

# 基于肿瘤数据库分析TGIF1在胶质瘤/胶质母细胞瘤发生中的关键作用以及对免疫治疗有效性调节的实验研究

王亮<sup>1</sup>, 唐小龙<sup>2</sup> [1. 达州市妇幼保健院(达州市第一人民医院)检验科, 四川达州 635000; 2. 成都中医药大学附属医院检验科, 成都 610072]

**摘要:** **目的** 探讨转化生长因子 $\beta$ 诱导因子1(TGIF1)在胶质瘤/胶质母细胞瘤(GBM)微环境中的调控作用及其对免疫治疗响应的影响。**方法** 利用癌症基因组图谱(TCGA)、基因表达综合(GEO)数据库和中国胶质瘤/GBM基因组图谱(CGGA)探究TGIF1在胶质瘤中的表达水平、诊断效能、预后价值以及对替莫唑胺、放疗及免疫治疗疗效的预测能力;利用慢病毒技术构建稳定敲低TGIF1 U87细胞系;细胞计数试剂盒8(CCK-8)和克隆形成实验检测细胞增殖能力;划痕和Transwell实验检测细胞迁移与侵袭能力。**结果** 多队列分析显示, TGIF1在GBM中的表达水平显著高于低级别胶质瘤(LGG)及正常脑组织( $F=212.920, 11.418, 41.353$ ),且在胶质瘤/GBM中诊断效能优异(均 $AUC>0.750$ ),差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ );与低表达组相比,高表达TGIF1组患者总生存期显著缩短( $HR=2.02\sim 7.00$ ),且与组织分型( $F=221.044$ )、世界卫生组织(WHO)分级( $F=257.032$ )、异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型( $t=25.831$ )、1p/19q未缺失( $t=20.126$ )及治疗抵抗( $t=5.361$ )显著相关,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ );TGIF1与免疫分数、巨噬细胞M2型和中性粒细胞浸润呈正相关( $r=0.616, 0.314, 0.254$ , 均 $P<0.05$ ),与记忆B细胞和天然CD4 T细胞呈负相关( $r=-0.246, -0.226$ , 均 $P<0.001$ )。且高表达组患者对替莫唑胺( $HR=2.23$ )、放疗( $HR=1.97$ )及免疫治疗( $HR=4.55$ )应答率降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。与对照组相比, TGIF1敲低组U87细胞增殖、迁移和侵袭能力显著被抑制,差异具有统计学意义( $t=8.222, 12.08, 41.11$ , 均 $P<0.05$ )。**结论** TGIF1通过驱动胶质瘤恶性进展、重塑免疫抑制微环境及介导治疗抵抗,成为潜在的诊断标志物及治疗靶点。靶向TGIF1或可改善患者预后及免疫治疗响应。

**关键词:** 胶质瘤/胶质母细胞瘤;转化生长因子 $\beta$ 诱导因子1;预后标志物;免疫治疗

**中图分类号:** R739.4; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)03-108-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.03.020

## Experimental Study on the Key Role of TGIF1 in Glioma / Glioblastoma Occurrence and Its Regulation of Immunotherapy Efficacy Based on Tumor Database Analysis

WANG Liang<sup>1</sup>, TANG Xiaolong<sup>2</sup> [1. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Maternal and Child Health Hospital (Dazhou First People's Hospital), Sichuan Dazhou 635000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China]

**Abstract: Objective** To investigate the regulatory role of transforming growth factor beta-induced factor homeobox 1 (TGIF1) in the glioma / glioblastoma(GBM) microenvironment and its impact on immunotherapy response. **Methods** TGIF1 expression levels, diagnostic utility, prognostic value and predictive capacity for temozolomide, radiotherapy and immunotherapy efficacy were investigated using the Cancer Genome Atlas (TCGA), Gene Expression Omnibus (GEO) and Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) databases. A stable TGIF1-knockdown U87 cell line was established using lentiviral technology. Cell proliferation was assessed using the Cell Counting Kit-8 (CCK-8) and colony formation assays. Cell migration and invasion capabilities were evaluated via wound healing and Transwell migration/invasion assays. **Results** Multi-cohort analyses demonstrated that TGIF1 expression was significantly higher in glioma tissues compared to low-grade glioma (LGG) and normal brain tissues ( $F=212.920, 11.418, 41.353$ ), demonstrating superior diagnostic performance ( $AUC>0.750$ ), with statistically significant differences (all  $P<0.05$ ). Patients with high TGIF1 expression exhibited significantly shorter overall survival compared to the low-expression group ( $HR=2.02\sim 7.00$ ), and demonstrated significant associations with aggressive clinicopathological features, including histological subtype ( $F=221.044$ ), World Health Organization (WHO) grade ( $F=257.032$ ), wild-type isocitrate dehydrogenase (IDH) ( $t=25.831$ ), 1p/19q non-deletion ( $t=20.126$ ) and treatment resistance ( $t=5.361$ ), with statistically significant differences (all

