

· 论 著 ·

热休克蛋白 90 和 Polo 样激酶 1 蛋白 在脑胶质瘤表达及其临床意义

房程龙¹, 陆玉成², 周洲¹, 张东宁¹, 石娜³, 付庆喜³, 朱崇田³

1. 青岛大学第十一临床医学院 (临沂市人民医院), 山东 临沂 276000;

2. 临沂市人民医院中心实验室, 山东 临沂 276003;

3. 临沂市人民医院康复中心, 山东 临沂 276003

摘要: **目的** 探讨热休克蛋白 90(HSP90)和 Polo 样激酶 1 蛋白(PLK1)在脑胶质瘤的表达水平及其与病理分级的相关性。**方法** 对 2014 年 1 月至 2018 年 12 月临沂市人民医院康复科 145 例脑胶质瘤患者手术切除的不同病理级别的胶质瘤组织标本和 10 例非肿瘤患者正常脑组织标本进行 HE 染色检测;运用免疫组织化学方法检测 HSP90、PLK1、Ki-67 蛋白的表达情况,分析 HSP90、PLK1 与胶质瘤病理分级的相关性。**结果** HSP90、PLK1、Ki-67 在胶质瘤中的表达水平均高于正常脑组织($P < 0.05$)。Ki-67 在正常脑组织中无表达,但在 I/II、III 和 IV 级胶质瘤组织中阳性表达率分别是 39.13%、69.39%、86.00%,各级别间差异有统计学意义($P < 0.05$)。HSP90 在正常脑组织中 2 例为弱阳性表达,在 I/II、III 和 IV 级胶质瘤组织中高表达率分别为 36.96%、69.39%、50.00%,各级别间差异有统计学意义($P < 0.05$)。PLK1 在正常脑组织中阴性表达,在 I/II、III 和 IV 级胶质瘤组织中高表达率分别为 47.83%、83.67%、90.00%,各级别间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HSP90、PLK1 蛋白在胶质瘤中的表达水平与其病理分级呈正相关,与疾病预后密切相关。

关键词: 热休克蛋白 90; Polo 样激酶 1 蛋白; Ki-67; 胶质瘤; 病理级别

中图分类号: R 739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0289-05

Expression and clinical significance of heat shock protein 90 and Polo-like kinase 1 in glioma

FANG Cheng-long*, LU Yu-cheng, ZHOU Zhou, ZHANG Dong-ning, SHI Na, FU Qing-xi, ZHU Chong-tian

* Linyi People's Hospital, No. 11 Medical College of Qingdao University, Linyi, Shandong 276000, China

Corresponding author: ZHU Chong-tian, E-mail: lyrmmykfzx@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression of heat shock protein 90 (HSP90) and Polo-like kinase 1 (PLK1) in gliomas and their correlation with pathological grade. **Methods** From January 2014 to December 2018, glioma tissue samples of different pathological grades from 145 patients with glioma and 10 normal brain tissues from non-tumor patients were collected, and all the tissues were detected by HE staining. The expression of HSP90, PLK1 and Ki-67 were detected by immunohistochemistry, and the correlation between HSP90, PLK1 and pathological grade of glioma was analyzed. **Results**

The expression levels of HSP90, PLK1 and Ki-67 in glioma were significantly higher than that in normal brain tissue (all $P < 0.05$). Ki-67 was not expressed in normal brain tissues, but the positive expression rates in grade I/II, III and IV of gliomas were 39.13%, 69.39% and 86.00%, respectively ($P < 0.05$). HSP90 was weakly positively expressed in 2 cases of normal brain tissues. The high expression rates in grade I/II, III and IV of gliomas were 36.96%, 69.39% and 50.00%, respectively ($P < 0.05$). PLK1 was negatively expressed in normal brain tissues, and its high expression rates in grade I/II, III and IV of gliomas were 47.83%, 83.67% and 90.00%, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of HSP90 and PLK1 protein in gliomas were positively correlated with their pathological grades and are closely related to the prognosis of gliomas.

