



电子、语音版

·综述·

CHI3L1在胶质母细胞瘤中作用的研究进展

李坤¹, 赵英男¹, 韩欣晟¹, 潘亚文^{1,2}

1. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学神经病学研究所, 甘肃 兰州 730030

摘要: 几丁质酶-3样蛋白-1(CHI3L1)属于糖基水解酶家族18,在癌细胞的生长、增殖、侵袭、转移、血管生成、肿瘤相关巨噬细胞的激活以及CD4⁺T细胞的Th2极化中起着关键作用。据报道,CHI3L1在胶质母细胞瘤(GBM)中异常表达,并且和GBM的恶性进展及不良预后有关。该文综述了CHI3L1在GBM增殖、侵袭、耐药性、血管生成及免疫抑制中的潜在作用和靶向CHI3L1治疗GBM的研究,为GBM的辅助治疗研究提供策略。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 61-65.]

关键词: 胶质母细胞瘤;几丁质酶-3样蛋白-1;血管生成;免疫抑制;耐药性

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.01.013

Research advances in the role of Chitinase-3 like-protein-1 in glioblastoma

LI Kun¹, ZHAO Ying-Nan¹, HAN Xin-Sheng¹, PAN Ya-Wen^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

2. Institute of Neurology, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Corresponding author: PAN Ya-Wen, Email: panyawen666@sohu.com

Abstract: As a member of glycoside hydrolase family 18, chitinase-3 like-protein-1 (CHI3L1) plays a critical role in the growth, proliferation, invasion, and metastasis of cancer cells, angiogenesis, activation of tumor-associated macrophages, and Th2 polarization of CD4⁺T cells. Studies have shown that CHI3L1 is abnormally expressed in glioblastoma and is associated with the malignant progression and adverse prognosis of glioblastoma. This article reviews the potential role of CHI3L1 in the proliferation, invasion, drug resistance, angiogenesis, and immunosuppression of glioblastoma and related studies on targeted CHI3L1 treatment of glioblastoma, so as to provide strategies for the adjuvant therapy for glioblastoma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(1): 61-65.]

Keywords: glioblastoma; chitinase-3 like-protein-1; angiogenesis; immunosuppression; drug resistance

胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)作为Ⅳ级恶性脑肿瘤,平均生存期较短,约10~14个月,不管是儿童还是成人,几乎无法治愈^[1]。为了改善GBM患者的预后,需要更多有用的分子生物标志物,例如基于基因组学、蛋白质组学和代谢组学的生物标志物^[2]。研究发现几丁质酶-3样蛋白-1(chitinase-3 like-protein-1, CHI3L1)在GBM患者中高度表达并与不良的临床结果相关^[3],但其在GBM中的调节及其分子作用机制仍不明确,有待进一步探究。本文综述了CHI3L1在GBM增殖、侵袭、耐药性、血管生

成及免疫抑制中的潜在作用和靶向CHI3L1治疗GBM的研究,为GBM的辅助治疗研究提供策略。

1 CHI3L1的概述

CHI3L1是一种属于几丁质酶样蛋白的分泌型糖蛋白,又称YKL-40,这是由于3个N末端氨基酸残基以分泌形式存在,分子量为40 kDa的酪氨酸(Y)、赖氨酸(K)和亮氨酸(L)^[4]。根据其一级蛋白序列,CHI3L1属于糖基水解酶家族,具有与几丁质结合的能力,但缺乏几丁质酶活性^[5]。因此,CHI3L1被定义为几丁质酶样蛋白或几丁质

收稿日期:2021-09-05;修回日期:2021-10-11

作者简介:李坤(1995—),男,硕士研究生在读,主要从事颅内常见肿瘤的基础及临床研究。

通信作者:潘亚文,Email: panyawen666@sohu.com。

酶样凝集素。晶体衍射研究表明,CHI3L1的三维结构由1个 $(\beta/\alpha)_8$ 桶状结构域和1个由6条反平行 β 链构成的第二结构域组成,链 $\beta 7$ 后插入1个 α 螺旋($\alpha+\beta$)结构域^[6]。此外,在 $(\beta/\alpha)_8$ 桶状结构中 β 链的C端发现了1个包含43个残基的碳水化合物结合位点,侧边的堆叠可以控制蛋白质-碳水化合物的相互作用^[6]。上游结构表明CHI3L1可以作为一种传感器开启先天防御并调节感染引起的炎症反应,也可能有助于肿瘤的发生。另据报道,CHI3L1有2种亚型:一种全长亚型包含所有10个外显子,另一种短变体,其外显子8被选择性剪接事件删除^[7]。

