

• 论 著 •

GATA4 和 RUNX2 在良性脑膜瘤组织中的表达分析及临床意义*

李红旗¹, 戢翰升², 王小波³

湖北医药学院附属随州医院: 1. 病理科; 2. 神经外科; 3. 转化医学研究中心, 湖北随州 441300

摘要:目的 分析良性脑膜瘤组织中 GATA 结合蛋白 4(GATA4)、Runt 相关转录因子 2(RUNX2)的表达水平及临床意义。方法 将 2013 年 1 月至 2017 年 1 月该院收治的 100 例良性脑膜瘤患者纳入研究。采用反转录-实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测患者良性脑膜瘤组织和瘤旁组织中 GATA4、RUNX2 的表达水平,对良性脑膜瘤组织中 GATA4 与 RUNX2 表达水平的相关性进行分析。分析 GATA4、RUNX2 的表达水平与良性脑膜瘤患者临床病理参数的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GATA4、RUNX2 表达水平对良性脑膜瘤患者预后的影响。采用单因素和多因素 Cox 回归分析良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素。结果 与瘤旁组织相比,良性脑膜瘤组织中 GATA4、RUNX2 的表达水平均明显增加($t=9.21, 10.73, P<0.05$)。良性脑膜瘤组织中 GATA4 和 RUNX2 的表达水平呈正相关($r=0.218, P=0.029$)。GATA4、RUNX2 在良性脑膜瘤组织中的表达水平与肿瘤最大径、有无瘤周水肿及 Ki-67 指数有关($P<0.05$)。GATA4 高表达及 RUNX2 高表达的良性脑膜瘤患者的复发率均较高($P<0.05$)。GATA4 高表达、RUNX2 高表达、肿瘤最大径 >5 cm、有瘤周水肿和 Ki67 指数 $\geq 4\%$ 是良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素($P<0.05$)。结论 GATA4 和 RUNX2 是预测良性脑膜瘤患者复发的参考指标。

关键词: 良性脑膜瘤; GATA 结合蛋白 4; Runt 相关转录因子 2; 临床病理参数

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.002 **中图法分类号:** R446.8

文章编号: 1673-4130(2023)04-0391-05

文献标志码: A

Expression analysis and clinical significance of GATA4 and RUNX2 in benign meningioma tissues*

LI Hongqi¹, JI Hansheng², WANG Xiaobo³

1. Pathology Department; 2. Neurosurgery Department; 3. Translational Medicine Research Center, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Suizhou, Hubei 441300, China

Abstract: Objective To analyze the expression levels of GATA binding protein 4 (GATA4) and Runt-associated transcription factor 2 (RUNX2) in benign meningioma tissue and their clinical significance. **Methods**

A total of 100 patients with benign meningioma admitted to the hospital from January 2013 to January 2017 were enrolled in the study. Reverse transcription-real-time fluorescent quantitative PCR(RT-qPCR) was used to detect the expression levels of GATA4 and RUNX2 in benign meningioma tissues and adjacent tissues, and the correlation between GATA4 and RUNX2 expression levels in benign meningioma tissues was analyzed. The relationship between the expression of GATA4 and RUNX2 and the clinicopathological parameters of patients with benign meningiomas was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the effect of GATA4 and RUNX2 expression levels on the prognosis of patients with benign meningiomas. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the independent risk factors of recurrence in patients with benign meningioma. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression levels of GATA4 and RUNX2 in benign meningioma tissues significantly increased ($t=9.21, 10.73, P<0.05$). The expression levels of GATA4 and RUNX2 in benign meningiomas were positively correlated ($r=0.218, P=0.029$). The expression levels of GATA4 and RUNX2 in benign meningiomas were related to the maximum diameter of tumors, peritumoral edema and Ki-67 index($P<0.05$). The recurrence rate of benign meningiomas with high GATA4 expression and high RUNX2 expression was higher ($P<0.05$). High GATA4 expression, high RUNX2 expression, maximum tumor diameter >5 cm, peritumoral edema and Ki-67 index $\geq 4\%$ were independent risk factors for recurrence in patients with benign meningiomas ($P<0.05$). **Conclusion** GATA4 and RUNX2 are the reference markers for predicting recurrence in patients with benign meningiomas.

