

## · 胶质瘤专题 ·

## Fermitin 家族成员 1 在脑胶质瘤中的表达及其临床意义

刘玉清 李阳芳 李敬军 韩建立

100070 北京市神经外科研究所分子病理室(刘玉清、李阳芳、李敬军); 052160 石家庄市藁城人民医院神经外科(韩建立)

通信作者: 韩建立, Email: 1346786063@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.006

**【摘要】目的** 分析 Fermitin 家族成员 1(FERMT1)在脑胶质瘤中的表达特征,并探讨其临床意义及在脑胶质瘤发生发展中的生物学作用。**方法** 纳入中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)mRNA 测序数据库中 309 例样本,按照 FERMT1 表达量分为高表达组和低表达组,分析其表达特征。将癌症基因组图谱计划(TCGA)mRNA 测序数据库的 609 例样本作为对照,验证 FERMT1 在脑胶质瘤患者中的表达特征。采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验和 Cox 回归模型评价 FERMT1 表达与脑胶质瘤患者生存期的关系。通过基因本体(GO)分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析获得 FERMT1 表达相关基因的功能。**结果** 在 CGGA 数据库(309 例)和 TCGA 数据库(609 例)中, FERMT1 在世界卫生组织(WHO) II、III 及 IV 级组间表达量的差异均有统计学意义( $F$  值分别为 30.08、91.72, 均  $P < 0.01$ ), 其中 IV 级中表达量最低, II 级中表达量最高; FERMT1 在异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变型脑胶质瘤中表达水平更高( $t$  值分别为 19.87、30.72, 均  $P < 0.01$ ); 受试者工作特征(ROC)曲线显示, FERMT1 表达量可以很好地预测 IDH 突变型脑胶质瘤,其曲线下面积(AUC)分别为 92.7% 和 94.8%; FERMT1 在四分型组间表达量的差异均有统计学意义( $F$  值分别为 94.04、300.20, 均  $P < 0.01$ ), 其中在前神经元型中表达最高; FERMT1 在 O6-甲基鸟嘌呤甲基转移酶(MGMT)启动子甲基化组的表达量更高,差异有统计学意义( $t$  值分别为 6.65、13.41, 均  $P < 0.01$ ); 在 CGGA 和 TCGA 数据库中, FERMT1 低表达组患者较高表达组生存期短( $P < 0.01$ ); 单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示, FERMT1 表达水平和病理级别为影响胶质母细胞瘤患者预后的独立危险因素( $RR=0.718$ , 95% $CI$ : 0.517 ~ 0.996,  $P=0.047$ ;  $RR=2.519$ , 95% $CI$ : 1.763 ~ 3.599,  $P < 0.001$ )。GO 富集分析显示, 与 FERMT1 负相关的基因可能与脑胶质瘤的细胞黏附、细胞外基质组成、炎症反应、白细胞迁移和趋化作用等生物学过程有关。KEGG 通路富集分析显示, 与 FERMT1 负相关的基因与细胞骨架调控、黏着斑和细胞外基质受体相互作用等通路相关。**结论** FERMT1 是可作为判断患者预后的一个潜在指标, 可能为胶质瘤的研究和个体化治疗提供一个新的视角。

**【关键词】** 胶质瘤; 预后; 生存期; Fermitin 家族成员 1

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82003193)

**The expression and clinical significance of FERMT1 in gliomas** Liu Yuqing, Li Yangfang, Li Jingjun, Han Jianli

Department of Molecular Neuropathology, Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Liu YQ, Li YF, Li JJ); Department of Neurosurgery, Gaocheng People's Hospital, Shijiazhuang 052160, China (Han JL)

Corresponding author: Han Jianli, Email: 1346786063@qq.com

**【Abstract】Objective** To determine the expression profile of FERMT1 in gliomas, and to explore the clinical significance and its biological processes involved in the development and progression of gliomas. **Methods** Clinical data and RNA sequencing expression data from 309 glioma patients was obtained from the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) database. According to FERMT1 expression, they were divided into high expression group and low expression group, and the expression characteristics were analyzed. While 609 samples from the Cancer Genome Atlas (TCGA) mRNA sequencing database were used as controls to verify the expression characteristics of FERMT1 in glioma patients. Kaplan Meier method, Log-rank test and