Key words: Heat shock protein 90; Polo-like kinase 1; Ki-67; Glioma; Pathological grade

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2016HL16); Linyi Science and Technology

Innovation Development Plan Project (201919023)

脑胶质瘤是中枢神经系统最严重的肿瘤,占成人脑肿瘤的 50%,世界卫生组织将其分为 I ~ IV 级^[1-2]。胶质瘤很少能治愈,尤其恶性胶质瘤老年患者的预后极差。尽管各种治疗策略包括新的外科治疗、化疗和有效的放射治疗在胶质瘤治疗中的进展,但患者的 5 年生存率仍然较低。恶性脑胶质瘤转移已成为手术切除和放射治疗的主要难题。胶质瘤的侵袭性特征是细胞异常增殖、快速弥漫性浸润和抗凋亡^[3]。热休克蛋白 90 (HSP90) 是一种应激蛋白,其表达增高与肿瘤的发生发展、浸润侵袭密切相关^[4-5]。Polo 样激酶 1 蛋白 (PLK1) 是 HSP90 的下游调控蛋白,其通过调节肿瘤细胞周期,加快细胞有丝分裂实现肿瘤细胞的无限增殖。

有研究发现,在 HSP90 与 PLK1 具有上下游调节关系的肿瘤细胞中,HSP90 抑制剂可以通过 PLK1 阻断有丝分裂,抑制 HSP90 的功能可导致中心体微管蛋白失活,纺锤体不能正常形成^[6]。在 HSP90 与 PLK1 不具有上下游调节关系的肿瘤细胞中,抑制 HSP90 不能阻断细胞周期中晚期的转化,中心体仍然具有活性,纺锤体可以完成组装并发挥作用,实现有丝分裂的完成。本研究旨在初步探讨在不同病理级别胶质瘤组织中 HSP90 和 PLK1 的表达情况及其病理分级的关系。研究胶质瘤发生发展的分子机制,寻找其治疗新的靶点。

1 材料与方法

1.1 标本来源及患者临床资料 收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月在临沂市人民医院康复科进行术后康复治疗的部分脑胶质瘤患者的胶质瘤组织标本 145 例(实验组),非肿瘤脑组织(来源于高血压脑出血、颅脑创伤等术中减压切除的少量部分脑组织) 10 例为对照组。依据 2016 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类标准,实验组包括 I/II 级 46 例,III 级 49 例,IV 级 50 例;男性 65 例,女性 80 例;年龄 4 ~ 78 岁,中位年龄 50 岁。145 例肿瘤标本均经过本院两名经验丰富的病理专业医师双盲确定为胶质瘤,其中弥漫型星形细胞瘤 - 非特殊类型 97 例,少突胶质细胞瘤 2 例,胶质母细胞瘤 46 例。本研究通过临沂市人民医院伦理委员会审查批准,并且所选患者或其家属均签署知情同意书。患者性别、年龄、肿瘤病理类型、与实验结果无关。

1.2 材料、试剂和仪器 HSP90 抗体购自 Cell Signaling Technology 公司,PLK1 抗体购自 Abcam 公司,

Ki-67 抗体购自上海复申生物科技;免疫组化试剂盒、DAB 显色剂购自北京中杉金桥生物技术。光学显微镜购自 Olympus 公司,微波炉,制冰机,切片机。

1.3 苏木素 - 伊红 (HE) 染色 组织标本常规石蜡包埋,4 μm 切片,置于载玻片上。烘烤 30 min,二甲苯两次脱蜡处理各 5 min,接着乙醇中由高到低浓度 (100%、95%、85%、75%) 进行脱苯各 1 min,水洗 1 min,苏木素染色 20 s,水洗 1 ~ 2 min,盐酸乙醇分化 5 s,0.5% 氨水水洗返蓝 1 min,水洗 1 min,伊红染色,95% 乙醇两次各 1 min,无水乙醇两次各 2 min,烘干,中性树胶封片保存,并在光学显微镜下观察脑组织的病理变化。

