

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.001

❖ 基础研究 ❖

# 人脑胶质瘤预后相关基因模型的建立与验证

何思远<sup>1,2,4</sup>, 覃玉娟<sup>1,2</sup>, 甘光磊<sup>3</sup>, 吴永明<sup>4</sup>, 李光景<sup>1,2</sup>, 宋健<sup>1,2</sup>

(1. 右江民族医学院基础医学院; 2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000; 3. 广西壮族自治区民族医院神经内科, 广西 南宁 530001; 4. 广西医科大学第一附属医院人类精子库, 广西 南宁 530021)

**【摘要】目的:** 通过生物信息学分析方法筛选人脑胶质瘤预后不良相关基因, 分析预后基因模型在人脑胶质瘤预后预测中的价值。**方法:** 分别从 GTEx 数据库、TCGA 数据库中下载正常人大脑皮层测序数据、人脑胶质瘤 (胶质母细胞瘤和低级别胶质瘤) 相关转录组测序数据和患者生存资料, 验证集 CGGA325 和 CGGA693 测序数据来源于 CGGA 数据库, 从人脑胶质瘤和正常人大脑皮层测序数据之间筛选出差异表达基因, 对其进行单因素 Cox 回归、Lasso 回归和 CGGA325 和 CGGA693 生存分析验证; 筛选与人脑胶质瘤患者生存密切相关的基因, 分析高、低风险评分预后基因模型对脑胶质瘤患者总生存期的影响; ROC 曲线评估预后模型预测脑胶质瘤患者总生存期的价值。**结果:** 在 TCGA 中, 共筛选出 12 709 个差异表达基因, 其中表达上调的基因 7 120 个, 表达下调的基因 5 589 个, 经单因素 Cox、Lasso 回归分析结合验证集 CGGA325 和 CGGA693 生存分析验证, 最终确定 DDX47、DIABLO、GABARAP、SMARCE1、ZNF410 均与脑胶质瘤患者预后相关 ( $P < 0.05$ ), 在 TCGA 中, 高风险评分预后模型 (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) 组患者的预后较低风险评分组差 ( $P < 0.05$ ), 预后模型预测脑胶质瘤患者 1 年、3 年和 5 年总生存期的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.779、0.750 和 0.742; 在验证集 CGGA325 和 CGGA693 中, 预后模型高风险评分组患者的预后均较低风险评分组差 ( $P < 0.05$ ), 预后模型在 CGGA325 中预测脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年总生存期的 AUC 分别为 0.673、0.778 和 0.830, 在 CGGA693 中预测脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年总生存期的 AUC 分别为 0.680、0.700 和 0.709。**结论:** DDX47、DIABLO、GABARAP、SMARCE1 和 ZNF410 可能为脑胶质瘤患者生存相关基因, 具有作为人脑胶质瘤预后分子标志物的潜能, 高风险评分预后模型 (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) 与患者预后不良相关, 且对预测患者 3、5 年总生存期具有潜在价值。

**【关键词】** 人脑胶质瘤; 预后基因; 模型验证

**【中图分类号】** R739.41 **【文献标志码】** A

## Establishment and validation of human glioma prognosis-related gene model

HE Si-yuan<sup>1,2,4</sup>, QIN Yu-juan<sup>1,2</sup>, GAN Guang-lei<sup>3</sup>, WU Yong-ming<sup>4</sup>, LI Guang-jing<sup>1,2</sup>, SONG Jian<sup>1,2</sup>

(1. Basic Medical College; 2. Graduate School, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000; 3. Department of Neurology, Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital, Nanning 533001; 4. Human Sperm Bank, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China)

