

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240927.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240927.1049.004>

GSDMD 高表达与脑胶质瘤患者预后不良的相关性研究

杨 操, 葛 畅, 徐敬轩✉

(新疆医科大学第二附属医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐 830028)

[摘要] **目的:**探讨细胞焦亡执行蛋白 GSDMD 在脑胶质瘤中的表达及其与患者预后之间的相关性。**方法:**本研究通过生物信息学方法分析 TCGA 和 CGGA 数据库中的脑胶质瘤和正常脑组织样本,对 gasdermins(GSDMs)家族基因表达与患者预后进行分析筛选出相关性最强的基因。回顾性收集 2020 年 1 月~2024 年 6 月新疆医科大学第二附属医院神经外科收治的 51 例脑胶质瘤手术患者的临床资料及病理蜡块,按存活状态分为两组,对病理蜡块进行免疫组化实验测定 GSDMD 蛋白的表达水平。使用 Kaplan-Meier 生存分析和多因素 Cox 回归模型评估 GSDMD 表达与患者预后的关系。**结果:**GSDMD 高表达是影响脑胶质瘤患者预后的独立危险因素($P<0.05$);GSDMD 高表达组的总生存时间显著短于低表达组($P<0.01$);高表达 GSDMD 与脑胶质瘤高级别和较高的 Ki-67 指数相关($P<0.05$)。**结论:**GSDMD 高表达可能与脑胶质瘤患者的较差预后相关,并有潜力作为一个独立的预后不良指标。

[关键词] 脑胶质瘤;GSDMD;细胞焦亡;生物标志物;预后

[中图分类号] R739.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)14-1095-08

Correlation between high expression of GSDMD and poor prognosis in patients with glioma

YANG Cao, GE Chang, XU Jingxuan✉

(Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 830028, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the Open Project of State Key Laboratory of Causes and Prevention of High Morbidity in Central Asia jointly established by the Ministry and Provincial Government of China (SKL-HIDCA-2022-NKX5)

[Author]: YANG Cao, E-mail: yangcao971115@163.com.

[Correspondence to]: XU Jingxuan, Chief Physician, E-mail: xujingxuan0218@163.com.

Received: 2024-07-03

Revised: 2024-09-19

JHMu, 2025;31(14):1095-1102

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of the pyroptosis execution protein GSDMD in glioma and its correlation with patient prognosis. **Methods:** This study analyzed glioma and normal brain tissue samples from the TCGA and CGGA databases using bioinformatics methods to statistically evaluate differences in Gasdermin gene expression. Immunohistochemistry was used to verify the expression levels of GSDMD protein in clinical glioma samples. Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox regression models were employed to assess the relationship between GSDMD expression and patient prognosis. **Results:** GSDMD expression in glioma tissues was significantly higher than in normal brain tissues. Survival analysis indicated that the overall survival time of the high GSDMD expression group was significantly shorter than that of the low expression group. Additionally, high GSDMD expression was associated with higher-grade gliomas and higher Ki-67 labeling index. **Conclusion:** The study results suggest that GSDMD expression levels are closely related to the prognosis of glioma patients, and GSDMD can serve as an independent indicator of poor prognosis. Detection of GSDMD may aid in the prognosis assessment and individualized treatment strategy development for glioma patients.

[Key words] Glioma; GSDMD; Pyroptosis; Biomarker; Prognosis

[基金项目] 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题项目(SKL-HIDCA-2022-NKX5)

[作者简介] 杨操, E-mail: yangcao971115@163.com。

[通讯作者] 徐敬轩, 主任医师, E-mail: xujingxuan0218@163.com。

[收稿日期] 2024-07-03

[修回日期] 2024-09-19

[网络出版时间] 2024-09-27 14:28:05

脑胶质瘤是原发性脑恶性肿瘤的主要类型之一,年发病率约为6.4/10万,具有高致死率和高致残率^[1]。目前,脑胶质瘤的标准治疗包括手术切除、放疗和替莫唑胺化疗。尽管如此,患者的预后仍不理想,主要原因包括脑胶质瘤的高侵袭性、高复发率及血脑屏障对化疗药物的阻碍等^[2]。因此,探究影响脑胶质瘤发生发展的新机制至关重要。

