

• 论 著 •

PEBP4、CMTM6、HOXD10 在脑胶质瘤中的
表达水平及其临床价值*岳新鹏, 王鑫超[△], 刘增强, 巨涛, 仝乾伟, 雷鹏飞, 赵茹

延安大学咸阳医院神经外科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 分析磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4(PEBP4)、趋化素样因子超家族 6(CMTM6)、同源异形盒基因(HOXD10)在脑胶质瘤中的表达水平及其临床价值。方法 选取该院 2019 年 6 月至 2020 年 6 月收治的经病理活检确诊为脑胶质瘤的 50 例患者为观察组,另选取同期经手术治疗的 50 例脑外伤患者为对照组,获取两组脑组织标本。使用免疫组织化学染色方法和实时荧光定量 PCR 分别测定两组脑组织中 PEBP4、CMTM6、HOXD10 阳性率和表达水平,采用 Pearson 相关分析这 3 项指标之间相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标单独和联合检测对脑胶质瘤的诊断价值。结果 与对照组相比,观察组脑组织中 PEBP4、CMTM6 阳性率和表达水平升高,HOXD10 阳性率和表达水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与肿瘤最大径 < 3 cm、TNM 分期 I + II 期、无淋巴结转移、高分化程度的脑胶质瘤患者脑组织比较,肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移、中低分化程度的脑胶质瘤患者脑组织中 PEBP4、CMTM6 表达水平较高,而 HOXD10 表达水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,PEBP4 表达水平与 CMTM6 呈正相关($r = 0.358, P < 0.001$);PEBP4、CMTM6 表达水平与 HOXD10 均呈负相关($r = -0.412, -0.4330, P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,PEBP4、CMTM6、HOXD10 联合检测诊断脑胶质瘤的曲线下面积为 0.909,高于 PEBP4、CMTM6、HOXD10 单独检测的 0.815、0.746、0.870 ($P < 0.001$)。结论 在脑胶质瘤组织中 PEBP4、CMTM6 表达水平升高,HOXD10 表达水平降低,这 3 项指标间有一定相关性,其联合检测诊断脑胶质瘤的价值较高。

关键词:磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4; 趋化素样因子超家族 6; 同源框基因 10; 脑胶质瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.012

中图分类号:R739.41;R446.9

文章编号:1673-4130(2022)15-1843-06

文献标志码:A

Expression levels and their clinical value of PEBP4, CMTM6 and HOXD10 in glioma*

YUE Xinpeng, WANG Xinchao[△], LIU Zengqiang, JU Tao, QI Qianwei, LEI Pengfei, ZHAO Ru

Department Of Neurosurgery, Xianyang Hospital of Yan'an University,

Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: **Objective** To analyze the expression levels and their clinical value of phosphatidylethanolamine binding protein 4 (PEBP4), chemokine like factor superfamily 6 (CMTM6) and homeobox gene (HOXD10) in glioma. **Methods** A total of 50 patients with brain glioma diagnosed by pathological biopsy who were admitted to this hospital from June 2019 to June 2020 were selected as the observation group, and 50 patients with brain trauma treated by surgery during the same period were selected as the control group, and two groups of brain tissue samples were obtained. The positive rates and the expression levels of PEBP4, CMTM6, and HOXD10 in the brain tissues of the two groups were determined by immunohistochemical staining and real-time quantitative PCR. Pearson correlation was used to analyze the correlation among the three indicators, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the three indicators alone and in combination for glioma. **Results** Compared with in the control group, the positive rate and the expression level of PEBP4 and CMTM6 in the brain tissue in the observation group increased, and the positive rate and the expression level of HOXD10 decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the brain tissue of glioma patients with tumor maximum diameter < 3 cm, TNM stage I + II, no lymph node metastasis and well-differentiated glioma, the expression levels of PEBP4 and CMTM6