Cox regression model were used to evaluate the relationship between FERMT1 expression and the survival of glioma patients. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were performed for the functional analysis of FERMT1. **Results** In the CGGA (309 cases) and TCGA datasets (609 cases), the expression of FERMT1 was distinct from WHO II, III and IV grade with statistical significance ( $F=30.08, 91.72$ , respectively,  $P<0.01$ ), with the lowest expression in WHO II grade and the highest in WHO IV grade. FERMT1 expression is higher in isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas ( $t=19.87, 30.72$ , respectively,  $P<0.01$ ). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that FERMT1 expression could well predict IDH mutant gliomas, and the area under the curve (AUC) were 92.7% and 94.8%, respectively. In the two cohorts, there were significant differences in FERMT1 expression in different subtypes ( $F=94.04, 300.20$ ,  $P<0.01$ ), with the highest expression level in proneural subtype. The expression of FERMT1 was higher in the methylation group of O6 methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter, and the difference was statistically significant ( $t=6.65, 13.41$ , respectively,  $P<0.01$ ). The patients with high expression of FERMT1 had dramatically shorter overall survival than low-expression counterparts in CGGA and TCGA RNAseq databases ( $P<0.01$ ). The results of single factor and multivariate Cox regression analysis showed that FERMT1 expression and pathological grade were independent risk factors influencing prognosis of glioblastoma patients ( $RR=0.718, 95\%CI: 0.517-0.996, P=0.047; RR=2.519, 95\%CI: 1.763-3.599, P<0.001$ ). GO enrichment analysis showed that the genes negative related with FERMT1 expression were enriched in "cell-cell adhesion", "extracellular matrix organization", "inflammatory response", "Leukocyte migration", "chemotaxis" and other biological process. KEGG pathway enrichment analysis showed that genes negative related with FERMT1 were enriched in "cytoskeletal regulation", "focal adhesion", "ECM-receptor interaction" and other pathways. **Conclusions** FERMT1 can be used as a potential indicator to predict the prognosis of glioma patients, and might provide a new perspective for the research and individual therapy of glioma.

**【Key words】** Glioma; Prognosis; Survival; FERMT1

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82003193)

Fermitin家族成员1(fermitin family member 1, FERMT1)基因定位于染色体20p11.2, 编码包含FERM(4.1-Ezrin-Radixin-Moesin)结构域的Kindlin-1蛋白, 是Kindlins家族的重要成员之一<sup>[1]</sup>。Kindlins是一组整合素相互作用蛋白, 通过与整合素 $\beta$ 亚基胞内段相互作用激活整合素<sup>[2]</sup>。FERMT1蛋白在内胚层/外胚层起源的组织中高度表达<sup>[3]</sup>。在胚胎发育中, 皮肤和神经组织都起源于外胚层。最初发现FERMT1基因的作用是其缺失和突变会引起一种常染色体隐性皮肤疾病-Kindler综合征<sup>[4]</sup>。近年来, FERMT1在肿瘤中的作用也有了报道, 如乳腺癌中FERMT1高表达会更容易转移到肺部<sup>[5]</sup>。然而FERMT1在脑胶质瘤中的作用尚很少见报道。本研究拟探讨FERMT1在脑胶质瘤中的表达特征及临床意义, 并分析其在脑胶质瘤中的生物学作用, 可能为胶质瘤的研究和个体化治疗提供一个新的视角。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性研究了中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)数据库(<http://cgga.org.cn/>)中脑胶质瘤样本的转录组数据及其临床资料。纳入胶质瘤患者309例, 其中男194例, 女115例; 年龄8~81岁, 平均( $43 \pm 12$ )岁; 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分级为II级104例, III级67例, IV级138例; 按四分型

分组, 间质型65例, 经典型69例, 神经元型76例, 前神经元型99例; 按异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变状态, IDH突变型159例, IDH野生型150例; 按O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子状态分为甲基化136例, 非甲基化111例, 未明确分型62例。本研究获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(审批号: KYSB2015017), 患者或其家属均签署知情同意书。

纳入标准:(1)临床病理诊断明确为WHO II~IV级脑胶质瘤, 患者临床特征、预后及分子特征等信息完善;(2)年龄不限, 性别不限。排除伴有其他恶性疾病患者。

以癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(<http://cancergenome.nih.gov>)作为对照, 纳入胶质瘤患者609例, 男354例, 女255例; 年龄10~71岁, 平均( $43 \pm 15$ )岁; WHO分级为II级216例, III级241例, IV级152例; 按四分型分组, 间质型90例, 经典型84例, 神经元型100例, 前神经元型217例, 未明确分型118例; 按IDH突变状态, IDH突变型378例, IDH野生型225例, 未明确分型6例; 按MGMT启动子状态, 甲基化429例, 非甲基化150例, 未明确分型30例。

纳入标准:(1)临床病理诊断明确为WHO

II ~ IV级脑胶质瘤,患者临床特征、预后及分子特征等信息完善;(2)年龄不限,性别不限。排除标准:伴有其他恶性疾病患者。

2. FERMT1表达水平的测定:应用mRNA分离试剂盒(德国QIAGEN公司)提取各组织样本的总RNA。然后,使用紫外可见分光光度计NanoDrop®ND-1000(美国NanoDrop Technologies公司)检测RNA浓度及完整度。309例胶质瘤组织中总mRNA测序文库的制备及测序由北京诺禾致源生物信息科技有限公司完成,产生的数据经标准化处理后,提交到CGGA数据库中,原始数据采用R语言中的标准化(scale)函数进行中心化和标准化处理。