细胞焦亡是一种炎性程序性细胞死亡机制,依赖于半胱氨酸蛋白酶活化并由炎性小体触发,由gasdermins(GSDMs)家族蛋白执行^[3]。焦亡与肿瘤的相关研究表明,一方面,焦亡可以通过促进肿瘤细胞的炎性死亡来抑制癌细胞的增殖和迁移;另一方面,焦亡的炎症反应可能促进肿瘤的生长和扩散。这表明焦亡对癌症的作用具体取决于焦亡的调控方式和癌症类型^[4]。而GSDMs家族蛋白作为焦亡的执行人可以反应焦亡的发生,它在细胞膜上形成孔洞,导致细胞破裂,内容物释放,促进炎症反应^[5]。人类GSDMs家族由六个成员组成:GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME(DN-FA5)和PJVK(DFNB59),均在不同的背景下参与了细胞焦亡^[6]。但它们在不同类型癌症中的作用复杂多样,表现出既能促进肿瘤发展,又能抑制肿瘤生长的双重特性。既往研究表明,在肝细胞癌和非小细胞肺癌中,GSDMD的高表达与患者不良预后相关,可能通过促进焦亡和炎症微环境来加速肿瘤生长和侵袭^[7,8];而在胃癌中,GSDMD的低表达与患者不良预后相关,提示其可能通过减少焦亡使癌细胞逃避焦亡并增强其生长能力^[9]。此外,GSDMD在结直肠癌中通过诱导焦亡抑制肿瘤进展,而在某些血液系统恶性肿瘤中可能促进癌细胞存活和抗药性^[10,11]。GSDMB在乳腺癌中高表达,与乳腺癌的进展和不良预后有关^[12]。GSDME在结直肠癌中高表达,通过焦亡抑制了肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,从而减缓肿瘤的进展^[13]。因此,解析GSDMs家族蛋白在各种癌症类型中具体作用是研究焦亡与肿瘤相互关系的关键。

目前,针对作为焦亡执行者的GSDMs家族蛋白在脑胶质瘤中的研究仍较少。因此,本研究首先分析了TCGA和CGGA数据库中的脑胶质瘤GSDMs基因表达数据及临床数据,探讨它们与脑胶质瘤患者预后的相关性。然后基于生物信息学分析结果,将研究重点聚焦于与脑胶质瘤关联性最强的GSDMD,利用临床收集的脑胶质瘤标本开展免疫组化实验,深入探讨GSDMD的表达水平与脑胶质瘤患者预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析

本研究利用GEPIA平台分析GSDMs基因在脑胶质瘤与正常脑组织中的表达差异^[14]。随后,通过癌症基因组图谱(TCGA)下载TCGA-GBMLGG数据集(669例)^[15],并根据GSDMs基因表达的中位数将患者分为GSDMs高表达组和低表达组,进行生存分析,以评估GSDMs基因对患者生存期的影响。为了进一步探讨GSDMs基因及其他临床病理特征(如年龄、性别、肿瘤分级和病理类型)对研究结果的潜在影响,我们进行了单因素与多因素Cox回归分析,以筛选和确定影响脑胶质瘤预后的独立危险因素。在多因素分析中,通过调整患者的年龄、性别、肿瘤分级和病理类型,评估这些变量是否对结果产生潜在的混杂效应。最后,通过中国脑胶质瘤基因组图谱(CGGA)获取1 081例胶质瘤RNA测序(RNA-seq)数据,对上述TCGA数据库分析结果进行进一步验证^[16]。

1.2 临床实验分析

1.2.1 一般资料 选取新疆医科大学第二附属医院2020年1月~2023年6月收治的51例脑胶质瘤手术患者的病理蜡块,患者中男性30例,女性21例,年龄7~72岁,平均(47.3±14.77)岁,低级别脑胶质瘤(LGG,WHO I~II级)22例,高级别脑胶质瘤(HGG,WHO III~IV级)29例。

纳入标准:术后经病理检查确诊为脑胶质瘤;首次发病且既往无其他恶性肿瘤病史;术前未接受放疗、化疗;患者自愿参与本研究并签署知情同意书。**排除标准:**合并严重心血管疾病及严重肝肾功能不全;合并自身免疫性疾病或正在使用免疫抑制剂;术前合并严重感染性疾病;随访期内失访的患者。

本研究遵循《赫尔辛基宣言》中的伦理原则,并已获得新疆医科大学第二附属医院伦理委员会的批准(伦理批号:2022H032)。所有参与者均签署了知情同意书。

1.2.2 方法

1.2.2.1 组织样本收集及GSDMD水平检测 采用免疫组织化学法检测组织中GSDMD的表达情况,本研究所用的GSDMD抗体由Proteintech公司提供,抗体批次为00138568,种属为兔,抗体的使用浓度为1:300稀释(基于抗体产品说明书的推荐稀释度以及预实验测试了多种稀释比例,选择了1:300以确保最佳染色效果和最小背景干扰)。具体步骤如下:(1)病理蜡块切片后脱蜡至水;(2)使用柠檬

酸抗原修复液(pH 6.0)进行抗原修复,PBS冲洗3次;(3)切片放入3%双氧水溶液中,在室温下避光孵育25分钟以阻断内源性过氧化物酶,PBS冲洗3次;(4)滴加3%牛血清白蛋白(BSA)覆盖组织,室温封闭30 min;(5)加入一抗(GSDMD抗体),4℃孵育过夜(用PBS代替一抗处理切片作为阴性对照);(6)次日PBS洗涤3次,加入二抗(辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG),室温孵育50 min,PBS洗涤3次;(7)加入新鲜配制的二氨基联苯胺(DAB)显色液,显微镜下控制显色时间,用自来水冲洗切片终止显色(使用GSDMD高表达肿瘤组织作为阳性对照);(8)切片用苏木素复染3 min,自来水冲洗并用苏木素返蓝液返蓝,流水冲洗,进行乙醇脱水、二甲苯透明、封片和镜检。

