

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 9 月 28 日      第 29 卷      第 18 期      (Volume 29 Number 18)**



**18/2021**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 文献综述

- 1035 急性上消化道出血止血新技术的诊疗进展  
李静蕾, 程平, 盛卫勇, 张进祥
- 1043 心理问题及其干预对消化道疾病的作用  
刘庭玮, 王春媚, 慈轶宏, 刘珺, 祁兴顺
- 1049 Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展  
董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天

### 临床研究

- 1055 基于生物信息学分析*PDE2A*基因在消化系统肿瘤预后及免疫浸润的临床意义  
张钊熊, 韩强, 刘树业
- 1064 胃黏膜上皮内瘤变患者653例的临床病理特点分析  
方家恒, 周刚, 喻玮, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊
- 1071 胆道出血6例临床分析及文献复习  
王寰, 郝燕蒙, 杨爽, 王晓枫, 林栋雷, 曹金华, 李婷, 王伟岸

### 临床实践

- 1077 介入栓塞术治疗抗血小板药物致老年消化道溃疡大出血的单中心研究及患者预后影响因素Logistic回归方程分析  
伍燕侠, 李朋
- 1084 HCC病灶EphB4表达水平与超声造影灌注参数的相关性  
盛陈卓娅, 姚根新, 张心荣, 李东

## 消 息

- 1042 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1048 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1054 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1088 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

李瀚旻, 湖北省中医院主任医师, 教授, 二级专业技术岗位, 医学博士, 博士生导师, 首届湖北省中青年知名中医, 湖北省中医名师, 享受国务院特殊津贴专家。从医40多年, 主要从事中医/中西医结合调控发生发育与再生修复防治肝脏及其相关病证的研究与应用。获省部级科技成果二、三等奖各4项, 湖北省卫生战线先进工作者、“八五”期间先进科技工作者、湖北省中医药先进个人等奖励。国内外发表论文180多篇, 学术专著10部, 发明专利4项, 转让科研成果3项。

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 29 Number 18 September 28, 2021

## REVIEW

- 1035 Progress in new hemostasis techniques for acute upper gastrointestinal bleeding

*Li JL, Cheng P, Sheng WY, Zhang JX*

- 1043 Effect of psychological problems and interventions on gastrointestinal diseases

*Liu TW, Wang CM, Ci YH, Liu J, Qi XS*

- 1049 Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer

*Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT*

## CLINICAL RESEARCH

- 1055 Clinical significance of PDE2A in prognosis and immune infiltration in gastrointestinal cancer based on bioinformatics analysis

*Zhang ZX, Han Q, Liu SY*

- 1064 Clinicopathological characteristics of gastric intraepithelial neoplasia: Analysis of 653 cases

*Fang JH, Zhou G, Yu W, Chen X, Sun YT, Li GX*

- 1071 Clinical features of hemobilia: Report of six cases and a literature review

*Wang H, Hao YM, Yang S, Wang XF, Lin DL, Li T, Wang WA*

## CLINICAL PRACTICE

- 1077 Single-center study of interventional embolization for treatment of massive hemorrhage from peptic ulcer caused by antiplatelet drugs in elderly patients: Therapeutic effects and prognostic factors

*Wu YX, Li P*

- 1084 Correlation between contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters and EphB4 expression in hepatocellular carcinoma lesions

*Sheng CZY, Yao GX, Zhang XR, Li D*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 18 September 28, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Chief Physician, Professor, Department of Hepatology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No.4 Huayuanshan, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yu-Jie Ma*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 28, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展

董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天

董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天, 杭州师范大学附属医院消化内科 浙江省杭州市 310015

董赛, 研究生, 研究方向为消化内科学.

**作者贡献分布:** 本文综述由董赛完成, 李国熊审校; 方家恒、陈鑫、孙倚天检索文献.

**通讯作者:** 李国熊, 教授, 主任医师, 310015, 浙江省杭州市拱墅区温州路126号, 杭州师范大学附属医院消化内科. [guoxiongli849@hotmail.com](mailto:guoxiongli849@hotmail.com)

收稿日期: 2021-05-12

修回日期: 2021-06-17

接受日期: 2021-08-24

在线出版日期: 2021-09-28

### Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun

Sai Dong, Guo-Xiong Li, Jia-Heng Fang, Xin Chen, Yi-Tian Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Guo-Xiong Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, No. 126 Wenzhou Road, Gongshu District, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Received: 2021-05-12

