

· 脑胶质瘤分子病理研究专题 ·

PGM2在脑胶质瘤中的表达及临床意义

沈若菲 蒋传路 蔡金全

150001 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科

通信作者: 蔡金全, Email: caijinqun666777@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.007

【摘要】目的 探讨磷酸葡萄糖变位酶2(PGM2)在脑胶质瘤中的表达及临床意义。**方法** 提取中国胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)数据库和癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库中脑胶质瘤患者的临床数据和mRNA测序数据,将测序数据与临床数据相匹配后提取PGM2基因的表达情况,并剔除临床数据缺失的病例。根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线获得的临界值(Cut-off值)将病例分为PGM2高表达组和PGM2低表达组。采用ROC曲线下面积(AUC)和Kaplan-Meier生存曲线评价PGM2表达水平对胶质瘤患者总生存率的预测价值。采用单因素分析影响PGM2表达水平的胶质瘤临床病理因素。采用单因素、多因素Cox回归分析脑胶质瘤相关临床病理因素和PGM2表达与胶质瘤患者预后的关系。通过筛选共表达基因,进行基因本体(GO)富集分析和KEGG通路分析,探讨PGM2参与生物学过程以及调控的相关信号通路。采用CIBERSORT算法分析胶质瘤PGM2表达与免疫细胞浸润的关系。**结果** CGGA-325数据库剔除缺失值后余273例,TCGA数据库剔除缺失值后余560例。PGM2表达量预测胶质瘤患者总生存率的ROC曲线分析显示,其在CGGA-325数据库中的AUC为0.705(95%CI: 0.640~0.769),Cut-off值为10.1;在TCGA数据库中的AUC为0.739(95%CI: 0.699~0.778),Cut-off值为8.9。根据Cut-off值将病例分为PGM2高表达组和PGM2低表达组。Kaplan-Meier生存分析显示,PGM2高表达组患者的总生存率较PGM2低表达组患者下降,差异有统计学意义($P < 0.001$)。CGGA-325和TCGA数据库中,PGM2低表达与高表达组的胶质瘤级别、IDH分型以及1p/19q缺失情况比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素Cox回归分析显示,CGGA-325数据库与TCGA数据库中胶质瘤共同独立预后因素是胶质瘤级别与1p/19q共缺失,PGM2表达在CGGA-325数据库中显示为独立预后因素(均 $P < 0.05$)。GO富集分析和KEGG通路分析显示,PGM2表达与内质网蛋白转运、Toll样受体信号通路以及I- κ B激酶/NF- κ B信号通路相关。CIBERSORT分析显示,PGM2低表达组与高表达组的初始CD4⁺T细胞、活化的记忆CD4⁺T细胞、调节性T细胞、单核细胞、巨噬细胞(M0、M1、M2)、中性粒细胞等的免疫浸润程度比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** PGM2的高表达与胶质瘤较差的预后相关,可能作为判断胶质瘤患者预后的指标,未来有望成为胶质瘤潜在的治疗靶点。

【关键词】 胶质瘤; PGM2; 分子病理; 预后

Expression and clinical significance of PGM2 in glioma Shen Ruofei, Jiang Chuanlu, Cai Jinquan

Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Cai Jinquan, Email: caijinqun666777@126.com

【Abstract】Objective To explore the expression and clinical significance of phosphoglucomutase 2 (PGM2) in glioma. **Methods** Clinical data and mRNA sequencing data of glioma patients were collected from the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) database and the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. After matching the sequencing data with clinical data, the gene expression of PGM2 was extracted, and cases with missing clinical data were excluded. According to the cut-off value obtained from the receiver operating characteristic (ROC) curve, the cases were divided into PGM2 high expression group and PGM2 low expression group. The predictive value of PGM2 expression on the overall survival rate of glioma patients was evaluated using area under the ROC curve (AUC) and Kaplan Meier survival curve. Univariate analysis was used to explore the clinical and pathological factors affecting the expression level of PGM2 in gliomas. Univariate

and multivariate Cox regression were used to analyze the relationship between prognosis in glioma patients and clinical and pathological factors related to glioma, as well as *PGM2* expression. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and KEGG pathway analysis were performed by screening co-expressed genes to explore the involvement of *PGM2* in biological processes and related signaling pathways regulation. CIBERSORT algorithm was used to analyze the relationship between *PGM2* expression in gliomas and immune cell infiltration.

Results A total of 273 cases were left after the deletion of missing values from the CGGA-325 and 560 cases were left after the deletion of missing values from the TCGA. ROC curve analysis of *PGM2* expression predicting the overall survival rate of glioma patients showed that the *AUC* in the CGGA-325 database was 0.705 [95%*CI* (0.640, 0.769)], with a cut-off value of 10.1, and the *AUC* in the TCGA database was 0.739 [95%*CI* (0.699, 0.778)], with a cut-off value of 8.9. According to the cut off value, the cases were divided into *PGM2* high expression group and *PGM2* low expression group. Kaplan Meier survival analysis showed that the overall survival rate of patients in *PGM2* high expression group decreased compared to those in *PGM2* low expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). In the CGGA-325 and TCGA databases, there were statistically significant differences in glioma grade, *IDH* type, and 1p/19q deletion between *PGM2* low expression group and *PGM2* high expression group (both $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that the common independent prognostic factors in the CGGA-325 and TCGA databases were glioma grade and co-deletion of 1P/19q, and the expression of *PGM2* was an independent prognostic factor in the CGGA-325 database, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis showed that *PGM2* expression was associated with endoplasmic reticulum protein transportation, Toll-like receptor signaling pathway, and I- κ B kinase/NF- κ B signal pathway. CIBERSORT analysis showed that the initial CD4⁺ T cells, activated memory CD4⁺ T cells, regulatory T cells, monocytes, macrophages (M0, M1, M2), and neutrophils in *PGM2* low expression group and *PGM2* high expression group were compared in terms of immune infiltration degree, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** High expression of *PGM2* is associated with a poorer prognosis in glioma and may serve as a prognostic indicator for glioma patients and is expected to become a potential therapeutic target for glioma in the future.

