

· 脑胶质瘤精准治疗专题 ·

LAMA2 蛋白在脑胶质瘤中的表达及预后意义

陈婧 李卓群 宁佐君 张克难

100070 北京市神经外科研究所

通信作者: 张克难, Email: zhangkn3@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.01.006

【摘要】目的 探索层粘连蛋白亚基 α -2(LAMA2)在脑胶质瘤中的表达特征及可能参与的生物学过程,进而挖掘其临床意义。**方法** 提取中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)mRNA转录组测序数据库中脑胶质瘤患者的临床资料及mRNA测序数据,剔除数据信息有缺失的病例后进行标准化处理,匹配临床和测序数据,提取LAMA2的表达特征。验证组的脑胶质瘤数据选自癌症基因组图谱计划(TCGA)mRNA测序数据库、REMBRANDT mRNA芯片数据库和GSE16011 mRNA芯片数据库。采用Kaplan-Meier生存曲线、Cox单因素和多因素回归分析评价LAMA2在脑胶质瘤患者总生存期和预后中的价值。在CGGA和TCGA 2个数据集里进行基因富集分析并取交集获得LAMA2蛋白相关基因的功能。**结果** CGGA325、TCGA及REMBRANDT mRNA芯片数据库中不同级别脑胶质瘤间,LAMA2的表达量在Ⅱ级脑胶质瘤中最低,在Ⅳ级脑胶质瘤中最高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在脑胶质瘤的四分型分析数据中,恶性程度较高的经典型和间质型脑胶质瘤组LAMA2的表达水平高于恶性程度较低的前神经元型和神经元型,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。在CGGA325、CGGA693、GSE16011和TCGA芯片数据库中,异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型脑胶质瘤中LAMA2的表达水平高于IDH突变型脑胶质瘤,差异有统计学意义($P < 0.01$)。CGGA325数据库全级别脑胶质瘤和低级别脑胶质瘤中,Kaplan-Meier生存分析显示,LAMA2基因高表达组患者总体生存率均低于低表达组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素Cox回归分析结果显示,年龄、WHO病理级别、1p19q共缺失状态、LAMA2表达量是脑胶质瘤患者生存期的影响因素(均 $P < 0.05$)。GO富集分析显示,LAMA2蛋白与脑胶质瘤细胞的细胞外基质组织、外部封装结构组织、细胞外结构组织、胶原纤维组织、血管发育、血管形态发生、血管生成等生物学过程相关。**结论** LAMA2蛋白的表达量与脑胶质瘤恶性程度正相关,可作为脑胶质瘤患者预后判断的指标和潜在治疗靶点。

【关键词】 神经胶质瘤; 层粘连蛋白亚基 α -2; 基因表达; 预后; 靶点治疗**基金项目:** 国家自然科学基金(82103623)**Expression and prognostic significance of LAMA2 in gliomas** Chen Jing, Li Zhuoqun, Ning Zuojun, Zhang Kenan

Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China

Corresponding author: Zhang Kenan, Email: zhangkn3@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the expression characteristics of laminin subunit alpha-2 (LAMA2) in gliomas and the biological processes it may be involved in, so as to tap its clinical significance. **Methods** Clinical information and RNAseq data of glioma patients in the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) RNAseq database were extracted. Cases with missing data information were excluded and then standardized, and clinical and sequencing data were matched to extract the expression characteristics of LAMA2. The glioma data of validation group was selected from The Cancer Genome Atlas (TCGA) mRNA sequencing database, the REMBRANDT microarray database, and the GSE16011 microarray database. Kaplan-Meier survival curves, Cox univariate and multivariate regression analyses were used to evaluate the value of LAMA2 in the overall survival and prognosis of glioma patients. Gene enrichment analysis was performed in two datasets, CGGA and TCGA, and intersections were taken to obtain the functions of LAMA2-related genes. **Results** Between different grades of gliomas in CGGA325, TCGA and REMBRANDT microarray databases, the expression of LAMA2 was the lowest in grade II gliomas and the highest in grade IV gliomas,

