

# 基于计算机文本挖掘的多形性胶质母细胞瘤放疗化疗后呕吐基因功能富集及药物治疗分析

荣 婷<sup>1</sup>, 刘 珊<sup>2</sup>, 胡晓宇<sup>3</sup>, 高杏娜<sup>1</sup>, 荣 思<sup>4</sup>, 丁鸿斐<sup>1</sup>, 姜 英<sup>1</sup>, 王乃东<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

<sup>2</sup>赣南医学院, 江西 赣州

<sup>3</sup>华北理工大学研究生院, 河北 唐山

<sup>4</sup>湘西民族职业技术学院, 湖南 湘西

Email: wangnaidong163@163.com

收稿日期: 2020年12月11日; 录用日期: 2020年12月26日; 发布日期: 2021年1月12日

## 摘 要

目的: 使用计算机软件等工具和公开的数据库挖掘和分析多形性胶质母细胞瘤放疗化疗过程中诱发的呕吐和胃粘膜相关的基因集和信号通路, 预测可能治疗呕吐的潜在有效药物。方法: 通过文本挖掘网站pubmed2ensembl确定与呕吐和胃粘膜相关的基因, 并将得到的基因集用Venny 2.1.0取交集, DAVID网站对交集基因集进行基因功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析。使用STRING-db和Cytoscape 3.2.1进行蛋白质相互作用网络分析和模块分析。GEPIA进一步确定模块分析的结果。采用DGIdb分析药物-基因相互作用的结果。结果: 筛选出969个“止吐”和“胃粘膜”的交集基因集, 经过对交集基因集的生物功能进行富集分析和KEGG通路分析、蛋白质之间相互作用分析和模块分析, 筛选出相关的52个基因。最终与正常组织相比箱式图有统计学意义并且存在生存率差异的为SAA1基因。针对SAA1基因的药物有3种, 分别为ALBUMIN HUMAN、NAPROXEN、ANAKINRA。结论: 使用计算机文本挖掘等生物信息学相关的软件和网站工具可以进一步探索呕吐的发病机制, 并且, 可以预测可能有效治疗的药物, 提供改善呕吐的可能性。

## 关键词

多形性胶质母细胞瘤, 文本挖掘, 呕吐

# Enrichment of Vomiting Gene Function and Drug Therapy of Glioblastoma Multiforme after Radiotherapy and Chemotherapy Based on Computer Text Mining

文章引用: 荣婷, 刘珊, 胡晓宇, 高杏娜, 荣思, 丁鸿斐, 姜英, 王乃东. 基于计算机文本挖掘的多形性胶质母细胞瘤放疗化疗后呕吐基因功能富集及药物治疗分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(1): 78-86. DOI: 10.12677/acm.2021.111011

Ting Rong<sup>1</sup>, Shan Liu<sup>2</sup>, Xiaoyu Hu<sup>3</sup>, Xingna Gao<sup>1</sup>, Si Rong<sup>4</sup>, Hongfei Ding<sup>1</sup>, Ying Jiang<sup>1</sup>, Naidong Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Gannan Medical College, Ganzhou Jiangxi

<sup>3</sup>Graduate School of North China University of Technology, Tangshan Hebei

<sup>4</sup>Xiangxi Nationalities Vocational and Technical College, Xiangxi Hunan

Email: wangnaidong163@163.com

Received: Dec. 11<sup>th</sup>, 2020; accepted: Dec. 26<sup>th</sup>, 2020; published: Jan. 12<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To use computer software and other tools and public databases to mine and analyze the vomiting induced during radiotherapy and chemotherapy of glioblastoma multiforme and the gastric mucosa-related gene sets and signal pathways, and predict potential effective drugs for the treatment of vomiting. **Method:** The genes related to vomiting and gastric mucosa were determined through the text mining website pubmed2ensembl, and the obtained gene set was crossed with Venny 2.1.0. The DAVID website performed gene function enrichment analysis on the intersection gene set and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) pathway analysis. Use STRING-db and Cytoscape 3.2.1 for protein interaction network analysis and module analysis. GEPIA further determines the results of the module analysis. DGIdb was used to analyze the results of drug-gene interactions. **Result:** Screen out 969 intersection gene sets of “antiemetic” and “gastric mucosa”. After enrichment analysis and KEGG pathway analysis of the biological functions of the intersection gene set, interaction analysis between proteins and module analysis, 52 related genes were screened out. In the end, compared with normal tissues, the box plot is statistically significant and the survival rate difference is the SAA1 gene. There are 3 kinds of drugs for SAA1 gene, namely ALBUMIN HUMAN, NAPROXEN, ANAKINRA. **Conclusion:** The use of computer text mining and other bioinformatics-related software and website tools can further explore the pathogenesis of vomiting, and it can predict the possible effective treatment of drugs and provide the possibility of improving vomiting.