【Key words】 Glioma; *PGM2*; Molecular pathology; Prognosis

脑胶质瘤起源于神经上皮组织,是常见的原发性恶性肿瘤,占有原发性颅内肿瘤的30%、颅内恶性肿瘤的81%^[1]。WHO将胶质瘤按恶性程度分为4级,部分低级别胶质瘤(WHO 1~2级)会在数月内进展为高级别胶质瘤(WHO 3~4级),其中胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM) (WHO 4级)的年发病率和恶性程度最高,预后最差^[2]。近年来多模式治疗取得了进展,包括最大范围安全切除肿瘤的手术治疗、一定剂量的放射治疗、全身治疗(化疗、靶向治疗)和支持治疗,但其总体预后及长期生存率仍不容乐观^[3]。研究脑胶质瘤发生、发展的机制,探索有效的治疗靶点是目前神经肿瘤领域的重要研究课题。

正常细胞依靠线粒体氧化磷酸化供能,而肿瘤细胞主要依靠有氧糖酵解供能,该现象被称为Warburg效应^[4]。Warburg效应是癌症的关键特征,可促进肿瘤细胞的增殖与侵袭,并有利于肿瘤抵抗细胞凋亡和免疫系统的清除^[5]。夏天等^[6]通过分析中国胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)数据库和癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中的样本得到5 463个差异表达基因,进行加权基因共表达网络分析(WGCNA分析)及Lasso-Cox分析后得到11个有效

关键基因。

磷酸葡萄糖变位酶2(phosphoglucomutase 2, *PGM2*)是上述11个有效关键基因之一,参与糖酵解过程催化1-磷酸葡萄糖与6-磷酸葡萄糖的相互转化。*PGM2*是肾透明细胞癌及结直肠癌的潜在预后评估标志物^[7-8],其高表达可以抑制肿瘤进展;而在肺腺癌中,*PGM2*表达升高与临床进展相关,且可作为独立预后因素^[9]。目前,关于*PGM2*表达水平在脑胶质瘤患者中的研究较少,其在胶质瘤中的具体作用与机制尚不明确。

本研究利用TCGA数据库及CGGA数据库中的数据进行生物信息学分析,探究*PGM2*在胶质瘤中的表达及潜在作用,旨在为胶质瘤的靶向治疗提供理论依据支持。

一、资料与方法

1. 收集临床数据及mRNA测序数据:从CGGA数据库(<http://www.cgga.org.cn/>)中下载胶质瘤患者的临床数据及mRNA测序数据,从Gliovis数据库(<http://gliovis.bioinfo.cnio.es/>)中下载整合的TCGA-GBMLGG患者的临床数据及mRNA测序数据。提取*PGM2*表达量并与临床数据配对合并,CGGA-325

(325例胶质瘤样本的RNA测序数据)数据库剔除缺失值后余273例,TCGA-GBMLGG数据库剔除缺失值后余560例。

2. 影响 *PGM2* 表达的临床病理特征因素及其与患者预后的关系分析: 根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线获得的 Cut-off 值将病例分为 *PGM2* 高表达组和低表达组。采用单因素分析影响 *PGM2* 表达的临床病理特征因素。将 CGGA-325 数据库与 TCGA 数据库中 *PGM2* 的表达水平及胶质瘤相关病理特征纳入进行 Cox 单因素与多因素回归分析。

3. 基因本体(gene ontology, GO) 富集分析及京都基因和基因组数据库(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析: 为研究 *PGM2* 基因表达情况与胶质瘤发生发展的潜在机制, 对 CGGA-325 和 TCGA 数据库进行 Pearson 相关分析, 采用 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 富集分析, 采用 R 软件 ggplot2 包绘图。

4. 免疫细胞浸润分析: 采用 CIBERSORT 算法对 CGGA-325 和 TCGA 数据库中的胶质瘤数据样本与 22 个免疫细胞进行免疫细胞浸润分析, 比较 *PGM2* 高、低表达组间免疫细胞浸润的差异。采用 ESTIMATE 算法评估 CGGA-325 和 TCGA 数据库中胶质瘤患者的免疫水平。CGGA-325 数据库中, 胶质瘤患者的免疫微环境评分包括基质评分、免疫评分和 ESTIMATE 评分, 通过 R 软件 estimate 包确认, 采用 Graphpad Prism 绘图。

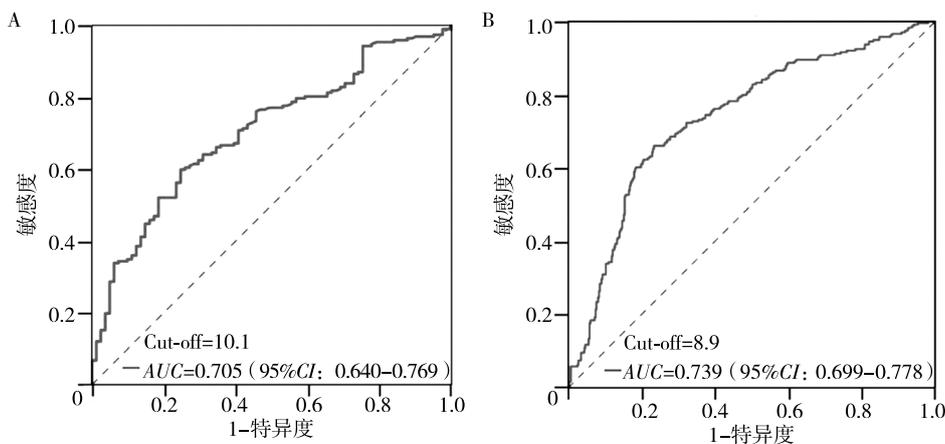
5. 统计学方法: 采用 R 4.2.2、SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.5.1 软件对数据进行统计学分析。计数资料

