

• 临床研究 •

CSNK1A1 基因在脑胶质瘤患者中的表达及临床意义

杨成义, 刘峰, 何雨, 王容杰, 张志友, 陈勇[△]

611300 成都, 大邑县人民医院 神经外科(杨成义、刘峰、何雨、王容杰、张志友); 610072 成都, 四川省人民医院/电子科技大学医学院附属医院 神经外科(陈勇)

[摘要] 目的: 分析人类酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 alpha 1, CSNK1A1 或 CK1 α) 在脑胶质瘤患者中的表达, 并探讨 CSNK1A1 表达水平对胶质瘤患者预后及术后放化疗方案选择的影响。方法: 回顾性纳入中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA; <http://www.cgga.org.cn>) mRNAseq_325 数据库中的脑胶质瘤患者作为研究对象; 分析不同 CSNK1A1 表达水平脑胶质瘤患者预后差异, 采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响患者生存期的相关因素; 采用 Kaplan-Meier 法分析不同 CSNK1A1 表达水平在不同治疗方案患者之间的差异。结果: CSNK1A1 低表达水平的脑胶质瘤患者的预后生存时间明显高于 CSNK1A1 高表达水平患者 ($P < 0.001$)。CSNK1A1 低表达水平的脑胶质瘤化疗患者的预后生存时间略高于 CSNK1A1 高表达的化疗患者, 但差异尚未显示有统计学意义 ($P = 0.132$); CSNK1A1 低表达水平的脑胶质瘤放疗患者的预后生存时间明显高于 CSNK1A1 高表达的放疗患者 ($P < 0.001$)。单独接受放疗或放化疗联合治疗的患者中, CSNK1A1 低表达水平的预后明显高于 CSNK1A1 高表达患者 ($P < 0.001, P = 0.008$), 而单独接受化疗的患者其预后与 CSNK1A1 表达水平不相关 ($P = 0.122$)。结论: CSNK1A1 的表达水平是影响脑胶质瘤患者预后的独立预测因素, 同时发现在术后接受放疗或放化疗联合治疗的脑胶质瘤患者中, CSNK1A1 的表达水平可以反映患者的预后。

[关键词] 神经胶质瘤; 人类酪蛋白激酶 1 α ; 基因表达; 预后; Cox 比例风险回归模型

[中图分类号] R739.41 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.08.005

引文格式: Yang CY, Liu F, He Y, et al. Expressions and clinical significance of CSNK1A1 gene in patients with glioma[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(8): 721-725. [杨成义, 刘峰, 何雨, 等. CSNK1A1 基因在脑胶质瘤患者中的表达及临床意义[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(8): 721-725.]

Expressions and Clinical Significance of CSNK1A1 Gene in Patients with Glioma

Yang Chengyi, Liu Feng, He Yu, Wang Rongjie, Zhang Zhiyou, Chen Yong

Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Dayi County, Chengdu 611300, Sichuan, China (Yang Chengyi, Liu Feng, He Yu, Wang Rongjie, Zhang Zhiyou); Department of Neurosurgery, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China (Chen Yong)

Corresponding author: Chen Yong, E-mail: youngzi888@163.com

[Abstract] **Objective:** To analyze the expression of human casein kinase 1 alpha 1 (CSNK1A1 or CK1 α) in patients with glioma, and explore the influence of CSNK1A1 expression levels on the prognosis of glioma patients and the choice of postoperative chemoradiotherapy. **Methods:** Glioma patients from CGGA database (<http://www.cgga.org.cn>, Dataset ID: mRNAseq_325) were retrospectively recruited as research objects. Differences in the prognosis of glioma patients with different expression levels of CSNK1A1 were analyzed, and factors affecting the survival of patients were analyzed by using a multivariate Cox proportional hazard regression model; the Kaplan-Meier method was used to analyze the differences in the expression levels of CSNK1A1 in patients with different treatment plans.