**【Abstract】Objective:** To screen the genes related to poor prognosis of human glioma by bioinformatics analysis, and to analyze the value of prognostic gene model in predicting the prognosis of human glioma. **Methods:** Normal human cerebral cortex sequencing data, human glioma (glioblastoma and low-grade glioma) related transcriptome sequencing data and patient survival data were downloaded from GTEx database and TCGA database, respectively. The validation set CGGA325 and CGGA693 sequencing data were obtained from CGGA database. The differentially expressed genes were screened from the sequencing data of human glioma and normal human cerebral cortex, and verified by univariate Cox regression, Lasso regression, CGGA325 and CGGA693 survival analysis. The genes closely related to the survival of human glioma patients were screened. The effect of prognostic gene models with high and low risk scores on the overall survival of glioma patients was analyzed, and the ROC curve was used to evaluate the value of prognostic models in predicting the overall survival of glioma patients. **Results:** In TCGA, a total of 12,709 differentially expressed genes were screened out, including 7,120 up-regulated genes and 5,589 down-regulated genes, which were verified by univariate Cox regression analysis, Lasso regression analysis combined with survival analysis of validation sets CGGA325 and CGGA693. DDX47, DIABLO, GABARAP, SMARCE1 and ZNF410 were finally determined to be related to the prognosis of glioma patients ( $P < 0.05$ ). In TCGA, the prognosis of patients in the high-risk

**基金项目:** 广西自然科学基金 (2018GXNSFAA050115)

**作者简介:** 何思远 (1993 -), 男, 硕士, 主管检验技师。E-mail: 15778035242@163.com

**通讯作者:** 宋健, 博士, 教授。E-mail: sj202308@126.com

score prognostic model (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) group was worse than that in the low-risk score prognostic model ( $P < 0.05$ ), and the AUC values of 1, 3 and 5 year overall survival of glioma patients predicted by the prognostic model were 0.779, 0.750 and 0.742, respectively. In the validation sets CGGA325 and CGGA693, the prognosis of patients in the high-risk score group of the prognostic model was worse than that in the low-risk score group ( $P < 0.05$ ). The AUC values of the prognostic model in predicting the 1, 3 and 5-year overall survival of glioma patients in CGGA325 were 0.673, 0.778 and 0.830, respectively. The AUC values of CGGA693 in predicting the 1, 3 and 5-year overall survival of glioma patients were 0.680, 0.700 and 0.709, respectively. **Conclusion:** DDX47, DIABLO, GABARAP, SMARCE1 and ZNF410 may be survival related genes of glioma patients and have the potential to be used as prognostic molecular markers of human glioma. The high-risk score prognostic model (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) is associated with poor prognosis and has potential value in predicting the 3-and 5-year overall survival of patients.

**【Key words】** Human glioma; Prognostic genes; Model validation

脑胶质瘤是起源于脑神经胶质细胞的恶性肿瘤,全球发病率为 3.23/10 万,具有高致残率、高复发率等特点,严重影响患者生存质量,威胁患者生命<sup>[1-2]</sup>。胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 属于脑胶质瘤家族中的高级别胶质瘤,恶性程度高,患者预后差,手术切除肿瘤后放疗联合替莫唑胺同步化疗作为 GBM 标准治疗方案,对多数初次发病的患者疗效不佳、复发率较高,再治疗后患者预后改善不明显,对复发患者采用放疗联合贝伐珠单抗及替莫唑胺治疗,只对很少一部分患者有效。虽然染色体 IDH、1p/19q 和 MGMT 等分子标志物已运用于人脑胶质瘤的个性化诊疗中,但患者预后总体没有明显改善。脑胶质瘤靶向治疗尚未突显优势,故寻找高效的脑胶质瘤预后标志物和靶向治疗靶点,对脑胶质瘤患者的个性化诊疗和预后改善具有重要的意义。本研究基于 TCGA 和 CGGA 数据库中的脑胶质瘤测序数据,通过生物信息学的分析方法筛选与人脑胶质瘤预后不良相关基因,探讨预后模型在脑胶

质瘤患者预后中的价值,为脑胶质瘤预后标志物和靶向治疗研究提供生物信息学研究资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据获取

在肿瘤基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中分别下载 GBM 样本 (174 例)、低级别脑胶质瘤 (low-grade gliomas, LGG) 样本 (532 例) 转录组测序数据和患者生存资料, CGGA325 (325 例人脑胶质瘤样本转录组测序数据) 和 CGGA693 (693 例人脑胶质瘤样本转录组测序数据) 下载自中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA), 105 例正常人大脑皮层样本测序数据来自基因型 - 组织表达数据库 (The Genotype-Tissue Expression, GTEx), 本研究以 CGGA325 和 CGGA693 测序数据集作为验证集, 使用 RStudio 4.2.2 版本相关 R 语言包进行分析。见图 1。

