

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.020

## 脑胶质瘤患者血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与临床病理特征和预后的关系研究 \*

周秀珍 张丽娜 申 静 金晓琳 范国锋

(新疆医科大学第一附属医院神经外科 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要 目的:**研究脑胶质瘤患者血清玻连蛋白(VTN)、类胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)、泛素耦联酶 2C(UBE2C)水平与临床病理特征和预后的关系。**方法:**将新疆医科大学第一附属医院从 2019 年 1 月~2020 年 1 月收治的 97 例脑胶质瘤患者纳入研究,记作研究组,另取同期于本院进行体检的健康志愿者 90 例作为对照组。此外,对所有研究组人员均进行为期 1 年的随访,将其按照随访结局的差异分作死亡组 40 例和存活组 57 例。检测并比较各组血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平,分析血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者临床病理特征和预后的关系,并以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平预测脑胶质瘤患者死亡的效能。**结果:**研究组血清 VTN、IGFBP 及 UBE2C 水平均高于对照组(均  $P<0.05$ )。肿瘤大小  $\geq 5$  cm、世界卫生组织(WHO)分级为 III~IV 级、Karnofsky 功能状态(KPS) $<70$  分脑胶质瘤患者的血清 VTN、IGFBP 水平均高于肿瘤大小  $<5$  cm、WHO 分级为 I~II 级、KPS 评分  $\geq 70$  分的脑胶质瘤患者(均  $P<0.05$ );WHO 分级为 III~IV 级、KPS 评分  $<70$  分脑胶质瘤患者的血清 UBE2C 水平高于 WHO 分级为 I~II 级、KPS 评分  $\geq 70$  分的脑胶质瘤患者(均  $P<0.05$ )。死亡组血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平均高于存活组(均  $P<0.05$ )。经 ROC 曲线分析发现:血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平联合检测预测脑胶质瘤患者死亡的曲线下面积、灵敏度、特异度及约登指数均高于上述三项指标单独检测。**结论:**脑胶质瘤患者血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平均存在异常高表达,且与肿瘤恶性进展相关,联合检测可能有利于预测患者的预后。

**关键词:**脑胶质瘤;预后;玻连蛋白;类胰岛素样生长因子结合蛋白;泛素耦联酶 2C;病理特征

中图分类号:R739.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)04-693-05

## Study on the Relationship between Serum VTN, IGFBP, UBE2C Levels and Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Patients with Brain Glioma\*

ZHOU Xiu-zhen, ZHANG Li-na, SHEN Jing, JIN Xiao-lin, FAN Guo-feng

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship between serum hyaluronectin (VTN), insulin-like growth factor binding protein (IGFBP), ubiquitin-coupled enzyme 2C (UBE2C) levels and clinicopathological characteristics and prognosis in patients with brain glioma. **Methods:** A total of 97 patients with glioma admitted to the first affiliated hospital of Xinjiang medical university from January 2019 to January 2020 were included as the study group, and 90 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were included as the control group. In addition, all the study group researchers were followed up for 1 year, and they were divided into the death group (40 cases) and the survival group (57 cases) according to the difference in follow-up outcomes. Serum VTN, IGFBP and UBE2C levels were detected and compared in each group, and the relationship between serum VTN, IGFBP and UBE2C levels and clinicopathological features and prognosis of glioma patients was analyzed. The efficacy of serum VTN, IGFBP and UBE2C levels in predicting the death of glioma patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The serum VTN, IGFBP and UBE2C levels in the study group were higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ). Serum VTN and IGFBP levels in patients with brain glioma with tumor size  $\geq 5$  cm, world health organization (WHO) classification III~IV grade and Karnofsky functional status (KPS) score  $<70$  scores were higher than those in patients with brain glioma with tumor size  $<5$  cm, WHO classification I~II grade and KPS score  $\geq 70$  scores (all  $P<0.05$ ). The serum UBE2C level of patients with brain glioma with WHO classification III~IV grade and KPS score  $<70$  scores were higher than that of patients with brain glioma with WHO classification I~II grade and KPS score  $\geq 70$  scores (all  $P<0.05$ ). Serum VTN, IGFBP and UBE2C levels in the death group were higher than those in the survival group (all  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve, sensitivity, specificity and Youden index of the combined detection of serum VTN, IGFBP and UBE2C levels in predicting the death of patients with brain glioma were all higher than those of the above three indexes alone. **Conclusion:** There are abnormally high levels of SERUM VTN, IGFBP and UBE2C in glioma

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C326)

作者简介:周秀珍(1985-),女,硕士研究生,研究方向:脑胶质瘤,E-mail:zhouxiuzhen100@163.com

(收稿日期:2021-06-05 接受日期:2021-06-29)

patients, which are related to the progression of tumor malignancies. Combined detection may be beneficial to predict the prognosis of patients.