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019KJ-103)。

作者简介:岳新鹏,主治医师,主要从事神经外科内镜手术方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangxinchao1019@sina.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220623.0948.002.html\(2022-06-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220623.0948.002.html(2022-06-25))

in the brain tissue of glioma patients with tumor maximum diameter ≥ 3 cm, TNM stage III + IV, lymph node metastasis and moderately and poorly differentiated levels were higher, while the expression level of HOXD10 was lower, and the differences were all statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the expression level of PEBP4 was positively correlated with CMTM6 ($r = 0.358, P < 0.001$), while the expression levels of PEBP4 and CMTM6 were negatively correlated with HOXD10 ($r = -0.412, -0.433, P < 0.001$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of PEBP4, CMTM6 and HOXD10 combined detection for the diagnosis of glioma was 0.909, which was higher than 0.815, 0.746, 0.870 of PEBP4, CMTM6 and HOXD10 detection alone ($P < 0.001$). **Conclusion** The expression levels of PEBP4 and CMTM6 in glioma tissue increase, and the expression level of HOXD10 decreases. There is a certain correlation among these three indicators, and their combined detection has high value in the diagnosis of glioma.

Key words: phosphatidylethanolamine binding protein 4; chemokine like factor superfamily 6; homeobox gene; glioma

脑胶质瘤是一种由脑或脊髓内胶质细胞恶性病变引起的原发性恶性肿瘤,发病率较高,临床较常见,治疗方式一般采用开颅手术清除肿瘤病灶^[1]。但脑胶质瘤的侵袭性较强,手术只能切除一部分肿瘤病灶,无法切除已经深度侵袭的肿瘤病灶,因此,寻找标志性的早期诊断指标对胶质瘤具有重要意义^[2]。多项研究证实,磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4(PEBP4)在多种肿瘤疾病中表达明显,并参与肿瘤的增生、分裂、转移^[3-4]。趋化素样因子超家族 6(CMTM6)是一种广泛释放的蛋白质,参与表观遗传调控及影响肿瘤的发生、发展^[5]。既往有研究表明,CMTM6 蛋白在肝细胞癌、脑胶质瘤中都有异常表达^[6]。同源异形盒基因 D10(HOXD10)是 I 类同源异形盒基因家族中的一种特殊的转录调节因子,具有控制胚胎细胞发育、组织细胞增殖、分化的生理作用,并具有抑癌基因的作用^[7]。基于以上细胞的研究,本文将分析 PEBP4、CMTM6、HOXD10 之间的相关性,三者在脑胶质瘤组织中的表达水平,以及三者对脑胶质瘤的预测价值,以便为脑胶质瘤提供更好的诊断参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 6 月至 2020 年 6 月收治的 110 例疑似脑胶质瘤患者作为研究对象,以病理活检为金标准,经诊断排除 60 例非脑胶质瘤的患者,将 50 例确诊为脑胶质瘤的患者作为观察组,其中男 22 例,女 28 例;年龄 30~65 岁,平均(45.36 ± 20.32)岁; ≥ 60 岁 18 例, < 60 岁 32 例;肿瘤最大径 ≥ 3 cm 27 例, < 3 cm 23 例;TNM 分期 I + II 期 20 例,III + IV 期 30 例;无淋巴结转移 36 例,有淋巴结转移 14 例;分化程度:中低分化 26 例,高分化 24 例。另选取同时期经手术治疗的 50 例脑外伤且无脑部肿瘤的患者作为对照组,其中男 23 例,女 27 例;年龄 28~65 岁,平均(44.65 ± 10.34)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[批准号:(2019)伦审

第(63)号],患者及家属均知情同意本研究。

观察组纳入标准:(1)患者诊断均符合脑胶质瘤相关诊断标准^[8];(2)经过 CT、MRI 检查及病理活检确诊为脑胶质瘤;(3)未经手术、化疗等治疗的患者;(4)颅内单发肿瘤;(5)年龄不超过 80 岁;(6)无手术禁忌并且愿意接受此手术者。排除标准:(1)其他恶性肿瘤患者;(2)合并其他颅内病变患者;(3)有严重心脏、肝脏、肾脏功能障碍患者;(4)术前发生瘤卒中的患者。