用频数、百分数(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC) 评价 *PGM2* 表达量对胶质瘤患者总生存率的预测价值。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。采用单因素和多因素 Cox 回归分析胶质瘤相关临床病理因素和 *PGM2* 表达与胶质瘤患者预后的关系。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

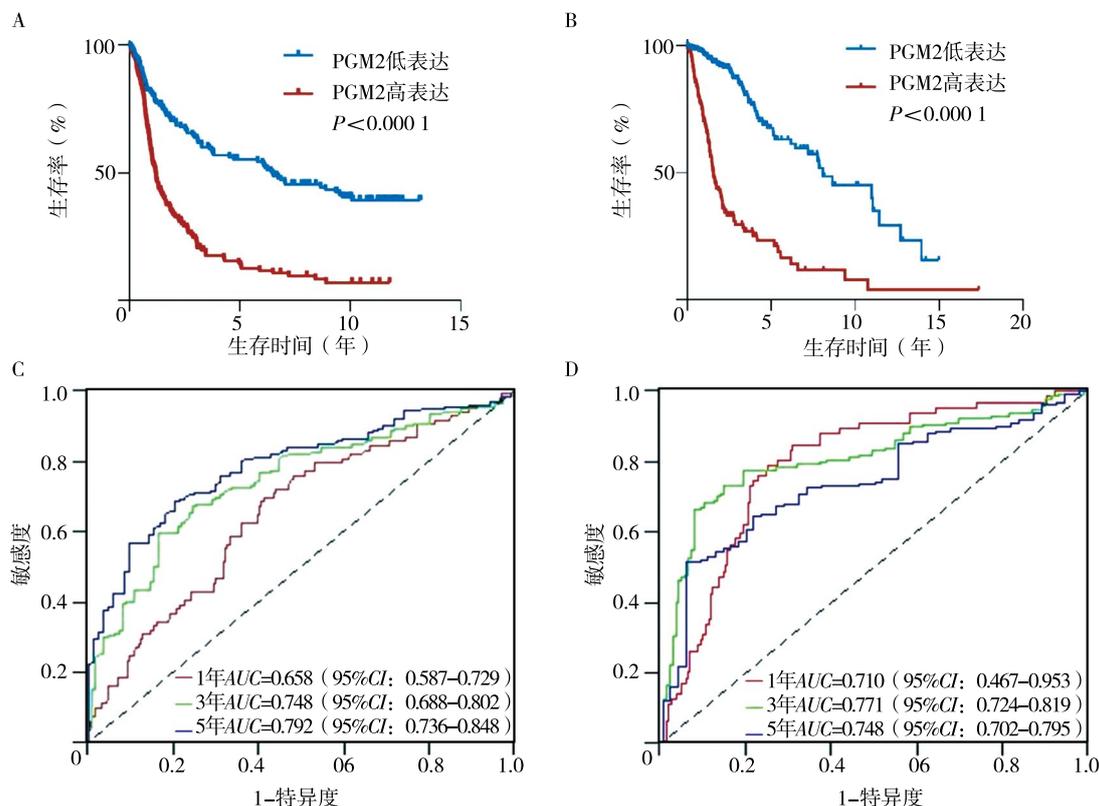
1. *PGM2* 的表达与胶质瘤患者总生存率的关系: *PGM2* 表达量预测胶质瘤患者总生存率的 ROC 曲线分析显示, 其在 CGGA-325 数据库中的 AUC 为 0.705 (95%CI: 0.640 ~ 0.769), Cut-off 值为 10.1; 在 TCGA 数据库中的 AUC 为 0.739 (95%CI: 0.699 ~ 0.778), Cut-off 值为 8.9。见图 1。根据 ROC 曲线的 Cut-off 值(CGGA=10.1, TCGA=8.9) 将 *PGM2* 分为高表达组和低表达组, 并对 CGGA-325 数据库与 TCGA 数据库中胶质瘤患者进行 Kaplan-Meier 生存分析, 结果显示 *PGM2* 高表达组患者的总生存率较 *PGM2* 低表达组患者下降, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。ROC 曲线分析显示, 在 CGGA-325 数据库中, 1 年、3 年、5 年的 AUC 分别为 0.658 (95%CI: 0.587 ~ 0.729)、0.748 (95%CI: 0.688 ~ 0.802) 和 0.792 (95%CI: 0.736 ~ 0.848); 在 TCGA 数据库中, 1 年、3 年、5 年的 AUC 分别为 0.710 (95%CI: 0.467 ~ 0.953)、0.771 (95%CI: 0.724 ~ 0.819) 和 0.748 (95%CI: 0.702 ~ 0.795)。见图 2。

2. 数据库中 *PGM2* 表达影响因素的单因素分析: 对 CGGA-325 数据库与 TCGA 数据库中与胶质瘤患者相关的临床病理特征的数据进行整理分析, CGGA-325 删除缺失值后余 273 例, TCGA 删除缺失



注: CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱计划; A 为 CGGA-325 数据库; B 为 TCGA 数据库; AUC 受试者工作特征曲线下面积; Cut-off 临界值; *PGM2* 磷酸葡萄糖变位酶 2

图 1 CGGA-325 和 TCGA 数据库中 *PGM2* 表达量预测胶质瘤患者总生存率的受试者工作特征曲线分析



注: A为CGGA-325数据库(273例)的Kaplan-Meier生存曲线; B为TCGA数据库(560例)的Kaplan-Meier生存曲线; C为CGGA-325数据库中PGM2表达量预测胶质瘤患者1年、3年、5年总生存率的受试者工作特征曲线; D为TCGA数据库的中PGM2表达量预测胶质瘤患者1年、3年、5年总生存率的受试者工作特征曲线; CGGA中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA癌症基因组图谱计划; PGM2磷酸葡萄糖变位酶2; AUC受试者工作特征曲线下面积

图2 CGGA-325和TCGA数据库中胶质瘤患者生存曲线分析和时间依赖性受试者工作特征曲线分析

值后余560例。结果显示,CGGA-325和TCGA数据库中,PGM2低表达与高表达组的胶质瘤级别、IDH分型以及1p/19q缺失情况比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

