

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 5 月 28 日 第 31 卷 第 10 期 (Volume 31 Number 10)



10 / 2023

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。



述评

- 389 Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 397 circCLK3通过靶向miR-654-5p促进结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究
姜丽琴, 郭赞

文献综述

- 404 生物标志物在肝细胞癌诊断与治疗中的研究进展
徐飞麒, 张哲, 胡昂, 黄东胜

临床实践

- 412 CTA诊断自发性孤立性肠系膜上动脉夹层分型及评估临床症状的价值
丁伟莉, 苏玲
- 418 结直肠癌根治术中右美托咪定结合超声引导的腹横筋膜全麻阻滞临床观察
羊瑛, 冯定祥, 王莹

病例报告

- 426 Gardner综合征1例报告
张梦璇, 刘洪娜, 郑吉敏, 申安东, 徐燕燕, 苏少慧

消 息

- 411 《世界华人消化杂志》参考文献要求
425 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

刘金华, 大连市友谊医院科研与学科发展部科研专员, 普外科副主任医师, 医学博士, 大连医科大学和锦州医科大学硕士研究生导师, 《世界华人消化杂志》编委. 从事普外科工作十余年, 熟练掌握常规疾病的诊断、治疗及目前一些医学前沿知识, 能够处理急诊、急救; 独立完成普外科一、二级手术和部分三级手术. 承担省、市、区、局医学课题6项, 有专利10项, 获得过市科技进步奖、省自然科学学术成果奖、国家创新创业大赛入围奖等, 发表SCI及中华系列文章多篇.

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 郭旭; 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 2023-05-28

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)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 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

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 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, 博士, 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, 博士, 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](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: wcjd@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: +86-10-85381901

《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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 31 Number 10 May 28, 2023

EDITORIAL

- 389 Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status
Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 397 circCLK3 regulates colorectal cancer SW620 cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-654-5p
Jiang LQ, Guo Y

REVIEW

- 404 Circulating biomarkers for diagnosis and management of hepatocellular carcinoma
Xu FQ, Zhang Z, Huang DS

CLINICAL PRACTICE

- 412 Value of CT angiography in diagnosis and classification of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection and evaluation of its clinical symptoms
Ding WL, Su L
- 418 Application of dexmedetomidine combined with ultrasound-guided transverse abdominal fascia block during radical colorectal cancer surgery under general anesthesia
Yang Y, Feng DX, Wang Y

CASE REPORT

- 426 Gardner syndrome: A case report
Zhang MX, Liu HN, Zheng JM, Shen AD, Xu YY, Su SH

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 10 May 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Hua Liu, Department of General Surgery, Affiliated Dalian Municipal Friendship Hospital of Dalian Medical University, No. 8 Sanba Square, Zhongshan District, Dalian 116001, Liaoning Province, China. 0408flower@163.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: *Xu Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

CO-EDITORS-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

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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

<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

<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: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 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.

Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状

池肇春

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病与胃肠病的临床研究.

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成.

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. czchow123@163.com

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-05-08

接受日期: 2023-05-18

在线出版日期: 2023-05-28

Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, No. 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. czchow123@163.com

Received: 2023-04-18

Revised: 2023-05-08

Accepted: 2023-05-18

Published online: 2023-05-28

Abstract

Hedgehog/GLI (Hh/GLI) is an important signaling pathway. It has been confirmed in various cancer studies that mutated or dysregulated Hh signals may be the behavioral phenotype of tumors, leading to the occurrence of various cancers. The abnormally activated Hh pathway endows tumor cells with a tendency to occur, proliferate, and migrate. In recent years, studies have found that the Hh signaling pathway induces gastric cancer (GC) invasion

and epithelial mesenchymal transition. This article reviews the research progress and current status of Hh/GLI related to GC. Unveiling the new veil of GC occurrence will open a new approach for targeted therapy of this malignancy.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hh/GLI; Signal pathway; Gastric cancer; Stem cells; Galactose lectin; *Helicobacter pylori*

Citation: Chi ZC. Hedgehog/GLI and gastric cancer: Research progress and current status. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(10): 389-396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i10.389>

摘要

刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白(相关癌基因同源物)(hedgehog/glioblastoma-interrelated-protein, Hh/GLI)是一个重要的信号通路. 现已在多种癌症研究中得到证实, 突变或失调的Hh信号可能为干扰肿瘤行为表型, 导致多种癌症的发生. 异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向. 近几年又研究发现Hh信号通路诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮间质转化. 本文就Hh/GLI与GC相关的研究进展与现状作一评述. 揭开GC发生的新面纱, 将为Hh/GIL靶向治疗GC开辟了新途径.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Hh/GLI; 信号通路; 胃癌; 干细胞; 半乳糖凝集素; 幽门螺杆菌

核心提要: 刺猬信号通路诱发多种癌症发生, 通过半乳糖凝集素的激活诱导胃癌(gastric cancer, GC)侵袭和上皮

间质转化. 刺猬/胶质母细胞瘤相关蛋白信号通路及其靶基因控制着GC和GC干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号通路成为一个有希望的GC治疗靶点. 检测音猬因子、胶质母细胞瘤相关蛋白和半胱氨酸的血管生成诱导因子61的表达可预测GC患者的预后.

文献来源: 池肇春. Hedgehog/GLI与胃癌的研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2023; 31(10): 389–396

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i10/389.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i10.389>

0 引言

刺猬(hedgehog, Hh)信号通路在早期胚胎发育和器官和组织的形成中起着至关重要的作用, 但它在成年组织中处于休眠状态. Hh基因家族参与各种脊椎动物的神经系统、器官、软骨和性腺的形成^[1]. 许多人类疾病, 包括先天畸形、阿尔茨海默病、糖尿病和恶性肿瘤与Hh蛋白活性异常有关^[2,3]. 除正常生物体外, 有明确证据表明, 该途径在某些人类肿瘤中会被激活, 并与恶性细胞的起始、侵袭、迁移、凋亡细胞死亡和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关^[4].

