

胶质瘤中真核生物翻译起始因子 4A1 的生物信息学分析

廖园园¹⁾ 徐俊²⁾ 熊尚峰¹⁾ 蔡崇明¹⁾ 田春苗¹⁾ 易仁辉¹⁾

1) 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000 2) 瑞金市人民医院, 江西 瑞金 342500

通信作者: 易仁辉

【摘要】 目的 探讨真核生物翻译起始因子 4A1 (EIF4A1) 在胶质瘤中的表达特点及对肿瘤恶性进展的临床意义。方法 基于癌症基因组图谱研究网络 (TCGA) 数据库中具有完整临床病理及随访资料的胶质瘤和正常脑组织病例 615 例, 收集并提取病例的基因测序结果及其对应的临床病理资料, 分析 EIF4A1 在不同组织中的表达特点及其与临床病理参数的关系。应用 Kaplan-Meier 生存分析 EIF4A1 表达水平与胶质瘤患者生存时间的关系。建立 Cox 回归模型, 应用单因素及多因素分析 EIF4A1 表达状态是否是胶质瘤患者预后的独立危险因素。结果 胶质瘤中 EIF4A1 的 mRNA 表达水平明显高于正常脑组织 ($P < 0.0001$), 且表达水平与胶质瘤恶性程度显著相关 ($P < 0.0001$)。EIF4A1 mRNA 表达状态与年龄、病理类型、WHO 分级、KI-67 表达状态及 IDH 突变情况密切相关 ($P < 0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 EIF4A1 mRNA 表达与胶质瘤患者生存时间呈负相关 ($P < 0.001$)。Cox 回归单因素分析显示, EIF4A1 表达状态与患者的生存期明显相关 ($P = 0.001$), 然而多因素分析显示, EIF4A1 表达状态并不是胶质瘤患者生存预后的独立危险因素 ($P = 0.973$)。结论 EIF4A1 基因在人脑胶质瘤中相对高表达, 且其表达状态是胶质瘤疾病进展和预后不良的潜在不良因素。

【关键词】 胶质瘤; EIF4A1; 生物信息学; 临床意义; 预后

【中图分类号】 R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0409-06

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目 (编号: 202130665); 赣州市科技局科技计划项目 (编号: GZ2021ZSF100)

Bioinformatics analysis of EIF4A1 in glioma

LIAO Yuanyuan¹⁾, XU Jun²⁾, XIONG Shangfeng¹⁾, CAI Chongming¹⁾, TIAN Chunmiao¹⁾, YI Renhui¹⁾

1) First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; 2) Ruijin People's Hospital, Ruijin 341000, China

Corresponding author: YI Renhui

【Abstract】 Objective To investigate the expression characteristics and clinical significance for the malignant progression of eukaryotic translation initiation factor 4A1 (EIF4A1) in human glioma. **Methods** Based on 615 cases of glioma and normal brain tissue with complete clinicopathological and follow-up data from The Cancer Genome Atlas Research Network database, gene sequencing results and corresponding clinicopathological data were collected and extracted to analyze the expression characteristics of EIF4A1 in different tissues and its relationship with clinicopathological parameters. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the relationship between EIF4A1 expression level and survival time of patients with glioma. Cox regression model was established to analyze whether EIF4A1 expression status was an independent risk factor for prognosis of glioma patients by univariate and multivariate analysis. **Results** The mRNA expression level of EIF4A1 in glioma was significantly higher than that in normal brain tissue ($P < 0.0001$), and the expression level was significantly correlated with the malignant degree of glioma ($P < 0.0001$). EIF4A1 mRNA expression was closely

DOI: 10.12083/SYSJ.220066

收稿日期 2022-01-20 本文编辑 关慧 夏保军

本文引用信息: 廖园园, 徐俊, 熊尚峰, 蔡崇明, 田春苗, 易仁辉. 胶质瘤中真核生物翻译起始因子 4A1 的生物信息学分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 409-414. DOI: 10.12083/SYSJ.220066

