

# 胶质瘤组织中 TRIP4 和 DDIT4 水平表达及其与临床病理特征和预后的关系

井山泉<sup>a</sup>, 梁莉萍<sup>b</sup>, 刘林林<sup>a</sup>, 李 辉<sup>a</sup>, 李聪慧<sup>a</sup>, 徐丽峰<sup>a</sup>

(河北医科大学第一医院 a. 神经外科; b. 介入治疗科, 石家庄 050031)

**摘要:** **目的** 研究胶质瘤组织中甲状腺激素受体结合蛋白 4(thyroid hormone receptor interacting protein 4, TRIP4) 和 DNA 损伤诱导转录因子 4(DNA damage inducing transcription factor 4, DDIT4) 水平表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2018 年 2 月 ~ 2019 年 2 月河北医科大学第一医院收治的 94 例胶质瘤患者为研究对象。应用免疫组织化学法检测组织中 TRIP4 和 DDIT4 蛋白表达。比较不同临床病理特征脑胶质瘤组织中 TRIP4 和 DDIT4 蛋白表达。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 TRIP4 和 DDIT4 蛋白表达胶质瘤患者生存预后的差异。单因素和多因素 COX 回归分析影响胶质瘤患者生存预后的因素。**结果** 胶质瘤组织中 TRIP4 (68.09%) 和 DDIT4 (65.96%) 蛋白阳性率高于瘤旁组织 (13.83%, 10.64%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=57.212, 60.866$ , 均  $P < 0.05$ )。胶质瘤组织中 TRIP4 和 DDIT4 蛋白表达呈显著正相关性 ( $r=0.722, P < 0.05$ )。WHO 分级 III 级、肿瘤直径  $\geq 3$  cm 胶质瘤组织中 TRIP4 和 DDIT4 蛋白阳性率均高于 WHO 分级 I ~ II 级、肿瘤直径  $< 3$  cm 胶质瘤组织, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=6.393 \sim 14.754$ , 均  $P < 0.05$ )。TRIP4 阳性表达组和阴性表达组三年总体生存率分别为 37.50% (24/64), 66.67% (20/30), TRIP4 阳性表达组三年累积生存率低于阴性表达组, 差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=5.949, P=0.015$ )。DDIT4 阳性表达组和阴性表达组三年总体生存率分别为 37.10% (23/62), 70.00% (21/30), DDIT4 阳性表达组三年累积生存率低于阴性表达组, 差异具有统计学意义 (Log-rank  $\chi^2=7.642, P=0.006$ )。肿瘤直径  $\geq 3$  cm (HR=1.614,  $P=0.000$ ), WHO 分级 III 级 (HR=1.790,  $P=0.000$ ), TRIP4 阳性表达 (HR=1.665,  $P=0.000$ ), DDIT4 阳性表达 (HR=1.476,  $P=0.000$ ) 是影响胶质瘤患者生存预后的独立危险因素。**结论** 胶质瘤组织中 TRIP4 和 DDIT4 蛋白表达升高, 两者与肿瘤直径及 WHO 分级相关, 是潜在的评估胶质瘤预后的肿瘤标志物。

**关键词:** 胶质瘤; 甲状腺激素受体结合蛋白 4; DNA 损伤诱导转录因子 4

**中图分类号:** R739.4; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-018-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.004

## Expression of TRIP4 and DDIT4 in Glioma Tissue and Their Relationship with Clinical Pathological Parameters and Prognosis

JING Shanquan<sup>a</sup>, LIANG Liping<sup>b</sup>, LIU Linlin<sup>a</sup>, LI Hui<sup>a</sup>, LI Conghui<sup>a</sup>, XU Lifeng<sup>a</sup> (a. *Department of Neurosurgery*; b. *Department of Interventional Therapy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China*)

**Abstract: Objective** To study the expression of thyroid hormone receptor binding protein 4 (TRIP4) and DNA damage inducing transcription factor 4 (DDIT4) in glioma tissue and their relationship with clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** 94 glioma patients admitted to the First Hospital of Hebei Medical University from February 2018 to February 2019 were selected as the research subjects. The expression of TRIP4, DDIT4 proteins in tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of TRIP4, DDIT4 proteins in glioma tissues and clinical pathological characteristics were compared. The differences in survival prognosis of glioma patients with different levels of TRIP4, DDIT4 protein expression were analyzed by Kaplan-Meier survival curve. Univariate and multivariate COX regression analysis was conducted to analyze the factors affecting the survival prognosis of glioma patients. **Results** The positive rates of TRIP4 (68.09%), DDIT4 (65.96%) proteins in glioma tissues were higher than those in adjacent tissues (13.83%, 10.64%), with statistically significant differences ( $\chi^2=57.212, 60.866$ , all  $P < 0.05$ ). There was a significant positive correlation between TRIP4 and DDIT4 protein expression in glioma tissues ( $r=0.722, P < 0.05$ ). The positive rates of TRIP4 (83.64% vs 46.15%, 80.00% vs 51.28%) and DDIT4 (80.00% vs 46.15%, 76.36% vs 51.28%) proteins in glioma tissues with tumor diameter  $\geq 3$  cm, WHO grade III