对照组纳入标准:(1)经过颅脑 CT 和病理活检未被确诊为脑胶质瘤的脑外伤患者;(2)生命体征平稳,意识清晰;(3)年龄不超过 80 岁。排除标准:(1)合并器质性病变或者恶性肿瘤患者;(2)生命体征波动较大患者;(3)有严重心脏、肝脏、肾脏功能障碍患者。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 在无菌条件下,取手术切除的脑胶质瘤组织标本及进行脑损伤手术患者脑组织标本,用生理盐水清除血块、坏死组织和一些被电灼烧伤的组织,随后立即置于液氮中保存,用于提取总 RNA 和蛋白,以便后期进行实验。

1.2.2 仪器和试剂 免疫组织化学染色实验仪器包括 RM2135 石蜡切片机(德国 Leica 公司)和 CX31 光学显微镜(日本 Olympus 公司)。PEBP4 抗体(ab99468)、CMTM6 抗体(ab264067)、HOXD10 抗体(ab138508)、羊抗兔 IgG [辣根过氧化物酶(HRP)标记的 ab205718]购自美国 Abcam 公司。实时荧光定量 PCR(RT-PCR)仪器采用 Gentier 96E 全自动医用 PCR 分析系统(西安天隆科技有限公司)。TransScript® II Reverse Transcriptas 试剂盒和 TransStart® Green qPCR SuperMix 试剂盒购自北京全式金公司。

1.2.3 检测方法 (1)采用免疫组织化学染色方法检测 PEBP4、CMTM6、HOXD10 阳性表达率。脑组织标本做甲醛固定,石蜡包埋、组织切片,分别滴加 1:50 的 PEBP4、CMTM6、HOXD10 抗体,4℃过夜,

磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后滴加 HRP 标记的羊抗兔二抗(1 : 200),室温孵育 20 min,PBS 清洗加 HRP 标记链霉卵白素工作液,室温孵育 15 min,DAB 显色液显色,冲洗,苏木精复染等后于显微镜下观察。选择每张切片免疫反应较强的区域,高倍镜视野($\times 400$)观察 5 个不重复区域,计数阳性细胞。根据 CST 公司抗体说明书进行免疫组织化学染色计分:①阳性细胞的百分率评分,阳性表达细胞数 $\leq 5\%$ 为 0 分, $5\% <$ 阳性表达细胞数 $\leq 25\%$ 为 1 分, $25\% <$ 阳性表达细胞数 $\leq 50\%$ 为 2 分, $50\% <$ 阳性表达细胞数 $\leq 75\%$ 为 3 分,阳性表达细胞数 $> 75\%$ 为 4 分;②细胞染色程度评分,没有染色者为 0 分,浅黄色者为 1 分,黄色或棕褐色者为 2 分,褐色者为 3 分。以阳性细胞百分率和

细胞染色程度评分总和为最终评分,0 分为阴性,1~7 分为阳性,其中 1~3 分为低表达,4~7 分为高表达。(2)RT-PCR 检测 PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平。使用 Trizol 提取脑胶质瘤组织及正常脑组织的总 RNA,检测 RNA 纯度,取 2 μg 总 RNA 反转录,将所得 cDNA 行反转录 PCR 扩增。PCR 条件:预变性 95 $^{\circ}\text{C}$, 5 min,之后每一步变性 95 $^{\circ}\text{C}$, 30 s; 58 $^{\circ}\text{C}$, 30 s;延伸 72 $^{\circ}\text{C}$, 45 s,共进行 35 个循环。循环结束后取 Ct 的平均值,以 β -actin 为内参,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 的计算方法计算 PEBP4、CMTM6、HOXD10 在正常脑组织及脑胶质瘤组织中的相对表达量。 β -actin、PEBP4、CMTM6、HOXD10 引物序列见表 1。