CHI3L1有着多样的生物活性,参与细胞的多种生理过程。CHI3L1刺激细胞生长和增殖,促进细胞存活;在组织损伤和重塑、炎症和纤维化过程中,对血管内皮和平滑肌细胞具有趋化作用^[8]。CHI3L1驱动免疫细胞激活和分化,对巨噬细胞分化、树突状细胞积累和Th1/Th2平衡有显著影响^[9]。此外,CHI3L1在细胞外基质调节中发挥重要的作用,能调节其合成和降解,对侵袭性癌症的进展有很大影响^[5]。

2 CHI3L1与GBM

CHI3L1是人类几丁质酶样蛋白(CLPs)的成员之一,另外还有CHI3L2和Stabilin-1相互作用的几丁质酶样蛋白(stabilin-1 interacting chitinase-like protein, SI-CLP)。其中,CHI3L2与CHI3L1具有高度的序列一致性,但未观察到交叉反应^[10]。最近有研究^[11]首次探究了CHI3L2在脑胶质瘤中的临床意义,发现其与胶质瘤的不良预后和免疫浸润有关,但这项研究的胶质瘤样本量有限,而且CHI3L2在胶质瘤中的作用机制和其他功能尚不清楚,还需要进一步的实验研究来深入了解潜在的机制。CHI3L1在GBM中的表达高于正常脑组织^[12],这种高表达与10q23杂合性的丧失相关^[13]。CHI3L1已被证明是GBM间充质亚型的标志,其表达增加与更高级别的胶质瘤和更差的临床结果相关^[3]。此外,在复发性GBM中,发现血浆高YKL-40水平可能有希望作为预后标记^[14]。尽管上述报道表明CHI3L1在GBM患者中的高度表达与肿瘤的恶性进展息息相关,但CHI3L1的调节及其分子作用机制仍有待进一步研究。

3 CHI3L1在GBM中的作用

目前,一些研究^[5,15]已经将CHI3L1与促进GBM细胞增殖、细胞存活、侵袭、血管生成和耐药性及免疫抑制联系起来,笔者在这里总结了CHI3L1在GBM发生发展中的作用。

3.1 CHI3L1促进GBM细胞的增殖及侵袭

CHI3L1在促进肿瘤的生长、增殖、侵袭和促肿瘤因子诱导中起作用,并已被证明与GBM患者的预后相关^[3,16-17]。高表达CHI3L1通过激活有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和Akt激酶

(AKT)途径参与胶质瘤及其微环境中一系列作用机制,促进肿瘤的生长、侵袭、血管生成和免疫抑制^[18-19],而敲低CHI3L1则通过增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(caspase-3)(一种细胞死亡信号级联的凋亡酶)活化来抑制异种移植胶质瘤小鼠模型中的肿瘤生长^[20]。在GBM细胞中,CHI3L1可以通过磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)途径导致AKT磷酸化增加,而在PI3K信号通路中,特别是AKT的磷酸化与细胞存活密切相关,因此CHI3L1能保护细胞免于凋亡来调节肿瘤的发生^[8]。基于GBM细胞系的糖基化相关基因表达分析,发现CHI3L1可能是胶质瘤干细胞生物标志物,并且是侵袭性的潜在生物标志物^[21]。此外,Atkins等^[22]使用人GBM细胞系和患者来源的GBM细胞,通过RNAseq表达分析确定了CHI3L1是参与调节细胞侵袭、迁移的基因,并与GBM患者存活率低相关。研究显示,shRNA对CHI3L1的抑制降低了基质金属蛋白酶2(MMP-2)基因的表达和酶活性,影响U87 MG细胞对细胞外基质的黏附性,从而减弱了胶质瘤细胞的侵袭能力,同时增加了几种抗癌药物(包括顺铂、依托泊苷和多柔比星)引发的U87 MG细胞死亡;反之,过表达的CHI3L1在U87 MG细胞中表现出相反的效果^[5]。这些证据表明CHI3L1在GBM细胞生长、增殖和侵袭中起着重要作用,可能为GBM的靶向治疗提供一项新的策略。

