

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.005

## P53和ATRX蛋白在IDH1突变型与野生型胶质母细胞瘤表达的相关性及生物学意义

潘斌才, 梁颖雯, 王春华, 黄桂芳, 徐伟玲, 黄嘉裕, 伏慧

(广东同江医院病理科, 广东 佛山 528300)

**[摘要]** 目的: 探讨P53和ATRX蛋白在IDH1突变型与野生型胶质母细胞瘤的表达相关性及其生物学意义。方法: 收集广东同江医院病理科行手术切除胶质母细胞瘤后组织蜡块标本共62例(其中经免疫组织化学检测IDH1突变型胶质母细胞瘤12例, IDH1野生型胶质母细胞瘤50例), 检测P53和ATRX蛋白在这两种不同基因分型胶质母细胞瘤中的表达情况及其相关性, 并分析其与预后的关系。结果: P53蛋白在IDH1突变型与野生型胶质母细胞瘤的表达率分别为75.00%(9/12)和30.00%(15/50), ATRX蛋白的表达率分别为16.67%(2/12)及94.00%(47/50), P53和ATRX蛋白在IDH1两种基因分型的胶质母细胞瘤的表达差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。P53及ATRX的表达呈负相关( $r = -0.404$ ,  $P < 0.01$ )。Cox多元回归分析结果显示IDH1基因分型、年龄及性别是影响胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)生存期的危险因素( $P < 0.01$ )。结论: 大部分的IDH1野生型的GBM的患者缺乏P53基因及ATRX基因的突变。IDH1野生型GBM是显著影响GBM生存期的危险因素, 可以作为临床对成年GBM患者预后判断的重要指标之一。

**[关键词]** IDH1突变型胶质母细胞瘤; IDH1野生型胶质母细胞瘤; P53; ATRX; 预后

## Correlation and biological significance of P53 and ATRX protein expression in IDH1 mutant and wild type glioblastoma

PAN Bincai, LIANG Yingwen, WANG Chunhua, HUANG Guifang, XU Weiling, HUANG Jiayu, FU Hui

(Department of Pathology, Tongjiang Hospital of Guangdong, Foshan Guangdong 528300, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the correlation between P53 and ATRX protein expression in IDH1 mutant and wild type glioblastoma (GBM) and its biological significance. **Methods:** A total of 62 cases of tissue samples were collected from the Department of Pathology of Guangdong Tongjiang Hospital (including 12 cases of IDH-1 mutant GBM, 50 cases of IDH1 wild type GBM detected by immunohistochemistry). The expression of P53 and ATRX protein in these two different genotyping GBMs were detected and their relationship with prognosis

收稿日期 (Date of reception): 2017-07-25

通信作者 (Corresponding author): 潘斌才, Email: pbc1980@163.com

基金项目 (Foundation item): 佛山市医学类科技攻关项目 (2016AB003733)。This work was supported by Medical Science and Technology Project of Foshan, China (2016AB003733).

were analyzed. **Results:** The expression rates of P53 protein in IDH1 mutant and wild type GBM were 75.00% (9/12) and 30.00% (15/50) respectively, and the expression rates of ATRX protein were 16.67% (2/12) and 94.00% (47/50), respectively. The expression of P53 and ATRX protein in the two genotypes of IDH1 was statistically significant ( $P < 0.01$ ). P53 and ATRX were negatively correlated ( $r = -0.404$ ,  $P < 0.01$ ). Cox multiple regression analysis showed that IDH1 genotype, age and sex were the risk factors of GBM survival ( $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** Most of the IDH1 wild-type GBM patients lack the P53 gene and the ATRX gene mutation. IDH1 wild-type GBM is a significant factor affecting the survival time of GBM, which can be used as one of the important indexes to judge the prognosis of adult GBM patients.