**Key words:** Brain glioma; Prognosis; Hyaluronectin; Insulin-like growth factor binding protein; Ubiquitin coupled enzyme 2C; Pathological characteristics

**Chinese Library Classification(CLC):** R739.4 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)04-693-05

## 前言

脑胶质瘤属于临床常见原发性中枢神经系统肿瘤之一,在中枢神经肿瘤中占比 27%左右,该患者普遍具有病情进展快、复发率高等特点,对患者的生命健康安全造成了极大的威胁<sup>[1-3]</sup>。目前临床上针对该肿瘤的治疗方式较多,尤其是综合治疗的开展为该病患者的治疗提供了新的方向,但效果并不十分理想,预后不良,特别是恶性程度最高的胶质母细胞瘤患者生存期往往不足 2 年<sup>[4-6]</sup>。因此,早期有效诊断脑胶质瘤以及准确预测患者预后显得尤为重要。玻连蛋白(VTN)属于膜相关蛋白,可发挥刺激细胞贴壁以及维持微蛋白结构稳定等作用,可能参与了细胞外基质的形成,继而间接在脑胶质瘤发生、发展过程中起着至关重要的作用<sup>[7-9]</sup>。类胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)则可通过激活生长因子的途径,继而影响肿瘤细胞 DNA 转录活性,可能对脑胶质瘤的发生、发展具有一定的促进作用<sup>[10,11]</sup>。泛素耦联酶 2C(UBE2C)基因位于染色体 20q13.12,主要是由一段含有催化的半胱氨酸残基以及 N-末端扩张的保守核心域组成,蛋白相对分子质量约为 19600,是目前国内外广泛认可的和脑胶质瘤发生、发展均有关的基因<sup>[12,13]</sup>。鉴于此,本文通过研究脑胶质瘤患者血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与临床病理特征和预后的关系,以期临床脑胶质瘤的诊断及预后预测提供参考依据,现作以下报道。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

将新疆医科大学第一附属医院从 2019 年 1 月~2020 年 1 月收治的 97 例脑胶质瘤患者纳入研究,记作研究组。纳入标准:(1)所有患者均符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》中所制定的相关诊断标准<sup>[14]</sup>,经头颅 CT、MRI 检查初步诊断,且经术后病理检查确诊;(2)入组前并未接受相关抗肿瘤治疗;(3)均为成年人;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)既往有颅脑手术史者;(3)合并急性或慢性感染者;(4)意识障碍或因各种原因无法完成相关检

查者;(6)失访者或主动退出研究者。其中男性 59 例,女性 38 例;年龄 23~79 岁,平均(48.14±6.83)岁;肿瘤大小 1.4~8.2 cm,平均(3.84±1.02)cm;世界卫生组织(WHO)分级<sup>[15]</sup>:I~II 级 47 例,III~IV 级 50 例;肿瘤部位:脑室 46 例,脑实质 51 例;术前 Karnofsky 功能状态(KPS)评分:<70 分 67 例,≥70 分 30 例。另取同期于本院进行体检的健康志愿者 90 例作为对照组。其中男性 57 例,女性 33 例;年龄 22~76 岁,平均(48.55±7.73)岁。各组年龄、性别差异比较无统计学意义( $P>0.05$ ),均衡可比。入组人员均于知情同意书上签字,新疆医科大学第一附属医院伦理委员会已批准本研究。

### 1.2 研究方法

采集研究组人员术前晨起静脉血以及对照组体检时静脉血各 5 mL,以 10 cm 为离心半径进行离心处理(速率为 3000 r/min,离心时长为 10 min),获取血清,以酶联免疫吸附试验法完成血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平的检测。按照试剂盒说明书完成相关操作,相关试剂盒均购自上海沪震实业有限公司。