1.2.2.2 免疫组化结果判定 免疫组化切片分析采用ImJoy软件进行^[17]。阳性细胞比率(阳性细胞比率=阳性细胞数/总细胞数)用于衡量目标蛋白在细胞群中的表达广度;平均光密度值(平均光密度值=累积光密度值/阳性像素面积)量化阳性细胞内蛋白的表达强度;阳性细胞密度(阳性细胞密度=阳性细胞数/单位组织面积)则用于评估蛋白在组织内的空间分布。组织化学评分(H-score)采用公式 $H\text{-score}=\sum(p_i \times i)$ (p_i 表示不同染色强度水平的阳性细胞比率, i 为对应的染色强度)计算。免疫反应评分($IRS=\text{染色强度} \times \text{阳性细胞比率}$; <4 为阴性表达, ≥ 4 为阳性表达)。H-score与IRS提供了

一个反映组织中目标蛋白表达的综合分数。染色强度分级:0级:无阳性着色,1级:淡黄色弱阳性,2级:棕黄色中度阳性,3级:棕褐色强阳性;阳性细胞比率分级:0级:0~5%,1级:6%~25%,2级:26%~50%,3级:51%~75%,4级: $>75\%$ ^[18]。

1.2.2.3 随访与预后分组 术后对患者每三个月进行一次随访,随访形式包括电话随访、门诊随访或住院随访,截止至患者死亡或2024年6月。根据患者随访期间的生存情况进行分组,将随访结束时存活的患者纳入预后良好组,将死亡的患者纳入预后不良组^[19]。

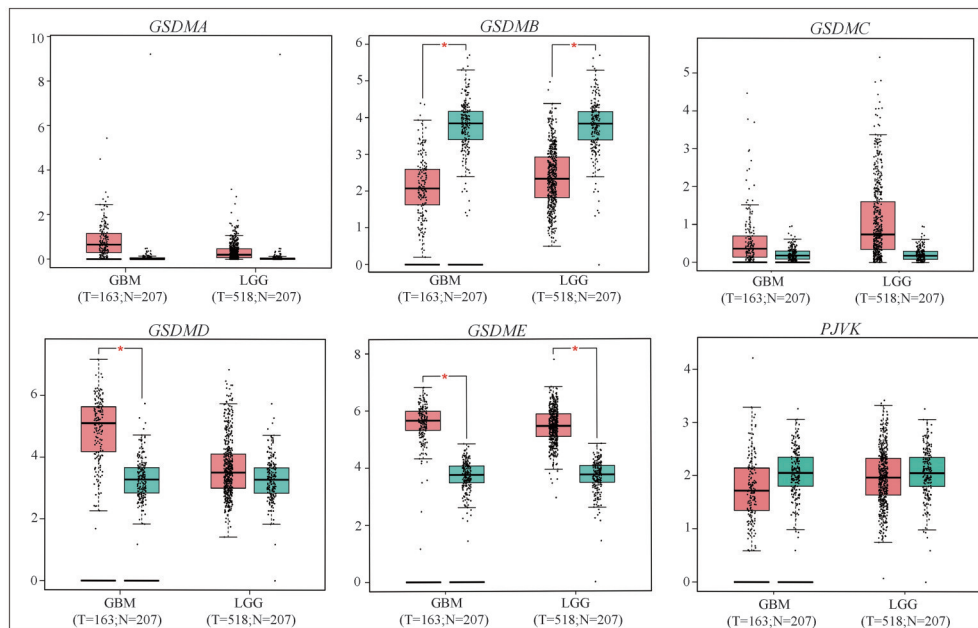
1.3 统计学处理

采用R软件(v4.4.1)进行数据分析。对于正态分布的计量资料,使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。计数资料采用频数和百分比 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用卡方检验(χ^2 检验)。生存分析采用Kaplan-Meier法,并使用log-rank检验评估组间生存差异;单因素和多因素Cox回归模型用于识别与预后相关的因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析结果