* 基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究计划(B20181112)。

作者简介: 李红旗, 女, 主治医师, 主要从事神经肿瘤方面的研究。

Key words: benign meningoma; GATA binding protein 4; Runt-associated transcription factor 2; clinical pathological parameters

脑膜瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤之一, 占有原发性脑肿瘤的 37% 以上^[1]。根据世界卫生组织(WHO)的分级标准, 脑膜瘤在组织学上分为 I~III 级, 其中 II 级和 III 级脑膜瘤具有侵袭性, 为恶性脑膜瘤, 80% 的脑膜瘤为 I 级, 是良性脑膜瘤。然而, 20% 的 I 级脑膜瘤在完全切除后会复发, 这表明需要做进一步的风险分层来指导良性脑膜瘤患者随访期间的管理^[2]。GATA 结合蛋白 4(GATA4) 是一种锌指转录因子, 对早期胚胎的心脏和肠道发育非常重要, 具有组织特异性, GATA4 基因敲除小鼠由于心脏和肠道缺陷在胚胎发育早期死亡。研究显示 GATA4 表达异常与肺癌、胃癌和鼻咽癌等肿瘤的发生、发展密切相关, 既可以充当抑癌因子, 又可以充当促癌因子^[3-5]。符方旭等^[6]报道 GATA4 在恶性脑膜瘤中阳性表达增加, 并与患者预后不良相关。Runt 相关转录因子 2(RUNX2) 也称为核心结合因子 1, 已被证明是成骨细胞分化所需的主要转录因子, 缺乏 RUNX2 的小鼠由于成骨细胞生成缺陷而无法进行骨化^[7]。研究表明 RUNX2 在乳腺癌、胃癌和胰腺癌等肿瘤中发挥促癌作用, 能促进细胞增殖和转移, 增强化疗药物抵抗^[8-10]。但目前 GATA4 和 RUNX2 在良性脑膜瘤中的表达情况和临床价值尚不清楚, 因此本研究分析了良性脑膜瘤 GATA4 和 RUNX2 的表达情况, 对 GATA4 和 RUNX2 的表达与患者预后的关系进行了探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的 100 例良性脑膜瘤患者纳入研究, 男 39 例、女性 61 例; 年龄: ≤ 40 岁 42 例、 > 40 岁 58 例; 肿瘤部位: 额部 41 例、蝶骨嵴 30 例、岩骨斜坡 12 例、其他 17 例; 肿瘤最大径: ≤ 5 cm 55 例、 > 5 cm 45 例; 组织类型: 上皮型 32 例、纤维型 29 例、过渡型 15 例、其他 21 例, 瘤周水肿: 有 52 例、无 48 例, Ki-67 指数: $< 4\%$ 69 例, $\geq 4\%$ 31 例。纳入标准: (1) 患者术前未进行化疗或放疗; (2) 患者为首次手术切除; (3) 手术后经病理切片明确诊断为 WHO I 级良性脑膜瘤; (4) 具备完整的临床病理资料和随访资料。排除标准: (1) 合并严重的器质性或精神性疾病; (2) 合并其他原发性肿瘤; (3) 术后并发症死亡者。研究经本院伦理委员会审批通过, 纳入研究的患者均对本研究知情同意。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; 无水乙醇、异丙醇和氯仿购自天津风船化工试剂有限公司; 反转录和实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR) 试剂购自日本 Takara 公司; GATA4 和 RUNX2 的引物均由上海生工生物科技有限公司合成; 枪头和无 RNA 酶 EP 管购自美国 Corning 公司;

PCR 扩增仪器购自美国 Bio-Rad 公司; 7500 qPCR 仪购自美国 ABI 公司。

1.3 方法

1.3.1 GATA4 和 RUNX2 表达水平的检测 采用 Trizol 法提取手术切除的良性脑膜瘤和瘤旁组织的总 RNA, 紫外分光光度法检测 RNA 纯度[吸光度(A)比值 $A_{260}/A_{280} = 1.9 \sim 2.1$ 符合要求]和浓度。采用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。采用 qPCR 检测组织中 GATA4 和 RUNX2 的表达水平。引物序列如下, GATA4 F: 5'-CCCAATCTCGTAG ATAT-GTTTGAC-3', R: 5'-CCGTTTCATCTTGTGG-TAGAG-3'; RUNX F: 5'-CCGGAATGCCTCTGCT-GTTATGA-3', R: 5'-ACTGAGGCGGTCAGAGAA-CAAACT-3'; 内参 β -actin F: 5'-ACTGGTCT-CAGTCAGTGTACAGC-3', R: 5'-ACAGGAA GTC-CCTTGCCATC-3'。采用 20 μ L PCR 体系: SYBR Green preMix 10 μ L, 上下游引物各 2 μ L, Rox II 0.4 μ L, cDNA 1 μ L, 蒸馏水 6.6 μ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s; 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 共循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 GATA4、RUNX2 的相对表达水平。

