

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.12.1317

· 论 著 ·

BICD 货物接头蛋白 1 基因作为胶质瘤级别进展分子标志物的研究

胡慧敏^{1,2}, 李阳芳^{1,2*}

1. 首都医科大学北京市神经外科研究所, 北京 100050

2. 首都医科大学北京天坛医院神经外科, 北京 100050

[摘要] **目的** 检测 BICD 货物接头蛋白 1 (*BICD1*) 基因在中国人群各级别胶质瘤样本中的表达水平, 并探讨其在低级别胶质瘤向高级别胶质瘤进展过程中的潜在作用。**方法** 从中国脑胶质瘤基因组图谱 (CGGA) 的全转录组表达谱芯片数据库和全转录组测序数据库中收集 *BICD1* 的 mRNA 表达数据, 结合胶质瘤的世界卫生组织 (WHO) 级别、分子亚型、患者无进展生存期和总生存期及经典分子标志物的表达与突变数据, 分析 *BICD1* 表达与胶质瘤的级别进展及恶性程度的相关性。收集 WHO II、III 和 IV 级胶质瘤组织各 10 例, 提取 RNA 并反转录为 cDNA 进行实时荧光定量 PCR (qPCR), 分析各级别胶质瘤样本中 *BICD1* 在转录水平上的表达差异。**结果** CGGA 全转录组表达谱芯片和全转录组测序数据库中提取的表达数据显示, *BICD1* 的表达水平随着胶质瘤的级别升高而升高 (WHO III 及 IV 级 vs WHO II 级: $t=7.901$, $P<0.01$)。qPCR 结果显示较高级别的胶质瘤组织中 *BICD1* 的表达水平更高 (WHO III 级 vs WHO II 级: $t=3.514$, $P<0.01$; WHO IV 级 vs III 级: $t=2.128$, $P=0.0376$)。*BICD1* 高表达与胶质瘤患者更短的无进展生存期和总生存期均有关 (P 均 <0.01)。*BICD1* 在前神经型、神经型、经典型和间质型胶质瘤样本中的表达水平不同 ($F=21.8$, $P<0.01$), 其中间质型胶质瘤样本中 *BICD1* 表达水平最高, 前神经型胶质瘤样本中表达水平最低。*BICD1* 的表达水平与异柠檬酸脱氢酶 1 (*IDH1*) 突变、染色体 1p19q 联合缺失、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (*PTEN*) 突变等指示胶质瘤恶性程度的经典分子标志物相关, 其中 *IDH1* 突变胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平低于野生型样本 ($t=7.769$, $P<0.01$)。**结论** *BICD1* 可能是指示低级别胶质瘤发生级别进展和恶性进展的潜在分子标志物。

[关键词] 神经胶质瘤; BICD 货物接头蛋白 1; 肿瘤分期; 恶性程度; 生物学肿瘤标志物

[中图分类号] R 739.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)12-1317-06

BICD cargo adaptor 1 gene as a biomarker of grade progress of glioma

HU Hui-min^{1,2}, LI Yang-fang^{1,2*}

1. Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100050, China

2. Department of Neurosurgery, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

[Abstract] **Objective** To determine the expression level of BICD cargo adaptor 1 (*BICD1*) gene in different grades of glioma in Chinese population, and to explore its potential role in progress of low-grade glioma to high-grade. **Methods** The *BICD1* mRNA expression data were derived from whole transcriptome expression profile array database and whole transcriptome sequencing database of Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA). The information of World Health Organization (WHO) grade, molecular subtype, progression-free survival, overall survival, and expression levels and mutation status of typical molecular biomarkers were also collected from the database. The correlation of *BICD1* expression with progression and malignancy grade was analyzed. Ten samples of glioma of WHO II, III and IV grade were collected, and the extracted RNA was reverse transcribed into cDNA. Then real-time quantitative PCR (qPCR) was performed to analyze *BICD1* expression levels in each grade. **Results** Expression levels derived from whole transcriptome expression profile array database of CGGA and whole transcriptome sequencing database of CGGA showed that *BICD1* expression level was significantly increased with WHO grade of glioma (WHO III and IV grade vs WHO II grade: $t=7.901$, $P<0.01$). qPCR analysis showed that *BICD1* expression level was significantly higher in the glioma of high-grade versus the glioma of low-grade (WHO III grade vs WHO II grade: $t=3.514$, $P<0.01$; WHO IV grade vs III grade: $t=2.128$, $P=0.0376$). High expression of *BICD1* was significantly correlated with shorter progression-free

[收稿日期] 2018-07-24 **[接受日期]** 2018-08-02

[基金项目] 国家自然科学基金(81502495). Supported by National Natural Science Foundation of China (81502495).