Revised: 2021-06-17

Accepted: 2021-08-24

Published online: 2021-09-28

### Abstract

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor derived from gastric mucosal epithelial cells. In recent years, it has been found that the *Hhip* and *Lpar2* genes play an important role in the development of GC. The *Hhip* gene can inhibit the proliferation and invasion of GC cells by participating

in the Hedgehog signaling pathway, while the *Lpar2* gene promotes the development of GC by activating the ATX-LPA signaling pathway. In this paper, we will review the changes of expression levels, molecular mechanism, and clinical application of *Hhip* and *Lpar2* genes in GC patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; *Hhip*; *Lpar2*; GIN; Correlation

**Citation:** Dong S, Li GX, Fang JH, Chen X, Sun YT. Advances in understanding of relationship between *Hhip* and *Lpar2* gene expression and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(18): 1049-1054

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i18.1049>

### 摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是源于胃粘膜上皮细胞的恶性肿瘤, 近年来研究表明*Hhip*与*Lpar2*基因在GC的发生发展中分别发挥着抑制和促进的作用, *Hhip*基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而*Lpar2*基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的发生发展. 本文就*Hhip*与*Lpar2*基因在GC患者中的表达水平变化、相关分子机制及未来在临床上的应用作一综述.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃癌; 人刺猬相互作用蛋白基因; 溶血磷脂酸受体2基因; 胃上皮内瘤变; 相关性

**核心提要:** 在胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展过程中, *Hhip*和*Lpar2*基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用, *Hhip*基因通过参与Hh信号通路抑制GC细胞的增殖与侵袭, 而*Lpar2*基因通过激活ATX-LPA信号通路促进GC的

发生发展; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关。因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路。

**文献来源:** 董赛, 李国熊, 方家恒, 陈鑫, 孙倚天. Hhip和Lpar2基因表达与胃癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(18): 1049–1054

**URL:** <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v29/i18/1049.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i18.1049>

## 0 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是严重危害人类健康的最常见的恶性肿瘤之一。根据国际癌症研究机构的统计数据, 2012年全球GC发病率位于恶性肿瘤发病率第5位、死亡率位于第3位<sup>[1]</sup>。GC的发生经过一系列胃粘膜病理变化, 胃上皮内瘤变(gastric intraepithelial neoplasia, GIN)是指基底膜以上上皮的一种非浸润性肿瘤学改变, 包括低级别胃上皮内瘤变(low-grade gastric intraepithelial neoplasia, LGIN)和高级别上皮内瘤变(high-grade gastric intraepithelial neoplasia, HGIN)。根据专家共识意见, 推荐在早期胃癌和HGIN状态下及时通过ESD或EMR进行干预, 能显著减少GC的发生率以及改善GC预后。已知与GC相关的基因数目众多, 随着研究深入, 越来越多的基因被发现, 针对基因或基因表达产物的靶向治疗药物也逐渐产生, 如人表皮生长因子受体2 (HER-2)拮抗剂曲妥珠单抗、酪氨酸激酶抑制剂阿帕替尼。未来GC基因研究前景可观, 不仅可以发掘与GC相关的新基因, 也可以研究基因与GC及GIN预后之间的相关性, 预测GC及GIN的发生发展并且作为潜在靶点为GC的治疗提供更多选择。

## 1 Hhip基因与胃癌

人刺猬相互作用蛋白(human hedgehog-interacting protein, Hhip)基因位于染色体3q31.21-31.3, 与人类多种肿瘤的发生相关。Hhip基因的过表达抑制非小细胞肺癌与肝癌细胞的增殖、迁移与侵袭, Hhip基因的表达水平或可作为确定非小细胞肺癌分型及TNM分期的参考标准<sup>[2,3]</sup>。早有研究<sup>[4]</sup>表明Hhip基因沉默与结直肠癌淋巴结转移、弥漫型胃癌TNM分期有关, 体外实验中, 下调Hhip基因的表达水平可显著增强结肠癌细胞的生长和侵袭能力。近年来, 越来越多的研究发现Hhip作为Hh信号通路的负性调控基因, 通过抑制Hh信号通路的激活, 保持通路的稳定, 从而抑制GC的发生发展。