1.3.2 随访资料收集 对纳入研究者进行 5 年随访, 对患者复发情况进行记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Pearson 相关分析良性脑膜瘤组织中 GATA4 和 RUNX2 表达水平的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用 logrank 检验分析 GATA4 和 RUNX2 的表达水平对良性脑膜瘤患者预后的影响。采用单因素和多因素 Cox 回归分析良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良性脑膜瘤中 GATA4 和 RUNX2 的表达水平

良性脑膜瘤及瘤旁组织中 GATA4 的相对表达水平分别为 1.53 ± 0.46 、 0.77 ± 0.14 , RUNX2 的相对表达水平分别为 1.76 ± 0.51 、 0.82 ± 0.16 。与瘤旁组织相比, 良性脑膜瘤组织中 GATA4、RUNX2 的表达水平均明显增加($t = 9.21, 10.73, P < 0.05$)。

2.2 良性脑膜瘤组织中 GATA4 和 RUNX2 表达水平的相关性 Pearson 相关分析显示: 良性脑膜瘤组织中 GATA4 和 RUNX2 的表达水平呈正相关($r = 0.218, P = 0.029$)。

2.3 GATA4、RUNX2 表达水平与良性脑膜瘤患者临床病理参数之间的关系 GATA4、RUNX2 在良性

脑膜瘤组织中的表达水平与性别、年龄、肿瘤部位、组织类型和肿瘤分期无关($P>0.05$),而与肿瘤最大径、有无瘤周水肿及 Ki-67 指数有关($P<0.05$),见表 1。

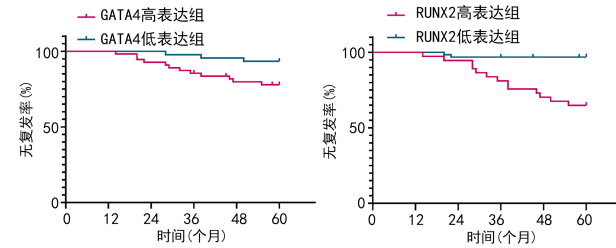
表 1 GATA4 和 RUNX2 在良性脑膜瘤组织中的表达水平与临床病理参数之间的关系

临床病理参数	n	GATA4			RUNX2		
		$\bar{x}\pm s$	t/F	P	$\bar{x}\pm s$	t/F	P
性别			0.382	0.703		0.201	0.841
男	39	1.50±0.39			1.74±0.40		
女	61	1.55±0.52			1.77±0.38		
年龄			1.707	0.091		0.647	0.519
≤40 岁	42	1.49±0.28			1.70±0.38		
>40 岁	58	1.56±0.32			1.80±0.35		
肿瘤部位			0.710	0.548		0.530	0.663
额部	41	1.59±0.22			1.80±0.31		
蝶骨嵴	30	1.54±0.55			1.74±0.69		
岩骨斜坡	12	1.57±0.49			1.75±0.54		
其他	17	1.34±0.23			1.53±0.39		
肿瘤最大径							
≤5 cm	55	1.40±0.32	2.501	0.014	1.61±0.26	2.135	0.035
>5 cm	45	1.69±0.34			1.94±0.38		
组织类型							
上皮型	32	1.50±0.34	0.301	0.825	1.68±0.38	2.386	0.074
纤维型	29	1.55±0.35			1.79±0.34		
过渡型	15	1.48±0.27			1.74±0.48		
其他	21	1.66±0.18			2.11±0.13		
瘤周水肿							
有	52	1.65±0.34	2.087	0.039	1.90±0.46	1.996	0.049
无	48	1.42±0.36			1.63±0.49		
Ki-67 指数							
<4%	69	1.41±0.48	2.617	0.010	1.62±0.58	2.148	0.034
≥4%	31	1.80±0.51			1.97±0.49		