## Keywords

Glioblastoma Multiforme, Text Mining, Vomiting

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

呕吐是化学疗法(CT)和放射疗法(RT)的常见并发症[1], 在多形性胶质瘤(Glioblastoma multiforme, GBM)中, 也是如此[2]。GBM 呕吐的形成是多因素的, 其一是 CT、RT 过程中产生的自由基, 可能会损伤肠道中的肠嗜铬细胞(EC), 并诱导 EC 分泌某些神经递质(例如 5-羟色胺, P 物质和多巴胺), 这些神经递质经迷走神经到达催吐/呕吐中心(VC), 从而产生呕吐。其二是某些心理因素也可能影响呕吐的频率和严重程度[3]。临床常应用某些止吐药来缓解呕吐, 但, GBM 患者通常需要同时服用抗抑郁药, 后者可与

多种止吐药相互作用,影响抗抑郁药的疗效;加之,预防性治疗 CT、RT 呕吐的依从性很低,这使得止吐药的使用有一定的局限性[4][5]。由于害怕呕吐,许多患者不得不推迟 CT、RT 的周期,甚至直接放弃 CT、RT 治疗。因此,呕吐的治疗,仍然存在广泛前景。

生物信息学数据挖掘与分析,是一种广泛应用于疾病机制探索与研究的方法,可以筛选出与疾病相关的基因、蛋白以及信号通路,还可筛选出相关的潜在有效治疗药物。本研究利用生物信息学相关计算机软件 and 在线网站,筛选出可能有效治疗 GBM 患者呕吐的基因新靶点、蛋白质-蛋白质相互作用网络,预测针对性的药物,提供治疗呕吐的新方向。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 文本挖掘

我们使用 pubmed2ensembl (<http://pubmed2ensembl.ls.manchester.ac.uk/>),用于文本挖掘。检索两个关键词:“止吐药”(Antiemetic)和“胃粘膜”(Gastric Mucosa, GM),并提取所有去重后的基因名称[6]。然后使用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) [7]获取这两个基因集的交集,时间截止为 2020 年 5 月 30 日。保存此交集基因集,进行下一步数据分析。

### 2.2. 生物学过程和途径分析

DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)是一个基于互联网的工具,以高通量的方式对大量基因进行基因功能富集分析,以进一步对其生物学进行解释[8]。我们对第一步生成的交集基因,使用 DAVID 进行基因功能富集分析,包括生物学过程(Biological Process, BP),细胞成分(Cellular Component, CC),分子功能(Molecular Function, MF)以及 KEGG 信号通路(KEGG Pathway)分析。

### 2.3. 蛋白质相互作用网络

我们使用 STRING (<http://string-db.org/>), Cytoscape-v3.2.1 (<https://www.bootcdn.cn/cytoscape/3.2.1/>)软件来分析:由基因翻译产生的蛋白质之间的相互作用(PPI)网络。STRING 数据库整合了高通量的实验数据、数据库、文献挖掘以及基于基因组环境分析的预测,可作为评估蛋白质与蛋白质相互作用的平台[9]。在 STRING 数据库中,对上一步的结果进行筛选,选择“多种蛋白质”-“置信度(CI)  $\geq 0.90$ ”-“隐藏单个的蛋白质”,以显示基因相互作用网络。

Cytoscape,用于建立生物分子相互作用的软件,具有很强的可视性[10]。通过 Cytoscape-v3.2.1 中的 MCODE 模块对 PPI 网络进行分析,选择“k-core = 2”-“CI  $\geq 0.90$ ”。最终选择一个高度相关的基因进行下一步分析。

### 2.4. 药物-基因相互作用

将上一步基因导入到 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)中,GEPIA 是一种基于 TCGA 和 GTEx 数据库、提供快速检索功能,用于验证基因表达的软件[11]。在“expression DIY”中检索基因集中的每一个基因,“|Log<sub>2</sub>FC| Cutoff”为 1,“P-value Cutoff”取 0.01,数据集组织选择“GBM”,数据来源选择 TCGA 和 GTEx 数据库。在“Survival”里面选择“Survival Plots”,“Cutoff-High”、“Cutoff-Low”均选择 50%,数据集组织选择“GBM”,绘制生存曲线图。