Reference information: LIAO Yuanyuan, XU Jun, XIONG Shangfeng, CAI Chongming, TIAN Chunmiao, YI Renhui. Bioinformatics analysis of EIF4A1 in glioma[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 409-414. DOI: 10.12083/SYSJ.220066

correlated with age, pathological type, WHO grade, KI-67 expression and IDH mutation ($P < 0.001$). Kaplan-Meier survival analysis showed that EIF4A1 mRNA expression was negatively correlated with the survival time of glioma patients, and the survival time of patients with low EIF4A1 mRNA expression was significantly longer than that of patients with high expression ($P < 0.001$). Cox regression univariate analysis showed that EIF4A1 expression was significantly correlated with survival ($P = 0.001$). However, multivariate analysis showed that EIF4A1 expression status was not an independent risk factor for survival ($P = 0.973$). **Conclusion** Our study indicated that EIF4A1 gene was significantly highly expressed in human glioma, and its expression status was a potential adverse factor of disease progression and poor prognosis in glioma.

【Key words】 Glioma; EIF4A1; Bioinformatics; Clinical significance; Prognosis

胶质瘤是中枢神经系统(central nervous system, CNS)最常见的肿瘤,约占所有 CNS 肿瘤的 27%,占恶性肿瘤的 80%,大部分呈弥漫性生长^[1-3]。近年来,尽管包括手术切除、替莫唑胺同步放疗联合化疗的强化多元化治疗管理策略提高了胶质瘤患者的生存率,但中远期预后仍较差^[4-5]。因此,进一步研究胶质瘤的起始、进展和预后相关的分子生物学事件具有重大意义,将可能为胶质瘤的诊疗提供新的思路 and 理论依据。

真核生物翻译起始因子 4A1(eukaryotic translation initiation factor 4A1, EIF4A1)蛋白属于胞质蛋白,主要参与蛋白质翻译起始阶段对核糖体的募集等^[6-7]。EIF4A1 基因在肝癌、宫颈癌、胃癌和结肠癌等类型肿瘤中的作用已有部分研究^[6-9],然而,在胶质瘤中 EIF4A1 的作用及机制却鲜有研究。本研究基于癌症基因组图谱研究网络(The Cancer Genome Atlas Research Network, TCGA)数据库中具有完整临床病理及随访资料的胶质瘤和正常脑组织病例的资料数据,分析 EIF4A1 基因在脑胶质瘤中的表达状态及肿瘤进展与患者预后的相关性,为研究 EIF4A1 在胶质瘤进展中的作用和机制研究提供新的思路 and 理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据采集及预处理 从 TCGA 数据库 (<http://cancergenome.nih.gov>) 中收集并提取胶质瘤和正常脑组织病例最新的 mRNA Seq 基因测序分析数据及对应的临床病理资料数据。排除临床、病理或随访资料缺失或不完整的病例,共收集 609 例胶质瘤和 5 例正常脑组织病例样本数据。其中,低级别胶质瘤(low-grade gliomas, LGG) 216 例,高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGG) 393 例。609 例胶质瘤病例中男 354 例,女 255 例;年龄 14~89 岁(52.27 ± 15.06)。所有胶质瘤病例均有完整的临床、病理及随访资料,随访时间 3~6 330 d。

1.2 基因表达特点分析 应用 609 例胶质瘤组织和

5 例正常脑组织的 EIF4A1 基因表达数据进行差异表达特点分析,探讨 EIF4A1 在正常组织和肿瘤组织中的差异表达。将 EIF4A1 基因表达数据分成低级别胶质瘤组及高级别胶质瘤组,分析 EIF4A1 基因表达水平与胶质瘤恶性程度的相关性。同时,通过对收集的胶质瘤病例对应的 KI-67 表达水平进行配对差异表达分析。

1.3 分析基因表达状态与胶质瘤的临床病理特征之间的相关性 为了分析 EIF4A1 基因表达与患者的临床病理特征之间的相关性,根据 EIF4A1 表达量的均值,将 EIF4A1 基因表达分为低表达组(< 12.86)和高表达组(≥ 12.86),并与患者的病理特征,如年龄(分为 < 50 岁和 ≥ 50 岁)、性别(分为男、女)、病理类型(星型细胞瘤、少突胶质细胞瘤、其他)、临床 WHO 分级(I ~ II、III ~ IV 级)、KI-67 表达状况(高表达和低表达)及 IDH 突变情况(突变型和野生型)等因素进行统计分析。

1.4 单因素及多因素分析 根据胶质瘤患者的相关临床病理参数,如患者的年龄、性别、临床 WHO 分级、组织病理类别、EIF4A1 表达状况、KI-67 表达状况等因素,带入 Cox 模型后,计算各临床病理特征的 P 值、 HR 和 95% CI 。先进行单因素分析,再进行多因素分析。