**基金项目:** 河北省医学科学研究重点项目 (编号: 20160702); 不同临床病理特征脑胶质瘤组织中 TRIP4, DDIT4 蛋白表达及预后研究。

**作者简介:** 井山泉 (1982-), 男, 硕士, 副主任医师, 从事脑胶质瘤方向的研究, E-mail: jingshanquan001@163.com。

**通讯作者:** 徐丽峰 (1984-), 男, 硕士, 副主任医师, 从事脑胶质瘤方向的研究, E-mail: xulf200@163.com。

were significantly higher than those in tissues with tumor diameter < 3cm, WHO grade I ~ II ( $\chi^2=6.393 \sim 14.754$ ,  $P<0.05$ ). The 3-year overall survival rates of the TRIP4 positive and negative expression groups were 37.50% (24/64) and 66.67% (20/30), respectively. The 3-year cumulative survival of the TRIP4 positive expression group was significantly lower than that in the TRIP4 negative expression group (Log-rank  $\chi^2=5.949$ ,  $P=0.015$ ). The 3-year overall survival rate of DDIT4 positive and negative expression group was 37.10% (23/62) and 70.00% (21/30), respectively. The 3-year cumulative survival of the DDIT4 positive expression group was significantly lower than that in the DDIT4 negative expression group (Log-rank  $\chi^2=7.642$ ,  $P=0.006$ ). Tumor diameter  $\geq 3$ cm (HR=1.614,  $P=0.000$ ), WHO grade III (HR=1.790,  $P=0.000$ ), positive TRIP4 (HR=1.665,  $P=0.000$ ) and positive DDIT4 (HR=1.476,  $P=0.000$ ) were independent risk factors affecting the survival prognosis of glioma patients. **Conclusion** The expression of TRIP4 and DDIT4 protein in glioma tissue was increased. Both of them were related to tumor diameter and WHO grade, and are potential tumor markers for survival prognosis of glioma.

**Keywords:** glioma; thyroid hormone receptor interacting protein 4; DNA damage inducing transcription factor 4

胶质瘤是中枢神经系统恶性肿瘤, 占颅脑恶性肿瘤的 80% 以上<sup>[1]</sup>。胶质瘤恶性程度高, 预后极差, 五年生存率约 5%<sup>[2]</sup>。胶质瘤的治疗包括手术及放化疗等, 但治疗后肿瘤易复发和耐药性形成<sup>[3]</sup>。寻找能够评估胶质瘤预后的肿瘤标志物, 有助于胶质瘤的临床诊治。甲状腺激素受体结合蛋白 4(thyroid hormone receptor interacting protein 4, TRIP4) 参与构成凋亡相关斑点样蛋白复合物, 促进转录因子、核受体的转录激活<sup>[4]</sup>。研究发现, TRIP4 能够激活丝裂原活化的蛋白激酶途径及磷脂酰肌醇 3 激酶途径, 促进宫颈癌的增殖及转移<sup>[5]</sup>。DNA 损伤诱导转录因子 4(DNA damage-inducible transcript4, DDIT4) 能与 14-3-3 蛋白结合, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 参与机体抗病毒的防御反应<sup>[6]</sup>。研究表明, 胃癌中 DDIT4 的过表达能抑制 P53 信号通路, 激活丝裂原活化蛋白激酶, 诱导肿瘤恶性增殖, 导致患者不良预后<sup>[7]</sup>。目前胶质瘤中 TRIP4 及 DDIT4 的表达及临床意义尚不清楚。本文通过研究 TRIP4 及 DDIT4 在胶质瘤组织中的表达, 探讨两者与临床病理特征及预后的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择 2018 年 2 月 ~ 2019 年 2 月河北医科大学第一医院收治的 94 例脑胶质瘤患者为研究对象。纳入标准: ①经病理组织检查明确为胶质瘤; ②初次发病并接受镜下手术全切除治疗, 术前均无放化疗等的肿瘤治疗; ③患者及家属对本研究知情同意, 能够配合随访, 临床资料完整。排除标准: ①并发其他恶性肿瘤; ②近三月有心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病; ③伴有严重肝肾等脏器功能不全。胶质瘤患者中, 年龄 35 ~ 72 (57.58 ± 7.89) 岁; 男性 52 例, 女性 42 例; 病理类型: 星形胶质细胞瘤 40 例, 少突胶质细胞瘤 33 例; 室管膜瘤 21 例; 肿瘤直径  $\geq 3$ cm 55 例, < 3cm 39 例; 侵犯脑叶数 < 2 个 41 例,  $\geq 2$  个 53 例; WHO 分级: I ~ II 级 39 例, III 级 55 例。本研究经医院伦理委员会审核通过。

