

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.006

基于 CFS-mRMR 特征筛选方法和 Adaboost 算法的胶质瘤 相关基因筛选及预测模型的建立

邱 纯^{1,2} 马巧蓉^{3Δ} 赵曼曼⁴ 苏 强⁴ 钟美佐^{1Δ}

(1 中南大学湘雅医院肿瘤科 湖南 长沙 410008; 2 海南省人民医院肿瘤科 海南 海口 570311;

3 广西壮族自治区民族医院检验科 广西南宁 530001; 4 上海大学生命科学学院 上海 200444)

摘要 目的:找出胶质瘤病变发生机制相关的基因群,并在此基础上建立预测胶质瘤病变发生的预测模型。**方法:**收集 GEO 中胶质瘤芯片数据,使用关联特征选择(Correlation-based Feature Subset, CFS)和最小冗余最大相关性(Minimum Redundancy Maximum Relevance, mRMR)特征选择方法筛选出差异基因,分析这些差异基因的功能,然后使用 Adaboost 算法建立胶质瘤的预测模型,并对模型的预测能力进行评估。**结果:**通过特征筛选,得到了 19 个和胶质瘤病变相关的基因;以该 19 个基因建组成特征子集,结合 AdaBoost 算法建立了胶质瘤的预测模型,经验证,模型的预报准确率可以达到 95.59%。通过对 19 个差异基因的 GO 和 KEGG 分析,发现这些基因和肿瘤的发生发展有一定作用。**结论:**CFS-mRMR 特征筛选方法可以有效地发现与胶质瘤疾病有关的基因,所筛选的 19 个差异基因具有生物学意义,且以此构建的胶质瘤预测模型,可以有效地对预测胶质瘤的发生。

关键词:胶质瘤;特征筛选;差异基因;Adaboost

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)01-26-05

Study of Classification of Gliomas Prediction Based on Machine Learning Method

QIU Chun^{1,2}, MA Qiao-rong^{3Δ}, ZHAO Man-man⁴, SU Qiang⁴, ZHONG Mei-zuo^{1Δ}

(1 XiangYa Hospital of South University, Changsha, Hunan, 410008, China; 2 Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan,

570311, China; 3 Clinical Laboratory, Affiliated Minzu Hospital Of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530001, China;

4 Shanghai Key Laboratory of Bio-Energy Crops, College of Life Science, Shanghai University, Shanghai, 200444, China)

ABSTRACT Objective: This study aims to search the genes related to the mechanisms of occurrences of glioma, and try to build the prediction model of glioma. **Methods:** In this article, the data were collected from GEO database, and the prediction model of gliomas was studied using the mRMR and correlation-based feature subset (CfsSubset)-Adaboost method. **Results:** After feature selection, 19 genes related to the mechanisms of occurrences of glioma were obtained. Based on the 19 genes, a prediction model based on Adaboost were built, which could be applied to predict the occurrence of glioma. The prediction model yields an accuracy rate of 95.59% for the 10-folds cross validation test. T EGFR and MAD2L1 were found related to gliomas based on GO and KEGG analysis. **Conclusion:** CFS-mRMR is an efficient feature selection method on searching the key genes correlated to gliomas, which also could be employed to build prediction model.

Key words: Gliomas; Feature selection; Adaboost; Differential express genes**Chinese Library Classification(CLC):** R739.4 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2019)01-26-05

前言

脑肿瘤是一种很常见的颅内肿瘤,在全世界的发病率和死亡率都很高,其中胶质瘤所占比例较大,严重危害着人类的健康^[1,2]。目前对胶质瘤的诸多研究主要是在分子水平理解肿瘤的发病原因和机制,探索临床诊断和治疗方法。但是目前还没有对胶质瘤准确有效的早期诊断方法,缺少有效的预防、诊断或者治疗措施。研究表明,胶质瘤病变组织和正常组织之间存在差异表达基因(Different Expression Genes, DEGs),这些差异表