and the differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). In the subtype analysis data of brain gliomas, the expression level of *LAMA2* in highly malignant classical and mesenchymal glioma groups was higher than that of less malignant preneural and neuronal types, and the differences were all statistically significant (all $P < 0.01$). In CGGA325, CGGA693, GSE16011 and TCGA databases, the expression level of *LAMA2* in *IDH* wild-type gliomas was higher than that in *IDH* mutant gliomas, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Kaplan-Meier survival analysis in both full-grade gliomas and low-grade gliomas in the CGGA325 database showed that the overall survival of patients in high-expression group of the *LAMA2* gene was worse than that of low-expression group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age, pathological grade, 1p19q co-deletion, and *LAMA2* expression were independent influencing factors of survival in patients with primary glioma, and the differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). DEG enrichment analysis showed that *LAMA2* was associated with biological processes such as extracellular matrix organization, external encapsulated structural organization, extracellular structural organization, collagen fiber organization, vascular development, vascular morphogenesis, and angiogenesis in glioma cells. **Conclusions** The expression of *LAMA2* is positively correlated with the malignancy degree of gliomas, which can be used as a prognostic indicator and potential therapeutic target for patients with primary gliomas.

【Key words】 Glioma; Laminin subunit alpha-2; Gene expression; Prognosis; Targeted therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82103623)

脑胶质瘤是最常见的颅内原发恶性肿瘤,呈弥漫浸润性生长,手术很难完全切除^[1],且致死、致残率高。目前临床采用的综合治疗方案是最大安全范围内切除肿瘤后结合放疗和替莫唑胺化疗,然而这种方案的效果并不理想^[2]。胶质母细胞瘤恶性程度最高,患者总生存期仅 14.4 个月^[3];较低级别脑胶质瘤虽总生存期达到 5~8 年,但常早期复发进展,再次手术困难。因此,探究脑胶质瘤发生发展的特异性标志物,有针对性地进行靶向治疗在脑胶质瘤诊疗中意义重大。

层粘连蛋白是一组复杂的异三聚体蛋白,由 α 、 β 和 γ 3 条多肽链组成,可以形成至少 16 种不同的层粘连蛋白异构体。层粘连蛋白亚基 α -2 (laminin subunit alpha-2, *LAMA2*) 是一种重要的细胞外基质蛋白,在基底膜中发挥着关键作用^[4],其通过与细胞外基质的其他成分相互作用来介导胚胎发育过程中细胞的附着、迁移和组织^[5]。*LAMA2* 在除肝脏、胸腺和骨骼外的其他组织中广泛表达。*LAMA2* 基因是成熟肌肉细胞维持生存所必需的,其基因突变与人类先天性肌营养不良 (congenital muscular dystrophy, CMD) 和小鼠肌层营养不良有关^[6]。目前 *LAMA2* 在脑胶质瘤中的表达特征和参与的生物学过程尚不明确。基于此,本研究拟探讨 *LAMA2* 在脑胶质瘤中的表达情况以及其与脑胶质瘤预后的关系,并探究 *LAMA2* 在脑胶质瘤中发挥的潜在功能,为脑胶质瘤靶向治疗提供新的线索。

一、资料与方法

1. 收集 mRNA 测序数据及临床数据信息: 主要数据来源包括中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese

Glioma Genome Atlas, CGGA)、癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA), REMBRANDT (The Repository for Molecular Brain Neoplasia Data) 和 GSE16011 的 mRNA 芯片数据库。提取 *LAMA2* 表达量信息,剔除信息有缺失的数据后进行标准化处理,与临床数据匹配合并。

2. 实验分组: 下载 TCGA、CGGA、REMBRANDT 和 GSE16011 数据集,将脑胶质瘤按 WHO 病理学分级由低到高分 II、III、IV 级;根据 EGFR、NF1 和 PDGFRA/异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, *IDH*) 的异常和基因表达分别定义脑胶质瘤四分型: 神经元型、前神经元型、经典型和间质型;根据 *IDH* 突变状态分为野生型和突变型。比较数据库中不同分组中 *LAMA2* 的表达特征,采用 R 软件进行可视化绘图。

3. *LAMA2* 的表达与患者预后的关系分析: 纳入 CGGA325 数据库中患者的临床病例资料,分析全级别和低级别脑胶质瘤组中不同 *LAMA2* 表达水平患者的生存期。以 *LAMA2* 表达水平的中值为分界点, $\geq$ 中值表达水平的样本归为 *LAMA2* 高表达组, $<$ 中值表达水平的归为 *LAMA2* 低表达组。使用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线,对数据分析结果进行 Log-rank 检验。