1.4 免疫组织化学检测 组织标本常规石蜡包埋,4 μm 连续切片,经二甲苯两次脱蜡处理各 5 min,乙醇由高到低浓度 (100%、95%、85%、75%) 脱苯处理,蒸馏水水洗 1 min,经枸橼酸钠缓冲液 (pH 6.0) 热抗原修复处理,冷却至室温后,滴加限制性内源性过氧化物酶孵育 10 min,PBS 缓冲液冲洗 3 次,每次 2 min,加入 HSP90、PLK1、Ki-67 抗体(抗体浓度均为 1:100),4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜后,室温复温 2 h,滴加反应增强液孵育 10 min,PBS 缓冲液冲洗 3 次,每次 2 min,加入二抗及 SP/HRP,DAB 显色,苏木素复染,盐酸乙醇分化,0.5% 氨水水洗返蓝 1 min,乙醇由低到高浓度 (100%、95%、85%、75%) 脱水、透明,烘干,中性树胶封片。

1.5 结果判定 随机抽取制备的切片,由两名本院病理科专业医师在双盲情况下观察评价结果并采集病理图像。对 HSP90、PLK1 和 Ki-67 阳性结果进行半定量分析,阳性细胞以细胞质/核 (Ki-67 核阳性表达) 中出现棕黄色颗粒为准,10 \times 20 高倍镜下观察 200 个细胞分析表达水平。评判按以下标准。(1) 阳性细胞数所占百分比计分:阴性表达计 0 分,阳性细胞 $\leq 25\%$ 计 1 分,阳性细胞在 25% ~ 75% 计 2 分,阳性细胞 $> 75\%$ 计 3 分;(2) 阳性染色强度:无染色计 0 分,轻度染色计 1 分,中度染色计 2 分,重度染色计 3 分,将两方面得分相乘,得分 0 为阴性,1 ~ 3 为弱阳性,4 ~ 6 为阳性,7 ~ 9 为强阳性。阴性、弱阳性为低表达,阳性、强阳性为高表达。

1.6 统计学分析 本研究数据处理与分析采用统计学软件 SPSS 26.0。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料采用率 (%) 表示,比较采用行 \times 列表 χ^2 检验和多组独立样本比较的秩和检验 (Kruskal-Wallis 法)。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。I/II

级、Ⅲ级、Ⅳ级三个亚组间 HSP90、PLK1 分别进行两两比较,采用行×列表 χ^2 检验的分割法,校正后的检验水准 $\alpha'=0.017$ 。

2 结果

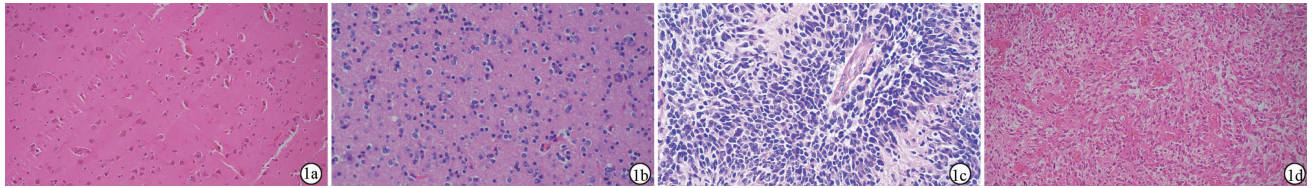
2.1 HE 染色检测组织标本的病理变化 正常脑组织细胞密度均匀,层次分明,细胞核规则,胞浆无异常染色,无异型性细胞;Ⅰ/Ⅱ级细胞密度增加,细胞质着色,细胞核深染但规则,可见多核细胞或瘤巨细胞,异型性明显;Ⅲ级细胞聚集,大小不一,排列紊乱,异型性更加明显,在小血管周围可见特征性的假菊形团结构;Ⅳ级瘤细胞密集,明显核异型,核膜不清,可见多核瘤巨细胞,出现大面积坏死灶(图1)。

2.2 Ki-67 在胶质瘤中的表达及其相关性 Ki-67 在正常脑组织中无阳性表达;在Ⅰ/Ⅱ级胶质瘤组织中,28 例阴性表达,18 例阳性表达(39.13%);Ⅲ级胶质瘤组织中,15 例阴性表达,34 例阳性表达(69.39%);Ⅳ级胶质瘤组织中,7 例阴性表达,43 例