3. 胶质瘤临床病理特征与患者预后的关系:以胶质瘤患者生存时间为因变量,以患者的年龄、性别、胶质瘤级别、IDH分型、1p/19q共缺失、MGMT启动子甲基化状态和PGM2表达作为自变量进行单因素Cox回归分析。结果显示,CGGA-325数据库中,年龄、胶质瘤级别、IDH分型、1p/19q共缺失和PGM2表达是患者总生存期的相关因素(均 $P < 0.001$);以胶质瘤患者生存时间为因变量,以单因素Cox回归分析结果中 $P < 0.1$ 的变量作为自变量进行多因素Cox回归分析,结果显示,胶质瘤级别、1p/19q共缺失和PGM2表达是胶质瘤患者预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。TCGA数据库的单因素Cox回归分析结果显示,年龄、胶质瘤级别、IDH分型、1p/19q缺失状态、MGMT启动子甲基化状态和PGM2表达是患者总生存期的相关因素(均 $P < 0.001$);以胶质瘤患者生存时间为因变量,以单因素

Cox回归分析结果中 $P < 0.1$ 的变量作为自变量进行多因素Cox回归分析,结果显示,年龄、胶质瘤级别、1p/19q缺失状态是胶质瘤患者预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。见表2。

4. PGM2表达水平相关基因的富集分析:在CGGA-325和TCGA数据库中进行Pearson相关分析($R \geq 0.5, P < 0.05$),并进行GO功能注释及KEGG通路分析。汇总两个数据库的GO富集分析结果显示,PGM2表达水平相关基因(共表达基因)在细胞组层面,多数与内质网相关;在分子功能层面,主要与蛋白质、RNA结合相关;在生物过程层面,主要参与细胞凋亡、内质网到高尔基体囊泡介导的转运,Toll样受体信号通路以及I- κ B激酶/NF- κ B信号通路的正向调控。KEGG通路分析显示,PGM2表达水平相关基因主要富集于内质网的蛋白加工、病毒微生物的感染。见图3、4。

5. PGM2的表达与胶质瘤中免疫细胞浸润及肿瘤微环境的相关分析:采用CIBERSORT算法对CGGA-325和TCGA数据库中的胶质瘤数据样本与22个免疫细胞进行免疫细胞浸润分析,结果显示,

表1 CGGA-325和TCGA数据库中胶质瘤患者PGM2表达影响因素的单因素分析[例(%)]

项目	CGGA-325数据库(n=273)				TCGA数据库(n=560)			
	PGM2低表达 (n=136)	PGM2高表达 (n=137)	χ^2 值	P值	PGM2低表达 (n=348)	PGM2高表达 (n=212)	χ^2 值	P值
性别								
女	61(44.9)	44(32.1)	4.677	0.031	150(43.1)	88(41.5)	0.137	0.711
男	75(55.1)	93(67.9)			198(56.9)	124(58.5)		
胶质瘤级别								
WHO 2级	67(49.3)	14(10.2)	55.295	< 0.001	185(53.2)	25(11.8)	218.470	< 0.001
WHO 3级	31(22.8)	34(24.8)			158(45.4)	81(38.2)		
WHO 4级	38(27.9)	89(65.0)			5(1.4)	106(50.0)		
年龄								
< 60岁	129(94.9)	113(82.5)	10.377	0.053	305(87.6)	126(59.4)	59.133	< 0.001
≥ 60岁	7(5.1)	24(17.5)			43(12.4)	86(40.6)		
IDH分型								
突变型	100(73.5)	43(31.4)	48.594	< 0.001	313(89.9)	59(27.8)	227.907	< 0.001
野生型	36(26.5)	94(68.6)			35(10.1)	153(72.2)		
1p/19q缺失情况								
共缺失	50(36.8)	4(2.9)	49.269	0.043	139(39.9)	11(5.2)	81.140	< 0.001
未缺失	86(63.2)	133(97.1)			209(60.1)	201(94.8)		

注: CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2; WHO 世界卫生组织; IDH 异柠檬酸脱氢酶