Hh通路信号转导子主要由Hh配体、12个跨膜受体修补蛋白(Ptch protein)、G蛋白偶联平滑受体(smoothened receptor, Smo)、胶质母细胞瘤相关蛋白(glioblastoma-interrelated-protein, GLI)和其他靶基因组成. 在脊椎动物中发现了三种具有脂质修饰的可溶性Hh配体, 包括音猬因子(sonic hedgehog, SHh)、印度刺猬(Indian hedgehog, IHh)和沙漠刺猬(desert hedgehog, DHh). 它们在不同组织中具有不同的分布, 但它们都可以与Ptch结合. 其中研究最多的SHh主要分布在神经系统、皮肤和消化道; IHh主要位于骨骼和软骨; DHh主要存在于性腺中. 此外, Hh蛋白受体在脊椎动物中具有两种同源物: Ptch1和Ptch2, 其中间充质细胞中的Ptch1起主导作用. 含有三种类型的转录因子, 包括GLI1、GLI2和GLI3, 它们在转录和转录后水平发挥积极或消极作用. 另一方面, 只有全长GLI可以进入细胞核并触发Hh靶基因表达^[1](表1).

Hh/GLI途径首次在果蝇胚胎模式突变体的诱变筛选中发现^[5], 是一种关键的发育调控信号, 在各个门中高度保守. 在过去几年中, Hh/GLI信号因其在多种人类恶性肿瘤中广泛的超激活和致癌活性而引起了肿瘤生物学家和肿瘤学家的极大兴趣. 研究证实, Hh/GLI信号通路及其靶基因控制着癌症和癌症干细胞的主要特征, 包括增殖、存活、转移、血管生成和自我更新, 使该信号

通路成为一个有希望的治疗靶点^[6].

Hh/GLI途径是一个高度复杂的信号转导过程, 涉及位于不同细胞室中的多种调节因子和控制机制. 简言之, 在非稳态期间, 典型Hh/GLI信号传导通过受到通道跨膜Hh修补蛋白受体(Ptch)的抑制. Ptch可禁止通路激活剂平滑受体(smoothened, SMO)进入初级纤毛, SMO是一种G蛋白偶联受体样蛋白. 在这种抑制状态下, 融合的负通路调节因子抑制因子间质融合抑制剂(suppressor of fused, Sufu)将一线效应蛋白胶质母细胞瘤相关蛋白2和3(GLI2、GLI3)隔离在初级纤毛底部的细胞质中. Sufu-GLI蛋白复合物的形成允许GLI蛋白被蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)和酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)顺序磷酸化^[7]. 磷酸化后, GLI2和GLI3被泛素化, 并被位于初级纤毛底部的蛋白酶体部分降解^[5]. 虽然GLI2的部分降解效率相当低, 但已知GLI3的转录可抑制Hh靶基因表达.

典型的Hh/GLI途径通过Hh配体与受体Ptch的结合被激活. 配体结合消除Ptch的抑制作用, 导致受体-配体复合物的内化及其在溶酶体中的降解. Hh配体结合受不同共受体的存在影响: 包括生长停滞特异性蛋白1(growth arrest-specific protein 1, GAS1)、细胞粘附分子相关/癌基因下调(cell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes, CDO)和CDO的兄弟(brother of CDO, BOC)支持Hh与Ptch的结合, 而Hh相互作用蛋白(hedgehog interaction protein, HhIP)与Ptch竞争Hh配体^[6]. 现已证实, Ptch的移除可触发SMO进入初级纤毛和G蛋白偶联受体161(G-protein-coupled receptor 161, GPR161)离开初级纤毛. 有证据表明^[8], GPR161的去除足以防止胶质母细胞瘤相关蛋白抑制因子(glioblastoma-associated-protein repressor form, GLIR)的形成, 此很可能是由于PKA活性降低所致.

Hh/GLI信号通路在胃稳态中的作用已在最近的几项研究中确立. 刺猬家族成员 SHh的表达是形成黏膜层所必需的, SHh表达对成年小鼠胃组织修复和维持功能形态学以及调节胃腺分泌功能^[9]. 有证据表明^[10], 壁细胞产生和接受SHh是维持胃中胃酸和胃泌素分泌处于生理水平所必需的. 此外, 位于腺体中央区域的壁细胞建立的SHh浓度梯度支持颈部粘液细胞向产酶细胞的分化. 同时, 高浓度的分泌SHh配体限制了黏膜细胞的增殖. 由此可见SHh在细胞分化和胃组织稳态中发挥着至关重要的作用.

1 Hh信号通路与胃癌

1.1 癌症中激发Hh信号级联模式 肿瘤的特征体现在细胞生长失控、基因不稳定、自我修复能力强等方面. 目

表 1 Hh通路信号转导元件

基因	基因全名	功能
SHh, IHh, DHh	Hedgehog配体	Hh通路的正调节器
Ptch1	修补蛋白受体1	Hh通路的负调节因子
Smo	平滑受体	Hh通路的正调节因子
Sufu	抑制的融合蛋白	Hh通路的负调节因子
GLI1、GLI2、GLI3	胶质母细胞瘤相关癌基因1、2和3	Hh通路的正或负调节因子

SHh: 音猬因子; IHh: 印度刺猬; DHh: 沙漠刺猬; 上述三种为具有脂质修饰的可溶性Hh配体. Ptch: 为膜受体修补蛋白, 属一种抑癌基因, 当Ptch出现突变缺失时可导致肿瘤发生. Smo: G蛋白偶联平滑受体; Sufu: 融合抑制剂, 与GLI结合形成蛋白复合物; GLI1、GLI2、GLI3: 胶质母细胞瘤相关蛋白1、2、3, 调节Hh通路.

前, 1/3的癌症被认为与Hh信号通路的异常激活有关. 进一步的研究证明^[11,12], 突变或失调的Hh信号可能会干扰肿瘤行为表型, 导致胰腺癌症、胃癌(gastric cancer, GC)、卵巢癌症、乳腺癌、食管癌症和结直肠癌的发病、生长、转移和凋亡. 在多种癌症中有三种激活Hh信号级联的模式^[13].

