

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221111.1732.002.html\(2022-11-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221111.1732.002.html(2022-11-14))

IDH1 突变对脑胶质瘤微血管密度的影响

李茜,林勇,冯琼瑶

(陆军军医大学第一附属医院病理科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)突变对脑胶质瘤微血管密度(MVD)的影响。**方法** 收集 2013—2015 年该院手术病理证实的 208 例患者胶质瘤标本。基因测序检测 IDH1 突变情况,免疫组织化学检测 MVD,分析 IDH1 在不同类型胶质瘤中的突变情况及其与 MVD 之间的关系。构建 IDH1 突变细胞系,分析 IDH1 突变对胶质瘤细胞血管内皮生长因子(VEGF)分泌的影响。**结果** IDH1 突变主要发生于 WHO II 级和 III 级胶质瘤中,突变率分别为 56.96%和 55.36%。在相同级别胶质瘤中,IDH1 突变型胶质瘤标本的 MVD 明显低于 IDH1 野生型($P < 0.05$)。在胶质瘤细胞系 U87 细胞中转染 IDH1 突变型质粒后 VEGF 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 24 h 内,IDH1 突变型和对照组细胞增殖无明显变化($P > 0.05$)。**结论** IDH1 突变主要发生于低级别胶质瘤,IDH1 突变患者 MVD 降低,其机制与 VEGF 分泌减少有关。

[关键词] 异柠檬酸脱氢酶 1 突变;胶质瘤;微血管密度;血管内皮生长因子

[中图分类号] R365

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)01-0097-05

Influence of IDH1 mutations on microvascular density of glioma

LI Qian, LIN Yong, FENG Qiongyao

(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations on the microvessel density of glioma. **Methods** A total of 208 cases of glioma specimens verified by operation and pathology in this hospital during 2013—2015 were collected. The gene sequencing was used to detect the IDH1 mutations. The microvessel density (MVD) was detected by the immunohistochemical method. The mutation situation of IDH1 in different types of glioma and its relationship with MVD were studied. The influence of IDH1 mutations on the vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion was analyzed. **Results** The IDH1 mutation mainly occurred in the grade II—III gliomas, and their mutation rates were 56.96% and 55.36% respectively. In the same grade of glioma, MVD in the IDH1 mutation type glioma was significantly lower than that in the wild type glioma ($P < 0.05$). The VEGF secretion in glioma cell line U87 after transfection of IDH1 mutant plasmid was lower than that in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The cellular proliferation of IDH1 mutation type and control group had no obvious change within 24 h ($P > 0.05$). **Conclusion** The IDH1 mutation mainly occurs in low grade glioma. MVD in the patients with IDH1 mutation is decreased and its mechanism is associated with the decrease of VEGF secretion.

[Key words] isocitrate dehydrogenase 1 mutation; glioma; microvessel density; vascular endothelial growth factor

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,其分类主要依赖于光学显微镜下苏木素-伊红(HE)染色、免疫组织化学染色显示相关蛋白质和部分超微结构特征。随着对脑肿瘤发生的遗传学基础逐步阐明,基因表型将有助于针对脑肿瘤的分类。2016 年修订版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类打破了完全基于显微镜下诊断的百年诊断原则,将基因表型加入中枢神经系统肿瘤分类中。2021 年出版的 WHO 中枢神

经系统肿瘤分类将众多分子改变与临床病理学应用结合起来,进一步推进分子诊断在中枢神经系统肿瘤分类中的重要作用。其中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变,无论在第 4 版还是第 5 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中,都体现了重要的作用^[1]。

