



· 论 著 ·

胆碱激酶 α 在不同级别胶质瘤中的表达差异及临床意义

黄 灵¹, 邹有瑞², 马 悦¹, 李琢琦¹, 高鑫义¹, 阿布拉古¹, 马 辉²

1. 宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川 750004;
2. 宁夏医科大学总医院神经外科, 宁夏 银川 750004;

[摘要] 背景与目的: 胶质瘤是颅内中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 常规治疗效果往往不理想。胆碱激酶 α (choline kinase alpha, CHK α) 与肿瘤的发生、发展密切相关。探讨CHK α 在胶质瘤中的表达及与患者预后的关系。方法: 回顾并分析宁夏医科大学总医院神经外科2017年1月—2019年12月收治的120例胶质瘤患者的临床病理学资料。患者根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分级标准分为 I~IV 级。采用免疫组织化学染色法检测CHK α 在不同级别胶质瘤中的表达, 分析CHK α 的表达与患者的临床病理学特征之间的关系。采用Kaplan-Meier法对患者的生存情况进行分析。采用生物信息学数据库中的相关临床数据对CHK α 表达与脑胶质瘤患者的生存关系进行进一步验证。结果: 脑胶质瘤患者120例中, 男性62例, 女性58例。病理学类型包括毛细胞型星形细胞瘤32例, 弥漫性星形细胞瘤26例, 间变型星形细胞瘤30例, 多形性胶质母细胞瘤32例。CHK α 表达阳性率分别为9.77%、7.81%、95.03%和92.90%。CHK α 蛋白在不同级别的胶质瘤组织中表达差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。截至2021年6月30日, 有60例患者死亡, 10例失访, 随访率为91.67%。采用Kaplan-Meier法分析CHK α 蛋白在不同级别胶质瘤中的表达差异与患者预后的关系, 结果发现, CHK α 低表达患者的总生存期比高表达者长, 预后佳, 并发症发生率显著低于CHK α 高表达组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。这一结果与生物信息学分析结果相符 ($P < 0.05$)。结论: CHK α 在不同级别胶质瘤中的表达差异显著, 且与患者预后密切相关。CHK α 的表达情况可作为胶质瘤患者的诊断和判断患者预后的指标。

[关键词] 胶质瘤; 胆碱激酶 α ; 免疫组织化学; 预后

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.003

中图分类号: R739.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)10-0892-07

Expression difference and clinical significance of CHK α in different grades of gliomas HUANG Ling¹, ZOU Yourui², MA Yue¹, LI Zhuoqi¹, GAO Xinyi¹, ABU Lagu¹, MA Hui² (1. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; 2. Department of Neurosurgery, Ningxia Medical University General Hospital, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China)

Correspondence to: MA Hui E-mail: mahui0528@aliyun.com

[Abstract] **Background and purpose:** Glioma is one of the most common intracranial malignant tumors with a poor prognosis. Choline kinase alpha (CHK α) is closely associated with the occurrence and development of gliomas. This study aimed to analyze the CHK α protein expression in glioma tissues and its relationship with prognosis. **Methods:** A total of 120 glioma patients treated in Department of Neurosurgery, Ningxia Medical University General Hospital from 2017 to 2019 were enrolled in this study. All patients were categorized by World Health Organization (WHO) grading I-IV. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CHK α . The relationship between the expression of CHK α and the clinicopathological features of patients was analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival of patients. The relationship between CHK α and the survival of patients with glioma was further verified by using the relevant clinical data in the bioinformatics database. **Results:** Among the 120 glioma patients, 62 were male, and 58 were females. The pathological types included 32 pilocytic astrocytoma, 26 diffuse astrocytoma, 30 anaplastic astrocytoma and 32 glioblastoma multiforme. The positive expression rates of CHK α were 9.77%, 7.81%, 95.03% and 92.90%, respectively ($P < 0.01$). Sixty patients died by June 30, 2021, and 10 patients were lost during follow-up. The follow-up rate

基金项目: 国家自然科学基金 (81760449); 宁夏自然科学基金 (NZ16127)。

通信作者: 马 辉 E-mail: mahui0528@aliyun.com

was 91.67%. Kaplan-Meier method analysis showed that the overall survival time of patients with low CHK α expression was longer, the prognosis was better, and the side effect occurrence rate was lower, compared with patients with high CHK α expression ($P < 0.01$). These results were consistent with the results of bioinformatics analysis ($P < 0.05$). **Conclusion:** CHK α is differentially expressed in glioma tissues of different grades, and is correlated with poor prognosis in glioma patients. CHK α is a potential indicator of the prognosis in glioma patients.