表 1 β -actin、PEBP4、CMTM6、HOXD10 引物序列

引物名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
β -actin	CTGGGACGACATGGAGAAA	AGGAAGGCTGGAAGAGTGC
PEBP4	TTCCATCGCTACCAGTTCTTTG	AGCCTGGAGGGTTGGTGAGT
CMTM6	AGGCAATAGGTCAGTAAGGTCAGTAGG	GTCCAGAAGCAGTCAGTCTCAAGTC
HOXD10	TTCACCGCTCTTT-GTTTG	AGTTACCTGCATTACGA

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析处理。计量资料均符合正态性和方差齐性,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PEBP4、CMTM6、HOXD10 对脑胶质瘤的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组脑组织 PEBP4、CMTM6、HOXD10 阳性率和表达水平比较 与对照组相比,观察组脑组织中 PEBP4、CMTM6 阳性率和表达水平升高,HOXD10

阳性率和表达水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 脑胶质瘤患者临床特征与 PEBP4、CMTM6、HOXD10 的关系分析 PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平与脑胶质瘤患者的性别、年龄、肿瘤类型无关,差异均无统计学意义($P > 0.05$);PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平与脑胶质瘤患者肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结有无转移、分化程度有关,肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期 III + IV 期、有淋巴结转移、中低分化程度的患者脑组织中 PEBP4、CMTM6 表达水平较高,而 HOXD10 表达水平较低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组脑组织 PEBP4、CMTM6、HOXD10 阳性率和表达水平比较

组别	<i>n</i>	PEBP4		CMTM6		HOXD10	
		阳性[<i>n</i> (%)]	表达水平($\bar{x} \pm s$)	阳性[<i>n</i> (%)]	表达水平($\bar{x} \pm s$)	阳性[<i>n</i> (%)]	表达水平($\bar{x} \pm s$)
对照组	50	20(40.00)	1.10 $\pm$ 0.03	18(36.00)	1.05 $\pm$ 0.05	48(96.00)	1.12 $\pm$ 0.11
观察组	50	45(90.00)	3.24 $\pm$ 0.22	46(92.00)	2.23 $\pm$ 0.21	15(30.00)	0.33 $\pm$ 0.02
t/χ^2		27.473	68.151	34.028	41.369	38.652	49.964
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平之间的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,PEBP4 表达水平与 CMTM6 呈正相关($r = 0.358, P < 0.001$),PEBP4、CMTM6 表达水平与 HOXD10 均呈负相关($r = -0.412, -0.433, P < 0.001$)。见图 1。

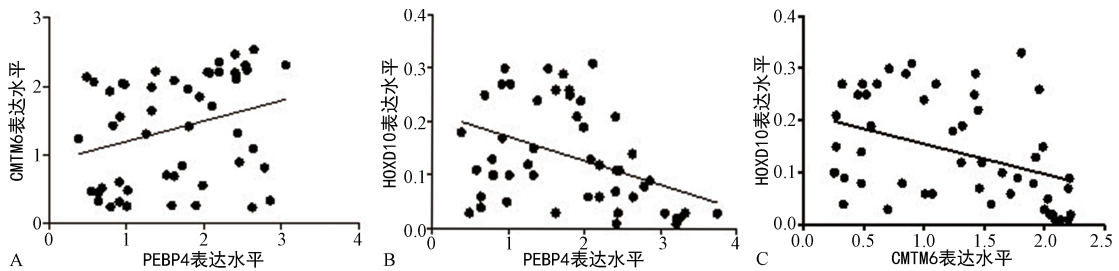
2.4 PEBP4、CMTM6、HOXD10 单独和联合检测对脑胶质瘤的诊断价值分析 ROC 曲线分析结果显示,PEBP4、CMTM6、HOXD10 单独检测诊断脑胶质瘤的曲线下面积(AUC)分别为 0.815(95%CI: 0.716~0.913, $P < 0.001$)、0.746(95%CI: 0.636~