3.2 CHI3L1有利于GBM的血管生成

新生血管在实体肿瘤进展中发挥重要作用,为相对缺氧的肿瘤微环境提供氧气和其他必需的营养物质,从而增强氧合促进肿瘤细胞增殖。CHI3L1越来越被认为是一种血管生成促进因子,能促进血管内皮细胞的定向迁移,并通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)依赖途径和VEGF非依赖途径促进胶质瘤母细胞瘤的血管生成^[15,20]。CHI3L1增强了内皮细胞上的膜受体syndecan-1和相邻的膜相关蛋白整合素 $\alpha v \beta 5$ 之间的相互作用,通过黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和胞外信号调节激酶1和2(extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, Erk1/2)的磷酸化上调VEGF和增强血管生成^[15]。值得注意的是,YKL-40对内皮细胞的促血管生成作用可以独立于VEGF,因为抗VEGF中和抗体无法阻止YKL-40诱导的人微血管内皮细胞(HM-VEC)管形成和迁移^[23]。后来的研究^[20]显示,抗CHI3L1可以使N-钙黏蛋白(N-cadherin)与 β -连环蛋白(β -catenin)的结合分离,从而增加血管通透性并降低血管的稳定性,抑制GBM血管生成。CHI3L1的高表达促进GBM的新生血管形成,这与GBM抗血管生成治疗失败是否有关,其中的机制还需要进一步研究。

血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是一种替代性的微血管系统,具有高度的侵袭性,能在缺乏血管生

成的情况下,促进宫颈癌^[24]、GBM^[25]等的肿瘤灌注。最近发现,CHI3L1的表达与宫颈癌的VM形成呈正相关,高表达CHI3L1直接刺激宫颈癌细胞体外血管样结构的形成^[24]。然而,CHI3L1是否参与诱导GBM VM的形成及其分子作用机制尚不清楚,目前还缺乏这方面的研究,这是我们可以参考的研究方向。

3.3 CHI3L1参与调节GBM的免疫抑制

GBM复杂的局部和全身免疫功能障碍影响患者的生存,然而其如何诱导肿瘤免疫抑制和逃避免疫监视仍知之甚少。CHI3L1是肿瘤微环境中存在的多效性生物标志物,参与免疫调节。有报道^[26]认为CHI3L1与GBM的免疫浸润有关,通过比较416名基质/免疫评分高和低的GBM患者的基因表达数据,使用稳健的生存模型和LASO回归分析构建了4基因TME相关预测模型,提供了更精确的靶向(C1R、CLEC5A、SERPING1和CHI3L1)免疫疗法。尽管GBM肿瘤微环境在调节肿瘤进展中起着至关重要的作用,并且越来越多地被认为是治疗靶点,但是理解支配神经胶质瘤细胞及其周围成分的潜在细胞和分子机制仍然具有挑战性。最近,有研究^[27]发现CHI3L1信号的上调通过重新编程肿瘤相关的巨噬细胞(TAMs)来调节免疫抑制微环境。CHI3L1由正反馈回路中的PI3K/AKT/mTOR信号轴上调,该信号轴通过旁分泌机制诱导M2样骨髓源性血单核细胞(MDM)浸润和复极,在调节GBM免疫微环境中发挥主导作用^[27]。上述研究表明CHI3L1参与了GBM的免疫逃避机制,可能成为这种毁灭性疾病的潜在免疫治疗靶点。