**1.2 仪器与试剂** EG1160 全自动石蜡包埋机 (德

国徕卡公司); HM 340E 石蜡切片机 (美国赛默飞公司)。CX43 倒置显微镜 (日本奥林帕斯公司); PV6000 免疫组织化学试剂盒 (北京中杉金桥公司); TRIP4, DDIT4 单克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab70627, ab106356)。

## 1.3 方法

**1.3.1 免疫组织化学检测:** 将胶质瘤组织及瘤旁组织用 10g/dl 组织固定液固定 12h, 常规石蜡包埋, 切片机切片, 厚度 3  $\mu$ m。按常规免疫组织化学步骤进行染色, TRIP4, DDIT4 单克隆抗体稀释比均为 1 : 500。根据阳性染色强度和染色面积的乘积进行染色评分。染色强度评分: 不着色为 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 深褐色 3 分; 染色面积评分为 <25% 为 1 分, 25% ~ 50% 为 2 分, >50% 为 3 分; 0 ~ 2 分判定为阴性, 3 ~ 9 分为阳性。

**1.3.2 术后治疗及随访:** 所有患者均接受镜下胶质瘤切除术, 术后 2 ~ 4 周开始进行放化疗。化疗药物为替莫唑胺, 同步放化疗期间替莫唑胺 75mg/m<sup>2</sup>/天, 连服 42 天。辅助化疗期间替莫唑胺 200mg/m<sup>2</sup>/天, 连续 5 天, 每间隔 28 天重复一次, 共 6 个周期。采用三维适形放疗或调强放疗对计划靶区进行局部照射, 总剂量为 60Gy, 分 30 次, 每次 2Gy, 每周治疗 5 天, 休息 2 天, 共治疗 6 周。所有患者自病理确诊起进行定期门诊或电话方式随访, 术后第 1 年每 3 个月复查一次, 术后第 2 ~ 3 年每 6 个月随访一次。随访内容为患者生存情况及生存时间等。随访截止至随访时间结束 (2022 年 3 月 1 日) 或死亡。

**1.4 统计学分析** 用 SPSS23.0 进行数据分析。计数资料以率 (%) 表示, 组间样本率比较采用卡方 ( $\chi^2$ ) 检验。生存分析参与 Kaplan-Meier 曲线法, 不同 TRIP4, DDIT4 蛋白表达组曲线间比较采用 Log-rank 检验。胶质瘤组织中 TRIP4 与 DDIT4 蛋白表达的相关性采用 Spearman 秩相关分析。单因素及多因素 COX 回归分析影响胶质瘤患者预后的因素。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 胶质瘤组织中 TRIP4, DDIT4 蛋白表达 胶质瘤组织中 TRIP4 蛋白表达主要位于细胞核, 部分位于细胞浆。DDIT4 蛋白表达主要位于细胞浆和细胞膜, 部分位于细胞核。胶质瘤组织中 TRIP4, DDIT4 蛋白阳性率分别为 68.09% (64/94), 65.96% (62/94), 高于癌旁组织 13.83% (13/94), 10.64% (10/94), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=57.212$ , 60.866, 均  $P < 0.001$ )。

2.2 胶质瘤组织中 TRIP4 与 DDIT4 蛋白阳性评分的相关性 见表 1。胶质瘤组织中 TRIP4 与 DDIT4 蛋白阳性评分呈显著正相关性 ( $r=0.722$ ,  $P < 0.001$ )。