0.855, $P < 0.001$), 0.870 (95% CI : 0.789 ~ 0.852, $P < 0.001$), 3 项指标联合检测诊断脑胶质瘤的 AUC 为 0.909 (95% CI : 0.842 ~ 0.976, $P < 0.001$), 3 项指

标联合检测对脑胶质瘤的诊断价值较单独检测的诊断价值更高 ($P < 0.01$)。见表 4、图 2。

表 3 脑胶质瘤患者临床特征与 PEBP4、CMTM6、HOXD10 的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	PEBP4			CMTM6			HOXD10		
		表达水平	t	P	表达水平	t	P	表达水平	t	P
性别			0.384	0.703		0.305	0.762		1.170	0.247
男	22	3.23 ± 0.12			2.22 ± 0.23			0.32 ± 0.03		
女	28	3.25 ± 0.22			2.24 ± 0.23			0.33 ± 0.03		
年龄(岁)			0.308	0.759		1.406	0.166		1.262	0.213
≥60	18	3.22 ± 0.31			2.33 ± 0.21			0.33 ± 0.02		
<60	32	3.25 ± 0.34			2.14 ± 0.23			0.34 ± 0.04		
肿瘤类型			0.273	0.784		0.888	0.383		0.832	0.413
星形瘤	12	3.24 ± 0.23			2.22 ± 0.22			0.32 ± 0.03		
髓母细胞瘤	13	3.21 ± 0.31			2.23 ± 0.23			0.33 ± 0.03		
少枝胶质瘤	25	3.23 ± 0.25			2.24 ± 0.21			0.34 ± 0.04		
肿瘤最大径(cm)			6.492	<0.001		4.818	<0.001		37.675	<0.001
≥3	27	3.54 ± 0.31			2.45 ± 0.24			0.11 ± 0.01		
<3	23	3.12 ± 0.12			2.14 ± 0.21			0.41 ± 0.04		
TNM 分期			7.350	<0.001		8.215	<0.001		26.930	<0.001
I+II 期	20	3.19 ± 0.26			1.95 ± 0.19			0.44 ± 0.04		
III+IV 期	30	3.95 ± 0.41			2.46 ± 0.23			0.21 ± 0.02		
淋巴结转移			10.811	<0.001		9.922	<0.001		25.730	<0.001
有	14	3.65 ± 0.23			2.98 ± 0.12			0.14 ± 0.01		
无	36	3.11 ± 0.12			2.13 ± 0.31			0.42 ± 0.04		
肿瘤分化程度			9.019	<0.001		15.016	<0.001		5.879	<0.001
中低分化	26	3.56 ± 0.21			2.73 ± 0.22			0.12 ± 0.05		
高分化	24	3.11 ± 0.13			1.89 ± 0.17			0.23 ± 0.08		



注: A 为 PEBP4 表达水平与 CMTM6 间关系散点图; B 为 PEBP4 表达水平与 HOXD10 间关系散点图; C 为 CMTM6 表达水平与 HOXD10 间关系散点图。

图 1 PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平间关系散点图

表 4 PEBP4、CMTM6、HOXD10 单独和联合检测对脑胶质瘤的诊断价值参数

指标	AUC(95% CI)	P	cut-off 值	灵敏度[% (n/n)]	特异度[% (n/n)]	准确度[% (n/n)]
PEBP4	0.815(0.716 ~ 0.913) ^a	<0.001	2.056	66.00(33/50)	66.67(40/60)	66.36(73/110)
CMTM6	0.746(0.636 ~ 0.855) ^a	<0.001	1.706	76.00(38/50)	76.67(46/60)	76.36(84/110)
HOXD10	0.870(0.789 ~ 0.952) ^a	<0.001	0.725	80.00(40/50)	33.33(20/60)	54.55(60/110)
3 项指标联合	0.909(0.842 ~ 0.976)	<0.001	—	96.00(48/50)	60.00(36/60)	76.36(84/110)