4. 功能富集分析方法: 将 CGGA 数据库和 TCGA 数据库中 mRNA 测序数据纳入,使用 Pearson 相关性检验分析筛选出脑胶质瘤患者中与 *LAMA2* 蛋白表达相关的基因;采用 DAVID 在线分析工具 (<https://david.ncicfcr.gov/>) 注释 *LAMA2* 蛋白表达相关基因 ($R \geq 0.6$, $P \leq 0.01$ 或 $R \leq -0.6$, $P \leq 0.01$) 参与的生物

学过程,采用 R 软件 ggplot2 包进行可视化绘图。

5. 染色方法: (1) 苏木精-伊红染色。肿瘤组织标本经常规 4% 多聚甲醛固定、脱水、石蜡包埋后切成 4 μm 的切片。经过脱蜡、梯度酒精复水,将切片放入苏木精溶液中染色 2 min, 后流水冲洗反蓝。将苏木精染色后的切片放入伊红溶液中, 染色 5 min。使用 95% 及 100% 乙醇溶液分别对染色后的切片进行 2 次脱水处理, 每次 5 min。使用二甲苯对切片进行透明处理 2 次, 每次 10 min。将透明处理后的切片封片。(2) 免疫组织化学染色。石蜡切片准备过程同苏木精-伊红染色。将脱蜡、复水后的切片放入抗原修复液中, 进行高温处理 20 min。抗原修复后使用内源性过氧化物酶阻断剂孵育 10 min, 抗原封闭液孵育 10 min。一抗 LAMA2 (Abcam ab21890) 4℃ 孵育过夜。PBST 缓冲液冲洗 10 min。滴加 100 μl 酶标羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, 常温孵育 1.5 h; PBST 缓冲液冲洗 10 min。滴加适量新鲜配制的 DAB 显色液, 室温孵育 30 s。苏木精染色液孵育 1 min 后反蓝; 脱水、透明、封片。

6. 统计学方法: 采用 Graph Pad Prism 9 和 R 4.2.2 软件对数据进行统计分析和绘制。计数资料用频数、百分数(%)表示。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述, 组间比较用秩和检验。等级资料组间比较使用通过多个样本比较的秩和检验。使用 Cox 回归分析进行单因素和多因素分析影响患者总体生存期的相关临床病理因素和 LAMA2 表达与脑胶质瘤患者预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. LAMA2 mRNA 的表达特征分析: CGGA325、TCGA 及 REMBRANDT mRNA 芯片数据库中不同级别脑胶质瘤间, LAMA2 的表达量在 II 级脑胶质瘤中最低, 在 IV 级脑胶质瘤中最高, 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见图 1、2。在脑胶质瘤的四分型分析数据中, 恶性程度较高的经典型和间质型脑胶质瘤组 LAMA2 的表达水平高于恶性程度较低的前神经元型和神经元型, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 见图 3。在 CGGA325、CGGA693、GSE16011 和 TCGA 芯片数据库中, IDH 野生型脑胶质瘤中 LAMA2 的表达水平高于 IDH 突变型脑胶质瘤, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图 4。

2. 脑胶质瘤患者的 LAMA2 基因表达与生存期的

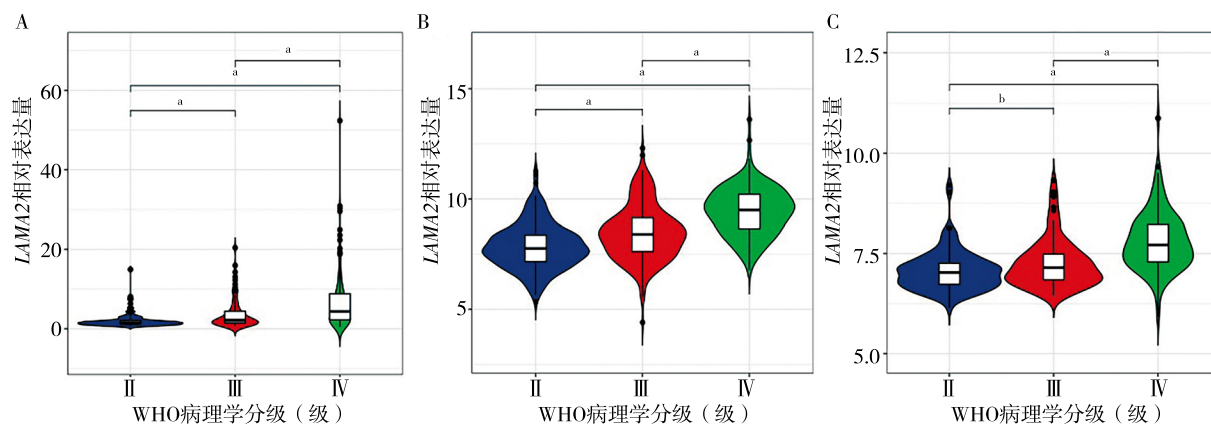
关系: CGGA325 数据库全级别脑胶质瘤和低级别脑胶质瘤中, LAMA2 基因高表达组患者总体生存率均低于低表达组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见图 5。