### 1.3 随访

对所有脑胶质瘤患者出院后即开始进行为期 1 年的随访,随访方式为电话联系和门诊复查相结合,1 个月 1 次,以患者死亡或随访时间满 1 年作为随访截止标准。

### 1.4 统计学处理

数据处理工具选择 SPSS 22.0 软件,计量资料开展正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 t 检验。计数资料以频数(百分比)描述,行  $\chi^2$  检验。以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平预测脑胶质瘤患者死亡的效能。将  $P<0.05$  视为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 VTN、IGFBP 及 UBE2C 水平对比

研究组血清 VTN、IGFBP 及 UBE2C 水平均高于对照组(均  $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 VTN、IGFBP 及 UBE2C 水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum VTN, IGFBP and UBE2C levels between the two groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups        | n  | VTN( $\mu\text{g/mL}$ ) | IGFBP( $\text{ng/mL}$ ) | UBE2C( $\text{pg/mL}$ ) |
|---------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control group | 90 | 36.11±10.34             | 119.56±30.58            | 21.94±2.15              |
| Study group   | 97 | 93.28±20.69             | 197.41±50.34            | 81.47±9.08              |
| t             | -  | -23.617                 | -12.662                 | -60.629                 |
| P             | -  | 0.000                   | 0.000                   | 0.000                   |

### 2.2 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者临床病理特征的关系分析

肿瘤大小≥5 cm、WHO 分级为 III~IV 级、KPS 评分<70 分脑胶质瘤患者的血清 VTN、IGFBP 水平均高于肿瘤大小<

5 cm、WHO 分级为 I ~ II 级、KPS 评分 $\geq 70$  分的脑胶质瘤患者(均  $P<0.05$ );WHO 分级为 III~IV 级、KPS 评分 $<70$  分脑胶质瘤患者的血清 UBE2C 水平高于 WHO 分级为 I ~ II 级、KPS 评分 $\geq 70$  分的脑胶质瘤患者 (均  $P<0.05$ )。血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者年龄、性别、肿瘤部位均无关(均  $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者临床病理特征的关系分析( $\bar{x}\pm s$ )Table 2 Correlation analysis of serum VTN, IGFBP, UBE2C levels and clinicopathological characteristics of patients with brain glioma( $\bar{x}\pm s$ )

| Clinicopathological characteristics | n                | VTN( $\mu\text{g/mL}$ ) | t/P                | IGFBP( $\text{ng/mL}$ ) | t/P                | UBE2C( $\text{pg/mL}$ ) | t/P               |
|-------------------------------------|------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------|
| Age(years old)                      | $<50$            | 53                      | 91.35 $\pm$ 21.01  | -0.996/0.322            | 196.33 $\pm$ 50.25 | -0.231/0.881            | 79.75 $\pm$ 9.56  |
|                                     | $\geq 50$        | 44                      | 95.60 $\pm$ 22.42  |                         | 198.71 $\pm$ 50.79 |                         | 83.55 $\pm$ 9.12  |
| Gender                              | Male             | 59                      | 93.77 $\pm$ 20.21  | 0.298/0.767             | 196.21 $\pm$ 49.78 | -0.325/0.746            | 81.05 $\pm$ 9.01  |
|                                     | Female           | 38                      | 92.52 $\pm$ 20.14  |                         | 199.27 $\pm$ 51.67 |                         | 82.12 $\pm$ 9.21  |
| Tumor size (cm)                     | $<5$             | 56                      | 84.34 $\pm$ 18.77  | -4.737/0.000            | 178.25 $\pm$ 46.38 | -4.421/0.000            | 81.33 $\pm$ 9.55  |
|                                     | $\geq 5$         | 41                      | 105.49 $\pm$ 25.22 |                         | 223.58 $\pm$ 54.34 |                         | 81.66 $\pm$ 9.31  |
| WHO classification                  | I ~ II grade     | 47                      | 78.34 $\pm$ 17.64  | -6.363/0.000            | 156.24 $\pm$ 47.11 | -7.879/0.000            | 73.26 $\pm$ 7.18  |
|                                     | III~IV grade     | 50                      | 107.32 $\pm$ 26.12 |                         | 236.11 $\pm$ 52.38 |                         | 89.19 $\pm$ 10.12 |
| Tumor location                      | Ventricle        | 46                      | 94.22 $\pm$ 20.35  | 0.430/0.668             | 197.04 $\pm$ 50.21 | -0.068/0.946            | 82.55 $\pm$ 9.18  |
|                                     | Brain parenchyma | 51                      | 92.43 $\pm$ 20.59  |                         | 197.74 $\pm$ 50.66 |                         | 80.50 $\pm$ 9.24  |
| KPS score                           | $<70$ scores     | 67                      | 102.31 $\pm$ 24.97 | 6.129/0.000             | 207.27 $\pm$ 45.28 | 3.496/0.001             | 86.55 $\pm$ 9.47  |
|                                     | $\geq 70$ scores | 30                      | 73.11 $\pm$ 16.10  |                         | 175.39 $\pm$ 31.29 |                         | 70.14 $\pm$ 7.38  |