2.1.1 GSDMs基因在脑胶质瘤组织中高表达 我们使用cBioPortal平台分析了脑胶质瘤中GSDMs的基因表达,结果见图1。



红色表示肿瘤组织,绿色表示正常组织。纵轴表示基因表达,T代表肿瘤样本数,N代表正常样本数。* $P<0.05$

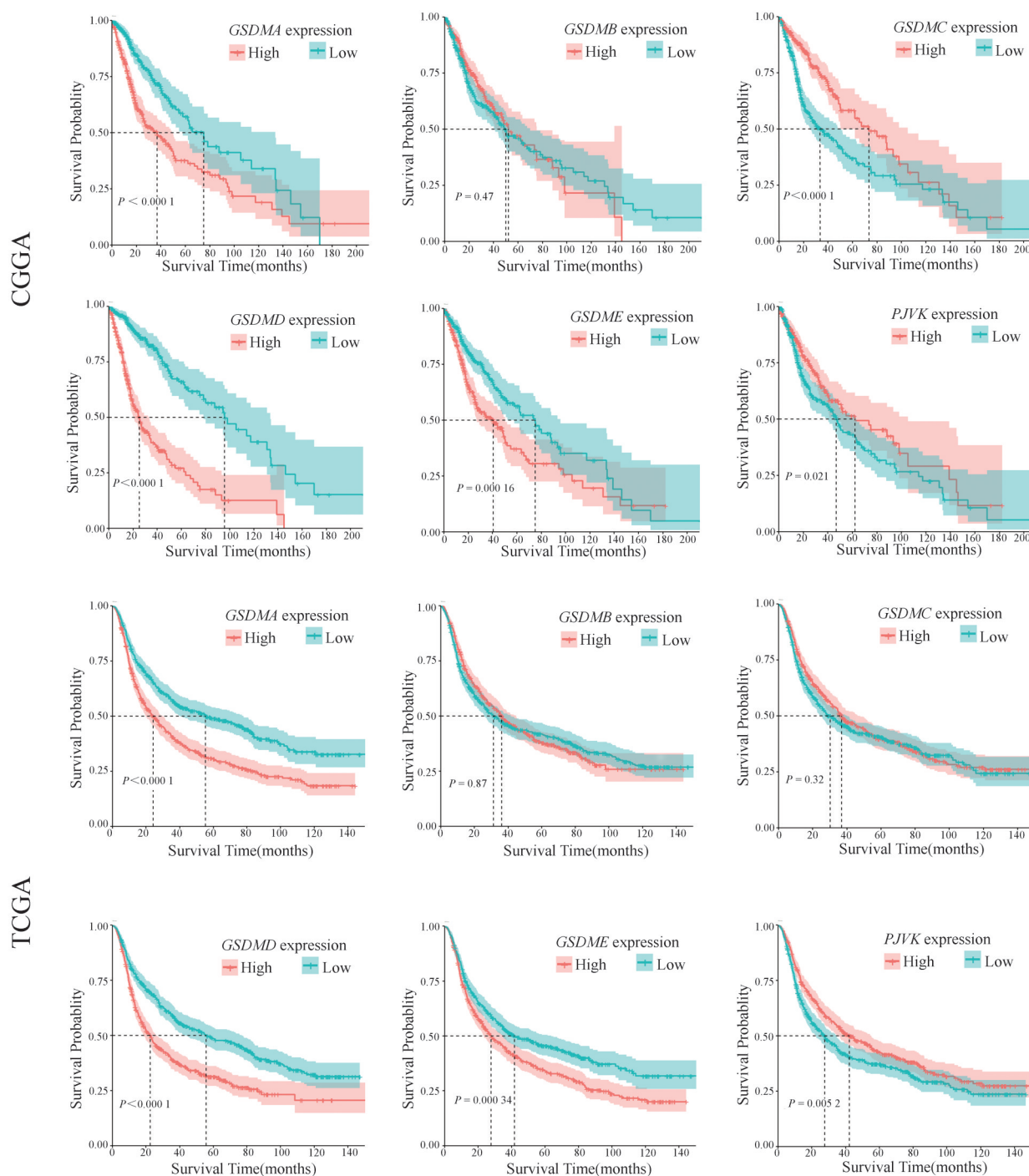
图1 GSDMs基因在GBM、LGG及正常脑组织中的表达

Fig 1 Expression of GSDMs genes in GBM, LGG, and normal brain tissues

GSDMD 在 GBM 中的表达显著高于 LGG 及正常脑组织; *GSDMB* 和 *GSDME* 在 GBM 和 LGG 中的表达也明显高于正常脑组织($P < 0.05$)。相反, *GSDMA*、*GSDMC* 和 *PVJK* 在肿瘤组织与正常脑组织中的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.1.2 GSDMs 基因高表达提示患者预后不良 将 TCGA 和 CGGA 数据库的脑胶质瘤数据按 GSDMs

基因表达的中位数分为高表达组和低表达组,并进行了 Kaplan-Meier(K-M)生存分析。K-M 曲线结果表明,在 TCGA 组中, *GSDMA*、*GSDMC*、*GSDMD*、*GSDME* 和 *PVJK* 的高表达显著缩短了脑胶质瘤患者的生存期;在 CGGA 组中, *GSDMA*、*GSDMD*、*GSDME* 和 *PVJK* 的高表达同样显著缩短了患者的生存期。见图 2。



采用 K-M 生存分析和 log-rank 显著性检验分析 TCGA 与 CGGA 脑胶质瘤患者在 GSDMs 高表达和低表达之间的生存差异

图 2 不同 GSDMs 对脑胶质瘤生存期的影响

Fig 2 Impact of different GSDMs on the survival of glioma patients

笔者对 TCGA-GBMLGG 数据集中患者的临床及病理特征与 6 种 *GSDMs* 基因进行了 Cox 回归分析。单因素 Cox 回归分析结果表明,患者年龄、性别、WHO 分级、病理类型、*GSDMA*、*GSDMC*、*GS-*