2.4 良性脑膜瘤组织中 GATA4、RUNX2 表达水平与患者预后的关系 随访资料显示:纳入研究的 100 例患者中,复发 15 例,5 年复发率为 15.00%(15/100)。GATA4 高表达组和 GATA4 低表达组的 5 年复发率分别为 26.67%(12/45)和 5.45%(3/55)。GATA4 高表达组的 5 年复发率显著高于 GATA4 低表达组($\chi^2=4.645, P=0.0311$);RUNX2 高表达组和 RUNX2 低表达组 5 年复发率分别为 35.13%(13/37)和 3.17%(2/63),RUNX2 高表达组的 5 年复发率显著高于 RUNX2 低表达组($\chi^2=18.50, P<0.001$)。见图 1。

2.5 单因素和多因素 Cox 回归分析良性脑膜瘤患者复发的危险因素 单因素和多因素 Cox 回归分析显

示:GATA4 高表达、RUNX2 高表达、肿瘤最大径>5 cm、有瘤周水肿和 Ki67 指数≥4%是良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。



注:A 为 GATA4 表达水平对良性脑膜瘤患者预后的影响;B 为 RUNX2 表达水平对良性脑膜瘤患者预后的影响。

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GATA4、RUNX2 表达水平高低对良性脑膜瘤患者预后的影响

表 2 Cox 回归分析影响良性脑膜瘤患者预后的独立危险因素

临床病理参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
GATA4(高表达 vs. 低表达)	3.788	1.376~2.954	0.026	3.181	1.150~8.797	0.024
RUNX2(高表达 vs. 低表达)	4.069	1.438~11.51	0.045	4.573	1.027~8.279	0.033
性别(男性 vs. 女性)	0.740	0.283~2.153	0.485	—	—	—
年龄(≤ 40 岁 vs. 40 岁)	0.942	0.341~2.604	0.905	—	—	—
肿瘤部位(额部+蝶骨+嵴岩骨斜坡 vs. 其他)	2.897	0.998~8.403	0.129	—	—	—
肿瘤最大径(≤ 5 cm vs. > 5 cm)	0.305	0.110~0.841	0.030	0.326	0.117~0.899	0.021
组织类型(其他 vs. 上皮型+纤维型+过渡型)	3.421	0.903~12.960	0.070	—	—	—
瘤周水肿(有 vs. 无)	4.052	1.473~11.501	0.018	2.412	2.566~3.521	0.011
Ki67 指数($< 4\%$ vs. $\geq 4\%$)	0.272	0.075~0.983	0.007*	0.169	0.046~0.612	0.005

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

脑膜瘤的处理方式选择包括观察、手术切除和放射治疗。研究显示,即使是良性脑膜瘤也可能复发,其长期随访中的复发率高达 47%,对于复发的患者经常需要额外的手术治疗或补救性地进行放射治疗,预后不良^[2]。因此,预测良性脑膜瘤复发的能力是良性脑膜瘤临床管理的关键组成部分。有研究表明一些差异性的分子表达与脑膜瘤的复发和进展有关,例如端粒酶反转录酶(TERT)启动子突变、DNA 甲基化或组蛋白 H3K27me3 缺失等^[11],提示研究脑膜瘤进展中发生改变的分子可能对监测良性脑膜瘤复发具有重要价值。

GATA4 家族属于锌指转录因子家族,其在细胞增殖和分化中发挥重要作用。其中 GATA4 以高度动态的方式与共有序列结合,可以在器官发生过程中调节多种靶基因的表达,被认为是调控细胞命运的关键控制器。GATA4(V238G)的错义突变导致小鼠肺结构异常和死胎,但是在人类肺癌标本中发现了 GATA4 启动子的高频甲基化,GATA4 经表观遗传修饰后沉默,有抑癌作用^[12]。ZHOU 等^[5]报道 GATA4 在鼻咽癌组织和细胞系中表达上调,并与肿瘤大小、转移和预后不良有关,促进鼻咽癌细胞的增殖和转移能力,表明 GATA4 在肿瘤的恶性进展中具有功能多样性,在不同的肿瘤中可能发挥相反的作用。研究报道,GATA4 在脑膜瘤组织中的阳性表达率增加,并且在 WHO 分级较高及颅外转移的脑膜瘤组织中阳性表达率更高,并且是恶性脑膜瘤患者预后不良的危险因子^[6]。大多数脑膜瘤是良性的,GATA4 对良性脑膜瘤的预后判断是否具有指导价值还不清楚。本文研究结果显示,脑膜瘤组织中 GATA4 的表达水平显著高于瘤旁组织($P < 0.05$)。同时,在肿瘤最大径 > 0.5 cm、有瘤周水肿及 Ki-67 指数 $\geq 4\%$ 的良性脑膜瘤患者中 GATA4 的表达水平较高($P < 0.05$)。ZHOU 等^[5]报道 GATA4 在鼻咽癌中表达上调,并通过调节 Slug 信号通路促进上皮-间质转化和转移能