3. 脑胶质瘤患者临床病理特征与预后的分析: 对 CGGA325 数据库的所有原发脑胶质瘤患者进行 Cox 风险回归分析, 单因素分析结果显示, 年龄、WHO 病理学分级、是否接受化疗、IDH 突变状态、MGMT 甲基化状态、1p19q 共缺失状态以及 LAMA2 表达量是原发脑胶质瘤患者生存期的影响因素(均 $P < 0.01$)。多因素分析结果显示, 年龄、病理级别、1p19q 共缺失状态、LAMA2 表达量是脑胶质瘤患者生存期的影响因素(均 $P < 0.05$)。见表 1。

4. LAMA2 表达水平相关基因富集的生物學功能: 结果显示, LAMA2 可能参与细胞外基质组织、外部封装结构组织、细胞外结构组织、胶原纤维组织、血管发育、血管形态发生、血管生成等生物学过程, 见图 6。

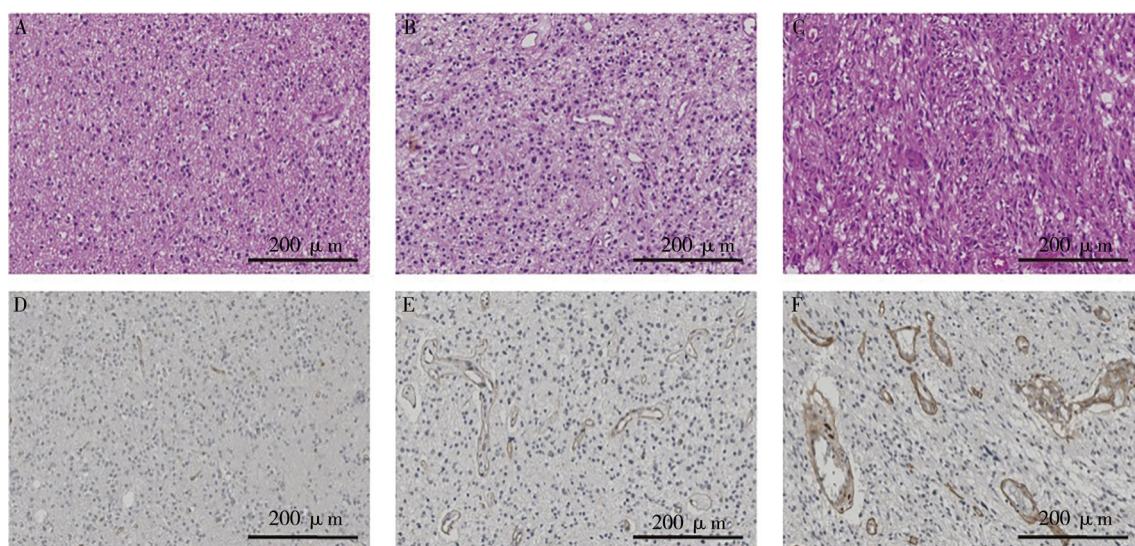
讨论 层粘连蛋白是定位于基底膜的重要非胶原结构蛋白。基底膜位于上皮层下, 血管内皮周围, 肌肉、周围神经和脂肪细胞周围。基底膜的形成影响细胞增殖、迁移、基因表达和组织结构^[5]。层粘连蛋白参与细胞分泌和掺入细胞外基质。层粘连蛋白可以自我组装, 与其他基质大分子结合, 并在整合素、蛋白多糖和相关层粘连蛋白受体的介导下参与细胞相互作用^[4]。层粘连蛋白是血管生成的物质基础, 而血管生成在肿瘤的发展转移过程中起到重要作用, 抑制这一过程将能明显抑制肿瘤的进展和转移。