1.5 生存分析 根据患者的 EIF4A1 不同表达状态,应用 Kaplan-Meier 生存分析方法对胶质瘤患者进行分析,明确 EIF4A1 高表达与低表达患者的总体生存时间是否有差异。

1.6 统计学分析 所有研究结果均用 SPSS 21.0 软件统计分析,应用 χ^2 检验分析组间差异或相互关系,分组表达状态之间的生存分析采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log-Rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归多因素模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EIF4A1 基因在胶质瘤中呈高表达状态 EIF4A1 的 mRNA 表达水平在胶质瘤中明显高于正常

脑组织,差异有统计学意义($P<0.0001$,图1A),低级别胶质瘤的表达水平低于高级别胶质瘤,差异有统计学意义($P<0.0001$,图1B)。通过对收集胶质瘤病

例对应的 KI-67 表达量分析后发现,胶质瘤组织中 EIF4A1 mRNA 表达水平与 KI-67 的表达水平呈正相关,差异有统计学意义($r=0.4239$, $P<0.0001$,图2)。

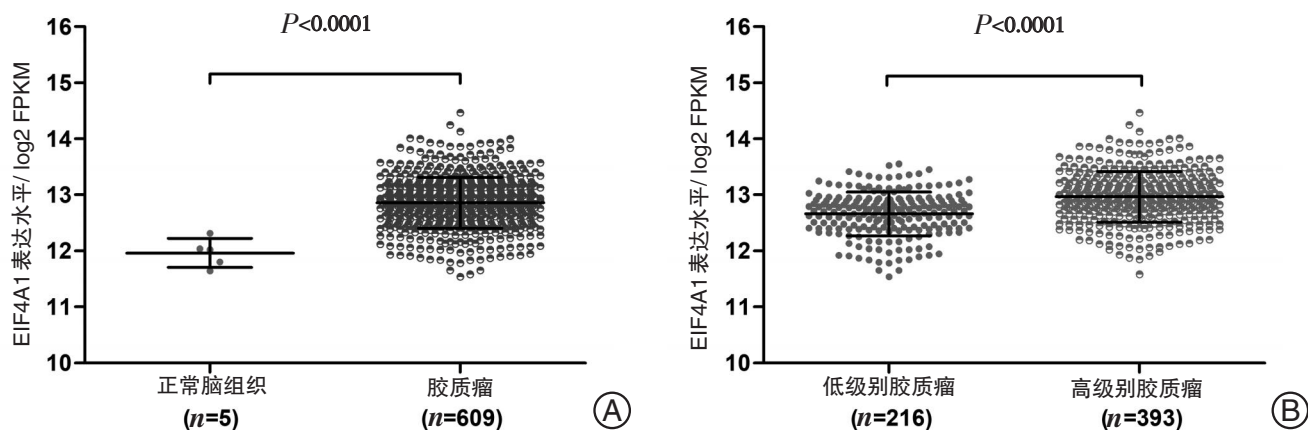


图1 A:TCGA 数据库中 EIF4A1 mRNA 在胶质瘤及正常脑组织中的表达情况; B:EIF4A1 mRNA 在低级别胶质瘤及高级别胶质瘤中的表达情况

Figure 1 A:Expression of EIF4A1 mRNA in glioma and normal brain tissue,TCGA datasets were used for the analysis;B: EIF4A1 mRNA expression in the low-grade glioma and high-grade glioma