[作者简介] 胡慧敏, 博士, 助理研究员. E-mail: huhm_bjni@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 010-67028785, E-mail: cclslyf@163.com

survival and overall survival of the glioma patients (both $P < 0.01$). The *BICD1* expression levels were significantly different between the proneural, neural, classical and mesenchymal gliomas ($F = 21.8$, $P < 0.01$), and the *BICD1* expression level in the mesenchymal glioma was the highest and the one in the proneural glioma was the lowest. The *BICD1* expression level was correlated with classical molecular markers of malignant degrees of glioma, such as isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) mutation, combined deletion of chromosome 1p19q and phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (*PTEN*) mutation. The expression level of *BICD1* was significantly lower in the *IDH1* mutation glioma samples than that in the wildtype samples ($t = 7.769$, $P < 0.01$). **Conclusion** *BICD1* may be a potential biomarker for grade progress and malignant progression of low-grade glioma.

[Key words] glioma; BICD cargo adaptor 1; neoplasm staging; malignant degree; biological tumor markers

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1317-1322]

脑胶质瘤是发病率最高的原发性颅内肿瘤,在我国 20~59 岁的人群中脑胶质瘤发病率约占颅内肿瘤的 31.1%^[1]。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 在 2007 年发布的中枢神经系统肿瘤分类指南中,根据胶质瘤的组织病理类型和恶性进展阶段,将弥漫性胶质瘤分为 WHO II、III、IV 级^[2]。其中 WHO II 级胶质瘤根据组织病理形态分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤; WHO III 级胶质瘤分为间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤及间变性少突星形细胞瘤; WHO IV 级的多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是侵袭性最强、恶性程度最高的胶质瘤^[2]。5%~10% 的 GBM 是由低级别的胶质瘤发展而来^[3-4]。WHO II、III 级胶质瘤进展到 GBM 的平均时间分别是 5 年和 2 年^[5]。低级别胶质瘤进展为 GBM 后其恶性进展更为迅速,患者的生活质量显著降低。基于中国脑胶质瘤基因组图谱 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA) 的统计,WHO II 级胶质瘤患者的中位生存期为 78.1 个月,WHO III 级的中位生存期为 37.6 个月,GBM 的中位生存期则仅为 14.4 个月^[1]。

低级别胶质瘤通常会发展为恶性程度更大的 GBM,但是驱动低级别胶质瘤发生级别进展和恶性进展的生物学机制尚未被充分揭示。本团队基于 CGGA 全转录组表达谱芯片数据和甲基化谱数据筛选出 7 个可能与胶质瘤恶性进展显著相关的基因:含表皮生长因子结构域的 fibulin 样细胞外基质蛋白 2 (epidermal growth factor-containing fibulin-like extracellular matrix protein 2, *EFEMP2*)、F-盒结构蛋白 17 (F-box protein 17, *FBXO17*)、平足蛋白 (podoplanin, *PDPN*)、BICD 货物接头蛋白 1 (BICD cargo adaptor 1, *BICD1*)、脱氧胞苷酸

脱氨酶 (deoxycytidylate deaminase, *DCTD*)、聚合酶 I 和转录释放因子 (polymerase I and transcript release factor, *PTRF*) 和间充质同源盒蛋白 2 (mesenchyme homeobox 2, *MEOX2*)^[6],然而这 7 个重要基因在胶质瘤发生、发展中的具体作用机制尚待研究。*BICD1* 基因编码的细胞骨架双尾蛋白 (bicaudal) D 同源蛋白是一种动力蛋白货物接头蛋白,该蛋白作为细胞内重要的动力蛋白激活动力结合蛋白 (dynactin-binding protein),可将 Rab6 连接至动力蛋白/动力蛋白激活蛋白复合体,从而调节高尔基体囊泡向内质网转运^[7]。已有研究报道 *BICD1* 可能与胶质母细胞瘤对替莫唑胺化学治疗和放射治疗的反应及患者的预后有关^[8]。本实验中我们集中揭示 *BICD1* 的表达水平与胶质瘤病理级别的相关性,探讨 *BICD1* 与胶质瘤恶性程度及患者预后的关系,初步探索 *BICD1* 作为低级别胶质瘤级别进展和恶性进展的有效分子标志物的潜在作用。

