

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.032

脑胶质瘤组织中胞质多聚腺苷酸化成分结合蛋白 1、 细胞周期蛋白 B2 的表达及临床意义*

祝展鹏^{1,2} 罗方接² 张代龙² 陈亚德² 邓景阳² 祝刚^{1,3Δ}

(1 广东医科大学研究生院 广东 湛江 524023;

2 东莞松山湖中心医院神经外科 广东 东莞 523200; 3 惠州市中心人民医院神经外科 广东 惠州 516001)

摘要 目的:检测脑胶质瘤组织中胞质多聚腺苷酸化成分结合蛋白 1(CPEB1)、细胞周期蛋白 B2(CCNB2)的表达,分析 CPEB1、CCNB2 表达与脑胶质瘤患者临床病理特征以及预后的关系。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月东莞松山湖中心医院神经外科收治的经手术切除的 55 例脑胶质瘤患者瘤组织标本(脑胶质瘤组)和 50 例颅脑损伤患者额叶或颞叶组织标本(对照组)。检测 CPEB1、CCNB2 表达,分析 CPEB1、CCNB2 表达与脑胶质瘤患者临床病理特征的关系。结合随访资料,采用 Kaplan-Meier 生存分析 CPEB1、CCNB2 阳性/阴性表达脑胶质瘤患者的预后差异及采用 Cox 比例风险回归分析其预后的影响因素。**结果:**脑胶质瘤组 CPEB1、CCNB2 阳性表达率均高于对照组($P<0.05$)。肿瘤直径 >2 cm、WHO 分级 III 级及远处转移的患者 CCNB2 阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 2 cm、WHO 分级 I~II 级及无远处转移的患者($P<0.05$);WHO 分级 III 级、远处转移患者的 CPEB1 阳性表达率高于 WHO 分级 I~II 级、无远处转移的患者($P<0.05$)。CPEB1、CCNB2 阳性表达患者 3 年生存率低于 CPEB1、CCNB2 阴性表达患者($P<0.05$)。WHO 分级 III 级、CPEB1 及 CCNB2 阳性表达是脑胶质瘤患者术后 3 年死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论:**脑胶质瘤组织中 CPEB1、CCNB2 的阳性表达率均升高,其与脑胶质瘤恶性生物学行为以及不良预后有关。

关键词:脑胶质瘤;胞质多聚腺苷酸化成分结合蛋白 1;细胞周期蛋白 B2;病理特征;预后

中图分类号:R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)01-168-05

Expression and Clinical Significance of Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein 1 and Cyclin B2 in Glioma Tissue*

ZHU Zhan-peng^{1,2}, LUO Fang-jie², ZHANG Dai-long², CHEN Ya-de², DENG Jing-yang², ZHU Gang^{1,3Δ}

(1 Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524023, China;

2 Department of Neurosurgery, Dongguan Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong, 523200, China;

3 Department of Neurosurgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong, 516001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1 (CPEB1) and cyclin B2 (CCNB2) in glioma tissue, and to analyze the relationship between the expression of CCNB2, CPEB1 and prognosis, clinicopathological features of glioma patients. **Methods:** Paraffin specimens of tumor tissue (glioma group) from 55 cases of glioma patients who underwent surgical resection in the Department of Neurosurgery, Dongguan Songshanhu Central Hospital from January 2016 to January 2018 were collected and paraffin specimens of frontal lobe or temporal lobe tissue (control group) from 50 cases of craniocerebral injury patients who underwent surgical resection. The expression of CPEB1 and CCNB2 were detected, and the relationship between clinicopathological features and the expression of CPEB1, CCNB2 were analyzed. Kaplan Meier survival analysis was used to analyze the prognostic difference between positive and negative CPEB1 and CCNB2 expression and Cox proportional risk regression analysis of the prognostic factors were performed in combination with follow-up data. **Results:** The positive expression rate of CPEB1 and CCNB2 in glioma group were higher than those in control group ($P<0.05$). The positive expression rate of CCNB2 in patients with tumor diameter >2 cm, the WHO classification III level, with distant metastasis were higher than those in patients with tumor diameter ≤ 2 cm, the WHO classification I~II level, without distant metastases ($P<0.05$). The positive expression rate of CPEB1 in patients with the WHO classification III level, with distant metastasis were higher than those in the WHO classification I~II, without distant metastases ($P<0.05$). The 3-year survival rates of CPEB1 and CCNB2 positive expression patients were lower than those of CPEB1 and CCNB2 negative expression patients ($P<0.05$). The WHO classification III level, CPEB1, CCNB2 positive expression were risk factors for death 3 years postoperatively in patients with glioma ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expressions of CPEB1 and CCNB2 are increased in glioma tissues, and their are associated with malignant biological behavior and poor prognosis of glioma.