3.4 CHI3L1与GBM的耐药性

GBM肿瘤细胞表现出耐药性且高度浸润,这阻碍了有效的手术切除及辅助治疗,产生不良的预后。在GBM患者中,CHI3L1的表达与放疗^[28]和替莫唑胺(TMZ)化疗^[29]的耐药性有关。关于治疗反应,CHI3L1高表达的患者对放疗治疗不敏感,疾病进展时间和总生存期较短^[28]。在替莫唑胺抗性U87 MG细胞系中,CHI3L1的敲除恢复了其对TMZ治疗的敏感性^[29],表明其是克服GBM细胞系中TMZ耐药性的关键因素。而且,CHI3L1的差异表达影响PI3K/AKT通路抑制剂对GBM的治疗效果,与调节实验性抗癌药物的治疗效果有关^[16]。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(O⁶-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化状态在胶质瘤的耐药机制中起重要作用^[30],但其影响GBM患者生存的作用机制尚不完全清楚。最近1个证据表明,CHI3L1参与了MGMT启动子甲基化状态影响GBM耐药性的机制^[31]。这项研究证明了在不同的MGMT启动子甲基化状态下,CHI3L1在GBM干细胞(Glioblastoma stem cells, GSCs)中发挥不同的作用。在MGMT启动子甲基化(MGMT-m)GSCs中,CHI3L1作为肿瘤抑制基因发挥作用,通过激活DNA损伤

反应(DNA damage response, DDR)使GSC对TMZ的反应敏感;另一方面,在MGMT启动子非甲基化(MGMT-um)GSCs中,它通过抑制DDR促进肿瘤发生并增强TMZ耐药性^[31]。这些研究揭示了CHI3L1与GBM耐药性之间密切的关系,针对CHI3L1与耐药性机制的研究,可能为解决GBM的放疗和化疗不敏感这一难题提供新方向。

4 靶向CHI3L1治疗GBM

CHI3L1在多种类型的癌症中过表达,因此被认为是肿瘤学中潜在的诊断标志物和治疗靶点^[10]。在GBM患者中,CHI3L1是最具预测性和预后性的标志物^[32],并且它已被证明与肿瘤的放射抗性、侵袭性、迁移、复发、10号染色体丢失^[33]、缺氧诱导的间充质转化和不良临床结局预后直接相关。令人鼓舞的是,CHI3L1已经在GBM模型中被描述,抗CHI3L1在临床上被提议作为新的辅助治疗方法^[20]。

CHI3L1抗体能有效地抑制微血管内皮细胞管的形成,消除CHI3L1诱导的VEGF受体2表达,并通过阻断Akt途径加速 γ 照射诱导的GBM U87细胞的凋亡^[34]。GBM U87细胞在 γ 照射诱导的细胞死亡过程中产生大量的CHI3L1,而异种移植模型中,使用单克隆抗体阻断CHI3L1活性降低了肿瘤的生长、转移和血管生成^[15]。与单一治疗相比,在异种移植脑肿瘤小鼠模型中,CHI3L1抗体和电离辐射的组合协同抑制肿瘤生长并增加小鼠存活率^[20]。在替莫唑胺抗性(TMZ-R)的GBM中,抑制CHI3L1降低了侵袭性活性,并部分恢复了对TMZ的敏感性^[29]。另外的研究用抑制剂STX-0119阻断STAT3途径,导致了CHI3L1表达的降低和对TMZ-R U87细胞生长的抑制^[35]。而且,使用mTOR抑制剂雷帕霉素和STAT3抑制剂的组合靶向CHI3L1-STAT3-mTOR信号通路在TMZ-R复发胶质瘤中产生了显著的生长抑制作用^[36]。此外,天然酚白藜芦醇降低了CHI3L1启动子的活性,降低了其mRNA转录和蛋白质表达,从而抑制了U87 MG细胞的体外生长、增殖和侵袭^[37]。减少免疫抑制和克服免疫治疗抗性正在成为治疗GBM和其他实体瘤的最感兴趣的治疗领域。最近,一项研究开发了一种Gal3BP模拟肽(Gal3BP mimetic peptide, GMP)来破坏CHI3L1-Gal3蛋白复合物,以降低肿瘤免疫抑制程度和改善GBM肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应,从而促进小鼠GBM模型中的肿瘤消退^[27],为根除这种毁灭性的脑肿瘤提供了一种潜在的治疗策略。这些研究表明了开发GBM治疗中,靶向CHI3L1是一种颇有前景的辅助治疗,值得我们进一步探究。