**基金项目:** 成都中医药大学杏林学者(MPRC2023020); 成都中医药大学附属医院国家自然科学基金培育项目(2025NSFCPY032)。

**作者简介:** 王亮(1989-), 男, 本科, 主管技师, 主要研究方向: 临床免疫与输血, E-mail: 13079005102@163.com。

**通讯作者:** 唐小龙(1996-), 男, 硕士, 技师, 主要研究方向: 肿瘤生物学, E-mail: tangxiaolong@cduetcm.edu.cn。

$P<0.05$ ). TGIF1 positively correlated with immune scores, M2 macrophage, and neutrophil infiltration ( $r=0.616, 0.314, 0.254$ , all  $P<0.05$ ), while negatively correlated with memory B cells and CD4 T cells ( $r=-0.246, -0.226$ , all  $P<0.001$ ). Patients with high TGIF1 expression exhibited reduced responses to temozolomide (HR=2.23), radiotherapy (HR=1.97) and immunotherapy (HR=4.55), the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). TGIF1 knockdown significantly suppressed U87 cell proliferation, migration, and invasion compared to the control group, the differences were statistically significant ( $t=8.222, 12.08, 41.11$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusions** TGIF1 drives malignant progression, remodels the immunosuppressive microenvironment, and mediates treatment resistance in glioma, positioning it as a potential diagnostic biomarker and therapeutic target. Targeting TGIF1 may improve patient prognosis and immunotherapy response.

**Keywords:** glioma/glioblastoma; transforming growth factor beta-induced factor homeobox 1; prognostic biomarker; immunotherapy

脑胶质瘤(glioma)是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,其发病机制与基因突变、环境暴露及遗传易感性等因素密切相关<sup>[1]</sup>。胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)作为恶性程度最高的亚型,具有高度侵袭性及治疗抵抗性,中位生存期(median survival time, MST)不足15个月<sup>[2]</sup>。尽管手术联合放化疗可部分改善预后,但血脑屏障限制、肿瘤异质性及有效生物标志物的缺乏仍是制约疗效的关键瓶颈<sup>[3]</sup>。近年来,靶向治疗与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的应用虽为部分患者提供新选择,但其临床获益仍受限于精准分子分型的缺失<sup>[4-5]</sup>。因此,筛选具有诊断及预后预测价值的分子标记物,是突破胶质瘤精准诊疗困境的重要研究方向<sup>[6]</sup>。

转化生长因子 $\beta$ 诱导因子1(transforming growth factor beta-induced factor homeobox 1, TGIF1)作为转录抑制因子<sup>[7]</sup>,可通过竞争性结合母本抗生存因子蛋白(small mother against decapentaplegic, SMAD)来抑制转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )信号转导<sup>[8]</sup>,并参与调控Wnt、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等关键通路<sup>[9-10]</sup>。研究表明, TGIF1通过调控细胞周期、上皮-间质转化等生物学过程促进肿瘤增殖、侵袭及转移,例如在胃癌<sup>[11]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13]</sup>、食管鳞状细胞癌和结肠癌中<sup>[10,14]</sup>。然而, TGIF1在胶质瘤/GBM中的表达模式、功能机制及其与免疫微环境的相互作用尚未阐明。

本研究通过整合多组学数据系统分析TGIF1在胶质瘤/GBM中的表达特征、诊断效能及预后价值,并探讨其与临床病理参数、免疫微环境特征和免疫治疗应答的相关性;同时构建TGIF1敲低的U87细胞模型,从细胞增殖、迁移侵袭等表型变化验证其生物学功能,为胶质瘤/GBM精准诊疗提供新的分子标记物和潜在治疗靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 临床数据:截至2024年11月,胶质瘤/GBM患者的基因表达谱及预后数据来源于癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)(<https://portal.gdc.cancer.gov/>、中国胶质瘤基因组图谱(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)(<http://www.cgga.org.cn/>)和基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),具体队列信息见表1。

表1 胶质瘤/GBM队列信息(n)

数据库	队列名称	正常组织	胶质瘤组织	预后资料
TCGA	TCGA-LGG/GBM	5	701	698
CGGA	CGGA693	NA	657	657
GEO	GSE16011	8	276	NA
	GSE109857	5	221	NA
	GSE43378	NA	50	50
	GSE4412	NA	85	85
	GSE107850	NA	192	192
	PRJNA482620	NA	34	34

1.1.2 细胞模型:人胶质母细胞瘤细胞系U87,经短串联重复(short tandem repeat, STR)鉴定及支原体检测确认无污染。

1.2 仪器与试剂 试剂:人脑胶质母细胞瘤细胞系U87(浙江丰晖生物有限公司),胎牛血清(德国Pan公司),杜尔贝科改良伊格尔培养液(DMEM)、Lipofectamine2000试剂(美国Thermo公司)、青霉素-链霉素双抗、胰酶(美国Gibco公司),shRNA慢病毒颗粒(美国Santa Cruz Biotechnology公司),TRIzol(美国Invitrogen公司),CCK8试剂(美国ApeXbio公司);逆转录试剂盒、SYBR green混合液(武汉诺唯赞公司),TGIF1抗体(美国Cell Signaling Technology公司),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GADPH)抗体(中国碧云天公司)。仪器:CellXpert C170 CO<sub>2</sub>细胞培养箱(德国Eppendorf公司),NanoDrop 2000分光光度计(美国Thermo Scientific公司),CFX96荧光定量PCR仪、ChemiDoc MP免疫蛋白印迹仪(美国Bio-Rad公司),Infinite M200酶标仪(瑞士Tecan公司)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 生物信息学分析