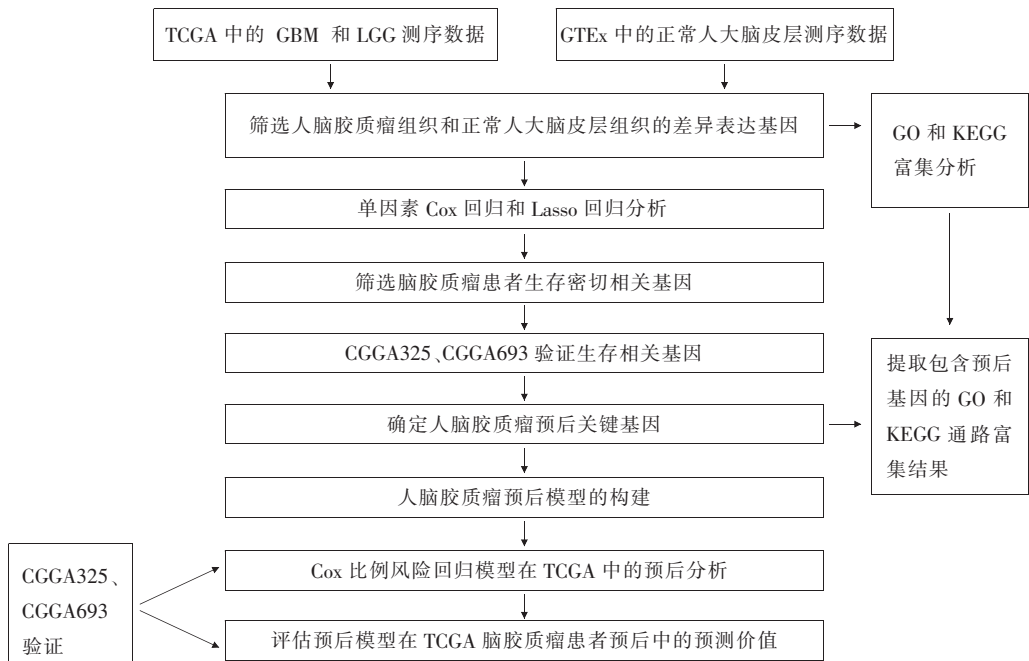


图 1 研究分析流程

## 1.2 基因差异表达分析

对 TCGA 中的人脑胶质瘤样本和 GTEx 中的大脑皮层样本的转录组测序数据进行标准化(log<sub>2</sub> 转换)后,使用 limma R 包对其进行基因差异表达分析,设置阈值 adj.  $p < 0.05$  &  $|\log FC| > 1$ , ggplot2 包和 pheatmap 包分别绘制基因差异表达的火山图和热图。

## 1.3 人脑胶质瘤患者生存相关基因的筛选

Survival R 包 coxph 函数对差异表达基因进行单因素 Cox 回归分析,设置  $P < 0.05$ ,使用 Glmnet R 包设置随机种子数为 1 024,随后 Lasso 回归分析进一步筛选与脑胶质瘤患者生存密切相关的基因。

## 1.4 人脑胶质瘤患者生存相关基因的验证

在合并有患者生存资料的 CGGA325 和 CGGA693 验证集中,对 Lasso 回归分析筛选出的基因进行生存分析,根据基因表达水平中位数分为高表达组和低表达组患者, survminer R 包 ggsurplot 函数绘制生存曲线。

## 1.5 人脑胶质瘤预后模型的构建

分别在 TCGA 数据库和 CGGA 验证集中对脑胶质瘤预后相关基因进行多因素 Cox 回归分析, forestplot R 包绘制森林图,确定每个基因的风险系数,建立多因素 Cox 回归比例模型,根据公式  $h(t/x) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_P X_P)$ ,其中  $h_0(t)$  表示基准风险函数,  $X$  表示基因表达量,  $\beta$  为回归系数,计算每个脑胶质瘤患者风险评分,根据风险评分中位数分为高风险评分组患者和低风险评分组患者,在 TCGA 中分析预后模型高、低风险评分对脑胶质瘤患者预后的影响,并通过 CGGA325 和 CGGA693 验证集验证。