FERMT1表达量 $\geq$ 中位数者为FERMT1高表达,反之则为FERMT1低表达,将具有随访信息的胶质瘤患者分为FERMT1高表达组和FERMT1低表达组。

3. 评估标准:脑胶质瘤的诊断标准参考文献《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》<sup>[6]</sup>,主要依靠计算机断层扫描(CT)及磁共振成像(MRI)等影像学检查诊断,通过对肿瘤切除或活检获取标本进行组织和分子病理学检查确诊。WHO分级标准参考文献《脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)》<sup>[6]</sup>,分为II ~ IV级。脑胶质瘤的基因表达特征分型参考文献<sup>[7]</sup>,分为前神经元型、神经元型、经典型和间质型,其中前神经元型和神经元型预后较好,经典型和间质型预后较差。根据IDH突变状态,胶质瘤可分为IDH野生型和IDH突变型<sup>[8]</sup>。根据MGMT启动子甲基化状态,可以将胶质瘤分为MGMT启动子甲基化组和MGMT启动子非甲基化组<sup>[9]</sup>。

4. 基因本体(gene ontology, GO)分析及京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析:采用Pearson相关性检验分析FERMT1与其他基因表达的相关性,筛选出与FERMT1明显正相关( $r \geq 0.5$ 且 $P < 0.001$ ),或明显负相关( $r < -0.5$ 且 $P < 0.001$ )的基因,通过在线分析工具DAVID(Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)数据库(<http://david.abcc.ncifcrf.gov>)进行基因富集分析,并利用R语言绘制柱状图<sup>[10]</sup>。

5. 统计学方法:应用SPSS 16.0软件进行统计学分析,通过R 3.2.1和Graph Pad Prism 7.0软件绘图。所有数据进行标准化处理,两组间比较差异采用非配对 $t$ 检验,3组间差异采用单因素方差分析。通过受试者工作特征(receive operating characteristic, ROC)曲线评价FERMT1表达量用于预测IDH突

变型脑胶质瘤。采用Kaplan-Meier生存曲线比较FERMT1表达量不同的患者的生存差异。通过单因素和多因素Cox回归分析法判断FERMT1对胶质瘤患者的预后作用。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. FERMT1在不同级别脑胶质瘤中的表达:CGGA数据库的309例和TCGA数据库中609例胶质瘤组织样本mRNA测序结果分析均显示,FERMT1在WHO II级胶质瘤中表达最高,WHO III级胶质瘤中表达居中,WHO IV级胶质瘤中表达最低,3组FERMT1表达水平差异均有统计学意义( $F$ 值分别为30.08、91.72,均 $P < 0.01$ ,图1A, 1B)。