阳性表达(86.0%)(图2)。Ki-67 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达阳性率差异有统计学意义($\chi^2=23.787, P<0.01$)(表1)。

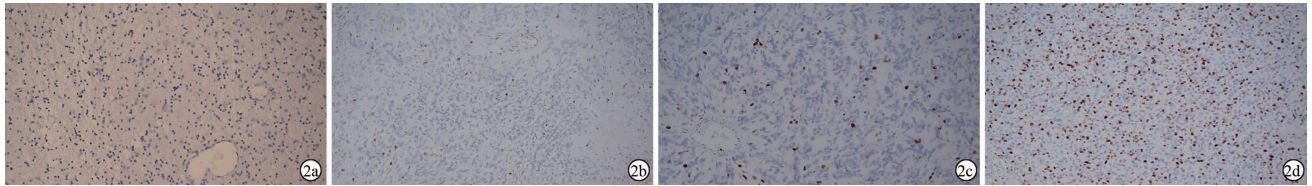
2.3 HSP90、PLK1 在胶质瘤中的表达及其与病理分级的相关性 HSP90、PLK1 在正常脑组织均为低表达。在胶质瘤组织中,HSP90 蛋白高表达者 76 例(52.41%)(图3)。PLK1 不同病理级别胶质瘤组中 108 例 PLK1 高表达(74.48%)(图4)。在不同病理级别的胶质瘤和正常脑组织中,HSP90、PLK1 表达水平均随着病理分级的增高而升高($P<0.01$)(表2、3),表现为细胞质阳性。

不同病理级别间 HSP90 两两比较结果显示,Ⅰ/Ⅱ级与Ⅲ级间差异有统计学意义($\chi^2=10.036, P=0.002$);Ⅰ/Ⅱ级与Ⅳ级间($\chi^2=1.656, P=0.198$)和Ⅲ级与Ⅳ级间($\chi^2=3.863, P=0.049$)差异均无统计学意义。不同病理级别间 PLK1 两两比较结果显示,Ⅰ/Ⅱ级与Ⅲ级组间差异有统计学意义($\chi^2=13.649, P=0.003$);Ⅰ/Ⅱ级与Ⅳ级间($\chi^2=20.212, P=$



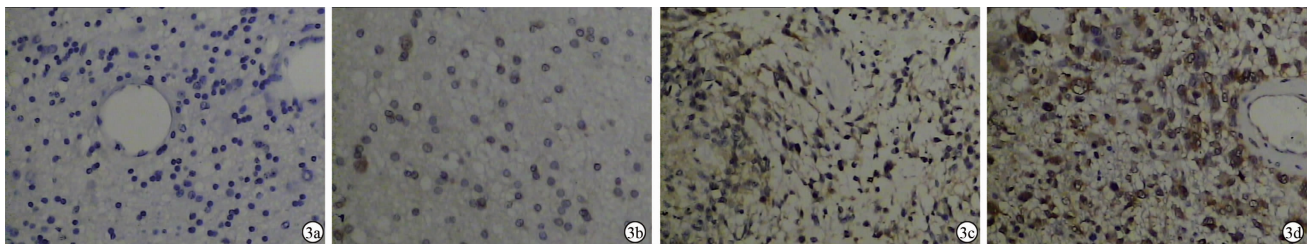
注:1a:正常脑组织;1b:Ⅰ、Ⅱ级胶质瘤;1c:Ⅲ级胶质瘤;1d:Ⅳ级胶质瘤。

图1 正常脑组织和不同级别胶质瘤组织病理图(HE染色,×200)