## 1.6 预后基因模型在人脑胶质瘤预后中的价值

Survival ROC R 包绘制 ROC 曲线,计算预后模型在 TCGA 中的曲线下面积(AUC),评估预后基因模型对脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年总生存期(overall survival, OS)的预测价值,并通过 CGGA325 和 CGGA693 验证集验证。

## 1.7 预后基因 GO 与 KEGG 富集分析

使用 clusterProfiler R 包对 12 709 个差异表达基因进行基于基因本体论(Gene Ontology, GO)富集以及京都基因与基因组百科全书(kyotoencyclopedia of genes and genomes, KEGG)的通路分析,设置  $P < 0.05$ , ggplots R 包绘图展示包含预后相关基因且  $P$  值最小的前 10 个生物学功能和基因通路。

## 2 结果

### 2.1 TCGA 中的人脑胶质瘤样本和 GTEx 中的正常大脑皮层样本之间基因差异表达分析

在人脑胶质瘤样本(GBM 和 LGG)和正常大脑皮

层样本之间共有 12 709 个差异表达的基因,其中表达上调的基因 7 120 个,表达下调的基因 5 589 个。

### 2.2 人脑胶质瘤预后相关基因的筛选与验证

在 TCGA 中,12 709 个差异表达的基因经单因素 Cox 回归分析后,筛选出 10 170 个基因与脑胶质瘤患者生存相关,随后进行 Lasso 回归,最终筛选出了 12 个基因(ARL6IP4、CNPY2、DDX47、LOC643201、UBE2V1、ABHD16A、BBS1、DIABLO、GABARAP、MRPS24、SMARCE1、ZNF410)与脑胶质瘤患者生存密切相关。见图 2-图 4。经 CGGA325 和 CGGA693 验证集生存分析验证后,除 LOC643201 未在验证集中找到外,DDX47、DIABLO、GABARAP、SMARCE1 和 ZNF410 均为脑胶质瘤预后相关基因(均  $P < 0.05$ )。

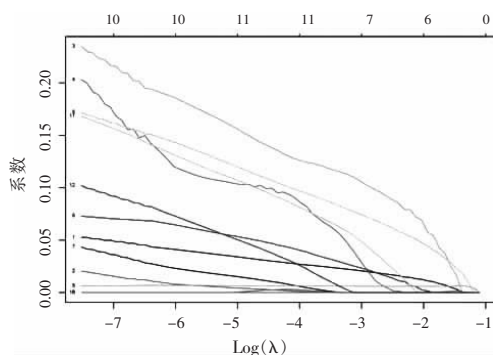


图 2 Lasso 系数曲线

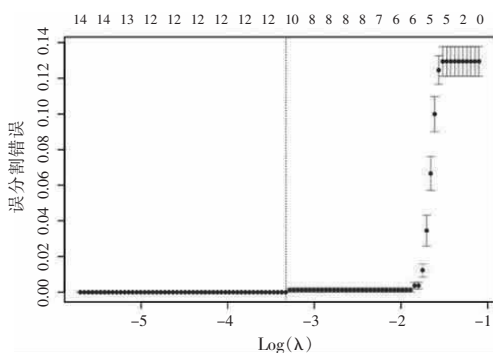


图 3 TCGA Lasso 模型基于 OS 最小标准的 10 折交叉验证选择调优参数( $\lambda$ )