IDH 是由普遍存在于人和真核生物中的异柠檬酸脱氢酶基因编码的蛋白酶。IDH 包括烟酰胺腺嘌

呤二核苷酸磷酸(NADP⁺, 辅酶 II)依赖的 IDH1 和 IDH2 及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺, 辅酶 I)依赖的 IDH3,其主要功能是在三羧酸循环中催化异柠檬酸转变为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG),同时产生 NAD⁺/NADP⁺。IDH 突变中 90% 以上为 IDH1 突变,因此本研究主要关注 IDH1 突变。IDH1 突变一般定位于 4 号外显子上,位于第 395 位的碱基突变,导致与异柠檬酸盐(isocitrate, ICT)结合部位的 132 位点区域单个氨基酸的改变。目前,有 6 种 R132 位点突变存在:R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, R132V。胶质瘤细胞中最常见的突变(>90%)是 IDH1 的 R132 碱基 G 和 A 的替换,导致精氨酸被组氨酸取代(CGT-CAT)。IDH1 突变是弥漫性星形胶质细胞瘤一个重要的预后因子, IDH1 突变的胶质瘤患者具有更好的放疗敏感性,更长的无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[2-3], IDH1 突变与预后的具体作用机制仍不清楚。胶质瘤血管丰富,形态多样,胶质瘤微血管密度(microvessel density, MVD)也是重要的肿瘤预后指标^[4]。本研究探讨 IDH1 突变与脑胶质瘤 MVD 的关系,分析其在胶质瘤血管生成中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013—2015 年陆军军医大学第一附属医院手术病理证实的 208 例患者胶质瘤标本,患者知情同意。鉴于 WHO(2016)中枢神经系统肿瘤分类应用的广泛性,本研究仍然应用该分类标准进行分级。WHO I 级 8 例, II 级 79 例, III 级 56 例, IV 级 65 例。II 级中弥漫性星形细胞瘤 41 例,少突胶质细胞瘤 20 例,少突星形胶质细胞瘤 18 例; III 级的间变性星形细胞瘤 28 例,间变性少突胶质细胞瘤 17 例,间变性少突星形细胞瘤 11 例。

1.2 方法

1.2.1 IDH1 基因突变检测

按照 DNA 提取试剂盒(美国 Promega 公司)说明提取 DNA,核酸定量仪测定 DNA 浓度后进行 PCR 扩增。PCR 前向引物:5'-ACC AAA TCG GCA CCA TAC GA-3',反向引物:5'-TTC ATA CCT TGC TTG CTT AAT GGG TGT-3'。反应条件:94 °C 预变性 15 min,94 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 1 min,共循环 30 次,最后 72 °C 10 min。PCR 产物经琼脂糖凝胶电泳确定合格后将 DNA 样品送上海英骏生物技术有限公司测序。

1.2.2 免疫组织化学染色及 MVD 检测

将石蜡包埋的组织块切片,一张采用 HE 染色复核病理分级,另一张用于 CD31 免疫组织化学染色(即用型,50 μ L, MAB-0031,迈新生物技术有限公司)。CD31 染色采用 SP 法,严格按照说明书步骤操作。

CD31 阳性表达在显微镜下表现为微血管内皮细胞细胞质被染成棕黄色或棕色。按照 Weidner 提出的血管计数方法计数 MVD:低倍镜下选择 5 个阳性染色最多的热点,用高倍镜($\times 200$)在眼网格下 0.25 mm² 范围内计数,任何管腔或单一血管内皮细胞被染成棕黄色作为 1 个微血管,5 个高倍镜视野下计数的微血管平均值作为此标本的 MVD^[5]。

1.2.3 细胞培养

胶质母细胞瘤细胞系 U87 细胞培养在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中(含 100 U/mL 青霉素,100 U/mL 链霉素,美国 Thermo Fisher 公司),37 °C 5% CO₂ 常规培养传代。

1.2.4 质粒构建及转染

IDH1R132H 突变质粒(Mut)及对照质粒(Mock)购于上海吉凯基因化学技术有限公司。构建好的质粒经测序确定。按照脂质体 2000 说明书将 IDH1-Mut 质粒及 IDH1-Mock 质粒转染入 U87 细胞。48 h 在荧光显微镜下观察转染效率,并利用流式细胞仪对 GFP 阳性细胞进行分选。