在肿瘤研究领域, LAMA2 已经被发现在多种癌症中发挥重要作用。研究表明在肺腺癌中, 下调 LAMA2 的表达可以明显抑制癌细胞的转移^[7]。在乳腺癌中, LAMA2 通过抑制 MAPK 信号通路的激活来抑制癌细胞的恶性特征^[8]。在结直肠癌中, LAMA2 基因 CpG 位点的异常甲基化频率很高, 作为该癌种中的高甲基化基因 LAMA2 可能在结直肠癌肿瘤发生中发挥作用^[9]。在胰腺导管腺癌中 LAMA2 的高表达与免疫相关, 并且可以预测不良预后^[10]。然而, 在膀胱上皮癌中, LAMA2 的过表达抑制了肿瘤细胞系的迁移和侵袭能力^[11]。在卵巢癌中, 较高的 LAMA2 mRNA 表达水平与更长的无进展生存期有关^[12]。上述研究结果说明, LAMA2 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展有关, 但其在不同肿瘤类型中发挥的作用可能有所区别。在脑胶质瘤研究领域, 基底膜和



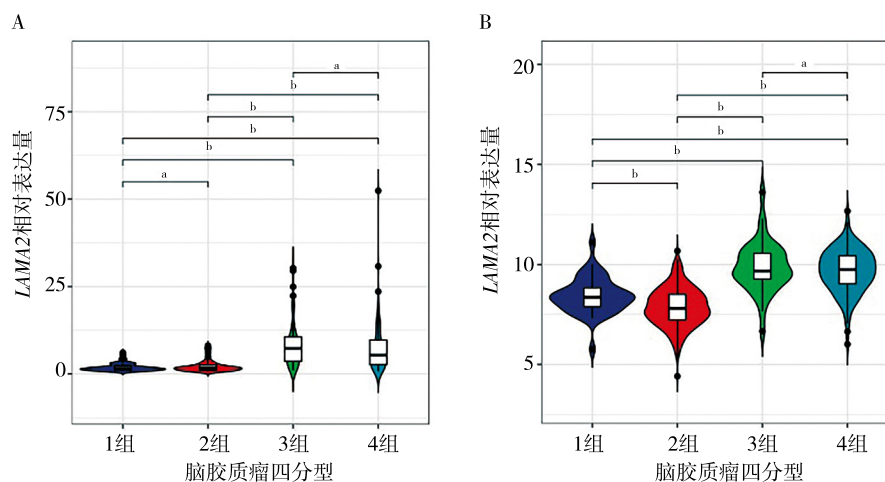
注: A为CGGA325转录组测序数据; B为TCGA转录组测序数据; C为REMBRANDT mRNA芯片数据; LAMA2层粘连蛋白亚基 α -2; CGGA中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA癌症基因组图谱计划; * $P < 0.01$; ^b $P < 0.05$