1型-配体非依赖性致癌Hh途径(自主的): Hh途径激活的类型1分别由Smo基因或Ptch和Sufu基因中的激活或失活突变引起, Taylor等^[14]报告42例散发性基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)患者的10个皮肤癌相关基因突变, 包括Smo、Ptch和Sufu. 随后, Ptch在散发性髓母细胞瘤和其他癌症中的突变也被证实. 同时, 也有一些关于散发性BCC、髓母细胞瘤和其他肿瘤中肿瘤激活剂Smo和肿瘤抑制素Sufu突变的报道. 因此, 核心调控因子Ptch、Sufu和Smo基因突变为我们提供了一些关于人类恶性肿瘤临床诊断和治疗的新见解.

2型-配体依赖性致癌Hh途径(自分泌或并列分泌): 除了Hh基因突变外, 肿瘤细胞分泌的Hh配体也是驱动Hh途径的重要因素. Hh配体据称可以通过自分泌调节(包括细胞增殖)来控制癌症的恶性行为^[15], 这与最近一项研究的结果一致, 该研究证明Hh配子的存在是消化道肿瘤发生所必需的. 当然, 自分泌-并排模式在多种癌症中也很常见, 包括前列腺癌症、多发性骨髓瘤、胶质瘤、GC和结肠癌.

3型-配体依赖性致癌Hh途径(旁分泌或反向旁分泌): 肿瘤细胞释放的Hh配体也以另一种方式作用于基质细胞-旁分泌模式. 通过共培养肿瘤细胞和相邻的基质细胞, 研究表明, 肿瘤细胞产生的Hh配体可以被周围的基质细胞吸收, 这些基质细胞可以分泌一些促进肿瘤生长的旁分泌信号, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)和其他因子, 旁分泌模型发生在卵巢癌症、肝细胞癌、前列腺癌症、乳腺癌

和其他癌症^[16]. 在B细胞和浆细胞恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤中, 某些肿瘤细胞直接吸收肿瘤微环境中基质细胞分泌的Hh配体, 以维持形成和生存, 这一过程称反向旁分泌.

1.2 Hh信号在癌症干细胞中的作用 众所周知, 癌症干细胞是肿瘤起始细胞. 最近在多发性骨髓瘤、GC、大肠癌、胶质瘤和乳腺癌中发现了癌症干细胞生物学中Hh通路的异常活性, 而通路阻断可降低癌症干细胞(cancer stem cells, CSC)的增殖、EMT^[17]. 在癌症中, Hh-GLI信号驱动干细胞存活和扩增. 体内实验表明, Hh-GLI途径抑制剂环胺或Smo基因沉默可有效抑制癌症的复发和转移. 另一项研究关注三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中的基质细胞, 以了解是否可以利用抗肿瘤治疗来开发新的癌症治疗策略^[18]. 通过使用TNBC小鼠M6同种异体移植模型发现, 肿瘤细胞生成的Hh配体激活周围的癌相关成纤维细胞, 通过纤维母细胞生长因子5抗体(fibroblast growth factor 5 antibody, FGF5)激活和纤维胶原沉积促进CSC的可塑性和化疗耐药表型. 在小鼠模型和临床试验中, Smo抑制剂治疗提高了肿瘤对多西他赛的敏感性, 显著减少了转移并延长了生存期. 如前所述, 靶向CSC可能为通过Hh信号的调节逆转癌症抵抗提供新的见解^[1].

1.3 幽门螺杆菌、Hh与GC

1.3.1 幽门螺杆菌直接控制SHh的表达: 在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)介导的萎缩过程中, 与SHh表达缺失相关的壁细胞丢失表明*H. pylori*对Hh活性的间接调节作用. 然而, *H. pylori*可能会直接针对SHh表达实施调控策略. 有报告对原发性GC进行DNA甲基化的综合分析, 并鉴定出147个基因在肿瘤和匹配的肿瘤邻近胃组织中表现出显著改变的甲基化模式. 在这些基因中, 发现了同源盒A5基因(homologous box A5 gene, HOXA5)和Hh信号分子(WNT2、WNT5A、SMO、HHIP、GLI3、BMP6)^[19], 表明Hh信号蛋白的

丢失也是表观遗传过程的结果。然而, SHh和CDX2在肠化生中的相互表达不能通过甲基化来解释。CDX2是一种肠特异性的核转录因子, 是尾型同源框基因(caudal type homeobox gene, CDX)家族中的一员, 表达于胃上皮细胞, 能够调节胃上皮细胞的增殖和分化。在CDX2转基因小鼠模型中, SHh被显著下调, 这不是由SHh启动子超甲基化介导的。事实上, 观察到CDX2直接结合SHh启动子中的TATA盒(TATA box/Hogness box, 是构成真核生物启动子的元件之一), 导致SHh表达下调, 表明SHh和CDX2表达之间存在直接联系。这些观察结果在用CDX2表达质粒转染的培养人胃腺癌细胞(human gastric adenocarcinoma cells, AGS)、低分化GC细胞45(poorly differentiated gastric cancer cells, MKN45)和MKN74细胞中得到证实, 其中SHh表达明显降低^[20]。

在过度表达胰腺胃泌素以研究GC的胰岛素启动子-胃泌素(insulin promoter gastrin, InsGas)小鼠中, 与正常邻近腺体相比, 未感染小鼠的前化生病变中SHh、GLI1而非GLI3的表达显著降低, 但在猫霍乱杆菌诱导的胃化生中部分重新表达。研究表明^[21], 猫胃螺杆菌(*H.felis*)激活的核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和随后的白细胞介素(interleukin, IL)-8分泌可能参与了这一途径。这表明*H.felis*可以通过SHh表达细胞类型的缺失来调节SHh信号。在感染*H.felis*的转基因GLI1缺陷小鼠中发现了类似的效果, 这些小鼠对胃上皮化生的发展和炎症细胞的浸润有很大抵抗力^[21]。GLI1缺失阻断Th1和Th2细胞因子, 但不阻断Th17应答。作为GLI1的靶基因, 髓样分化因子schlafen-4(Slfn4)在微阵列分析中被鉴定, 其在野生型(wild type, WT)小鼠中被诱导, 但在GLI1缺陷小鼠中没有被诱导^[20]。此外, SHh已被证明在*H. pylori*感染期间积极调节细胞因子表达。比较WT和壁细胞特异性在SHh敲除(parietal cell-specific Shh knock-out, PC SHh KO)小鼠, 仅在感染*H. pylori*的野生型小鼠中观察到IL-12、IL-1 β 、IL-10、IFN γ 和巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein2, Mip2)表达的增加^[22]。

