

· 脑胶质瘤精准治疗专题 ·

基于单细胞测序数据分析微环境中配体-受体对对 *IDH* 突变型

脑胶质瘤预后的预测价值

张莹 孙志延 陈乔冬 曾凡 王志亮

100070 北京市神经外科研究所分子神经病理室 首都医科大学附属北京天坛医院(张莹、孙志延、陈乔冬、曾凡、王志亮); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(孙志延、陈乔冬、王志亮)

通信作者: 王志亮, Email: simon910@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.01.004

【摘要】目的 分析异柠檬酸脱氢酶(*IDH*) 突变型脑胶质瘤微环境中细胞通讯的特征及意义。**方法** 利用Seurat和clusterProfiler分析*IDH*突变型脑胶质瘤组织中细胞类型、占比及功能, 采用CellphoneDB分析细胞-细胞通讯特征并筛选有显著差异的配体-受体(LR)对, 采用单因素Cox回归分析判断LR对表达与*IDH*突变型脑胶质瘤患者总体生存期的关系。基于LR对的表达与预后信息采用一致性聚类将患者分为不同亚型。采用Log-rank、基因集富集分析(GSEA)、ESTIMATE和CIBERSORT分别比较不同亚型患者的生存差异、功能差异以及免疫特征, 根据LR对的表达相关性和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)分析构建风险预测模型, 分析风险评分与患者亚型、病理指标的关系。采用Kaplan-Meier生存曲线、Log-rank检验和Cox回归模型评价风险评分与*IDH*突变型脑胶质瘤患者生存期的关系。**结果** 共获取了27 154个细胞, 注释后分为6个细胞类型。在CGGA693和CGGA325数据集的*IDH*突变患者中, 分别有140个和131个LR对与患者预后有关($P < 0.05$), 可将患者分为预后具有显著差异的2个分子亚型($P < 0.05$)。与预后较好的亚型1相比, 亚型2中IV级和1p/19q共缺失的脑胶质瘤患者占比更多($P < 0.05$)。Hallmark富集分析显示, 亚型2与MYC靶基因、DNA修复、氧化磷酸化有关。KEGG通路富集分析显示, 亚型2主要与核糖体、氧化磷酸化、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病有关。与亚型1相比, 亚型2的肿瘤纯度更低, 免疫浸润程度更高。配体和受体的表达相关系数 > 0.5 的LR对有14个, 利用LASSO回归分析构建了由DLL4-NOTCH3、CXCL12-CXCR4、COPA-SORT1、PLAU-PLAUR和EPHB2-EFNB1组成的风险评分模型。LR对风险评分在亚型2中更高($P < 0.05$), 其随病理级别的上升而增加($P < 0.05$); LR对风险评分在1p/19q共缺失组中更高($P < 0.05$); 在*IDH*突变型、*IDH*突变及1p/19q非共缺失脑胶质瘤患者中, 高风险组患者较低风险组生存期短($P < 0.000 1$)。单因素和多因素Cox回归分析结果显示, WHO病理学分级(III级均 $P < 0.05$; IV级均 $P < 0.001$)、1p/19q状态(均 $P < 0.05$)、风险评分(均 $P < 0.001$)是*IDH*突变型脑胶质瘤患者总体生存期的影响因素。**结论** LR对可作为*IDH*突变型脑胶质瘤患者分子亚型和预后的预测因子。

【关键词】 神经胶质瘤; 异柠檬酸脱氢酶突变; 细胞通讯; 配体-受体对; 预后; 肿瘤微环境

基金项目: 国家自然科学基金(82102764, 82272870); 国家资助博士后研究人员计划(GZC20231749)

Prognostic value of ligand-receptor pairs in microenvironment based on single-cell sequencing data for *IDH* mutation gliomas Zhang Ying, Sun Zhiyan, Chen Qiaodong, Zeng Fan, Wang Zhiliang

Molecular Neuropathology Unit, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Zhang Y, Sun ZY, Chen QD, Zeng F, Wang ZL); Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Sun ZY, Chen QD, Wang ZL)

Corresponding author: Wang Zhiliang, Email: simon910@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the characteristics and significance of cell communication in the microenvironment of isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutation gliomas. **Methods** Seurat and clusterProfiler were used to analyze cell types, proportions, and functions in *IDH* mutation glioma tissues. CellphoneDB was used to analyze cell-cell communication characteristics and screen ligand-receptor (LR) pairs with significant differences. Univariate Cox regression was used to analyze the association between LR pairs expression and overall survival in *IDH* mutation glioma patients. Patients were classified into different subtypes using consistent clustering based on LR pairs expression and prognostic information. Log-rank, Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), ESTIMATE, and CIBERSORT were used to compare the survival differences, functional differences, and immune characteristics of patients with different subtypes. Based on the correlation of LR pairs expression and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) analysis, a risk prediction model was constructed to analyze the association between risk scores, patient subtypes and pathological indicators. Kaplan-Meier survival curve, Log-rank test and Cox regression model were used to evaluate the relationship between risk score and survival of *IDH* mutation glioma patients. **Results** A total of 27 154 cells were obtained, annotated and divided into six cell types. In the *IDH* mutation patients of CGGA693 and CGGA325 datasets, there were 140 and 131 LR pairs, respectively, that were associated with patient prognosis ($P < 0.05$), and patients were divided into two molecular subtypes with significant differences in prognosis ($P < 0.05$), and the differences were statistically significant. Compared with subtype 1 with good prognosis, subtype 2 had a higher proportion of glioma patients with grade IV and 1p/19q co deletion ($P < 0.05$). Hallmark enrichment analysis showed that subtype 2 was associated with MYC target genes, DNA repair, and oxidative phosphorylation. KEGG pathway enrichment analysis showed that subtype 2 was mainly associated with ribosomes, oxidative phosphorylation, Parkinson's disease, Huntington's disease, and Alzheimer's disease. Compared with subtype 1, subtype 2 had lower tumor purity and higher degree of immune infiltration. There were 14 LR pairs with expression correlation coefficients greater than 0.5 between ligands and receptors. A risk scoring model consisting of DLL4-NOTCH3, CXCL12-CR4, COPA-SORT1, PLAU-PLAUR, and EPHB2-EFNB1 was constructed using LASSO regression. LR pair risk score was higher in subtype 2 ($P < 0.05$), which increased with pathological grade ($P < 0.05$), and LR pair risk score was higher in the 1p/19q co deletion group ($P < 0.05$), and the differences were statistically significant. In patients with *IDH* mutation, *IDH* mutation, and 1p/19q non deficient gliomas, the high-risk group had a shorter survival period compared to the low-risk group with a statistical difference ($P < 0.000 1$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that WHO pathological grade (grade III all $P < 0.05$; grade IV all $P < 0.001$), 1p/19q status (all $P < 0.05$), and risk score (all $P < 0.001$) were statistically significant factors affecting the overall survival of patients with *IDH* mutation gliomas. **Conclusions** LR pairs can serve as a predictive factor for molecular subtypes and prognosis in patients with *IDH* mutation gliomas.

