在干细胞样肿瘤增殖细胞,这些细胞对放疗和替莫唑胺化疗具有抗性^[9,10]。因此,探讨 GBM 的发病机制,分析预后标志物,具有重要临床意义。本研究通过分析 TCGA 数据库发现 GBM 组织 PLK2 mRNA 表达量显著低于非肿瘤脑组织,而且 PLK2 mRNA 表达水平较低的

GBM 病人中位 OS 较低表达病人显著延长。

PLK 家族与细胞周期密切相关。PLK 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,作为关键的细胞周期调节因子,在肿瘤的发生、发展中发挥关键作用。PLK 广泛分布于真核细胞中,人类 PLK 家族包括 PLK1、PLK2、PLK3、PLK4 和 PLK5 共 5 个成员^[11]。Luo 等^[11]研究发现 PLK1 高表达明显抑制 M1 巨噬细胞浸润胶质母细胞瘤免疫微环境,并与胶质母细胞瘤 M1 巨噬细胞的某些趋化因子和标记基因呈负相关,敲低 PLK1 抑制胶质瘤细胞的增殖,但增加 M1 巨噬细胞的浸润和极化;此外,在胶质瘤异种移植小鼠模型

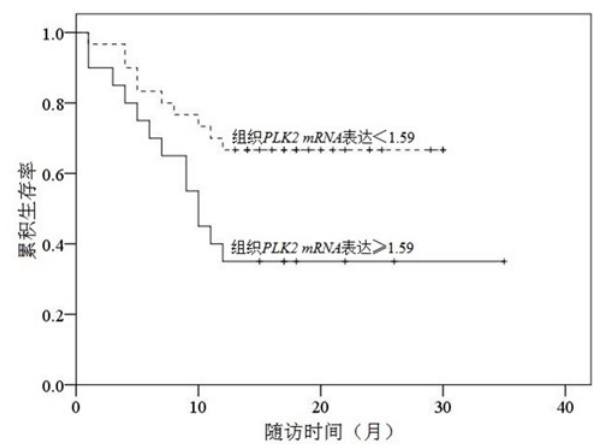


图 5 Kaplan-Meier 曲线分析 PLK2 mRNA 表达水平与 GBM 病人预后的关系

LK. Polo 样激酶 2; GBM. 胶质母细胞瘤

Figure 5 Kaplan-Meier curve analysis for the correlation between the expression level of PLK2 mRNA and the prognosis of GBM patients

PLK: Polo-like kinase 2. GBM: Glioblastoma multiforme.

中,发现抑制 PLK1 可阻断肿瘤增殖并增加 M1 巨噬细胞浸润。研究发现,高级别胶质瘤 PLK4 表达上调,与病人预后不良有关。此外,PLK4 增强 GBM 的放射抗性,敲低 PLK4 表达显著增加 GBM 细胞的放疗敏感性^[12]。此外,还有研究发现靶向微管蛋白 α 1a 通过以 PLK3 依赖性方式抑制有丝分裂进程来减弱 GBM 细胞生长^[13]。

既往研究发现 PLK2 缺失是进展为浸润性结直肠癌的潜在标志物,在从腺瘤进展到癌症的过程中,PLK2 表达与 mTOR 信号转导之间存在相互关系^[14]。PLK2 在胶质瘤中存在差异表达,随胶质瘤恶性程度的增加而逐渐升高。高 PLK2 表达与胶质瘤预后不良相关。敲除 PLK2 可能通过抑制癌细胞增殖和促进细胞凋亡来抑制胶质瘤的发展。此外,环指蛋白 180 可能介导 PLK2 的泛素化^[15]。据报道,PLK2 也在 GBM 中呈低表达,Tan 等^[16]研究发现,GBM 组织 PLK2 的表达低于正常脑组织,且 PLK2 高表达与预后不良显著相关。该研究证明双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (DYRK1A) 与 PLK2 在 Ser358 位点相互作用并磷酸化。DYRK1A 通过在 Ser358 位点磷酸化 PLK2 来增强 PLK2 诱导的细胞生长抑制,DYRK1A 介导的 PLK2 磷酸化可减弱细胞迁移和侵袭。