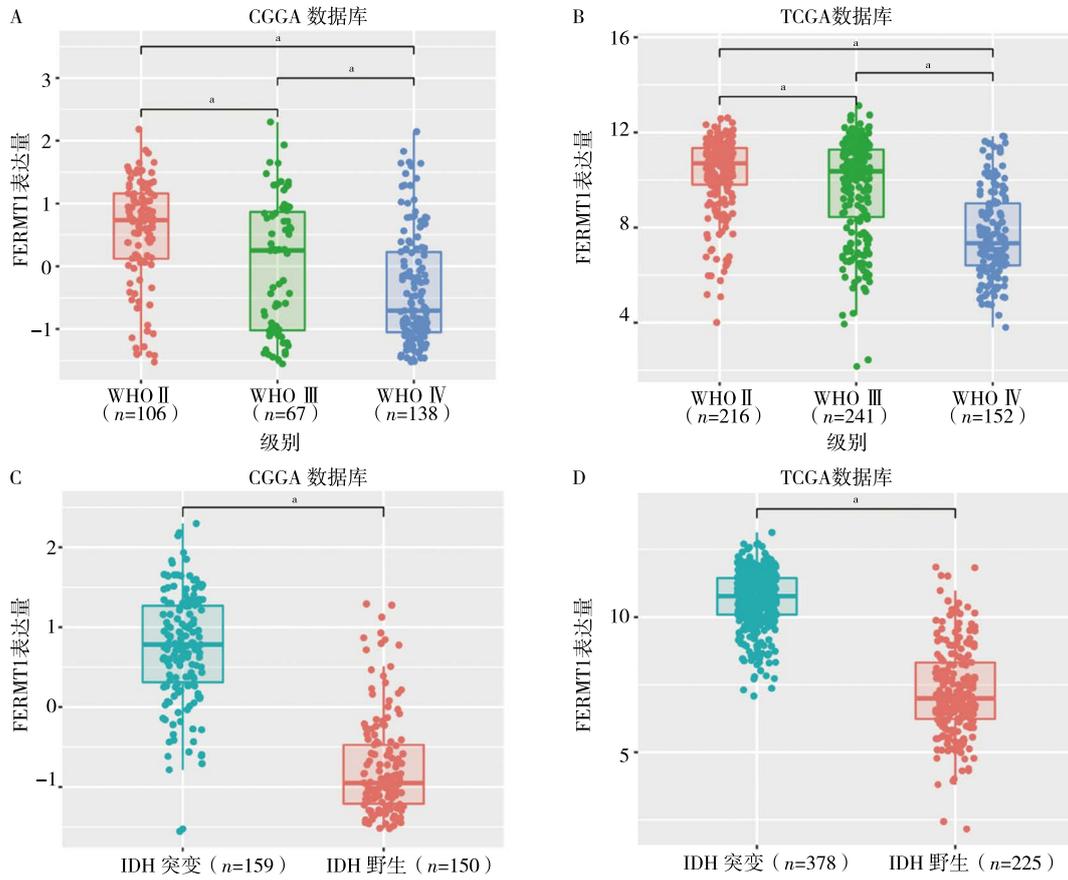
2. FERMT1在不同分子亚型脑胶质瘤中的表达:CCGA和TCGA数据库的mRNA测序结果显示(图1C, 1D),FERMT1表达水平在IDH突变型脑胶质瘤中明显高于IDH野生型脑胶质瘤,差异均有统计学意义( $t$ 值分别为19.87、30.72,均 $P < 0.01$ )。此外,在CGGA数据库和TCGA数据中,用FERMT1表达水平预测脑胶质瘤患者IDH突变状态的ROC曲线下面积分别为92.7%( $P < 0.01$ )和94.8%( $P < 0.01$ ),见图2A, 2B)。

CGGA数据库中,FERMT1表达量在四分型脑胶质瘤间差异有统计学意义( $F=94.04$ , $P < 0.01$ )。FERMT1在前神经元型与神经元型( $P < 0.01$ )、神经元型与经典型及神经元型与间质型间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中在前神经元型中表达最高(图3A)。MGMT启动子甲基化组脑胶质瘤的FERMT1表达量明显高于MGMT启动子非甲基化组,差异有统计学意义( $t=6.65$ , $P < 0.01$ ,图3B)。

TCGA数据库中,FERMT1表达水平在前神经元型、神经元型、经典型和间质型胶质瘤中依次降低,且各分型之间的差异均有统计学意义( $F=300.20$ , $P < 0.01$ ,图3C)。MGMT启动子甲基化组胶质瘤FERMT1表达水平显著高于MGMT启动子非甲基化组( $t=13.41$ , $P < 0.01$ ,图3D)。

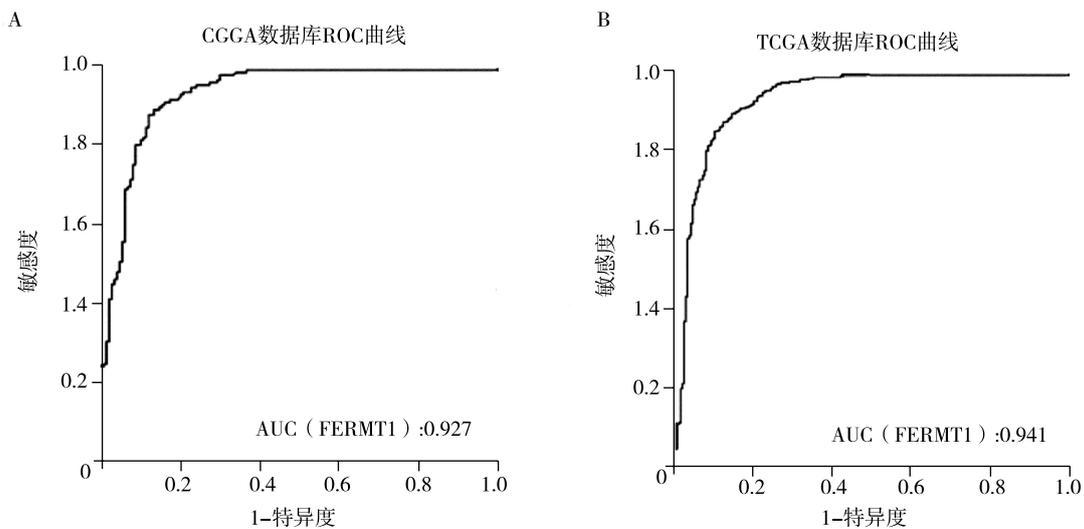
3. FERMT1表达的临床意义:Log-rank检验分析结果显示,FERMT1高表达组患者的累积生存率明显高于低表达组(CGGA和TCGA数据库中 $\chi^2$ 值分别为51.33和100.20,均 $P < 0.01$ ,图4)。多因素Cox风险回归分析结果显示,在CGGA数据库的mRNA测序数据中,WHO分级和FERMT1表达水平是与脑胶质瘤患者总生存期相关的独立预测因子(均 $P < 0.05$ ,表1)。