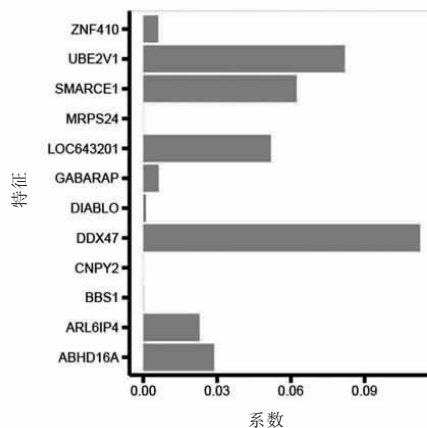


图 4 人脑胶质瘤患者生存密切相关基因

### 2.3 人脑胶质瘤预后模型的建立与验证

在 TCGA 中,对预后相关基因进行多因素 Cox 回归分析每个基因的风险系数 coefficient。见图 5。根据  $risk\ score = (1.078 \times DDX47) + (-1.192 \times DIABLO) + (-0.55 \times GABARAP) + (-0.457 \times SMARCE1) + (-2.152 \times ZNF410)$ ,计算每个脑胶质瘤患者风险评分,预后模型 (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) 高风险评分组患者 OS 短于低风险评分组。见图 6。Survive ROC 曲线显示,预后模型对脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年 OS 的预测价值分别为 0.779、0.750 和 0.742。见图 7。同样在 CGGA325 和 CGGA693 验证集中,预后模型 (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410) 高风险评分组患者 OS 均短于低风险评分组患者。见图 8-图 11。Survive ROC 曲线显示,预后模型在 CGGA325 中预测脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年 OS 的 AUC 分别为 0.673、0.778 和 0.830。见图 12。在 CGGA693 中预测脑胶质瘤患者 1、3 和 5 年 OS 的 AUC 分别为 0.680、0.700 和 0.709。见图 13。