1.2.5 Western blot 检测蛋白表达

使用 RIPA 全细胞裂解液提取经分选的 GFP 阳性细胞总蛋白,lowry 法进行蛋白定量。将等量蛋白进行 SDS 凝胶电泳后转膜。转膜后用含 5% BAS 的 TBST 缓冲液封闭 2 h。将一抗 β -actin (1:1 000,美国 Cell Signaling Technology 公司),鼠抗人 IDH1 单抗(1:1 000,美国 Cell Signaling Technology 公司),鼠抗人 IDH1-Mut 单抗(1:500,德国 Dianova 公司)用抗体稀释液稀释至适当浓度,在 4 °C 下与封闭好的膜孵育过夜。洗膜后将二抗[辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠 IgG (H+L),1:1 000, A0216,碧云天生物技术有限公司;辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG (H+L),1:1 000, A0208,碧云天生物技术有限公司]室温孵育 1 h 后,使用电化学发光(ECL)仪(美国 Pierce 公司)显影,应用 Image LabTM (美国 Bio-Rad 公司)软件分析。

1.2.6 ELISA 检测血管内皮生长因子(VEGF)水平

将相同数量的 U87-IDH1-Mut 及 U87-IDH1-Mock 细胞培养,于培养后 21 h,22 h,23 h,24 h 收集培养基上清液,设定空白对照。ELISA 试剂盒(欣博盛生物科技有限公司)检测上清液中 VEGF 水平,按照说明书操作,酶标仪检测 450 nm 处吸光度(A450)值。每份标本重复检测 3 次,每次设 3 个复孔。

1.2.7 细胞增殖实验

将细胞消化后按 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板。24 h 后每孔加入 10 μ L CCK8(瑞士 Roche Biochemicals 公司),在 37 °C 孵箱培养 1 h 后检测 A450 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IDH1 突变情况

胶质瘤细胞中 IDH1 突变是 R132 位点碱基的替换,因此所有病例进行基因测序,并与 IDH1 基因进行比对。比对结果发现:208 例病例中 IDH1 突变 79 例,均为第 395 位的鸟嘌呤碱基突变为腺嘌呤。突变主要发生在 WHO II 级和 III 级胶质瘤中,突变率分别为 56.96% 和 55.36%,各亚型突变具体情况见图 1。8 例 WHO I 级毛细胞型星形细胞瘤病例未检测到突变。65 例胶质母细胞瘤标本中检测到 3 例 IDH1 突变,且为原发性胶质母细胞瘤。

2.2 IDH1 突变胶质瘤中 MVD

采用 CD31 的免疫组织化学染色标记内皮细胞,细胞质染色呈棕色,见图 2A,在 IDH1 野生型胶质瘤中 MVD 随着胶质瘤级别增加而增加。在相同级别中,IDH1 突变型胶质瘤的 MVD 较 IDH1 野生型降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2B。

2.3 建立 IDH1R132H 突变细胞系

将 IDH1-Mut 质粒及 IDH1-Mock 质粒转染入 U87 细胞(图 3A)。在 IDH1-Mut 中,检测出 IDH1 突变型蛋白,而 IDH1-Mock 中未能检测出 IDH1 突变型蛋白,表明在细胞系中成功转染了 IDH1-Mut 质粒,见图 3B。