药物基因相互作用数据库(DGI-db) ([http://www.dgidb.org/search\\_interactions](http://www.dgidb.org/search_interactions))整合了 NCBI Entrez、PharmGKB、DrugBank 等临床试验数据库以及 PubMed 已经发表的文献数据等 27 个数据库的信息[12]。因此,在本研究中,利用 DGI-db 来研究药物-基因间的相互作用。针对 GEPIA 中表达量、生存曲线图均有统计学差异(P < 0.05)的基因,点击“Find Drug-Gene Interactions”,即可得到与此基因相互作用的药物。

### 3. 结果

#### 3.1. 文本挖掘

根据图 1 的流程, 从文本挖掘检索中, 得到 2154 个与止吐相关的基因、1667 个与 GM 相关的基因。Venny 2.1.0 结果显示两者交集的基因共有 969 个基因(图 2)。

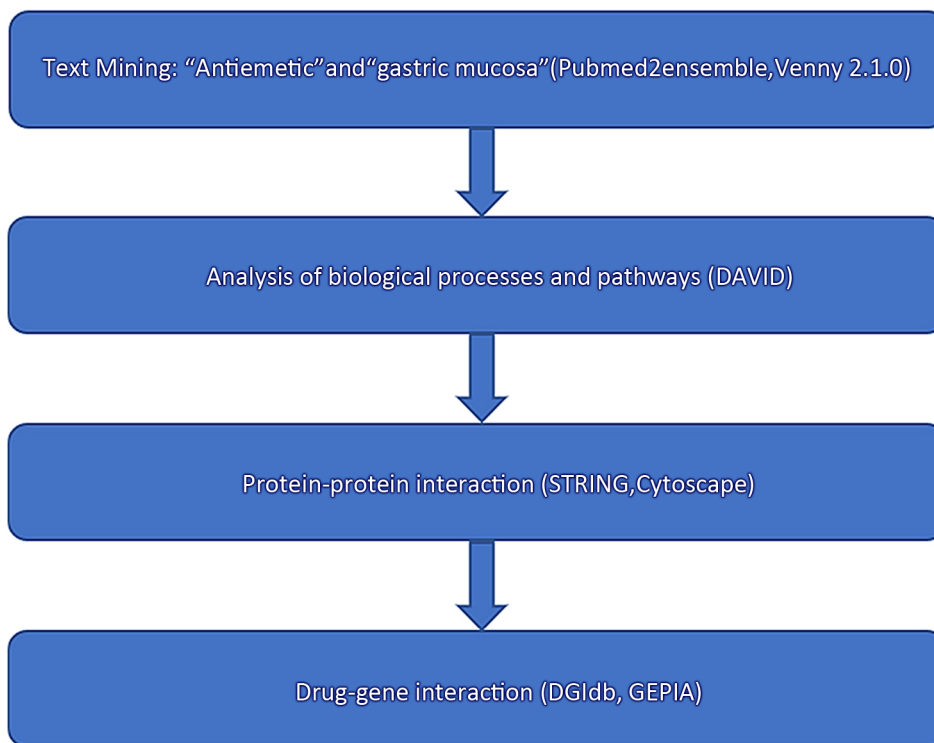


Figure 1. Flow chart  
图 1. 流程图

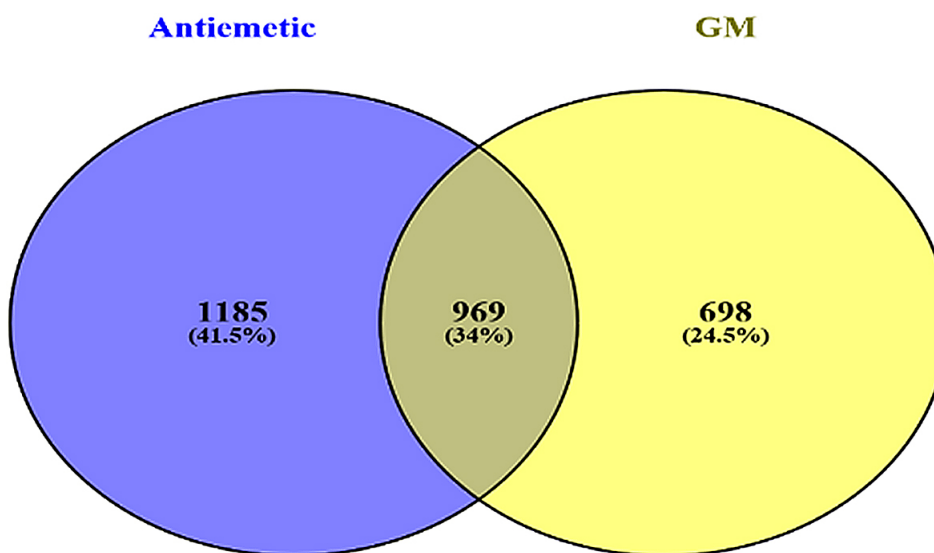


Figure 2. Venny diagram  
图 2. Venny 图