[Key words] Glioma; Choline kinase alpha (CHK α); Immunohistochemistry; Prognosis

脑胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤^[1], 生长速度快, 浸润能力强^[2]。胆碱激酶 α (choline kinase alpha, CHK α) 在多种肿瘤中高表达^[3-6], 但是CHK α 在胶质瘤中的作用, 特别是对患者生存的影响鲜见报道。本研究采用免疫组织化学染色的方法观察不同级别胶质瘤组织中CHK α 蛋白的表达情况, 并采用生物信息数据库中的相关临床数据分析对临床病例结果进行验证, 初步探索CHK α 在不同级别胶质瘤中表达的临床病理学意义及其预后判断价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾并分析宁夏医科大学总医院神经外科2017年1月—2019年12月收治的120例胶质瘤患者的临床病理学资料。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分级标准将肿瘤分为 I~IV 级。120 例患者中, 男性 61 例 (50.8%), 女性 59 例 (49.2%), 年龄 4~77 岁, 中位年龄 (47.75 \pm 17.29) 岁。本研究经宁夏医科大学伦理委员会批准。纳入标准: ① 接受根治性外科手术切除治疗; ② 术后病理学确诊; ③ 术前未接受任何放化疗; ④ 无内脏器官器质性病变及功能异常; ⑤ 血、尿、粪、肝、肾、心功能检查无异常。排除标准: ① 复发性胶质瘤; ② 合并其他恶性肿瘤; ③ 术前有接受化疗和 (或) 放疗病史; ④ 接受分子靶向药物治疗病史。

1.2 免疫组织化学法检测胶质瘤组织中CHK α 蛋白的水平

将手术切除的胶质瘤组织经 3.7% 甲醛溶液进行常规固定、脱水, 包埋并切成 4 μ m 的切片行 H-E 染色。根据免疫组织化学法实验步骤进行脱蜡、常规抗原修复后, 使用封闭液封闭 2 h, 加入 CHK α 抗体 (兔抗人 CHK α , 英国 Abcam 公司,

稀释比为 1 : 200) 温育 2 h, 使用 PBS 洗净后加入相应种属二抗 (工作液购自北京中杉金桥生物技术有限公司)。加入 DAB 显色液及苏木精常规复染后, 进行封片、干燥, 观察 CHK α 蛋白的表达情况。本次实验采用 EnVision 二步法进行染色。CHK α 以细胞质棕黄色为阳性。

1.3 免疫组织化学判读标准

所有病理组织切片由 2 位病理科医师双盲阅片。使用 Capture 2.1 显微镜图片采集软件选择染色均匀且不相邻的 3 个高倍视野 ($\times 400$) 进行拍照, 按照阳性细胞所占百分比及显色强度作为判读依据, CHK α 蛋白以细胞质内呈现棕黄色颗粒为阳性显色。计数在该视野下的阳性细胞数并计算阳性细胞的占比取平均值。

1.4 随访

对所选患者进行术后电话随访。随访内容包括患者的睡眠、饮食、是否转移复发、是否有新的并发症等。患者生存时间为入院经手术后病理学检查确诊时间, 终点时间为随访时死亡或终止观察的时间, 若患者因胶质瘤导致相关死亡, 则随访终止。

1.5 生物信息学数据库及方法

使用在线数据分析 CHK α 在不同级别脑胶质瘤中的表达情况, 利用 UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/>) 分析已公开数据库中 CHK α 在高低分化的脑胶质瘤中的表达, 下载相关数据进行生存分析。

1.6 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析。用 χ^2 检验分析 CHK α 在不同级别胶质瘤中的表达差异与预后的关系, 总的生存时间为终点时间与起始时间之差, 采用单因素分析影响胶质瘤预后相关的危险因素, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并进行生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理学特征