DMD、*GSDME* 和 *PJCK* 可能影响脑胶质瘤患者的预后。多因素 Cox 回归分析进一步显示,只有高龄、WHO 高级别和 *GSDMD* 高表达是脑胶质瘤患者预后的独立危险因素。见图 3。

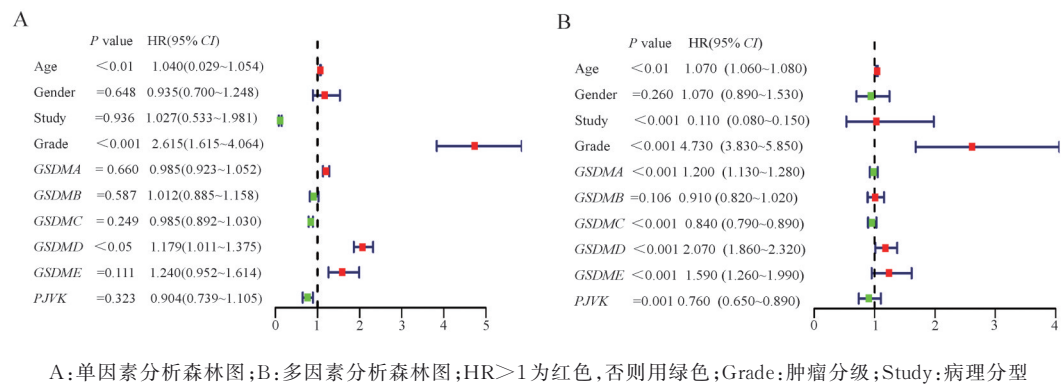


图 3 基于 TCGA-GBMLGG 数据进行 GSDMs 蛋白预后价值分析
Fig 3 Prognostic value analysis of GSDMs proteins based on TCGA-GBMLGG data

2.2 临床验证

比较两组脑胶质瘤患者的临床资料显示,预后不良组中 HGG 患者的比例显著高于预后良好组(84.6% vs. 28.0%, $P<0.001$)。预后不良组中 Ki-67 阳性细胞比例较高($\geq 10\%$)的患者比例也更高(73.1% vs. 28.0%, $P=0.001$)。两组在 *IDH1* 基因状态上未见显著差异。*GSDMD* 免疫组化结果显示,预后不良组的阳性细胞比例和密度显著高于预后良好组($P<0.05$)。此外,H-Score 和 IRS 分析结果也表明,预后不良组的 *GSDMD* 表达水平显著高于预后良好组($P<0.05$),而平均光密度值较在两组之间差异不显著($P>0.05$)。见表 1。

在 HGG 组中,*GSDMD* 高表达的比例显著高于低表达组,而在 *GSDMD* 低表达组中,LGG 患者比例高于 HGG 组($\chi^2=8.4034$, $P<0.05$),表明 *GSDMD* 高表达与脑胶质瘤的恶性程度相关。在 Ki-67 $\geq 10\%$ 组中,*GSDMD* 高表达的比例显著高于低表达组;而在 *GSDMD* 低表达组中,Ki-67 $<10\%$ 的比例高于 Ki-67 $\geq 10\%$ 组($\chi^2=5.1883$, $P<0.05$),提示 *GSDMD* 高表达与 Ki-67 高表达($\geq 10\%$)存在相关性。*IDH1* 分型与 *GSDMD* 表达水平无显著统计学关联($\chi^2=1.0282$, $P>0.05$)。见表 2。