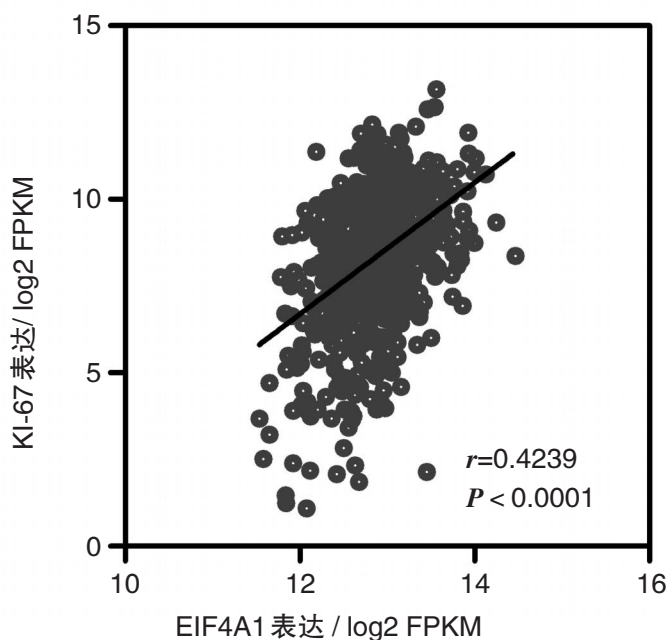


图2 胶质瘤组织中 EIF4A1 与 KI-67 基因表达水平的相关性

Figure 2 Correlation between EIF4A1 and KI-67 expression levels in glioma

2.2 EIF4A1 基因表达水平与胶质瘤的临床病理特征之间的相关性 EIF4A1 mRNA 表达状态与患者年龄、病理类型、WHO 分级、KI-67 表达状态及 IDH 突变情况密切相关($P<0.001$),而与病人的性别及 1p/19q 缺失情况无明显相关性。 ≥ 50 岁病例中 EIF4A1 mRNA 高表达率为 58.9%,以高表达为主; <50 岁中

EIF4A1 mRNA 低表达率为 56.3%,以低表达为主。EIF4A1 mRNA 在胶质瘤病理类型中有不同的表达,星型细胞瘤及少突胶质细胞瘤以低表达为主(分别为 74.5%、64.1%),其他类型以高表达为主(57.4%)。临床 WHO 分级中 EIF4A1 表达也不同,其中低级别胶质瘤以低表达为主(68.5%),高级别以高表达为主(60.8%)。IDH 突变情况中,突变型以低表达为主(56.1%),野生型以高表达为主(60.9%)。见表 1。

2.3 EIF4A1 基因的表达状态与胶质瘤患者生存预后的关系 Kaplan-Meier 生存分析显示,以 EIF4A1 mRNA 表达量的均值为分界,EIF4A1 mRNA 表达与胶质瘤患者生存时间呈负相关,EIF4A1 mRNA 低表达病例生存时间明显长于高表达病例,差异有统计学意义($P<0.001$,图 3)。

2.4 单因素及多因素 Cox 回归分析 将患者的性别(分为男、女)、年龄(分为 <50 岁和 ≥ 50 岁)、病理类型(星型细胞瘤、少突胶质细胞瘤、其他)、临床 WHO 分级(I ~ II、III ~ IV 级)、EIF4A1 表达状况(高表达和低表达)、KI-67 表达状况(高表达和低表达)、生存时间及结局进行单因素 Cox 回归分析,结果显示,年龄($P<0.001$, $HR=0.202$)、病理类型($P=0.001$, $HR=0.132$)、WHO 分级($P<0.001$, $HR=$

表 1 胶质瘤中 EIF4A1 基因表达与临床病理特征之间的相关性分析

Table 1 Correlation between EIF4A1 expression and clinicopathological characteristics in glioma

临床病理因素	<i>n</i>	EIF4A1 基因表达 [<i>n</i> (%)]		<i>P</i> 值
		高表达组	低表达组	
性别	男	354	179(50.6)	0.928
	女	255	128(50.2)	
年龄/岁	≥50	270	159(58.9)	<0.001
	<50	339	148(43.7)	
病理类型	星型细胞瘤	55	14(25.5)	<0.001
	少突胶质细胞瘤	117	42(35.9)	
	其他	437	251(57.4)	
WHO 分级	I~II 级	216	68(31.5)	<0.001
	III~IV 级	393	239(60.8)	
KI-67 表达状态	高表达	339	213(62.8)	<0.001
	低表达	270	94(34.8)	
IDH 突变	突变型	378	166(43.9)	<0.001
	野生型	225	137(60.9)	
1p/19q 缺失	联合性缺失	151	71(47.0)	0.372
	非联合性缺失	453	232(51.2)	