1.3.1.1 TGIF1表达特征与诊断效能评估:基于

TCGA、GSE16011和GSE109857队列,比较TGIF1在正常脑组织、低级别胶质瘤(LGG)、胶质瘤/GBM中的表达差异,采用受试者操作特征(ROC)曲线评估其诊断效能(R包“pROC”)。

1.3.1.2 预后价值及临床相关性分析:根据TGIF1表达量的中位数将患者分为高、低表达组,通过TCGA、CGGA及GEO队列(GSE43378和GSE4412)进行Kaplan-Meier生存分析(R包“survival”和“survminer”)和时间依赖ROC曲线分析(R包“timeROC”),并分析其与世界卫生组织(WHO)分级、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)、1p/19q共缺失等临床参数的关联。

1.3.1.3 免疫微环境及治疗预测:基于ESTIMATE、Cibersort和TIDE算法评估免疫细胞浸润水平,结合程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein-1, PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)等免疫检查点表达及PR-JNA482620免疫治疗队列,分析TGIF1与免疫治疗应答的相关性。

### 1.3.2 U87细胞功能实验

1.3.2.1 TGIF1敲低细胞模型的构建:慢病毒感染:U87细胞使用含有10g/dl胎牛血清,100U/ml青霉素/链霉素的DMEM培养液,在37℃,5%(v/v)的CO<sub>2</sub>培养箱中培养,当密度达到90%时进行传代。U87细胞以2×10<sup>5</sup>个/孔接种于6孔板,待细胞融合度达40%~60%时,加入感染复数(multiplicity of infection, MOI=10)的TGIF1 shRNA慢病毒颗粒(shTGIF1组)或阴性对照病毒(shCtrl组),感染8h后更换完全培养液。嘌呤霉素筛选:感染72h后,加入5μg/ml嘌呤霉素持续筛选2周,每3天更换筛选培养液。

1.3.2.2 TGIF1敲低效率的验证:RT-qPCR法:TRIzol法提取总RNA, NanoDrop 2000测定纯度( $A_{260nm}/A_{280nm}=1.8\sim 2.0$ )。按逆转录试剂盒说明书合成互补DNA(cDNA),反应体系20μl:1μl RNA、5×RT Buffer 4μl、Random Primer 1μl、逆转录酶1μl,剩余体系加入ddH<sub>2</sub>O。采用SYBR Select Master Mix进行RT-qPCR分析,扩增条件为:95℃ 5min, 95℃ 30s, 60℃ 40s,共进行40个循环,最后在72℃下延伸1min。引物序列: TGIF1上游引物5'-GGATTGGCTGTATGAGCACCGT-3',下游引物5'-GCCATCCTTTCTCAGCATGTCAG-3'; GAPDH上游引物5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3',下游引物5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。GAPDH作为内参基因,采用2<sup>-ΔΔCt</sup>方法计算TGIF1的相对mRNA表达量。

免疫印迹法:收集各组细胞,利用放射免疫沉淀缓冲液(RIPA)裂解30min。4℃、10 360r/min离心15min,取上清,调整样本浓度为2μg/μl。

取30μg总蛋白,经100g/L十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)分离后,湿转法(300mA 60min)转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜。5ml/dl脱脂牛奶室温封闭1h,加入TGIF1一抗4℃孵育过夜。含Tween的Tris缓冲盐溶液(TBST)洗膜3次,辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗室温孵育1h。显影后用Image J软件分析灰度值,GAPDH作为内参。