【Key words】 Glioma; Glioblastoma; Isocitrate dehydrogenase mutation; Cell communication; Ligand-receptor pairs; Prognosis; Tumor microenvironment

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82102764, 82272870); Postdoctoral Fellowship Program of China Postdoctoral Science Foundation (GZC20231749)

脑胶质瘤是成年人中最常见的颅内原发性恶性脑肿瘤,其特征是恶性细胞弥漫性浸润大脑。WHO通过组织学观察和遗传分子检测相结合的方式对其进行分类^[1]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*)突变是脑胶质瘤中最常见的早期遗传变异类型,对患者的预后、诊断和治疗有很大的影响^[2]。与*IDH*野生型患者相比,*IDH*突变型患者的预后通常更好^[3]。在氧化磷酸化过程中,*IDH*催化异柠檬酸转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG),突变型*IDH*则将 α -KG转化为致癌代谢物2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutarate, 2-HG),2-HG的积累会导致 α -KG依赖性酶的竞争性抑制,从而引起表观遗传失调、分化受损、触发致癌级联反应^[4-6]。最新的研究表明,*IDH*突变抑制剂Vorasidenib可显著延长II级*IDH*突变型脑胶质瘤患者的无进展生存

期^[7],但绝大多数*IDH*突变型脑胶质瘤患者会复发并进展为高级别脑胶质瘤,且治疗效果欠佳。因此,仍需进一步认识*IDH*突变型脑胶质瘤的特征与致病机制,并开发新的诊疗方法。

脑胶质瘤微环境由脑胶质瘤细胞、巨噬细胞、小胶质细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、细胞外基质以及各种细胞因子组成^[8]。多种非癌细胞可通过旁分泌信号驱动癌细胞的发生、增殖和侵袭^[9]。因此,研究肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中各种细胞类型和基因表达特征可为阐明癌细胞的致癌机制提供线索。单细胞RNA测序技术(scRNA-seq)能够更全面地识别组织中每种细胞类型的基因表达特征,从而刻画TME中不同细胞的状态和细胞间通讯,进而反映这些因素对疾病进展和预后的影响^[10]。TME中不同

类型的细胞通过配体-受体(ligand-receptor, LR)对相互作用,这种通讯与肿瘤发生、肿瘤进展、治疗耐药、免疫细胞浸润和炎症有关^[10]。因此,解析TME中细胞间存在的LR对及其对临床的影响有助于预测患者的预后风险。本研究通过分析IDH突变型脑胶质瘤患者的scRNA-seq数据和中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)大规模测序数据,刻画IDH突变型脑胶质瘤微环境中复杂的细胞类型;此外,基于细胞间通讯分析构建细胞间调控网络,并描述不同细胞类型间LR对潜在的临床意义;最终,构建基于LR对的风险预测模型。

一、资料与方法

1. 数据来源: 本研究使用的数据库包括单细胞数据集(<https://synapse.org/singlecellglioma>)、CGGA693和CGGA325数据集(CGGA, <http://cgga.org.cn/>)^[11-12]。单细胞测序数据集中纳入6例IDH突变型脑胶质瘤患者数据单细胞测序数据集中纳入6例IDH突变型脑胶质瘤患者数据,其中男5例,女1例;年龄26~79(44.2±20.8)岁;WHO病理学分级Ⅱ级2例,Ⅲ级4例,IDH突变及1p/19q共缺失者2例,IDH突变及1p/19q非共缺失者4例;CGGA693数据集中纳入356例IDH突变型脑胶质瘤患者的临床资料和转录组测序数据,其中男207例,女149例;年龄17~69(41.0±9.2)岁;WHO病理学分级Ⅱ级135例,Ⅲ级171例,Ⅳ级49例,未知1例;IDH突变及1p/19q共缺失者119例,IDH突变及1p/19q非共缺失者206例,未知31例;MGMT启动子非甲基化者93例,MGMT启动子甲基化者172例,未知91例;术后放疗261例,未放疗72例,未知23例;术后化疗233例,未化疗100例,未知23例;具有完整生存信息患者333例。CGGA325数据集中纳入175例IDH突变型脑胶质瘤患者的临床资料和转录组测序数据,其中男106例,女69例;年龄10~61(38.0±8.5)岁;WHO病理学分级Ⅱ级90例,Ⅲ级43例,Ⅳ级41例,未知1例;IDH突变及1p/19q共缺失者63例,IDH突变及1p/19q非共缺失者109例,未知3例;具有完整生存信息患者167例。

2. 单细胞数据分析: 使用Seurat 4.3.0软件分析处理单细胞数据。利用FindClusters功能对细胞进行分群,应用FindAllMarkers识别各个细胞亚群的特征基因,并根据特征基因对细胞亚群进行鉴定。采用均匀流形逼近投影算法对细胞进行降维,并进行可视化。使用clusterProfiler 4.6.2软件对每个细胞

亚群的特征基因进行功能富集。

3. 细胞间通讯分析: 使用CellPhoneDB进行细胞间通讯分析^[13]。根据细胞相互作用和归一化细胞矩阵计算细胞通讯的平均值和显著性。每个细胞对均获得LR对,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。LR对中至少有1个基因是受体,受体-受体和其他受体未定义的相互作用被排除。

4. 基于LR对的一致性聚类分析: 根据CGGA693、CGGA325数据集中356例和175例IDH突变型脑胶质瘤患者的预后信息评价LR对的预后价值,以 $P < 0.05$ 为具有显著预后意义的LR对。构建显著相关的LR对表达矩阵,使用R包“ConsensusClusterPlus”进行一致性聚类分析。

5. 基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA): 使用clusterProfiler来自分子特征数据库的“标志”基因集集合用于富集分析。使用clusterProfiler包对不同亚群进行功能注释, Hallmark 基因集(版本7.4)与京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) (版本7.4)来自GSEA网站(www.gsea-msigdb.org)。

6. 免疫特征分析: 使用R包“ESTIMATE”预测肿瘤组织中的基质细胞、免疫细胞浸润水平,利用在线工具CIBERSORT(<https://cibersortx.stanford.edu/>)分析CGGA693和CGGA325数据集中每个样本的细胞类型及百分比。