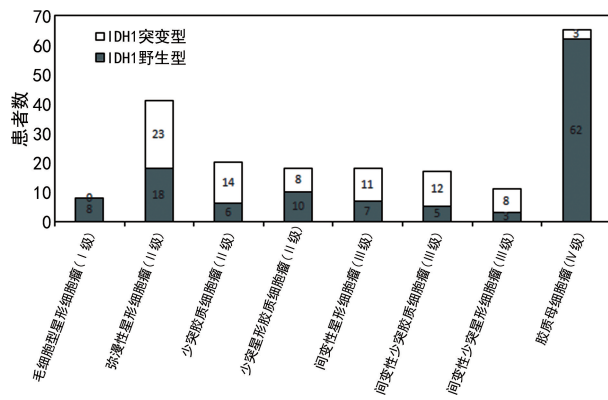
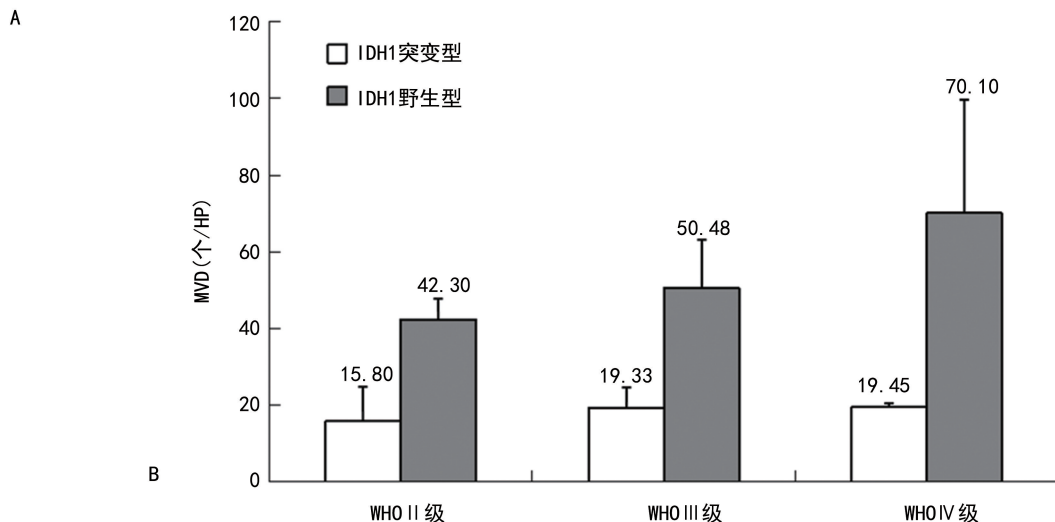
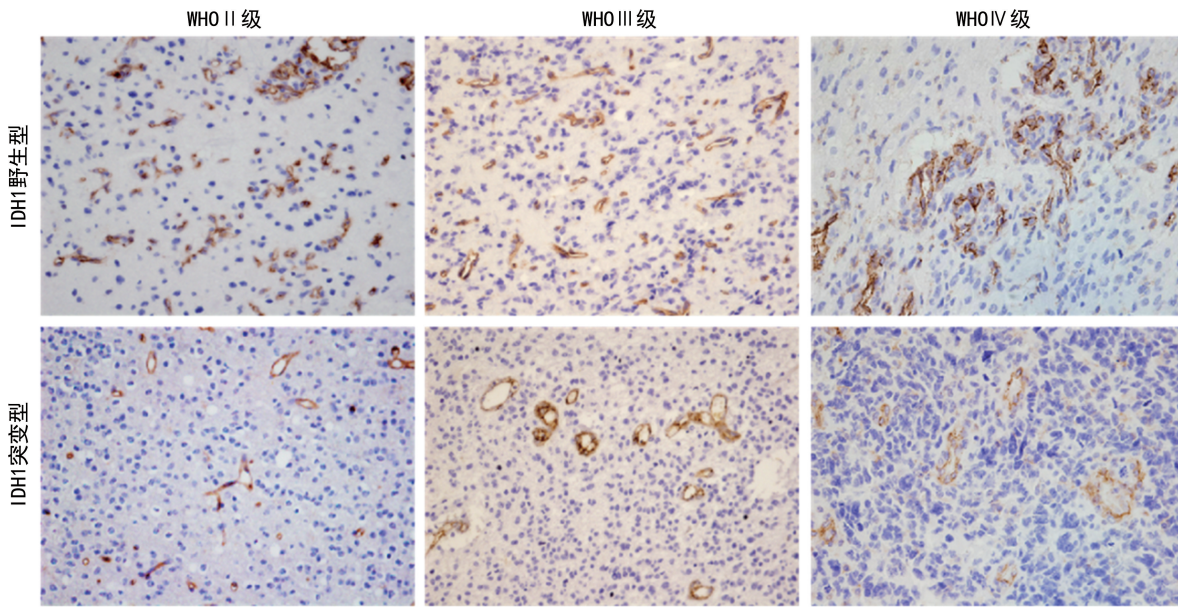