Results: The survival time of patients with low CSNK1A1 expression was significantly longer than that of patients with

[收稿日期] 2021-02-01 [修回日期] 2021-07-19

[通讯作者] [△]陈勇, E-mail: youngzi888@163.com

high *CSNK1A1* expression ($P < 0.001$). The survival time of patients undergoing chemotherapy with low *CSNK1A1* expression was slightly longer than that of patients with high *CSNK1A1* expression ($P = 0.132$), but the difference was not significant; after radiotherapy, the survival time of patients undergoing radiotherapy with low *CSNK1A1* expression was significantly longer than that of patients with high *CSNK1A1* expression ($P < 0.001$). The prognosis of patients undergoing radiotherapy alone or chemoradiotherapy with low *CSNK1A1* expression was significantly higher than that of patients with high *CSNK1A1* expression ($P < 0.001, P = 0.008$), while the prognosis of patients undergoing chemotherapy alone was not correlated with the expression of *CSNK1A1* ($P = 0.122$). **Conclusion:** The expression level of *CSNK1A1* is an independent predictor of the prognosis of patients with glioma. At the same time, it is found that the expression level of *CSNK1A1* can reflect the prognosis of glioma patients who received postoperative radiotherapy alone or chemoradiotherapy.

[Key words] Glioma; *CSNK1A1*; Gene expression; Prognosis; Cox proportional hazards regression model

脑胶质瘤是颅内最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,约占全部颅内原发性恶性肿瘤的 35% ~ 60%^[1-2],其低级别胶质瘤的中位生存期约为 5 ~ 10 年,而高级别的胶质母细胞瘤的中位生存期仅 1 ~ 2 年,5 年生存率也仅有 9.0%^[3-4]。目前脑胶质瘤的标准治疗方案为:手术切除肿瘤组织基础上,再结合病理学及分子病理学结果,辅以放疗和(或)化疗^[5-6]。近年来,随着基因组学的发展,脑胶质瘤的基因治疗方法也已经取得了明显的进展^[7]。人类酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 alpha 1, *CSNK1A1* 或 *CK1 α*) 是 *CK1* 家族 7 个亚家族成员 (*CK1 α* 、 β 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 、 δ 、 ϵ) 之一,有研究显示^[8-10],*CSNK1A1* 是急性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤的潜在治疗靶点。本研究利用中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA; <http://www.cgga.org.cn>) 数据库 (登记号: mRNAseq_325) 中的脑胶质瘤样本数据,分析 *CSNK1A1* 基因在脑胶质瘤患者中的表达,并探讨 *CSNK1A1* 表达水平对胶质瘤患者预后及术后放化疗方案选择的影响。现将相关结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性纳入 CGGA 数据库 (登记号: mRNAseq_325) 中的脑胶质瘤患者。纳入标准: 1) 病理学诊断为神经胶质瘤; 2) 具有 *CSNK1A1* 基因数据的样本。排除标准: 生存时间或随访时间或生存状态缺失的样本。共纳入 CGGA 数据库中 325 例脑胶质瘤患者, 其中, 男性 203 例 (62.5%), 女性 122 例 (37.5%); 年龄 8 ~ 81 岁, 平均年龄 (43.4 ± 11.8) 岁; 按照 WHO 中枢神经系统肿瘤分级标准分组, II 级 109 例 (33.5%)、III 级 72 例 (22.2%)、IV 级 144 例 (44.3%); 异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogen-

ase, IDH) 突变 174 例 (53.5%); 1p/19q 联合缺失 68 例 (20.9%)。

1.2 研究方法

在数据库中收集纳入患者的临床信息资料, 包括性别、年龄、WHO 病理分级、IDH 是否突变、1p/19q 联合缺失以及预后情况等。总生存期是指从患者病理确诊之日起至患者死亡时或至最后 1 次随访时经历的总生存时间。