**Keywords** IDH1 mutant glioblastoma; IDH1 wild type glioblastoma; P53; ATRX; prognosis

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是恶性程度最高的脑肿瘤,由分化差、形态多样、核高度异型、核分裂多的肿瘤性星形细胞组成,伴有微血管增生及坏死<sup>[1]</sup>。GBM是成人大脑最好发的肿瘤,占颅内肿瘤的12%~15%以及星形细胞瘤的50%~60%。在2016年版WHO分类中,根据肿瘤细胞IDH基因状态,GBM可以分为“胶质母细胞瘤IDH野生型”“胶质母细胞瘤IDH突变型”及“胶质母细胞瘤非特指”。其中“IDH野生型胶质母细胞瘤”又称为“原发性胶质母细胞瘤”,占GBM的90%以上;“IDH突变型胶质母细胞瘤”又称为“继发性胶质母细胞瘤”,约占10%<sup>[2]</sup>。临床特征显示原发性GBM进展迅速,无癌前病变;继发性GBM往往由缓慢由弥漫型星形细胞瘤WHO II级或间变型星形细胞瘤WHO III级发展而来<sup>[3]</sup>。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)是三羧酸循环的关键酶,为细胞新陈代谢提供能量和生物合成的前体物质<sup>[4]</sup>。目前IDH被认为是低级别胶质瘤和继发性GBM最重要的分子生物学标志物,其最常见的突变是IDH1 132位点精氨酸取代组氨酸和IDH2 172位点精氨酸取代组氨酸,其中IDH1 R132H突变特异性抗体几乎在90%以上IDH突变型胶质瘤中检测到,因此可以作为胶质瘤分型诊断的重要依据<sup>[5-7]</sup>。IDH1的这种突变在原发性GBM中的比例为10%~20%,而在继发性GBM中的比例则高于80%<sup>[8]</sup>,这两种不同基因分型的GBM的发生发展机制及预后与多种基因的突变相关,特别是近期研究的热点P53及ATRX基因。本研究通过免疫组织化学方法检测IDH1突变型与IDH1野生型GBM中P53及ATRX蛋白的表达情况,探讨这两种蛋白在两种不同基因分型GBM发生发展过程中的作用及相关性,为GBM的发病机制、诊断及判断患者的预后提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集广东同江医院病理科2010至2015年手术切除并随访的GBM患者62例,所有病例经病理诊断明确,根据2016年WHO中枢神经系统肿瘤最新分类标准并行免疫组织化学IDH1检测,包括IDH1突变型GBM 12例, IDH1野生型GBM 50例。男39例,女23例,年龄28~75(平均51.45)岁。本研究已获得广东同江医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 试剂

鼠抗人抗体IDH1(ZM-0447)单克隆抗体、鼠抗人抗体P53(ZM-0408)单克隆抗体及兔抗人抗体ATR(X)(ZA-0016)单克隆抗体、SP免疫组织化学试剂盒和DAB染色剂均购自北京中杉金桥生物科技公司。

### 1.3 免疫组织化学方法

采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶(S-P)法,操作如下:组织切片常规脱蜡至水,柠檬酸高温修复;滴加一抗4℃冰箱过夜;滴加二抗,室温孵育10 min;DAB显色,苏木精复染、脱水、透明、封片。

### 1.4 结果判定

#### 1.4.1 IDH1 的阳性和阴性结果判断

IDH1 突变阳性细胞为胞质出现棕黄色颗粒,肿瘤细胞的表达 $\geq 10\%$ 为阳性(图1),阳性细胞数 $< 10\%$ 为阴性表达(图2),所有标本免疫组织化学染色时均设立阳性对照和阴性对照。

#### 1.4.2 P53 的阳性和阴性结果判断

肿瘤细胞的胞核为棕黄色颗粒样染色,阳性

细胞百分率=阳性细胞数/计数细胞总数, 阳性细胞百分率为 $\geq 10\%$ 判为肿瘤细胞P53阳性, 提示肿瘤细胞P53基因的突变, 若阳性细胞百分率为 $<10\%$ 则判肿瘤细胞P53阴性, 提示肿瘤细胞P53基因的缺失。所有标本免疫组织化学染色时均设立阳性对照和阴性对照。