图 1 不同级别胶质瘤 IDH1 突变情况



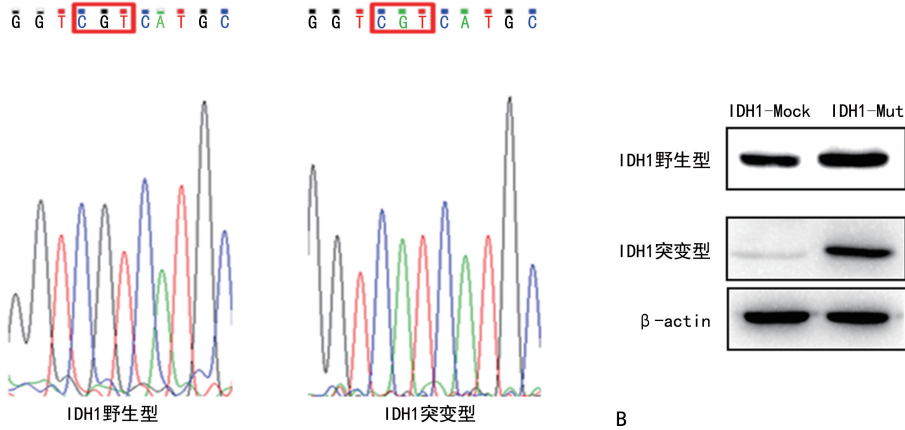
A:免疫组织化学染色($\times 100$);B:不同级别胶质瘤 MVD。

图 2 IDH1 突变对胶质瘤 MVD 的影响

2.4 IDH1 突变对胶质瘤细胞 VEGF 水平的影响

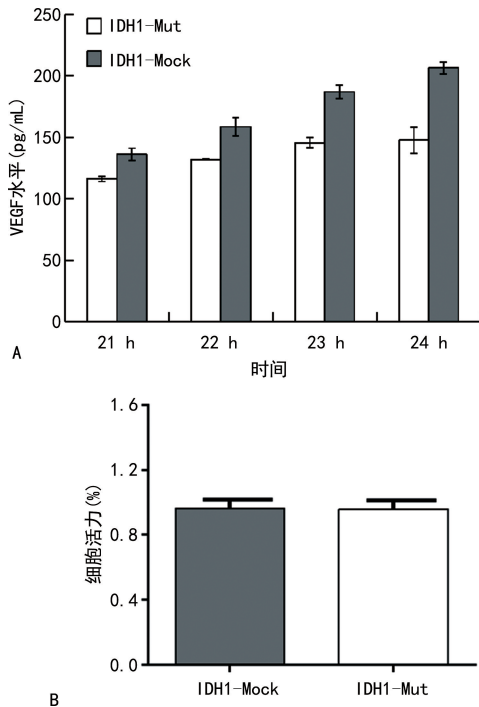
随着时间的延长, VEGF 在两组中逐渐增加, 并且 IDH1-Mut 的 VEGF 水平明显低于 IDH1-Mock ($P < 0.05$), 见图 4A。为了排除 IDH1 突变通过抑制

细胞增殖, 来降低 VEGF 分泌, 利用 CCK8 检测了两组细胞增殖情况, 结果显示在 24 h 内, 细胞增殖无明显变化 ($P > 0.05$), 见图 4B。