2.3 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者预后的关系分析

随访 1 年,按照随访结局的差异分为死亡组 40 例和存活组 57 例。死亡组血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平均高于存活组(均  $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平与脑胶质瘤患者预后的关系分析( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Analysis of the relationship between serum VTN, IGFBP, UBE2C levels and prognosis of patients with brain glioma( $\bar{x}\pm s$ )

| Groups         | n  | VTN( $\mu\text{g/mL}$ ) | IGFBP( $\text{ng/mL}$ ) | UBE2C( $\text{pg/mL}$ ) |
|----------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Survival group | 57 | 79.22 $\pm$ 17.48       | 155.37 $\pm$ 41.28      | 67.36 $\pm$ 8.29        |
| Death group    | 40 | 113.32 $\pm$ 23.67      | 257.32 $\pm$ 67.23      | 101.58 $\pm$ 14.56      |
| t              | -  | -8.164                  | -9.242                  | -14.691                 |
| P              | -  | 0.000                   | 0.000                   | 0.000                   |

2.4 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平预测脑胶质瘤患者死亡效能的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析发现:血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平联合检测预测脑胶质瘤患者死亡的曲线下面积、灵敏度、特异度及约登指数均高于上述三项指标单独检测(均  $P<0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平预测脑胶质瘤患者死亡效能的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of serum VTN, IGFBP and UBE2C levels in predicting the mortality of patients with brain glioma

| Detection indexes | Area under the curve | Sensitivity(%) | Specificity(%) | Youden index |
|-------------------|----------------------|----------------|----------------|--------------|
| VTN               | 0.684                | 71.06          | 66.87          | 0.379        |
| IGFBP             | 0.698                | 72.58          | 68.12          | 0.407        |
| UBE2C             | 0.710                | 75.29          | 67.57          | 0.428        |
| Three items joint | 0.856                | 87.50          | 83.74          | 0.712        |

### 3 讨论

迄今为止,关于脑胶质瘤的具体病因以及发病机制尚未彻

底阐明,目前普遍认为可能和遗传、基因突变以及电离辐射等因素有关<sup>[16-18]</sup>。手术切除联合放疗、化疗以及生物治疗等综合治

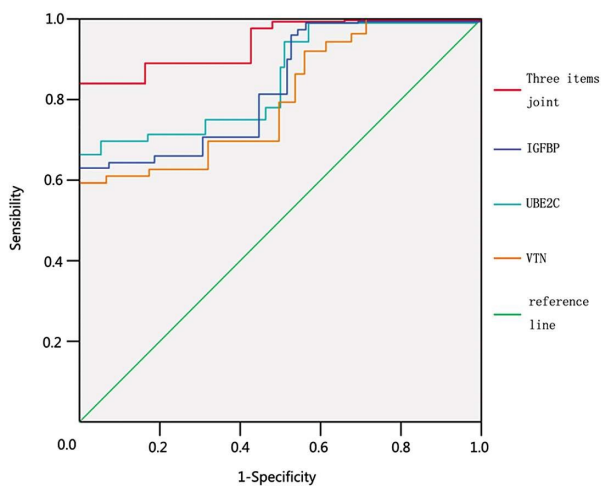


图1 各指标预测脑胶质瘤患者死亡效能的ROC曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting mortality efficacy of each index in patients with brain glioma