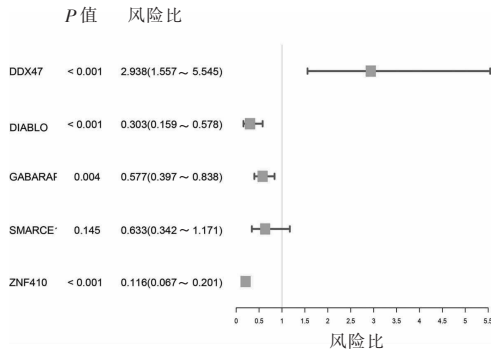


图 5 预后基因在 TCGA 中的多因素 Cox 分析

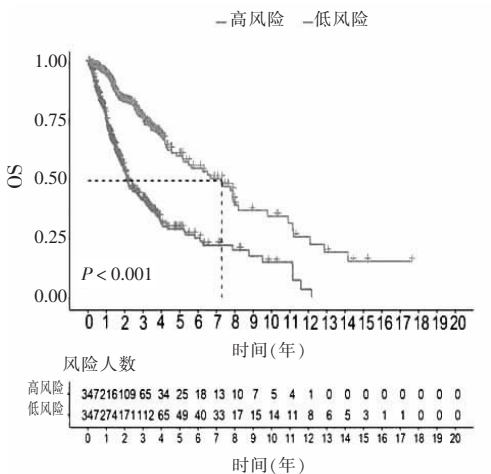


图 6 TCGA 预后模型风险评分与脑胶质瘤患者预后的关系

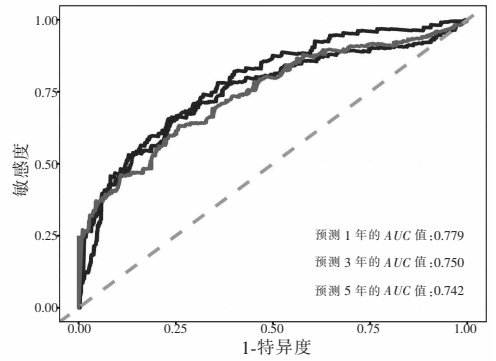


图 7 预后模型在 TCGA 脑胶质瘤患者预后中的价值

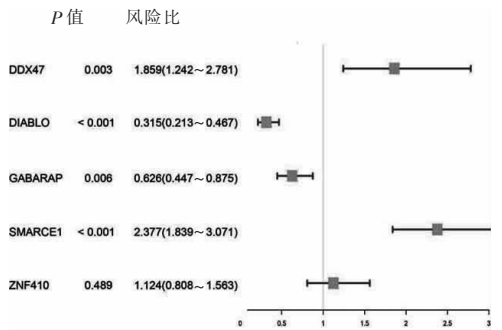


图 8 预后基因在 CGGA325 验证集中的多因素 Cox 分析

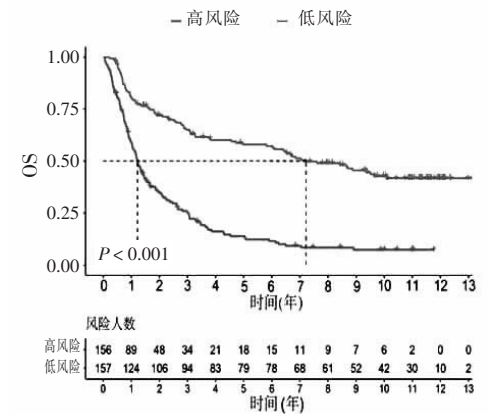


图 9 CGGA325 验证预后模型风险评分与脑胶质瘤患者预后的关系

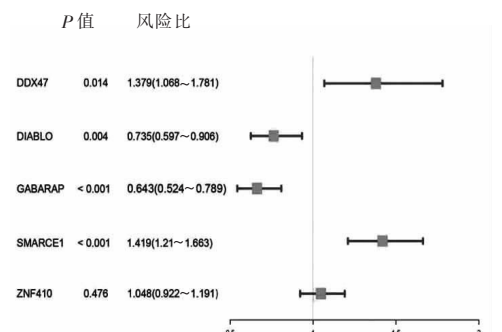


图 10 预后基因在 CGGA693 验证集中的多因素 Cox 分析

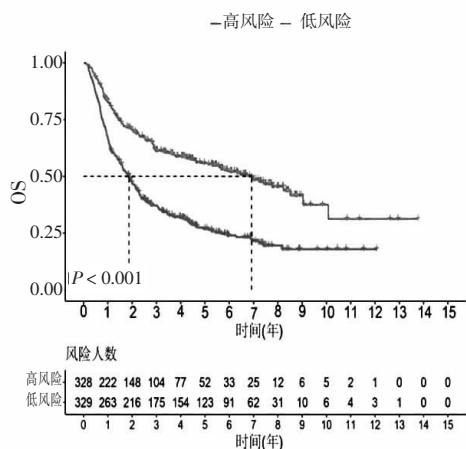


图 11 CGGA693 验证预后模型风险评分与脑胶质瘤患者预后的关系

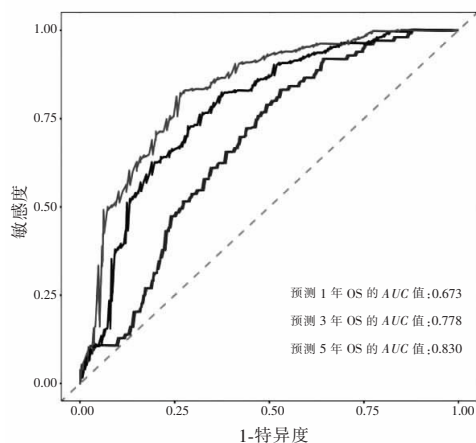


图 12 CGGA325 验证预后模型在脑胶质瘤预后中的价值

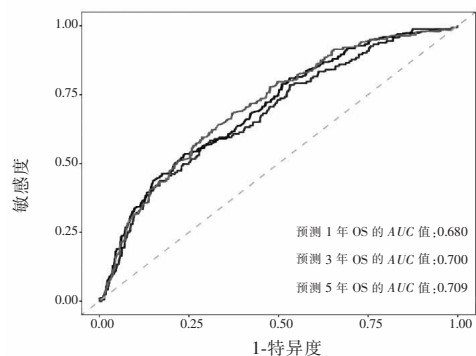


图 13 CGGA693 验证预后模型在脑胶质瘤预后中的价值

## 2.4 GO 和 KEGG 富集分析结果

对差异表达基因进行 GO 富集和 KEGG 通路分析,共提取到 1 356 个生物学过程 (biological processes, BP)、366 个细胞成分 (cellular components, CC)、150 个分子功能 (molecular functions, MF) 和 151 条 KEGG 通路,人脑胶质瘤预后基因 DDX47、DIABLO、GABARAP、SMARCE1 和 ZNF410 GO 和 KEGG 分析结果显示:BP 主要富集在对 DNA 损伤的调控反应、