**1.1 Hhip基因与Hh信号通路的相关性及其分子机制** 多项研究显示, Hh信号通路的激活与人类多种肿瘤的形成

有关, 如胃癌、非小细胞肺癌、结肠癌等<sup>[5-7]</sup>。Hh信号通路涉及的成分包括三种Hh配体: SHH (Sonic hedgehog)、IHH (Indian hedgehog)、DHH (Desert hedgehog)及跨膜受体PTCH1 (Patched1)、G-蛋白偶联受体SMO (Smoothed)、负性调节分子SUFU (Suppressor-of-fused)和转录因子GLI (Glioblastoma-associated-protein)家族等。在非配体状态下, PTCH1受体被主动抑制, 阻止激活剂SMO进入初级纤毛, GLI蛋白被磷酸化后部分降解, 产生GLI阻遏物形式(GLIR), 关闭Hh靶基因的表达。当配体存在时, PTCH1的抑制作用被解除, 使Hh信号通路激活, 激活过程如图1所示<sup>[8]</sup>。三种Hh配体通过结合跨膜受体PTCH1激活相同的信号级联, 但这些配体的分布呈现组织特异性, SHH和IHH主要在胃肠道内表达, 而DHH的表达仅限于睾丸和神经系统<sup>[8]</sup>。SHH在人类多种消化系统肿瘤中表达上调, 如胃癌、结直肠癌, 导致Hh信号通路异常激活<sup>[9,10]</sup>。SHH与跨膜受体PTCH1结合后通过七次跨膜蛋白SMO传导信号至细胞内, 使转录因子GLI从KIF7和SUFU中解离, 转录激活因子(GLIs)进入细胞核, 诱导多种靶基因的表达。靶基因包括Ptch1、Ptch2及Gli1, 其表达增加是激活信号通路的一个高度可靠的指标, Ptch1和Gli1表达产物分别通过负反馈和正反馈回路机制调控Hh信号通路; 其他靶基因包括Hhip、Ccnd2、Bcl2、Mycn等以及Wnt信号通路成员, 这些靶基因的激活和失活可能参与了正常组织和器官的发育以及肿瘤的发生<sup>[8,11]</sup>。HHIP是一种I型膜糖蛋白, 由4个主要结构域组成, 被认为是三种Hh配体SHH、IHH、DHH的潜在拮抗剂, 可以与PTCH1受体竞争性结合三种Hh配体, 通过负反馈机制抑制Hh信号通路的激活<sup>[12]</sup>。

Hh信号通路涉及多种发育和生理过程, 在胚胎发育和组织稳态中起着至关重要的作用。在成人胃中, Hh信号通路不仅调节胃上皮细胞的分化和成熟, 而且在胃的生理活动中也是必不可少的。正常胃粘膜上皮细胞分泌SHH, 被基质细胞上的受体识别, 从而启动Hh信号级联, 增加下游靶基因的转录, 这就是所谓的“旁分泌”调控。在GIN中, 这种“旁分泌”调节的平衡被打破, SHH表达增加, 刺激Hh信号通路过度激活, 从而导致化生转化和纤维组织的生长, 进而发生癌变。在GC胃粘膜组织中, 除了“旁分泌”调节外, “自分泌”调节也有助于癌症的进展, GC细胞SHH的表达上调进一步激活Hh信号通路, 促进GC的发生发展<sup>[8]</sup>。幽门螺杆菌感染正常胃粘膜后, 可直接控制SHH的分泌, 间充质干细胞(MSCs)被招募到慢性炎症部位, 重新填充胃上皮细胞, 促进胃粘膜正常细胞向异型增生转变<sup>[13]</sup>。