4. FERMT1相关的生物学功能:Pearson相关性



注: 1A, 1B 分别来自 CGGA(1A) 和 TCGA(1B) 数据库的 mRNA 测序数据; 1C, 1D 分别来自 CGGA(1C) 和 TCGA(1D) 数据库的 mRNA 测序数据; FERMT1 Fermitin 家族成员 1, WHO 世界卫生组织, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱计划, IDH 异柠檬酸脱氢酶; \* $P < 0.01$

图 1 FERMT1 在不同 WHO 肿瘤级别和 IDH 不同状态脑胶质瘤中的表达情况

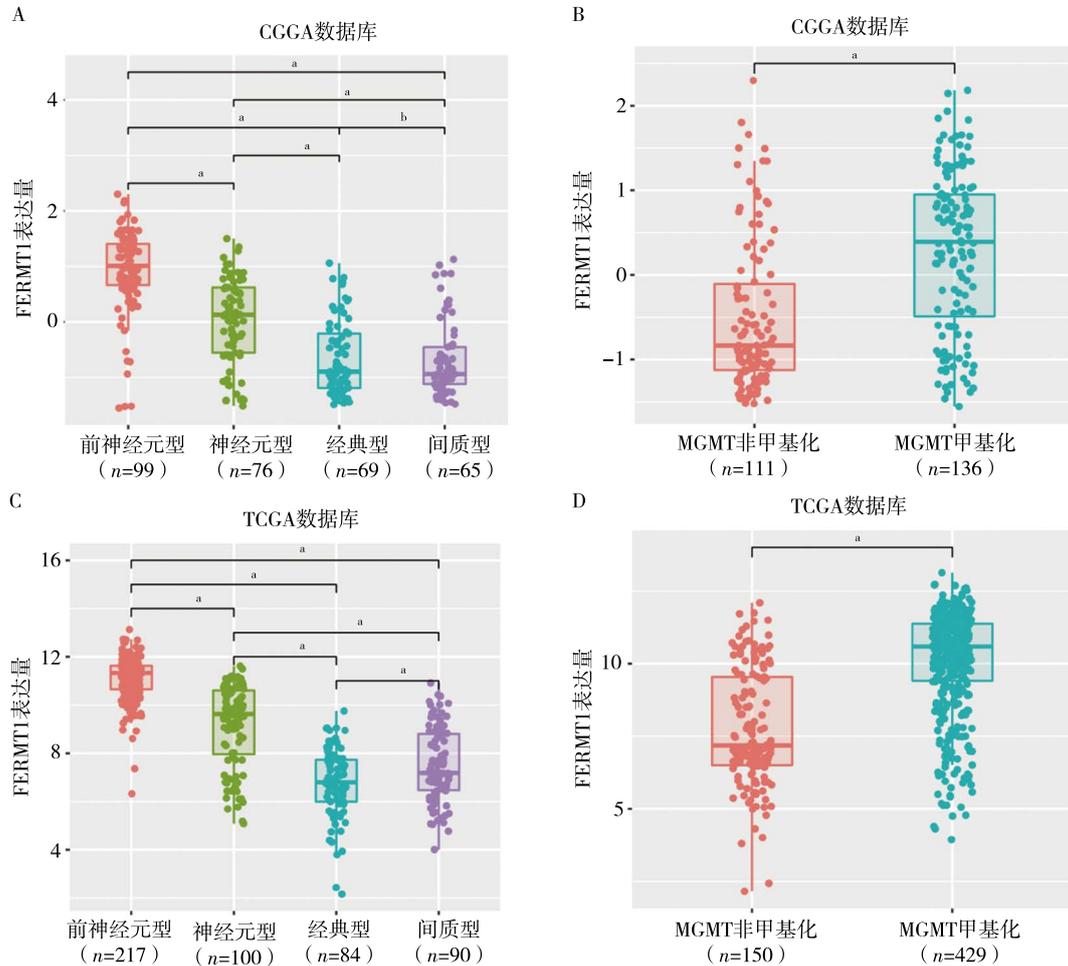


注: CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 癌症基因组图谱计划, AUC 曲线下面积

图 2 CGGA(2A) 和 TCGA(2B) 数据库中 FERMT1 表达量预测异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤的受试者工作特征曲线分析