高、低级别胶质瘤患者吸烟与不吸烟例数分别为18例(15.0%)和102例(85.0%)。高级别胶质瘤患者死亡54例,存活2例;低级别胶质瘤患者死亡6例,存活48例。高级别胶质瘤患者发病年龄为(58.17 ± 12.14)岁。低级别胶质

瘤患者发病年龄为(38.07 ± 16.21)岁。胶质瘤主要位于幕上,分别为额叶46例(38.3%)、颞叶36例(30.0%)、顶叶14例(11.7%)、枕叶10例(8.3%)、其他14例(11.7%),肿瘤直径(45.78 ± 15.63)mm,平均直径45.78 mm。根据2016年WHO修订版胶质瘤分类标准,其中I/II级58例(48.3%),III/IV级62例(51.7%),具体结果见表1。

表 1 影响120例胶质瘤患者预后的单因素分析

Tab. 1 Analysis of single factor affecting the prognosis of 120 glioma patients

Characteristics	Case (n=120)	CHK α expression		χ^2 value	P value
		Low (n=60)	High (n=60)		
Gender				1.670	0.196
Female	61 (50.8)	36	25		
Male	59 (49.2)	24	35		
Age/year				7.250	0.041*
<65	24 (20.0)	18	6		
\geq 65	96 (80.0)	42	54		
WHO grade				13.704	0.001*
I/II	58 (48.3)	10	48		
III/IV	62 (51.7)	50	12		
Tumor size D/mm				15.090	0.001*
\leq 6	98 (81.7)	48	50		
>6	22 (18.3)	12	10		
Tumor location				1.263	0.724
Frontal	46 (38.3)	22	24		
Temporal	36 (30.0)	16	20		
Parietal	14 (11.7)	10	4		
Occipital	10 (8.3)	6	4		
Other	14 (11.7)	6	8		
Smoking				1.742	0.672
Yes	18 (15.0)	10	8		
No	102 (85.0)	50	52		
Death				5.000	0.009
No	60 (50.0)	54	6		
Yes	50 (41.7)	2	48		
Lost to follow-up	10 (8.3)	4	6		

2.2 免疫组织化学CHK α 蛋白检测结果

本次免疫组织化学染色共检测胶质瘤标本109例(90.8%)。结果发现,CHK α 蛋白定位于细胞质内,在I~IV级胶质瘤中CHK α 的表达率分别为9.77%、7.81%、95.03%和92.90%。

CHK α 蛋白在高、低级别胶质瘤组织中的表达差异有统计学意义($P < 0.01$)。根据2016年WHO修订版的胶质瘤诊断标准,病理学检查结果显示,CHK α 蛋白平均表达率在毛细胞型星形细胞瘤为9.80%,弥漫性星形细胞瘤为

7.80%，间变型星形细胞瘤为95.15%，多形性胶质母细胞瘤为93.10%（表2）。经计数表达CHK α 蛋白胶质瘤细胞在总体细胞中的占比后

可知，CHK α 蛋白在高级别胶质瘤中的表达明显高于低级别胶质瘤细胞（ $P < 0.05$ ，表2，图1）。

表2 CHK α 表达量与临床病理学特征的关系

Tab. 2 Relationship between CHK α expression and clinicopathological features

Characteristics	Grade	Case (n=120) [n(%)]	CHK α high expression	CHK α low expression
Pilocytic astrocytoma	I	32 (26.7)	-	9.77% (21/215)
Diffuse astrocytoma	II	26 (21.7)	-	7.81% (20/256)
Anaplastic astrocytoma	III	30 (25.0)	95.03% (325/342)	-
Glioblastoma multiforme	IV	32 (26.7)	92.90% (303/326)	-
Average value	-	-	94.01% (314/334)	8.51% (20/235)