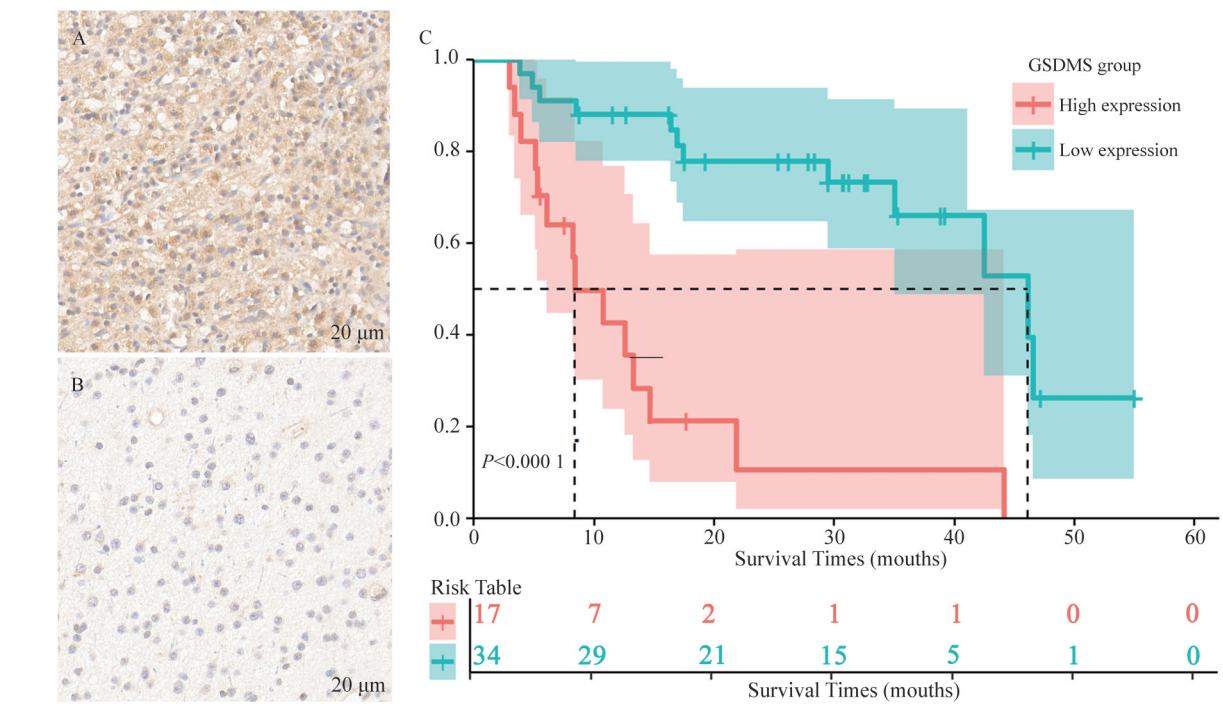
K-M 生存曲线显示了 *GSDMD* 高表达和低表达患者的生存概率随时间(月)变化的趋势。结果表明,*GSDMD* 高表达患者的生存概率显著低于低表达患者。在 10 个月时,高表达组的生存概率约为 20%,而低表达组约为 80%。两组生存差异具有统计学意义($P<0.0001$)。这提示 *GSDMD* 高表达可

表 1 预后不良与预后良好组脑胶质瘤患者临床资料及 *GSDMD* 表达的比较

Tab 1 Comparison of clinical data and GSDMD expression between glioma patients with poor prognosis and good prognosis				
nosis				
资料	预后良好组 (n=25)	预后不良组 (n=26)	统计量	P
年龄($\bar{x} \pm s$)	48.40 $\pm$ 14.82	46.30 $\pm$ 14.93	0.51	>0.05
性别[n(%)]			0.54	>0.05
女	9(36.0)	12(46.2)		
男	16(64.0)	14(53.8)		
病理分级[n(%)]			16.65	<0.001
HGG	7(28.0)	22(84.6)		
LGG	18(72.0)	4(15.4)		
<i>IDH1</i>			1.59	>0.05
突变型	12(48.0)	8(30.8)		
野生型	13(52.0)	18(69.2)		
Ki-67[n(%)]			10.36	<0.001
$<10\%$	18(72.0)	7(26.9)		
$\geq 10\%$	7(28.0)	19(73.1)		
PFS($\bar{x} \pm s$)	26.50 $\pm$ 12.45	13.90 $\pm$ 12.94	3.55	<0.001
OS($\bar{x} \pm s$)	26.50 $\pm$ 12.45	16.70 $\pm$ 14.62	2.59	<0.05
阳性细胞比率($\bar{x} \pm s$)	0.33 $\pm$ 0.19	0.47 $\pm$ 0.22	-2.53	<0.05
阳性细胞密度($\bar{x} \pm s$)	701 $\pm$ 450	1211 $\pm$ 968	-2.43	<0.05
平均光密度值($\bar{x} \pm s$)	0.049 $\pm$ 0.019	0.072 $\pm$ 0.094	-1.21	>0.05
H-Score($\bar{x} \pm s$)	55 $\pm$ 33	81 $\pm$ 40	-2.60	<0.05
IRS 分组[n(%)]			10.04	<0.05
高表达	3(12.0)	14(53.8)		
低表达	22(88.0)	12(46.2)		

注:PFS:无进展生存期;OS:总生存期。

能是一个不良预后指标,预示患者生存时间较短。见图 4。



A:HGG 组织 GSDMD 免疫组化,B:LGG 组织 GSDMD 免疫组化,C:脑胶质瘤患者 GSDMD 高表达和低表达生存曲线及风险表。

图4 GSDMD 蛋白免疫组化和生存曲线

Fig 4 GSDMD protein immunohistochemistry and survival curves

表2 GSDMD 表达与脑胶质瘤分级、Ki-67 水平及 IDH1 状态的相关性[n(%)]

Tab 2 Correlation of GSDMD expression with WHO grade, Ki-67 expression, and IDH1 status[n(%)]