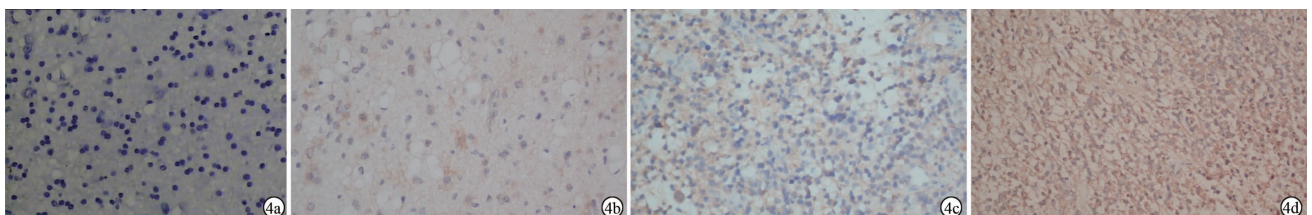
注:2a:正常脑组织;2b:Ⅰ、Ⅱ级胶质瘤;2c:Ⅲ级胶质瘤;2d:Ⅳ级胶质瘤。

图2 Ki-67 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达(免疫组化染色,×200)



注:3a:正常脑组织;3b:Ⅰ、Ⅱ级胶质瘤;3c:Ⅲ级胶质瘤;3d:Ⅳ级胶质瘤。

图3 HSP90 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达(免疫组化染色,×400)



注:4a:正常脑组织;4b:Ⅰ、Ⅱ级胶质瘤;4c:Ⅲ级胶质瘤;4d:Ⅳ级胶质瘤。

图4 PLK1 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达(免疫组化染色,×400)

表 1 Ki-67 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达情况 (例)

病理级别	例数	阳性	阴性	阳性率 (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
正常	10	0	10	0	23.787	<0.001
I/II 级	46	18	28	39.13		
III 级	49	34	15	69.39		
IV 级	50	43	7	86.00		

表 2 HSP90 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达情况 (例)

病理级别	例数	HSP90 表达				χ^2 值	<i>P</i> 值
		低		高			
		-	+	++	+++		
正常	10	8	2	0	0	46.652	0.000
I/II 级	46	0	29	14	3		
III 级	49	0	15	33	1		
IV 级	50	0	25	18	7		

表 3 PLK1 在正常脑组织和不同级别胶质瘤组织中的表达情况 (例)

病理级别	例数	PLK1 表达				χ^2 值	<i>P</i> 值
		低		高			
		-	+	++	+++		
正常	10	10	0	0	0	43.095	0.000
I/II 级	46	0	24	19	3		
III 级	49	0	8	37	4		
IV 级	50	0	5	34	11		

表 4 Ki-67 阳性组与阴性组 HSP90 赋分值、PLK1 赋分值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Ki-67 分组	例数	HSP90 赋分值	PLK1 赋分值
阳性	95	3.968 ± 2.262	5.442 ± 1.855
阴性	50	3.520 ± 2.150	4.460 ± 2.111
<i>t</i> 值		1.153	2.888
<i>P</i> 值		0.251	0.005

0.000) 和 III 级与 IV 级间 ($\chi^2 = 0.868, P = 0.351$) 差异均无统计学意义。

2.4 不同病理级别胶质瘤组织中 Ki-67 与 HSP90、PLK1 的相关性分析 在不同病理级别胶质瘤组织中,按照 Ki-67 阴性、阳性组进行分组,对两组间的 HSP90、PLK1 分别进行赋分统计,结果显示,两组间 HSP90 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Ki-67 阳性组患者 PLK1 分值高于阴性组 ($P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

肿瘤细胞的增殖活性是诊断肿瘤的重要预后指标。细胞周期特异性抗原的免疫组化检测是评价细胞增殖活性的方法之一。Ki-67 蛋白是一种与核糖体 RNA 转录和细胞增殖相关的细胞标志物^[7-8]。Ki-67 蛋白在细胞核内表达,在有丝分裂过程中被重新定位到染色体表面。包括胶质瘤在内的多种肿瘤标本的组织病理学分析中,除 G0 期外,细胞分裂的