尽管先前假设SHh表达的缺失主要由壁细胞的缺失引起, 但进一步表明SHh表达下调与壁细胞功能障碍相关, 揭示了胃酸分泌的重要作用。*H. pylori*诱导的促炎细胞因子IL-1 β 通过IL-1受体信号抑制壁细胞中的胃酸生成、细胞内钙释放和SHh表达, 从而导致胃萎缩^[23]。这些数据强调了酸性环境在维持人胃中SHh表达和分泌方面的重要性。

当另一份报告表明SHh可以通过增加H⁺/K⁺-ATP酶基因表达增加胃壁细胞的酸分泌时, SHh和胃酸的干扰变得更加复杂。在表型上, 表达Hh抑制剂Hh相互作用蛋

白1的转基因小鼠分泌的胃酸较少, 导致低氯血症。在这些小鼠中, 生长抑素降低, 胃泌素基因表达增强, SHh mRNA下调。SHh基因表达可以通过细胞内钙的增加而激活, 然后激活钙特异性蛋白激酶Ca α 和 β 。因此, SHh可以作为一种配体, 将胃酸的变化转化为G细胞分泌胃泌素^[24]。

SHh在人类GC中的过度表达可以在*H. pylori*定殖的小鼠中以不依赖于酸的方式诱导^[25]。在这些小鼠中, 感染6 mo后, *H. pylori*诱导CD4⁺T细胞浸润, 并增加胃中IFN γ 和IL-1 β 的水平。巨噬细胞在胃炎的发展中至关重要, 在PC Shh KO小鼠中, 巨噬细胞未被招募到导致溃疡的位置^[26]。*H. pylori*增加的SHh如骨髓嵌合体实验所示主要发生在胃底徐汇膜的壁细胞中, 并可作为巨噬细胞的化学引诱剂。因此, 建立了含有表达SHh的壁细胞的小鼠胃底区的类器官培养系统, 以研究*H. pylori*介导的SHh信号。*H. pylori*激活NF- κ B, 以CagA依赖的方式诱导SHh表达。因此, NF- κ B的抑制阻断了SHh的上调。根据这些数据, 研究得出结论, SHh是初始免疫反应的调节器。CagA阳性的*H. pylori*菌株是在培养的胃上皮细胞系AGS、MKN-28、MKN-45和Kato III(人GC细胞)细胞中激活SHh表达。除SHh外, PTCH和GLI也上调。可见*H. pylori*以CagA依赖的方式诱导NF- κ B活性从而激活SHh表达^[27]。在功能上, 细胞培养实验中SHh的表达导致感染*H. pylori*后对细胞凋亡的抵抗力更高, 这可以用*H. pylori*感染后的过度增殖表型来解释。

1.3.2 Hh/GLI信号在*H. pylori*感染后骨髓间充质干细胞(BM-MSC)向炎症组织募集中的作用: SHh似乎不仅是巨噬细胞的潜在化学引诱剂, 在*H. pylori*慢性感染期间, BM-MSC被招募到慢性炎症部位, 以重新填充胃上皮并促进癌症进展。研究发现, IFN γ 诱导的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)增殖需要SHh分泌, 这是通过自分泌调节机制实现的。只有表达SHh的MSCs最终响应IFN γ 被招募到胃黏膜^[28]。

胃炎也会导致MSC增殖。使用胃泌素缺乏型小鼠模型, 表现出导致炎症、壁细胞萎缩和化生表型, 骨髓间充质干细胞表现出异常增殖和Hh/GLI信号的激活, 以响应慢性胃炎。实验表明, *H. pylori*介导的胃炎期间释放的循环信号(例如TGF β)诱导骨髓基质细胞内的Hh/GLI信号传导, 并使MSCs快速募集到发炎的胃^[29]。

Hedgehog信号在MSC募集中的意义在于当组织再生和/或癌症时*H. pylori*能够招募MSC, 使上皮细胞重新增殖, 然后分化为上皮内癌症细胞, 因此认为胃上皮性癌症可能起源于骨髓源性细胞。

2 半乳糖凝集素-Hh与GC

2.1 半乳糖凝集素-1通过GLI信号通路促进胃腺癌血

管生成 由LGALS1编码的半乳糖凝集素-1(galectins-1, GAL-1)促进癌症组织中的血管生成拟态(vasculogenic mimic, VM). 血管内皮生长因子受体-2拮抗剂单克隆抗体的出现有可能成为晚期GC患者的治疗方法, 尤其是对化疗无效的患者^[30]. 非内皮血管系统由高度侵袭性和转移性的肿瘤细胞组成, 包括内部基底膜和内衬中缺乏内皮细胞. VM在多种恶性肿瘤中被发现, 包括骨肉瘤、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤、卵巢癌、胰腺癌和胃腺癌^[31,32]. 据报道, 在GC的情况下, VM不仅提供肿瘤血液供应, 而且促进肿瘤转移和原发性GC组织的VM. 它也是GC患者胃切除术后预后不良的指标^[33].

GAL-1是一个由15个成员组成的凝集素家族, 与碳水化合物结合, 并包含一个或多个碳水化合物识别域. 最近的研究发现Galectin-1(GAL-1)在多种恶性肿瘤中高度表达, 并参与各种恶性功能, 包括肿瘤发生、发展、侵袭和转移、血管生成和免疫逃逸^[34].

GAL-1可以通过上调上皮间质转化EMT信号来促进GC中VM的形成, GAL-1也可能通过激活GC中的Hh信号通路通过GLI1促进VM形成^[35]. GAL-1通过上调GC中胶质瘤相关致癌基因1(GLI1)的Hh信号来诱导EMT^[36].

近研究显示GLI1在GC组织中过表达, GAL-1表达与GLI1相关, GLI1表达与VM相关, GAL-1促进GLI1在体外和体内的表达. 当高度恶性肿瘤细胞与细胞外基质相互作用形成血管系统时, VM发生, 该系统可以运输血液, 重塑肿瘤微循环, 并与宿主血管连接以获得肿瘤的血液供应. 近年来, 已经证明VM也存在于GC组织中, 它与侵袭和转移密切相关, 并且VM提示GC患者预后不良^[33]. 目前, 抗血管生成靶向药物治疗被广泛视为晚期GC的抢救性治疗^[37]. 已知Ras信号传导可诱导或增强SHh表达. 推测GAL-1/LGALS1(重组人半乳糖凝集素1)通过癌基因(Ras)/SHh激活Hh/GLI1信号通路所致.