1 材料和方法

1.1 胶质瘤组织标本的来源 301 例 WHO II~IV 级脑胶质瘤标本来自 CGGA 中登记的 2005 年 1 月至 2012 年 12 月接受手术切除的患者,其中男 180 例、女 121 例。所有组织标本和患者随访信息的采集均经过北京天坛医院伦理委员会审核批准。

1.2 胶质瘤病理学级别确定 术中切除的新鲜肿瘤组织立即置于液氮中保存。取少量液氮保存的组织经甲醛固定及梯度脱水后进行石蜡包埋,4 μm 切片经 H-E 染色制片。所有胶质瘤样本的 H-E 染色图片均由 2 位具备 5 年以上工作经验的神经病理学专家,根据 WHO 中枢神经系统肿瘤分级标准重复确定病理级别,肿瘤细胞占组织中细胞总数的比

例 >80% 的样本方可纳入研究。

1.3 RNA 提取及全转录组表达谱芯片分析与全转录组测序 将冻存肿瘤组织从液氮中取出后立即加入组织裂解液, 用手持微量匀浆机 (北京天根生化科技有限公司) 充分研磨破碎后加入蛋白酶 K, 置于 56 °C 水浴中消化 15 min。用 RNA 提取试剂盒 (德国 QIAGEN 公司) 抽提总 RNA。用 NanoDrop 2000 (美国 Thermo 公司) 检测 RNA 浓度和纯度 (纯度合格 RNA 的 260 nm 和 280 nm 处光密度比值为 1.8~2.0), 将总 RNA 稀释 10 倍后进行琼脂糖凝胶电泳以检测 RNA 完整性 (28S 条带和 18S 条带清晰锐利, 且亮度之比约为 2:1 的 RNA 完整性较好)。取 1 μg 质检合格的总 RNA 用 SuperScript III 反转录试剂盒 (美国 Invitrogen 公司) 合成 cDNA。用人类全基因组微阵列芯片 (美国 Agilent 公司) 对组织的全基因组 mRNA 表达水平进行检测分析。

CGGA 全转录组测序的 mRNA 抽提和质检步骤同上, 测序平台为 Illumina HiSeq platform (美国 Illumina 公司)。

1.4 胶质瘤经典分子遗传学事件的检测 本研究中涉及的异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase 1, *IDH1*)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, *PTEN*) 及肿瘤抑制蛋白 P53 (tumor suppressor protein P53, *TP53*) 突变的状态, Ki67 表达水平、1 号染色体短臂和 19 号染色体长臂 (1p19q) 联合缺失的状态及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 扩增等胶质瘤经典分子遗传学事件的数据均来自 CGGA 中对样本的标注。以上遗传学事件的检测方法在中国脑胶质瘤分子诊疗指南附录^[9]中进行了详细描述。

1.5 胶质瘤分子亚型的确定 本研究中胶质瘤分子亚型的分型信息来源于 CGGA 中对样本进行的分型标注。CGGA 对样本的分型标注依据 Brennan 等^[10]报道的方法: 将样本分为 4 个转录特征分子亚型 (前神经元型、神经元型、经典型和间质型)。这 4 个分子亚型的转录特征采取 Verhaak 等^[11]报道中采用的转录特征。

1.6 实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, qPCR) 随机选取 WHO II~IV 级胶质

瘤组织各 10 例, 采用动物组织总 RNA 提取试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 提取组织总 RNA。进行 RNA 浓度、纯度及完整性检测后, 使用 SuperScript III 反转录试剂盒 (美国 Invitrogen 公司) 合成 cDNA, 然后进行 qPCR 操作。*BICD1* 引物序列: 上游 5' -TCC ATC CAC CGG AAG GTT G-3', 下游 5' -GGC TCT GTT TCA GCT CGT TC-3'; 内参照基因 *GAPDH* 引物序列: 上游 5' -GGA GCG AGA TCC CTC CAA AAT-3', 下游 5' -GGC TGT TGT CAT ACT TCT CAT GG-3'。使用 SYBR® Select 预混液 (美国 Applied Biosystems 公司) 进行 PCR 扩增, 扩增条件依照该产品说明书进行。采用 $\Delta\Delta CT$ 法计算 *BICD1* 的相对表达量。