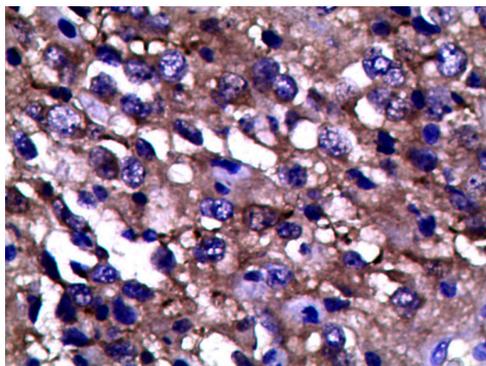


图1 在GBM中IDH1阳性的瘤细胞 $\geq 60\%$ (胞质呈棕黄色)(SP,  $\times 400$ )

Figure 1 IDH1 positive tumor cells  $\geq 60\%$  in GBM (cytoplasm brownish yellow) (SP,  $\times 400$ )

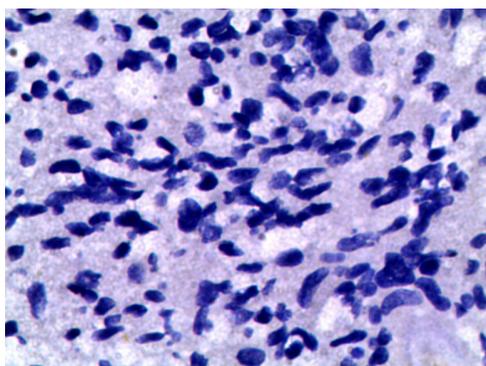


图2 在GBM中IDH1阳性的瘤细胞 $<10\%$ (胞质呈棕黄色)(SP,  $\times 400$ )

Figure 2 IDH1 positive tumor cells  $<10\%$  in GBM (cytoplasm brownish yellow) (SP,  $\times 400$ )

#### 1.4.3 ATRX 的阳性和阴性结果判断

肿瘤细胞的胞核为棕黄色颗粒样染色, 即判为肿瘤细胞ATR X阳性, 提示肿瘤细胞ATR X基因的缺失; 若组织内的肿瘤细胞核没有着色, 但是组织内的血管内皮细胞、小胶质细胞或淋巴细胞等非肿瘤细胞的胞核为棕黄色颗粒样染色, 则判为肿瘤细胞ATR X阴性, 提示肿瘤细胞ATR X基因的突变。所有标本免疫组织化学染色时设立阳性对照和阴性对照。

## 1.5 统计学处理

应用统计学软件SPSS 16.0进行统计学处理。分类数据量变资料的比较卡方检验, 相关性分析采用Spearman相关分析。两组间的各临床参数的比较用方差分析, 影响GBM术后的预后危险因素用Cox回归法检测。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 P53 蛋白在不同类型 GBM 的表达

P53在不同基因分型的GBM中的表达不一致, 在IDH-1突变型的GBM中, P53的阳性率较高(图3), 阳性率为75.00%(9/12); 而在IDH1野生型的GBM中, 大部分病例P53阴性(图4), P53的阳性率为30.00%(15/50), 在IDH1突变型及野生型的GBM中P53的表达差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同年龄、性别、肿瘤的大小及发生部位中的P53的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 表1)。

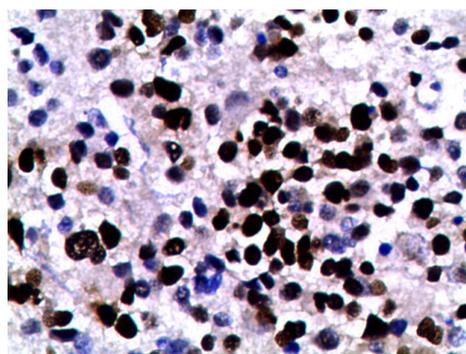


图3 在IDH1突变型的GBM中P53阳性的瘤细胞 $\geq 60\%$ (胞核呈棕黄色)(SP,  $\times 400$ )