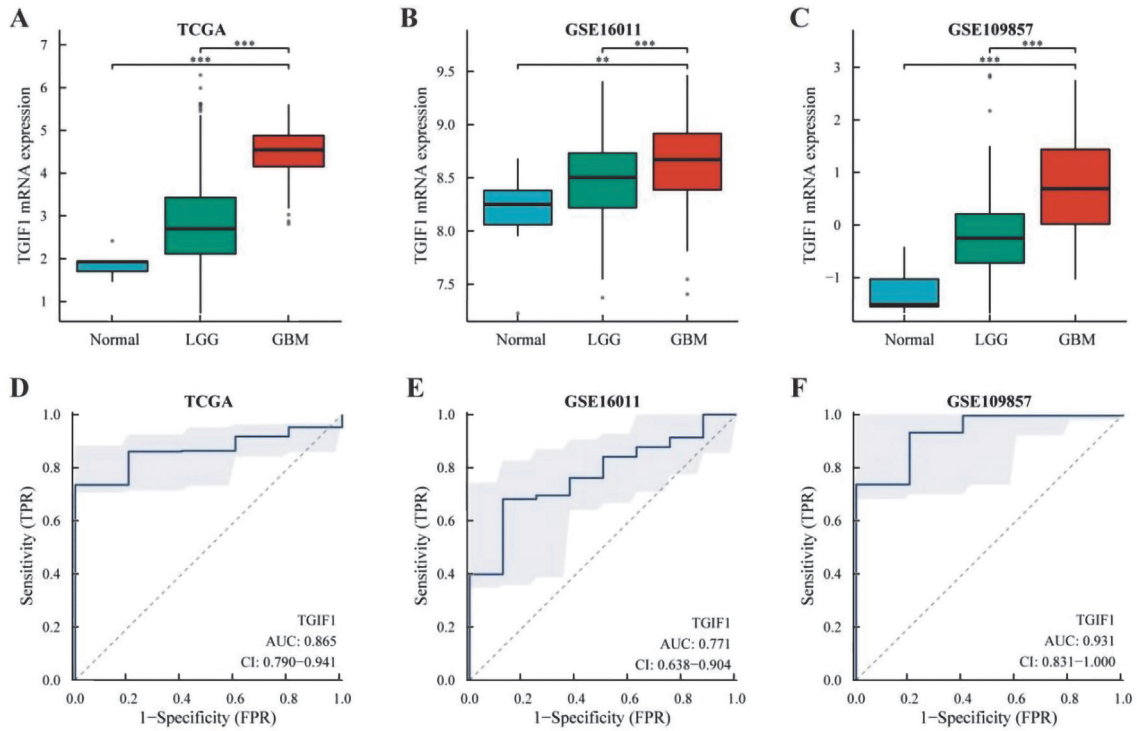
1.3.2.3 功能表型检测:CCK-8增殖实验:接种5×10<sup>3</sup>个/孔U87细胞于96孔板,分别于0、24、48、72h加入10g/dl CCK-8试剂(10μl/孔),37℃避光孵育1.5h。酶标仪检测450nm处吸光度(A),细胞存活率(%)=(A<sub>实验组</sub>-A<sub>空白</sub>)/(A<sub>对照组</sub>-A<sub>空白</sub>)×100%。克隆形成实验:接种2×10<sup>2</sup>个/孔细胞于6孔板,培养14天后,4g/dl多聚甲醛固定20min,1g/L结晶紫染色30min。显微镜下计数≥50个细胞的克隆数,克隆形成率=克隆数/接种细胞数×100%。划痕实验:待细胞融合至100%后,200μl无菌枪头划痕,PBS清洗3次。无血清培养液培养24h,Image J软件测量划痕宽度,愈合率=(0h宽度-24h宽度)/0h宽度×100%。Transwell侵袭实验:接种2×10<sup>5</sup>个/ml细胞悬液(200μl/室)至Matrigel预包被的Transwell上室,下室加含10ml/dl血清的DMEM培养液。48h后,用棉签去除上室中未侵袭的细胞,PBS洗涤后用4g/dl多聚甲醛固定,1g/L结晶紫染色,显微镜下随机选取5个视野来计数侵袭细胞数。

1.4 统计学分析 采用R Studio 4.2.1和Graphpad Prism 7.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),组间比较采用t检验;计数资料用n(%)表示,组间比较采用χ<sup>2</sup>检验。非配对样本采用Wilcoxon秩和检验,配对样本采用t检验,多组间比较采用方差分析。Kaplan-Meier生存分析采用Log Rank P检验。相关性分析采用Spearman检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

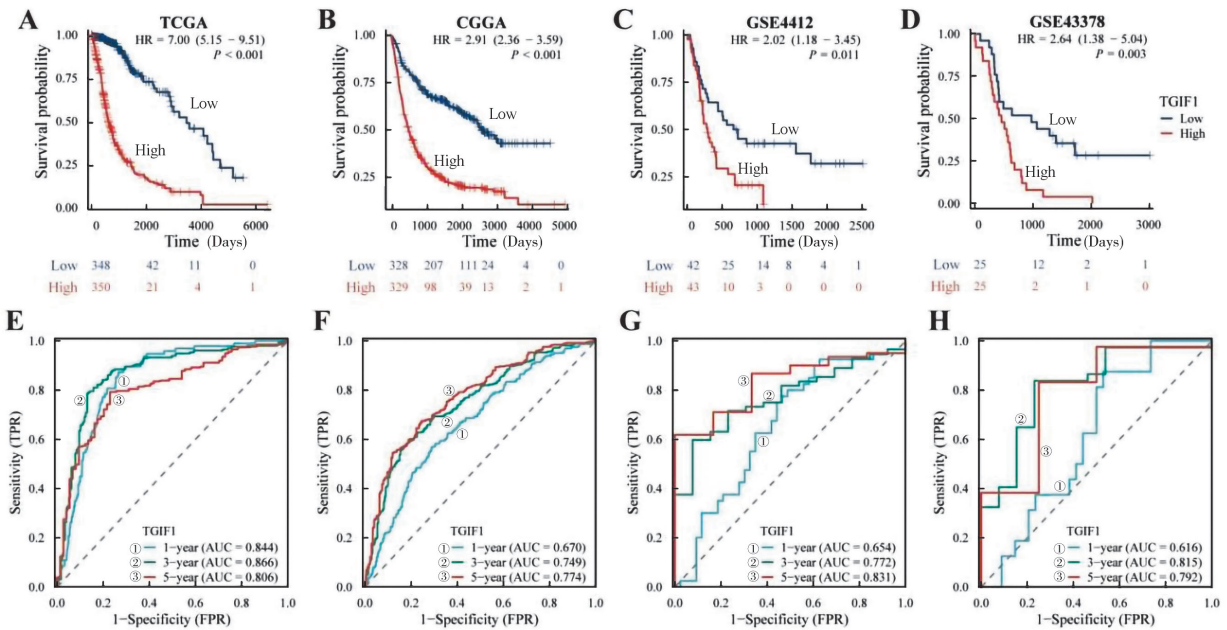
2.1 TGIF1在胶质瘤/GBM组织中的表达特征及诊断效能 多队列差异分析显示,TGIF1在GBM中的表达水平显著高于LGG及正常脑组织( $F=212.920$ 、 $11.418$ 、 $41.353$ ,均 $P<0.001$ ),见图1A~C;TGIF1诊断胶质瘤/GBM组织的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.865、0.771、0.931,见图1D~F。