力。SU 等^[13]报道在胰腺癌中 WDR3 与 GATA4 相互作用激活 Hippo 信号通路促进肿瘤的进展。Slug 及 Hippo 信号通路在正常发育过程中发挥重要作用,同时在肿瘤中也处于激活状态,均促进肿瘤的恶性进展,因此笔者推测在良性脑膜瘤中 GATA4 可能通过调控 Slug 或 Hippo 等信号通路促进肿瘤的复发,但是本课题组尚未对此进行研究,仍需后续在细胞水平进行实验验证及探讨。本研究进一步分析发现 GATA4 高表达的良性脑膜瘤患者复发率较高,是患者复发的独立危险因素,表明 GATA4 可作为良性脑膜瘤预后判断的参考指标。

有研究显示,GATA4 和 RUNX2 共定位,并且 GATA4 通过在 RUNX2 启动子和增强子处维持染色质开放,上调 RUNX2 表达水平,从而调控成人骨的形成^[14]。RUNX2 在乳腺癌和胃癌等多种肿瘤的疾病进展中发挥关键作用,促进肿瘤细胞的增殖和转移。RUNX2 在胃癌早期高表达,并与患者临床病理特征相关,RUNX2 是影响胃癌患者预后的独立危险因素^[9]。然而,RUNX2 在良性脑膜瘤中的作用尚未阐明。本文研究结果显示:脑膜瘤组织中 RUNX2 的表达水平显著高于瘤旁组织($P < 0.05$),提示 RUNX2 参与了脑膜瘤的发生、发展,可能与 RUNX2 的磷酸化水平增高相关,有研究报道 RUNX2 磷酸化后其活性增加促进乳腺癌细胞的侵袭^[8]。本研究结果中,RUNX2 在肿瘤最大径 > 0.5 cm、有瘤周水肿及 Ki-67 指数 $\geq 4\%$ 的良性脑膜瘤患者中的表达水平较高($P < 0.05$),与 RUNX2 在胃癌中的研究具有一致性,在胃癌中 RUNX2 通过调节 yes1 相关转录调节因子(YAP1)发挥促癌作用^[9]。YAP1 作为 Hippo 信号通路的关键基因,在脑膜瘤的相关研究中被报道为促癌基因^[15],而 GATA4 也调控 Hippo 信号通路^[13],因此 GATA4 可能通过结合并调控 RUNX2 的表达,激活 Hippo 信号通路促进良性脑膜瘤的进展。同时,本研究结果显示良性脑膜瘤组织中 GATA4 和 RUNX2 的表达呈正相关,也能辅助证实该结论,但是具体的

作用机制还需后续进一步研究。本研究结果发现, RUNX2 高表达的良性脑膜瘤患者复发率较高, 并且 RUNX2 高表达是良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素, 表明检测 RUNX2 的表达水平有助于良性脑膜瘤患者的随访管理。此外, 本研究还显示肿瘤最大径 > 0.5 cm、有瘤周水肿及 Ki-67 指数 $\geq 4\%$ 均是良性脑膜瘤患者复发的独立危险因素, 与 BICZOK 等^[16] 的研究具有一致性。

综上所述, GATA4 和 RUNX2 均在良性脑膜瘤中表达上调, 并在肿瘤最大径 > 0.5 cm、有瘤周水肿及 Ki-67 指数 $\geq 4\%$ 的患者中表达水平更高, 两者都是良性脑膜瘤复发的独立危险因素。