疗是目前临床上治疗脑胶质瘤的主要手段。然而,因脑胶质瘤存在无限增殖以及凋亡受阻等特点,与正常脑组织界限不清,从而在一定程度上增加患者的外科手术完全切除难度,加之其对放疗敏感性不佳,而各类化疗药物因受血脑屏障等因素的影响无法有效作用在肿瘤组织,甚至发生耐药情况,导致该病患者的预后不良<sup>[19-21]</sup>。尽管近年来神经外科的诊疗技术均有不同程度的发展,但脑胶质瘤仍是神经外科难治性疾病之一,因此如何有效诊治该病以及对患者预后进行准确预测已成为神经外科医生共同关注的热点。

本文结果发现,研究组血清 VTN、IGFBP 及 UBE2C 水平均高于对照组。究其原因,VTN 含有 RGD 序列,可通过与表达于肿瘤细胞表面整合素  $\alpha v\beta 3$  相结合,进一步调控肿瘤干细胞的分化,间接促进了肿瘤的发生、发展过程<sup>[22-24]</sup>,而脑胶质瘤的发生、发展普遍伴有胶质瘤细胞的异常增殖,从而促进了 VTN 的合成、分泌。IGFBP 则可通过激活胰岛素生长因子受体活性,刺激下游信号通路活性,从而为肿瘤细胞转录活性的增强起到积极促进作用,可明显增加肿瘤细胞的复制以及扩散速率<sup>[25,26]</sup>,但脑胶质瘤发生时,肿瘤细胞异常增殖、分化,增强了促进 IGF-BP 合成因素对其的影响,继而导致血清 IGFBP 水平异常高表达。UBE2C 属于泛素结合酶家族重要成员之一,主要参与了细胞的有丝分裂中期朝后期转变的过程,并在其中发挥着至关重要的调节作用,促进了脑胶质瘤细胞的增殖、侵袭,脑胶质瘤细胞又会通过多种途径刺激 UBE2C 的过表达,并形成恶性循环<sup>[27,28]</sup>。此外,血清 VTN、IGFBP 水平和脑胶质瘤患者的肿瘤大小、WHO 分级、KPS 评分有关,而 UBE2C 水平和该患者 WHO 分级、KPS 评分有关。VTN 表达的升高可刺激细胞贴壁,同时影响胃管蛋白结构,降低对肿瘤细胞凋亡的诱导作用,进一步发挥促进胶质瘤细胞异常增殖,加强肿瘤细胞的迁移功能,而胶质瘤细胞的生长以及转移均会促进 VTN 的合成<sup>[29]</sup>。IGFBP 表达的异常升高可能引起肿瘤细胞周期的紊乱,促使肿瘤细胞 G1/S 周期比例的异常情况加剧,进一步增强肿瘤细胞快速跨越静止期能力,促进了肿瘤的进展、侵袭<sup>[30,31]</sup>。UBE2C 则可通过增加细胞染色体的不稳定性,进一步促进细胞有丝分裂的增加,从而促进肿瘤的发生、发展,且随着胶质瘤的不断进展,患

者病情的逐渐加剧,胶质瘤细胞促进 IGFBP、UBE2C 合成因素增强,继而导致血清 IGFBP、UBE2C 水平升高。然而,殷捷等人的研究报道显示<sup>[32]</sup>,血清 VTN 与脑胶质瘤患者的年龄、KPS 评分、体质量指数以及肿瘤直径均密切相关,这和本研究结果存在明显的差异,而导致上述差异的主要原因可能和年龄划分范围以及纳入研究样本量不同有关。另外,死亡组血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平均高于存活组,这提示了上述三项血清学指标水平和脑胶质瘤患者的预后密切相关。分析原因,随着上述血清学指标水平的升高,患者普遍病情较为严重,从而增加了临床治疗的难度,预后明显不良。本研究结果还发现血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平联合检测预测脑胶质瘤患者死亡的效能较佳,其中主要原因可能和三者联合检测可为临床诊断提供更为充分的依据有关,三者联合检测可为脑胶质瘤患者的预后评估提供一定依据。