1.7 统计学处理 采用 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析与绘图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 各级别胶质瘤 *BICD1* 表达水平不同 301 例胶质瘤样本中 WHO II 级 122 例 (男 71 例、女 51 例, 平均年龄为 39 岁)、III 级 51 例 (男 29 例、女 22 例, 平均年龄为 43 岁)、IV 级 128 例 (男 80 例、女 48 例, 平均年龄为 47 岁)。CGGA 全转录组测序结果显示, 高级别 (WHO III 及 IV 级) 胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平高于低级别 (WHO II 级) 胶质瘤样本, 差异有统计学意义 ($t=7.901$, $P<0.01$; 图 1A)。CGGA 全基因组微阵列芯片分析结果也印证了低级别和高级别胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平相似的差异 ($t=4.026$, $P<0.01$; 图 1B)。qPCR 结果显示, WHO II 级胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平低于 WHO III 级, 而 WHO III 级胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平低于 WHO IV 级, 差异均有统计学意义 ($t=3.514$, $P<0.01$; $t=2.128$, $P=0.0376$; 图 1C)。

2.2 *BICD1* 表达水平影响胶质瘤患者的无进展生存期和总生存期 根据 CGGA 全转录组表达谱芯片数据库中提取出的 *BICD1* 表达值将患者分为 *BICD1* 高表达 (≥ -0.000925064) 及 *BICD1* 低

表达 ($< -0.000\ 925\ 064$) 两组。Kaplan-Meier 分析结果示, *BICD1* 低表达患者的无进展生存期长于 *BICD1* 高表达患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2A); 在高级别 (WHO III 及 IV 级) 胶质瘤患者中, *BICD1* 高表达者的总生

存期短于 *BICD1* 低表达者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2B); CGGA 全转录组测序数据库中 *BICD1* 高表达的胶质瘤 (WHO II ~ IV 级) 患者的总生存期短于 *BICD1* 低表达者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2C)。

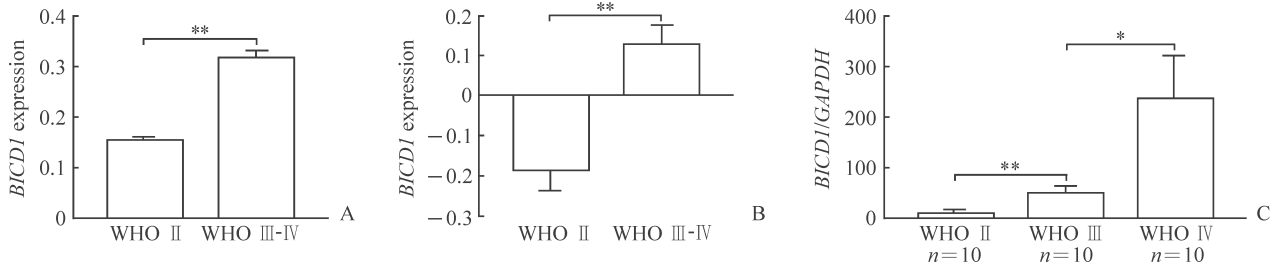


图 1 各级别胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平

Fig 1 Expression levels of *BICD1* in each grade of glioma samples

A: *BICD1* expressing data were derived from whole transcriptome sequencing database of CGGA; B: *BICD1* expressing data were derived from whole transcriptome expression profile array database of CGGA; C: *BICD1* expression levels were detected by qPCR. *BICD1*: BICD cargo adaptor 1; GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; WHO: World Health Organization; CGGA: Chinese Glioma Genome Atlas; qPCR: Real-time quantitative PCR. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. $\bar{x} \pm s$

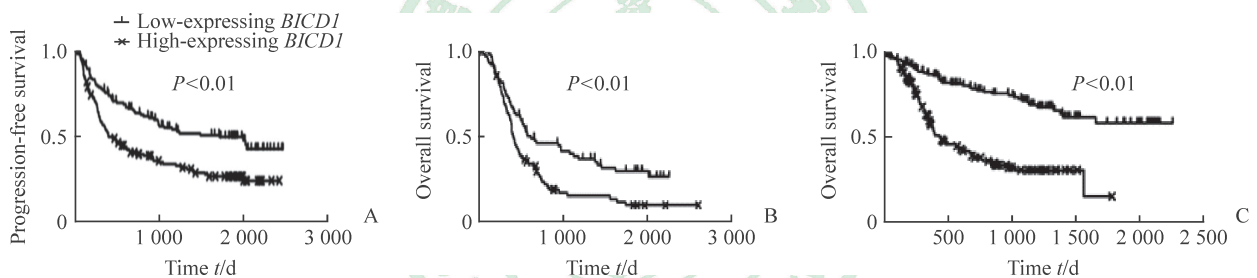


图 2 *BICD1* 表达水平影响胶质瘤患者的无进展生存期及总生存期

Fig 2 *BICD1* expression levels influencing progression-free survival and overall survival of glioma patients