注: 与 3 项指标联合比较, ^a $P < 0.01$; — 表示无数据。

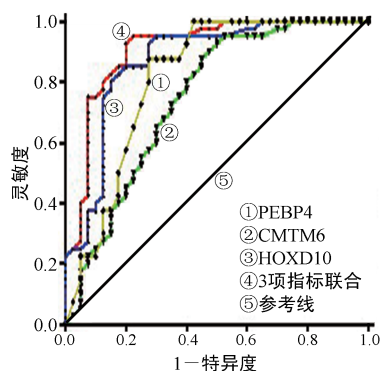


图2 PEBP4、CMTM6、HOXD10 单独和联合检测诊断脑胶质瘤的 ROC 曲线

3 讨 论

脑胶质瘤是一种常见的脑部肿瘤,多数患者属原发性脑胶质瘤。脑胶质瘤患者不经治疗生存期一般低于 6 个月,即使经过手术将肿瘤组织切除,也会有残留的肿瘤细胞,而残留的肿瘤细胞可以导致肿瘤的再次复发^[9-10]。脑胶质瘤起源于神经胶质细胞,生物学不同于其他部位的肿瘤,其主要位于脑白质内,无明显的边界,呈实质性,多发性生长时,向内生长可破坏深部结构,向外生长可侵及脑皮质,大多不侵犯同一个脑叶,根据病理可以分为低级别脑胶质瘤和高级别脑胶质瘤^[11]。本研究分析 PEBP4、CMTM6、HOXD10 在脑胶质瘤组织中的表达水平,三者之间的相关性,以及它们对脑胶质瘤的诊断价值,以期为临床诊疗提供参考依据,并提高患者生存率。

PEBP4 是一种胞质可溶性蛋白,能够促进肿瘤的转移、浸润、增殖,参与多种信号通路转导,患者病情越严重,则机体内 PEBP4 表达水平越高,生存期越短^[12]。本研究中 PEBP4 在观察组脑组织中的表达水平和阳性表达率均高于对照组($P < 0.05$)。PEBP4 对脑胶质瘤细胞活力、细胞凋亡、生存周期、迁移和扩散等方面有促进作用,并且能够影响机体多种肿瘤发展因子胆碱乙酰转移酶的分泌,因此,PEBP4 能够加快脑胶质瘤的发展^[3]。有研究显示,PEBP4 表达水平越高,患者脑胶质瘤 TNM 分期就会越高,病情更加严重^[4]。因此,干预 PEBP4 的表达可能会成为后期胶质瘤分子治疗的新方向。本研究结果显示,脑胶质瘤中组织 PEBP4 表达水平升高,与上述研究结论一致,为进一步了解 PEBP4 在脑胶质瘤中的功能和作用机制打下了基础。

CMTM6 蛋白属于 CMTM 家族,由 3 号染色体基因编码组成,为一种特殊的蛋白 Marvel 结构域,在穿膜蛋白和分泌蛋白的转运中起核心作用,CMTM6 在人体正常组织内有广泛表达,主要存在于细胞膜和胞内体上^[13-14]。Human Protein Atlas 数据库也显示 CMTM6 在直肠、膀胱中呈高表达^[15]。并且 CMTM6

在各种肿瘤的抑制点位都有广泛表达,其编码蛋白可以激活趋化免疫细胞,通过调控细胞周期和信号通路,参与肿瘤的侵袭、发展^[16-17]。本研究发现,观察组脑组织中 CMTM6 表达水平比对照组高,并且肿瘤的 TNM 分期越高,CMTM6 表达水平也越高,因此,CMTM6 可以作为脑胶质瘤的有效诊断指标。