2.2 TGIF1高表达与胶质瘤/GBM患者不良预后关系 多队列Kaplan-Meier分析显示,TGIF1高表达组患者总生存期(OS)显著缩短(HR=7.00、2.91、2.02、2.64,均 $P<0.05$ ),见图2A~D;TGIF1预测患者1、3和5年OS的准确度分别为0.844、0.866和0.806(TCGA);0.670、0.749和0.774(CGGA);0.654、0.772和0.831(GSE4412);0.616、0.815和0.792(GSE43378),见图2E~H。



A ~ C: TCGA、GSE16011及GSE109857队列中TGIF1在正常脑组织、LGG及GBM中的表达差异; D ~ F: 各队列中TGIF1诊断胶质瘤的ROC曲线。\*:  $P < 0.01$ , \*\*:  $P < 0.001$ 。

图1 TGIF1在胶质瘤/GBM组织中的表达及诊断效能



注: A ~ D: TCGA、CGGA、GSE4412和GSE43378队列中TGIF1高/低表达组的生存曲线; E ~ H: 时间依赖ROC分析评估TGIF1预测患者总生存期的准确度。

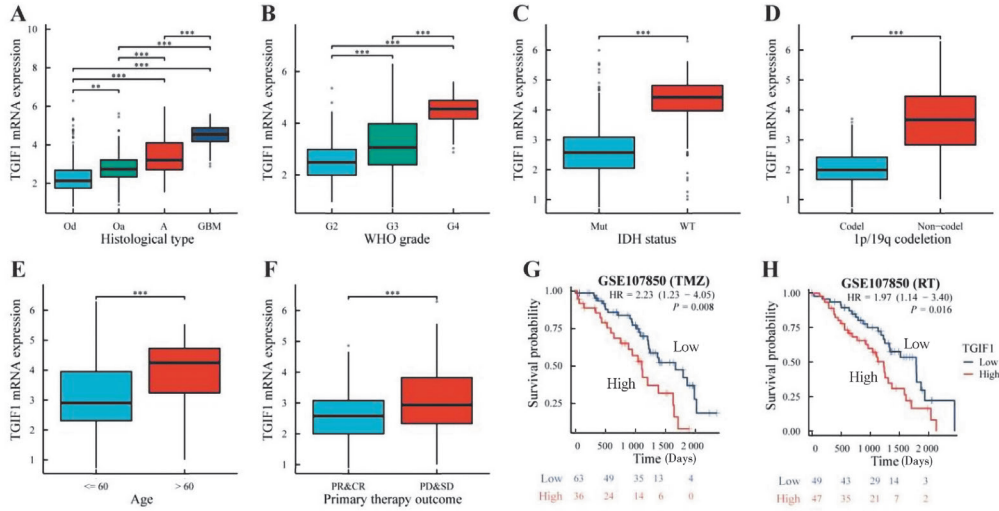
图2 TGIF1对胶质瘤/GBM患者的预后评估

**2.3 TGIF1表达特征揭示胶质瘤/GBM恶性进展与临床预后关联** TGIF1表达水平与胶质瘤/GBM恶性程度呈正相关(胶质瘤/GBM>星形胶质瘤>少突胶质星形细胞瘤>少突胶质瘤( $F=221.044, P<0.001$ ), 见图3A, 且在G4期显著高于G3/G2期( $F=257.032, P<0.001$ ), 见图3B。TGIF1高表达与IDH野生型、1p/19q未缺失

及高龄( $>60$ 岁)显著相关( $t=25.831、20.126、7.730$ , 均  $P<0.001$ ), 见图3C ~ E。疾病进展组(PD/SD)的TGIF1表达显著高于缓解组(PR/CR)( $t=5.361, P<0.001$ ), 见图3F, 且高表达TGIF1的患者接受替莫唑胺( $HR=2.23, P=0.008$ )或放疗( $HR=1.97, P=0.016$ )后无复发生存期(relapse free survival, RFS)更短, 见图3G ~ H。