2.3 TRIP4, DDIT4 蛋白表达与胶质瘤患者临床病理参数关系 见表 2。WHO 分级Ⅲ级、肿瘤直径

$\geq 3\text{cm}$  胶质瘤组织中 TRIP4, DDIT4 蛋白阳性率高于 WHO 分级 I ~ II 级、肿瘤直径  $< 3\text{cm}$  的胶质瘤组织, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 胶质瘤组织中 TRIP4, DDIT4 蛋白阳性评分的相关性 (n)

类别	DDIT4 阳性					
	0分	1分	2分	4分	6分	9分
TRIP4 阳性	0分	12	0	0	0	0
	1分	0	7	0	0	0
	2分	0	2	9	0	1
	4分	0	0	0	1	8
	6分	0	0	1	8	6
	9分	0	0	2	7	6

表 2 TRIP4, DDIT4 蛋白表达与胶质瘤患者临床病理参数关系 [n(%)]

类 别	n	TRIP4 阳性	$\chi^2$	P	DDIT4 阳性	$\chi^2$	P
年龄 (岁)	$\geq 60$	44	33 (75.00)	1.820	0.177	32 (72.73)	1.688
	$< 60$	50	31 (62.00)			30 (60.00)	
性别	男	52	37 (71.15)	0.932	0.334	36 (69.23)	0.555
	女	42	27 (64.29)			26 (61.90)	
病理类型	星形胶质细胞瘤	40	30 (75.00)	2.067	0.356	29 (72.50)	1.609
	少突胶质细胞瘤	33	22 (66.67)			20 (60.61)	
	室管膜瘤	21	12 (57.14)			13 (61.90)	
肿瘤直径 (cm)	$\geq 3$	55	44 (80.00)	8.661	0.003	42 (76.36)	6.393
	$< 3$	39	20 (51.28)			20 (51.28)	
侵犯脑叶数 (个)	$< 2$	41	25 (60.98)	1.691	0.193	24 (58.54)	1.783
	$\geq 2$	53	39 (73.58)			38 (71.70)	
WHO 分级	I ~ II 级	39	18 (46.15)	14.754	$< 0.001$	18 (46.15)	11.642
	Ⅲ级	55	46 (83.64)			44 (80.00)	

2.4 TRIP4, DDIT4 蛋白表达对胶质瘤患者生存预后的影响 随访 3 ~ 36 个月, 随访期间失访 2 例, 死亡 50 例, 三年总体生存率为 46.81% (44/94)。TRIP4 阳性表达组和阴性表达组三年总体生存率分别为 37.50% (24/64), 66.67% (20/30)。TRIP4 阳性表达组三年累积生存率低于阴性表达组, 差异

具有统计学意义 ( $\text{Log-rank}\chi^2=5.949$ ,  $P=0.015$ )。DDIT4 阳性表达组和阴性表达组三年总体生存率分别为 37.10% (23/62), 70.00% (21/30)。DDIT4 阳性表达组三年累积生存率低于阴性表达组, 差异具有统计学意义 ( $\text{Log-rank}\chi^2=7.642$ ,  $P=0.006$ )。见图 1。

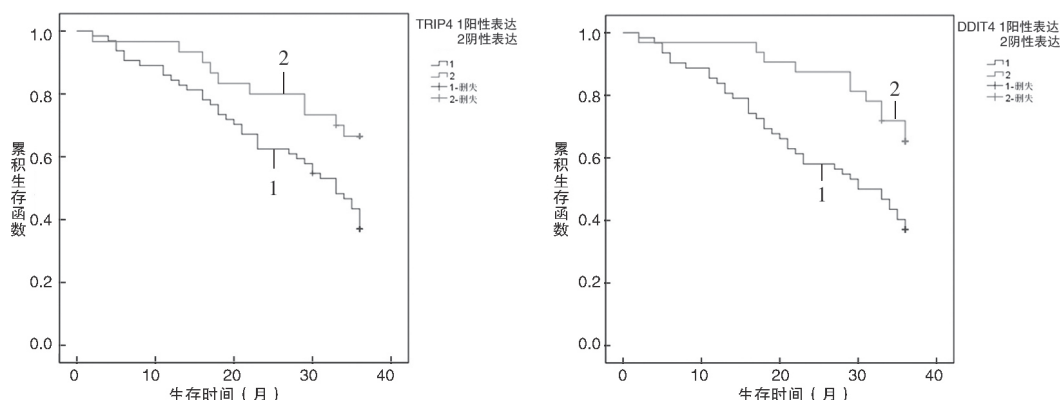


图 1 TRIP4, DDIT4 蛋白表达对胶质瘤患者生存预后的影响

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析 见表 3, 4。以胶质瘤患者预后为因变量 (1=死亡, 0=存活, t=时间), 单因素及多因素 COX 回归分析结果显