* 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030313516)

作者简介:祝展鹏(1988-),男,硕士研究生,主治医师,从事脑肿瘤分子诊断及机制方向的研究,E-mail: zhuzhanpeng0322@163.com

Δ 通讯作者:祝刚(1973-),男,硕士,副主任医师,从事脑肿瘤分子诊断及机制方向的研究,E-mail: zhugang2003er@163.com

(收稿日期:2021-03-21 接受日期:2021-04-18)

Key words: Glioma; Cytoplasmic polyadenylate element binding protein 1; Cyclin B2; Pathological features; Prognosis**Chinese Library Classification(CLC):** R739.4 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2022)01-168-05

前言

脑胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,具有高度侵袭性以及低级别向高级别转化趋势,手术切除肿瘤结合放化疗是治疗脑胶质瘤的主要方法,但是术后易复发,整体生存率偏低^[1,2]。胞质多聚腺苷酸化成分结合蛋白 1(CPEB1)属于 CPEB 家族成员之一,CPEB 在 mRNA 翻译中起关键作用,与细胞质 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR)结合被磷酸化,启动 mRNA 多聚腺苷酸化和翻译,介导干细胞发育、分化和衰老^[3]。CPEB1 参与海马树突中蛋白质合成,突触可塑性等过程^[4]。近年来研究发现 CPEB1 在多种肿瘤中表达异常,骨肉瘤中 CPEB1 表达升高,下调 CPEB1 表达可抑制骨肉瘤细胞增殖和转移^[5]。在结直肠癌中 CPEB1 呈低表达,CPEB1 表达降低与淋巴结转移以及患者低生存率有关^[6]。细胞周期蛋白 B2(CCNB2)是真核细胞有丝分裂关键调节因子,属于 B 型细胞周期蛋白家族,CCNB2 通过激活细胞分裂周期蛋白激酶(CDK)参与细胞周期中 G2/M 期转化,CCNB2 表达异常可诱导细胞周期停滞,与多种肿瘤发病和进展密切相关^[7],包括肝癌^[8]、乳腺癌^[9]、结肠癌^[10]等。本研究通过检测脑胶质瘤组织中 CPEB1 和 CCNB2 表达,探讨其与患者临床病理特征以及预后的关系,以期为此类患者临床诊治、预后评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月东莞松山湖中心医院神经外科收治的 55 例脑胶质瘤患者经手术切除的瘤组织石蜡标本(脑胶质瘤组),纳入标准:①患者均完成手术,且保存术中瘤组织标本,经术后病理学证实为脑胶质瘤,符合《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)》^[11]中相关诊断标准;②确诊脑胶质瘤前未接受放疗、化疗、免疫治疗等任何形式的治疗。排除标准:①合并其它部位原发恶性肿瘤;②合并自身免疫性疾病、过敏性疾病,再生障碍性贫血、原发性血小板减少症等血液系统疾病;③随访失联者。脑胶质瘤组患者资料:男 33 例,女 22 例,年龄 56~72 岁,平均(62.23±5.05)岁;肿瘤直径 1~3 cm,平均(2.01±0.35)cm;WHO 分级^[12]: I 级 14 例, II 级 16 例, III 级 25 例;病理类型:胶质母细胞瘤 7 例,星形细胞瘤 24 例,少突胶质瘤 15 例,室管膜瘤 9 例;转移情况:有远处转移 10 例,无远处转移 45 例。另选择同期我院神经外科收治的 50 例颅脑损伤患者术中切除的额叶或颞叶组织石蜡标本为对照组,患者