图1 CGGA325、TCGA及REMBRANDT mRNA芯片数据库中不同病理学分级脑胶质瘤LAMA2的表达水平



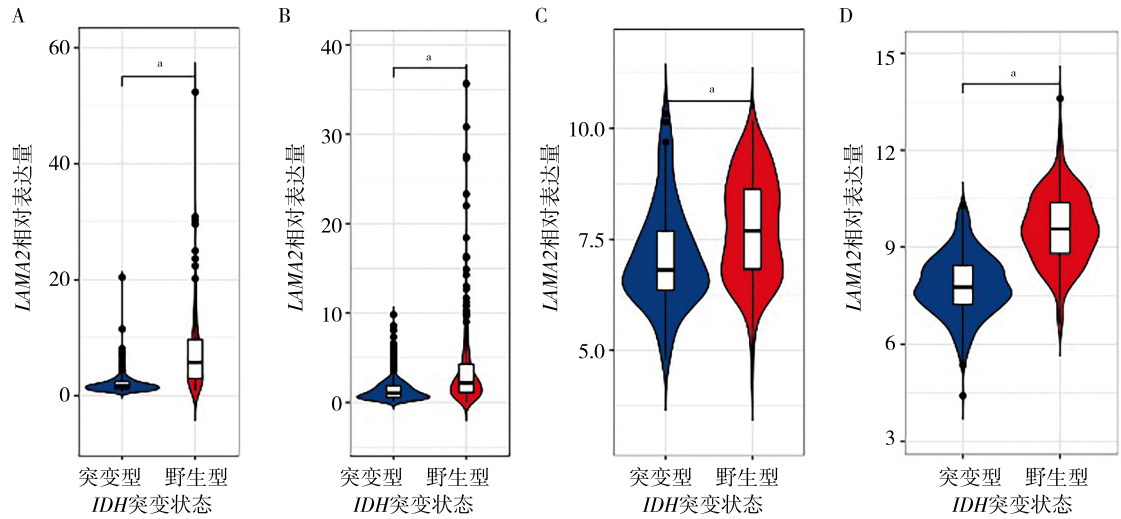
注: A为Ⅱ级脑胶质瘤苏木精-伊红染色; B为Ⅲ级脑胶质瘤苏木精-伊红染色; C为Ⅳ级脑胶质瘤苏木精-伊红染色; D为Ⅱ级脑胶质瘤LAMA2免疫组化染色; E为Ⅲ级脑胶质瘤LAMA2免疫组化染色; F为Ⅳ级脑胶质瘤LAMA2免疫组化染色

图2 各个分级脑胶质瘤苏木精-伊红及LAMA2免疫组化染色结果



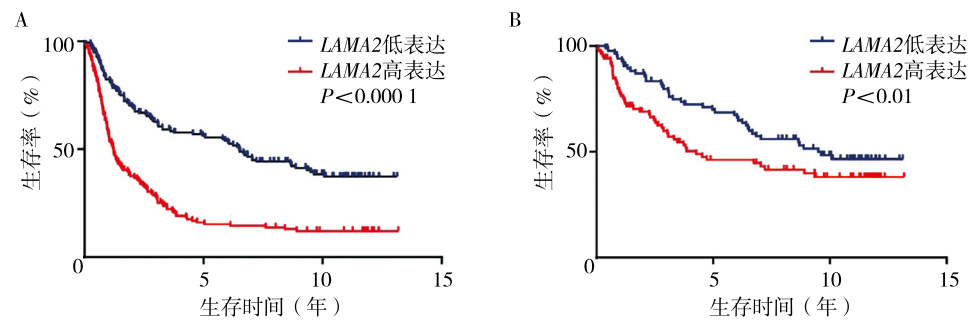
注: A为CGGA转录组测序数据; B为TCGA转录组测序数据; LAMA2层粘连蛋白亚基 α -2; 1组为前神经型; 2组为神经型; 3组为经典型; 4组为间质型; CGGA中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA癌症基因组图谱计划; * $P > 0.05$; ^b $P < 0.01$

图3 LAMA2在脑胶质瘤四分型中的表达比较



注：A 为 CGGA325 转录组测序数据；B 为 CGGA693 转录组测序数据；C 为 GSE16011 mRNA 芯片数据库；D 为 TCGA 转录组测序数据；LAMA2 层粘连蛋白亚基 $\alpha-2$ ；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 4 LAMA2 在 IDH 不同突变状态脑胶质瘤中的表达比较



注：A 为全级别胶质瘤；B 为低级别脑胶质瘤；LAMA2 层粘连蛋白亚基 $\alpha-2$ ；CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划