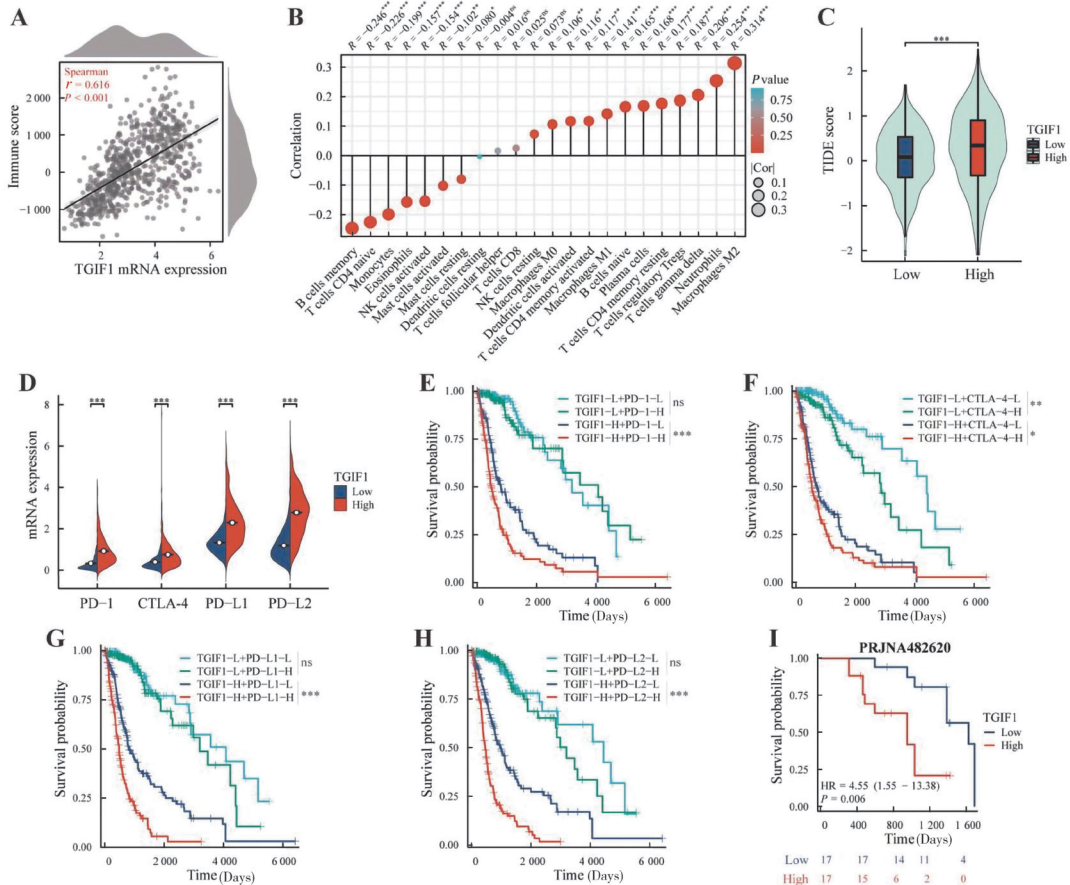
2.4 TGIF1调控免疫微环境及治疗应答 TGIF1与免疫分数、巨噬细胞M2型和中性粒细胞浸润呈正相关( $r=0.616, 0.314, 0.254$ , 均 $P<0.001$ ), 见图4A; 与记忆B细胞和天然CD4 T细胞呈负相关( $r=-0.246, -0.226$ , 均 $P<0.001$ ), 见图4B。TGIF1高表达组中, TIDE分数、PD-1、CTLA-4、PD-L1和PD-L2表达均显著上调

( $t=4.176, 14.654, 8.470, 15.008, 22.143$ , 均 $P<0.001$ ), 见图4C、4D。联合生存分析表明, TGIF1与上述检查点共高表达患者的OS显著缩短( $HR=1.64, 1.32, 2.11, 2.39$ , 均 $P<0.05$ ), 见图4E~H, 且抗PD-1治疗队列中高表达患者响应率低、预后差( $HR=4.55, P=0.006$ ), 见图4I。



A: 组织分型; B: WHO 分级; C: IDH 状态; D: 1p/19q 共缺失; E: 年龄; F: 治疗结果; G~H: 基于 GSE107850 队列, K-M 生存分析展示 TGIF1 高、低表达组中接受 TMZ 或放疗的胶质瘤/BGM 患者的无进展生存期的差异。\*:  $P<0.01$ , \*\*:  $P<0.001$ 。

图3 TGIF1 表达与临床特征及治疗预后的关联



A. 与 ESTIMATE 评分相关性分析; B. Cibersort 算法评估免疫细胞浸润; C. TIDE 评分; D. 免疫检查点表达; E~H. TGIF1 联合免疫检查点的预后分析; I. PRJNA482620 免疫治疗队列的 K-M 生存曲线。ns:  $P>0.05$ , \*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ , \*\*\*:  $P<0.001$ 。

图4 TGIF1 与免疫微环境特征及免疫治疗预后的关系

2.5 敲低TGIF1的表达抑制胶质瘤/GBM细胞的增殖和侵袭 通过测定人胶质母细胞瘤细胞U87中的TGIF1 mRNA和蛋白质表达水平来评估shRNA慢病毒的沉默效率。与shCtrl组细胞相比,在shTGIF1组TGIF1 mRNA( $0.22 \pm 0.12$  vs  $1.00 \pm 0.14$ )和蛋白质( $0.28 \pm 0.40$  vs  $1.00 \pm 0.07$ )表达水平较低,差异具有统计学意义( $t=49, 27.21$ , 均 $P<0.001$ ),表明已成功建立了稳定的TGIF1沉默的U87细胞系。敲低TGIF1基因的表达后对U87细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响见表2。结果显示,与对照组比较,TGIF1表达敲低后U87细胞生长速度明显受到抑制,克隆形成能力、闭合划痕伤口速度和侵袭细胞数均降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