1.3 研究分组

以 *CSNK1A1* 表达水平的中位数 (72.9) 作为分界点, 将 *CSNK1A1* 表达 ≥ 72.9 的样本定义为 *CSNK1A1* 高表达组 ($n = 163$), 将表达水平 < 72.9 的样本定义为 *CSNK1A1* 低表达组 ($n = 162$)。根据患者术后接受放化疗情况分为单独接受化疗组 37 例、单独接受放疗组 87 例和接受放化疗联合治疗组 159 例; 以及接受化疗组 196 例、接受放疗组 246 例。

1.4 统计学分析

将数据导入 SPSS 22.0 统计分析软件后进行统计处理。对符合正态分布的连续性计量资料采用均数 ± 标准差进行统计描述, 组间比较采用两独立样本的 *t* 检验, 组间手术前后的比较采用配对 *t* 检验; 运用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验比较不同 *CSNK1A1* 表达组患者生存期的差异, 采用多因素 Cox 风险比例回归模型分析 *CSNK1A1* 及其它因素对脑胶质瘤患者预后的影响。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 *CSNK1A1* 表达水平与脑肿瘤患者预后的关系

通过 Kaplan-Meier 生存分析发现, *CSNK1A1* 低表达水平的脑胶质瘤患者的预后生存时间明显高于 *CSNK1A1* 高表达水平患者 ($P < 0.001$) (图 1)。

2.2 术后化疗与 *CSNK1A1* 表达水平的关系

对接受化疗的 196 例患者按照其 *CSNK1A1* 中

位表达水平(77.8)分为 *CSNK1A1* 低表达水平($n = 98$)和高表达水平组($n = 98$),通过 Kaplan-Meier 生存分析发现,*CSNK1A1* 低表达水平的脑胶质瘤化疗患者的预后生存时间略高于 *CSNK1A1* 高表达的化疗患者,但差异尚未显示有统计学意义($P = 0.132$) (图 2)。

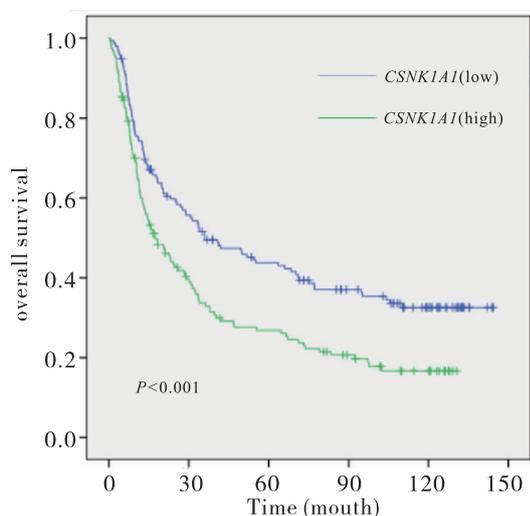


图 1 不同 *CSNK1A1* 表达水平脑胶质瘤患者的 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 1. Kaplan-Meier Survival Curves of Glioma Patients with Different *CSNK1A1* Expression Levels

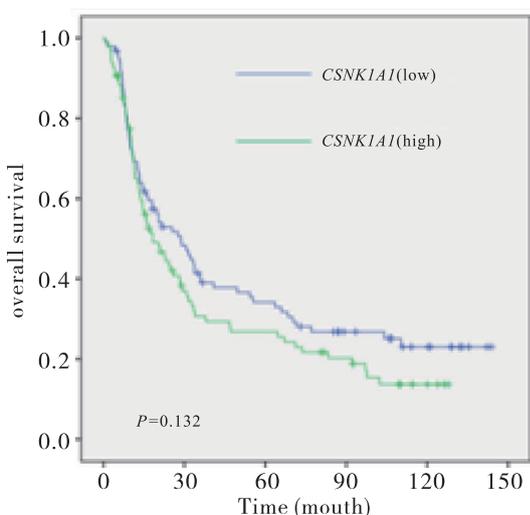


图 2 不同 *CSNK1A1* 表达水平脑胶质瘤化疗患者的 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves of Glioma Patients Undergoing Chemotherapy with Different *CSNK1A1* Expression Levels