A: The WHO II-IV grade glioma patients with high-expression level of *BICD1* had shorter progression-free survival (*BICD1* expression data were derived from transcriptome expression profile array database of CGGA); B: The WHO III-IV grade glioma patients with high-expression level of *BICD1* had shorter overall survival (*BICD1* expression data were derived from transcriptome expression profile array database of CGGA); C: The WHO II-IV grade glioma patients with high-expression level of *BICD1* had shorter overall survival (*BICD1* expression data were derived from transcriptome sequencing database of CGGA). *BICD1*: BICD cargo adaptor 1; WHO: World Health Organization; CGGA: Chinese Glioma Genome Atlas

2.3 *BICD1* 表达水平与胶质瘤经典分子病理事件的相关性 基于 CGGA 中对胶质瘤样本经典分子病理事件的标注 (是否发生 *IDH1*、*PTEN* 和 *TP53* 突变、Ki67 的表达水平、是否有染色体 1p19q 联合缺失以及是否具有 EGFR 扩增), 对 *BICD1* 表达水平 (提取自 CGGA 全转录组表达谱芯片数据库) 与胶质瘤经典分子病理事件的相关性进行研究。如图 3A 所示, *IDH1* 突变、染色体 1p19q 联合缺失在 *BICD1* 低表达的胶质瘤患者中发生率更高, *PTEN* 突变在 *BICD1* 高表达的胶质瘤患者中发生率更高, Ki67 高表达的样本在 *BICD1* 表达水平

高的患者队列中更集中, 而 *TP53* 突变和 EGFR 扩增没有表现出与 *BICD1* 表达水平明显的相关性。

对 CGGA 标注的不同分子亚型胶质瘤样本中 CGGA 全转录组表达谱芯片 *BICD1* 表达水平的分析结果 (图 3B) 示, *BICD1* 表达水平在前神经元型、神经元型、经典型和间质型胶质瘤样本中的差异有统计学意义 ($F = 21.8$, $P < 0.01$), 其中间质型胶质瘤样本中 *BICD1* 表达水平最高, 前神经元型胶质瘤样本中表达水平最低。

比较 *IDH1* 突变型和野生型胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平, 结果 (图 3C) 示 *IDH1* 突变