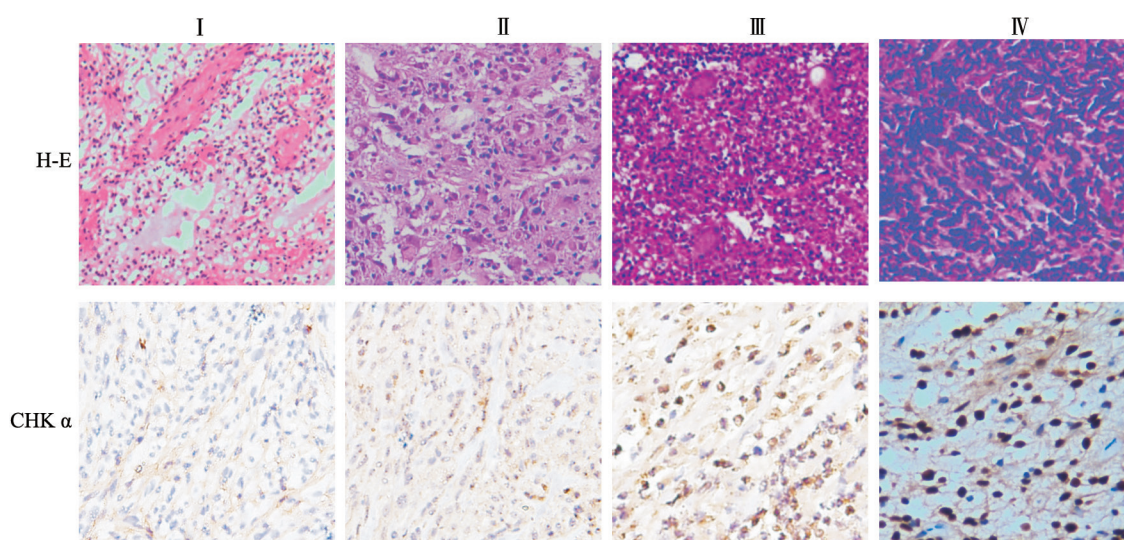


图1 病理学诊断结果

Fig. 1 The pathological diagnosis

The H-E staining of each grade of glioma tissues; the expression of human glioma tissue (H-E, $\times 200$); CHK α protein was detected by immunohistochemistry (DAB staining, $\times 200$)

2.3 随访情况

截至2021年6月30日，在120例患者中，失访10例，随访率为91.67%，死亡60例。

2.4 预后及Kaplan-Meier生存曲线分析

高级别胶质瘤患者主要并发症为原位肿瘤复发、癫痫及颅内囊性实变。低级别胶质瘤患者并发症主要为原位肿瘤复发及癫痫。 χ^2 检验结果显示，患者的死亡风险因CHK α 表达量、肿瘤直径、患者年龄、胶质瘤级别的不同而异（ $P < 0.01$ ，表1）。单因素分析结果显示，不同的病理学分级、年龄、肿瘤直径的胶质瘤患者术后总生存期差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。性别、肿瘤位置、吸烟对胶质瘤患者术后总生存期

的影响不大，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

我们进一步根据CHK α 蛋白的表达情况及患者的生存时间，绘制Kaplan-Meier生存曲线。CHK α 低表达患者总生存期较CHK α 高表达患者长，差异有统计学意义（ $P = 0.009$ ，图2）。

2.5 生物信息学分析结果

应用UALCAN在线工具对癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas, TCGA）数据库中不同级别脑胶质瘤中CHK α 表达水平进行比较，下载TCGA部分转录组表达数据并进行生存分析。结果显示，CHK α 在高级别胶质瘤中的表达显著升高，CHK α 表达差异与脑胶质瘤患者生存率呈正相关（ $P < 0.001$ ，图3）。

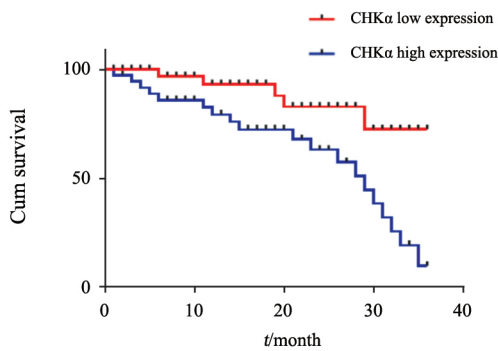


图 2 CHK α 表达量不同的胶质瘤患者的生存曲线

Fig. 2 The survival curves of glioma patients with different CHK α expressions

CHK α high expression patients had a median survival of 15.3 months, CHK α low expression precluded assessment of median survival ($P < 0.01$)