达基因很可能会导致胶质瘤的发生和发展^[1,2]。随着测序和基因芯片等技术的出现,寻找差异基因已不再是一件难事。Sehgal 等^[3]初次使用 AtlascDNA 微阵列分析了胶质瘤组织和正常脑组织的 DEGs,发现了 109 个 DEGs,其中在脑胶质瘤组织中有 52 个上调基因和 57 个下调基因。Jiang 等^[4]运用基因芯片技术分析 17 个胶质瘤样本和 4 个正常组样本的 mRNA 表达谱,共筛选出 1685 个 DEGs,其中有 402 个上调基因和 1283 个下调基因。Quintavalle 等^[5]通过分析比较致瘤胶质瘤细胞 LN-18、LN-229、U87MG 和非致瘤细胞 T98G 的 miRNAs 表达谱,发现

作者简介:邱纯,硕士研究生,主要从事脑胶质瘤的研究,电话:18089842127, E-mail: 139762421217@139.com

Δ通讯作者:钟美佐,电话:13974829582, E-mail: zhongmeizuo@188.com

马巧蓉,主管技师,主要从事医学检验的研究,电话:13307711986, E-mail: maqiaorongy@163.com

(收稿日期:2018-05-14 接受日期:2018-06-12)

miR-221 和 miR-221 在致瘤胶质瘤细胞中过表达,从而导致与胶质瘤发生有关的蛋白质酪氨酸磷酸酶 μ 的下调。Liau 等^[6]在研究恶性胶质瘤时运用基因芯片技术,发现了 28 个 DEGs,其中有 19 个为新基因,他们运用 Northern 技术分析其中 1 个基因,结果发现该基因在肿瘤中高度表达。Fuller 等^[7]使用 cDNA 芯片分析了 24 例不同级别胶质瘤组织,结果发现胰岛素样生长因子结合蛋白 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2, IGFBP2)在多形性胶质母细胞瘤(GBM)中高度表达,而在低级别的胶质瘤中表达率较低甚至不表达。尽管基于现代测序技术和芯片技术,研究者对胶质瘤的发病机理不断有新的发现,但是由于胶质瘤的复杂程度,人们发现单个基因难以解释胶质瘤病变发生的机理,而倾向于用基因组来进行解析。大规模的测序技术和基因芯片,带给了我们海量生物数据。如何从这些大数据中挖掘出有效的信息是科学家们所面临的问题。变量筛选可以有效的对数据样本进行压缩降维,今儿从纷繁复杂的数据中获取信息。

本研究使用 CFS-mRMR 特征筛选方法筛选胶质瘤相关的差异基因组,分析这些基因和胶质瘤发生的关联性,并用集成学习算法 AdaBoost 建立胶质瘤的预测模型,进一步从侧面验证了筛选所得到的基因的意义,对胶质瘤发病机理研究和早期诊断发现等都有重要意义。这些 DEGs 的发现为我们理解肿瘤治疗诊断提供参考依据,也为研究胶质瘤的分子机制提供基础。

1 数据与方法

1.1 数据

我们从 GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 数据库中下载基因芯片数据 (GSE4290、GSE5675、GSE15824、GSE19728、GSE44971、GSE50161、GSE61374 和 GSE73066)^[8-15], 芯片平台为 GPL570, 该平台使用 Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 基因表达谱芯片,含有 54675 个探针集,45118 个转录本和 38500 个已知功能基因。共下载 273 个样本,正常样本 154 个,胶质瘤样本 119 个。

我们使用 R 语言包对该 273 个样本的基因芯片数据进行计算分析,首先,调用 Bioconductor 里的 Affy 包,使用 Affy 包里的 RMA (Robust Multichip Averaging) 方法对芯片进行归一化处理,获得标准化数据;然后,使用线性回归模型软件包 Limma 对不同组的芯片进行差异计算,并用贝叶斯方法进行多重检验校正。

1.2 方法

1.2.1 CfsSubset 特征选择方法 本研究中主要使用了两种特征筛选方法,分别是 CFS 特征选择算法^[16]和 mRMR 特征选择算法^[17]。

CFS 特征选择算法基本思路是:如果一个数据集含有 n 个变量,则其变量子集数为 $2n$,从所有子集中找出最好子集的最严密的做法就是尝试每一个子集,这种方法耗时且极其复杂,因此不被人们使用。CFS 特征选择算法是一种启发式的特征变量选择算法,通过对单一特征对应于每个目标的作用进行评价,并挖掘数据集中各属性之间的关联,从而得到较优的特征子集。CFS 特征选择算法的具体流程如下:

第一步:计算分类 - 特征以及特征 - 特征相互关联的打分

矩阵。

打分公式为:

$$D_n = k\overline{FeC} / \sqrt{k + k(k + 1)\overline{icC}} \quad (公式 1)$$

公式中 D_n 是特征 D 的启发式搜索分值, \overline{FeC} 是分类 - 特征关联的平均分值,是特征 - 特征内在关联的平均分值。该公式是 CFS 特征选择的关键所在,用以评估特征子集的预测能力以及冗余。

第二步:对子集空间进行向前最优搜索 (Forward Best first)。在这个过程中,通过 3 种方式开始:1)对于空集合,前向搜索;2)对于全集合,反向搜索;3)从集合中的任何一处进行双向搜索。

1.2.2 mRMR 特征选择方法 mRMR 也称作最小冗余和最大相关性,即进行特征选择后,尽最大可能保留关于类别的信息,特征间的相关性最小化。特征选择方法的基本思想是从原特征集合 $\{q_1, q_2, q_3, \dots, q_n\}$ 中选出一个特征子集 $\{q'_1, q'_2, q'_3, \dots, q'_n\}$ 构成新的特征空间,新的特征子集中各个特征和类别的相关性尽可能最大化,特征间的相关性尽可能最小化。用互信息 I 来权衡特征的相关性,可表示如下:

$$I(x, y) = \sum_{ij \in \mathcal{N}} p(x_i, y_j) \log \frac{p(x_i, y_j)}{p(x_i)p(y_j)} \quad (公式 2)$$

特征变量与目标变量的互信息最大化可表示如下:

$$\max D, D = \frac{1}{|S|} \sum_{s_i \in S} I(C, x_i) \quad (公式 3)$$

其中 D 是特征变量和目标变量的互信息值, S 表示集合中的特征个数。特征间的互信息最小化公式可表示如下:

$$\min R, R = \frac{1}{|S|^2} \sum_{s_i, s_j} I(x_i, x_j) \quad (公式 4)$$

其中 R 是特征之间的互信息值。mRMR (最大相关性最小冗余性)则可表示如下:

$$\max \nabla_{mR}, \nabla_{mR} = D - R \quad (公式 5)$$

因此, ∇_{mR} 的最大值表示为:

$$\max_{x_i \in X \rightarrow S_{m-1}} \left[I(x_i, c) - \frac{1}{m-1} \sum_{x_i \in S_{m-1}} I(x_i, x_i) \right] \quad (公式 6)$$

经过最小冗余最大相关的计算,能够得到每个特征的 ∇_{mR} 值。

1.2.3 AdaBoost 算法 1995 年, Freund 和 Schapire 根据在线分配算法提出了 AdaBoost 算法^[18],在 AdaBoost 算法中,开始时,每个样本对应的权重都是相同的,即 $C_1(i) = 1/n (i=1, 2, 3, \dots, n)$, n 为样本个数,在该样本分布下训练首先得到一个弱分类器 k_1 。将 k_1 中分类错误的样本加大权重,分类正确的样本降低权重,从而获得一个新的样本 C_2 。对 C_2 再次训练得到弱分类器 k_2 。依此类推,经过 F 次循环,获得 F 个弱分类器,然后把该 F 个弱分类器按一定权重叠加起来得到最终的强分类器。

对于训练集 $M = (x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n), \dots, y \in \{-1, +1\}$, AdaBoost 使用一个弱分类器进行循环 T 次,对每一个训练样本进行初始化权重,表示为:

$$D_{k,i} = \begin{cases} \frac{1}{2A} & (y_i = -1) \\ \frac{1}{2B} & (y_i = +1) \end{cases} \quad (公式 7)$$

在公式中, B 为分类正确的样本数, A 为分类错误的样本数。

对训练集样本进行 F 次轮回过程中,分类器 k_i 都专注于那些难分类的样本,并对其权重进行修改,修改规则如下:

$$M_{f,i}(i) = \frac{M_f(i) \cdot e^{-\alpha_i y_i k_i(x_i)}}{Z_f} = \frac{e^{-\sum_{j=1}^f g_j y_j k_j(x_i)}}{L \prod_{j=1}^f Z_j} = \frac{e^{-\text{mrg}(x_i, y_i, r_i)}}{L \prod_{j=1}^f Z_j} \quad (\text{公式 8})$$