符合《临床诊疗指南神经外科学分册(2012 版)》^[13]中颅脑损伤的相关诊断标准,无严重肝、肾、心脏及造血系统疾病。其中男 31 例,女 19 例,年龄 51~70 岁,平均(62.74±3.03)岁。所有患者或其家属知情本研究且签署同意书,两组性别、年龄比较无明显差异($P>0.05$)。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法

取两组患者手术中切除的组织标本各 0.2 g,中性甲醛溶液固定,液态石蜡包埋,制作 4 μ m 切片。二甲苯脱蜡,依次放入 100%、95%、90%、80%、70%乙醇梯度水化,3% H_2O_2 浸泡 10 min,清水洗涤两次,放入高压锅 2 min,冷却至室温,PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。加入 1%稀释正常马血清(北京中杉金桥生物技术有限公司),4℃冰箱过夜,PBS 冲洗后加入 CPEB1、CCNB2 抗体(均购自北京中杉金桥生物技术有限公司),37℃静置 1h。PBS 冲洗 3 次加二抗,37℃静置 1h,PBS 洗涤 3 次,显色复染,依次放入 70%、80%、90%、95%、100%乙醇梯度脱水、放入二甲苯浸泡,中性树胶滴在组织旁边封固,盖上盖玻片,注意避免气泡。日本奥林巴斯 CX41 生物显微镜随机选取 5 个高倍视野观察,以细胞质或细胞核中出现淡黄色至棕褐色颗粒为阳性染色细胞,根据染色密度评分(无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别对应 0、1、2、3 分)和阳性细胞百分比评分(阳性细胞占比 $\leq 25\%$ 、26%~50%、51%~75%、 $>75\%$ 分别对应 1、2、3、4 分),计算免疫反应评分,免疫反应评分等于染色密度评分与阳性细胞百分比评分乘积, ≥ 4 分为阳性, <4 分为阴性^[14]。

1.3 随访

所有脑胶质瘤患者出院后均通过电话、微信或门诊复查进行随访,第一年每 3 个月随访一次,第二年开始每 6 个月随访一次,随访截止时间为 2021 年 1 月,统计随访期间患者生存情况。

1.4 统计学分析

以 SPSS 25.0 分析数据。病理类型、WHO 分级、性别等计数资料以率(%)表示,给予 χ^2 检验。以均数±标准差表示经 K-S 检验符合正态分布的计量资料,给予独立样本 t 检验。Cox 比例风险回归分析脑胶质瘤患者预后的影响因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 CPEB1、CCNB2 表达情况脑胶质瘤患者生存率,Log-Rank 检验生存率的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑胶质瘤组与对照组 CPEB1、CCNB2 的表达情况

脑胶质瘤组 CPEB1、CCNB2 阳性表达率均高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 脑胶质瘤组与对照组 CPEB1、CCNB2 的表达情况(例,%)

Table 1 Expression of CPEB1 and CCNB2 in glioma group and control group (n, %)

Groups	n	CPEB1 positive expression	CCNB2 positive expression
Glioma group	55	35(63.64)	37(67.27)
Control group	50	10(20.00)	12(24.00)
χ^2		20.364	19.705
P		0.000	0.000

2.2 不同临床病理特征脑胶质瘤患者 CPEB1、CCNB2 的表达情况

WHO 分级Ⅲ级、远处转移 CPEB1 阳性表达率高于 WHO 分级 I ~ II 级、无远处转移者 ($P < 0.05$)。肿瘤直径 > 2 cm、

WHO 分级Ⅲ级及远处转移患者 CCNB2 阳性表达率高于肿瘤直径 ≤ 2 cm、WHO 分级 I ~ II 级及无远处转移患者 ($P < 0.05$)，其它临床病理特征的患者 CPEB1、CCNB2 阳性表达率比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 不同临床病理特征脑胶质瘤患者 CPEB1、CCNB2 的表达情况 (例, %)