表2 TGIF1对U87细胞活力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

类别	shCtrl组	shTGIF1组	t	P	
细胞活力(%)	24h	82±8	62±5.7	5.4	0.037
	48h	162±8.6	92±7.7	7.628	0.017
	72h	212±11.24	159±7.16	14.43	0.005
克隆形成数	114±9.52	71±6.76	8.222	0.001	
缓和愈合能力(%)	80±6.04	35±4.62	12.08	<0.001	
侵袭细胞数	73±2	33±1	41.11	<0.001	

### 3 讨论

胶质瘤/GBM是中枢神经系统常见的侵袭性肿瘤,尽管年发病率仅(5~10)/10万,但其分子异质性导致显著的治疗响应差异<sup>[15]</sup>。流行病学特征显示45~70岁男性高发(男女比1.5:1),可能与激素调控的肿瘤微环境相关<sup>[16]</sup>。GBM作为恶性程度较高亚型,MST不足15个月,且对免疫治疗普遍抵抗(5年生生存率<5%)<sup>[17]</sup>。这种预后差异突显了探索关键调控因子(如TGIF1)在肿瘤发生和免疫微环境重塑中的作用价值。

TGIF1作为核定位的转录抑制因子,通过特异性DNA结合介导的表观遗传调控<sup>[18]</sup>,在胶质瘤恶性演进中展现多维度枢纽作用。在分子诊断标志特性方面,TGIF1在胶质瘤/GBM中呈现阶梯式高表达,相比于正常组织,其跨队列诊断效能卓越,且表达强度与WHO分级呈正相关,提示可作为分子分级的动态监测指标。在预后预测方面,TGIF1高表达的患者中位OS缩短,其构建的预后模型在1、3、5年生生存预测中保持稳定精度,凸显其作为独立预后因子的可靠性。

基于WHO整合诊断框架,IDH突变与1p/19q共

缺失是胶质瘤/GBM分型及预后评估的核心指标<sup>[16]</sup>。IDH1基因突变是胶质瘤的常见特征,尤其是在部分GBM中,其突变通常与较好的预后相关<sup>[19]</sup>。1p/19q共缺失是胶质瘤的一种特征性遗传改变,在GBM中较为常见<sup>[20]</sup>。在IDH突变背景下,且携带1p/19q共缺失的患者生存期延长,且对放疗和化疗的反应更佳<sup>[21]</sup>。在本研究中,TGIF1在IDH野生型及1p/19q未缺失患者中高表达,且与替莫唑胺及放疗抵抗显著相关,基于这些数据推测IDH野生型胶质瘤的患者常伴随表皮生长因子受体(EGFR)扩增,而TGIF1可能通过协同调控下游信号加剧肿瘤恶性表型。

肿瘤微环境的免疫抑制特性是胶质瘤治疗失败的重要原因<sup>[22]</sup>。TGIF1与免疫抑制微环境的重塑密切相关,包括促肿瘤M2巨噬细胞浸润增加、抗肿瘤T细胞功能耗竭及PD-L1、CTLA-4等检查点分子上调,这些特征共同构成免疫逃逸的分子基础,并部分解释了免疫治疗队列中高表达患者的低响应率。据报道,M2型巨噬细胞可通过分泌IL-10及TGF- $\beta$ 抑制T细胞功能,同时上调PD-L1诱导免疫逃逸<sup>[23]</sup>。基于此,推测TGIF1可能通过以下途径重塑微环境:①直接激活信号转录和转导激活因子3(STAT3)通路,促进M2极化;②调控核因子- $\kappa$ B信号,诱导PD-L1转录;③抑制CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,降低免疫监视效率。上述机制共同导致高TGIF1表达的肿瘤对ICI治疗不敏感,为联合靶向治疗提供理论依据。

多项研究表明,TGIF1在肿瘤中的作用复杂,既可能抑制肿瘤,也可能促进其发生发展,具体取决于癌症类型。例如,在胃癌<sup>[11]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[12]</sup>和乳腺癌<sup>[13]</sup>中,TGIF1在体外促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。在食管鳞状细胞癌<sup>[10]</sup>和结肠癌<sup>[14]</sup>中,TGIF1分别通过激活Wnt/ $\beta$ -连环蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)和蛋白激酶B/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路来促进肿瘤的生长。相反,在胰腺导管癌中,TGIF1缺失可激活的透明质酸酶2(HAS2)/CD44信号通路并上调免疫检查点PD-L1,进而促进上皮-间充质转化和肿瘤免疫抑制<sup>[24]</sup>。在本研究中,敲低TGIF1表达显著抑制胶质瘤/GBM U87细胞的增殖、迁移和侵袭,进一步证实,TGIF1的促癌功能具有跨瘤种保守性,其在胶质瘤/GBM中的诊断及预后价值值得深入探索。

尽管近年来在胶质瘤/GBM研究与治疗上取得了一定进展,但由于其高度侵袭性、血脑屏障、异质性及耐药性等挑战,患者预后仍不乐观<sup>[25]</sup>。因此,深入探究胶质瘤/GBM发展的分子机制,有助于推动精准治疗与新疗法的发展。尽管本研究证实TGIF1在胶质瘤/GBM中的促癌作用,但仍存在局限性:①需通过体内实验验证TGIF1敲低对肿瘤生长的抑制效应;②尚未明确TGIF1调控免疫微环境的具体信号通路;