示肿瘤直径  $\geq 3\text{cm}$ 、WHO 分级Ⅲ级、TRIP4 阳性表达、DDIT4 阳性表达是影响患者生存预后的独立危险因素。



表 3		单因素 COX 回归分析					
类 别	赋 值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.142	0.115	1.525	0.345	1.153	0.920 ~ 1.444
性别	男 vs 女	0.186	0.170	1.197	0.533	1.204	0.863 ~ 1.681
病理类型	星形胶质细胞瘤 vs 少突胶质细胞瘤和室管膜瘤	0.246	0.209	1.385	0.344	1.279	0.849 ~ 1.926
侵犯脑叶数	≥ 2 个 vs < 2 个	0.373	0.252	2.191	0.261	1.452	0.867 ~ 2.380
WHO 分级	Ⅲ级 vs Ⅰ ~ Ⅱ级	0.473	0.162	8.525	< 0.001	1.605	1.168 ~ 2.205
肿瘤直径	≥ 3cm vs < 3cm	0.568	0.183	9.634	< 0.001	1.765	1.233 ~ 2.526
TRIP4	阳性 vs 阴性	0.620	0.176	12.410	< 0.001	1.859	1.317 ~ 2.625
DDIT4	阳性 vs 阴性	0.474	0.141	11.301	< 0.001	1.606	1.219 ~ 2.118

表 4		多因素 COX 回归模型分析				
类 别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	HR	95%CI
WHO 分级	0.582	0.114	21.064	< 0.001	1.790	1.431 ~ 2.238
肿瘤直径	0.479	0.130	13.576	< 0.001	1.614	1.251 ~ 2.083
TRIP4	0.510	0.168	9.216	< 0.001	1.665	1.198 ~ 2.315
DDIT4	0.389	0.121	10.335	< 0.001	1.476	1.164 ~ 1.870

3 讨论

胶质瘤起源于神经胶质细胞，恶性程度极高，近年来其发病率有不断升高的趋势<sup>[8]</sup>。胶质瘤的发生与高电离辐射及遗传基因突变有关，但胶质瘤的具体发病机制仍然尚未阐明。WHO 分级等临床病理因素是临床上常用的用于胶质瘤预后评估指标。但由于胶质瘤具有较高的异质性，不同胶质瘤患者对放化疗及免疫治疗的敏感性不同，导致临床预后存在一定的差异<sup>[9]</sup>。因此，深入研究胶质瘤疾病机制，寻找能够准确评估胶质瘤临床预后的分子标志物，对于指导临床诊治具有重要临床意义。

甲状腺激素受体结合蛋白 4(TRIP4) 编码基因位于 15q22.31，编码蛋白具有转录共激活因子的活性，发挥桥接转录因子，重塑染色质结构的生物学功能。近年来报道，TRIP4 能够作为转录因子 AP-1 和核因子  $\kappa$  B 的共激活因子，促进下游癌基因的表达，导致宫颈癌等恶性肿瘤进展<sup>[5, 10]</sup>。本研究，胶质瘤组织中 TRIP4 的表达升高，提示 TRIP4 参与促进胶质瘤的发生发展。分析其原因，胶质瘤中 TRIP4 的表达上调与肿瘤缺氧微环境有关。研究表明，胶质瘤由于肿瘤细胞快速增殖，处于缺血缺氧的状态，导致缺氧诱导因子 1 $\alpha$  显著升高<sup>[11]</sup>，缺氧诱导因子 1 $\alpha$  能够结合 TRIP4 基因启动子区的缺氧反应原件，在转录水平上调 TRIP4 的蛋白表达，促进细胞的增殖及迁移<sup>[12]</sup>。此外，TRIP4 表达与胶质瘤 WHO 分级及肿瘤直径有关，提示 TRIP4 能促进胶质瘤的肿瘤进展。分析其机制，TRIP4 能够激活肿瘤细胞中丝裂原活化蛋白激酶通路、端粒酶相关通路等多条信号传导通路，增强肿瘤的无限增殖及侵袭转移能力，导致肿瘤进展<sup>[5-6]</sup>。有学者发现，TRIP4 的表达升高能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋

白激酶 B 等信号通路，直接促进 RAS 等癌基因的表达，抑制凋亡相关基因如 Bcl-2 的表达，促进肿瘤的增殖及侵袭能力<sup>[13]</sup>。因此，胶质瘤中 TRIP4 的表达升高促进肿瘤的发生发展，可能是新的胶质瘤肿瘤标志物。本研究发现，胶质瘤组织中 TRIP4 阳性表达患者预后较差，表明 TRIP4 是一种新的胶质瘤预后相关肿瘤标志物。笔者分析，TRIP4 阳性表达可能是通过增强肿瘤细胞对放化疗治疗抵抗性或耐药性，导致患者不良预后。有学者报道，TRIP4 表达升高能够促进人端粒酶逆转录酶、DNA 双链断裂修复蛋白 RAD51 等 DNA 修复损伤相关基因的表达，增强肿瘤细胞对放射治疗的抵抗性，而敲低 TRIP4 后能够恢复肿瘤对放疗的敏感性<sup>[5]</sup>。因此，以 TRIP4 为靶点的临床治疗可能有助于增强对放化疗治疗的敏感性，进而改善胶质瘤患者的生存预后。

DNA 损伤诱导转录因子 4(DDIT4) 又称为 DNA 损伤应答蛋白，在 DNA 损伤、缺血缺氧等细胞应激状态下表达上调，通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1，参与细胞增殖、凋亡及分化调节<sup>[14-15]</sup>。近年来研究发现，DDIT4 在胰腺癌等恶性肿瘤中表达升高，其能够诱导肿瘤细胞上皮间质转化的发生，促进肿瘤侵袭和转移<sup>[16]</sup>。本研究中，胶质瘤癌中 DDIT4 表达升高，提示 DDIT4 可能是一种致癌基因，促进胶质瘤的发生。胶质瘤中 DDIT4 的表达受内源性 RNA 网络调控。HU 等<sup>[17]</sup>研究表明，胶质母细胞瘤中 miRNA-22-3p 表达降低，其不能结合 DDIT4 mRNA 的 3' 非编码区，进而增加 DDIT4 mRNA 稳定性，导致 DDIT4 蛋白表达升高，肿瘤增殖能力增强。此外，本研究发现 DDIT4 表达与胶质瘤患者不良临床病理特征有关，提示

DDIT4可能在胶质瘤中发挥肿瘤促进作用。分析其原因,可能是DDIT4的表达升高促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤进展。LÜ等<sup>[18]</sup>研究发现,DDIT4的表达升高能够促进IL-34分泌产生,IL-34促进单核巨噬细胞的增殖及向M2型极化,促进肿瘤细胞逃避免疫杀伤,导致肿瘤的过度增殖及转移。有报道,肺癌中缺氧微环境能够上调DDIT4的表达,激活磷脂酰肌醇3激酶/AKT信号通路,促进肿瘤恶性增殖的同时,上调趋化因子6促进肿瘤相关中性粒细胞的募集浸润,导致肿瘤免疫逃逸<sup>[19]</sup>。本研究中,DDIT4阳性表达患者生存预后较差,提示检测DDIT4的表达有助于评估胶质瘤患者生存预后。笔者分析,DDIT4阳性表达的胶质瘤患者肿瘤恶性程度高,分化程度差,肿瘤术后容易复发和转移,导致患者不良预后。另外,DDIT4还能够激活结节性硬化1/2复合物,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1信号通路,上调多药耐药基因编码蛋白P-糖蛋白的表达及膜定位,促进癌细胞形成对替莫唑胺和放疗等治疗抵抗性的形成,导致预后不佳<sup>[20]</sup>。因此,DDIT4可能是一种新的胶质瘤治疗靶标,以DDIT4为靶点的治疗可能是一种有前景的治疗选择,值得临床深入研究。

本研究中,胶质瘤中TRIP4与DDIT4蛋白表达呈显著正相关,提示两者可能在胶质瘤的肿瘤进展中发挥协同作用。其机制是TRIP4能在转录水平上调DDIT4蛋白的表达。研究表明,胶质瘤中TRIP4作为一种转录激活因子,能够锚定在DDIT4基因的启动子区域(-196至-11碱基位点),激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,促进胶质瘤的恶性进展<sup>[21]</sup>。因此,通过阻断TRIP4与DDIT4蛋白的结合可能有助于抑制胶质瘤肿瘤进展,改善患者的临床预后。本研究中,肿瘤直径、WHO分级也是影响胶质瘤患者预后的独立因素,分析其原因,肿瘤直径越大,WHO分级越高,肿瘤负荷较大,手术难度越高,手术创伤越大,术后肿瘤侵袭转移风险较高,导致患者预后不良。