**1.2 Hhip基因表达水平与GIN及GC预后的相关性** Sun等<sup>[14]</sup>对95例GC、癌旁正常胃粘膜组织及29例GIN患者

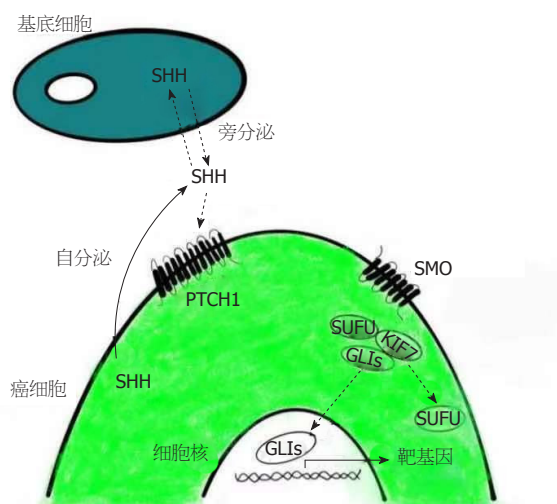


图1 Hh信号通路激活过程。

的胃粘膜组织进行免疫组织化学染色,发现Hhip基因在GC组织中的表达水平显著降低,在GIN组织中的表达水平低于相邻正常胃粘膜组织,但高于GC组织样本;Hhip基因表达水平与淋巴结转移( $P = 0.041$ )、神经系统浸润( $P = 0.001$ )、TNM分期( $P = 0.007$ )呈负相关;此外,Hhip基因表达水平较高的GC患者总生存期(overall survival, OS)与无病生存期更长,是GC患者OS的独立预测因子( $P < 0.01$ )。另有研究<sup>[15]</sup>通过PT-PCR法检测52对GC组织和相应的癌旁正常组织中的Hhip基因表达水平,也得到了类似结果;随访3年发现,GC患者中Hhip基因表达水平虽与局部复发无相关性( $P = 0.58$ ),但与GC转移呈负相关( $P = 0.035$ )。上述研究表明,从正常胃粘膜发展到GIN最后成为GC的过程中,Hhip基因的表达水平逐渐下降,相对低表达的GC患者预后较差,其或许能预测GIN的发生发展及GC预后。

**1.3 抑制Hhip基因启动子甲基化是治疗GC的潜在新靶点** Song等<sup>[15]</sup>通过构建病毒Hhip表达载体并转染AGS细胞株,使GC细胞HHIP蛋白水平升高,对转染后的GC细胞进行细胞增殖和Transwell实验,发现GC细胞的增殖和侵袭能力下降;采用甲基化特异性聚合酶链反应(MS-PCR, MSP)法分析GC细胞启动子甲基化水平,结果显示被病毒Hhip表达载体转染后的GC细胞启动子CpG岛甲基化比例为13.85%,显著低于未被转染的GC细胞。在一项研究中<sup>[16]</sup>,对30例GC及癌旁正常组织的手术标本采用MSP法进行Hhip基因启动子甲基化水平检测,结果表明GC组织Hhip基因启动子甲基化水平显著高于癌旁正常组织,启动子甲基化水平与Hhip基因mRNA的表达水平呈负相关性( $P = 0.000$ )。药物5-氮杂胞苷(5-aza-dc)是DNA甲基转移酶抑制剂,能有效抑制DNA甲基化水平。用不同浓度的5-aza-dc干预GC细胞,均能使GC细胞增殖活力

显著降低,凋亡率升高,其最佳剂量为 $2.0 \mu\text{m}$  ( $P = 0.000$ );5-aza-dc干预后GC细胞的Hhip mRNA及HHIP蛋白水平显著高于未干预组。因此,抑制Hhip基因启动子甲基化水平可上调Hhip基因的表达,抑制GC细胞的增殖,诱导GC细胞的凋亡。目前已有研究<sup>[8]</sup>认为Hh信号通路涉及的某些分子是GC的治疗靶点,如抗SHH单克隆抗体5E1通过结合假活性位点阻断Hh信号通路,环巴胺衍生物IPI-92直接与SMO的蛋白螺旋体结构结合而使其失活,Hhip基因启动子序列或许也可以成为GC治疗的潜在新靶点。

## 2 溶血磷脂酸受体2基因与GC

溶血磷脂酸受体2 (Lysophosphatidic acid receptor 2, Lpar2) 基因位于染色体19p12,其编码的LPA2是一个G蛋白偶联受体,由348个氨基酸组成,分子量约为39 kDa,属于内皮分化基因受体(EDG)家族<sup>[17,18]</sup>。研究表明,LPA2与人类许多肿瘤相关,LPA2与其配体LPA结合可激活LPA信号通路,进而促进细胞增殖和恶性转化,如乳腺癌中LPA2受体表达水平高提示预后不良<sup>[19]</sup>,肝癌中Lpar2 mRNA的高表达与癌细胞低分化有关<sup>[20]</sup>,结肠癌细胞中LPA2受体的高表达促进了耐药性的获得,促使抗癌药物失效<sup>[21]</sup>。