公式中的 Z_j 是标准化因子, k_i 是基本分类器, $\alpha_i (\alpha_i \in R)$ 是明显降低 k_i 重要性的一个参数, $\text{mrg}(x_i, y_i, r_i)$ 是数据点在如下函数中的函数边界:

$$Z_i = \sum_{i=1}^L D_f(i) \cdot \exp(-g y k_f(x_i)) \quad (\text{公式 9})$$

公式中的 D_f 是在 f 次循环中通过训练得到的贡献权重。最终的分分类器 K 采用带权重进行投票,通过以下公式来表示:

$$H(x) = \text{sign} \left(\sum_{j=1}^F g_j k_j(x) \right) \quad (\text{公式 10})$$

1.2.4 模型结果评估 在本研究中,使用 10 组交叉验证和独立测试集验证来评估分类器建立的预测模型。在 10 组交叉验证中,将数据集分成 10 个子集,把其中 9 个子集当做训练集用于建模,剩下的一个子集作为测试集检验模型,共进行 10 次计算,得到 10 个值,10 个值的平均值即 10 组交叉验证的结果。用独立测试集对预测模型进一步评估,选出理想的模型。

2 结果与讨论

2.1 差异表达基因初步筛选

"差异"在生物学数据分析时有两层含义,一是统计学上的差异,另一个则是生物学上的差异,所以 DEGs 的选取通常设置至少两个阈值:统计显著性量度 P 值和基因表达变化量 (Fold Change, FC)。在本实验中,通过计算发现,胶质瘤与对照的基因表达差异比较,满足 $P\text{-value} < 0.05$ 及 $|\log_2 \text{FC}| > 2$ 的有 1491 个基因(见图 1,图中蓝色点表示满足阈值的 DEGs,红色点表示不满足阈值的 DEGs)。其中上调基因 1397 个,下调基因 94 个。从图 1 中可以看出,有较多基因的差异倍数较高,我们推测胶质瘤可能是从良性肿瘤向恶性肿瘤转变的过程,所以才存在很大的差异性。

2.2 基于特征筛选方法的差异表达基因筛选

我们使用 CFS 算法对 3.1 部分中筛选出的 DEGs 分别进行筛选,通过胶质瘤样本与正常样本比较共筛选出 56 个 DEGs。

随后,对使用 CFS 算法筛选出的 56 个 DEGs 进行 mRMR 排序,根据该 56 个基因的 mRMR 得分值递减的顺序分别逐一加入基因特征,构建子集,使用 Adaboost 算法和 Bagging 结合 4 种弱分类器作为基本分类器,分别绘制其增量特征选择 (Incremental Feature Selection, IFS) 曲线(见图 2)。从图 2 中可以看出,筛选出的 56 个 DEGs 经过 IFS-mRMR 计算,我们发现峰值点在第 19 个子集处,故选用该 19 个 DEGs 建立预测模型。

2.3 基于 Adaboost 算法的预测模型的建立和验证

我们使用 CFS-mRMR 方法所得到的 19 个基因作为特征子集,使用 Adaboost 算法建立预测模型。由于 Adaboost 算法可以选用不同的基本分类器进行组合,在本论文中我们使用了 KNN、C4.5、RF 和 RT 四种基本分类器,建立预测模型(见