7. 最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析: 根据CGGA693数据集中356例IDH突变型脑胶质瘤患者的表达谱衡量具有显著预后意义的LR对中配体和受体分子的表达相关性,以Pearson相关系数 > 0.5 且 $P < 0.001$ 为显著正相关。然后,使用LASSO回归分析识别特征LR对并获得各自的系数值,并计算每例患者的风险评分。

8. 统计学方法: 采用R 3.6.1软件进行统计学分析和绘图,符合正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)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;计数资料以频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验分析两组患者总体生存期的差异,采用多因素Cox回归分析法确定影响患者预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. IDH突变型脑胶质瘤的单细胞转录组: 使用主成分分析和经典基因标记将27 154个细胞分为

6种细胞亚群,见图1A。其中肿瘤细胞主要来自患者样本SM001和SM019,髓样细胞主要来自患者样本SM002、SM004和SM015,少突胶质细胞主要来自患者样本SM008,见图1B。使用Wilcoxon排序和检验对每个亚群中的差异表达基因进行识别,并使用热图标记每个亚群中前3个差异表达基因,见图1C。对不同细胞亚群的标记基因进行通路富集分析,结果显示不同的细胞亚群具有特定的细胞功能,见图1D。

2. *IDH*突变型脑胶质瘤的细胞间通讯网络:细胞间通讯分析的结果显示,6个细胞亚群间存在大规模相互作用,其中内皮细胞与内皮细胞或上皮细胞的相互作用最强,见图2A、2B。髓样细胞、上皮细胞和内皮细胞的细胞相互作用最多,见图2C。此外,肿瘤细胞生成的MIF、COPA和APP可由CD74受体将信号传导至内皮细胞、髓样细胞、少突胶质细胞和淋巴细胞;而上皮细胞、髓样细胞和少突胶质细胞更多通过integrin受体将信号传导至肿瘤细胞,见图2D。

3. 细胞通讯网络与患者预后、WHO病理级别和1p/19q状态的关系:提取CGGA693数据集中*IDH*突变型脑胶质瘤患者的表达谱数据,以受体和配体的总基因表达值作为LR对的表达水平,结合生存信息,筛选出140个具有显著预后意义的LR对。将这140个LR对经一致性聚类分析后,可将其分成具有显著预后差异的2个分子亚型,见图3A。图3B显示,亚型1($n=175$)的预后显著优于亚型2($n=158$,

$P=0.0028$)。亚型1中IV级脑胶质瘤患者占比低于亚型2,II级脑胶质瘤患者占比高于亚型2,见图3C;且亚型1中患者发生1p/19q共缺失的患者也较亚型2中多,见图3D。在CGGA325数据集中共筛选出131个具有显著预后意义的LR对(图3E),其中亚型1($n=92$)的生存时间显著较亚型2长($n=75$, $P<0.0001$,图3F)。亚型1中IV级脑胶质瘤患者占比低于亚型2,II级脑胶质瘤患者占比高于亚型2,见图3G;且亚型1中患者发生1p/19q共缺失的患者也较亚型2中多,见图3H。

4. 不同分子亚型的通路分析:采用GSEA分析不同分子亚型的功能特征,发现亚型2富集的途径明显较亚型1多,见图4。亚型1富集的Hallmark条目有上皮-间质转化和紫外线响应下调基因,亚型2富集的通路主要有MYC靶基因、DNA修复、氧化磷酸化,见图4A。亚型1富集的KEGG条目有细胞外基质受体相互作用,亚型2富集的通路主要有核糖体、氧化磷酸化、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病,见图4B。

5. 不同分子亚型的免疫特征:为了进一步阐明不同分子亚型患者免疫微环境的差异,使用ESTIMATE用于评估免疫细胞的比例,结果显示亚型2的免疫评分、基质评分均高于亚型1,见图5A~5C;但肿瘤纯度低于亚型1,见图5D。随后,使用CIBERSORT算法评估各种免疫细胞的浸润程度,与亚型1相比,亚型2的肿瘤组织中浸润的巨噬细胞、单核细胞更多,而自然杀伤细胞、T淋巴细胞