### 3.2. 生物学过程和途径分析

DAVID 通过基因功能富集分析和 KEGG 信号通路分析, 按 P 值由小到大进行排序, 选择排序最靠前的 6 个 BP, CC, MF 以及 KEGG Pathway, 进行进一步分析, 结果显示: GBM 呕吐对化疗刺激以及有机物质的应答最强烈, 主要与蛋白多肽, 细胞因子-细胞因子受体之间相互作用, 肿瘤途径以及磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-Akt-雷帕霉素敏感的 mTOR 复合物(mTOR)信号通路有关(图 3)。

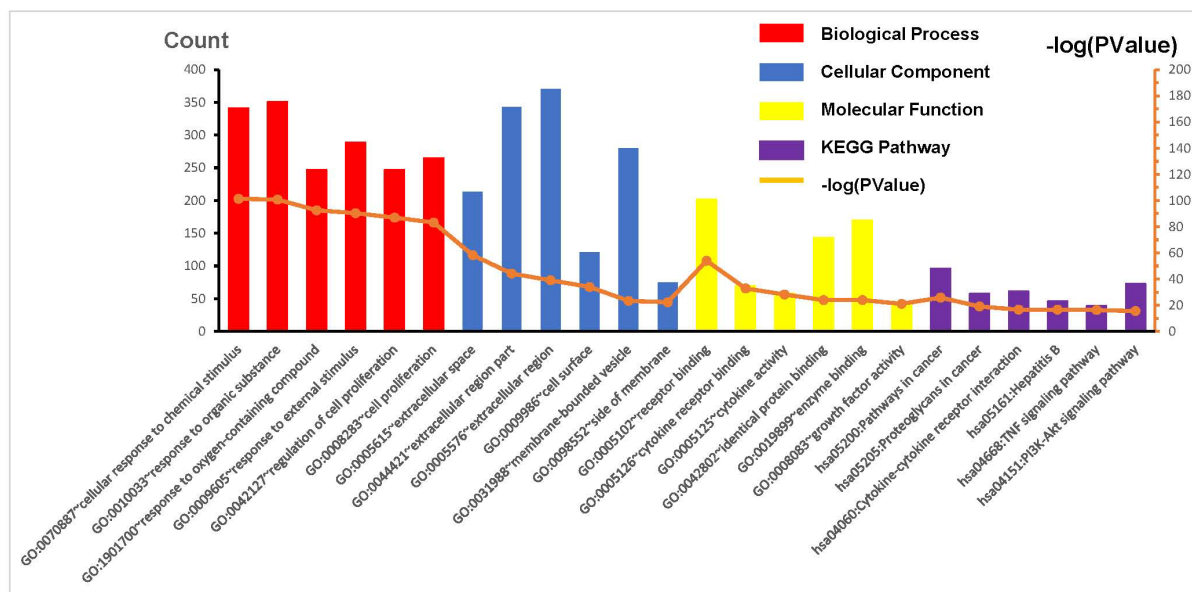


Figure 3. GO diagram

图 3. GO 图

包括 SAA1 基因(combined score = 0.932)在内, 和 GBM 呕吐相关的 KEGG Pathway 最相关的基因有 31 个。其中, 生长因子受体(EGFR)基因的甲基化突变可能与 GBM 表观遗传异常有关; CDKN2A, RB1, TP53 等抑癌基因的突变以及磷酸酶和张力蛋白相似物(PTEN)参与的受体酪氨酸激酶(RTKs)信号通路可能也参与了 GBM 的形成[13]。KEGG 通路中, 细胞因子-细胞因子受体相互作用与 SAA1 均参与炎症反应过程[14] [15], 肿瘤途径中, SAA1 在 GBM 的迁移中起到了双重调节作用[16]。