表2 CGGA-325和TCGA数据库中胶质瘤临床病理特征和PGM2表达与患者预后的单因素与多因素Cox回归分析

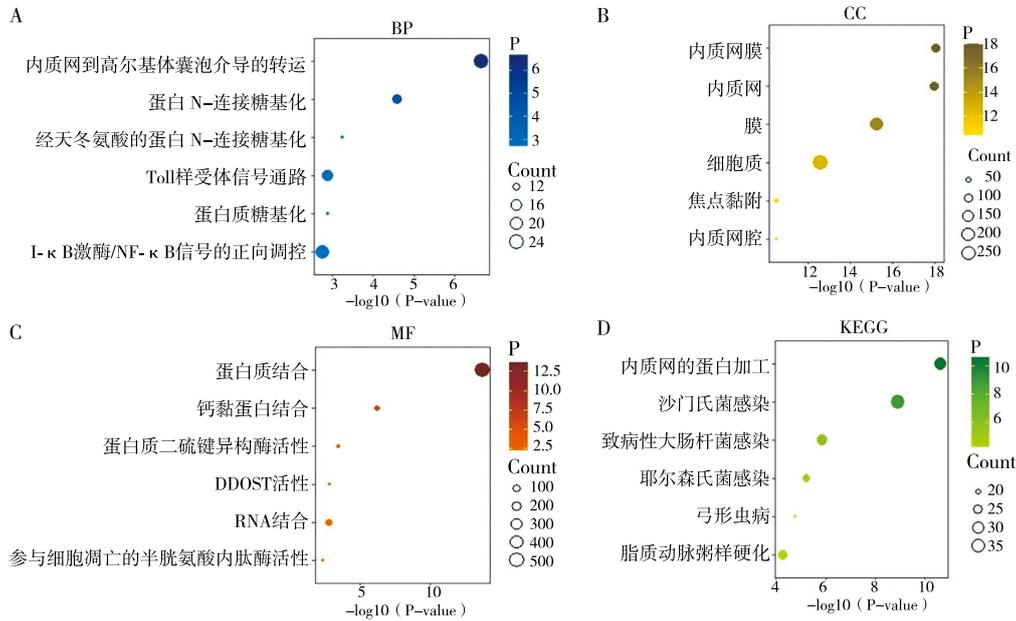
项目	单因素Cox分析		多因素Cox分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
CGGA-325数据库				
年龄	1.029(1.016 ~ 1.043)	< 0.001	1.011(0.998 ~ 1.023)	1.011
性别	1.069(0.800 ~ 1.410)	0.651	-	-
胶质瘤级别	2.750(2.256 ~ 3.353)	< 0.001	2.133(1.708 ~ 2.665)	< 0.001
IDH分型	0.366(0.272 ~ 0.493)	< 0.001	1.182(0.821 ~ 1.700)	0.369
1p19q共缺失	0.190(0.116 ~ 0.311)	< 0.001	0.340(0.198 ~ 0.585)	< 0.001
MGMT启动子甲基化状态	0.925(0.697 ~ 1.229)	0.592	-	-
PGM2表达	1.107(1.081 ~ 1.135)	< 0.001	1.037(1.007 ~ 1.067)	0.014
TCGA数据库				
年龄	1.072(1.060 ~ 1.084)	< 0.001	1.043(1.030 ~ 1.057)	< 0.001
性别	1.091(0.812 ~ 1.466)	0.563	-	-
胶质瘤级别	4.988(3.905 ~ 6.372)	< 0.001	1.909(1.415 ~ 2.575)	< 0.001
IDH分型	0.095(0.068 ~ 0.131)	< 0.001	0.373(0.219 ~ 0.634)	0.648
1p19q共缺失	0.240(0.149 ~ 0.386)	< 0.001	0.533(0.306 ~ 0.929)	0.026
MGMT启动子甲基化状态	0.301(0.223 ~ 0.406)	< 0.001	0.764(0.536 ~ 1.089)	0.764
PGM2表达	3.782(2.941 ~ 4.863)	< 0.001	1.077(0.783 ~ 1.482)	0.648

注: - 无数据; CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2; HR 风险比; 95%CI 95%置信区间; IDH 异柠檬酸脱氢酶; MGMT O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶

PGM2低表达组与高表达组初始CD4⁺ T细胞、活化的记忆CD4⁺ T细胞、调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)、单核细胞、巨噬细胞(M0、M1、M2)、中性粒细胞等免疫浸润程度比较, 差异均有统计学意义(均P < 0.05)。见图5、6。采用ESTIMATE算法评估CGGA-325和TCGA数据库中胶质瘤患者的免疫水

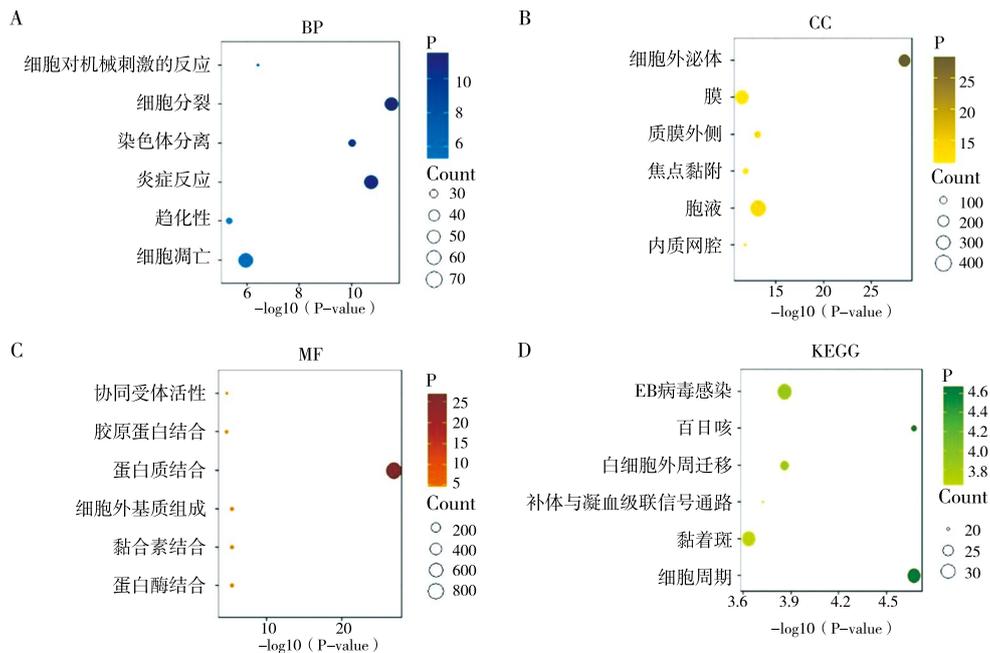
平, 结果显示, PGM2高表达组中的基质评分、免疫评分以及ESTIMATE评分较PGM2低表达组升高(均P < 0.001)。见图7、8。

讨论 胶质瘤是常见的颅内恶性肿瘤, 发病率及死亡率较高, 预后较差, 罹患胶质瘤影响患者的认知功能及生活质量^[10]。多种基因、多条信号通路



注: A 为富集分析的生物过程气泡图; B 为富集分析的细胞组分气泡图; C 为富集分析的分子功能气泡图; D 为 KEGG 信号通路分析气泡图; BP 生物过程; I-κB 抑制因子-κB; NF-κB 核因子-κB; CC 细胞组分; MF 分子功能; DDOST 多萜醇二磷酸寡糖蛋白环糊精糖基转移酶; RNA 核糖核酸; KEGG 京都基因和基因组数据库; CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶 2