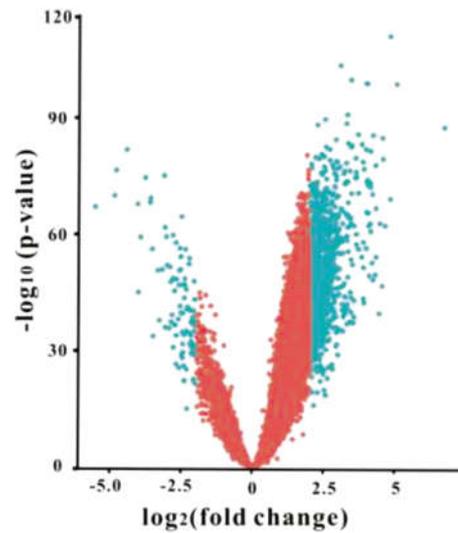


图 1 DEGs 火山图

Fig.1 Volcano Plots of DEGs

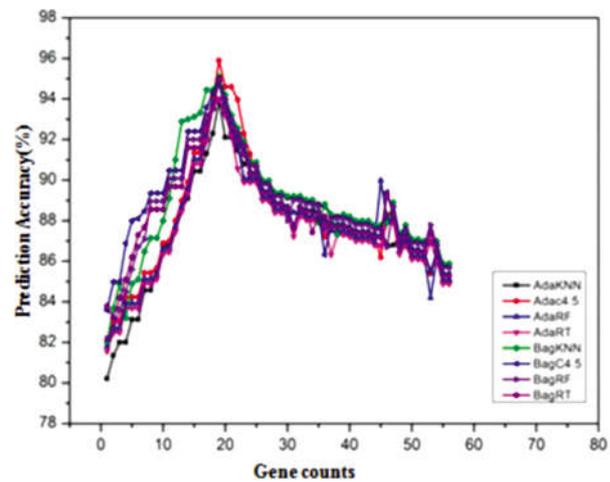


图 2 56 个 DEGs 使用 8 种分类器的 IFS-mRMR 趋势图

Fig. 2 IFS-mRMR tendency figure of 56 DEGs using eight classifiers

表 1)。

为了得到预报正确率较高的模型,我们优化两种集成学习算法的参数 I(迭代次数)和 P(阈值)。选择 I=10-30(步长为 1), P=90-100(步长为 1)的范围内比较不同建模参数对其建模的影响。经计算可知,AdaBoost 算法以 RF 为基本分类器建立的预报模型的预报正确率随 I 和 P 的变化而有所波动(见图 3),当 I=12, P=91 时,预报正确率可达到 98.53%,故选择该参数为 AdaBoost-RF 算法的建模条件。随后,我们用独立样本集测试方法对预报模型进一步评估(表 1)。从表中可以看出,4 种算法建立的预测模型中,无论是 10 组交叉验证结果还是独立测试集验证结果,预测正确率都达到了 100%,即使最差的结果也达到了 90%以上,表明筛选的 19 个 DEGs,无论选择何种算法,都能够较好的将胶质瘤与正常样本进行区分。

3 讨论

GO 功能注释包含细胞组分、分子功能及其生物学过程三个方面。本论文中 DEGs 的 GO 功能注释富集结果见表 2(BP 表示生物学过程,CC 表示细胞组分)。从表 2 中可以看出,细胞

表 1 不同弱分类器对胶质瘤的预测结果

Table 1 Prediction result of different weak classifiers gliomas

Basic Classifier	10-folds cross validation test(%)			Independent set test(%)		
	ACC	SN	SP	ACC	SN	SP
KNN	90.26	89.95	90.57	92.36	90.12	94.60
C4.5	95.59	96.12	95.06	100	100	100
RF	95.59	95.23	95.95	100	100	100
RT	95.59	96.59	94.59	100	100	100

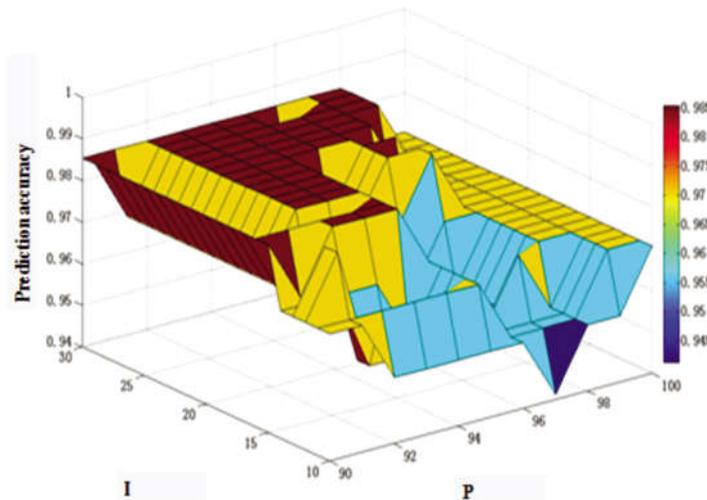


图 3 19 个 DEGs 使用 AdaBoost-RF 算法建模, I, P 与预报准确率的关系

Fig.3 Relationship among I, P and prediction accuracy applying AdaBoost-KNN algorithm based on 19 DEGs