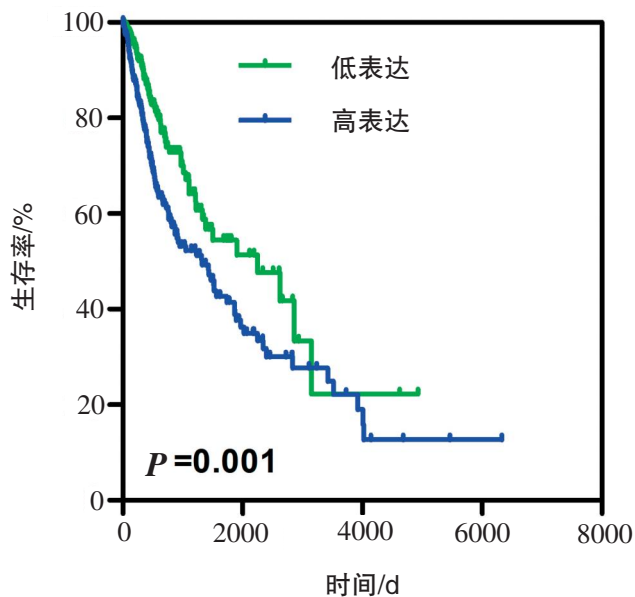


图 3 EIF4A1 表达状态与胶质瘤患者生存期之间的关系
Figure 3 The relationship between EIF4A1 expression status and survival of patients with glioma

0.164)、EIF4A1 表达状态 ($P=0.001, HR=0.600$) 和 KI-67 表达状态 ($P<0.001, HR=0.319$) 与患者生存预后明显相关,性别 ($P=0.997, HR=0.997$) 与胶质瘤患者生存时间的关系差异无统计学意义。进一步多因素分析显示,年龄 ($P<0.001, HR=4.054$)、WHO 分级 ($P=0.010, HR=2.721$) 和 KI-67 表达状态 ($P=0.001, HR=1.907$) 与生存预后明显相关;病理类型 ($P=0.217, HR=1.568$) 和 EIF4A1 表达状态 ($P=0.973, HR=1.006$) 与胶质瘤患者生存时间的关系差异无统计学意义。见表 2。

3 讨论

胶质瘤发生于神经外胚层,具有胶质细胞表型特征,是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤^[1-4]。美国癌症学会 2014 年癌症统计的报告

表 2 胶质瘤患者预后的 Cox 单因素及多因素回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of overall survival duration in patients with glioma

临床因素	单因素回归分析			多因素回归分析		
	<i>P</i> 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
性别	0.997	0.999	0.742 ~ 1.346			
年龄	<0.001	0.202	0.145 ~ 0.280	<0.001	4.054	2.865 ~ 5.737
病理类型	0.001	0.132	0.042 ~ 0.415	0.217	1.568	0.767 ~ 3.204
WHO 分级	<0.001	0.164	0.104 ~ 0.257	0.010	2.721	1.271 ~ 5.824
EIF4A1	0.001	0.600	0.440 ~ 0.819	0.973	1.006	0.729 ~ 1.387
KI-67	<0.001	0.319	0.223 ~ 0.457	0.001	1.907	1.315 ~ 2.765

指出,胶质瘤新发病例仍在世界范围内快速增长^[3]。根据最新的2015版中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南及2016版美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)中枢神经系统肿瘤指南,胶质瘤分为WHO I~IV级,包括低增殖性、低浸润性的胶质瘤(I~II级),间变型胶质瘤(III级),高浸润性、有坏死倾向的胶质母细胞瘤(IV级)等。其中,WHO I~II为低级别胶质瘤(low-grade gliomas, LGG), WHO III~IV为高级别胶质瘤(high-grade gliomas, HGG)^[3-5]。成人高级别胶质瘤的1年及5年生存率分别约为30%和13%,特别是胶质母细胞瘤患者的5年生存率只有3%~5%^[3,10-12]。

胶质瘤的发病机制非常复杂,目前可确定的危险因素包括电离辐射、环境因素、遗传易感性等^[13-15]。近几年,对于胶质瘤发病机制研究的热点主要是相关基因的表达抑制或失调,如EGFR、RTK和mTOR等^[16-19]。其中,一些生物学分子标记物对确定分子亚型、指导个性化诊疗以及临床判断预后具有十分重要的意义,如异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenases, IDH)突变主要见于70%~80% WHO II~III级的侵袭性胶质瘤和继发性胶质母细胞瘤中,年龄在55岁以上的大部分IDH野生型患者中位生存期比IDH突变的患者更短,而肿瘤侵袭性则更强^[20-21];内源性O6-甲基鸟嘌呤-DNA(MGMT)启动子区甲基化水平可预测胶质母细胞瘤的预后^[22-23];1p/19q联合缺失的患者总体生存时间更长,对化疗的敏感性更高,治疗效果更佳^[24-25];KI-67是一种细胞增殖核抗原,可用于判断胶质瘤的细胞增殖活性等^[26-28]。