Figure 3 P53 positive tumor cells  $\geq 60\%$  in IDH1 mutant GBM (nucleus brownish yellow) (SP,  $\times 400$ )

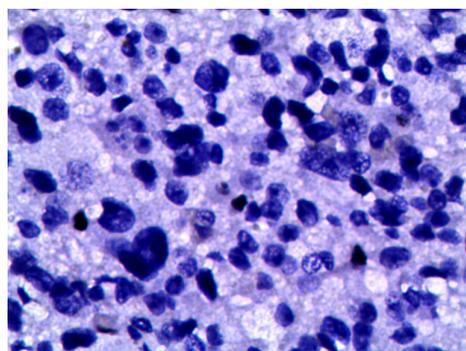


图4 在IDH1野生型的GBM中P53阳性的瘤细胞 $<10\%$ (胞核呈棕黄色)(SP,  $\times 400$ )

Figure 4 P53 positive tumor cells  $<10\%$  in IDH1 wild type GBM (nucleus brownish yellow) (SP,  $\times 400$ )

表1 不同IDH1基因分型中P53与ATRX的表达情况及平均生存时间

Table 1 Expression of P53 and ATRX and average survival time in different IDH1 genotypes

临床病理特征	n	P53表达			ATRX表达			平均生存时间/月	P
		-	+	P	-	+	P		
性别				0.864			0.630	0.397	
男性	37	23	14		7	30	18.22		
女性	25	15	10		6	19	18.42		
年龄/岁				0.958			0.909	0.004	
<50	23	14	9		5	18	20.14		
≥50	39	24	15		8	31	17.22		
肿瘤大小/cm				0.303			0.790	0.812	
<4	21	11	10		4	17	18.43		
≥4	41	27	14		9	32	18.23		
部位				0.360			0.509	0.879	
额颞叶	38	25	13		9	29	18.29		
非额颞叶	24	13	11		4	20	18.33		
IDH1基因型				0.004			<0.001	<0.001	
IDH1突变型	12	3	9		10	2	29.13		
IDH1野生型	50	35	15		3	47	16.42		
ATRX表达				0.001				0.001	
-	13	3	10				24.20		
+	49	35	14				16.74		
P53表达								0.422	
-							17.33		
+							19.84		

## 2.2 ATRX 蛋白在不同类型 GBM 中的表达

ATRX在IDH1突变型的GBM中表达率为16.67%(2/12),大部分病例的肿瘤细胞核无棕黄色颗粒着色(图5),提示大部分IDH1突变型的GBM患者发生ATRX基因的突变;而在IDH1野生型的GBM

中,ATRX的阳性率为94.00%(47/50,图6),提示绝大部分患者缺乏ATRX基因的突变,IDH1突变型及野生型的GBM中ATRX的表达有显著的统计学意义( $P<0.01$ )。ATRX在不同年龄、性别、肿瘤的大小及发生部位中表达差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

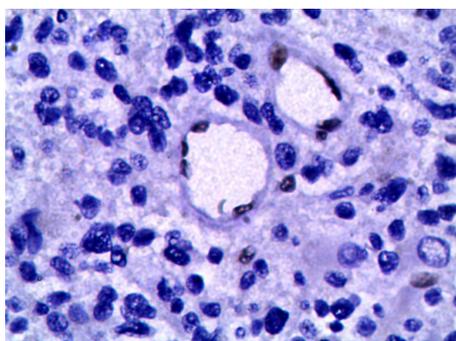


图5 在IDH1突变型的GBM中ATRX阳性的瘤细胞<10%(胞核呈棕黄色)(SP, ×400)

Figure 5 ATRX positive tumor cells <10% in IDH1 mutant GBM (nucleus brownish yellow) (SP, ×400)

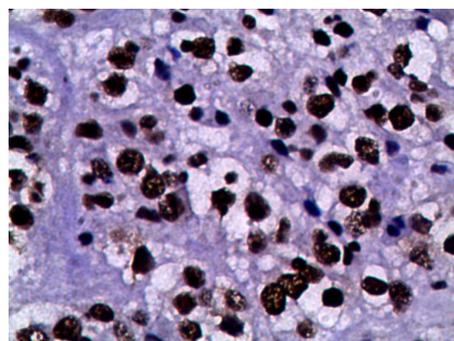


图6 在IDH1野生型的GBM中ATRX阳性的瘤细胞≥60%(胞核呈棕黄色)(SP, ×400)