图 5 CGGA 转录组测序数据库中不同 LAMA2 基因表达水平脑胶质瘤患者的生存曲线

表 1 脑胶质瘤患者临床病理特征和 LAMA2 表达对患者预后影响的 Cox 回归分析

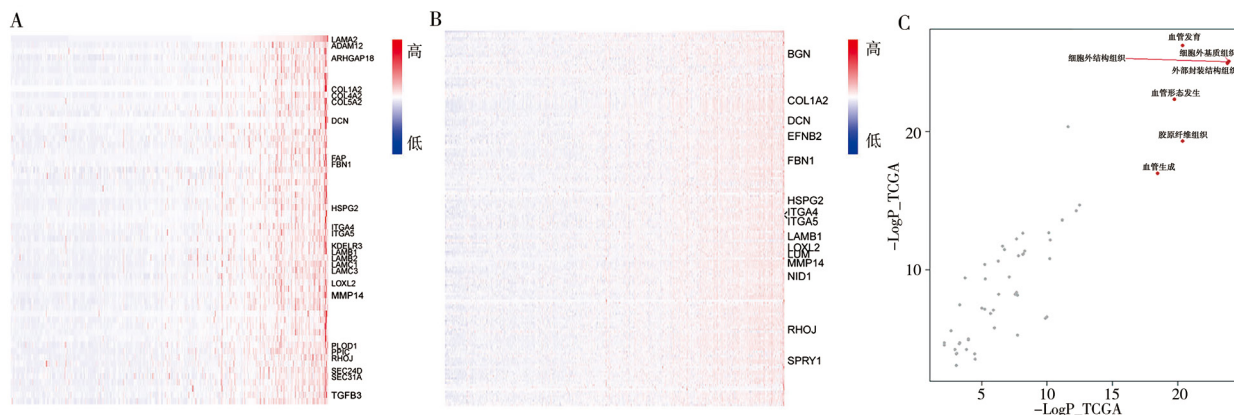
项目	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
年龄	1.054	1.038 ~ 1.070	< 0.001	1.027	1.010 ~ 1.044	0.002
WHO 病理学分级	2.897	2.337 ~ 3.591	< 0.001	1.921	1.438 ~ 2.566	< 0.001
化疗	1.768	1.223 ~ 2.556	0.002	0.908	0.593 ~ 1.391	0.658
放疗	1.000	0.575 ~ 1.741	0.999	—	—	—
IDH 突变	0.216	0.150 ~ 0.310	< 0.001	1.004	0.580 ~ 1.738	0.988
MGMT 甲基化	0.631	0.445 ~ 0.893	0.009	0.688	0.461 ~ 1.028	0.068
1p19q 共缺失	0.108	0.054 ~ 0.213	< 0.001	0.225	0.106 ~ 0.477	< 0.001
LAMA2 表达量	1.081	1.062 ~ 1.102	< 0.001	1.037	1.010 ~ 1.065	0.007

注：LAMA2 层粘连蛋白亚基 $\alpha-2$ ；IDH 异柠檬酸脱氢酶；MGMT O6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶；1p19q 共缺失 - 1 号染色体短臂(1p)和 19 号染色体长臂(19q)上同时缺失染色体片段；— 无数据

细胞外基质的重要性日益受到关注。脑胶质瘤细胞通过降解和重塑细胞外基质来实现侵袭性生长,这个过程涉及多种蛋白酶和基质分子的相互作用,特别是在肿瘤边缘区域,基底膜的完整性和组成发生显著改变,这种改变与肿瘤的侵袭和转移密切相关。

但是到目前为止,在脑胶质瘤中 LAMA2 发挥怎样的作用以及其作用机制,尚无文献报道。

在脑胶质瘤四分型中,经典型和间质型侵袭性较强,预后更差^[13]。脑胶质瘤的 IDH 突变状态也与预后显著相关, IDH 野生型脑胶质瘤患者的预后均



注: A、B 为 CGGA 和 TCGA 转录组测序库中 *LAMA2* 相关基因; C 为 CGGA 和 TCGA 转录组测序数据库中 *LAMA2* 相关基因富集生物学过程; *LAMA2* 层粘连蛋白亚基 α -2, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 癌症基因组图谱计划

图 6 CGGA 和 TCGA 转录组测序数据库中 *LAMA2* 表达水平相关基因富集的生物学过程

较突变型患者差^[14]。本研究结果显示,在脑胶质瘤的四分型分析数据中,恶性程度较高的经典型和间质型脑胶质瘤组 *LAMA2* 的表达水平高于恶性程度较低的前神经元型和神经元型,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结合 Cox 风险回归分析结果,提示 *LAMA2* 在脑胶质瘤中是一个可用来判断脑胶质瘤患者不良预后的因素。