总之, 研究的结果表明, GAL-1/LGALS1在GC中激活Hh/GLI1信号通路成分, 并且GLI1控制GC中VM的启动. 这些发现提供了GAL-1/Hh/GLI1途径在GC中VM中发挥作用的证据. 这为VM的潜在机制提供了新的见解, 并可能有助于确定GC的治疗靶点^[38].

2.2 半乳糖凝集素激活Hh信号通路诱导人GC细胞侵袭和上皮间转化 研究证实^[39], 与匹配的非癌组织相比, 人类癌症组织过度表达Gal-1. 此外, Gal-1的过度表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和晚期TNM分期显著相关. 此外, 观察到Gal-1、E-钙粘蛋白和波形蛋白在原发性肿瘤和相应转移淋巴结中的表达之间存在强烈的正相关. Gal-1在GC细胞中的过度表达可诱导EMT并促进体外侵袭.

相反, 在具有高转移潜能的GC细胞系中, 沉默Gal-1可以逆转这些事件. 此外, 研究证明了Gal-1与Hh通路标志物GLI-1之间的联系; GLI-1的敲除减弱了Gal-1的作用, 并且具有与Gal-1的直接沉默类似的作用. 基于这些结果, 提出了Gal-1通过调节GLI-1促进GC侵袭和EMT的模型^[40].

癌症相关的EMT是一个复杂的过程, 涉及几个相关的信号通路^[41]. Hh途径被认为是包括癌症在内的癌细胞EMT所必需的. 此外, Hh通路的异常激活和经历EMT的细胞的存在会对癌症患者的预后产生负面影响. 为了阐明Gal-1在癌症中促进EMT的机制, 我们证明了Hh通路在Gal-1诱导的EMT中作为一种活性信号通路发挥作用.

研究表明^[42]Gal-1在人GC的侵袭和转移中起重要作用. 具体地, 研究提供了第一个证据, 表明Gal-1以自分泌的方式在体外诱导GC细胞中的EMT, 并且还增强了GC细胞在体内的致瘤和转移能力. 从机制上讲, 结果表明Gal-1和Hh/GLI通路之间的相互作用可能在GC侵袭和EMT中起重要作用. 这些发现不仅提高了我们对Gal-1在GC转移中作用的分子机制的理解, 而且为Gal-1作为与GC转移相关的重要治疗靶点提供了新的见解.

3 检测SHh、GLI-1和Cyr61的表达预测GC患者的预后

随着研究的深入GC的研究已经进展到分子水平的检测, 但仍然缺乏用于诊断、疾病进展和预后的生物标志物. 近几年的研究表明, GC的发生和发展与许多信号转导调控机制有关, 如SHh信号通路和富含半胱氨酸的血管生成诱导因子61(cysteine rich angiogenesis inducing factor 61, Cyr61). 研究人员发现^[43]SHh信号通路在消化道肿瘤中被激活, 并在肿瘤进展中发挥重要作用. 如前所述SHh信号途径的激活可以促进GC细胞的增殖和肿瘤的发展^[44]. Xie等^[45]发现, 小脑的锌指可以通过SHh调节GC细胞的迁移和侵袭, Cyr61不仅增加肿瘤血管生成, 还参与细胞凋亡和衰老, 促进肿瘤细胞粘附、增殖和转移, 并在肿瘤发生和发展中发挥重要作用.

Quan等^[46]报道对400例GC根治性胃切除术患者的GC组织标本进行免疫组化分析. SHh、GLI1和Cyr61在GC组织中的阳性表达率分别为55.5%、56.5%和64.5%. GC组织中SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤大小、浸润深度和分化程度显著相关($P<0.05$). SHh蛋白的表达与GLI1蛋白的表达呈正相关($P<0.01$), GLI1蛋白的表达与Cyr61蛋白的表达呈正相关($P<0.01$). 单变量和多变量分析表明, SHh、GLI1和Cyr61的表达可以预测患者的预后($P<0.05$). 受试者操作特征曲线分析结合TNM分期可以更好地预测患者的3年总生存率($P<0.05$). 结论认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白在癌症组织中显著表达, 是癌症

患者预后的危险因素。

GC在肿瘤发病率中居第5位,发病人数我国最高,约占全世界的1/2^[47]。尽管有许多有效的治疗方法,如手术、化疗和放射治疗,但GC患者的预后仍然很差^[48,49]。在我国,总体5年生存率低至40%。大多数GC在III或IV期时方被诊断,此时超过一半的患者有转移;因此,预后很不理想。由于许多GC患者在诊断时已经处于晚期,因而即使在手术和化疗后,仍有一些患者因转移和复发而死亡。因此,深入研究GC的发生和发展机制以及寻找预后生物标志物对于GC的诊断和治疗依然具有重要的现实意义。

如前所述GLI1与GC血管生成有关, GLI1促进基质金属蛋白酶14(matrix metalloproteinases 14, MMP14)和MMP2的表达,从而导致GC进展^[46]。