细胞成分分解、RNA 剪接、rRNA 代谢过程、蛋白酶体介导的泛素依赖性蛋白质分解代谢过程等。CC 主要富集在染色体着丝粒区、泛素连接酶复合物、液泡膜、核糖体、线粒体基质和内膜等。MF 主要富集在解螺旋酶活性、RNA 聚合酶 II-特异性 DNA-结合转录因子结合、微管蛋白结合、蛋白质 N 末端结合、DNA 转录因子结合、RNA 催化、泛素蛋白连接酶结合等。KEGG 主要富集在细胞凋亡、FoxO 信号通路、线粒体自噬等途径。

## 3 讨论

脑胶质瘤是临床上最常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,中国脑胶质瘤年发病率为 5~8/10 万,5 年病死率仅次于胰腺癌和肺癌,其发病机制尚未明确。根据脑胶质瘤恶性程度的不同分为低级别脑胶质瘤 (WHO 1 级、2 级) 和高级别脑胶质瘤 (WHO 3 级、4 级),低级别脑胶质瘤约占 20%,手术仍然是低级别脑胶质瘤重要的诊断和治疗方法,起到延缓和预防肿瘤进展和复发的效果<sup>[3]</sup>。高级别脑胶质瘤恶性程度较高,常规手术结合放化疗术后患者容易复发,预后较差。

研究<sup>[4-5]</sup>显示,DDX47 是透明细胞癌预后相关分子,另有研究发现高表达水平的 DDX47 与前列腺癌骨转移患者预后不良相关。此外,Chen 等<sup>[6]</sup>研究发现敲低 DDX47 可抑制肺腺癌细胞在体外的增殖和迁移,高表达的肺腺癌患者预后较差。SMAC/Diablo 是一种促凋亡因子,线粒体 SMAC/Diablo 对凋亡信号做出反应并相互作用以防止其对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的抑制,启动细胞凋亡;另外 SMAC/DIABLO 缺失可导致细胞信号传导和免疫相关蛋白质表达的改变,引起 PD-L1、TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 的表达降低,从而抑制炎症反应,增强免疫原性,促进细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>。王晓华等<sup>[9]</sup>研究发现,Smac/DIABLO mRNA 在子宫内膜癌组的表达量明显低于非典型增生组和正常内膜组,上调 Smac/DIABLO 的表达可增强子宫内膜癌 Ishikawa 细胞对紫杉醇的化疗敏感性。宏峰等<sup>[10]</sup>研究发现,Smac/DIABLO 可以促进胰腺癌 SW1990 细胞的凋亡,提高胰腺癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 或吉西他滨药物敏感性。Liu 等<sup>[11]</sup>研究发现,GABARAP 低表达的乳腺癌患者预后较差,过表达的 GABARAP 在细胞实验和小鼠异种移植模型中均能抑制乳腺癌的增殖、迁移和侵袭,AKT 通路特异性抑制剂可以逆转 GABARAP 表达下调所致的肿瘤发生。Sethuraman 等<sup>[12]</sup>研究发现,SMARCE1 通过 HIF1A/PTK2 通路保护细胞免受失巢凋亡,SMARCE1 介导的

PTK2 的激活在促进基底样和管腔 B 亚型乳腺肿瘤转移中起关键作用。Sokol 等<sup>[13]</sup>研究表明, SMARCE1 通过与转录因子 ILF3 形成一个不依赖 SWI/ snf 的复合物,通过调节分泌性蛋白酶的表达来降解基底膜,从而驱动原发性人类乳腺组织中的原位癌侵袭。Liu 等<sup>[14]</sup>研究发现 SMARCE1 高表达是胃癌预后不良的独立危险因素,SMARCE1 过表达能促进胃癌细胞的体外增殖、迁移和侵袭以及体内成瘤,U0126 显著抑制 SMARCE1 诱导的胃癌细胞增殖和迁移。研究<sup>[15]</sup>表明,透明细胞脑膜瘤高度独特的表观遗传特征与 SMARCE1 基因的频繁突变和/或 SMARCE1 蛋白表达的缺失有关。SMARCE1 是透明细胞脑膜瘤诊断及鉴别诊断有实用价值的重要参考标志物<sup>[16]</sup>。Hu 等<sup>[17]</sup>研究发现,SMARCE1 的高表达与神经母细胞瘤患者预后不良相关,敲除 SMARCE1 可减少神经母细胞瘤细胞的增殖。以上研究表明,DDX47、DIABLO、GABARAP 和 SMARCE1 具有作为肿瘤预后标志物和靶向治疗靶点的潜能。