A: 质粒转染; B: 蛋白印迹图。

图 3 IDH1R132H 突变细胞系的建立



A: ELISA 检测 VEGF 水平; B: CCK8 检测细胞增殖。

图 4 IDH1 突变对 VEGF 分泌的影响

3 讨论

自 2008 年 PARSONS 等^[6]首次报道 IDH1/2 突变以来, 其已迅速成为胶质瘤分子生物学的新焦点。有研究者采用直接测序法对 IDH1/2 突变在不同类型和级别脑肿瘤中的分布进行研究, 发现 IDH1/2 突变主要发生在 WHO II、III 级的胶质瘤和 WHO IV 级的继发性胶质母细胞瘤, 有研究报道在弥漫性星形胶质细胞瘤中 IDH1/2 突变率超过 70%, 在少突胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤中突变率也高达 62%~80%, 在继发性胶质母细胞瘤为 76%, 而在原发性胶质母细胞瘤突变率为 5.6%^[7-8]。由于 IDH1 在胶质

瘤中突变率达到 90% 以上, 因此本研究主要检测了 IDH1 突变。方法学上, 二代基因测序在胶质瘤治疗中的临床价值逐渐凸显^[9]。本文关注的是单一基因, 因此采用的是直接测序法。本研究在 WHO I 级胶质瘤中未检测到突变, 在原发性胶质母细胞瘤中突变率仅为 4.62%, 与已有研究报道一致。IDH1 突变主要发生在 WHO II 级和 III 级胶质瘤中, 突变率分别为 56.96% 和 55.36%, 与文献^[10]一致。对于成人型弥漫性星形胶质细胞瘤在 2021 年第 5 版分类中, 所有 IDH 突变的弥漫性星形胶质细胞肿瘤都被视为单一类型(星形胶质细胞瘤 IDH 突变型), 然后被分级为 WHO II、III 或 IV 级。而对于 IDH 野生型胶质瘤, 将 TERT 启动子突变、表皮生长因子(EGFR)基因扩增、整个 7 号染色体的获得与整个 10 号染色体的缺失 [+7/-10] 这 3 个参数作为 IDH 野生型胶质母细胞瘤的诊断标准。凸显出 IDH 在成人弥漫性星形胶质细胞中的重要地位。

IDH1 突变是胶质瘤发生的早期事件。其致病机制可能是在 IDH1 突变细胞中, IDH1 催化异柠檬酸生成 α -KG 的作用降低, 从而影响 α -KG 依赖性脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD) 对缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的降解。 α -KG 大量降低后, PHD 活性受到抑制, HIF-1 α 在胞内聚集。HIF-1 α 是低氧状态转录的重要蛋白, 能增加下游 VEGF, 刺激血管形成, 并参与部分信号传导通路相关因子的表达调控, 刺激胶质瘤的发生^[11]。还有一些关于 IDH1 突变致瘤机制的假设, 包括还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化还原电位相关机制, CpG 岛甲基化相关的表观遗传机制等。按照假说, 在 IDH1 突变患者中, HIF-1 α 在胞内聚集致 VEGF 增多, 促进肿瘤血管生成能力增强, 肿瘤增殖

更快,预后差。但事实上 IDH1 突变是一个预后良好的指标, IDH1 突变型胶质瘤患者复发时间较野生型患者明显延长,对放化疗敏感,预后好,但其机制目前尚未明确。IDH1 突变使细胞生成 α -KG 的能力降低,但导致羟戊二酸(R-2-hydroxyglutarate, R-2HG)在细胞内大量聚集^[12]。KOIVUNEN 等^[13]发现 R-2HG 促进 Eg1N 脯氨酰羟化酶活性,导致 HIF-1 α 水平降低。CHESNELONG 等^[14]也发现在 IDH1 突变胶质瘤组织及其来源的肿瘤干细胞中, HIF-1 α 的应答基因包括糖酵解的基因(SLC2A1、PDK1、LDHA、SLC16A3)表达水平降低,提示 IDH1 突变使胶质瘤对糖代谢能力降低,可能是肿瘤生长缓慢的原因之一。本研究表明,随着胶质瘤级别的增加, MVD 随之增加,同时在相同级别的 IDH1 突变型患者中 MVD 较野生型患者降低。MVD 是肿瘤预后的一个重要指标, IDH1 突变型患者具有更低的 MVD 可能是其预后较好的原因之一。研究也证实 IDH1 突变的少突胶质细胞瘤增殖指数(Ki67)及 MVD 较野生型低,在核磁弥散张量成像(DTI)上表现为更高的最小表观弥散系数(ADC)和更低的最大各相异分数值(FA)^[15-16]。