EIF4A1是真核生物细胞内真核翻译起始因子的重要类型,具有ATP依赖性RNA解旋酶活性和RNA依赖性ATP酶活性,主要作用是参与蛋白质翻译起始阶段对核糖体的募集。研究发现,在部分肿瘤中,包括EIF4A1在内的很多翻译起始因子的基因表达水平发生改变,最终导致基因翻译起始失控,进而引起癌症的发生和发展^[29]。EIF4A1在肝癌、乳腺癌、胃癌和结肠癌等肿瘤中起促癌基因的作用^[6-9,30],因此推测EIF4A1的表达状态可能在肿瘤的发生发展中有重要作用。然而,在人脑胶质瘤中,2019年张俊文等^[31]仅在细胞水平对EIF4A1对肿瘤增殖的侵袭能力进行了阐述。

本研究通过对差异表达的基因进行分析后发现,EIF4A1基因在胶质瘤组织中高表达,且与高龄、胶质瘤恶性程度及KI-67的表达是显著正相关,提示EIF4A1在胶质瘤中可能起候选促癌基因作用,并可

能与肿瘤细胞的增殖活性有关。Kaplan-Meier生存分析及Cox回归单因素分析结果显示,EIF4A1基因的表达与胶质瘤患者生存预后显著相关,EIF4A1高表达是胶质瘤疾病进展和预后不良的潜在不良因素。本研究将可能为胶质瘤的诊疗在新的深层次的发病机制和分子病理学研究方面提供理论基础。

随着胶质瘤分子生物学研究的不断推进,对胶质瘤发生发展机制有了更深的理解,一部分用于病理分型及诊断、预后相关的标志物被确认,目前已应用于基础实验及临床。尽管胶质瘤的疾病进展与预后相关的标志基因研究与人们的期望仍存在一定的距离,但随着人们对胶质瘤发病机制及相关基因研究的不断深入,以及细胞和分子生物学技术的不断更新,将会出现更多更优化的标志基因应用于临床,为胶质瘤患者的诊断、治疗策略的选择以及预后的评估等方面服务。

4 参考文献

- [1] 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 Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [2] MORSHED R A, YOUNG J S, KROLICZEK A A, et al. A Neurosurgeon's Guide to Cognitive Dysfunction in Adult Glioma [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(1): 1-10. DOI: 10.1093/neuros/nyaa400.
- [3] DE BLANK P, BANDOPADHAYAY P, HAAS-KOGAN D, et al. Management of pediatric low-grade glioma [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(1): 21-27. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000717.
- [4] 周良辅, 毛颖, 王任直. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.07.003.
- [5] WANG X, ZHOU R, XIONG Y, et al. Sequential fate-switches in stem-like cells drive the tumorigenic trajectory from human neural stem cells to malignant glioma [J]. *Cell Res*, 2021, 31(6): 684-702. DOI: 10.1038/s41422-020-00451-z.
- [6] ZHAO Y, WANG Y, CHEN Y, et al. Targeted intervention of eIF4A1 inhibits EMT and metastasis of pancreatic cancer cells via c-MYC/miR-9 signaling [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 670. DOI: 10.1186/s12935-021-02390-0.
- [7] LIANG S, ZHOU Y, CHEN Y, et al. Decreased expression of EIF4A1 after preoperative brachytherapy predicts better tumor-specific survival in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 908-915. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000152.
- [8] MODELSKA A, TURRO E, RUSSELL R, et al. The malignant phenotype in breast cancer is driven by eIF4A1-mediated changes in the translational landscape [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1603. DOI: 10.1038/cddis.2014.542.
- [9] WANG J, PU J, ZHANG Y, et al. Exosome-transmitted long non-coding RNA SENP3-EIF4A1 suppresses the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12): 11550-11567. DOI: 10.18632/aging.103302.
- [10] OSTROM Q T, DE BLANK P M, KRUCHKO C, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the