Table 2 Expression of CPEB1 and CCNB2 in gliomas with different clinicopathological features (n, %)

Clinicopathological features	n	CPEB1 positive expression(n=35)	χ^2	P	CCNB2 positive expression(n=37)	χ^2	P
Gender							
Male	33	20(60.61)	0.327	0.567	22(66.67)	0.014	0.907
Female	22	15(68.18)			15(68.18)		
Age							
≥ 60 years	40	28(70.00)	2.567	0.109	28(70.00)	0.495	0.481
< 60 years	15	7(46.67)			9(60.00)		
Tumor diameter							
≤ 2 cm	23	12(52.17)	2.245	0.134	12(52.17)	4.093	0.043
> 2 cm	32	23(71.88)			25(78.13)		
Pathological type							
Astrocytoma	24	16(66.67)	2.265	0.519	18(75.00)	2.550	0.466
Oligodendroglioma	15	11(73.33)			10(66.67)		
Ependymoma	9	5(55.56)			6(66.67)		
Glioblastoma	7	3(42.86)			3(42.86)		
WHO classification							
I ~ II level	30	12(40.00)	15.934	0.000	14(46.67)	12.729	0.000
III level	25	23(92.00)			23(92.00)		
Distant metastases							
Yes	10	10(100.00)	6.984	0.008	10(100.00)	5.946	0.015
No	45	25(55.56)			27(60.00)		

2.3 不同 CPEB1、CCNB2 表达情况脑胶质瘤患者 3 年生存率差异

所有脑胶质瘤患者均完成 3 年随访，随访期间 39 例患者死亡，16 例患者生存。CPEB1 阳性表达患者 3 年生存率为

17.14%(6/35)，低于 CPEB1 阴性表达患者的 50.00%(10/20) (Log Rank $\chi^2=6.943$, $P=0.008$)；CCNB2 阳性表达患者 3 年生存率为 18.92%(7/37)，低于 CCNB2 阴性表达患者的 50.00%(9/18) (Log Rank $\chi^2=5.279$, $P=0.022$)，见图 1。

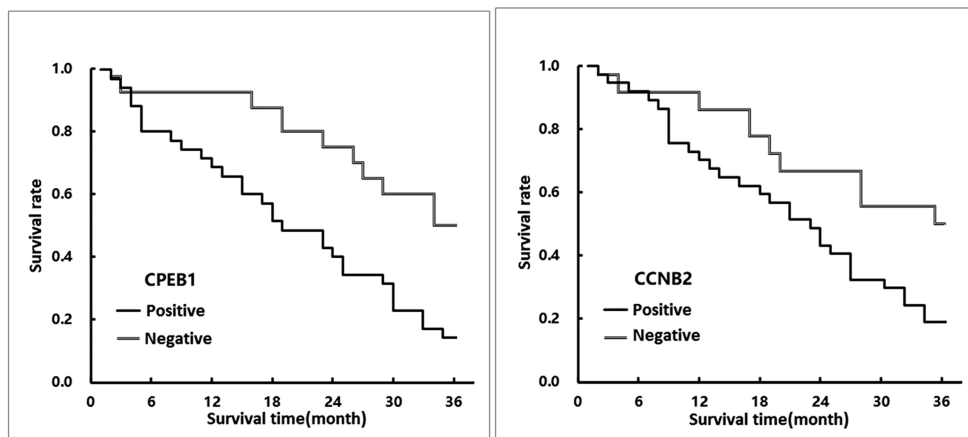


图 1 不同 CPEB1、CCNB2 表达情况脑胶质瘤患者 3 年生存曲线

Fig. 1 3-year survival curve of glioma patients with different expression situation of CPEB1 and CCNB2