2.3 术后放疗与 *CSNK1A1* 表达水平的关系

对接受放疗的 246 例患者按照其 *CSNK1A1* 中

位表达水平(68.5)分为 *CSNK1A1* 低表达水平($n = 123$)和高表达水平组($n = 123$),通过 Kaplan-Meier 生存分析发现,*CSNK1A1* 低表达水平的脑胶质瘤放疗患者的预后生存时间明显高于 *CSNK1A1* 高表达的放疗患者($P < 0.001$) (图 3)。

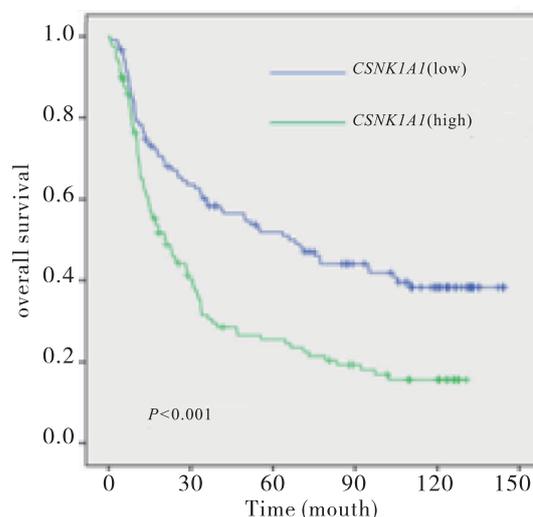


图 3 不同 *CSNK1A1* 表达水平脑胶质瘤放疗患者的 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 3. Kaplan-Meier Survival Curves of Glioma Patients Undergoing Radiotherapy with Different *CSNK1A1* Expression Levels

2.4 术后放化疗方案与 *CSNK1A1* 表达水平的关系

为进一步明确 *CSNK1A1* 表达水平对术后放化疗的意义,将患者按照单独接受化疗、单独接受放疗和接受放化疗联合治疗分为 3 组,按照其 *CSNK1A1* 中位表达水平(79.0、67.5、77.6)分为 *CSNK1A1* 低表达水和高表达水平组,通过 Kaplan-Meier 生存分析发现,单独接受放疗(图 4B)或放化疗联合治疗(图 4C)的患者中,*CSNK1A1* 低表达水平的预后明显高于 *CSNK1A1* 高表达患者($P < 0.001$, $P = 0.008$),而单独接受化疗的患者(图 4A)其预后与 *CSNK1A1* 表达水平不相关($P = 0.122$)。

2.5 *CSNK1A1* 表达水平与脑胶质瘤患者预后的多因素 Cox 比例风险回归分析

多因素 Cox 比例风险回归分析显示,年龄、病理学类型、WHO 肿瘤分级、*CSNK1A1* 表达水平、IDH 突变和 1p/19q 联合缺失是脑胶质瘤患者预后总生存期的独立影响因素(均 $P < 0.001$),*CSNK1A1* 的高表达水平与脑胶质瘤患者的不良预后独立相关(表 1)。