综上所述,脑胶质瘤患者血清 VTN、IGFBP、UBE2C 水平均存在明显高表达,可能参与了肿瘤的发生、发展过程,且联合检测对患者预后预测价值较高。

#### 参考文献(References)

- [1] Xiong Z, Xiong Y, Liu H, et al. Identification of purity and prognosis-related gene signature by network analysis and survival analysis in brain lower grade glioma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11607-11612
- [2] Linhares P, Ferreira A, Vaz R. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of glioma and its subtypes [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(3): 394-395
- [3] 黄波, 刘耀华, 金瑞日, 等. WBSCR22 在脑胶质瘤中的表达与临床病理特征及预后关系 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19): 3668-3672
- [4] Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, et al. A Patient-Derived Glioblastoma Organoid Model and Biobank Recapitulates Inter- and Intra-tumoral Heterogeneity[J]. *Cell*, 2020, 180(1): 188-204
- [5] 孙亚方, 王政, 石祥宇, 等. 老年胶质母细胞瘤患者 MGMT 甲基化状态对放化疗及预后影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2021, 30(5): 446-450
- [6] Prager BC, Bhargava S, Mahadev V, et al. Glioblastoma Stem Cells: Driving Resilience through Chaos [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(3): 223-235
- [7] Fukushima Y, Tamura M, Nakagawa H, et al. Induction of glioma cell migration by vitronectin in human serum and cerebrospinal fluid[J]. *J Neurosurg*, 2007, 107(3): 578-585
- [8] Menon PM, Gutierrez JA, Rempel SA. A study of SPARC and vitronectin localization and expression in pediatric and adult gliomas: high SPARC secretion correlates with decreased migration on vitronectin[J]. *Int J Oncol*, 2020, 17(4): 683-693
- [9] Burgos-Panadero R, Noguera I, Cañete A, et al. Vitronectin as a molecular player of the tumor microenvironment in neuroblastoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 479-480
- [10] Han S, Li Z, Master LM, et al. Exogenous IGFBP-2 promotes proliferation, invasion, and chemoresistance to temozolomide in glioma cells via the integrin beta1-ERK pathway [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 1400-1409
- [11] Chen CH, Chen PY, Lin YY, et al. Suppression of tumor growth via

- IGFBP3 depletion as a potential treatment in glioma [J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(1): 168-179
- [12] Guo L, Ding Z, Huang N, et al. Forkhead Box M1 positively regulates UBE2C and protects glioma cells from autophagic death [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(18): 1705-1718
- [13] Alafate W, Zuo J, Deng Z, et al. Combined elevation of AURKB and UBE2C predicts severe outcomes and therapy resistance in glioma[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152557-152559
- [14] 周良辅, 毛颖, 王任直. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南 (2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(07): 485-509
- [15] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109
- [16] Luo Y, Hou WT, Zeng L, et al. Progress in the study of markers related to glioma prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(14): 7690-7697
- [17] Ding X, Han X, Yuan H, et al. The Impact of PPARG and PPARG Polymorphisms on Glioma Risk and Prognosis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5140-5141
- [18] Chen P, Zhang G, Zhou Q, et al. Plasma microRNA-720 may predict prognosis and diagnosis in glioma patients [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): 1449-1450
- [19] Guo X, Zhang M, Li Q, et al. Evaluation of Genetic Variants in MIR3142HG in Susceptibility to and Prognosis of Glioma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(1): 1-8
- [20] Gao Y, Li L, Zheng H, et al. KIF3C is associated with favorable prognosis in glioma patients and may be regulated by PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Neurooncol*, 2020, 146(3): 513-521
- [21] Jia Y, Tian Y, An S, et al. Effects of microRNA-195 on the Prognosis of Glioma Patients and the Proliferation and Apoptosis of Human Glioma Cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 753-763
- [22] Vikhrova NB, Kalaeva DB, Postnov AA, et al. Dynamic<sup>11</sup>C-methionine PET/CT in differential diagnosis of brain gliomas [J]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*, 2021, 85(3): 5-13
- [23] Fukushima Y, Tamura M, Nakagawa H, et al. Induction of glioma cell migration by vitronectin in human serum and cerebrospinal fluid [J]. *J Neurosurg*, 2007, 107(3): 578-585
- [24] 周相军, 朱娜娜, 李浩. 血清 TGF- $\beta$ 、VTN 水平与成人脑胶质瘤病理分级及预后的关系 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(12): 727-729
- [25] 贾继明, 杨富强, 孙晓东, 等. 脑胶质瘤患者血清 IGFBP2、miR-29c 水平变化及其临床意义[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(5): 866-868
- [26] 车海江, 苏龙, 林涛, 等. 脑胶质瘤手术前后 IGF- I 和 IGFBP-3 的变化情况及其对预后的判定效果分析[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(8): 1250-1252
- [27] 苑兵舰, 郭双磊, 陈小兵, 等. 血清泛素耦联酶 2C、缺氧诱导因子 1 $\alpha$  水平与脑胶质瘤患者临床病理参数及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4087-4089
- [28] 李勃, 吴恩, 鲁莹, 等. 泛素结合酶 E2C 在脑肿瘤中的相关研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(11): 1181-1184
- [29] Menon PM, Gutierrez JA, Rempel SA. A study of SPARC and vitronectin localization and expression in pediatric and adult gliomas: high SPARC secretion correlates with decreased migration on vitronectin[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(4): 683-693
- [30] 张贺, 鞠环宇, 董裕翠, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白 -3 在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(1): 65-70
- [31] 叶勇强, 刘胜华, 田必正, 等. 胶质瘤与恶性脑膜瘤患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达及预后的关系分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(6): 671-676
- [32] 殷捷, 郑玺. 血清玻粘连蛋白在人脑胶质瘤诊断及预后判定中的应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13): 2288-2291