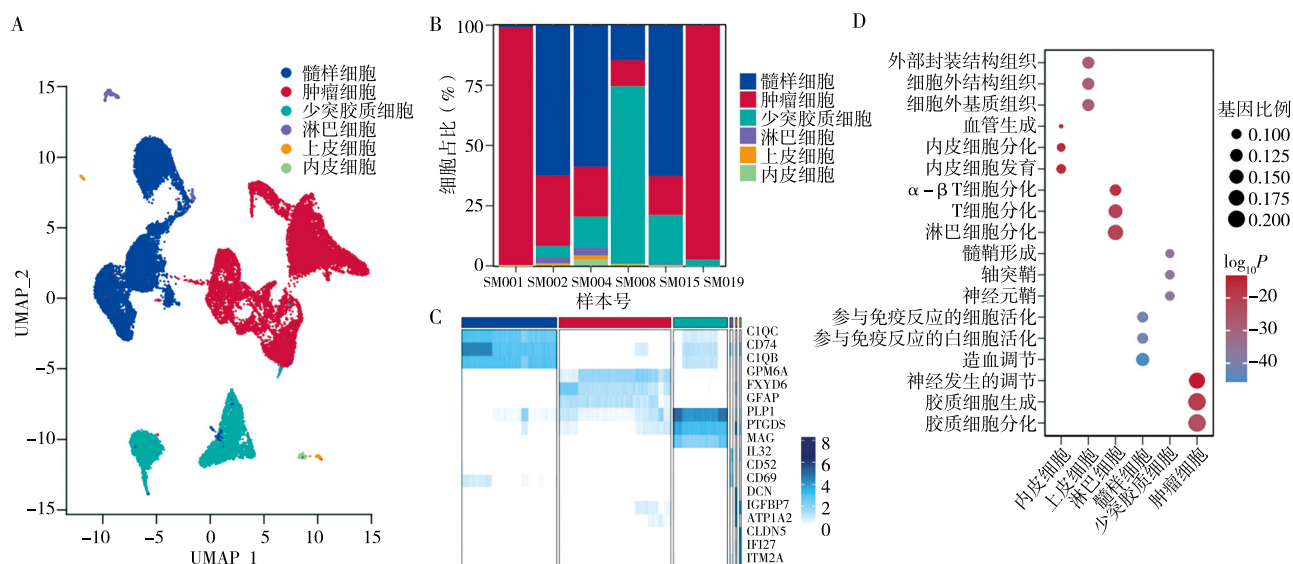


图1 异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤的单细胞分群

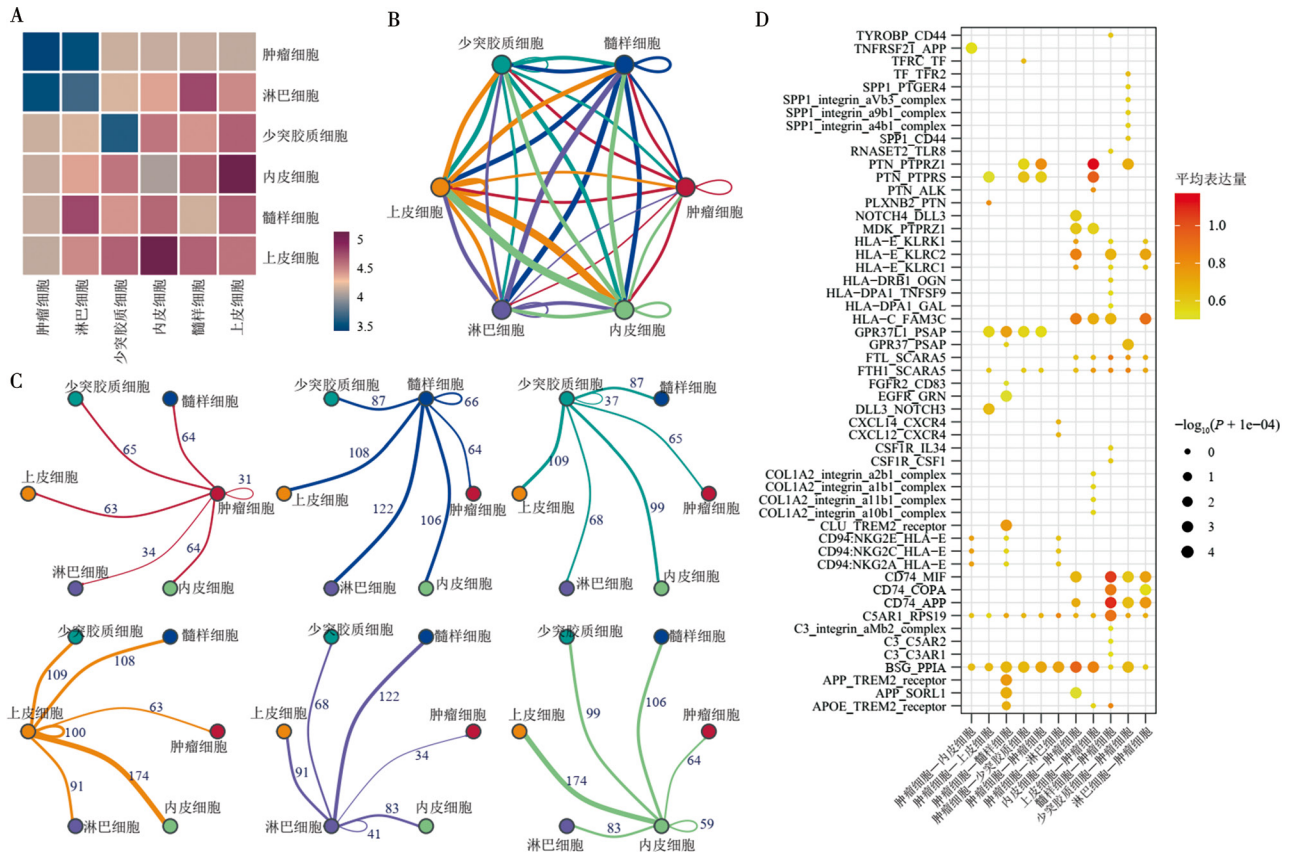


图2 异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤患者细胞亚群之间的通讯网络

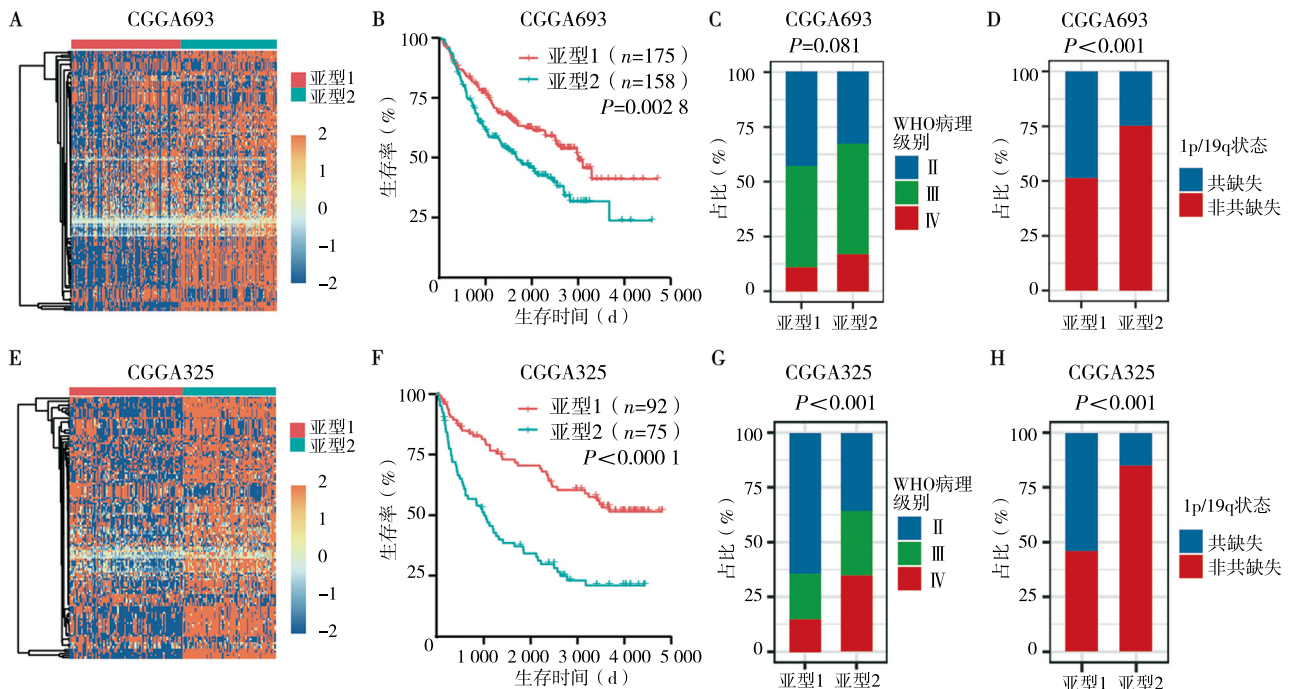
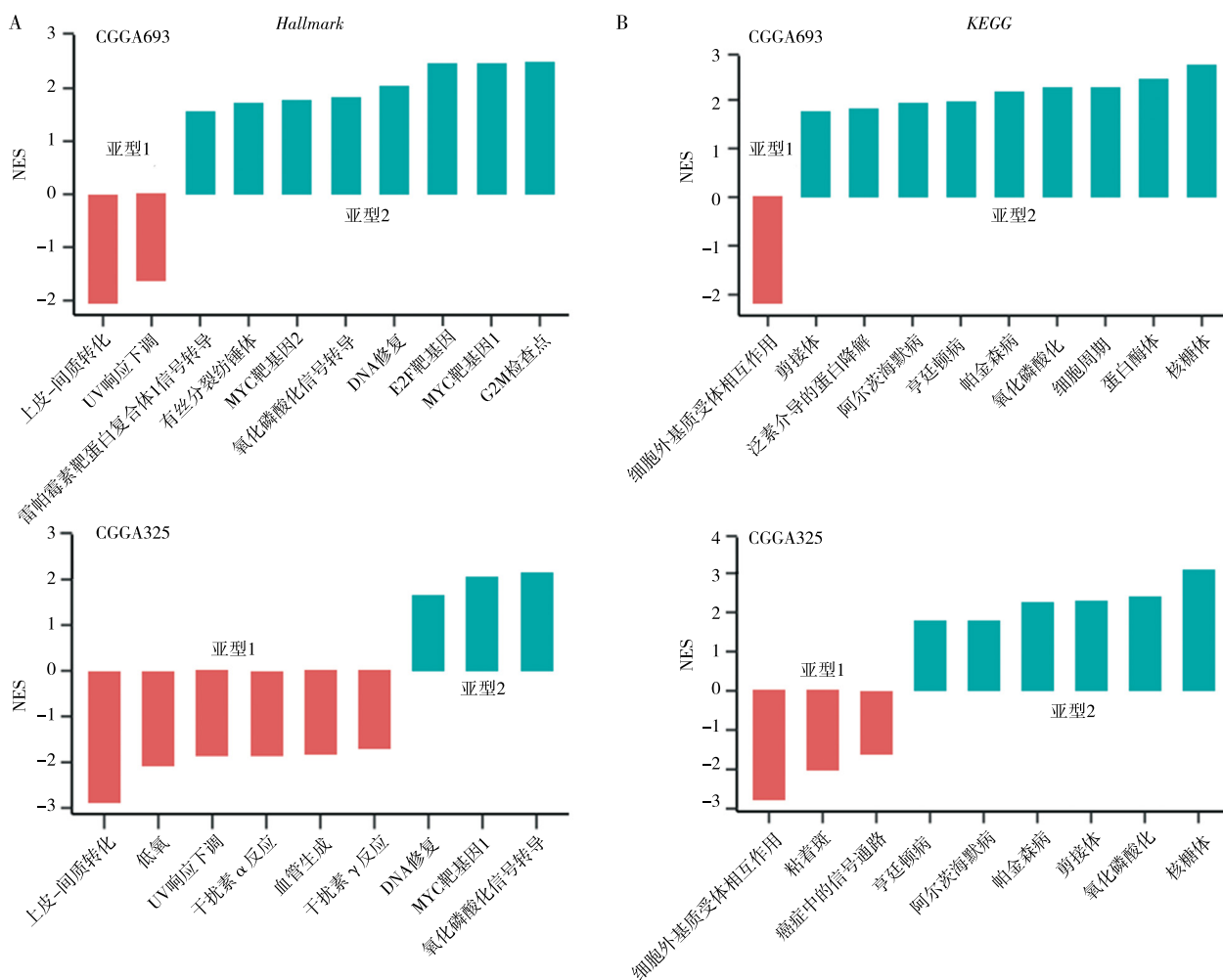


图3 IDH 突变型脑胶质瘤患者细胞通讯网络与患者预后、病理级别和 1p/19q 状态的关系



注: A 为不同亚型的 Hallmark 分析结果; B 为不同亚型的 KEGG 通路富集分析结果; 红色代表亚型 1, 蓝色代表亚型 2; NES 标准化后的富集分数; Hallmark 生物标志基因集; KEGG 京都基因与基因组百科; UV 紫外线; DNA 脱氧核糖核酸; E2F 转录因子 2; G2M DNA 损伤检查点