检验分析结果显示, CGGA 数据库中与 FERMT1 表达呈正相关的基因为 645 个( $r \geq 0.5, P < 0.001$ ), 与 FERMT1 表达呈负相关基因为 280 个( $r \leq -0.5, P < 0.001$ )。GO 功能富集分析结果显示, 与 FERMT1 表

达负相关的生物学过程包括细胞黏附、细胞外基质组成、炎症反应、白细胞迁移和趋化作用等, 而与其表达正相关的生物学过程有突触组成、突触组装调控、中枢神经系统发育、轴突导向和成骨分化(图 5A)。



注: 3A, 3C CGGA(3A)和TCGA(3C)数据库的mRNA测序数据分析显示FERMT1在四分型脑胶质瘤中的表达情况; 3B, 3D CGGA(3b)和TCGA(3D)数据库的mRNA测序数据分析显示FERMT1在MGMT不同甲基化状态脑胶质瘤中的表达情况; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 癌症基因组图谱计划, MGMT O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶, FERMT1 Fermitin 家族成员1; <sup>a</sup>P < 0.01, <sup>b</sup>P > 0.05

图3 FERMT1在四分型脑胶质瘤中及MGMT不同甲基化状态脑胶质瘤中的表达情况

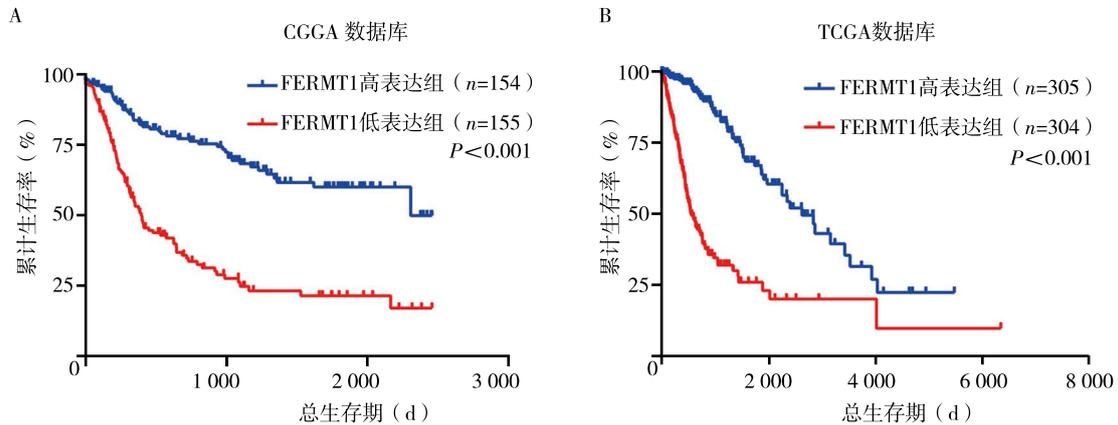
KEGG通路富集分析表明,与FERMT1表达负相关的通路包括细胞骨架调控、黏着斑和细胞外基质-受体相互作用,而与其表达正相关的通路有神经活性配体-受体相互作用、脂肪酸代谢、Wnt信号通路、细胞黏附分子和轴突导向通路(图5B)。

**讨论** FERMT1基因编码Kindlin-1蛋白,是Kindlins家族的成员之一。Kindlins家族由进化保守的3个成员Kindlin-1、Kindlin-2和Kindlin-3组成。Kindlins与β-整合素的胞内段结合,从而执行广泛的生物学功能,包括指导细胞迁移、增殖、分化和存活<sup>[3]</sup>。脑胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,占颅内肿瘤的40%~50%<sup>[11]</sup>。其中,恶性度最高的胶质母细胞瘤(WHO IV级)患者生存预后极差,在经过标准化治疗后,其中位生存期仅为14.6个月<sup>[12]</sup>。已有研究报道,FERMT1在胚胎发育和肿瘤中发挥非常重要的作用<sup>[13]</sup>。然而,FERMT1在脑胶质瘤中

的功能尚很少见报道。本研究分析了FERMT1在脑胶质瘤中的表达特征、临床意义及其生物学功能。

首先分析了CGGA数据库和TCGA数据库中FERMT1的表达情况,结果显示,FERMT1表达量随着胶质瘤病理级别的升高而逐渐降低,说明FERMT1是一个与胶质瘤恶性程度呈负相关的基因。目前,关于FERMT1的研究也有类似报道,如FERMT1在非小细胞肺癌细胞中高表达抑制体外细胞迁移和体内肿瘤生长<sup>[5]</sup>。