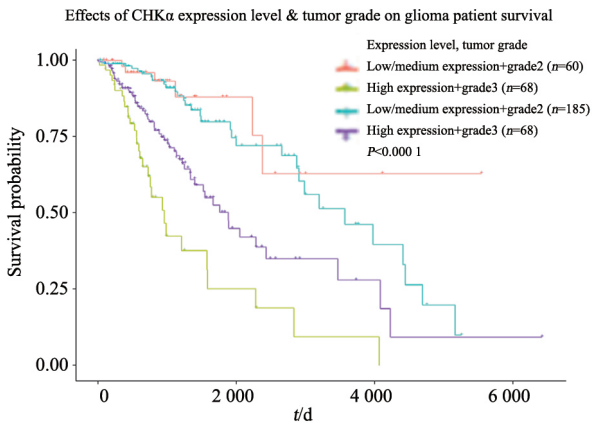


图 3 TCGA 转录组测序数据分析结果

Fig. 3 Analysis of TCGA transcriptome sequencing data

CHK α expression was associated with overall survival in different grades of gliomas (Kmur analysis)

3 讨 论

胶质瘤是颅内最常见的原发性脑肿瘤, 发病因素与遗传和环境密切相关, 约占颅内恶性肿瘤的80%^[7], 其恶性程度与病理学分级密切相关, 病理学分级越高, 恶性程度就越高^[8]。因肿瘤的生长方式主要是浸润性生长, 因此具有侵袭性强、复发率高、预后差的特点^[9-11], 这给胶质瘤患者的治疗带来了极大的困难^[12-13]。本研究观察了CHK α 蛋白在不同级别胶质瘤患者肿瘤组织中的表达水平。本课题组采用免疫组织化学染色检查, 结果显示, 在弥漫

性星形细胞瘤与少突胶质瘤及同级别之间的各亚型的胶质瘤CHK α 的表达差异无统计学意义, 因此, 在各级别胶质瘤中我们只选取了一种类型的胶质瘤作为本次研究对象。本研究结果显示, CHK α 蛋白在高级别患者胶质瘤中相对表达量明显高于低级别的胶质瘤组织。本研究进一步分析了CHK α 蛋白表达水平与性别、年龄、WHO分级、肿瘤直径等临床病理学参数之间的关系。结果显示, CHK α 蛋白的表达与肿瘤直径、年龄、胶质瘤级别密切相关, 肿瘤直径 ≥ 6.0 mm、WHO为III或IV级、年龄 > 65 岁胶质瘤患者肿瘤组织中CHK α 蛋白表达率明显要高于肿瘤大小 < 6.0 cm、WHO I或II级、年龄 < 65 岁脑胶质瘤患者的肿瘤组织中CHK α 蛋白的表达量。

TCGA为目前全球肿瘤数据收集最全面、最规范的数据库^[14-15]。本研究依托患者病历数据库并结合相关的实验, 与TCGA数据库中的数据对比, 结果显示高表达CHK α 蛋白的患者总体生存期更短, 提示CHK α 为脑胶质瘤的不良预后因子, 与本研究结果一致。

有研究^[16]报道, CHK α 蛋白的高表达与肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移等过程密切相关。Hu等^[17]的研究结果显示, CHK α 过表达能够促进消化系统肿瘤的转移及增加不良预后的风险。Ramírez de Molina等^[18]的研究发现, CHK α 高表达可增加肺癌患者的复发和死亡风险。CHK α 蛋白的高表达对胶质瘤患者预后的影响及机制仍然不清。有研究^[19]报道, CHK α 能够催化磷脂酰胆碱的生成, 同时在二磷酸胞嘧啶胆碱的合成途径中参与磷脂酰胆碱和其他膜磷脂的合成。单因素分析发现, CHK α 蛋白过表达多发生于高级别胶质母细胞瘤, 而在星形细胞瘤(I级)、毛细胞型星形细胞瘤(I级)却不常见。生存分析结果还提示, CHK α 高表达的患者生存率明显低于CHK α 低表达的患者($P < 0.05$), 这可能与胶质瘤内部肿瘤细胞的异质性有关^[20], 其肿瘤细胞外部形态与患者预后可能存在相关关系^[21]。高级别胶质瘤包括WHO III级和IV级胶质瘤^[22], 其治疗的方式通常是术中全切联合术后放化疗^[23-25]。尽管临