HOXD10 基因属于 HOXD 家族,目前,有很多学者发现,HOXD10 在胶质瘤中存在异常表达^[18-19]。有研究发现,HOXD10 可以下调肿瘤转移基因 RhoC 的表达,上调肿瘤抑制基因 Nm23-H1 的表达,从而抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭及体内新生血管的形成,同时还可以相互重建细胞,从而达到阻止人正常脑组织细胞向胶质瘤细胞发展^[20-21],证明 HOXD10 可能是一种抑癌基因。本研究发现,HOXD10 在观察组脑组织中呈低表达,其表达水平与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移及分化程度有关,因此,HOXD10 可能参与脑胶质瘤的发生、发展,这与上述研究一致。

另外,本研究进一步分析了 PEBP4、CMTM6、HOXD10 表达水平之间的相关性,及这 3 项指标对脑胶质瘤的诊断价值,结果显示,PEBP4 表达水平与 CMTM6 呈正相关($r = 0.358, P < 0.001$),而 PEBP4、CMTM6 表达水平与 HOXD10 均呈负相关($r = -0.412, -0.433, P < 0.001$)。出现这一结果的原因可能是 PEBP4 能够促进肿瘤细胞的迁移扩散,CMTM6 能够参与胶质瘤的发展,猜测二者可能涉及相同的机制,因此二者呈正相关。HOXD10 在肿瘤中发挥抑癌作用,能够降低肿瘤的侵袭、转移能力,因此,PEBP4、CMTM6 表达水平与 HOXD10 均呈负相关。同时,PEBP4、CMTM6、HOXD10 联合检测诊断脑胶质瘤的价值较高,但本文研究的样本例数相对较少,可能结果不够准确,还需要累积样本进一步分析,以寻找其具体作用机制,为临床上脑胶质瘤的诊治提供参考。

综上所述,在脑胶质瘤组织中 PEBP4、CMTM6 表达水平升高,HOXD10 表达水平降低,这 3 项指标间有一定相关性,其联合检测诊断脑胶质瘤的价值较高。

参考文献

- [1] XU S, TANG L, LI X, et al. Immunotherapy for glioma: current management and future application[J]. Cancer Lett, 2020, 476: 1-12.
- [2] WANG T J C, MEHTA M P. Low-grade glioma radiotherapy treatment and trials[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(1): 111-118.
- [3] 徐元丰, 沈涛, 宋倩, 等. 原发性肝癌患者的 PEBP4 和 CD146 表达与肝动脉化学治疗栓塞术疗效的关系及临床意义[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6): 399-404.