**2.1 Lpar2基因表达产物与ATX-LPA信号轴及其分子机制** 近年来的研究表明,LPA2受体与异三聚体G蛋白Gi/o、Gq/11和G12/13家族结合,这些G蛋白通过Ras、Rac、PI3K、MAPK、PLC、二酰基甘油分子等启动下游信号通路,这些信号通路与肿瘤的存活、转移等密切相关<sup>[22]</sup>。Yamashita等<sup>[23]</sup>通过免疫组织化学方法检测204例GC组织中LPA2受体的表达水平,结果显示LPA2受体在肠型癌中优先表达(67%),明显高于弥漫型癌(32%);此外,弥漫型癌中LPA2受体的表达水平提高了癌细胞的淋巴管浸润率( $P = 0.0421$ )、静脉浸润率( $P = 0.0023$ )以及淋巴结转移率( $P = 0.0159$ ),而在肠型癌中未发现两者有显著相关性,表明LPA2的表达水平可能与弥漫型癌的肿瘤分期(T1-4)呈正相关。Zhang等<sup>[24]</sup>的研究结果表明ATX-LPA信号轴通过PI3K/Akt和MAPK/ERK介导的机制诱导骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达,OPN是一种细胞因子,在细胞粘附、趋化、凋亡、侵袭和迁移等过程中发挥着重要作用,OPN在ATX-LPA轴诱导的GC细胞迁移中是不可或缺的,它能保护GC细胞躲避紫杉醇诱导的凋亡。

ATX-LPA信号轴的激活与多种肿瘤相关,如甲状腺癌、乳腺癌<sup>[25,26]</sup>。溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)是一种生物活性磷脂,在细胞膜合成过程中产生,是存在于所有真核生物组织和血浆中的强大的细胞外信号分子。细胞外合成LPA有一个主要途径,在该途径中,磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺等前体分子分别通过磷脂酶A1 (PLA1)和磷脂酶A2 (PLA2)作用产

生溶血磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酰丝氨酸(LPS)和溶血磷脂酰乙醇胺, 然后在自身毒素(ATX)作用下转化为LPA. ATX被认为是ATX-LPA信号轴的守门人, 在信号传导中起着至关重要的作用<sup>[18]</sup>, 抑制ATX活性可影响ATX-LPA信号轴的激活, 从而消除LPA对细胞存活和迁移的大部分影响<sup>[27]</sup>. ATX-LPA信号通过至少6个G蛋白偶联受体(LPA1-6)来转导, LPA与受体结合后介导许多生物学活动. 在肿瘤细胞中, ATX-LPA信号被放大和控制, 以支持自身的生长和转移, 这可能是通过增加ATX或LPA受体的表达来实现的. ATX-LPA信号传导可被磷酸脂酶磷酸酶(LPPs)终止, 所以细胞外LPA的动态平衡主要是由ATX与LPPs来调控. LPA-ATX信号不仅可以刺激肿瘤的进展和转移, 还能通过保护癌细胞免受细胞毒性药物和照射所造成的损伤, 在形成抗癌药物耐药性中发挥关键作用<sup>[28]</sup>. 然而, 对于Lpar2及ATX-LPA信号轴在GC发生发展中的分子机制还有待进一步研究.

**2.2 Lpar2基因表达水平与GIN及GC预后的相关性** Zhang等<sup>[29]</sup>对51例GC、21例GIN组织及13例正常人胃粘膜组织进行免疫组织化学染色后发现, 不同分化程度的GC组织LPA2受体阳性率不同, 其中低分化为89.5%, 中分化为81.3%、高分化为25%; LGIN的阳性率为25%, HGIN的阳性率为33.3%, 正常胃粘膜的阳性率23.1%, 各组之间均具有统计学差异; 通过实时聚合酶链反应(PCR)法检测Lpar2 mRNA在GC和GIN组织中的表达水平, 结果分别为 $0.045 \pm 0.018$ 和 $0.021 \pm 0.009$ , 差异有显著性; 根据年龄、Lauren分型等不同临床特征对51例GC患者进行分组, 分别比较各组内LPA2受体阳性率, 发现其与GC的浸润深度、Lauren分型、血管浸润、淋巴结转移、临床分期密切相关( $P < 0.05$ ), 且浸润深度深、临床分期晚、存在血管浸润及淋巴结转移的患者LPA2受体阳性率更高. 上述研究显示, 从正常胃粘膜发展到GIN, 最后进展为GC的过程中, LPA2受体的表达阳性率逐步提升, 低分化的GC患者受体阳性率更高, 提示LPA2受体阳性的GIN患者或许更有可能进展为GC, LPA2受体水平较高的GC患者预后不良.