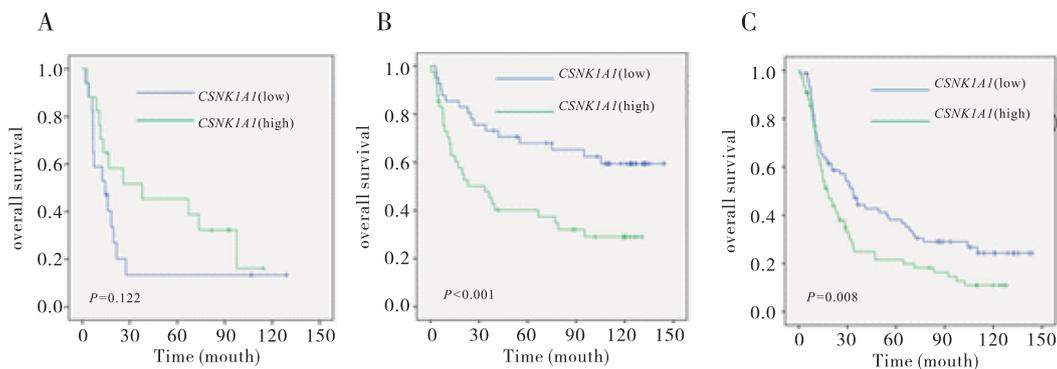


图 4 不同 CSNK1A1 表达水平、不同治疗方案脑胶质瘤患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 4. Kaplan-Meier Survival Curves of Glioma Patients with Different CSNK1A1 Expression Levels and Different Treatment Regimens

A. Radiotherapy; B. Chemotherapy; C. Chemoradiotherapy

表 1 影响 325 例脑胶质瘤患者总生存期的多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 1. Cox Proportional Hazards Regression Analysis of Factors Affecting the Overall Survival of 325 Patients with Glioma

Variable	β	RR	95% CI	P
Gender	0.056	1.058	0.791 ~ 1.399	0.698
Age	0.626	1.870	1.371 ~ 2.560	<0.001
Pathological type	0.057	1.059	1.008 ~ 1.112	0.021
WHO classification	0.091	2.462	1.945 ~ 3.125	<0.001
Expression level of CSNK1A1	0.892	2.440	1.406 ~ 3.081	<0.001
IDH mutation	-0.315	0.730	0.541 ~ 0.983	0.035
1p/19q deletion	-0.986	0.373	0.259 ~ 0.545	<0.001

IDH: Isocitrate dehydrogenase.

3 讨论

脑胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统恶性肿瘤,由于脑胶质瘤的高侵袭性,手术往往难以彻底切除,手术切除基础上联合放疗、化疗相结合的综合治疗方案是其最常见的治疗方法,但预后仍然较差^[11-12]。目前研究普遍认为,脑胶质瘤发生、发展及复发过程是多因素、多基因共同参与的生物学过程,多个肿瘤有关的基因出现突变或异常活化参与其生物学过程之中^[13-14]。目前研究发现 CSNK1A1 调节 Wnt/ β -catenin、p53 和其他关键信号通路,并与肿瘤进展密切相关, Xu 等研究发现^[15],敲除 CSNK1A1 基因会导致 Rps6 磷酸化降低,诱导 p53 活性增加及髓样细胞分化,表明 CSNK1A1 是治疗急性髓细胞白血病的一个潜在基因靶点。Lantermann 等^[16]研究发现,在表皮生长因子受体突变型非小细胞肺癌患者中,CSNK1A1 抑制 NF- κ B 生存信号通

路,从而降低了患者对厄洛替尼的获得性耐药并延长了无病生存期。但是关于 CSNK1A1 在脑胶质瘤患者中的作用目前尚无相关报道。

目前临床上对脑胶质瘤的治疗手段仍然以手术切除肿瘤组织基础上,辅以放疗和(或)替莫唑胺为主化疗^[17]。本研究发现,在术后接受放疗或放化疗联合治疗的脑胶质瘤患者中,CSNK1A1 的表达水平可以反应患者的预后,均表现为 CSNK1A1 低表达水平的患者的预后总生存时间明显高于 CSNK1A1 高表达患者,但在接受化疗的胶质瘤患者中 CSNK1A1 的表达则其预后未显示有统计学关联。这提示 CSNK1A1 的抑制剂有可能是放疗的增敏剂,CSNK1A1 低表达患者对放疗的敏感性更好,进而可以改善放疗患者的临床预后,但具体机制还需要进一步探索和研究。有研究表明^[18],CSNK1A1 的活性增加有助于恶性浆细胞增殖和存活,可以调节细胞因子的分泌,而细胞因子可能在化疗增敏中起到抑