Koh等^[50]表明SHh信号传导介导GC细胞中程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达,这可能是SHh高表达GC患者预后不良的原因。当SHh基因沉默且SHh信号通路受到抑制时, SHh信号途径相关因子GLI1和波形蛋白的表达降低, E-钙黏蛋白增加,在动物实验中,肿瘤细胞迁移和侵袭性显著降低,肿瘤生长显著减慢^[51]。这些发现表明SHh基因与EMT密切相关,并且SHh导致EMT促进肿瘤进展。SHh/GLI1在GC中的表达显著增加, GLI1的表达与波形蛋白呈正相关,与E-钙黏蛋白呈负相关, E-cadherin表达下调。在加入GLI抑制剂GANT61(一种六氢嘧啶醛)阻断信号通路后获得了相反的结果,表明SHh/GLI1可以促进GC EMT,减少细胞间粘附,增强GC细胞迁移能力,并促进肿瘤细胞侵袭导致肿瘤扩散。在缺氧诱导的GC细胞中,缺氧微环境导致SHh/GLI1信号通路激活并促进EMT^[52]。在靶向GLI-1的siRNA处理抑制SHh/GLI1信号通路后, EMT被逆转,波形蛋白表达显著减少, E-钙粘蛋白表达显著增加。表明磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B((phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)抑制阻断了SHh诱导的EMT、MMP-9活性和淋巴管生成,减少了GC中的肿瘤侵袭和转移^[53]。这些发现证实, SHh信号通过激活PI3K/Akt途径促进GC转移,从而导致EMT和MMP-9激活。Liang等^[54]发现,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在人胃腺癌细胞-7901(SGC-7901)细胞中导致SHh和GLI1的表达增加。加入GLI抑制剂GANT61后, SHh的表达下调, TGF- α 1诱导的EMT被阻断。提示SHh/GLI1通路可能通过诱导上皮-间充质转化促进GC细胞的迁移和侵袭,导致GC患者预后不良。

Cyr61在癌症中的表达与肿瘤大小和T分期有关。此外, SHh、GLI1和Cyr61与TNM分期无关, SHh、GLI1和Cyr61的表达与N期无关。Wei等^[55]报道了转移和CYR61

蛋白表达之间的关系。N分期与Cyr61蛋白质无关;然而,它与TNM分期有关,侵袭和转移的深度与CYR61蛋白的表达有关。SHh、GLI1和Cyr61的表达与肿瘤分化程度有关。高分化患者中SHh、GLI1和Cyr61的高表达可能与患者的肿瘤大小密切相关。

综上所述, SHh、GLI1和Cyr61蛋白表达具有正相关。SHh、GLI1和Cyr61蛋白水平较高的GC患者预后较差。因此认为SHh、GLI1和Cyr61蛋白是患者预后的独立危险因素。

4 结论

越来越多的证据表明,异常激活的Hh通路赋予肿瘤细胞发生、增殖和迁移的倾向,这为研究人员探索更好的恶性肿瘤治疗策略和药物靶点提供了新的线索。目前尚无Hh/GLI靶向治疗GC的药物开发。

此外, Hh通路和其他通路的串扰已得到验证^[56]。如果能够同时发现针对多种途径的诊断生物标志物,这将是给GC的早期诊治带来曙光。

*H. pylori*对SHh表达和功能的影响还存在一些争议。然而,仔细观察这些复杂的过程,很明显SHh的精确调节是胃生理学的重要组成部分。未来的研究有必要阐明胃Hh/GLI信号如何与*H. pylori*诱导的发病机制有关,因为Hh/GLI元件的药理靶向性是建立新的癌症治疗策略的诱人途径。