**2.3 Lpar2基因是治疗GC的潜在新靶点** 上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞向间质细胞转化的过程, E-cadherin为上皮细胞的分子标志物, Vimentin为间叶细胞的分子标志物, 间质化的上皮细胞E-cadherin表达降低, Vimentin表达升高, 从而具备游走迁移和浸润能力, 在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用. 马琳娜等<sup>[30]</sup>用Lpar2表达载体转染SGC-7901 GC细胞后, 发现随着LPA2的水平增加, E-cadherin的表达逐渐降低, Vimentin的表达逐渐升高, 提示LPA2参与了GC细胞的EMT过程, LPA2水平增加后的GC细胞更加容易转移;

Transwell侵袭和迁移实验显示GC细胞的侵袭和迁移能力随着LPA2水平增高而增强; 通过细胞增殖和凋亡实验发现, 如上调LPA2受体水平, GC细胞的凋亡能力降低, 增殖能力增强( $P < 0.05$ ). 上述研究表明, 若能找到一种有效的药物抑制Lpar2基因的表达, 进而抑制GC细胞的增殖, 促进凋亡, 或许又是一个GC治疗的潜在新靶点.

### 3 Hh信号通路ATX-LPA信号通路之间的相关性

目前尚未见研究报道Hhip基因与Lpar2基因之间存在联系, 但两者参与的信号传导通路可能存在交联关系, 影响肿瘤的发生发展. 有研究发现, Hh信号通路和参与调节增殖、分化、凋亡等多种细胞功能的PI3K/Akt通路相互激活、促进, 共同参与GC细胞的EMT过程, 加速GC进展和转移<sup>[31]</sup>; 另外, Hh信号通路效应蛋白GLI1也可以直接激活多种细胞功能基因的表达, 表达产物包括SNAI1蛋白和OPN<sup>[8]</sup>, 其中SNAI1作为EMT多种信号通路的关键调控因子, 与肿瘤转移密切相关<sup>[32]</sup>; Po等<sup>[33]</sup>发现在肺癌中GLI1可以通过MAPK/ERK信号途径激活, 多种机制诱导触发MAPK/ERK/GLI1级联反应, 包括KRAS突变. 另有研究报道ATX-LPA信号通路与PI3K/Akt和MAPK/ERK信号通路也存在交联关系, 诱导OPN的表达, 加速GC细胞迁移<sup>[24]</sup>; LPA2受体可以激活MAPK/ERK信号转导通路的上游因子Ras, 调节肿瘤细胞的增殖、分化和存活, 在肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用<sup>[22]</sup>; 同时LPA2受体也参与GC细胞的EMT过程<sup>[30]</sup>. Hh信号与ATX-LPA信号通路之间或许存在更多的交联关系, 对GC细胞的增殖、转移、分化和耐药产生影响, 有待进一步研究探讨.

### 4 展望

综上所述, 在GC的发生发展过程中, Hhip和Lpar2基因的表达分别发挥着抑制和促进的作用; GIN胃粘膜组织中Hhip基因的表达水平低于正常胃组织但高于GC组织, Lpar2基因的表达水平与之恰为相反; GC患者的预后与Hhip基因表达水平呈正相关, 与Lpar2呈负相关. 因此, 联合检测Hhip和Lpar2的表达水平有望预测GIN的发生发展和GC的预后, Hhip与Lpar2也是GC治疗潜在的新靶点, 为临床诊治提供新思路. 但LGIN和HGIN胃黏膜组织的Hhip及Lpar2基因表达水平是否均存在差异, 以及是否可以此评估LGIN发展为HGIN的风险程度, 早期对高风险的LGIN患者进行内镜下治疗, 尚需进一步探索.

### 5 参考文献

- 1 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床. 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 2 Zhao JG, Wang JF, Feng JF, Jin XY, Ye WL. HHIP overexpression