胶质瘤血管形态多样性是其重要的组织学特点,在生长浸润过程中以间质血管生成为基础和先导,而 VEGF 在此过程中发挥着重要的作用。胶质瘤细胞以旁分泌方式分泌 VEGF 是促进间质血管生成的重要来源。为了明确 IDH1 突变患者具有更低 MVD 的原因,笔者构建了表达 IDH1 突变的胶质瘤细胞系。IDH1 突变能降低胶质瘤细胞的增殖^[17]; CUI 等^[18]指出 IDH1R132H 突变通过下调 Wnt/ β -catenin 通路降低细胞增殖及侵袭能力;而另有研究报道 IDH1 通过依靠 HIF1- α 激活核因子 κ B(NF- κ B)参与细胞增殖的调节^[19]。为了排除细胞增殖对 VEGF 结果的影响,笔者进行了细胞增殖实验,发现在 24 h 内突变对细胞增殖无影响($P > 0.05$)。通过 ELISA 分析发现在 IDH1 突变型细胞中, VEGF 的分泌量较野生型细胞明显降低,该结果与 IDH1 突变患者具有更低的 MVD 一致。对胶质瘤病例 mRNA 表达分析发现, IDH1 突变明显抑制上游调节分子 HIF1- α 及其下游因子 VEGF 的表达,并且 IDH1 突变型患者相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV) MRI 较野生型患者明显降低, rCBV 是一种十分有效的非侵入性评估肿瘤血管生成的方法,表明 IDH1 突变型患者血管生成能力下降^[20]。

综上所述, IDH1 突变导致胶质瘤细胞 VEGF 分泌降低,血管生成能力下降, MVD 减少,这可能是 IDH1 突变型胶质瘤预后较好的原因之一。但关于 IDH1 突变导致 VEGF 分泌减少及其对放化疗敏感的机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] DONO A, BALLESTER L Y, PRIMDAHL D, et al. IDH-mutant low-grade glioma; advances in molecular diagnosis, management, and future directions[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(2):20.
- [2] CHEN R, SMITH-COHN M, COHEN A L, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2):284-297.
- [3] WESSELING P, CAPPER D. WHO 2016 Classification of gliomas[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(2):139-150.
- [4] GUO H, KANG H, TONG H, et al. Microvascular characteristics of lower-grade diffuse gliomas; investigating vessel size imaging for differentiating grades and subtypes[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4):1893-1902.
- [5] WEIDNER N, FOLKMAN J, POZZA F, et al. Tumor angiogenesis; a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24):1875-1887.
- [6] PARSONS D W, JONES S, ZHANG X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897):1807-1812.
- [7] MEHRJARDI N Z, HÄNGGI D, KAHLERT U D. Current biomarker-associated procedures of cancer modeling-a reference in the context of IDH1 mutant glioma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):998.
- [8] 李聪, 奚少彦, 陈银生, 等. 复发胶质瘤的病理学特征及其预后分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(3):227-231.
- [9] 王琳, 孙琳, 刘福荣, 等. 二代基因测序在胶质瘤治疗中的临床价值[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(8):627-634.
- [10] QI S T, YU L, LU Y T, et al. IDH mutations occur frequently in Chinese glioma patients and predict longer survival but not response to concomitant chemoradiotherapy in anaplastic gliomas[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6):1479-1485.
- [11] PIROZZI C J, YAN H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(10):645-661.
- [12] TOMMASINI-GHELFI S, MURNAN K, KOURI F M, et al. Cancer-associated mutation and beyond; the emerging biology of isocitrate dehydrogenases in human disease[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(5):eaaw4543.