5 展望

CHI3L1作为几丁质酶样蛋白(CLPs)的一员,有着多样的生物活性,能促进细胞增殖和存活,驱动免疫细胞激活和分化,调节细胞外基质的合成和降解。CHI3L1在

GBM中高表达,并在肿瘤恶性生物学功能中发挥重要作用,包括促进肿瘤细胞增殖、存活、侵袭、血管生成和耐药性及免疫抑制等。关于CHI3L1在GBM的作用已经有了很多了解,如何将这些知识整合到临床应用,一些谜题仍然需要进一步研究解决,例如CHI3L1的不同功能结构域发挥了什么作用,一旦这些功能域或结构能被完全识别,化学物质或抗体将能够被设计或生产以精确地靶向它们;另外,在信号转导中参与调控的受体或者配体也不明确。

参 考 文 献

- [1] URBAŃSKA K, SOKOŁOWSKA J, SZMIDT M, et al. Glioblastoma multiforme - an overview[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2014, 18(5): 307-312.
- [2] NICOLAIDIS S. Biomarkers of glioblastoma multiforme[J]. Metabolism, 2015, 64(3 Suppl 1): S22-S27.
- [3] IWAMOTO FM, HOTTINGER AF, KARIMI S, et al. Serum YKL-40 is a marker of prognosis and disease status in high-grade gliomas[J]. Neuro Oncol, 2011, 13(11): 1244-1251.
- [4] CHOUDHURI S, SHARMA C, BANERJEE A, et al. A repertoire of biomarkers helps in detection and assessment of therapeutic response in epithelial ovarian cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 386(1-2): 259-269.
- [5] KU BM, LEE YK, RYU J, et al. CHI3L1 (YKL-40) is expressed in human gliomas and regulates the invasion, growth and survival of glioma cells[J]. Int J Cancer, 2011, 128(6): 1316-1326.
- [6] FUSETTI F, PIJNING T, KALK KH, et al. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39[J]. J Biol Chem, 2003, 278(39): 37753-37760.
- [7] JOHANSEN JS, HØYER PE, LARSEN LA, et al. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system[J]. J Histochem Cytochem, 2007, 55(12): 1213-1228.
- [8] JUNKER N, JOHANSEN JS, HANSEN LT, et al. Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells[J]. Cancer Sci, 2005, 96(3): 183-190.
- [9] HE CH, LEE CG, DELA CRUZ CS, et al. Chitinase 3-like 1 regulates cellular and tissue responses via IL-13 receptor $\alpha 2$ [J]. Cell Rep, 2013, 4(4): 830-841.
- [10] KZHYSHKOWSKA J, YIN SP, LIU TF, et al. Role of chitinase-like proteins in cancer[J]. Biol Chem, 2016, 397(3): 231-247.
- [11] LIU LL, YANG YZ, DUAN H, et al. CHI3L2 is a novel prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gliomas[J]. Front Oncol, 2021, 11: 611038.
- [12] QIN G, LI XF, CHEN ZL, et al. Prognostic value of YKL-40 in patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(5): 3264-3270.
- [13] HORBINSKI C, WANG GJ, WILEY CA. YKL-40 is directly produced by tumor cells and is inversely linked to EGFR in glioblastomas[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3(3): 226-237.
- [14] HOLST CB, CHRISTENSEN IJ, SKJØTH-RASMUSSEN J, et al. Systemic immune modulation in gliomas: prognostic value of plasma IL-6, YKL-40, and genetic variation in YKL-40[J]. Front Oncol, 2020, 10: 478.
- [15] FRANCESCONI RA, SCULLY S, FAIBISH M, et al. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance, and progression of glioblastoma[J]. J Biol Chem, 2011, 286(17): 15332-15343.
- [16] WANG YB, WONG CW, YAN MF, et al. Differential regulation of the pro-inflammatory biomarker, YKL-40/CHI3L1, by PTEN/phosphoinositide 3-kinase and JAK2/STAT3 pathways in glioblastoma[J]. Cancer Lett, 2018, 429: 54-65.
- [17] STEPONAITIS G, SKIRIUTĖ D, KAZLAUSKAS A, et al. High CHI3L1 expression is associated with glioma patient survival[J]. Diagn Pathol, 2016, 11: 42.
- [18] MAGAÑA-MALDONADO R, CHÁVEZ-CORTEZ EG, OLASCOAGA-ARELLANO NK, et al. Immunological evasion in glioblastoma[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 7487313.
- [19] IWAMOTO FM, HORMIGO A. Unveiling YKL-40, from serum marker to target therapy in glioblastoma[J]. Front Oncol, 2014, 4: 90.
- [20] SHAO R, FRANCESCONI R, NGERNYUANG N, et al. Anti-YKL-40 antibody and ionizing irradiation synergistically inhibit tumor vascularization and malignancy in glioblastoma[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2): 373-382.
- [21] CHERAY M, PETIT D, FORESTIER L, et al. Glycosylation-related gene expression is linked to differentiation status in glioblastomas undifferentiated cells[J]. Cancer Lett, 2011, 312(1): 24-32.
- [22] ATKINS RJ, STYLLI SS, KURGANOV N, et al. Cell quiescence correlates with enhanced glioblastoma cell invasion and cytotoxic resistance[J]. Exp Cell Res, 2019, 374(2): 353-364.
- [23] SHAO R, HAMEL K, PETERSEN L, et al. YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis[J]. Oncogene, 2009, 28(50): 4456-4468.
- [24] NGERNYUANG N, SHAO R, SUWANNARURK K, et al. Chitinase 3 like 1 (CHI3L1) promotes vasculogenic mimicry formation in cervical cancer[J]. Pathology, 2018, 50(3): 293-297.
- [25] HALLANI SEL, BOISSELIER B, PEGLION F, et al. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry[J]. Brain, 2010, 133(Pt 4): 973-982.
- [26] XIAO K, TAN J, YUAN J, et al. Prognostic value and immune cell infiltration of hypoxic phenotype-related gene signatures in glioblastoma microenvironment[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(22): 13235-13247.
- [27] CHEN A, JIANG YN, LI ZW, et al. Chitinase-3-like 1 protein complexes modulate macrophage-mediated immune suppression in glioblastoma[J]. J Clin Invest, 2021, 131(16): e147552.
- [28] PELLOSKEI CE, MAHAJAN A, MAOR M, et al. YKL-40 expression is associated with poorer response to radiation and shorter overall survival in glioblastoma[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(9): 3326-3334.