- inhibits the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2019; 14: e0225755 [PMID: 31765425 DOI: 10.1371/journal.pone.0225755]
- 3 Wang X, Ma W, Yin J, Chen M, Jin H. HHIP gene overexpression inhibits the growth, migration and invasion of human liver cancer cells. *J BUON* 2020; 25: 2424-2429 [PMID: 33277865]
  - 4 Taniguchi H, Yamamoto H, Akutsu N, Noshio K, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Transcriptional silencing of hedgehog-interacting protein by CpG hypermethylation and chromatin structure in human gastrointestinal cancer. *J Pathol* 2007; 213: 131-139 [PMID: 17724792 DOI: 10.1002/path.2216]
  - 5 You X, Wu J, Wang Y, Liu Q, Cheng Z, Zhao X, Liu G, Huang C, Dai J, Zhou Y, Chen D, Chong Y. Galectin-1 promotes vasculogenic mimicry in gastric adenocarcinoma via the Hedgehog/Gli1 signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
  - 6 Xu H, Dun S, Gao Y, Ming J, Hui L, Qiu X. TMEM107 inhibits EMT and invasion of NSCLC through regulating the Hedgehog pathway. *Thorac Cancer* 2021; 12: 79-89 [PMID: 33124203 DOI: 10.1111/1759-7714.13715]
  - 7 Khan I, Mahfooz S, Faisal M, Alatar AA, Ansari IA. Andrographolide Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest through Inhibition of Aberrant Hedgehog Signaling Pathway in Colon Cancer Cells. *Nutr Cancer* 2020; 1-19 [PMID: 33030050 DOI: 10.1080/01635581.2020.1828942]
  - 8 Xu Y, Song S, Wang Z, Ajani JA. The role of hedgehog signaling in gastric cancer: molecular mechanisms, clinical potential, and perspective. *Cell Commun Signal* 2019; 17: 157 [PMID: 31775795 DOI: 10.1186/s12964-019-0479-3]
  - 9 Ke B, Wang XN, Liu N, Li B, Wang XJ, Zhang RP, Liang H. Sonic Hedgehog/Gli1 Signaling Pathway Regulates Cell Migration and Invasion via Induction of Epithelial-to-mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *J Cancer* 2020; 11: 3932-3943 [PMID: 32328197 DOI: 10.7150/jca.42900]
  - 10 Chen S, Wang B, Fu X, Liang Y, Chai X, Ye Z, Li R, He Y, Kong G, Lian J, Li X, Chen T, Zhang X, Qiu X, Tang X, Zhou K, Lin B, Zeng J. ALKAL1 gene silencing prevents colorectal cancer progression via suppressing Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. *J Cancer* 2021; 12: 150-162 [PMID: 33391411 DOI: 10.7150/jca.46447]
  - 11 Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci* 2018; 18: 8-20 [PMID: 29274272 DOI: 10.17305/bjbm.2018.2756]
  - 12 Wei H, Li J, Shi S, Zhang L, Xiang A, Shi X, Yang G, Chu G. Hhip inhibits proliferation and promotes differentiation of adipocytes through suppressing hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514: 148-156 [PMID: 31027733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.047]
  - 13 Wessler S, Krusch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/Gli1 signaling in Helicobacter pylori-induced chronic inflammatory and neoplastic diseases. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 15 [PMID: 28427431 DOI: 10.1186/s12964-017-0171-4]
  - 14 Sun H, Ni SJ, Ye M, Weng W, Zhang Q, Zhang M, Tan C, Wang L, Huang D, Du X, Xu M, Sheng W. Hedgehog Interacting Protein 1 is a Prognostic Marker and Suppresses Cell Metastasis in Gastric Cancer. *J Cancer* 2018; 9: 4642-4649 [PMID: 30588248 DOI: 10.7150/jca.27686]
  - 15 Song Y, Tu J, Cheng Y, Zhou F, Liu P, Zhou S, Gu Y, Sun Y. HHIP Overexpression Suppresses Human Gastric Cancer Progression and Metastasis by Reducing Its CpG Island Methylation. *Front Oncol* 2020; 10: 1667 [PMID: 33415068 DOI: 10.3389/fonc.2020.01667]
  - 16 Song Y, Tian Y, Zuo Y, Tu JC, Feng YF, Qu CJ. Altered expression of PTCH and HHIP in gastric cancer through their gene promoter methylation: novel targets for gastric cancer. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1159-1168 [PMID: 23440386 DOI: 10.3892/mmr.2013.1333]
  - 17 Kihara Y, Maceyka M, Spiegel S, Chun J. Lysophospholipid receptor nomenclature review: IUPHAR Review 8. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3575-3594 [PMID: 24602016 DOI: 10.1111/bph.12678]
  - 18 Geraldo LHM, Spohr TCLS, Amaral RFD, Fonseca ACCD, Garcia C, Mendes FA, Freitas C, dosSantos MF, Lima FRS. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 45 [PMID: 33526777 DOI: 10.1038/s41392-020-00367-5]