2.4 Cox 比例风险回归分析患者预后的影响因素

自变量包括:年龄(赋值:0=<60岁,1= $\geq$ 60岁)、性别(赋值:0=女,1=男)、肿瘤直径(赋值:0= $\leq$ 2cm,1=>2cm)、病理类型(赋值:0=星形细胞瘤,1=少突胶质瘤,2=室管膜瘤,3=胶质母细胞瘤)、WHO 分级(赋值:0=I~II级,1=III级)、远处转移(赋值:0=否,1=是)、CCNB2(赋值:0=阴性表达,1=阳性表达)、CPEB1(赋值:0=阴性表达,1=阳性表达),因变量为脑

胶质瘤患者预后生存情况(1=死亡,0=存活)。单因素 Cox 比例风险回归分析显示远处转移、WHO 分级、CPEB1、CCNB2 与脑胶质瘤患者术后 3 年死亡有关($P<0.05$)。将单因素分析中具有统计学差异变量($P<0.05$)代入多因素 Cox 比例风险回归分析,向前逐步法排除无关变量($P>0.05$),结果显示 WHO 分级 III 级、CPEB1 及 CCNB2 阳性表达是脑胶质瘤患者术后 3 年死亡的危险因素($P<0.05$),见表 3 和 4。

表 3 影响脑胶质瘤患者预后的单因素分析

Table 3 Univariate analysis on prognosis of patients with glioma

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
Age	0.193	0.168	1.320	1.213(0.517~1.301)	0.429
Gender	0.127	0.106	1.435	1.135(0.925~1.171)	0.649
Tumor diameter	0.185	0.165	1.257	1.203(0.953~1.295)	0.430
Pathological type	0.172	0.169	1.036	1.188(0.932~1.214)	0.543
Distant metastases	0.413	0.197	4.395	1.511(1.435~1.642)	0.014
WHO classification	0.587	0.165	12.656	1.798(1.679~1.842)	0.000
CPEB1	0.516	0.163	10.021	1.675(1.562~1.776)	0.000
CCNB2	0.478	0.172	7.723	1.613(1.532~1.741)	0.005

表 4 影响脑胶质瘤患者预后的多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis on prognosis of patients with glioma

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
Distant metastases	0.315	0.263	1.435	1.370(0.985~1.402)	0.301
WHO classification III level	0.532	0.215	6.123	1.702(1.654~1.865)	0.007
CPEB1 positive expression	0.479	0.186	6.632	1.614(1.521~1.741)	0.005
CCNB2 positive expression	0.441	0.163	7.320	1.554(1.402~1.687)	0.002

3 讨论

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见、最具侵袭性的恶性肿瘤,其发病因素尚不清楚,金属铅接触史、大量或长时间吸烟、遗传、喜食腌渍熏烤食品、射线或电磁场接触史、汽柴油接触史等均与其发病有关^[15]。脑胶质瘤具有高发病率、高复发率、高死亡率、低治愈率的特点,是严重威胁人类健康和生命安全性的恶性颅内肿瘤^[16,17]。因此有必要探讨脑胶质瘤预后相关的生物学标志物,将有助于疾病危险分层,针对高预后不良风险患者进行预防和治疗,以期改善患者预后。

CPEB1 是特异性 RNA 结合蛋白,可调节 mRNA 聚腺苷酸化和翻译,在神经元和神经胶质细胞中广泛表达,CPEB1 可特异性结合胞质聚腺苷酸化元件的保守 RNA 序列,通过调节聚腺苷酸化间接负责翻译抑制和激活,参与生长发育、神经分化、肿瘤等多种病理生理过程^[18,19]。CPEB1 被认为是肿瘤发展所必需的蛋白质,与癌症的进展和转移有关,在肝癌^[20]、转移乳腺癌^[21]中 CPEB1 表达下调。本研究发现脑胶质瘤组 CPEB1 阳性表达率升高,CPEB1 阳性表达与 WHO 分级和远处转移有关,说明 CPEB1 在脑胶质瘤中发挥致癌基因作用。Galardi 等人^[22]报道显示胶质母细胞瘤组织中 CPEB1 表达下调,CPEB1 通过调节 miR-221/222 上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂

p27Kip1 的表达抑制胶质母细胞瘤细胞的增殖。但更多研究显示 CPEB1 在脑胶质瘤中发挥致癌基因作用^[23-25];CPEB1 在大鼠胶质母细胞瘤细胞中高度活跃,CPEB1 过表达与其细胞生长和转移有关,CPEB1 可结合并调节异黏蛋白(MTDH)的翻译,MTDH 是肿瘤进展中的关键信号分子,参与肿瘤侵袭、转移以及化疗耐药,CPEB1 通过促使 MTDH 表达促使脑胶质瘤细胞生长和转移。CPEB1 通过与细胞质聚腺苷酸化元件相互作用特异性抑制 Split 多毛增强子 1 和沉默调节蛋白 1 的翻译,促使神经胶质瘤干细胞分化^[24]。同时 CPEB1 受 miR-101 直接调控,参与 miR-101 介导的组蛋白甲基化修饰机制调控胶质瘤细胞的增殖或凋亡,CPEB1 表达下调可以 p53 依赖性方式诱导脑胶质瘤细胞凋亡^[25]。本研究通过随访发现 CPEB1 阳性表达患者 3 年生存率低于 CPEB1 阴性表达患者,CPEB1 阳性表达是脑胶质瘤患者死亡的危险因素之一,Yin 等人^[24]研究结果也表明 CPEB1 表达与神经胶质瘤患者的总生存率呈负相关。

CCNB2 是 M 期促进因子,位于高尔基体,通过在细胞周期的特定空间和时间上调节细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性调控细胞周期的运行,正常情况下 CCNB2 表达在有丝分裂前期升高,中后期下降,CCNB2 过表达可促使非典型有丝分裂,诱导癌变^[26,27]。现有研究发现原发性肝癌组织中 CCNB2 表达升高,CCNB2 高表达与整体生存率低下有关^[28]。CCNB2

高表达与肺腺癌患者5年总体生存率呈负相关^[29],CCNB2过表达是非小细胞肺癌临床进展和预后差的危险因素。沉默CCNB2基因后,膀胱癌细胞侵袭和转移能力明显降低,裸鼠存活时间明显延长。本研究发现脑胶质瘤组织中CCNB2阳性表达率明显升高,CCNB2阳性表达与肿瘤大小,WHO分级和远处转移有关,提示CCNB2在脑胶质瘤中发挥促癌基因作用,推测CCNB2参与脑胶质瘤进展的作用机制为:CCNB2通过调节G2/M细胞周期转换,加速瘤细胞有丝分裂和增殖,促使肿瘤进展。生存曲线分析示CCNB2阳性表达患者3年生存率低于CCNB2阴性表达患者,Cox比例风险回归分析证实CCNB2阳性表达与脑胶质瘤患者死亡有关,提示CCNB2可作为脑胶质瘤预后评估的辅助指标。

综上,脑胶质瘤组织中CPEB1、CCNB2的阳性表达率均升高,CPEB1、CCNB2阳性表达与脑胶质瘤增殖、侵袭、转移等恶性生物学行为以及3年生存率下降有关。CPEB1、CCNB2可作为脑胶质瘤患者不良预后的警示性指标。

参考文献(References)