表 2 19 个 DEGs 的 GO 富集结果

Table 2 GO enrichment result of 19 DEGs

Class	GO ID	GOName	Gene Counts	P	FDR
BP	000726	Cell-cell signaling	8	4.30E-06	0.0062
BP	0007242	Intracellular signaling cascade	10	6.08E-06	0.0088
BP	0007268	Synaptic transmission	6	2.50E-05	0.0361
CC	0043005	Neuron projection	7	3.39E-06	0.0039
CC	0044456	Synapse part	6	1.30E-05	0.0149
CC	GO: 0042995	Cell projection	8	1.67E-05	0.019

内信号级联反应富集的基因数量最多, 表明此生物学过程和 I 级胶质瘤转变成 II 级胶质瘤可能有关, 目前有大量文献报道细胞内信号级联反应的异常与胶质瘤的发生有关, 例如: MAPK 信号通路^[19]、PI3K-AKT-mTOR 信号通路^[20]、JAK-STAT 信号通路^[21]及 Ca²⁺ 信号通路^[22]等。除此之外, 细胞间的信号反应、突触传导和神经保护作用等都富集到相关的基因, 这些生物功能的异常与胶质瘤的发生和发展都有一定的联系, 表明筛选的 DEGs 与胶质瘤发展有一定的相关性。

从表 2 中可以看出, 细胞组分中细胞骨架和生物学过程中的细胞周期富集的基因较多, 我们认为细胞骨架和细胞周期在胶质瘤发生和转变中可能起着重要作用。胶质瘤属于恶性肿瘤, 增殖速度很快, 细胞形态有很大差别, 表明这些生物功能的

异常与胶质瘤发生密切相关。

4 小结

在本论文中, 我们采用 CFS-mRMR 算法对胶质瘤的差异基因进行了筛选, 得到了 19 个差异基因组。随后, 使用 Adaboost 算法对这 19 个基因进行建模, 并用 10 组交叉验证和独立测试集进行了验证, 取得了较好的预测效果, 进一步验证了使用 CFS-mRMR 算法所得到的 19 个基因与胶质瘤病变与否是相关的。通过 GO 和 KEGG 分析, 也证实了这 19 个基因具有一定的生物学意义, 其中, 基因 EGFR 和 MAD2L 的过表达可能与胶质瘤的发生和发展有关。由于 MAD2L1 与细胞分裂有关, 恶性胶质瘤的细胞增殖速度远远高于良性胶质瘤, 所

以, MAD2L1 对恶性胶质瘤的发生及发展可能具有一定的作用。因此和 MAD2L1 可以作为胶质瘤治疗药物的两个潜在靶点。

参考文献(References)