③回顾性队列可能存在选择偏倚,需前瞻性多中心研究验证结论的普适性。未来研究可结合单细胞测序技术解析TGIF1的细胞特异性功能,开发TGIF1小分子抑制剂或与免疫检查点抑制剂联用,可能逆转其促癌效应。

本研究系统揭示了TGIF1在胶质瘤/GBM恶性进展、免疫微环境重塑及治疗抵抗中的多维作用,为其作为新型预后标志物和治疗靶点提供了理论依据。未来研究应聚焦于TGIF1调控免疫检查点的具体分子机制,并探索其靶向干预策略与现有疗法(如免疫检查点抑制剂、放疗)的协同效应。

#### 参考文献:

- [1] MOLINARO A M, TAYLOR J W, WIENCKE J K, et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse Glioma[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15(7): 405-417.
- [2] ALEXANDER B M, CLOUGHESY T F. Adult Glioblastoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(21): 2402-2409.
- [3] LUO J F, PAN M K, MO K, et al. Emerging role of artificial intelligence in diagnosis, classification and clinical management of Glioma[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2023, 91: 110-123.
- [4] XU S C, TANG L, LI X Z, et al. Immunotherapy for Glioma: current management and future application [J]. *Cancer Letters*, 2020, 476: 1-12.
- [5] MILLER J J. Targeting IDH-mutant Glioma[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(6): 1724-1732.
- [6] 白雪飞, 魏敏, 王琪, 等. 子宫内膜癌组织 CKS1B mRNA 水平表达与临床病理学特征及预后的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(6): 23-28.
- [7] BAI X F, WEI M, WANG Q, et al. Relationship of CKS1B mRNA expression in endometrial cancer tissues with its clinicopathological features and prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(6): 23-28.
- [8] RAZZAQUE M S, ATFI A. TGIF1-Twist1 axis in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2020, 18: 2568-2572.
- [9] MENG L L, LU Y, WANG X L, et al. NPRC deletion attenuates cardiac fibrosis in diabetic mice by activating PKA/PKG and inhibiting TGF- $\beta$  1/Smad pathways [J]. *Science Adviser*, 2023, 9(31): eadd4222.
- [10] HNEINO M, BLIRANDO K, BUARD V, et al. The TG-interacting factor TGIF1 regulates stress-induced proinflammatory phenotype of endothelial cells[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(46): 38913-38921.
- [11] KONG L L, YU Y, GUAN H, et al. TGIF1 plays a carcinogenic role in esophageal squamous cell carcinoma through the Wnt/ $\beta$ -catenin and Akt/mTOR signaling pathways[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 47(5): 77.
- [12] ZHANG J, ZHANG F Y, FAN J Y, et al. TGIF1 knockdown inhibits the proliferation and invasion of Gastric cancer via AKT signaling pathway [J]. *Cancer Management and Research*, 2021, 13: 2603-2612.
- [13] XIANG G, YI Y, WEIWEI H, et al. TGIF1 promoted the growth and migration of cancer cells in nonsmall cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(12): 9303-9310.
- [14] KWON Y J, LEIBOVITCH B A, BANSAL N, et al. Targeted interference of SIN3A-TGIF1 function by SID decoy treatment inhibits Wnt signaling and invasion in triple negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88421-88436.
- [15] WANG J L, QI Z, LI Y H, et al. TGF  $\beta$  induced factor homeobox 1 promotes colorectal cancer development through activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70214-70225.
- [16] GIANNO F, GIOVANNONI I, CAFFERATA B, et al. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO classification[J]. *Pathologica*, 2022, 114(6): 422-435.
- [17] LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131(6): 803-820.
- [18] VAN DEN BENT M J, GEURTS M, FRENCH P J, et al. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2023, 402 (10412): 1564-1579.
- [19] GUCA E, SUÑOL D, RUIZ L, et al. TGIF1 homeodomain interacts with Smad MH1 domain and represses TGF- $\beta$  signaling[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(17): 9220-9235.
- [20] HAN S E, LIU Y, CAI S J, et al. IDH mutation in Glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *British Journal of Cancer*, 2020, 122(11): 1580-1589.
- [21] LUDWIG K, KORNBLUM H I. Molecular markers in glioma[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2017, 134(3): 505-512.
- [22] WELLER M, WEN P Y, CHANG S M, et al. Glioma[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2024, 10(1): 33.
- [23] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [24] PAN Y Y, YU Y D, WANG X J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 583084.
- [25] WENG C C, HSIEH M J, WU C C, et al. Loss of the transcriptional repressor TGIF1 results in enhanced Kras-driven development of pancreatic cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 96.
- [26] 井山泉, 梁莉萍, 刘林林, 等. 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 [J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(2): 18-22, 128.
- [27] JING S Q, LIANG L P, LIU L L, et al. Expression of TRIP4 and DDIT4 in glioma tissue and their relationship with clinical pathological parameters and prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(2): 18-22, 128.

收稿日期: 2024-12-14

修回日期: 2025-04-03