图 4 异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤患者不同分子亚型的通路分析

更少(均 $P < 0.05$), 见图 5E。

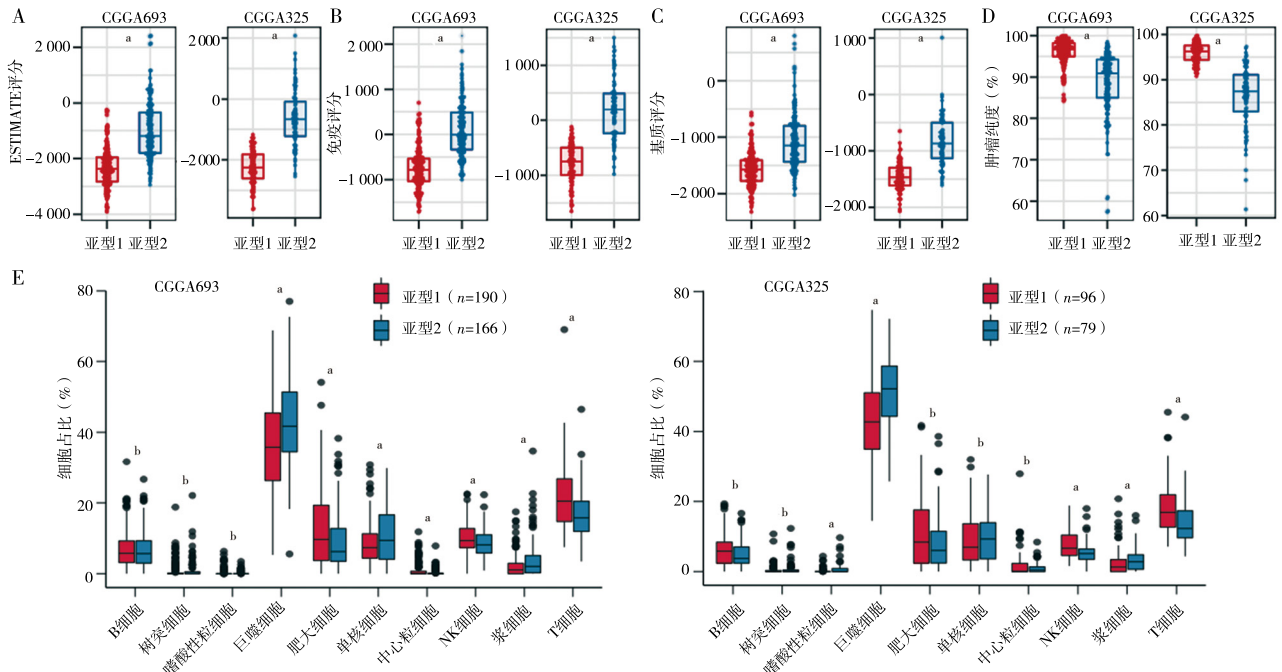
6. 构建风险模型: 利用 Pearson 相关分析 CGGA693 数据集中筛选得到具有显著预后意义的 140 个 LR 对中配体和受体分子的表达相关性, 发现 14 对配体和受体分子的表达相关系数 > 0.5 。使用 LASSO 回归分析进一步压缩, 最终获得由 5 个 LR 对作为关键 LR 对的风险模型, 包括 DLL4-NOTCH3、CXCL12-CXCR4、COPA-SORT1、PLAU-PLAUR 和 EPHB2-EFNB1, 利用其回归系数计算每个样本的风险评分, 构建 LR 对评分模型。