床上对于高级别胶质瘤的治疗方案有多种,但患者的治疗效果仍然不理想,术后复发率仍较高^[26-27]。预测复发时间(time to occurrence, TTR)对治疗高级别胶质瘤具有重要的指导意义。然而,许多患者发现有症状或确诊时基本已处于中晚期或肿瘤已经向周围浸润性生长而手术难以达到彻底切除。因此,早期检测和较为准确地发现胶质瘤患者对改善患者预后至关重要。目前国内外关于CHK α 蛋白在胶质瘤中的作用及对患者预后的影响研究甚少,加之临床病例样本有限,与患者预后的关系可能还不如其他的特异性分子那样明确。本研究以2017年1月—2019年12月经手术治疗的胶质瘤患者为研究对象,因此本次研究使用的是2016年WHO胶质瘤分类指南作为诊断标准。2021年版WHO胶质瘤分类指南与2016年版指南相比,诊断标准的主要区别是在儿童胶质瘤中增加了MYB或MYBL1和MAPK基因突变,在高级别胶质瘤中则增加了H3K27、H3G34、H3及IDH突变。在成人胶质瘤的病理学诊断上基本维持了2016年版的诊断标准。因在胶质瘤内部肿瘤细胞的异质性,病理学诊断往往以在该视野条件下占比较多的细胞作为诊断依据。因此,2021年的WHO胶质瘤分类指南的诊断标准不会对本研究结果造成明显的影响。

综上所述,CHK α 蛋白在胶质瘤组织中呈高表达状态,其高表达水平与胶质瘤大小、病理学分期有关。CHK α 蛋白表达的高低与胶质瘤患者的生存率有着密切的关系。因此,检测CHK α 在胶质瘤中的表达可作为判断胶质瘤患者的预后的指标之一。

[参 考 文 献]

- [1] KHASRAW M, AMERATUNGA M S, GRANT R, et al. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.
- [2] WANG J, SU H K, ZHAO H F, et al. Progress in the application of molecular biomarkers in gliomas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(1): 1-4.
- [3] BARBERÀ A, MARGINET FLINCH R, MARTIN M, et al. The immunohistochemical expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is affected by sample overfixation [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(1): 76-81.
- [4] MIGNION L, DANHIER P, MAGAT J, et al. Non-invasive *in vivo* imaging of early metabolic tumor response to therapies targeting choline metabolism [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 2043-2049.
- [5] CAO M D, CHENG M L, RIZWAN A, et al. Targeting choline phospholipid metabolism: GDPD5 and GDPD6 silencing decrease breast cancer cell proliferation, migration, and invasion [J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(8): 1098-1107.
- [6] LIN X M, HU L, GU J, et al. Choline kinase α mediates interactions between the epidermal growth factor receptor and mechanistic target of rapamycin complex 2 in hepatocellular carcinoma cells to promote drug resistance and xenograft tumor progression [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 1187-1202.
- [7] 刘秋华, 范学政. 分子靶向药物治疗脑胶质瘤的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(17): 106-109.
- [7] LIU Q H, FAN X Z. Research progress of molecular targeted drugs in the treatment of glioma [J]. *Shandong Med J*, 2017, 57(17): 106-109.
- [8] SUÁREZ-GARCÍA J G, HERNÁNDEZ-LÓPEZ J M, MORENO-BARBOSA E, et al. A simple model for glioma grading based on texture analysis applied to conventional brain MRI [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0228972.
- [9] 田 艳, 魏可欣, 张向宁. 脑脊液外泌体miR-146a与人脑胶质瘤术后复发的相关性 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(4): 250-253.
- [9] TIAN Y, WEI K X, ZHANG X N. Correlation between cerebrospinal fluid level of exosomal miR-146a and postoperative recurrence of glioma [J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2021, 26(4): 250-253.
- [10] 张 刚, 董新亚, 史航宇. CREPT对胶质瘤U251细胞增殖、侵袭和迁移的影响及机制 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(11): 763-766.
- [10] ZHANG G, DONG X Y, SHI H Y. Effect of CREPT on proliferation, invasion and migration of glioma U251 cells [J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2020, 25(11): 763-766.
- [11] 陈 波, 云亚滨, 杜俊峰, 等. lncRNA SNHG16对胶质瘤U251细胞增殖、侵袭和迁移的影响 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(11): 771-773.
- [11] CHEN B, YUN Y B, DU J F, et al. Effect of lncRNA SNHG16 on proliferation, invasion and migration of glioma U251 cells [J]. *Chin J Clin Neurosurg*, 2020, 25(11): 771-773.
- [12] JIAO X X, YU Y, MENG J X, et al. Dual-targeting and microenvironment-responsive micelles as a gene delivery system to improve the sensitivity of glioma to radiotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 381-396.
- [13] 薛 湛, 李德岭, 李桂林, 等. 影响多中心脑胶质瘤患者预后的因素分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(3): 234-238.
- [13] XUE Z, LI D L, LI G L, et al. Analysis of prognostic factors in patients with cranial multicenter gliomas [J]. *Chin J Neurosurg*, 2017, 33(3): 234-238.
- [14] LIU J, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 400-416. e11.