深入研究GC的分子发病机制,探讨早期诊断手段,寻求更多的治疗方法,一直是艰巨的任务。期待通过共同的不懈努力,在GC的发病机制和诊治上有新的突破。

5 参考文献

- 1 Song J, Ge Y, Sun X, Guan Q, Gong S, Wei M, Niu J, Zhao L. Noncoding RNAs related to the hedgehog pathway in cancer: clinical implications and future perspectives. *Mol Cancer* 2022; 21: 115 [PMID: 35581586 DOI: 10.1186/s12943-022-01591-z]
- 2 Li XL, Wang P, Xie Y. Protease nexin-1 protects against Alzheimer's disease by regulating the sonic hedgehog signaling pathway. *Int J Neurosci* 2021; 131: 1087-1096 [PMID: 32449865 DOI: 10.1080/00207454.2020.1773821]
- 3 Lin AC, Hung HC, Chen YW, Cheng KP, Li CH, Lin CH, Chang CJ, Wu HT, Ou HY. Elevated Hedgehog-Interacting Protein Levels in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Clin Med* 2019; 8 [PMID: 31590446 DOI: 10.3390/jcm8101635]
- 4 Ahmad A, Maitah MY, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgeel SM, Sarkar FH. Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 77 [PMID: 24199791 DOI: 10.1186/1756-8722-6-77]
- 5 Wen X, Lai CK, Evangelista M, Hongo JA, de Sauvage FJ, Scales SJ. Kinetics of hedgehog-dependent full-length Gli3 accumulation in primary cilia and subsequent degradation. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 1910-1922 [PMID: 20154143 DOI: 10.1128/MCB.01089-09]
- 6 Wessler S, Krisch LM, Elmer DP, Aberger F. From inflammation to gastric cancer - the importance of Hedgehog/GLI 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]
- 7 Tempé D, Casas M, Karaz S, Blanchet-Tournier MF, Concordet JP. Multisite protein kinase A and glycogen synthase kinase 3 β phosphorylation leads to Gli3 ubiquitination by SCF β TrCP. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4316-4326 [PMID: 16705181 DOI: 10.1128/MCB.02183-05]
 - 8 Chong YC, Mann RK, Zhao C, Kato M, Beachy PA. Bifurcating action of Smoothened in Hedgehog signaling is mediated by Dlg5. *Genes Dev* 2015; 29: 262-276 [PMID: 25644602 DOI: 10.1101/gad.252676.114]
 - 9 Merchant JL. Hedgehog signalling in gut development, physiology and cancer. *J Physiol* 2012; 590: 421-432 [PMID: 22144577 DOI: 10.1113/jphysiol.2011.220681]
 - 10 Xiao C, Ogle SA, Schumacher MA, Orr-Asman MA, Miller ML, Lertkowitz N, Varro A, Hollande F, Zavros Y. Loss of parietal cell expression of Sonic hedgehog induces hypergastrinemia and hyperproliferation of surface mucous cells. *Gastroenterology* 2010; 138: 550-561, 561.e1-561.e8 [PMID: 19909751 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.002]
 - 11 Giroux-Leprieux E, Costantini A, Ding VW, He B. Hedgehog Signaling in Lung Cancer: From Oncogenesis to Cancer Treatment Resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30235830 DOI: 10.3390/ijms19092835]
 - 12 Monkkonen T, Lewis MT. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868: 315-332 [PMID: 28624497 DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003]
 - 13 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]
 - 14 Taylor MD, Liu L, Raffel C, Hui CC, Mainprize TG, Zhang X, Agatep R, Chiappa S, Gao L, Lowrance A, Hao A, Goldstein AM, Stavrou T, Scherer SW, Dura WT, Wainwright B, Squire JA, Rutka JT, Hogg D. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat Genet* 2002; 31: 306-310 [PMID: 12068298 DOI: 10.1038/ng916]
 - 15 Ertao Z, Jianhui C, Chuangqi C, Changjiang Q, Sile C, Yulong H, Hui W, Shirong C. Autocrine Sonic hedgehog signaling promotes gastric cancer proliferation through induction of phospholipase C γ 1 and the ERK1/2 pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 63 [PMID: 27039174 DOI: 10.1186/s13046-016-0336-9]
 - 16 Wei R, Lv M, Li F, Cheng T, Zhang Z, Jiang G, Zhou Y, Gao R, Wei X, Lou J, Wu X, Luo D, Ma X, Jiang J, Ma D, Xi L. Human CAFs promote lymphangiogenesis in ovarian cancer via the Hh-VEGF-C signaling axis. *Oncotarget* 2017; 8: 67315-67328 [PMID: 28978035 DOI: 10.18632/oncotarget.18621]
 - 17 Kim BR, Na YJ, Kim JL, Jeong YA, Park SH, Jo MJ, Jeong S, Kang S, Oh SC, Lee DH. RUNX3 suppresses metastasis and stemness by inhibiting Hedgehog signaling in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2020; 27: 676-694 [PMID: 31278361 DOI: 10.1038/s41418-019-0379-5]
 - 18 Cazet AS, Hui MN, Elsworth BL, Wu SZ, Roden D, Chan CL, Skhinas JN, Collot R, Yang J, Harvey K, Johan MZ, Cooper C, Nair R, Herrmann D, McFarland A, Deng N, Ruiz-Borrego M, Rojo F, Trigo JM, Bezares S, Caballero R, Lim E, Timpson P, O'Toole S, Watkins DN, Cox TR, Samuel MS, Martin M, Swarbrick A. Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 2897 [PMID: 30042390 DOI: 10.1038/s41467-018-05220-6]
 - 19 Loh M, Liem N, Vaithilingam A, Lim PL, Sapari NS, Elahi E, Mok ZY, Cheng CL, Yan B, Pang B, Salto-Tellez M, Yong WP, Iacopetta B, Soong R. DNA methylation subgroups and the CpG island methylator phenotype in gastric cancer: a comprehensive profiling approach. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 55 [PMID: 24674026 DOI: 10.1186/1471-230X-14-55]
 - 20 Barros R, Marcos N, Reis CA, De Luca A, David L, Almeida R. CDX2 expression is induced by *Helicobacter pylori* in AGS cells. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 124-125 [PMID: 18991163 DOI: 10.1080/00365520802530846]
 - 21 El-Zaatari M, Kao JY, Tessier A, Bai L, Hayes MM, Fontaine C, Eaton KA, Merchant JL. Gli1 deletion prevents *Helicobacter*-induced gastric metaplasia and expansion of myeloid cell subsets. *PLoS One* 2013; 8: e58935 [PMID: 23520544 DOI: 10.1371/journal.pone.0058935]
 - 22 Marwaha S, Schumacher MA, Zavros Y, Eghbalian HR. Crosstalks between cytokines and Sonic Hedgehog in *Helicobacter pylori* infection: a mathematical model. *PLoS One* 2014; 9: e111338 [PMID: 25364910 DOI: 10.1371/journal.pone.0111338]
 - 23 Waghray M, Zavros Y, Saqui-Salces M, El-Zaatari M, Alamelumangapuram CB, Todisco A, Eaton KA, Merchant JL. Interleukin-1 β promotes gastric atrophy through suppression of Sonic Hedgehog. *Gastroenterology* 2010; 138: 562-572, 572.e1-572.e2 [PMID: 19883649 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.043]
 - 24 El-Zaatari M, Zavros Y, Tessier A, Waghray M, Lentz S, Gumucio D, Todisco A, Merchant JL. Intracellular calcium release and protein kinase C activation stimulate sonic hedgehog gene expression during gastric acid secretion. *Gastroenterology* 2010; 139: 2061-2071.e2 [PMID: 20816837 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.047]
 - 25 Schumacher MA, Feng R, Aihara E, Engevik AC, Montrose MH, Ottemann KM, Zavros Y. *Helicobacter pylori*-induced Sonic Hedgehog expression is regulated by NF κ B pathway activation: the use of a novel in vitro model to study epithelial response to infection. *Helicobacter* 2015; 20: 19-28 [PMID: 25495001 DOI: 10.1111/hel.12152]
 - 26 Xiao C, Feng R, Engevik AC, Martin JR, Tritschler JA, Schumacher M, Koncar R, Roland J, Nam KT, Goldenring JR, Zavros Y. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Lab Invest* 2013; 93: 96-111 [PMID: 23090636 DOI: 10.1038/labinvest.2012.148]
 - 27 Kim JH, Choi YJ, Lee SH, Shin HS, Lee IO, Kim YJ, Kim H, Yang WI, Kim H, Lee YC. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2010; 23: 1523-1528 [PMID: 20428805 DOI: 10.3892/or.00000791]
 - 28 Donnelly JM, Chawla A, Houghton J, Zavros Y. Sonic hedgehog mediates the proliferation and recruitment of transformed mesenchymal stem cells to the stomach. *PLoS One* 2013; 8: e75225 [PMID: 24069395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075225]
 - 29 Donnelly JM, Engevik AC, Engevik M, Schumacher MA, Xiao C, Yang L, Worrell RT, Zavros Y. Gastritis promotes an activated bone marrow-derived mesenchymal stem cell with a phenotype reminiscent of a cancer-promoting cell. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 569-582 [PMID: 24202649 DOI: 10.1007/s10620-013-2927-z]
 - 30 Mawalla B, Yuan X, Luo X, Chalya PL. Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials. *BMC Res Notes* 2018; 11: 21 [PMID: 29329598 DOI: 10.1186/s13104-018-3137-8]
 - 31 Yao N, Ren K, Gu XJ, Wu SJ, Shi X, Chang Q, Li YG, Gao ZX, Jin QM, Zhang J, Wang C, Zhou J. Identification of potential crucial genes associated with vasculogenic mimicry in human osteosarcoma based on gene expression profile. *Neoplasma* 2020; 67: 286-295 [PMID: 31884799 DOI: 10.4149/neo_2019_190414N329]
 - 32 Kim HS, Won YJ, Shim JH, Kim HJ, Kim J, Hong HN, Kim BS. Morphological characteristics of vasculogenic mimicry and its