图 3 CGGA-325 数据库中与 PGM2 表达水平相关基因的富集分析图及信号通路



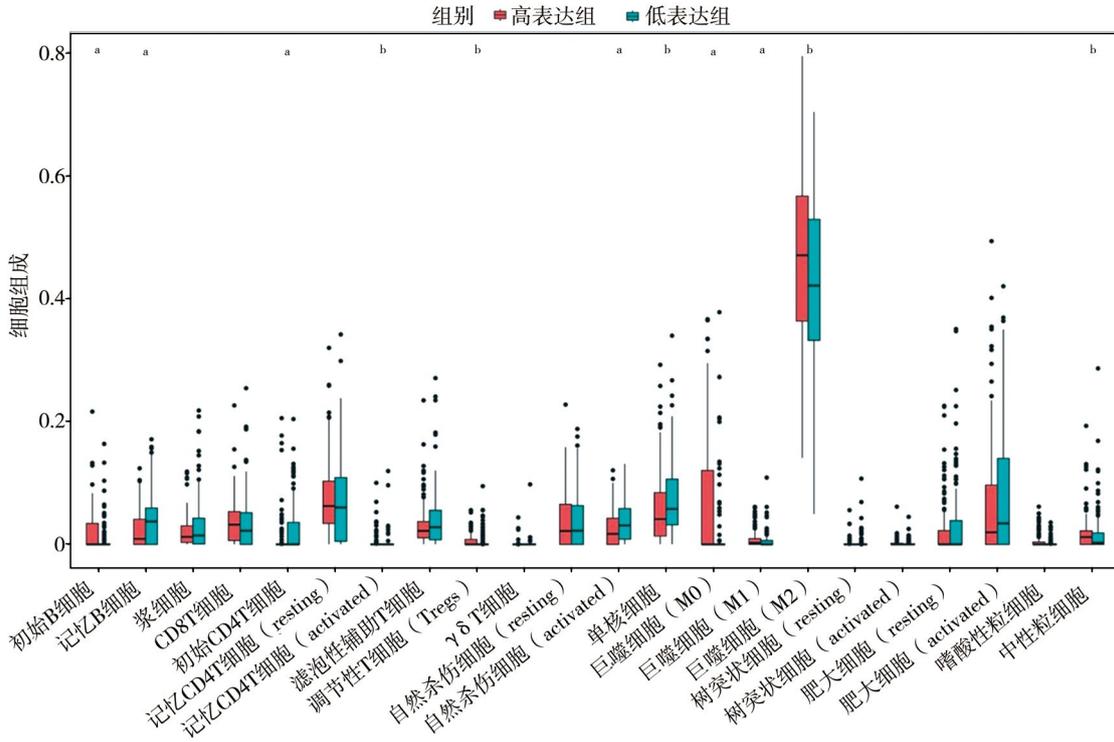
注: A 为富集分析的生物过程气泡图; B 为富集分析的细胞组分气泡图; C 为富集分析的分子功能气泡图; D 为 KEGG 信号通路分析气泡图; BP 生物过程; CC 细胞组分; MF 分子功能; KEGG 京都基因和基因组数据库; TCGA 癌症基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶 2

图 4 TCGA 数据库中与 PGM2 表达水平相关基因的富集分析图及信号通路

参与胶质瘤的发生、发展、迁移及侵袭,寻找有效的生物标志物,探寻新的分子靶点对胶质瘤的诊疗有重要意义。

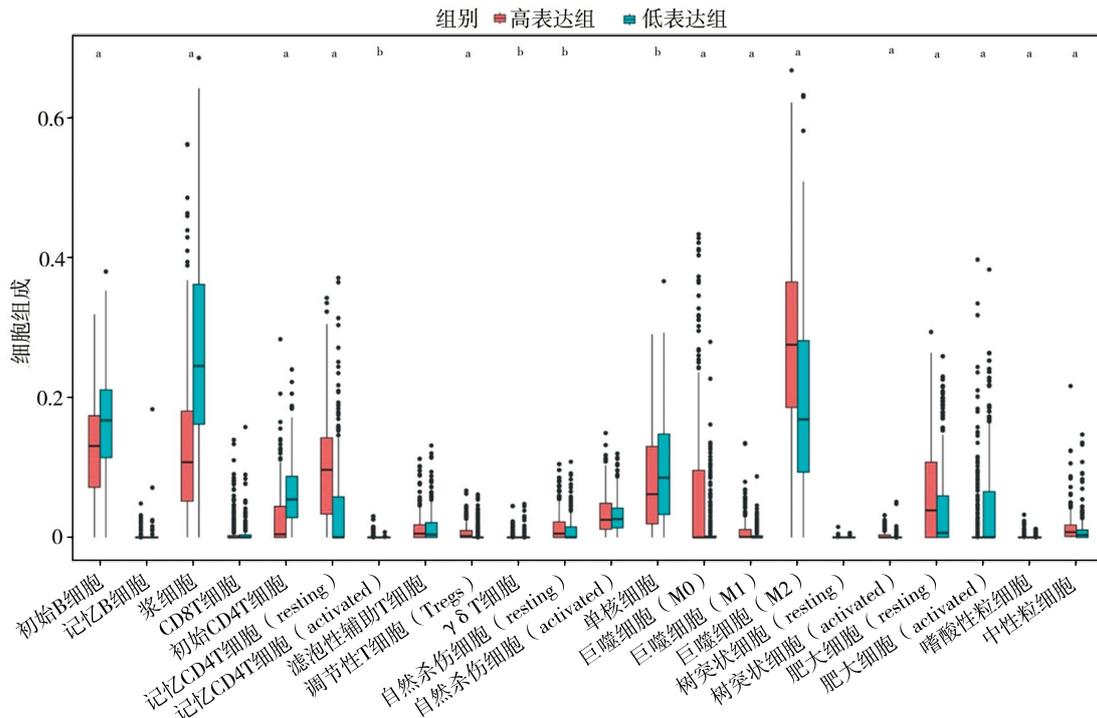
本研究基于TCGA数据库与CGGA-325数据库分析 PGM2 在胶质瘤各项临床病理特征中的表达情

况,结果显示 PGM2 低表达与高表达组的胶质瘤级别、IDH 分型以及 1p/19q 缺失情况比较,差异均有统计学意义。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,在胶质瘤中 PGM2 高表达组较低表达组总生存率降低,预后差。ROC 曲线结果显示, PGM2 可能作为胶质