组别	GSDMD 高表达组 (n=29)	GSDMD 低表达组 (n=22)	χ^2	P
肿瘤级别			8.403 4	<0.05
HGG	15(29.41)	2(3.22)		
LGG	14(27.45)	20(39.22)		
Ki-67			5.188 3	<0.05
≥10%	13(25.49)	4(7.84)		
<10%	13(25.49)	21(41.18)		
IDH1			1.028 2	>0.05
突变型	5(9.80)	15(29.41)		
野生型	12(23.53)	19(37.26)		

3 讨论

脑胶质瘤是一种高度侵袭性且复发率高的颅内恶性肿瘤,预后较差。尽管当前治疗方案有所改进,但患者预后仍然不佳^[20]。近年来,细胞焦亡作为一种新型程序性细胞死亡方式,引起了广泛关注。它在多种肿瘤的发生和发展中起着复杂的作用。既往研究表明,焦亡在肿瘤中既可能促进癌症

发展,也可能抑制癌症生长^[21]。为探讨焦亡对脑胶质瘤的影响,本课题组研究了焦亡执行者 GSDMs 家族蛋白在脑胶质瘤中的表达及其与预后的关系。结果显示,GSDMD 高表达与患者预后不良密切相关,是预后不良的独立危险因素,且与脑胶质瘤的快速增殖密切相关。

既往研究表明,在非小细胞肺癌中,细胞实验显示敲除 GSDMD 可增加肿瘤细胞凋亡,而小鼠模型则发现抑制 GSDMD 可减缓肿瘤生长^[22]。肺腺癌的临床研究表明,GSDMD 高表达与预后不良相关^[23]。在膀胱癌和肝细胞癌中,GSDMD 高表达同样与较差预后相关,并促进肿瘤细胞增殖^[24]。但在乳腺癌和结肠癌研究中,GSDMD 高表达通过引发焦亡及炎性反应,增强免疫系统对肿瘤的攻击,从而抑制肿瘤生长^[25]。因此,GSDMD 在不同癌症中的预后作用存在差异。本研究通过生物信息学分析发现,GSDMs 基因在正常脑组织与脑胶质瘤组织间差异表达,且 GSDMs 高表达与脑胶质瘤患者较短的生存期相关。然而,COX 回归分析显示,在 6 种 GSDMs 基因中,只有 GSDMD 是脑胶质瘤患者预后不良的独立危险因素,提示脑胶质瘤的焦亡过程可能是以 GSDMD 介导的经典焦亡途径为主。

由于大多数既往研究是基于细胞实验和生物信息学分析,为获得更具临床意义的结论,我们收集临床脑胶质瘤组织进行GSDMD蛋白的免疫组化分析。结果显示,阳性细胞比率和阳性细胞密度与患者预后显著相关($P<0.05$),而平均光密度值无显著关联($P>0.05$)。这表明肿瘤组织中GSDMD的广泛表达和高密度的阳性细胞是影响预后的重要因素,而单个细胞内的表达强度并非主要决定因素,这可能是由于单个细胞内蛋白表达强度的变化不足以显著影响整个肿瘤的生物行为或进展模式^[26]。但进一步生存分析表明,GSDMD高表达患者的生存期显著短于低表达患者,这也提示GSDMD表达可作为脑胶质瘤患者长期预后的评估指标。

已有研究指出,GSDMD表达与免疫抑制微环境呈正相关,可能促进肿瘤生长和免疫逃逸^[27]。此外,GSDMD介导的焦亡可能引发慢性炎症,进而推动肿瘤的发生与发展,影响患者预后^[28]。我们还观察到,GSDMD高表达与HGG和高Ki-67指数($\geq 10\%$)密切相关,而Ki-67是衡量肿瘤细胞增殖活性的标志,这提示GSDMD可能与脑胶质瘤细胞的快速增殖有关。既往细胞学实验也表明,GSDMD可促进脑胶质瘤细胞的增殖和迁移^[29]。这些结果进一步支持了GSDMD在脑胶质瘤恶性进展中的重要作用。因此,GSDMD不仅是脑胶质瘤预后的潜在生物标志物,还为其发病机制的研究提供了新线索。

综上所述,本研究通过生物信息学分析和临床验证,揭示了GSDMD在脑胶质瘤中的高表达与患者预后不良的相关性,且GSDMD是脑胶质瘤患者预后不良的独立危险因素。然而,本研究的临床样本量相对较少,尤其在进一步分组分析时,这可能会影响统计学效力,降低结果的可靠性。此外,未控制脑胶质瘤组织采样的具体区域,这也可能对研究结果产生影响。未来研究应通过扩大样本量、引入功能性实验和多中心研究,以更全面深入地了解GSDMD在脑胶质瘤中的作用,从而为临床治疗提供更精准有效的策略。

作者贡献度说明:

杨操:设计研究并撰写初稿,杨操和葛畅:数据收集与分析,徐敬轩:校对。所有作者均对最终版本的论文进行了审阅和认可。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 陈雯琳,王月坤,刘千舒,等. 2022年度我国脑胶质瘤领域研究进展[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(5): 983-990.
Chen, WL, Wang, YK, Liu, QS, et al. (2023). Progress in research on glioma in China in 2022 [J]. J Peking Union Med Coll, 14(5), 983-990.
- 2 Seyve A, Dehais C, Chinot O, et al. Incidence and characteristics of pseudoprogression in IDH-mutant high-grade gliomas: A POLA network study [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(3): 495-507.
- 3 Rao Z, Zhu Y, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.
- 4 Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of pyroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684.
- 5 Huang Y, Wang JW, Huang J, et al. Pyroptosis, a target for cancer treatment? [J]. Apoptosis, 2022, 27: 1-13.
- 6 Liu Z, Wang C, Yang J, et al. Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin D reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization [J]. Immunity, 2019, 51(1): 43-49.
- 7 Xing M, Li J. Diagnostic and prognostic values of pyroptosis-related genes for the hepatocellular carcinoma [J]. BMC Bioinformatics, 2022, 23(1): 177-189.
- 8 Jin Y, Pu X, Ping D, et al. A pyroptosis-related gene signature predicts prognosis and immune microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 179-192.
- 9 Jiang M, Fang C, Ma Y. Prognosis risk model based on pyroptosis-related lncRNAs for gastric cancer [J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 469-481.
- 10 Tan G, Huang C, Chen J, et al. Pyroptosis: A new paradigm of cell death for fighting against cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 153.
- 11 Rao S, Schaffer M, Wagner D, et al. Role of gasdermin D in chemotherapy-induced cell death in hematologic malignancies [J]. Blood, 2020, 13(6): 45-56.
- 12 Gamez-Chiachio M, Molina-Crespo Á, Ramos-Nebot C, et al. Gasdermin B over-expression modulates HER2-targeted therapy resistance by inducing protective autophagy through Rab7 activation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 285-297.
- 13 Liu J, Zhang X, Yang M, et al. CircCOL1A1 promotes proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer (CRC) cells and glutamine metabolism through

- GLS1 up-regulation by sponging miR-214-3p[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(4): 211-225.
- 14 Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: A web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (1) : 98-102.
 - 15 Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, et al. Comprehensive analysis of genetic ancestry and its molecular correlates in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37 (5) : 639-654.
 - 16 Zhao Z, Zhang K N, Wang Q, et al. Chinese glioma genome atlas (CGGA) : A comprehensive resource with functional genomic data from Chinese glioma patients [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2021, 19 (1): 1-12.
 - 17 Ouyang W, Mueller F, Hjelmare M, et al. ImJoy: An open-source computational platform for the deep learning era[J]. *Nat Methods*, 2019, 16(12): 1199-1200.
 - 18 Xu J, Meng Y, Qiu K, et al. Applications of artificial intelligence based on medical imaging in glioma: Current state and future challenges[J]. *Front Oncol*, 2022, 27 (12): 892-1006.
 - 19 肖仕和, 李钢, 刘仲海, 等. 脑胶质瘤组织 ZEB2、CCL20 表达及其与患者预后的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(9): 1262-1267.
Xiao SH, Li G, Liu ZH, et al. Expression of ZEB2 and CCL20 in glioma tissue and its correlation with patient prognosis[J]. *J Pract Med*, 40(9), 1262-1267.
 - 20 严东明, 梁健堂, 刘晓迁, 等. 胶质瘤免疫生物标志物 ORMDL2 在胶质瘤诊断和预后中的作用[J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(6): 428-437.
Xu DM, Liang JT, Liu XQ, et al. The role of glioma immune biomarker ORMDL2 in glioma diagnosis and prognosis [J]. *J Hainan Med Univ*, 2023, 29 (6) : 428-437.
 - 21 Wang M, Jiang S, Zhang Y, et al. The multifaceted roles of pyroptotic cell death pathways in cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1313-1324.
 - 22 Gao J, Qiu X, Xi G, et al. Downregulation of GSDMD attenuates tumor proliferation via the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway and inhibition of EGFR/Akt signaling and predicts a good prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1971-1984.
 - 23 Liang X, Qin Y, Wu D, et al. Pyroptosis: A double-edged sword in lung cancer and other respiratory diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 40-52.
 - 24 Zhang Z, Zhang Y, Lieberman J. Lighting a fire: Can we harness pyroptosis to ignite antitumor immunity? [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(1): 2-7.
 - 25 Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017;547(7661):99-103.
 - 26 Xu X, Hou Y, Yin X, et al. Applications of single-cell sequencing in cancer research: Progress and perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 23-35.
 - 27 Wu L, Wu X, Liu J, et al. Expression and significance of effector proteins NLRP3 and gasdermin D N-terminal protein in the pyrolysis pathway in breast cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(40): 354-368.
 - 28 Yang F, Bettadapura SN, Smeltzer MS, et al. Pyroptosis and pyroptosis-inducing cancer drugs[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2462-2473.
 - 29 Li M, Jiang P, Wei S, et al. Gasdermin D plays an oncogenic role in glioma and correlates to an immunosuppressive microenvironment[J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (6): 904-909.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