### 3.3. 蛋白质相互作用网络

STRING 将交集基因集的结果进行蛋白质-蛋白质相互作用网络分析, 结果显示: 蛋白质相互作用网络共有 568 个节点和 3920 个网络连接。与 GBM 最相关的前 10 个基因为: 激肽原 1 (KNG1), 血管紧张素原(AGT), 甲酰胺受体(FPR2), 血清淀粉样蛋白 A1(SAA1), 基质细胞衍生因子 1 (CXCL12), 膜联蛋白 A1 (ANXA1), 钙感觉受体(CASR), 前黑素浓缩激素(PMCH), 内皮素 1 (EDN1), 趋化因子(C-C 基元)配体 4 (CCL4)。利用可视化功能强大的 Cytoscape 软件[17], 创建与呕吐最为紧密相关的 MCODE 模块, 节点为 52 个、网络连接为 847 个(图 4), 进行下一步分析。

### 3.4. 药物-基因相互作用

我们通过 GEPIA 的 Kaplan-Meier 方法验证了上一步 Cytoscape 中 MCODE 模块的基因集, 包括 ADRA2A、ADRBK1、AGT、ANXA1、SAA1 等。血清淀粉样蛋白 A1 (SAA1)基因是唯一一个和正常组织比较后, 生存率, 表达量差异都有统计学差异(p < 0.05)的基因(图 5)。与正常组织相比, SAA1 在 GBM



患者中高表达, 并且生存率(Logrank  $p = 0.019, p < 0.05$ )具有统计学意义。



Figure 4. PPI network diagram  
图 4. PPI 网络图

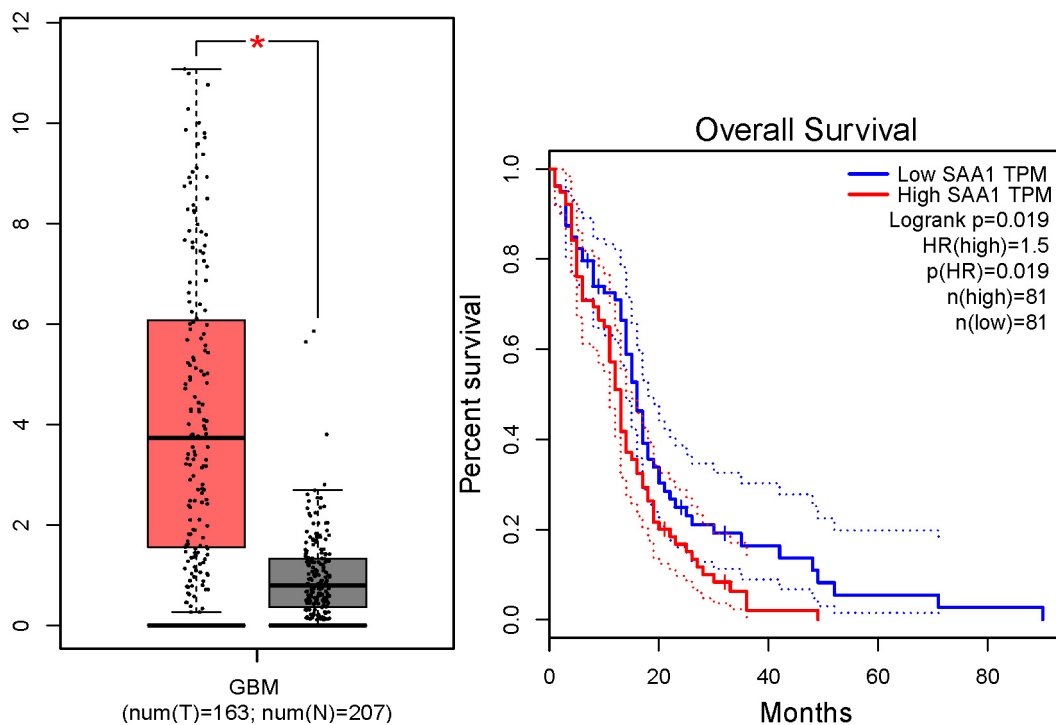


Figure 5. Box plot and survival rate difference plot of SAA1  
图 5. SAA1 的箱式图和生存率差异图

利用 DGIdb 网站在线检索了针对 SAA1 基因已经研发成功或正在研发中的药物,共 3 种(表 1),分别为 ALBUMIN HUMAN、NAPROXEN 以及 ANAKINRA。