型胶质瘤样本中 *BICD1* 的表达水平低于野生型样本, 差异有统计学意义 ($t=7.769, P<0.01$)。

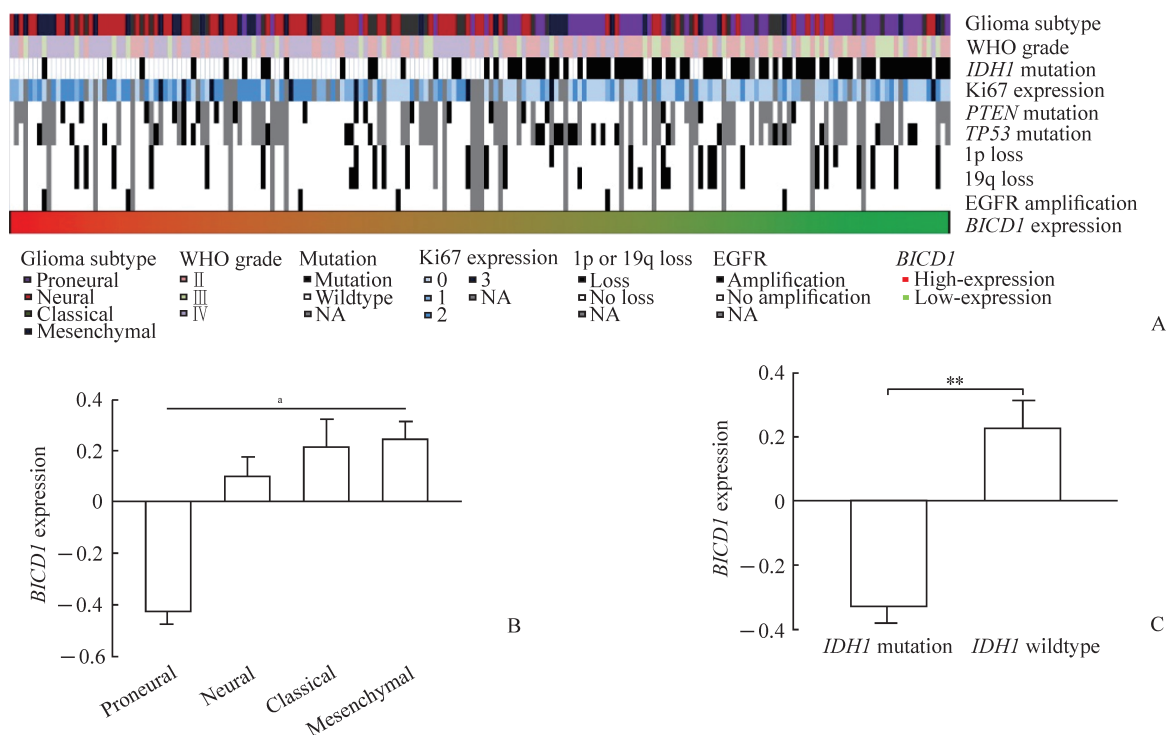


图 3 *BICD1* 表达水平与胶质瘤经典分子病理事件的相关性

Fig 3 Correlation of *BICD1* expression level with typical genomic alterations of glioma

A: Correlation of *BICD1* expression level with *IDH1* mutation, Ki67 expression level, *PTEN* mutation, *TP53* mutation, chromosome 1p19q loss and EGFR amplification (0-3 indicate the scores of Ki67 expression intensity, and NA indicates missing value); B: Expression levels of *BICD1* in different molecular subtypes of glioma samples; C: Expression levels of *BICD1* in *IDH1* mutation and wildtype glioma samples. *BICD1*: BICD cargo adaptor 1; *IDH1*: Isocitrate dehydrogenase 1; *PTEN*: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; *TP53*: Tumor suppressor protein 53; EGFR: Epidermal growth factor receptor; WHO: World Health Organization; CGGA: Chinese Glioma Genome Atlas. ^a: The difference was significant among the 4 groups. ^{**} $P<0.01$. $\bar{x} \pm s$

3 讨论

本研究探讨了 *BICD1* 与胶质瘤级别进展及恶性程度的相关性, 为进一步深入研究 *BICD1* 作为指示低级别胶质瘤发生级别进展和恶性进展的有效分子标志物奠定了基础。本研究是基于中国人群最大的脑胶质瘤生物信息及患者信息数据库开展的, 充足的样本信息保证了研究结果的可靠性和在中国人群的普适性。充分揭示 *BICD1* 表达水平与低级别胶质瘤发生进展相关性的生物学机制, 不仅有利于更好地理解胶质瘤的发生、发展的机制, 而且有助于开发阻断胶质瘤进展的有效手段。

BICD1 可将 Rab6 连接至动力蛋白/动力蛋白激活蛋白复合体上, 参与高尔基体到内质网的胞内运输^[7]。*BICD1* 参与了神经营养因子受体的胞内运输, 对于通过囊泡内吞作用进入细胞内的神

经营养因子受体, *BICD1* 还能调节其循环再利用的途径^[12]。本研究通过从 CGGA 中进行数据取样并分析, 发现 *BICD1* 的表达水平随着胶质瘤级别的进展逐渐升高, 提示其可能是一种与胶质瘤恶性进展相关的重要基因。依据胶质瘤组织中 *BICD1* 的表达水平, 将患者分为高表达及低表达组进行的生存分析, 发现 *BICD1* 高表达组患者的无进展生存期和总生存期均短于低表达组。这一结果进一步提示 *BICD1* 高表达可能与胶质瘤的恶性进展及患者预后有关。本研究除对全级别 (WHO II ~ IV 级) 胶质瘤的无进展生存期和总生存期进行分析外, 还分析了高级别 (WHO III 和 IV 级) 胶质瘤中 *BICD1* 的表达水平与患者总生存期的关系, 结果提示 *BICD1* 不仅可能参与了驱动低级别胶质瘤向高级别胶质瘤发生级别进展, 在高级别胶质瘤的内部, 高水平的 *BICD1* 也与胶