- United States in 2007-2011[J]. *Neuro Oncol*, 2015(Suppl 10): x1-x36. DOI: 10.1093/neuonc/nou327.
- [11] MOSTAFA H, PALA A, HOHEL J, et al. Immune phenotypes predict survival in patients with glioblastoma multiforme[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 77. DOI: 10.1186/s13045-016-0272-3.
- [12] LIU X, CHONG Y, TU Y, et al. CRM1/XPO1 is associated with clinical outcome in glioma and represents a therapeutic target by perturbing multiple core pathways[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 108. DOI: 10.1186/s13045-016-0338-2.
- [13] ELLERT-MIKLASZEWSKA A, POLESZAK K, PASIERBINSKA M, et al. Integrin Signaling in Glioma Pathogenesis: From Biology to Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 888. DOI: 10.3390/ijms21030888.
- [14] SUVÀ M L, TIROSH I. The Glioma Stem Cell Model in the Era of Single-Cell Genomics. *Cancer Cell*[J], 2020, 37(5): 630-636. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.001.
- [15] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [16] MENG X, ZHAO Y, HAN B, et al. Dual functionalized brain-targeting nanoinhibitors restrain temozolomide-resistant glioma via attenuating EGFR and MET signaling pathways[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 594. DOI: 10.1038/s41467-019-14036-x.
- [17] WU Y, FLETCHER M, GU Z, et al. Glioblastoma epigenome profiling identifies SOX10 as a master regulator of molecular tumour subtype[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6434. DOI: 10.1038/s41467-020-20225-w.
- [18] LIU X, ZHAO P, WANG X, et al. Celastrol mediates autophagy and apoptosis via the ROS/JNK and Akt/mTOR signaling pathways in glioma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 184. DOI: 10.1186/s13046-019-1173-4.
- [19] YU Z, XIE G, ZHOU G, et al. NVP-BEZ235, a novel dual PI3K-mTOR inhibitor displays anti-glioma activity and reduces chemoresistance to temozolomide in human glioma cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(1): 58-68. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.007.
- [20] HAN S, LIU Y, CAI S J, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11): 1580-1589. DOI: 10.1038/s41416-020-0814-x.
- [21] GROSS S, CAIRNS R A, MINDEN M D, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(2): 339-344. DOI: 10.1084/jem.20092506.
- [22] OLDRINI B, VAQUERO-SIGUERO N, MU Q, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3883. DOI: 10.1038/s41467-020-17717-0.
- [23] WEN P Y, YUNG W K, LAMBORN K R, et al. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08 [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4899-4907. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0773.
- [24] LV L, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. Effects of 1p/19q Codeletion on Immune Phenotype in Low Grade Glioma[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 704344. DOI: 10.3389/fncel.2021.704344.
- [25] ADAMO A, BELTSIOS E T, PAPANAGIOTOU P. The T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Indicator of IDH-Mutant, 1p/19q Non-Codeleted Lower Grade Gliomas: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1620. DOI: 10.3390/diagnostics11091620.
- [26] XU G, LI C, WANG Y, et al. Correlation between preoperative inflammatory markers, Ki-67 and the pathological grade of glioma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(36): e26750. DOI: 10.1097/MD.00000000000026750.
- [27] THERESIA E, MALUEKA R G, PRANACIPTA S, et al. Association between Ki-67 Labeling index and Histopathological Grading of Glioma in Indonesian Population[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(4): 1063-1068. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.4.1063.
- [28] ZHENG Y, HUANG Q, DING Z, et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies candidate epigenetic markers and drivers of hepatocellular carcinoma[J]. *Brief Bioinform*, 2018, 19(1): 101-108. DOI: 10.1093/bib/bbw094.
- [29] MODELSKA A, TURRO E, RUSSELL R, et al. The malignant phenotype in breast cancer is driven by eIF4A1-mediated changes in the translational landscape [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1603. DOI: 10.1038/cddis.2014.542.
- [30] LIANG S, ZHOU Y, CHEN Y, et al. Decreased expression of EIF4A1 after preoperative brachytherapy predicts better tumor-specific survival in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 908-909. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000152.
- [31] 张俊文, 范文华, 方胜, 等. shRNA 干扰 eIF4A1 基因对胶质瘤细胞体内外生物学特征的影响[J]. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(8): 987-995. DOI: 10.1360/SSV-2019-0108.