## (上接第 687 页)

- [17] 温焕君, 黄加毫, 王诗媛, 等. 越秀区社区精神分裂症患者失眠情况及影响因素[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(6): 664-667
- [18] 葛义俊, 饶季娴, 张香侠, 等. 64 例不同年龄段发作性睡眠患者临床症状和多导睡眠监测结果的特征性分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(3): 161-164
- [19] 樊少仪, 徐福平, 裴中, 等. 广州地区老年人睡眠障碍与衰弱的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(14): 1908-1912
- [20] Wu YY, Chang ET, Yang YC, et al. Risk of obstructive sleep apnea in patients with schizophrenia: a nationwide population-based cohort study [J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2020, 55 (12): 1671-1677
- [21] 梁春波, 李江, 黄带发. 老年男性缺血性脑卒中后睡眠障碍相关危险因素分析[J]. *创伤与急救重病医学*, 2017, 5(6): 347-349, 353
- [22] 王金合, 余善法. 男性铁路货运调度员职业应激与睡眠障碍的关系 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29(8): 603-60
- [23] 张立芳, 李博, 李仓霞, 等. 失眠患者生活质量影响因素调查研究 [J]. *河北医药*, 2013, 35(16): 2511-2512
- [24] 姜敏敏, 谭磊, 房亚明, 等. 广州市社区老年人睡眠质量、自我感知健康水平与抑郁的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18): 4095-4098
- [25] 李践一, 杨海燕, 王海荣. 上海某社区老年慢性失眠患者睡眠质量与家庭关联因素分析研究 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(19): 2854-2857
- [26] Smith L, Shin JI, Jacob L, et al. Sleep problems and mild cognitive impairment among adults aged  $\geq 50$  years from low- and middle-income countries[J]. *Exp Gerontol*, 2021, 154(15): 111513
- [27] August KJ. Marital Status, Marital Transitions, and Sleep Quality in Mid to Late Life[J]. *Res Aging*, 2021, 28(7): 16402752110272
- [28] Jia G, Yuan P. The association between sleep quality and loneliness in rural older individuals: a cross-sectional study in Shandong Province, China[J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20(1): 180
- [29] Zhao YJ, Ma T, Zhang L, et al. Atypically larger variability of resource allocation accounts for visual working memory deficits in schizophrenia[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(11): e1009544
- [30] 牟英峰, 薛志敏, 刘哲宁. 精神分裂症患者注意、记忆障碍的 fMRI 研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2006, 33(3): 189-192