- [1] Stangherlin LM, Castro LF, Medeiros RSS, et al. Human cytomegalovirus dNA quantification and gene expression in gliomas of different grades[J]. PLoS ONE, 2016, 11(7): 1-13
- [2] Guo YB, Shao YM, Chen J, et al. Effect of overexpression of HOX genes on its invasive tendency in cerebral glioma [J]. Oncology Letters, 2016, 11(1): 75-80
- [3] Anil S, Alton LB, Ronald F, et al. Application of the differential hybridization of atlas human expression arrays technique in the identification of differentially expressed genes in human glioblastoma multiforme tumor tissue[J]. Journal of Surgical Oncology, 1998, 7(4): 234-241
- [4] Chunming J, Xiaohua W, Jin S, et al. Analysis of differentially expressed genes based on microarray data of glioma [J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8 (10): 17321-17332
- [5] Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. MiR-221/222 Overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTP mu [J]. Oncogene, 2012, 31(7): 858-868
- [6] Liao LM, Lallone RL, Seitz RS, et al. Identification of a human glioma-associated growth factor Gene, granulin, using differential immuno-absorption[J]. Cancer Research, 2000, 60(7): 1353-1360
- [7] Fuller G N, Rhee C H, Hess K R, et al. Reactivation of insulin-like growth factor binding protein 2 expression in glioblastoma multiforme: a revelation by parallel gene Expression profiling [J]. Cancer Research, 1999, 160(17): 4228-4232
- [8] Sun, L, Hui AM, Su Q, et al. Neuronal and glioma-derived stem cell factor induces angiogenesis within the brain[J]. Cancer Cell, 2006, 4: 287-300
- [9] Sharma, MK, Mansur DB, Reifenberger G, et al. Distinct Genetic signatures among pilocytic astrocytomas relate to their brain region origin[J]. Cancer Research, 2007, 3: 890-900
- [10] Grzmil, M, Morin P, Lino MM, et al. MAP kinase-interacting kinase-1 regulates SMAD2-dependent TGF- β signaling pathway in human glioblastoma[J]. Cancer Research, 2011, 6: 2392-2402
- [11] Liu ZY, Yao ZQ, Chao L, et al. Gene Expression profiling in human high-grade astrocytomas[J]. International Journal of Genomics, 2011: 245137
- [12] Lambert SR, Witt H, Hovestadt V, et al. Differential expression and methylation of brain developmental genes define location-specific subsets of pilocytic astrocytoma [J]. Acta Neuropathologica, 2013, 2: 291-301
- [13] Griesinger, AM, Birks DK, Donson AM, et al. Characterization of distinct immunophenotypes across pediatric brain tumor types [J]. Journal of Immunology, 2013, 9: 4880-4888
- [14] Weller M, Weber RGM, Willscher Em, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome-and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups [J]. Acta Neuropathologica, 2015, 5: 679-693
- [15] Zakrzewski K. Transcriptional profiles of pilocytic astrocytoma are related to their three different locations, but not to radiological tumor features[J]. BMC Cancer, 2015: 1-16
- [16] Mmlene D, Liu H. Consistency-based search in feature selection[J]. Artificial Intelligence, 2003, 1: 155-176
- [17] Radovic M, Ghalwash M, Filipovic N, et al. Minimum redundancy maximum relevance feature selection approach for temporal gene expression data[J]. BMC Bioinformatics, 2017, 1: 9-11
- [18] Freund Y, Schapire S RE. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting [J]. Journal of Computer and System Sciences, 1997, 1: 119-139
- [19] Song H, Moon A. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes low-grade Hs683 glioma cell migration through JNK, ERK-1/2 and p38 MAPK signaling pathways [J]. Neuroscience Research, 2006, 1: 29-38
- [20] Choi EJ, Cho BJ, Lee DJ, et al. Enhanced cytotoxic effect of radiation and temozolomide in malignant glioma cells: targeting PI3K-AKT-mTOR signaling, HSP90 and histone deacetylases [J]. BMC Cancer, 2014, 1: 1-24
- [21] Halfter H, Friedrich M, Postert C, et al. Activation of Jak-Stat and MAPK2 pathways by oncostatin M leads to growth inhibition of human glioma cells [J]. Molecular Cell Biology Research Communications, 1999, 2: 109-116
- [22] Jacob PF, Vaz SH, Ribeiro JA, et al. P2Y1 receptor inhibits GABA transport through a calcium signalling-dependent mechanism in rat cortical astrocytes[J]. Glia, 2014, 8: 1211-1226

(上接第 20 页)

- [21] Elser M, Borsig L, Hassa P O, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 promotes tumor cell survival by coactivating hypoxia-inducible factor-1-dependent gene expression [J]. Mol Cancer Res, 2008, 6(2): 282-290
- [22] Montoni A, Robu M, Pouliot E, et al. Resistance to PARP-Inhibitors in Cancer Therapy[J]. Front Pharmacol, 2013, 4: 18
- [23] Shah G M, Robu M, Purohit N K, et al. PARP Inhibitors in Cancer Therapy: Magic Bullets but Moving Targets[J]. Front Oncol, 2013, 3: 279
- [24] Tong W M, Ohgaki H, Huang H, et al. Null mutation of DNA strand break-binding molecule poly (ADP-ribose) polymerase causes medulloblastomas in p53 (-/-) mice [J]. Am J Pathol, 2003, 162(1): 343-352
- [25] McCabe N, Cerone M A, Ohishi T, et al. Targeting Tankyrase 1 as a therapeutic strategy for BRCA-associated cancer[J]. Oncogene, 2009, 28(11): 1465-1470