Figure 6 ATRX positive tumor cells ≥60% in the IDH1 wild type GBM (nucleus brownish yellow) (SP, ×400)

### 2.3 P53 蛋白及 ATRX 蛋白在不同类型 GBM 中表达差异的相关性

本研究进一步对P53及ATRX在IDH1突变型与野生型的GBM表达的差异性情况进行相关性分析, Spearman相关系数 $r=-0.404$ , 说明P53与ATRX蛋白表达呈负相关( $P<0.01$ )。

Cox多元回归分析结果及生存曲线显示, IDH-1野生型GBM、年龄较大的患者是显著影响GBM生存期的危险因素( $P<0.01$ ), 同时男性患者也是影响GBM生存期的危险因素( $P<0.05$ ); 而患者肿瘤的大小、发生部位、P53及ATRX的表达等均不是危险因素(表2, 图7)。

表2 Cox回归法检测预后危险因素

Table 2 Cox regression analysis for prognostic risk factors

临床病理特征	危险度	95%CI	P
性别(男 vs 女)	1.963	1.007~3.829	0.048
年龄(<50 vs $\geq 50$ )	3.766	1.907~7.437	<0.001
肿瘤大小(<4 cm vs $\geq 4$ cm)	0.861	0.431~1.720	0.671
部位(额颞叶vs非额颞叶)	0.746	0.396~1.407	0.365
IDH1基因型(突变型 vs 野生型)	37.445	5.855~239.473	<0.001
P53(- vs +)	1.457	0.771~2.755	0.247
ATRX(- vs +)	0.934	0.330~2.639	0.897