本研究富集分析结果提示, *LAMA2* 蛋白可能参与脑胶质瘤细胞的细胞外基质组织、外部封装结构组织、细胞外结构组织、胶原纤维组织、血管发育、血管形态发生、血管生成等生物学过程。有文献报道,细胞外基质在脑胶质瘤细胞侵袭过程中起着至关重要的作用^[15]。血管结构异常增生是各类实体瘤中的常见现象,在高级别脑胶质瘤中尤为显著,常预示着不良的预后^[16]。以上研究结果和文献报道提示, *LAMA2* 可能通过影响脑胶质瘤细胞外基质和血管生成相关的生物学过程来促其进展。

综上,本研究尚不足以证明 *LAMA2* 可以作为独立的驱动基因决定脑胶质瘤的恶性程度,还需要更多更深入的基础研究来明确 *LAMA2* 在脑胶质瘤中发挥的功能与机制。但是本研究结果表明 *LAMA2* 的高表达与脑胶质瘤不良预后显著相关,并在脑胶质瘤的发展过程中发挥了重要作用。这些结果提示, *LAMA2* 蛋白可能通过调控细胞外基质和血管的发生从而影响脑胶质瘤的发展,有可能成为推断患者预后的指标和分子治疗的潜在靶点。靶向干预 *LAMA2* 蛋白可能延长患者的生存期,可成为标准化治疗的有效补充,这为脑胶质瘤的治疗提供了新的思路和理论基础。在后续的研究中,将进一步展开体内和体外实验,细化研究 *LAMA2* 在脑胶质瘤细胞外基质中的作用机制。

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、论文撰写为陈婧,研究设计、数据分析为张克难,提供分析工具、整理数据为李卓群、宁佐君

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013 [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(suppl_5): v1-v75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
- [2] 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.
- [3] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.
- [4] Mohassel P, Foley AR, Bönemann CG. Extracellular matrix-driven congenital muscular dystrophies [J]. Matrix Biol, 2018, 71-72: 188-204. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.005.
- [5] Ahmed M, Marziali LN, Arenas E, et al. Laminin α 2 controls mouse and human stem cell behaviour during midbrain dopaminergic neuron development [J]. Development, 2019, 146(16): dev172668. DOI: 10.1242/dev.172668.
- [6] Lokken N, Born AP, Duno M, et al. *LAMA2*-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies [J]. Muscle Nerve, 2015, 52(4): 547-553. DOI: 10.1002/mus.24588.
- [7] Liang J, Li H, Han J, et al. Mex3a interacts with *LAMA2* to promote lung adenocarcinoma metastasis via PI3K/AKT pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 614. DOI: 10.1038/s41419-020-02858-3.
- [8] Li S, Hu J, Li G, et al. Epigenetic regulation of LINC01270 in breast cancer progression by mediating *LAMA2* promoter methylation and MAPK signaling pathway [J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(4): 1359-1375. DOI: 10.1007/s10565-022-09763-9.
- [9] Lee S, Oh T, Chung H, et al. Identification of GABRA1 and *LAMA2* as new DNA methylation markers in colorectal cancer [J]. Int J Oncol, 2012, 40(3): 889-898. DOI: 10.3892/ijo.2011.1245.

[10] Zhang M, Zeng L, Peng Y, et al. Immune-related genes LAMA2 and IL1R1 correlate with tumor sites and predict poor survival in pancreatic adenocarcinoma[J]. Future Oncol, 2021, 17(23): 3061-3076. DOI: 10.2217/fon-2020-1012.

[11] Li Y, Xu K, Zhang Y, et al. Identification of a basement membrane-related genes signature with immune correlation in bladder urothelial carcinoma and verification in vitro[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1021. DOI: 10.1186/s12885-023-11340-0.

[12] Diao B, Yang P. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for laminin genes in ovarian cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27: 1609855. DOI: 10.3389/pore.2021.1609855.

[13] 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.

[14] Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Br J Cancer, 2020, 122(11): 1580-1589. DOI: 10.1038/s41416-020-0814-x.

[15] Ferrer VP, Moura Neto V, Mentlein R. Glioma infiltration and extracellular matrix: key players and modulators[J]. Glia, 2018, 66(8): 1542-1565. DOI: 10.1002/glia.23309.

[16] Zhang K, Liu X, Li G, et al. Clinical management and survival outcomes of patients with different molecular subtypes of diffuse gliomas in China (2011-2017): a multicenter retrospective study from CGGA[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(10): 1460-1476. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0469.

(收稿日期: 2024-11-18)

(本文编辑: 王影)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册