IDH基因是脑胶质瘤最重要的分子标志物之一,其突变状态与患者预后显著相关, IDH突变型患者预后好于IDH野生型患者<sup>[8]</sup>。此外,根据脑胶质瘤的基因表达特征,可将胶质瘤分为四种类型,前神经元型、神经元型、经典型和间质型,其中前神经元型预后最好<sup>[7]</sup>。MGMT可以修复由烷化剂引起的DNA损伤,从而导致肿瘤对化学治疗药物的抵



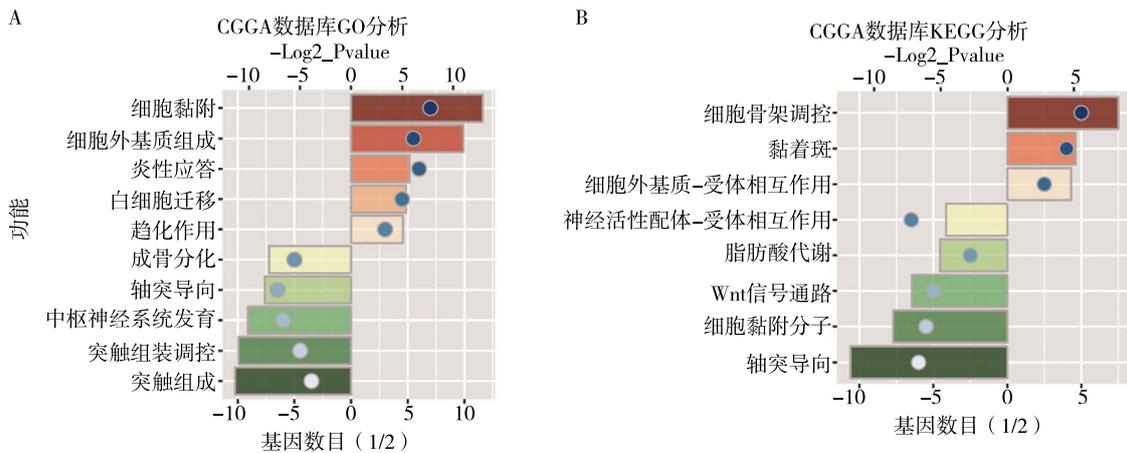
注: 4A CGGA 数据库(309例); 4B TCGA 数据库(609例); CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 癌症基因组图谱计划, FERMT1 Fermitin 家族成员 1

图4 FERMT1 表达水平与脑胶质瘤患者总生存期的关系

表1 影响CGGA数据库中309例胶质瘤患者总生存期的单因素和多因素Cox回归分析结果

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
年龄	1.038	1.022 ~ 1.053	< 0.001	1.006	0.988 ~ 1.024	0.538
性别	1.187	0.841 ~ 1.675	0.330	-	-	-
WHO 分级	3.469	2.709 ~ 4.443	< 0.001	2.519	1.763 ~ 3.599	< 0.001
IDH 突变	0.229	0.159 ~ 0.331	< 0.001	0.947	0.444 ~ 2.017	0.887
MGMT 启动子甲基化	0.529	0.374 ~ 0.750	< 0.001	0.774	0.513 ~ 1.168	0.222
1p/19q 共缺失	0.165	0.067 ~ 0.404	< 0.001	0.598	0.229 ~ 1.564	0.295
FERMT1 表达	0.525	0.437 ~ 0.631	< 0.001	0.718	0.517 ~ 0.996	0.047

注: CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱, IDH 异柠檬酸脱氢酶, MGMT O6 甲基鸟嘌呤甲基转移酶, 1p/19q 1号染色体短臂/19号染色体长臂, FERMT1 Fermitin 家族成员 1; 赋值: 男=1, 女=0, 以女性作为参照; 级别中, WHO II、III 和 IV 级分别赋值为 2、3 和 4, 以 II 级作为参照; 年龄和 FERMT1 表达为从小到大; - 未进行多因素分析



注: 5A CGGA 数据库中 GO 功能富集分析结果; 5B CGGA 数据库中 KEGG 通路富集分析结果; CGGA 为中国脑胶质瘤基因组图谱, GO 为基因本体论, KEGG 为京都基因和基因组百科全书; 条形图表示 P 值, 右侧红色条形图表示与 FERMT1 表达负相关基因功能富集的 P 值, 左侧绿色条形图表示与 FERMT1 表达正相关基因功能富集的 P 值; 蓝色圆点表示 1/2 基因数目

图5 与 FERMT1 表达水平相关的基因进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析结果

抗。MGMT 启动子甲基化状态是评价患者对替莫唑胺治疗敏感性的主要分子指标, MGMT 启动子甲基化的患者对替莫唑胺治疗更加敏感<sup>[12]</sup>。在本研

究中发现, FERMT1 在 IDH 突变型、前神经元型及 MGMT 启动子甲基化的脑胶质瘤中表达水平更高, 提示 FERMT1 高表达的胶质瘤患者预后更好, 并对