  - 19 Li M, Xiao D, Zhang J, Qu H, Yang Y, Yan Y, Liu X, Wang J, Liu L, Wang J, Duan X. Expression of LPA2 is associated with poor prognosis in human breast cancer and regulates HIF-1 $\alpha$  expression and breast cancer cell growth. *Oncol Rep* 2016; 36: 3479-3487 [PMID: 27805252 DOI: 10.3892/or.2016.5206]
  - 20 Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Higher LPA2 and LPA6 mRNA Levels in Hepatocellular Carcinoma Are Associated with Poorer Differentiation, Microvascular Invasion and Earlier Recurrence with Higher Serum Autotaxin Levels. *PLoS One* 2016; 11: e0161825 [PMID: 27583415 DOI: 10.1371/journal.pone.0161825]
  - 21 Ishimoto K, Minami A, Minami K, Ueda N, Tsujiuchi T. Different effects of lysophosphatidic acid receptor-2 (LPA<sub>2</sub>) and LPA<sub>3</sub> on the regulation of chemoresistance in colon cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2021; 41: 93-98 [PMID: 32672083 DOI: 10.1080/10799893.2020.1794002]
  - 22 Llona-Minguez S, Ghassemlian A, Helleday T. Lysophosphatidic acid receptor (LPA<sub>2</sub>) modulators: The current pharmacological toolbox. *Prog Lipid Res* 2015; 58: 51-75 [PMID: 25704399 DOI: 10.1016/j.plipres.2015.01.004]
  - 23 Yamashita H, Kitayama J, Shida D, Ishikawa M, Hama K, Aoki J, Arai H, Nagawa H. Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 30-35 [PMID: 16353194 DOI: 10.1002/jso.20397]
  - 24 Zhang R, Wang J, Ma S, Huang Z, Zhang G. Requirement of Osteopontin in the migration and protection against Taxol-induced apoptosis via the ATX-LPA axis in SGC7901 cells. *BMC Cell Biol* 2011; 12: 11 [PMID: 21406114 DOI: 10.1186/1471-2121-12-11]
  - 25 Shim SJ, Shin E, Lee CS, Koo JS. The expressions of autotaxin-lysophosphatidate signaling-related proteins in metastatic breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12: 2920-2930 [PMID: 31934128]
  - 26 Shin E, Koo JS. Expression of proteins related to autotaxin-lysophosphatidate signaling in thyroid tumors. *J Transl Med* 2019; 17: 288 [PMID: 31455351 DOI: 10.1186/s12967-019-2028-7]
  - 27 Brindley DN, Lin FT, Tigyi GJ. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in cancer resistance to chemotherapy and radiotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 74-85 [PMID: 22954454 DOI: 10.1016/j.bbalip.2012.08.015]
  - 28 Tang X, Benesch MGK, Brindley DN. Role of the autotaxin-lysophosphatidate axis in the development of resistance to cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865: 158716 [PMID: 32305571 DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158716]
  - 29 Zhang Z, Zhu X. Clinical Significance of Lysophosphatidic Acid Receptor-2 (LPA2) and Krüppel-Like Factor 5 (KLF5) Protein Expression Detected by Tissue Microarray in Gastric Adenocarcinoma. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4705-4715 [PMID: 31235682 DOI: 10.12659/MSM.916336]
  - 30 马琳娜, 张晨丽, 任志恒, 张晓, 张煦. 溶血磷脂酸受体2调控胃癌细胞SGC-7901侵袭迁移以及增殖凋亡. *科学技术与工程* 2018; 18: 26-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-1815.2018.19.004]
  - 31 Yoo YA, Kang MH, Lee HJ, Kim BH, Park JK, Kim HK, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog pathway promotes metastasis and lymphangiogenesis via activation of Akt, EMT, and MMP-9

- pathway in gastric cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 7061-7070 [PMID: 21975935 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1338]
- 32 Wang Y, Shi J, Chai K, Ying X, Zhou BP. The Role of Snail in EMT and Tumorigenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2013; 13: 963-972 [PMID: 24168186 DOI: 10.2174/15680096113136660102]
- 33 Po A, Silvano M, Miele E, Capalbo C, Eramo A, Salvati V, Todaro

M, Besharat ZM, Catanzaro G, Cucchi D, Coni S, Di Marcotullio L, Canettieri G, Vacca A, Stassi G, De Smaele E, Tartaglia M, Screpanti I, De Maria R, Ferretti E. Noncanonical G11 signaling promotes stemness features and in vivo growth in lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2017; 36: 4641-4652 [PMID: 28368412 DOI: 10.1038/onc.2017.91]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则  $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第 3 套为  $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