制作用,进而可能影响患者的预后生存。

在复杂的肿瘤预后影响因素中,患者的性别、年龄、肿瘤病理学分级以及重要基因突变等均可能影响患者预后。本研究发现,通过 Kaplan-Meier 生存曲线及多因素 Cox 风险比例回归模型发现, *CSNK1A1* 表达水平是影响脑胶质瘤患者预后的独立预测因素之一。但 *CSNK1A1* 的表达水平是否可以作为患者术后放化疗方案选择的参考指标还需要进一步研究。通过本研究的探索可为将来研究 *CSNK1A1* 在脑胶质瘤的作用机制及后续治疗提供潜在的靶点和候选基因。

综上所述, *CSNK1A1* 的表达水平是影响脑胶质瘤患者预后的独立预测因素,同时发现在术后接受放疗或放化疗联合治疗的脑胶质瘤患者中, *CSNK1A1* 的表达水平可以反应患者的预后。但关于 *CSNK1A1* 在胶质瘤恶性进展过程中的具体作用机制尚需要进一步的研究论证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] 何雨,刘峰,王容杰,等. 显微镜下肿瘤切除术对脑胶质瘤患者临床疗效及预后的影响[J]. 肿瘤预防与治疗,2020,33(12):962-966.
- [3] Garcia CR, Slone SA, Dolecek TA, et al. Primary central nervous system tumor treatment and survival in the United States, 2004-2015 [J]. J Neurooncol, 2019, 144(1):179-191.
- [4] Liang S, Fan X, Zhao M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy [J]. Cancer Med, 2019, 8(10):4527-4535.
- [5] 杨学军,江涛. 脑胶质瘤临床诊断与治疗:积于跬步蓄势超越[J]. 中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):801-806.
- [6] 王文岩,薛晓英. 2020 年低级别脑胶质瘤诊疗指南解读[J]. 河北医科大学学报,2020,41(9):993-998,1074.
- [7] Rodriguez-Blanco J, Li B, Long J, et al. A CK1 α activator penetrates the brain and shows efficacy against drug-resistant metastatic medulloblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4):1379-1388.
- [8] Xu W, Huang Z, Gan Y, et al. Casein kinase 1 α inhibits p53 downstream of MDM2-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukemia [J]. Oncol Rep, 2020, 44(5):1895-1904.
- [9] Janovska P, Verner J, Kohoutek J, et al. Casein kinase 1 is a therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2018, 131(11):1206-1218.
- [10] Shen C, Nayak A, Melendez RA, et al. Casein kinase 1 alpha as a regulator of wnt-driven cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5940.
- [11] 郑梦莹. 精准医疗时代下脑胶质瘤 MDT 的建立与实施[J]. 中华医学信息导报,2020,35(12):19.
- [12] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 胶质瘤放疗中国专家共识(2017)[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(2):123-131.
- [13] Zhang L, He A, Chen B, et al. A HOTAIR regulatory element modulates glioma cell sensitivity to temozolomide through long-range regulation of multiple target genes [J]. Genome Res, 2020, 30(2):155-163.
- [14] Qi Y, Deng G, Xu P, et al. HHLA2 is a novel prognostic predictor and potential therapeutic target in malignant glioma [J]. Genome Res, 2019, 42(6):2309-2322.
- [15] Xu W, Huang Z, Gan Y, et al. Casein kinase 1 α inhibits p53 downstream of MDM2-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukemia [J]. Oncol Rep, 2020, 44(5):1895-1904.
- [16] Lantermann AB, Chen D, McCutcheon K, et al. Inhibition of casein kinase 1 alpha prevents acquired drug resistance to erlotinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2015, 75(22):4937-4948.
- [17] Hayes J, Yu Y, Jalbert LE, et al. Genomic analysis of the origins and evolution of multicentric diffuse lower-grade gliomas [J]. Neuro Oncol, 2018, 20(5):632-641.
- [18] Manni S, Carrino M, Piazza F. Role of protein kinases CK1 α and CK2 in multiple myeloma: Regulation of pivotal survival and stress-managing pathways [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):157.