替莫唑胺化学治疗更加敏感。随后,通过生存分析及Cox回归分析证实,FERMT1是一个可以预测脑胶质瘤患者良好预后的独立因素。

FERMT1与其同家族成员FERMT2在结构上具有很高的同源性,然而两者在肿瘤中的生物学功能却有很大差异<sup>[14]</sup>。有研究报道,FERMT1和FERMT2在肺癌中有完全相反的功能,FERMT1通过下调上皮间质转换标记物N-钙黏素和波形蛋白的表达,从而抑制肺癌细胞的迁移、侵袭及体内肿瘤生长,而FERMT2却通过促进上皮间质转换过程,发挥完全相反的作用<sup>[15]</sup>。另外,也有研究表明,FERMT1表达缺失会通过减低 $\alpha$ 整合素介导的乳腺癌细胞与内皮细胞上血管细胞黏附分子的黏附而减少乳腺癌向肺部转移<sup>[5]</sup>。本研究也探究了FERMT1在脑胶质瘤中的作用,通过基因本体分析发现,FERMT1表达与细胞黏附、细胞外基质组成及炎症反应等生物学过程相关,提示FERMT1可通过影响脑胶质瘤的细胞黏附或炎症作用来调控肿瘤的发生和发展。

综上,本研究结果表明,FERMT1可作为判断脑胶质瘤患者预后的分子指标,可能在脑胶质瘤发生发展中发挥着重要作用。在后续工作中将进一步研究FERMT1调控脑胶质瘤的分子机制及其参与的信号通路调控,有可能为脑胶质瘤的研究和个体化治疗提供了一个新思路。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章构思与设计、数据分析和论文撰写为刘玉清,数据搜集和整理为李阳芳,论文修订为李敬军,文章构思与设计及论文审校为韩建立

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Siegel DH, Ashton GHS, Penagos HG, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular-matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome[ J ]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1): 174-187. DOI: 10.1086/376609.
- [ 2 ] Li HD, Deng Y, Sun K, et al. Structural basis of kindlin-mediated integrin recognition and activation[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(35): 9349-9354. DOI: 10.1073/pnas.1703064114.
- [ 3 ] Zhan J, Zhang HQ. Kindlins: roles in development and cancer progression[ J ]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98: 93-103. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.03.008.
- [ 4 ] Ashton GH. Kindler syndrome[ J ]. *Clin Exp Dermatol*, 2004, 29(2): 116-121. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01465.x.
- [ 5 ] Sarvi S, Patel H, Li J, et al. Kindlin-1 promotes pulmonary breast cancer metastasis[ J ]. *Cancer Res*, 2018, 78(6): 1484-1496. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1518.
- [ 6 ] 国家卫生健康委员会医政医管局.脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[ J ].*中华神经外科杂志*, 2019, 35(3): 217-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.03.001.
- [ 7 ] Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 [ J ]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 98-110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.
- [ 8 ] Yan H, Parsons DW, Jin GL, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[ J ]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
- [ 9 ] Chai RC, Liu YQ, Zhang KN, et al. A novel analytical model of MGMT methylation pyrosequencing offers improved predictive performance in patients with gliomas[ J ]. *Mod Pathol*, 2019, 32(1): 4-15. DOI: 10.1038/s41379-018-0143-2.
- [ 10 ] Liu YQ, Chai RC, Wang YZ, et al. Amino acid metabolism-related gene expression-based risk signature can better predict overall survival for glioma[ J ]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1): 321-333. DOI: 10.1111/cas.13878.
- [ 11 ] Hu HM, Mu QH, Bao ZS, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-targeted trial in brain tumor[ J ]. *Cell*, 2018, 175(6): 1665-1678 e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.038. Epub 2018 Oct 18.
- [ 12 ] Jiang T, Nam DH, Ram Z, et al. Clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[ J ]. *Cancer Lett*, 2021, 499: 60-72. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.050.
- [ 13 ] Yan W, Zhang W, You G, et al. Molecular classification of gliomas based on whole genome gene expression: a systematic report of 225 samples from the Chinese Glioma Cooperative Group[ J ]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(12): 1432-1440. DOI: 10.1093/neuonc/nos263.
- [ 14 ] Plow EF, Das M, Katarzyna B, et al. Of Kindlins and cancer[ J ]. *Discoveries (Craiova)*, 2016, 4(2): e59. DOI: 10.15190/d.2016.6.
- [ 15 ] Zhan J, Zhu X, Guo YQ, et al. Opposite role of Kindlin-1 and Kindlin-2 in lung cancers[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50313. DOI: 10.1371/journal.pone.0050313.

(收稿日期: 2020-11-12)

(本文编辑: 赵金鑫)