质瘤的恶性程度有相关性。

IDH1 R132H 突变(第 132 位的精氨酸突变为组氨酸)和染色体 1p19q 联合缺失是被广泛认可的指示胶质瘤患者有较好预后的分子标志物^[13-14], *Ki67* 是指示肿瘤细胞增殖的分子标志物^[15], *PTEN* 突变往往预示着恶性程度高的肿瘤表型^[16]。本研究结果提示这些肿瘤恶性表型特征与 *BICD1* 表达水平显著相关。除了 WHO 病理级别分型,基于基因表达特征的分子分型方法体现出胶质瘤分子亚型与神经细胞谱系的显著相关性,有利于揭示不同胶质瘤亚型的细胞起源^[11],因而成为一种被广泛认同的胶质瘤分型方法。本研究对不同分子亚型胶质瘤中 *BICD1* 表达水平的研究结果提示,细胞起源不同的胶质瘤可能有不同的 *BICD1* 表达水平。

鉴于胶质瘤级别进展过程中伴随着 *BICD1* 表达水平的增高, *BICD1* 可能作为胶质瘤级别进展的分子标志物。虽然本研究提出的假说有待进一步研究和验证,但是确认 *BICD1* 作为胶质瘤级别进展标志物的潜在作用对预测低级别胶质瘤患者的恶性进展时间和总生存期,以及及时进行治疗方案的决策具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] JIANG T, MAO Y, MA W, MAO Q, YOU Y, YANG X, et al; Chinese Glioma Cooperative Group (CGCG). CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas[J]. *Cancer Lett*, 2016, 375: 263-273.
- [2] LOUIS D N, OHGAKI H, WIESTLER O D, CAVENEE W K, BURGER P C, JOUVET A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114: 97-109.
- [3] OHGAKI H, KLEIHUES P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma[J]. *Am. J Pathol*, 2007, 170: 1445-1453.
- [4] OHGAKI H, DESSEN P, JOURDE B, HORSTMANN S, NISHIKAWA T, DI PATRE P L, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 6892-6899.
- [5] OHGAKI H, KLEIHUES P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. *J Neuropathol*, 2005, 64: 479-489.
- [6] HU H, WANG Z, LI M, ZENG F, WANG K, HUANG R, et al. Gene expression and methylation analyses suggest DCTD as a prognostic factor in malignant glioma[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 11568. doi: 10.1038/s41598-017-11962-y.
- [7] FUCHS E, SHORT B, BARR F A. Assay and properties of rab6 interaction with dynein-dynactin complexes[J]. *Methods Enzymol*, 2005, 403: 607-618.
- [8] HUANG S P, CHANG Y C, LOW Q H, WU A T H, CHEN C L, LIN Y F, et al. *BICD1* expression, as a potential biomarker for prognosis and predicting response to therapy in patients with glioblastomas[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 113766-113791.
- [9] 中国脑胶质瘤协作组,中国脑胶质瘤基因组图谱计划. 中国脑胶质瘤分子诊疗指南附录[J]. *中华神经外科杂志*, 2014,30:523-527.
- [10] BRENNAN C W, VERHAAK R G, MCKENNA A, CAMPOS B, NOUSHMEHR H, SALAMA S R, et al; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma[J]. *Cell*, 2013,155: 462-477.
- [11] VERHAAK R G, HOADLEY K A, PURDOM E, WANG V, QI Y, WILKERSON M D, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in *PDGFRA*, *IDH1*, *EGFR*, and *NF1*[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17: 98-110.
- [12] JOHNSTON A L, LUN X, RAHN J J, LIACINI A, WANG L, HAMILTON M G, et al. The p75 neurotrophin receptor is a central regulator of glioma invasion[J/OL]. *PLoS Biol*, 2007, 5: e212. doi: 10.1371/journal.pbio.0050212.
- [13] YAN H, PARSONS D W, JIN G, MCLENDON R, RASHEED B A, YUAN W, et al. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 765-773.
- [14] BOURNE T D, SCHIFF D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6: 695-701.
- [15] PAULUS W. GFAP, *Ki67* and *IDH1*: perhaps the golden triad of glioma immunohistochemistry[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118: 603-604.
- [16] LIU Y, HU H, ZHANG C, WANG Z, LI M, JIANG T. Integrated analysis identified genes associated with a favorable prognosis in oligodendrogliomas[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55: 169-176.

[本文编辑] 杨亚红