所有阶段 Ki-67 都有明显的表达^[9]。Inwald 等^[10]发现 Ki-67 与乳腺癌的常见病理组织学参数相关,Ki-67 表达与组织学分级之间存在很强的相关性,因为这两个参数都与增殖有关。Henker 等^[11]研究发现,Ki-67 增殖指数在鉴别低级别和高级别胶质瘤中是一个非常有意义的增殖指标,Ki-67 增殖指数的 20% 临界值可以作为指导胶质母细胞瘤生存分析的阈值。由于 Ki-67 存在于细胞核中,它只与活跃生长和分裂的细胞中的染色体周层结合,因此被广泛用作评估细胞增殖的标志物。与正常细胞相比,生长期肿瘤细胞中 Ki-67 表达的变化可作为疗效的早期预测因子,也可作为癌症患者长期预后的预测因子^[12]。本课题中,Ki-67 分子在正常脑组织中无表达,在不同病理级别胶质瘤组织标本中阳性表达率分别为:39.13%、69.39%、86.00%,Ki-67 的表达与胶质瘤病理级别的升高呈正相关。

胶质瘤的遗传和代谢异常激发肿瘤细胞内 HSPs 蛋白高表达,HSP27 和 HSP90 是胶质瘤无限增殖并产生抗药性/抗放射性的关键蛋白。有研究发现,联合使用 HSP90 抑制剂进行胶质瘤 HSP27 基因敲除的体外治疗,可使 HSF1-HSP90 蛋白酶体复合物快速降解,破坏 P53、AKT、RAF、EGFR、MEK 等参与肿瘤细胞生长、存活和细胞周期调节通路,在抗瘤和杀瘤效果方面具有显著的协同作用^[13]。本研究发现,在胶质瘤组织标本中,HSP90 蛋白高表达率为 52.41% (76/145),随着胶质瘤病理级别的增高,其表达水平明显升高。在正常脑组织中有 2 例弱阳性表达,可能是由于炎症反应引起^[14]。HSP90 占细胞总蛋白约 1%~2%,在多种肿瘤细胞中大量表达并与其下游调节蛋白相互作用影响肿瘤细胞细胞周期调节途径及生长和存活^[4,15]。利用这一特点,抑制 HSP90 蛋白活性,延长患者生存周期^[16]。Liu 及 Memmel 等^[17-18]发现一类 HSP90-钙调神经磷酸酶-NFAT 通路抑制剂(YZ129 及其衍生物)对胶质母细胞瘤表现出有效的抗肿瘤活性。YZ129 直接与 HSP90 结合,拮抗其对钙调神经磷酸酶的分子伴侣效应,阻滞活化 T 细胞核因子蛋白(NFAT)向核内移位,通过 Chk2、Mapk14 等途径使 Cdc25b/c 失活将胶质母细胞瘤细胞周期阻滞在 G2/M 期,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和迁移。

PLKs 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶家族(PLK1、PLK2、PLK3、PLK4 和 PLK5),在细胞周期调控和 DNA 损伤修复反应中起关键作用^[19]。在正常组织中 PLK1 仅在增殖细胞中表达,该分子在中心体扩增及细胞周期中从染色体成熟到胞质分裂起着重

要作用^[20-21]。Higuchi 等^[22]研究发现,PLK1 抑制诱导胶质母细胞瘤细胞有丝分裂突变、G2/M 细胞周期阻滞和 DNA 损伤,导致蛋白酶介导的细胞凋亡。替莫唑胺抑制胶质瘤和胶质瘤干细胞的活性及诱导细胞周期阻滞,PLK1 抑制剂和 TMZ 协同抑制 CD133⁺ U87 干细胞在体内生长^[23]。本研究表明,PLK1 在胶质瘤组织中高表达,且与其病理分级密切相关,PLK1 或可成为治疗胶质瘤的有效靶点,这与 Cheng 等^[24]的研究结果一致。

综上所述,HSP90、PLK1 蛋白分子在胶质瘤的发生、发展过程中起重要作用,HSP90、PLK1 两者表达水平与胶质瘤病理分级呈正相关,与其不良预后密切相关,但两者间具体调节关系及其作用机制仍需进一步探讨。目前,很多患者对替莫唑胺产生了耐药性,复发率高、致残率高,患者的肢体功能越来越差,生活质量得不到有效保障。研究胶质瘤发生发展的分子机制,可为胶质瘤的防治提供新的思路。

参考文献

[1] Van Westrhenen A, Senders JT, Martin E, et al. Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review [J]. *J Neurooncol*, 2018, 139(1): 1-11.