综上所述,胶质瘤中TRIP4、DDIT4蛋白表达上调,两者表达与WHO分级及肿瘤直径有关,均参与促进胶质瘤的肿瘤恶性进展。TRIP4、DDIT4蛋白阳性表达是影响胶质瘤不良预后的独立危险因素,临床医生可根据TRIP4、DDIT4蛋白表达情况,同时结合WHO分级、肿瘤直径等临床病理特征,对胶质瘤患者的预后进行综合分析,指导临床诊治,以改善胶质瘤患者的临床预后。但本研究为单中心研究,样本量有限,结果可能存在一定的偏倚,有待今后设计严谨的大样本临床实验进一步验证。

## 参考文献:

- [1] BAI J, VARGHESE J, JAIN R. Adult glioma WHO classification update, genomics, and imaging: what the radiologists need to know[J]. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2020, 29(2): 71-82.
- [2] YANG Keyang, WU Zhijing, ZHANG Hao, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 39.
- [3] BAO Zhaoshi, WANG Yongzhi, WANG Qiangwei, et al. Intratumor heterogeneity, microenvironment, and mechanisms of drug resistance in glioma recurrence and evolution[J]. *Frontiers of Medicine*, 2021, 15(4): 551-561.
- [4] DEMBOUR A, DESTREE A, DEPREZ M, et al. ASC1 complex related conditions: Two novel paediatric patients with TRIP4 pathogenic variants and review of literature[J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2022, 65(4): 104469.
- [5] CHE Yilin, LI Yizhuo, ZHENG Fufu, et al. TRIP4 promotes tumor growth and metastasis and regulates radiosensitivity of cervical cancer by activating MAPK, PI3K/AKT, and hTERT signaling [J]. *Cancer Letters*, 2019, 452: 1-13.
- [6] WANG Sheng, XIE Liji, XIE Zhixun, et al. Dynamic changes in the expression of interferon-stimulated genes in joints of SPF chickens infected with avian reovirus [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2021, 8: 618124.
- [7] DU Feng, SUN Lina, CHU Yi, et al. DDIT4 promotes gastric cancer proliferation and tumorigenesis through the p53 and MAPK pathways[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2018, 38(1): 45.
- [8] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(16): 811-818  
China Anti-Cancer Association Committee of Glioma. Integrated diagnosis and treatment guidelines for gliomas of the Chinese anti cancer association(simplified edition)[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2022, 49(16): 811-818.
- [9] 秦君翔, 黄锦峰, 袁学刚, 等. miR-124靶向调控CMTM6增强CIK对胶质瘤细胞杀伤效应机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 94-99.  
QIN Junxiang, HUANG Jinfeng, YUAN Xuegang, et al. Study on the mechanism of miR-124 targeted regulating of CMTM6 to enhance the cytotoxic effect of CIK on glioma cells[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(1): 94-99.
- [10] JIA Junqiao, HILAL T, BOHNSACK K E, et al. Extended DNA threading through a dual-engine motor module of the activating signal co-integrator 1 complex[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 1886.
- [11] CHENG Lei, PENG Renjun, GUO Pin, et al. A HIF1A/miR-485-5p/SRPK1 axis modulates the aggressiveness of glioma cells upon hypoxia[J]. *Experimental Cell Research*, 2021, 402(1): 112547.
- [12] FANG Xiaoyu, XIE Min, LIU Xiansheng, et al. REDD1 gene knockout alleviates vascular smooth muscle cell remodeling in pulmonary hypertension[J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14(3): 1578-1591.

(下转第128页)