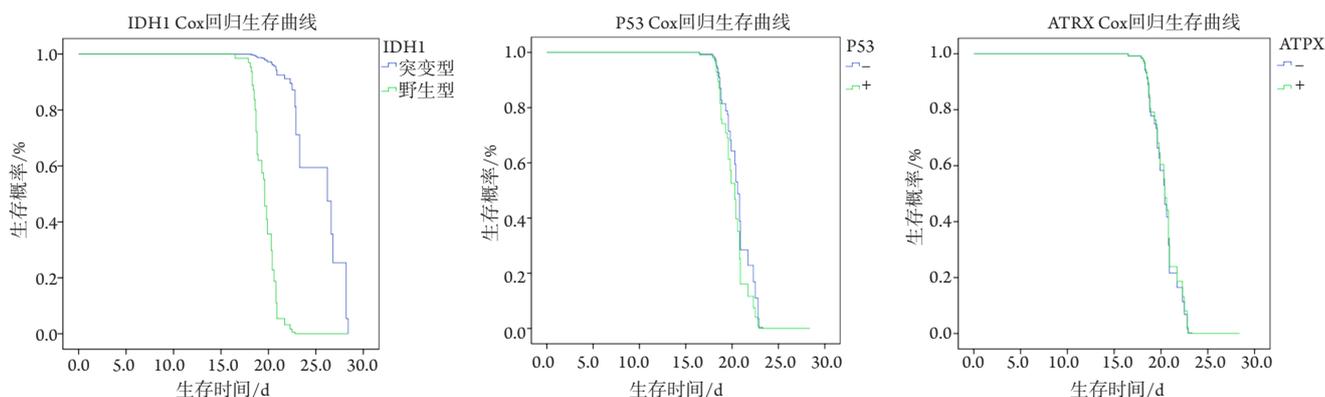


图7 IDH1, P53, ATRX Cox回归生存曲线

Figure 7 IDH1, P53, and ATRX Cox regression survival curves

## 3 讨论

P53基因是研究最为广泛深入的肿瘤基因, 定位于17号染色体短臂, 它有两种形式, 即野生型和突变型。野生型P53是抑癌基因, 存在于核内, 在DNA损伤或缺氧时活化, 使依赖P53的CDK抑制物P21和DNA修复基因上调性转录, 在细胞周期的G1期起关键的调控作用。突变型P53基因失去了抑癌功能, 具有促进恶性转化的活性, 与被激活的原癌基因起协同作用, 导致细胞无限增生, 最终形成恶性肿瘤<sup>[9-10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>显示P53突变、EGFR扩增、1p/19q缺失等基因型改变与胶质瘤的发生、发展及预后评估等有密切的关系。一项人群调

查<sup>[12]</sup>显示: 在原发性GBM中仅有28%的病例显示P53基因突变, 而在继发性GBM中这个比例为65%。在本研究中, 有38.7%的GBM的病例显示P53基因突变, 其中在IDH1突变型的GBM病例中有高达75%显示P53基因突变, 而在IDH1野生型的GBM病例中, P53基因突变率仅为30%。由上述可见, 绝大多数GBM患者是生存率极低的P53野生型和IDH1野生型的基因表型, 此基因型多为老年人原发性胶质母细胞, 5年生存率不足10%, 多数均于术后12个月左右死亡。

ATRX( $\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome X-lined)基因本来是 $\alpha$ 地中海贫血/精神发育迟滞综合征的致病基因<sup>[13]</sup>。Heaphy等<sup>[14]</sup>在

2011年首次报道在中枢神经系统肿瘤中发现ATRX基因的突变,其通过编码重要的染色质结合蛋白调控细胞的表观遗传特性和端粒功能。由ATRX突变导致的端粒延长和细胞分裂增殖称为“替代性端粒延长(alternative lengthening of telomeres, ALT)”,这一过程不依赖于端粒酶的改变,因而不同于人端粒反转录酶(human telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变,通过增强端粒酶的表达水平及端粒酶活性以维持细胞增殖状态的途径<sup>[15-16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现ATRX基因的突变主要发生在WHO II, III级弥漫性星形细胞瘤和WHO IV级的继发型GBM中,而在原发型GBM、少突胶质细胞瘤和儿童型GBM中少见突变。本研究显示:在IDH1突变的GBM中,绝大部分病例的ATRX基因出现突变,而且P53与ATRX蛋白表达呈负相关,揭示大部分病例的P53基因及ATRX基因同时出现突变,与之相反的是,大部分的IDH1野生型的GBM的患者缺乏P53基因及ATRX基因的突变。本研究结果与相关胶质瘤的研究一脉相承,相关胶质瘤的研究<sup>[18]</sup>证明:IDH基因突变是WHO II级胶质瘤最早发生的基因改变,在IDH突变后,如发生1p/19q共缺失,肿瘤就向少突胶质细胞瘤方向发展,如发生P53和ATRX基因突变,肿瘤则向弥漫型星形细胞瘤方向发展。而这些IDH突变的胶质瘤最终进展为GBM的时候,其大多都存在P53基因及ATRX基因的同时突变。

众所周知,GBM是恶性程度最高的神经上皮肿瘤之一,当今临床上对GBM的标准化治疗方法包括主要包括手术、放疗、化疗及术后联合放化疗等,但目前的GBM的治疗效果不理想,预后较差。有研究<sup>[19]</sup>显示IDH1发生突变与患者的总生存率成正相关,野生型IDH1患者平均存活时间仅1年,而突变型IDH1患者平均存活时间则长达3.8年。本研究也显示:IDH1突变型的GBM患者平均生存时间为29.13个月,而IDH1野生型GBM患者平均生存时间是16.74个月,差异有显著的统计学意义,同时Cox多元回归分析结果显示:IDH1野生型的基因分型是显著影响GBM生存期的危险因素。因此, IDH1基因的突变与否,可以作为临床对成年GBM患者预后判断的重要指标之一, IDH1突变者整体存活期明显长于未突变者<sup>[20]</sup>,而IDH野生型原发性GBM预后差、病死率高,且无有效治疗手段,目前已成为胶质瘤诊治中的难点和瓶颈。在GBM基因分型中,野生型P53、非突变型ATRX和IDH1野生型的GBM患者在胶质瘤患者占大多数,如果在手术切除的GBM标本首先进行基