7. 不同临床特征亚组之间风险评分比较: 结果显示, 风险评分在不同性别分组中差异无统计学意义 ($t=0.19, 0.79, P=0.85, 0.43$), 见图 6A ~ 6B。与亚型 1 比较, 风险评分在预后较差的亚型 2 中更高 ($t=5.06, 3.19$, 均 $P < 0.05$), 见图 6C ~ 6D。风险评分随着病理级别的上升而增加 ($F=19.56, 42.80$, 均 $P < 0.05$), 见

图 6E ~ 6F。与 1p/19q 共缺失组比较, 风险评分在 1p/19q 非共缺失组中更高 ($t=6.90, 5.18$, 均 $P < 0.05$), 见图 6G ~ 6H。

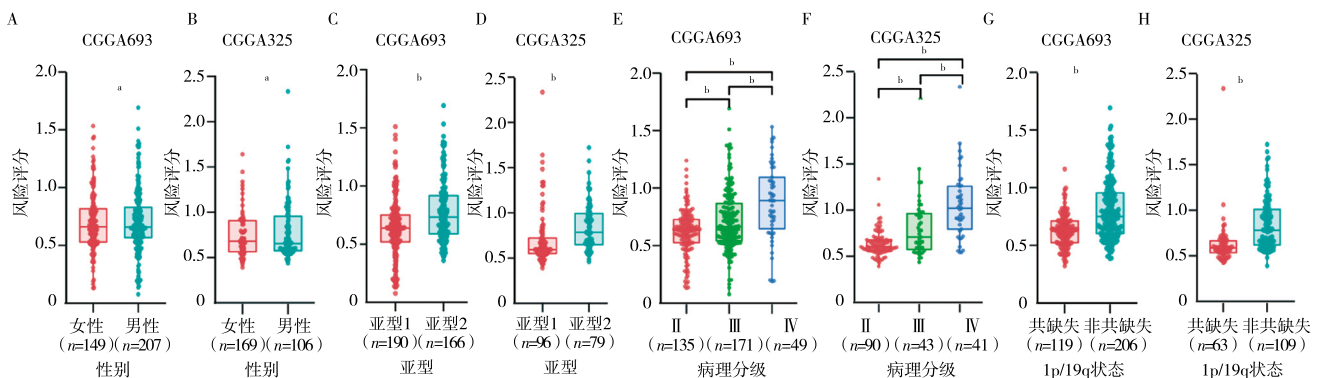
8. 风险预测模型的预后意义: 在 IDH 突变型、IDH 突变及 1p/19q 非共缺失脑胶质瘤患者中, 高风险组患者的总体生存期均较低风险组短 (均 $P < 0.0001$), 见图 7A ~ 7D; 而 IDH 突变及 1p/19q 共缺失脑胶质瘤患者中, 高风险组的总体生存期与低风险组比较, 虽有较差的趋势, 但差异无统计学意义 ($P=0.063, 0.056$), 见图 7E ~ 7F。单因素和多因素 Cox 回归分析结果表明, WHO 病理学分级、1p/19q 状态、风险评分是 IDH 突变型脑胶质瘤患者总体生存期的影响因素 (均 $P < 0.05$), 见表 1 ~ 2。

讨论 TME 中不同细胞间的通讯主要通过可溶性配体与细胞膜表面受体相结合的形式进行^[14]。免疫检查点阻断疗法是通过抑制程序性死亡受体及



注: A为不同分子亚型ESTIMATE评分; B为不同分子亚型免疫评分; C为不同分子亚型基质评分; D为不同分子亚型肿瘤纯度分析结果; E为不同细胞组分占比分析结果; * $P < 0.05$, $^bP > 0.05$; ESTIMATE评分 肿瘤微环境评分; NK细胞 自然杀伤细胞

图5 CGGA693和CGGA325数据集中异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤患者不同分子亚型的免疫特征



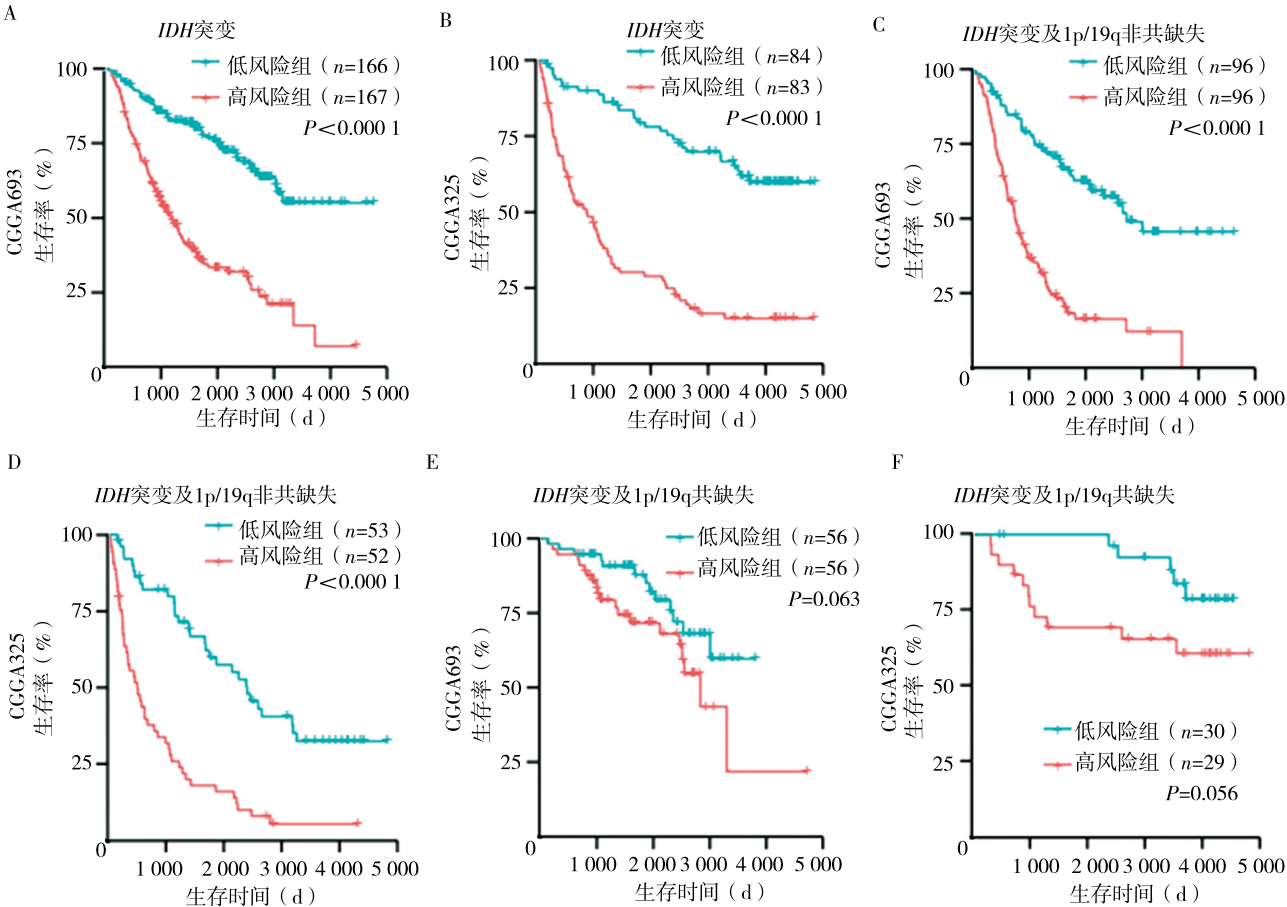
注: A、B为性别与风险评分的关系; C、D为不同分子亚型与风险评分的关系; E、F为病理级别与风险评分的关系; G、H为1p/19q状态与风险评分的关系; E、F采用方差分析; $^aP > 0.05$, $^bP < 0.05$