- [9] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会,等. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J]. 中华消化内镜杂志,2022,39(1):1-18.
- [10] 钟劭文,何惠平,许浩生. CEA、CA199、CA724 及 CA242 对结直肠癌的诊断价值[J]. 中国现代医药杂志,2022,24(1):6-9.
- [11] 夏寅寅. 血清 CEA、CA125、CA19-9、CYFRA-21 联合检测在结直肠癌中的诊断价值分析[J]. 当代医学,2021,27(35):73-75.
- [12] WANG J, ZHANG Y, SONG H, et al. The circular RNA circSPARC enhances the migration and proliferation of colorectal cancer by regulating the JAK/STAT pathway[J]. *Mol Cancer*, 2021,20(1):81.
- [13] ZHANG H P, WU J, LIU Z F, et al. SPARCL1 is a novel prognostic biomarker and correlates with tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2022,2022:1398268.
- [14] YAMAMOTO A, UCHIYAMA K, NARA T, et al. Structural abnormalities of corpus callosum and cortical axonal tracts accompanied by decreased anxiety-like behavior and lowered sociability in spock3-mutant mice[J]. *Dev Neurosci*, 2014,36(5):381-395.
- [15] CUI X, WANG Y, LAN W, et al. SPOCK1 promotes metastasis in pancreatic cancer via NF-kappaB-dependent epithelial-mesenchymal transition by interacting with IκB-α[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022,45(1):69-84.
- [16] CHEN D, ZHOU H, LIU G, et al. SPOCK1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer through Slug-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(2):797-807.
- [17] SHI A, WANG T, JIA M, et al. Effects of SDF-1/CXCR7 on the migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells[J]. *Front Genet*, 2021,12:760048.
- (收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-10-10)
- (上接第 101 页)
- [13] KOIVUNEN P, LEE S, DUNCAN C G, et al. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation [J]. *Nature*, 2012,483(7390):484-488.
- [14] CHESNELONG C, CHAUMEIL M M, BLOUGH M D, et al. Lactate dehydrogenase a silencing in IDH mutant gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2014,16(5):686-695.
- [15] XIONG J, TAN W L, PAN J W, et al. Detecting isocitrate dehydrogenase gene mutations in oligodendroglial tumors using diffusion tensor imaging metrics and their correlations with proliferation and microvascular density[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016,43(1):45-54.
- [16] KIM M, JUNG S Y, PARK J E, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI radiomics model may predict isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and tumor aggressiveness in diffuse lower grade glioma[J]. *Eur Radiol*, 2020,30(4):2142-2151.
- [17] XIE Y, LI S, SHEN N, et al. Assessment of isocitrate dehydrogenase 1 genotype and cell proliferation in gliomas using multiple diffusion magnetic resonance imaging [J]. *Front Neurosci*, 2021,15:783361.
- [18] CUI D, REN J, SHI J, et al. R132H mutation in IDH1 gene reduces proliferation, cell survival and invasion of human glioma by downregulating Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016,73:72-81.
- [19] XU Q, AHMED A K, ZHU Y, et al. Oncogenic microRNA-20a is downregulated by the HIF-1α/c-MYC pathway in IDH1 R132H-mutant glioma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,499(4):882-888.
- [20] STADLBAUER A, ZIMMERMANN M, KITZ W ÖGERER M, et al. MR imaging-derived oxygen metabolism and neovascularization characterization for grading and IDH gene mutation detection of gliomas[J]. *Radiology*, 2017,283(3):799-809.
- (收稿日期:2022-04-22 修回日期:2022-09-08)