**Table 1.** Summary of potential drugs for target gene therapy of vomiting  
**表 1.** 针对靶基因治疗呕吐的潜在药物汇总表

Search term	Match term	Match type	Gene	Drug	Interaction types	Sources	Pmids
SAA1	SAA1	Definite	SAA1	ALBUMIN HUMAN	HUMAN	Drug Bank	17139284 17016423
SAA1	SAA1	Definite	SAA1	NAPROXEN	-	NCI	1729367
SAA1	SAA1	Definite	SAA1	ANAKINRA	-	NCI	1717568

#### 4. 讨论

GBM 是一种与遗传、表观遗传、周围环境相关的、最常见的恶性原发性脑肿瘤,预后非常差,III、IV 级的 GBM 通常具有一定的坏死性、侵袭血管性,极易复发,5 年生存率为 4%~5% [18]。目前,对 GBM 的发病机制研究已经足够多,涉及到多种基因、蛋白以及信号通路,却忽略了放化疗后呕吐的药物研究。本研究是挖掘公共数据库中前人的研究成果,利用生物信息学软件以及网站探索可能治疗 GBM 放化疗后呕吐的潜在药物,结果可能并不一定会应用于临床,但可为后续研究提供一个大致方向或方法。

在本研究中,我们通过 pubmed2ensembl 检索相关基因, Venney 筛选交集基因集。这种应用生物信息学工具对已知的高通量基因组学进行数据挖掘和分析,可能会找到治疗 GBM 诱发呕吐的关键基因、相关的信号途径以及对应的药物[19]。

检索到“止吐”和“胃黏膜”两者的交集基因集为 969 个。经过基因富集分析发现,排在前 6 的 BP 与化学物质和外部刺激;对有机物、氧化物的反应应答以及细胞增殖有关。CC 大都与胞外区、细胞表面、细胞膜、膜囊泡、细胞膜的一侧有关。MF 与受体结合、细胞因子受体结合、细胞因子活性、相同蛋白结合、酶结合、生长因子活性有关。最终确定, SAA1 是与治疗 GBM 诱发的呕吐高度相关的基因,其箱式图和生存率均表现出与正常组织比较后,存在明显的统计学差异。KEGG 通路分析提示肿瘤通路、造血细胞谱、蛋白聚糖 - 癌症通路、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用、乙肝、TNF 信号通路以及 PI3K-Akt-mTOR 信号通路均可能参与此过程。GBM 呕吐与 PI3K-Akt-mTOR 途径以及 TNF 信号通路有关。已经有研究表明: PI3K-Akt-mTOR 在 GBM 的细胞生长、增殖、分化以及凋亡中,均发挥着重要作用[20]; TNF- $\alpha$  可以剂量依赖性的通过 caspase-3 途径,促进 GBM 细胞的凋亡;路长宇的研究表明 TNF- $\alpha$  还可以通过线粒体分裂途径促进 GBM 凋亡[21]。通过以上结果分析,我们可以得知,治疗 GBM 过程中导致的呕吐过程,非常复杂,牵涉到多种基因、多种信号通路的调控。

蛋白质相互作用网络是为了进一步筛选出具有高度相关的相互作用的基因。有研究表明: AGT 过表达可能与替莫唑胺的抗性有关[22]; FPR2 以及 ANXA1 可能介导了 GBM 的侵袭[23]; CXCL12 可能通过 Notch1 信号通路在 GBM 肿瘤干细胞的自我更新、分化中起作用[24]; EDN1 在 GBM 中多以自分泌和旁分泌的形式存在,参与 GBM 的 EDNRB 信号传导、维持 GBM 肿瘤干细胞的迁移[25]。

SAA1 是机体发生受伤、感染或肿瘤后,主要由肝脏分泌的一种高度敏感的急性高密度脂蛋白,多项研究表明它的三种亚型(SAA1, SAA2, SAA3)与肿瘤的发生、发展、迁移、增殖、侵袭以及肿瘤分级相关[16] [26]。实时定量 PCR 结果显示: GBM 中 SAA1 mRNA 的量显著升高( $p < 0.0001$ ),免疫组织化学分析显示 GBM 中 SAA 呈阳性。虽然 GBM 中 SAA1 与临床终点事件总生存率无明显相关性,但, SAA1 与肿瘤进展的相关基因之间存在正相关(如: HIF1A, CD163, CXCR4 和 CXCR7),与 III、IV 级神经胶质瘤的恶性程度呈正相关[27],并且参与了 GBM 血管生成和进展。长期以来, SAA1 都被用作研究癌症