图6 CGGA693和CGGA325数据集中异柠檬酸脱氢酶突变型脑胶质瘤患者不同临床特征亚组风险评分比较

其配体结合的方式提高患者的免疫功能,从而将肿瘤细胞杀死,已成为肿瘤治疗的新型方式之一^[15]。近年来, scRNA-seq已被用于脑胶质瘤微环境中细胞-细胞通讯的研究。Varn等^[16]的研究发现,脑胶质瘤的进展是由遗传进化和微环境相互作用决定。Wu等^[17]通过分析胶质母细胞瘤多灶点 scRNA-seq 数据发现,肿瘤细胞的 ANXA1 作为配体与骨髓来源巨噬细胞(bone-marrow-derived macrophage, BMDM)上的 FPR1/3 受体结合,诱导 BMDM 浸润并向免疫抑制型极化,显著降低 CD8⁺ T 淋巴细胞的增殖和 IFN- γ 的生成。这些结果表明,基于细胞间通讯网

络的 scRNA-seq 可用于脑胶质瘤分子分型并预测预后和治疗反应。但目前的研究大多围绕恶性程度最高的 IDH 野生型胶质母细胞瘤展开,关于 IDH 突变型脑胶质瘤的研究较少。

本研究中, IDH 突变型脑胶质瘤 TME 中共鉴定出 6 种不同的细胞类型,表明肿瘤组织的复杂性与异质性。除肿瘤细胞外,肿瘤组织中还含有大量的抑制性髓样细胞和少突胶质细胞以及少量的淋巴细胞、上皮细胞和内皮细胞。进一步研究 IDH 突变型脑胶质瘤 TME 中不同细胞类型之间的相互作用,发现不同细胞类型之间存在广泛的相互作用,特别是



注：A、B为IDH突变型脑胶质瘤患者高、低风险组预后分析；C、D为IDH突变及1p/19q非共缺失脑胶质瘤患者高、低风险组预后分析；E、F为IDH突变及1p/19q共缺失脑胶质瘤患者高、低风险组预后分析；IDH 异柠檬酸脱氢酶

图7 CGGA693和CGGA325数据集中IDH突变型、IDH突变及1p/19q非共缺失、IDH突变及1p/19q共缺失脑胶质瘤患者Kaplan-Meier生存曲线

表1 CGGA693数据集中IDH突变脑胶质瘤患者总体生存期影响因素的单因素和多因素Cox回归分析结果(n=333)

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI) 值	P 值	HR(95%CI) 值	P 值
性别(以女为对照)				
男	1.215(0.881 ~ 1.676)	0.235	—	—
年龄	0.996(0.979 ~ 1.014)	0.684	—	—
WHO 分级(以Ⅱ级为对照)				
Ⅲ	2.952(1.963 ~ 4.440)	< 0.001	2.322(1.498 ~ 3.600)	< 0.001
Ⅳ	6.614(4.000 ~ 10.937)	< 0.001	3.109(1.749 ~ 5.525)	< 0.001
1p/19q 共缺失(以否为对照)				
是	0.358(0.242 ~ 0.528)	< 0.001	0.561(0.369 ~ 0.852)	0.007
MGMT 启动子甲基化(以否为对照)				
是	0.858(0.599 ~ 1.229)	0.404	—	—
放射治疗(以否为对照)				
是	1.161(0.777 ~ 1.734)	0.467	—	—
TMZ 治疗(以否为对照)				
是	0.966(0.683 ~ 1.365)	0.844	—	—
风险评分	22.600(12.719 ~ 40.156)	< 0.001	11.677(5.812 ~ 23.459)	< 0.001

注：CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱；IDH 异柠檬酸脱氢酶；WHO 世界卫生组织；MGMT O6-甲基鸟嘌呤DNA 甲基转移酶；TMZ 替莫唑胺；— 无数据

表 2 CGGA325 数据集中 IDH 突变脑胶质瘤患者总体生存期影响因素的单因素和多因素 Cox 回归分析结果(n=167)

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI) 值	P 值	HR(95%CI) 值	P 值
性别(以女为对照)				
男	0.668(0.447 ~ 0.997)	0.049	0.574(0.361 ~ 0.911)	0.019
年龄	1.008(0.983 ~ 1.033)	0.557	-	-
WHO 病理学分级(以 II 级为对照)				
III	2.275(1.351 ~ 3.831)	0.002	2.190(1.223 ~ 3.923)	0.008
IV	9.400(5.621 ~ 15.720)	<0.001	4.371(2.331 ~ 8.197)	<0.001
1p/19q 共缺失(以否为对照)				
是	0.191(0.110 ~ 0.329)	<0.001	0.286(0.160 ~ 0.510)	<0.001
MGMT 启动子甲基化(以否为对照)				
是	1.406(0.891 ~ 2.219)	0.143	-	-
放射治疗(以否为对照)				
是	0.482(0.306 ~ 0.760)	0.002	1.172(0.707 ~ 1.945)	0.538
TMZ 治疗(以否为对照)				
是	1.592(1.046 ~ 2.424)	0.03	1.042(0.645 ~ 1.682)	0.867
风险评分	9.111(5.701 ~ 14.563)	<0.001	4.775(2.317 ~ 9.841)	<0.001