综上,通过生物信息学研究筛选出的 DDX47、DIABLO、GABARAP、SMARCE1 和 ZNF410 可能为人脑胶质瘤预后不良相关基因,预后基因模型 (DDX47 + DIABLO + GABARAP + SMARCE1 + ZNF410)对预测脑胶质瘤患者 3 年和 5 年的 OS 具有潜在的价值,预后基因模型高风险评分提示脑胶质瘤患者预后不良,这为人脑胶质瘤个性化诊疗研究提供了新思路。

#### 参考文献

[1] Ostrom QT, Price M, Neff C, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015 - 2019 [J]. *Neuro-oncology*, 2022, 24 (Suppl 5): v1 - v95.

[2] 张伟,王政. 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.

[3] 王文岩,薛晓英. 2020 年低级别脑胶质瘤诊疗指南解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(9): 993 - 998, 1074.

[4] Qin X, Liu Z, Yan K, *et al.* Integral analysis of the RNA binding protein-associated prognostic model for renal cell carcinoma [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, 18 (4):

953 - 963.

[5] Wu Y, Wei X, Feng H, *et al.* Transcriptome analyses identify an RNA binding protein related prognostic model for clear cell renal cell carcinoma [J]. *Frontiers in Genetics*, 2021, 11: 617872.

[6] Chen Y, Zeng L, Wang W, *et al.* DDX47 promotes cell proliferation and migration in lung adenocarcinoma [J]. *Pathology, Research and Practice*, 2022, 234: 153921.

[7] Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer [J]. *Apoptosis: an International Journal on Programmed Cell Death*, 2023, 28(5 - 6): 730 - 753.

[8] Pandey SK, Shteinfer-Kuzmine A, Chalifa-Caspi V, *et al.* Non-apoptotic activity of the mitochondrial protein SMAC/Diablo in lung cancer: novel target to disrupt survival, inflammation, and immunosuppression [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 992260.

[9] 王晓华,韩冰,张玉娟. Smac/DIABLO 增强子宫内膜癌细胞对紫杉醇化疗敏感性的机制研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27 (18): 3194 - 3198.

[10] 宏峰,曾淑媛,钟碧青. Smac/DIABLO 对胰腺癌 SW1990 细胞凋亡及化疗敏感性的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(2): 140 - 143.

[11] Liu Y, Wang D, Lei M, *et al.* GABARAP suppresses EMT and breast cancer progression via the AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Aging*, 2021, 13(4): 5858 - 5874.

[12] Sethuraman A, Brown M, Seagroves TN, *et al.* SMARCE1 regulates metastatic potential of breast cancer cells through the HIF1A/PTK2 pathway [J]. *Breast Cancer Research: BCR*, 2016, 18(1): 81.

[13] Sokol ES, Feng YX, Jin DX, *et al.* SMARCE1 is required for the invasive progression of in situ cancers [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114 (16): 4153 - 4158.

[14] Liu H, Zhao YR, Chen B, *et al.* High expression of SMARCE1 predicts poor prognosis and promotes cell growth and metastasis in gastric cancer [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 3493 - 3509.

[15] Sievers P, Sill M, Blume C, *et al.* Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCE1 [J]. *Acta Neuropathologica*, 2021, 141(2): 281 - 290.

[16] 张丽,姚志刚,连芳,等. SMARCE1 在透明细胞型脑膜瘤中的诊断意义 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 6(3): 234 - 238.

[17] Hu X, Liu R, Hou J, *et al.* SMARCE1 promotes neuroblastoma tumorigenesis through assisting MYCN-mediated transcriptional activation [J]. *Oncogene*, 2022, 41(37): 4295 - 4306.

(收稿日期:2023 - 11 - 15

修回日期:2024 - 01 - 07)