风险的预测因子, 如: 胃癌、肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌等, 并作为预后标志物[16]。目前, 尚未有人研究 GBM 放化疗后呕吐与 SAA1 基因之间的关系, 但, 这是一个不可忽视的问题, 值得进一步研究, 以后的研究可以多关注一下这个方向。

基因药物的分析显示, 针对靶基因 SAA1, 目前有 3 个明确的药物可以治疗, 即人血清白蛋白(Albumin Human)、萘普生(Naproxen)和阿那白滞素(Anakinra)。这三种药在 GBM 呕吐方面的应用, 鲜有报道, 可以作为新的研究方向。

## 5. 结论

综上所述, 在这项研究中, 我们应用生物信息学软件以及在线网站, 通过文本挖掘与筛选、基因富集功能分析以及 KEGG 通路分析, 建立了与之对应的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络, 进一步筛选与正常组织有统计学差异的基因和蛋白, 最终筛选出可能有效治疗 GBM 诱发呕吐的药物。这些药物是否能被应用于临床, 需要进一步的分子生物学来验证。

## 参考文献

- [1] Feyer, P.C., Maranzano, E., Molassiotis, A., Fausto, R., Clark-Snow, R.A. and Jordan, K. (2011) Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting (RINV): MASCC/ESMO Guideline for Antiemetics in Radiotherapy: Update 2009. *Support Care Cancer*, **19**, 5-14. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0950-6>
- [2] Affronti, M.L., Woodring, S., Allen, Ka., Kirkpatrick, J., Peters, K.B., Herndon II, J.E., *et al.* (2016) Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Palonosetron (PAL) in Primary Malignant Glioma (MG) Patients Receiving Standard Radiotherapy (RT) and Concomitant Temozolomide (TMZ). *Support Care Cancer*, **24**, 4365-4375. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3276-1>
- [3] Janelins, M.C., Tejani, M.A., Kamen, C., Peoples, A.R., Mustian, K.M. and Morrow, G.R., *et al.* (2013) Current Pharmacotherapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **14**, 757-766. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.776541>
- [4] Shah, U. and Morrison, T. (2013) A Review of the Symptomatic Management of Malignant Gliomas in Adults. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **11**, 424-429. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0057>
- [5] Saylor, M.S. and Smetana, R.F. (2011) Potential for Drug-Drug Interactions in Treating Cancer-Related Nausea and Distress. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **17**, 403-408. <https://doi.org/10.1177/1078155210384301>
- [6] Baran, J., Gerner, M., Haeussler, M., Nenadic, G. and Bergman, C.M. (2011) Pubmed2ensembl: A Resource for Mining the Biological Literature on Genes. *PLoS ONE*, **6**, e24716. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024716>
- [7] Liang, Y., Zhang, X.F., Zou, J.B., Shi, Y.J., Wang, Y., Tai, J., *et al.* (2019) Pharmacology Mechanism of Flos Magnoliae and Centipeda Minima for Treating Allergic Rhinitis Based on Pharmacology Network. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **45**, 1547-1555. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1635150>
- [8] Huang, D.W., Sherman, B.T., Tan, Q., Kir, J., Liu, D., *et al.* (2007) DAVID Bioinformatics Resources: Expanded Annotation Database and Novel Algorithms to Better Extract Biology from Large Gene Lists. *Nucleic Acids Research*, **35**, W169-W175. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm415>
- [9] von Mering, C., Jensen, L.J., Snel, B., Hooper, S.D., Krupp, M., Foglierini, M., *et al.* (2005) STRING: Known and Predicted Protein-Protein Associations, Integrated and Transferred across Organisms. *Nucleic Acids Research*, **33**, D433-D437. <https://doi.org/10.1093/nar/gki005>
- [10] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* (2003) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- [11] Tang, Z., Li, C.W., Kang, B., Gao, G., Li, C. and Zhang, Z.M. (2017) GEPIA: A Web Server for Cancer and Normal Gene Expression Profiling and Interactive Analyses. *Nucleic Acids Research*, **45**, W98-W102. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx247>
- [12] Cotto, K.C., Feng, Y.-Y., Kiwala, S., Coffman, A.C., Spies, G., Wollam, A., *et al.* (2018) DGIdb 3.0: A Redesign and Expansion of the Drug-Gene Interaction Database. *Nucleic Acids Research*, **46**, D1068-D1073. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1143>
- [13] Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S., Reifenberger, G. and von Deimling, A. (2015) Glioblastoma: Pathology, Molecular Mechanisms and Markers. *Acta Neuropathologica*, **129**, 829-848. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1432-1>