表观遗传学机制也在肿瘤发病机制中起关键作用,如 DNA 甲基化改变,特别是全基因组缺失和启动子内的局部增益,被认为是许多肿瘤的标志。由于 DNA 甲基化可以影响基因表达,因此甲基化改变

可能影响肿瘤表型^[17]。有研究表明,GBM 组织 PLK2 的表达受 DNA 甲基化的调控,其低表达或高甲基化可被认为预测 GBM 病人的良好预后^[18]。本研究 PLK2 高甲基化的病人组织 PLK2 mRNA 表达更低,PLK2 甲基化可能导致其在 GBM 中低表达。

总之,GBM 组织 PLK2 mRNA 表达降低,这可能受其 DNA 甲基化的调节。此外,低 PLK2 mRNA 表达与更好的预后相关,强调其作为预后生物标志物的潜力。

【伦理学声明】:本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有病人和/或家属均签署知情同意书。本研究方案于 2019 年 3 月 17 日经安阳市人民医院伦理委员会审批,批号为 2019LS032。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:王序负责收集资料、分析数据、撰写论文及修改论文;许红旗参与修改论文及最后定稿;梁洪磊负责收集资料、分析数据。

【参考文献】

[1] ZHAO YM, XU HY. Bioinformatics analysis on related genes and candidate pathways of glioblastoma multiforme [J]. J Jilin University (Medicine Edition), 2023, 49(5): 1280-1289.

赵一明,许海洋. 多形性胶质母细胞瘤相关基因和候选通路的生物信息学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(5): 1280-1289.

[2] PEARSON JRD, CUZZUBBO S, MCARTHUR S, *et al.* Immune escape in glioblastoma multiforme and the adaptation of immunotherapies for treatment [J]. Front Immunol, 2020, 11: 582106-582131.

[3] KANT TA, NEWE M, WINTER L, *et al.* Genetic deletion of polo-like kinase 2 induces a pro-fibrotic pulmonary phenotype [J]. Cells, 2021, 10(3): 617-631.

[4] WANG JW, BAO XJ, SUN T, *et al.* Comprehensive analysis of PLKs expression and prognosis in breast cancer [J]. Cancer Genet, 2022, 268-269: 83-92.

[5] KIM DE, BYEON HE, KIM DH, *et al.* Plk2-mediated phosphorylation and translocation of Nrf2 activates anti-inflammation through p53/Plk2/p21cip1 signaling in acute kidney injury [J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(4): 1509-1529.

[6] ROCKWELL NC, YANG W, WARRINGTON NM, *et al.* Sex- and mutation-specific p53 gain-of-function activity in gliomagenesis [J]. Cancer Res Commun, 2021, 1(3): 148-163.

[7] TANG Y, QING C, WANG J, *et al*. DNA methylation-based diagnostic and prognostic biomarkers for glioblastoma [J]. Cell Transplant, 2020, 29: 963689720933241–963689720933254.

[8] DENG S, LU X, ZHANG Z, *et al*. Identification and assessment of PLK1/2/3/4 in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: evidence from methylation profile [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(14): 6652–6663.

[9] DAS S, DASH BS, PREMJI TP, *et al*. Immunotherapeutic approaches for the treatment of glioblastoma multiforme: mechanism and clinical applications [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10546–10571.

[10] BISEROVA K, JAKOVLEVS A, ULJANOV S, *et al*. Cancer stem cells: significance in origin, pathogenesis and treatment of glioblastoma [J]. Cells, 2021, 10(3): 621–640.

[11] LUO L, ZHANG XY, ZHEN YW, *et al*. Polo-like kinase 1 is related with malignant characteristics and inhibits macrophages infiltration in glioma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1058036–1058057.