参考文献

- [1] OSTROM Q T, CIOFFI G, GITTLEMAN H, et al. CB-TRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21 (Suppl 5): v1-v100.
- [2] HADDAD A F, YOUNG J S, KANUNGO I, et al. WHO grade I meningioma recurrence: identifying high risk patients using histopathological features and the MIB-1 index[J]. *Front Oncol*, 2020, 28, 10: 1522.
- [3] GAO L, HU Y, TIAN Y, et al. Lung cancer deficient in the tumor suppressor GATA4 is sensitive to TGFBR1 inhibition[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1665.
- [4] MA X, JI L. Effect of GATA4 gene methylation on proliferation and apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(6): 1193-1203.
- [5] ZHOU Y, CHANG H, YANG B. GATA4 is upregulated in nasopharyngeal cancer and facilitates epithelial-mesenchymal transition and metastasis through regulation of SLUG[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5318-5326.
- [6] 符方旭, 李庆志, 王栋. 恶性脑膜瘤组织中转录因子 GATA 结合蛋白 4、微小 RNA-195 表达水平及其对预后影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(5): 356-360.
- [7] YOON J Y, KIM T S, AHN J H, et al. Remifentanyl promotes osteoblastogenesis by upregulating RUNX2/osterix expression in preosteoblastic C2C12 cells[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2019, 19(2): 91-99.
- [8] PRANAVKRISHNA S, SANJEEV G, AKSHAYAK R L, et al. Regulation of RUNX2 and its signaling pathways by microRNAs in breast cancer metastasis[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2021, 22(7): 534-547.
- [9] LI Y, SUN R, ZHAO X, et al. RUNX2 promotes malignant progression in gastric cancer by regulating COL1A1[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(3): 227-238.
- [10] OZAKI T, YU M, YIN D, et al. Impact of RUNX2 on drug-resistant human pancreatic cancer cells with p53 mutations[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 309.
- [11] BIRZU C, PEYRE M, SAHM F. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives[J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(6): 613-622.
- [12] ACKERMAN K G, WANG J, LUO L, et al. Gata4 is necessary for normal pulmonary lobar development[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(4): 391-397.
- [13] SU W, ZHU S, CHEN K, et al. Overexpressed WDR3 induces the activation of Hippo pathway by interacting with GATA4 in pancreatic cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 88.
- [14] KHALID A B, SLAYDEN A V, KUMPATI J, et al. GATA4 directly regulates RUNX2 expression and osteoblast differentiation[J]. *JBM Plus*, 2018, 2(2): 81-91.
- [15] 胡专华. LUC7L3 通过 YAP1 信号影响恶性脑膜瘤细胞增殖和侵袭的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [16] BICZOK A, KARSCHNIA P, VITALIN R, et al. Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I [J]. *Acta Neurochir*, 2021, 163 (10): 2853-2859.

(收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2022-12-12)

(上接第 390 页)

- [25] YU T, LI G, WANG C, et al. MIR210HG regulates glycolysis, cell proliferation, and metastasis of pancreatic cancer cells through miR-125b-5p/HK2/PKM2 axis[J]. *RNA Biol*, 2021, 18(12): 2513-2530.
- [26] CHEN W J, CHEN L H, WANG J, et al. LHPP impedes energy metabolism by inducing ubiquitin-mediated degradation of PKM2 in glioblastoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(4): 1369-1390.
- [27] LIU K, LI F, HAN H, et al. Parkin regulates the activity of pyruvate kinase M2[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(19): 10307-10317.
- [28] YUAN P, ZHOU Y, WANG R, et al. TRIM58 interacts with pyruvate kinase M2 to inhibit tumorigenicity in human osteosarcoma cells[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8450606.
- [29] YU S, ZANG W, QIU Y, et al. Deubiquitinase OTUB2 exacerbates the progression of colorectal cancer by promoting PKM2 activity and glycolysis[J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 46-56.
- [30] KIM S R, KIM J O, LIM K H, et al. Regulation of pyruvate kinase isozyme M2 is mediated by the ubiquitin-specific protease 20[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5): 2116-2124.
- [31] CHEN D, WU H, FENG X, et al. DNA methylation of cannabinoid receptor interacting protein 1 promotes pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma through suppressing parkin-dependent pyruvate kinase M2 ubiquitination[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1816-1835.

(收稿日期: 2022-06-12 修回日期: 2022-09-28)