[2] Kalinina J, Peng J, Ritchie JC, et al. Proteomics of gliomas: Initial biomarker discovery and evolution of technology [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(9): 926-942.

[3] Wang K, Shang Y, Dou F. Brain aging: Hsp90 and neurodegenerative diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1086: 93-103

[4] 龙婧, 李倩, 郑琪, 等. 热休克蛋白 90 α 在肿瘤中的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(3): 421-423.

[5] 汪翔, 杜爱能, 张策, 等. 热休克蛋白在胶质瘤中的研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(8): 1426-1429.

[6] de Cárcer G. Heat shock protein 90 regulates the metaphase-anaphase transition in a polo-like kinase-dependent manner [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5106-5112.

[7] Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 15(1): 5-9.

[8] 张翠红, 夏云亚, 胡佩, 等. 血清肿瘤标志物联合 Ki-67、HSP90 α 检测肺癌的诊断价值及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(8): 97-100.

[9] Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, et al. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2019, 12(2): 82-88.

[10] Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large pop-

ulation-based cohort of a cancer registry [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(2): 539-552.

[11] Henker C, Kriesen T, Schneider B, et al. Correlation of Ki-67 Index with Volumetric Segmentation and its Value as a Prognostic Marker in Glioblastoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 125: e1093-e1103.

[12] Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki-67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 in Breast Cancer working group [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22): 1656-1664.

[13] Belkacemi L, Hebb MO. HSP27 knockdown produces synergistic induction of apoptosis by HSP90 and kinase inhibitors in glioblastoma multiforme [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 4915-4927.

[14] Tukaj S, Bieber K, Kleszczynski K, et al. Topically applied Hsp90 blocker 17AAG inhibits autoantibody-mediated blister-inducing cutaneous inflammation [J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 137(2): 341-349.

[15] 房程龙, 陆玉成, 付庆喜, 等. 热休克蛋白 90 与肿瘤相关性研究进展 [J]. *海南医学*, 2019, 30(13): 1744-1747.

[16] Sun L, Yang S, Chi G, et al. Hsp90 inhibitor NMS-E973 exerts the anticancer effect against glioblastoma via induction of PUMA-mediated apoptosis [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 1583-1593.

[17] Liu Z, Li H, He L, et al. Discovery of small-molecule inhibitors of the HSP90-calcineurin-NFAT pathway against glioblastoma [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 352-365, e7.

[18] Memmel S, Sisario D, Zöller C, et al. Migration pattern, actin cytoskeleton organization and response to PI3K-, mTOR-, and Hsp90-inhibition of glioblastoma cells with different invasive capacities [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45298-45310.

[19] Otsu H, Imori M, Ando K, et al. Gastric cancer patients with high PLK1 expression and DNA aneuploidy correlate with poor prognosis [J]. *Oncology*, 2016, 91(1): 31-40.

[20] Wu ZY, Wei N. Knockdown of PLK1 inhibits invasion and promotes apoptosis in glioma cells through regulating autophagy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2723-2733.

[21] 陆玉成, 王丽娟, 车峰远, 等. 脑胶质瘤中心体的异常扩增及其与疾病分期的相关性 [J]. *生物技术通讯*, 2019, 30(2): 212-216.

[22] Higuchi F, Fink AL, Kiyokawa J, et al. PLK1 inhibition targets Myc-activated malignant glioma cells irrespective of mismatch repair deficiency-mediated acquired resistance to temozolomide [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(12): 2551-2563.

[23] Liu N, Hu G, Wang H, et al. PLK1 inhibitor facilitates the suppressing effect of temozolomide on human brain glioma stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5300-5310.

[24] Cheng MW, Wang BC, Weng ZQ, et al. Clinicopathological significance of Polo-like kinase 1 (PLK1) expression in human malignant glioma [J]. *Acta Histochem*, 2012, 114(5): 503-509.

收稿日期: 2019-08-20 编辑: 王娜娜