- [1] Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, et al. Characterization of gliomas: from morphology to molecules [J]. *Virchows Arch*, 2017, 471(2): 257-269
- [2] Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma[J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(1): 1-14
- [3] Jin X, Gao J, Zheng R, et al. Antagonizing circRNA_002581-miR-122-CPEB1 axis alleviates NASH through restoring PTEN-AMPK-mTOR pathway regulated autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 123
- [4] Kundel M, Jones KJ, Shin CY, et al. Cytoplasmic polyadenylation element-binding protein regulates neurotrophin-3-dependent beta-catenin mRNA translation in developing hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13630-13639
- [5] Wang Y, Yang J, Chen P, et al. MicroRNA-320a inhibits invasion and metastasis in osteosarcoma by targeting cytoplasmic polyadenylation element-binding protein 1[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(8): 2833-2845
- [6] 邢慧, 杨珍妮, 胡小翠, 等. 结直肠癌细胞多腺苷酸化元件结合蛋白1 mRNA的临床价值研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(11): 1256-1259
- [7] Li J, Qian WP, Sun QY. Cyclins regulating oocyte meiotic cell cycle progression[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(5): 878-881
- [8] 朱云峰, 孔伟浩, 王恒毅, 等. 基于 oncomine 数据库分析细胞周期蛋白 B2 在肝细胞癌中的表达及意义 [J]. *肝胆外科杂志*, 2019, 27(6): 470-473
- [9] Bobustuc GC, Kassam AB, Rovin RA, et al. MGMT inhibition in ER positive breast cancer leads to CDC2, TOP2A, AURKB, CDC20, KIF20A, Cyclin A2, Cyclin B2, Cyclin D1, ER α and Survivin inhibition and enhances response to temozolomide [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(51): 29727-29742
- [10] Park SH, Yu GR, Kim WH, et al. NF-Y-dependent cyclin B2 expression in colorectal adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(3): 858-867
- [11] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 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
- [12] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109
- [13] 中华医学会. 临床诊疗指南神经外科学分册(2012版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 6-7
- [14] 王璐. 不同方式进行的 EDTA 抗原热修复对免疫组化结果的影响 [J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(2): 143-144
- [15] 朱航, 雷迅, 张帆, 等. 脑胶质瘤危险因素 Meta 分析及危险因素控制后发病率的变化趋势 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(6): 554-558
- [16] 陈石蕊, 杨柳, 倪晓琛, 等. 胶质瘤干细胞标记物的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(15): 2992-2996
- [17] Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(1): 93-108
- [18] 范良, 殷铁军. CPEB1 对人脐静脉血管内皮细胞增殖和迁移的影响及机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(9): 24-27
- [19] 李绍山, 付强, 秦虎, 等. CPEB1 与 Bcl-xL 蛋白在人脑胶质瘤中的表达及其与恶性程度和预后的关系[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(4): 27-31
- [20] Xu M, Fang S, Song J, et al. CPEB1 mediates hepatocellular carcinoma cancer stemness and chemoresistance [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 957
- [21] Nagaoka K, Fujii K, Zhang H, et al. CPEB1 mediates epithelial-to-mesenchyme transition and breast cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2016, 35(22): 2893-2901
- [22] Galardi S, Petretich M, Pinna G, et al. CPEB1 restrains proliferation of Glioblastoma cells through the regulation of p27 (Kip1) mRNA translation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(4): 25219
- [23] Kochanek DM, Wells DG. CPEB1 regulates the expression of MTDH/AEG-1 and glioblastoma cell migration [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(2): 149-160
- [24] Yin J, Park G, Lee JE, et al. CPEB1 modulates differentiation of glioma stem cells via downregulation of HES1 and SIRT1 expression [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6756-6769
- [25] Xiaoping L, Zhibin Y, Wenjuan L, et al. CPEB1, a histone-modified hypomethylated gene, is regulated by miR-101 and involved in cell senescence in glioma[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(6): e675
- [26] Mao P, Bao G, Wang YC, et al. PDZ-Binding Kinase-Dependent Transcriptional Regulation of CCNB2 Promotes Tumorigenesis and Radio-Resistance in Glioblastoma [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(2): 287-294
- [27] Ikeya A, Nakashima M, Yamashita M, et al. CCNB2 and AURKA overexpression may cause atypical mitosis in Japanese cortisol-producing adrenocortical carcinoma with TP53 somatic variant [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231665
- [28] Liu L, Chen A, Chen S, et al. CCNB2, NUSAP1 and TK1 are associated with the prognosis and progression of hepatocellular carcinoma, as revealed by co-expression analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2679-2689
- [29] Takashima S, Saito H, Takahashi N, et al. Strong expression of cyclin B2 mRNA correlates with a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4257-4265