因IDH1突变的检测,区分出IDH1野生型及IDH1突变型的GBM,然后从对野生型P53及非突变型ATRX表型的GBM进行个体化的精准放疗等临床干预手段,最大化地提高疗效,抑制GBM的侵袭性及降低复发率,提高IDH野生型GBM患者的存活期,有非常重要的临床意义及社会价值。

基于分子病理分型的个体化治疗是未来GBM等胶质瘤精准治疗的发展方向,准确及可靠的分子病理分型是实现精准治疗的基础。2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类给神经肿瘤病理组织学报告内容提出了更高的要求,建立了基于联合组织学表型和基因表型的诊断标准格式,将神经肿瘤的病理诊断带入了“整合诊断(integrated diagnoses)”时代<sup>[2]</sup>,希望未来能通过更多的研究发现更加准确及细化的分子病理分型,能更好地对GBM等胶质瘤进行精准的诊断及治疗。

## 参考文献

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
3. Peiffer J, Kleihues P, Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research[J]. *Brain Pathol*, 1999, 9(2): 241-245.
4. 陈海浪, 陈喜文, 陈德富. NAD<sup>+</sup>-依赖型异柠檬酸脱氢酶的结构和功能研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2003, 14(4): 304-307.  
CHEN Hailang, CHEN Xiwen, CHEN Defu. Advance on structure and function of NAD<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase[J]. *Letters in Biotechnology*, 2003, 14(4): 304-307.
5. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1, 010 diffuse gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(4): 469-474.
6. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 765-773.
7. Gorovets D, Kannan K, Shen R, et al. IDH mutation and neuroglial developmental features define clinically distinct subclasses of lower grade diffuse astrocytic glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2490-2501.
8. 李智. 2016版世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类实践解读 I(胶质源性肿瘤部分)[J]. *广东医学*, 2017, 38(1): 3-8.  
LI Zhi. Practical understanding of the 2016 World Health Organization

- classification of tumors of the central nervous system (part of glial tumor)[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2017, 38(1): 3-8.
9. Kruse JP, Gu W. Modes of p53 regulation[J]. *Cell*, 2009, 137(4): 609-622.
  10. Famebo M, Bykov VJ, Wiman KG. The p53 tumor suppressor: a master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(1): 85-89.
  11. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(34): 4482-4490.
  12. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to Glioblastoma: a population-based study[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 6892-6899.
  13. Weatherall DJ, Higgs DR, Bunch C, et al. Hemoglobin H disease and mental retardation: a new syndrome or a remarkable coincidence?[J]. *N Engl J Med*, 1981, 305(11): 607-612.
  14. Heaphy CM, De Wilde RF, Jiao Y, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations[J]. *Science*, 2011, 333(6041): 425.
  15. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(15): 6021-6026.
  16. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2499-2508.
  17. Kannan K, Inagaki A, Silber J, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma[J]. *Oncotarget*, 2012, 3(10): 1194-1203.
  18. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1149-1153.
  19. Rekers NH, Sminia P, Peters GJ. Towards tailored therapy of glioblastoma multiforme[J]. *J Chemother*, 2011, 23(4): 187-199.
  20. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812.

本文引用：潘斌才, 梁颖雯, 王春华, 黄桂芳, 徐伟玲, 黄嘉裕, 伏慧. P53和ATRX蛋白在IDH1突变型与野生型胶质母细胞瘤表达的相关性及生物学意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(10): 2050-2056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.005

**Cite this article as:** PAN Bincai, LIANG Yingwen, WANG Chunhua, HUANG Guifang, XU Weiling, HUANG Jiayu, FU Hui. Correlation and biological significance of P53 and ATRX protein expression in IDH1 mutant and wild type glioblastoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(10): 2050-2056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.005