- [14] Chen, B., Zheng, Y. and Liang, Y. (2019) Analysis of Potential Genes and Pathways Involved in the Pathogenesis of Acne by Bioinformatics. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 3739086. <https://doi.org/10.1155/2019/3739086>
- [15] Foley, C., Chapwanya, A., Creevey, C.J., Narciandi, F., Morris, D., Kenny, E.M., *et al.* (2012) Global Endometrial Transcriptomic Profiling: Transient Immune Activation Precedes Tissue Proliferation and Repair in Healthy Beef Cows. *BMC Genomics*, **13**, Article No. 489. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-489>
- [16] Knebel, F.H., Uno, M., Galatro, T.F., Potrich Bellé, L., Mieko Oba-Shinjo, S., Marie, S.K.N., *et al.* (2017) Serum Amyloid A1 is Upregulated in Human Glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **132**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2386-z>
- [17] Reimand, J., Isserlin, R., Voisin, V., Kucera, M., Tannus-Lopes, C., Rostamianfar, A., *et al.* (2019) Pathway Enrichment Analysis and Visualization of Omics Data Using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and Enrichment Map. *Nature Protocols*, **14**, 482-517. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0103-9>
- [18] Batash, R., Asna, N., Schaffer, P., Francis, N. and Schaffer, M. (2017) Glioblastoma Multiforme, Diagnosis and Treatment: Recent Literature Review. *Current Medicinal Chemistry*, **24**, 3002-3009. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516123206>
- [19] Kirk, J., Shah, N., Noll, B., Stevens, C.B., Lawler, M., Mougeot, F.B., *et al.* (2018) Text Mining-Based in Silico Drug Discovery in Oral Mucositis Caused by High-Dose Cancer Therapy. *Supportive Care in Cancer*, **26**, 2695-2705. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4096-2>
- [20] 张保豫, 侯博, 何海勇, 等. 内质网应激通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导多形性胶质母细胞瘤干细胞凋亡的机制[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(2): 183-189.
- [21] 路长宇. TNF- $\alpha$ 通过促进线粒体分裂抑制 MAPK-ERK-YAP 通路引起胶质母细胞瘤细胞凋亡[D]:[博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- [22] Lee, S.Y. (2016) Temozolomide Resistance in Glioblastoma Multiforme. *Genes & Diseases*, **3**, 198-210. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.007>
- [23] Tadei, M.B., Mayorquim, M.V., de Souza, C.B., de Souza Costa, S., Possebon, L., Ribeiro Souza, H., *et al.* (2018) Expression of the Annexin A1 and Its Correlation with Matrix Metalloproteinases and the Receptor for Formylated Peptide-2 in Diffuse Astrocytic Tumors. *Annals of Diagnostic Pathology*, **37**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.08.002>
- [24] Yi, L., Zhou, X.C., Li, T., Liu, P.D., Hai, L., Tong, L.Q., *et al.* (2019) Notch1 Signaling Pathway Promotes Invasion, Self-Renewal and Growth of Glioma Initiating Cells via Modulating Chemokine System CXCL12/CXCR4. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1319-4>
- [25] Cenciarelli, C., Marei, H.E., Felsani, A., Casalbore, P., Sica, G., Ausiliatrice Puglisi, M., *et al.* (2016) PDGFR $\alpha$  Depletion Attenuates Glioblastoma Stem Cells Features by Modulation of STAT3, RB1 and Multiple Oncogenic Signals. *Oncotarget*, **7**, 53047-53063. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10132>
- [26] Knebel, F.H., Chaves Albuquerque, R., Ramos Massaro, R., Maria-Engler, S.S. and Campa, A. (2013) Dual Effect of Serum Amyloid A on the Invasiveness of Glioma Cells. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article ID: 509089. <https://doi.org/10.1155/2013/509089>
- [27] Lin, C.Y., Yang, S.-T., Shen, S.-C., Hsieh, Y.-C., Hsu, F.-T., Chen, C.-Y., *et al.* (2018) Serum Amyloid A1 in Combination with Integrin  $\alpha V\beta 3$  Increases Glioblastoma Cells Mobility and Progression. *Molecular Oncology*, **12**, 756-771. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12196>