- [10] 裘陆平, 朱卫平, 余飞成, 等. 多模态磁共振成像在卵巢子宫内膜异位囊肿诊断中的应用观察[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 163-166.  
QIU Luping, ZHU Weiping, YU Feicheng, et al. Application of multimodal magnetic resonance imaging in diagnosis of ovarian endometriosis cyst[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2020, 35(1): 163-166.
- [11] 甘金裕, 褚伯良. 促性腺激素释放激素激动剂预处理对卵巢子宫内膜异位囊肿腹腔镜手术患者卵巢功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(2): 243-245.  
GAN Jinyu, CHU Bailiang. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on ovarian function of patients with ovarian endometriosis cyst laparoscopic surgery[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2020, 35(2): 243-245.
- [12] 黄骊莉, 郭晶晶, 徐花, 等. 化瘀消癥汤保留灌肠术后辅助治疗中重度卵巢子宫内膜异位囊肿的临床观察[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(9): 1407-1410.  
HUANG Lili, GUO Jingjing, XU Hua, et al. Clinical observation of Huayu Xiaozheng decoction retention enema for the adjuvant treatment of moderate and severe ovarian endometrioma after surgery[J]. Journal of Chinese Physician, 2020, 22(9): 1407-1410.
- [13] 张汉涛, 何好超, 王国彪. 超声介入穿刺与腹腔镜手术治疗卵巢子宫内膜异位囊肿的效果比较[J]. 哈尔滨医药, 2020, 40(5): 424-426.  
ZHANG Hantao, HE Haochao, WANG Guobiao. Comparison of the effects of ultrasound interventional puncture and laparoscopic surgery for ovarian endometriotic cyst[J]. Harbin Medical Journal, 2020, 40(5): 424-426.
- [14] OTTOLINA J, SCHIMBERNI M, MAKIEVA S, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2020, 41(2): 279-289.
- [15] ANASTASIU C V, MOGA M A, ELENA NECULAU A, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1750.
- [16] CAI Wei, YANG Jule, LIU Yini, et al. Association between phthalate metabolites and risk of endometriosis: a meta-analysis[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(19): 3678.
- [17] FOULADSERESHT H, ZIAEE S M, ERFANI N, et al. Serum levels of APRIL increase in patients with glioma, meningioma and schwannoma[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019, 20(3): 751-756.
- [18] YANG Jia, ZHOU Jiaojiao, WANG Xin, et al. Risk factors for severe acute kidney injury among patients with rhabdomyolysis[J]. BMC Nephrology, 2020, 21(1): 498.
- [19] SKEDSMO F S, ESPENES A, TRANULIS M A, et al. Impaired NDRG1 functions in Schwann cells cause demyelinating neuropathy in a dog model of Charcot-Marie-Tooth type 4D[J]. Neuromuscular Disorders, 2021, 31(1): 56-68.
- [20] CHEKMAREV J, AZAD M G, RICHARDSON D R. The oncogenic signaling disruptor, NDRG1: molecular and cellular mechanisms of activity[J]. Cells, 2021, 10(9): 2382.
- [21] 张璇, 赵爱琴, 邹丹, 等. 子宫内膜异位症患者血清 miR-455 和 FABP4 表达水平及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 49-52, 158.  
ZHANG Xuan, ZHAO Aiqin, ZOU Dan, et al. Expression level and clinical significance of serum miR-455 and FABP4 in patients with endometriosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 49-52, 158.

收稿日期: 2023-08-17

修回日期: 2023-11-13

(上接第22页)

- [13] ZHU Yingping, XU Leilai, MA Weirong, et al. Research on radiosensitivity of the protein kinase B signaling pathway in cervical cancer[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2021, 2021: 6350038.
- [14] MIAO Zhifeng, SUN Jingxu, ADKINS-THREATS M, et al. DDIT4 licenses only healthy cells to proliferate during injury-induced metaplasia[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 260-271, e10.
- [15] NAKI M, GOURDOMICHALI O, ZONKE K, et al. APEX2-mediated proximity labeling resolves the DDIT4-interacting proteome[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(9): 5189.
- [16] DING Fadian, HONG Xiaoping, FAN Xiangqun, et al. DDIT4 novel mutations in pancreatic cancer[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2021, 2021: 6674404.
- [17] HU Tao, WANG Fengmiao, HAN Guanghui. LncRNA PSMB8-AS1 acts as ceRNA of miR-22-3p to regulate DDIT4 expression in glioblastoma[J]. Neuroscience Letters, 2020, 728: 134896.
- [18] LÜ Xiaoqian, HU Yuting, WANG Lina, et al. DDIT4 mediates the proliferation-promotive effect of IL-34 in human monocytic leukemia cells[J]. Blood Sci, 2021, 3(2): 48-56.
- [19] ZHANG Chunyan, TANG Bingxiang, HU Jianping, et al. Neutrophils correlate with hypoxia microenvironment and promote progression of non-small-cell lung cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 8872-8884.
- [20] FOLTYN M, LUGER A L, LORENZ N I, et al. The physiological mTOR complex 1 inhibitor DDIT4 mediates therapy resistance in glioblastoma[J]. British Journal of Cancer, 2019, 120(5): 481-487.
- [21] LI Wenyang, HU Sheng, TIAN Chunfang, et al. TRIP4 transcriptionally activates DDIT4 and subsequent mTOR signaling to promote glioma progression[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2021, 177: 31-47.

收稿日期: 2023-07-15

修回日期: 2023-10-26