[12] WANG J, ZUO J, WANG M, *et al*. Polo-like kinase 4 promotes tumorigenesis and induces resistance to radiotherapy in glioblastoma [J]. Oncol Rep, 2019, 41(4): 2159–2167.

[13] WEN J, WANG Q, ZHANG W, *et al*. TUBA1A licenses APC/C mediated mitotic progression to drive glioblastoma growth by inhibiting PLK3 [J]. FEBS letters, 2023, 597(24): 3072–3086.

[14] MATTHEW EM, YANG Z, PERI S, *et al*. Plk2 loss commonly occurs in colorectal carcinomas but not adenomas: relationship to mTOR signaling [J]. Neoplasia, 2018, 20(3): 244–255.

[15] CAO F, XIA X, FAN Y, *et al*. Knocking down of Polo-like kinase 2 inhibits cell proliferation and induced cell apoptosis in human glioma cells [J]. Life Sci, 2021, 270: 119084–119092.

[16] TAN S, ZHAO J, WANG P. DYRK1A-mediated PLK2 phosphorylation regulates the proliferation and invasion of glioblastoma cells [J]. Int J Oncol, 2023, 63(2): 94–107.

[17] KARLOW JA, MIAO B, XING X, *et al*. Common DNA methylation dynamics in endometrioid adenocarcinoma and glioblastoma suggest universal epigenomic alterations in tumorigenesis [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 607–623.

[18] XIA X, CAO F, YUAN X, *et al*. Low expression or hypermethylation of PLK2 might predict favorable prognosis for patients with glioblastoma multiforme [J]. PeerJ, 2019, 7: e7974–e7992.

(2023–12–12 收稿, 2024–01–05 修回)

(上接第 288 页)

[3] XIONG C, LI T, KANG H, *et al*. Early outcomes of 270-degree spinal canal decompression by using TESSYSISEE technique in patients with lumbar spinal stenosis combined with disk herniation [J] Eur Spine J, 2019, 28(1): 78–86.

[4] XU HW, XU BS, LIU Y, *et al*. Microscope-assisted minimally invasive anterior lumbar discectomy and zero-profile fusion for lumbar degenerative diseases [J]. Chin J Orthop, 2022, 42(7): 395–402.

[5] HU W, KAN SL, CAO ZG, *et al*. Clinical effects of three minimally invasive surgery for L5/S1 lumbar disc herniation [J]. Chin J Anat Clin, 2018, 23(3): 190–197.

[6] LI CQ, ZHOU Y, WANG J, *et al*. Minimally invasive targeted percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar disc herniation [J]. Chin J Spine Spinal Cord, 2013, 23(3): 193–197.

[7] GU WW, XU F, CAI XH, *et al*. Therapeutic effect analysis of targeted percutaneous transforaminal endoscopic discectomy for lumbar disc herniation [J]. J Spinal Surg, 2013, 11(3): 149–153.

[8] JAUMARD NV, WELCH WC, WINKELSTEIN BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions [J]. J Biomech Eng, 2011, 133(7): 071010.

[9] KEHLET H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation [J]. Br J Anaesth, 1997, 78(5): 606–617.

[10] QIU HJ, ZHANG YJ, LI ZD, *et al*. Effect of very early rehabilitation in rehabilitation of patients with acute stroke: a Meta-analysis [J]. Chin Evidence Based Nurs, 2022, 8(22): 3007–3012.

盘切除术治疗腰椎间盘突出症[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(3): 193–197.

古伟文, 徐峰, 蔡贤华, 等. 经皮椎间孔镜靶向穿刺技术治疗腰椎间盘突出症的疗效分析[J]. 脊柱外科杂志, 2013, 11(3): 149–153.

邱航健, 张月娟, 李振东, 等. 超早期康复护理在急性脑卒中病人康复中应用效果的 Meta 分析[J]. 循证护理, 2022, 8(22): 3007–3012.

(2023–08–27 收稿, 2023–12–31 修回)