- [4] 曹学全, 胡金蒙, 杨朝晖, 等. 宫颈癌组织中 PEBP4、mTOR mRNA 和蛋白的表达及临床意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(17):1904-1908.
- [5] 韦俐, 杨小骏, 王琦, 等. 趋化素样因子超家族成员 6 在胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9):1058-1062.
- [6] GUAN X, ZHANG C, ZHAO J, et al. CMTM6 overexpression is associated with molecular and clinical characteristics of malignancy and predicts poor prognosis in gliomas[J]. EBioMedicine, 2018, 35(8):233-243.
- [7] 李晓波, 夏鹰, 聂柳, 等. 脑胶质瘤患者组织中同源框基因 10 及小泛素相关修饰蛋白的表达及临床意义[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(4):495-498.
- [8] 杨学军, 江涛. 脑胶质瘤临床诊断与治疗: 积于跬步 蓄势超越[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11):801-806.
- [9] 郝惠惠, 吴亚平, 赵国桦, 等. 基于多视角的脑胶质瘤分级模型研究[J]. 计算机应用与软件, 2021, 38(7):35-40.
- [10] 孙新新. 循环肿瘤 DNA 在脑胶质瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(7):361-365.
- [11] 宋楠, 郭汉洲, 沈春洋, 等. 高光谱成像的脑胶质瘤检测[J]. 光谱学与光谱分析, 2020, 40(12):3784-3788.
- [12] HUANG R G, WANG S Q, ZHU Q B, et al. Knockdown of PEBP4 inhibits human glioma cell growth and invasive potential via ERK1/2 signaling pathway[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(1):135-143.
- [13] 付玮. CMTM6 蛋白与肿瘤发生、发展及预后关系的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(1):77-80.
- [14] 杨卓, 王新军, 张强, 等. CMTM6 和 PD-L1 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征的相关性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(7):782-787.
- [15] 何思思, 邢时云, 张大权, 等. CMTM6 在肺腺癌中表达情况及相关性分析[J]. 医药前沿, 2020, 10(23):50-53.
- [16] 冯晓波, 赵九洲, 李武, 等. PD-1、PD-L1、CMTM6 在口腔鳞癌中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(6):577-580.
- [17] 丁雨, 蒋敬庭. CMTM6 在肺腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(5):544-549.
- [18] 郝昌磊, 龚治林, 周启昌, 等. HOXD10 基因抑制结肠癌细胞生长的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12):1804-1808.
- [19] 余伟, 宋政伟, 王晓光, 等. miRNA-10b 靶向 HOXD10 促进胰腺癌细胞侵袭及迁移的机制研究[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(2):117-120.
- [20] 吴稚晖, 袁悉奥, 李慧源, 等. HOXD10 甲基化水平与表达水平的关联及其对肺腺癌预后的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11):2851-2857.
- [21] 张远起, 郁丽妍, 陈智丹, 等. HOXD10 对虫草素在不同类型人乳腺癌细胞的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(12):2170-2172.

(收稿日期:2021-09-13 修回日期:2022-06-12)

(上接第 1842 页)

- semen-cervical mucus interaction [M]. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- [7] 张敏建, 邓日森, 张新安, 等. 男性不育症初诊患者治疗前精液参数波动规律探讨[J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(4):26-31.
- [8] JIANG M, CHEN X, YUE H, et al. Semen quality evaluation in a cohort of 28 213 adult males from Sichuan area of southwest China[J]. Andrologia, 2014, 46(8):842-847.
- [9] WANG L, ZHANG L, SONG X H, et al. Decline of semen quality among Chinese sperm bank donors within 7 years (2008-2014)[J]. Asian J Androl, 2017, 19(5):521-555.
- [10] LIU J J, DAI Y P, LI Y H, et al. A longitudinal study of semen quality among Chinese sperm donor candidates during the past 11 years[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):10771.
- [11] SHI X, CHAN C P S, WATERS T, et al. Lifestyle and demographic factors associated with human semen quality and sperm function[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(5):358-367.
- [12] VAUGHAN D A, SAKKAS D. Sperm selection methods in the 21st century[J]. Biol Reprod, 2019, 101(6):1076-1082.
- [13] 刘国霖, 范宇平, 滕晓明, 等. 取精禁欲天数对精液常规参数的影响[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(4):38-41.
- [14] 贾红军, 温子娜, 卢奋坚, 等. 同一年龄段男性禁欲时间对精液质量的影响[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(11):1146-1148.
- [15] 朱俊, 吴琼. 禁欲时间对少、弱精症患者精液质量的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(4):319-320.
- [16] 苏晓程, 王健, 叶纯, 等. 不同禁欲时间对少精、弱精精液质量的影响[J]. 华夏医学, 2015, 28(5):55-57.
- [17] 张国忠, 郑杰, 胡艳梅, 等. 补充肌醇对不育男性精子质量的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(6):524-528.
- [18] SAID A H, REED M L. Increased count, motility, and total motile sperm cells collected across three consecutive ejaculations within 24 h of oocyte retrieval: implications for management of men presenting with low numbers of motile sperm for assisted reproduction[J]. Assist Reprod Genet, 2015, 32(7):1049-1055.

(收稿日期:2021-07-30 修回日期:2022-05-21)