- correlation with EphA2 expression in gastric adenocarcinoma. *Sci Rep* 2019; 9: 3414 [PMID: 30833656 DOI: 10.1038/s41598-019-40265-7]
- 33 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Prognostic significance of galectin-1 and vasculogenic mimicry in patients with gastric cancer. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 3237-3244 [PMID: 29881296 DOI: 10.2147/OTT.S165899]
 - 34 You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Chen D, Tang D, Wang D. Galectin-1 Promotes Metastasis in Gastric Cancer Through a Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1-Dependent Mechanism. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51: 11-30 [PMID: 30453284 DOI: 10.1159/000495157]
 - 35 You X, Liu Q, Wu J, Wang Y, Dai J, Chen D, Zhou Y, Lian Y. Galectin-1 Promotes Vasculogenic Mimicry in Gastric Cancer by Upregulating EMT Signaling. *J Cancer* 2019; 10: 6286-6297 [PMID: 31772662 DOI: 10.7150/jca.33765]
 - 36 Chong Y, Tang D, Gao J, Jiang X, Xu C, Xiong Q, Huang Y, Wang J, Zhou H, Shi Y, Wang D. Galectin-1 induces invasion and the epithelial-mesenchymal transition in human gastric cancer cells via non-canonical activation of the hedgehog signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 83611-83626 [PMID: 27835885 DOI: 10.18632/oncotarget.13201]
 - 37 Wöll E, Thaler J, Keil F, Gruenberger B, Hejna M, Eisterer W, Fridrik MA, Ulmer H, Trommet V, Huemer F, Weiss L, Greil R. Oxaliplatin/Irinotecan/Bevacizumab Followed by Docetaxel/Bevacizumab in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients - AGMT_GASTRIC-3. *Anticancer Res* 2017; 37: 5553-5558 [PMID: 28982869 DOI: 10.21873/anticancer.11987]
 - 38 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/GLI signaling pathway. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 21837-21853 [PMID: 33170154 DOI: 10.18632/aging.104000]
 - 39 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30 [PMID: 26742998 DOI: 10.3322/caac.21332]
 - 40 Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol* 2016; 37: 1889-1899 [PMID: 26323258 DOI: 10.1007/s13277-015-3942-9]
 - 41 Peng Z, Wang CX, Fang EH, Wang GB, Tong Q. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5403-5410 [PMID: 24833870 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5403]
 - 42 Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, Raymond E, Faivre S. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 307-319 [PMID: 23953240 DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.07.007]
 - 43 Zang M, Hou J, Huang Y, Wang J, Ding X, Zhang B, Wang Y, Xuan Y, Zhou Y. Crocetin suppresses angiogenesis and metastasis through inhibiting sonic hedgehog signaling pathway in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 576: 86-92 [PMID: 34482028 DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.092]
 - 44 Doherty D, Manore SG, Wong GL, Lo HW. Hedgehog Signaling and Truncated GLI1 in Cancer. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32957513 DOI: 10.3390/cells9092114]
 - 45 Xie L, Song X, Lin H, Chen Z, Li Q, Guo T, Xu T, Su T, Xu M, Chang X, Wang LK, Liang B, Huang D. Aberrant activation of CYR61 enhancers in colorectal cancer development. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 213 [PMID: 31118064 DOI: 10.1186/s13046-019-1217-9]
 - 46 Quan X, Zhang Z, Qin Y, Gai X, Tian Q, Guo Y, Qian J, Yao J. Expression of Shh, Gli1, and Cyr61 in Gastric Cancer Predicts Overall Survival of Patients: A Retrospective Study. *Cancer Control* 2022; 29: 10732748221134398 [PMID: 36346167 DOI: 10.1177/10732748221134398]
 - 47 Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020; 396: 635-648 [PMID: 32861308 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5]
 - 48 Lin Y, Zheng Y, Wang HL, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988-2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology* 2021; 161: 116-127.e8 [PMID: 33744306 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.023]
 - 49 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
 - 50 Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, Steele N, Hawkins JA, Ito Y, Wang J, Helmrich MA, Merchant JL, Ahmed SA, Shabbir A, Yan So JB, Yong WP, Zavros Y. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids. *Cancer Lett* 2021; 518: 59-71 [PMID: 34126195 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.007]
 - 51 Zhang F, Ren CC, Liu L, Chen YN, Yang L, Zhang XA, Wang XM, Yu FJ. SHH gene silencing suppresses epithelial-mesenchymal transition, proliferation, invasion, and migration of cervical cancer cells by repressing the hedgehog signaling pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 3829-3842 [PMID: 28941302 DOI: 10.1002/jcb.26414]
 - 52 Xu QH, Xiao Y, Li XQ, Fan L, Zhou CC, Cheng L, Jiang ZD, Wang GH. Resveratrol Counteracts Hypoxia-Induced Gastric Cancer Invasion and EMT through Hedgehog Pathway Suppression. *Anticancer Agents Med Chem* 2020; 20: 1105-1114 [PMID: 32238142 DOI: 10.2174/1871520620666200402080034]
 - 53 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]
 - 54 Liang M, Liu XC, Liu T, Li WJ, Xiang JG, Xiao D, Zhang YL, Zheng MH, Zhai C, Chen L, Bai YH. GLI-1 facilitates the EMT induced by TGF- β 1 in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 6809-6815 [PMID: 30402844 DOI: 10.26355/eurrev.201810.16148]
 - 55 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 27105510 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
 - 56 Yang H, Zhu Q, Cheng J, Wu Y, Fan M, Zhang J, Wu H. Opposite regulation of Wnt/ β -catenin and Shh signaling pathways by Rack1 controls mammalian cerebellar development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 4661-4670 [PMID: 30765517 DOI: 10.1073/pnas.1813244116]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





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
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