注: ^a*P* < 0.001; ^b*P* < 0.05; resting 静息状态; activated 活化状态; CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2

图5 CGGA-325 数据库中胶质瘤 PGM2 表达与免疫细胞浸润的关系



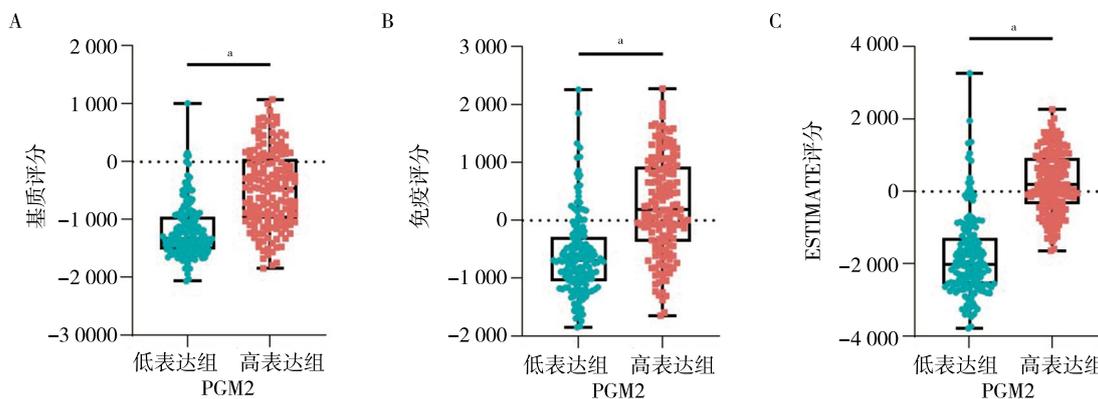
注: ^a*P* < 0.001; ^b*P* < 0.05; resting 静息状态; activated 活化状态; TCGA 癌症基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2

图6 TCGA 数据库中胶质瘤 PGM2 表达与免疫细胞浸润的关系

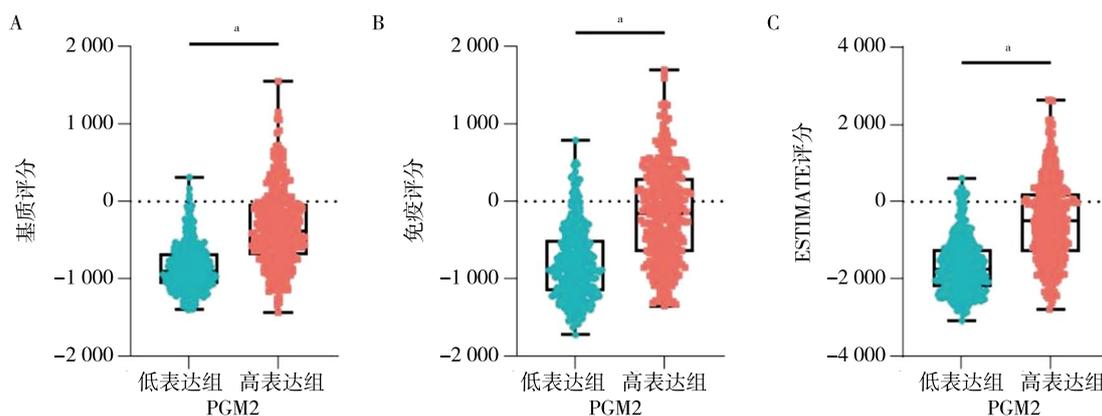
瘤患者生存的预测指标。

将 CGGA-325 和 TCGA 数据库中 PGM2 的表达情况分为高、低表达组进行的 GO 功能注释结果显

示, PGM2 与内质网相关的蛋白转运途径相关。内质网主要参与蛋白质的处理、修饰和折叠, 该过程受严格调控并决定着细胞的功能与生存^[11]。在恶



注：^a $P < 0.0001$; CGGA 中国胶质瘤基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2
图7 CCGA-325数据库中胶质瘤患者PGM2高表达组及低表达组的免疫相关评分



注：^a $P < 0.0001$; TCGA 数据库和癌症基因组图谱计划; PGM2 磷酸葡萄糖变位酶2
图8 TCGA数据库中胶质瘤患者PGM2高低表达组的免疫相关评分

性肿瘤发展过程中,产生的肿瘤微环境破坏内质网的稳态调节,从而导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的产生^[12]。ERS是细胞的保护机制,其通过伴侣蛋白的修复作用减少蛋白的错误折叠,并激活非折叠蛋白反应,当ERS持续且大量存在时可引发细胞自噬与凋亡。ERS产生的诱因有肿瘤微环境、缺氧、低葡萄糖、氧化应激等,包括PERK、IRE1和ATF6在内的3条信号通路参与其中。PERK通路在肿瘤细胞应激状态下激活自噬等保护信号,从而阻止细胞凋亡,促进肿瘤进展。

与非肿瘤组织不同,当胶质瘤细胞缺氧或葡萄糖缺乏时糖酵解参与供能。糖酵解的关键酶—己糖激酶II在胶质瘤中大量表达,PERK通路被激活致AKT磷酸化将己糖激酶II转运到线粒体外膜,并诱导代谢从氧化磷酸化转变为糖酵解^[13-14]。目前研究证实,在轻度ERS下多种细胞保护作用可导致胶质瘤细胞对替莫唑胺产生耐药,ERS介导了替莫唑