注: CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱; IDH 异柠檬酸脱氢酶; WHO 世界卫生组织; MGMT O6- 甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶; TMZ 替莫唑胺; - 无数据

占比较少的淋巴细胞、上皮细胞和内皮细胞所涉及的相互作用较多,说明非癌细胞也可能在肿瘤生长、侵袭、耐药等恶性表型中发挥重要作用。

既往研究表明,配体和受体的相互作用在不同类型的肿瘤中存在显著差异,这些差异可能导致不同途径的激活或抑制,从而导致肿瘤恶性进展和耐药性。基于本研究获得的显著差异的LR对构建了新的分子分型,可将IDH突变型脑胶质瘤分为2个亚型,不同亚型的患者预后存在显著差异。此外,不同分子亚型在临床病理特征、信号通路和免疫特征方面也存在差异。随后,基于显著差异LR对的进一步分析显示,5个LR对被确定为潜在的生物标志物,并建立了LR对评分模型以量化个体的风险评分。亚型1的LR对风险评分较低,相反亚型2的LR对风险评分较高,这与亚型2较差的预后相一致。此外,对不同临床病理特征之间的LR对风险评分的分析显示,LR对风险评分与患者的恶性肿瘤分级存在显著相关性;且LR对风险评分在预后较好的IDH突变及1p/19q共缺失患者中更低,这证实了LR对风险评分的有效性。同时,使用LR对风险评分建立的预后模型对患者的预后评估显示出较高的有效性和准确性。因此,LR对风险评分可作为评估IDH突变型脑胶质瘤患者预后的可靠生物标志物。

本研究利用高通量测序和scRNA-seq提供了IDH突变型脑胶质瘤中细胞类型的清晰视图,并讨论了TME中LR对在细胞间相互作用的重要性,但

仍存在一些局限性。目前的高通量数据都是基于转录组数据,但转录水平不一定与蛋白质表达相一致,还需利用蛋白质组或免疫组化等方法对上述结果进行佐证。此外,相邻细胞之间的相互作用是许多生物过程发生的基础,但scRNA-seq技术是在组织解离后单独分析每个细胞,丢失了细胞的位置信息,有待空间转录组分析帮助进一步验证。

综上所述,本研究探讨了IDH突变型脑胶质瘤微环境中细胞的组成,评估了不同细胞类型之间LR对的相互作用和通讯,并将不同细胞类型中的LR对的表达模式用于IDH突变型脑胶质瘤患者进行了分子分型,结果显示,由LR对评分构建的风险模型具有良好的预测能力,可以有效评估患者的预后。这项研究为理解TME及其临床应用提供了新的方向,还为识别不同的肿瘤分子亚型以及开发个性化的肿瘤免疫治疗方案提供了新的思路。

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 课题设计、研究实施、论文撰写和修改为张莹、陈乔冬,数据分析为张莹、孙志延,研究指导、论文修订为曾凡、王志亮

参 考 文 献

[1] Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

[2] Louis DN, Aldape K, Brat DJ, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy[J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(1): 1-3. DOI: 10.1007/s00401-016-1646-x.

- [3] Reuss DE, Kratz A, Sahm F, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities[J]. Acta Neuropathol, 2015, 130(3): 407-417. DOI: 10.1007/s00401-015-1454-8.
- [4] Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate[J]. Nature, 2010, 465(7300): 966. DOI: 10.1038/nature09132.
- [5] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases[J]. Cancer Cell, 2011, 19(1): 17-30. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.12.014.
- [6] Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation[J]. Nature, 2012, 483(7390): 474-478. DOI: 10.1038/nature10860.
- [7] Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(7): 589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.
- [8] Dapash M, Hou D, Castro B, et al. The interplay between glioblastoma and its microenvironment[J]. Cells, 2021, 10(9): 2257. DOI: 10.3390/cells10092257.
- [9] Tamai S, Ichinose T, Tsutsui T, et al. Tumor microenvironment in glioma invasion[J]. Brain Sci, 2022, 12(4): 505. DOI: 10.3390/brainsci12040505.
- [10] Armingol E, Officer A, Harismendy O, et al. Deciphering cell-cell interactions and communication from gene expression[J]. Nat Rev Genet, 2021, 22(2): 71-88. DOI: 10.1038/s41576-020-00292-x.
- [11] Johnson KC, Anderson KJ, Courtois ET, et al. Single-cell multimodal glioma analyses identify epigenetic regulators of cellular plasticity and environmental stress response[J]. Nat Genet, 2021, 53(10): 1456-1468. DOI: 10.1038/s41588-021-00926-8.
- [12] Zhao Z, Zhang KN, Wang Q, et al. Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA): a comprehensive resource with functional genomic data from Chinese glioma patients[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2021, 19(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.10.005.
- [13] Efremova M, Vento-Tormo M, Teichmann SA, et al. CellPhoneDB: inferring cell-cell communication from combined expression of multi-subunit ligand-receptor complexes[J]. Nat Protoc, 2020, 15(4): 1484-1506. DOI: 10.1038/s41596-020-0292-x.
- [14] Ramilowski JA, Goldberg T, Harshbarger J, et al. A draft network of ligand-receptor-mediated multicellular signalling in human[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7866. DOI: 10.1038/ncomms8866.
- [15] Dutta S, Ganguly A, Chatterjee K, et al. Targets of immune escape mechanisms in cancer: basis for development and evolution of cancer immune checkpoint inhibitors[J]. Biology (Basel), 2023, 12(2): 218. DOI: 10.3390/biology12020218.
- [16] Varn FS, Johnson KC, Martinek J, et al. Glioma progression is shaped by genetic evolution and microenvironment interactions[J]. Cell, 2022, 185(12): 2184-2199.e2116. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.038.
- [17] Wu L, Wu W, Zhang J, et al. Natural coevolution of tumor and immunoenvironment in glioblastoma[J]. Cancer Discov, 2022, 12(12): 2820-2837. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0196.

(收稿日期: 2024-05-15)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

欢迎订阅2025年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域科技类学术性期刊,国内外公开发刊,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款 开户行:中国建设银行齐齐哈尔市建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社
账号:23001626251050500949
联系电话:(010)83191160