- [15] KIM H S, MINNA J D, WHITE M A. GWAS meets TCGA to illuminate mechanisms of cancer predisposition [J] . Cell, 2013, 152(3): 387–389.
- [16] TROUSIL S, KALISZCZAK M, SCHUG Z, et al. The novel choline kinase inhibitor ICL-CCIC-0019 reprograms cellular metabolism and inhibits cancer cell growth [J] . Oncotarget, 2016, 7(24): 37103–37120.
- [17] HU L, WANG R Y, CAI J, et al. Overexpression of CHKA contributes to tumor progression and metastasis and predicts poor prognosis in colorectal carcinoma [J] . Oncotarget, 2016, 7(41): 66660–66678.
- [18] RAMÍREZ DE MOLINA A, SARMENTERO-ESTRADA J, BELDA-INIESTA C, et al. Expression of choline kinase alpha to predict outcome in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a retrospective study [J] . Lancet Oncol, 2007, 8(10): 889–897.
- [19] MORI N, WILDES F, KAKKAD S, et al. Choline kinase- α protein and phosphatidylcholine but not phosphocholine are required for breast cancer cell survival [J] . NMR Biomed, 2015, 28(12): 1697–1706.
- [20] BERENS M E, SOOD A, BARNHOLTZ-SLOAN J S, et al. Multiscale, multimodal analysis of tumor heterogeneity in IDH1 mutant vs wild-type diffuse gliomas [J] . PLoS One, 2019, 14(12): e0219724.
- [21] DENG L, SHEN L F, SHEN L, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging features in low-grade gliomas [J] . Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20190544.
- [22] FEARON C, LOFTUS T, BYRNE A L, et al. Impact of the 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system: an Irish experience [J] . Ir J Med Sci, 2020, 189(3): 799–803.
- [23] PESCE A, PALMIERI M, COFANO F, et al. Standard awake surgery versus hypnosis aided awake surgery for the management of high grade gliomas: a non-randomized cohort comparison controlled trial [J] . J Clin Neurosci, 2020, 77: 41–48.
- [24] TRIFILETTI D M, MALOUFF T D, MCGOVERNS S L, et al. Repeat radiation in the brain: managing patients with locally recurrent glioma [J] . Semin Radiat Oncol, 2020, 30(3): 218–222.
- [25] XU M, LI G M, ZHANG H X, et al. Sequential delivery of dual drugs with nanostructured lipid carriers for improving synergistic tumor treatment effect [J] . Drug Deliv, 2020, 27(1): 983–995.
- [26] ZARAGORI T, GINET M, MARIE P Y, et al. Use of static and dynamic ^{18}F -F-DOPA PET parameters for detecting patients with glioma recurrence or progression [J] . EJNMMI Res, 2020, 10(1): 56.
- [27] CHAPMAN C H, HARA J H, MOLINARO A M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade glioma and development of prognostic scores for progression and survival [J] . Neurooncol Pract, 2019, 6(5): 364–374.

(收稿日期: 2021-08-10 修回日期: 2021-09-22)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN 31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《生活篇》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医师治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医师对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医师, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎大家踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼4楼《抗癌》编辑部 邮 编: 200032

电 话: 021-64042258; E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部