胺的脱靶效应并影响疾病预后^[15-16];而PGM2同样作为糖酵解途径关键酶参与内质网蛋白转运,但是否在此过程中参与调节尚不明确。

此外,富集分析结果显示PGM2共表达基因参与Toll样受体信号通路以及NF- κ B信号通路的调控。Toll样受体通过识别先天免疫细胞中的入侵病原微生物特异性地激活和介导促炎反应,除了在宿主防御机制中发挥作用外,其也是潜在的生物标志物,其中Toll样受体2参与肿瘤转移,Toll样受体4参与肿瘤的发生和化疗耐药^[17]。NF- κ B通过抑制免疫反应、促进肿瘤增殖、抗细胞凋亡和血管生成,在肿瘤的发生、发展和侵袭性方面发挥重要作用^[18]。Jiang等^[19]的研究发现,鞘脂激活蛋白原通过Toll样受体4介导NF- κ B信号通路促进胶质瘤的增殖和肿瘤发生。PGM2参与病原微生物的感染促炎途径,也参与多条已知促癌信号通路的调控,表明PGM2可能在胶质瘤中起一定作用,有望为胶质瘤的靶向

治疗提供新策略。

目前免疫治疗及免疫检查点抑制剂是肿瘤治疗领域的热点,基于此,本研究分析了*PGM2*的表达与胶质瘤中免疫细胞浸润的关系,结果显示,*PGM2*表达与记忆初始CD4⁺T细胞、Tregs、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞的浸润水平之间存在相关性,提示*PGM2*与胶质瘤的免疫相关。巨噬细胞是胶质瘤的主要免疫细胞,在趋化因子的影响下极化为M1和M2。胶质瘤相关的巨噬细胞、Tregs等细胞在肿瘤免疫微环境中的浸润极大地促进了复杂的恶性表型和抗肿瘤免疫功能受损的发生^[20]。

本研究存在一定的局限性:仅使用生物信息学分析了*PGM2*在人类基因转录组水平方面的特征,得出的结论不够充分,缺少免疫组化等实验进行验证;*PGM2*与肿瘤免疫微环境之间的相关性以及其在胶质瘤中参与调控的信号通路有待进一步证明。

综上所述,本研究结果表明*PGM2*的高表达与胶质瘤的较差预后相关,*PGM2*可能是影响胶质瘤发生、发展、迁移、侵袭的重要基因,未来有望成为胶质瘤潜在的治疗靶点。

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 数据分析、绘图、文章撰写为沈若菲,研究构思与设计为蔡金全,论文修订为蒋传路

参 考 文 献

- [1] Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15017. DOI: 10.1038/nrdp.2015.17.
- [2] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016-2020 [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2): iv1-iv99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149.
- [3] Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 299-312. DOI: 10.3322/caac.21613.
- [4] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930): 1029-1033. DOI: 10.1126/science.1160809.
- [5] Icard P, Shulman S, Farhat D, et al. How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells[J]. Drug Resist Updat, 2018, 38: 1-11. DOI: 10.1016/j.drug.2018.03.001.
- [6] 夏天,金志勇,于如同.基于生信分析的脑胶质瘤预后模型的构建与验证[J].中国临床神经外科杂志, 2023, 28(8): 504-507, 512. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2023.08.008.
Xia T, Jin ZY, Yu RT. Construction and verification of brain glioma prognostic model based on bioinformatics analysis[J]. Chin J Clin Neurosurg, 2023, 28(8): 504-507, 512.
- [7] Zhang Y, Chen M, Liu M, et al. Glycolysis-related genes serve as potential prognostic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6699808. DOI: 10.1155/2021/6699808.
- [8] Yang F, Cai S, Ling L, et al. Identification of a five-gene prognostic model and its potential drug repurposing in colorectal cancer based on TCGA, GTEx and GEO databases[J]. Front Genet, 2020, 11: 622659. DOI: 10.3389/fgene.2020.622659.
- [9] Yu H, Yu Z, Qin C, et al. High expression of glycolysis-related *PGM2* gene in relation to poor prognosis and deficient immune cells infiltration in lung adenocarcinoma: a study based on bioinformatics analysis[J]. J Thorac Dis, 2022, 14(9): 3488-3499. DOI: 10.21037/jtd-22-1043.
- [10] Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review[J]. JAMA, 2013, 310(17): 1842-1850. DOI: 10.1001/jama.2013.280319.
- [11] Ma YY, Di ZM, Cao Q, et al. Xanthatin induces glioma cell apoptosis and inhibits tumor growth via activating endoplasmic reticulum stress-dependent CHOP pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(3): 404-414. DOI: 10.1038/s41401-019-0318-5.
- [12] Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2): 71-88. DOI: 10.1038/s41568-020-00312-2.
- [13] Hou X, Liu Y, Liu H, et al. PERK silence inhibits glioma cell growth under low glucose stress by blockage of p-AKT and subsequent HK2's mitochondria translocation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 9065. DOI: 10.1038/srep09065.
- [14] 张娇.内质网应激在胶质瘤发生发展中的作用研究进展[J].现代医药卫生, 2022, 38(20): 3517-3521. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2022.20.022.
- [15] He Y, Su J, Lan B, et al. Targeting off-target effects: endoplasmic reticulum stress and autophagy as effective strategies to enhance temozolomide treatment[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 1857-1865. DOI: 10.2147/OTT.S194770.
- [16] Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG, et al. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas[J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104823. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104823.
- [17] Kina I, Sultuybek GK, Soydas T, et al. Variations in Toll-like receptor and nuclear factor-kappa B genes and the risk of glioma[J]. Br J Neurosurg, 2019, 33(2): 165-170. DOI: 10.1080/02688697.2018.1540764.
- [18] Park MH, Hong JT. Roles of NF-κ B in cancer and inflammatory diseases and their therapeutic approaches[J]. Cells, 2016, 5(2): 15. DOI: 10.3390/cells5020015.
- [19] Jiang Y, Zhou J, Luo P, et al. Prosaposin promotes the proliferation and tumorigenesis of glioma through toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF-κ B signaling pathway[J]. EBioMedicine, 2018, 37: 78-90. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.053.
- [20] Xu C, Xiao M, Li X, et al. Origin, activation, and targeted therapy of glioma-associated macrophages[J]. Front Immunol, 2022, 13: 974996. DOI: 10.3389/fimmu.2022.974996.

(收稿日期: 2023-12-20)

(本文编辑: 郑圣洁)