- [29] AKIYAMA Y, ASHIZAWA T, KOMIYAMA M, et al. YKL-40 downregulation is a key factor to overcome temozolomide resistance in a glioblastoma cell line[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1): 159-166.
- [30] WICK W, WELLER M, BENT MVAN DEN, et al. *MGMT* testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(7): 372-385.
- [31] CHEN WJ, ZHANG X, HAN H, et al. The different role of YKL-40 in glioblastoma is a function of *MGMT* promoter methylation status[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 668.
- [32] CHENG L, BAO SD, RICH JN. Potential therapeutic implications of cancer stem cells in glioblastoma[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(5): 654-665.
- [33] BARCISZEWSKA AM. MicroRNAs as efficient biomarkers in high-grade gliomas[J]. *Folia Neuropathol*, 2016, 54(4): 369-374.
- [34] FAIBISH M, FRANCESCONI R, BENTLEY B, et al. A YKL-40-neutralizing antibody blocks tumor angiogenesis and progression: a potential therapeutic agent in cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(5): 742-751.
- [35] ASHIZAWA T, AKIYAMA Y, MIYATA H, et al. Effect of the STAT3 inhibitor STX-0119 on the proliferation of a temozolomide-resistant glioblastoma cell line[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 411-418.
- [36] MIYATA H, ASHIZAWA T, IIZUKA A, et al. Combination of a STAT3 inhibitor and an mTOR inhibitor against a temozolomide-resistant glioblastoma cell line[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14(1): 83-91.
- [37] ZHANG W, MURAO K, ZHANG X, et al. Resveratrol represses YKL-40 expression in human glioma U87 cells[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 593.

责任编辑:王荣兵