

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 6 月 18 日      第 26 卷      第 17 期      (Volume 26 Number 17)**



**17/2018**

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. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

- 1015 肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

- 1022 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

### 基础研究

- 1029 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

### 临床研究

- 1036 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

- 1044 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

- 1049 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

- 1056 结直肠癌组织中Cyr61和NF- $\kappa$ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

### 文献综述

- 1064 应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

### 研究快报

- 1071 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

### 临床实践

- 1077 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

## 消 息

- 1028 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1048 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
1063 《世界华人消化杂志》正文要求  
1076 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1082 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

孙文兵, 外科学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西院肝胆胰脾外科. 从事肝胆胰脾外科的临床和实验研究33年, 是北京市肝胆胰脾外科知名专家团队带头人, 北京市肝肿瘤射频消融培训基地负责人, 北京市石景山区医学重点学科负责人, 国内外首个肝血管瘤射频消融治疗专家共识负责人, 制定我国原发性肝癌消融治疗规范指南的专家组成员, 四项国家自然科学基金等多项课题的负责人. 发表SCI论文36篇, 国内期刊论文256余篇, 获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各一项, 获全军科技进步三等奖一项. 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才, 2016年获北京市二级教授和“名医”称号.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-06-18

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

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

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:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《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. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》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90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 17 June 18, 2018

### EDITORIAL

- 1015 Research progress on patient comfort during bowel preparation  
*Wang X, Zhu XQ*
- 1022 Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea  
*Liu YW, Hui HY, Tan ZJ*

### BASIC RESEARCH

- 1029 Effects of flavonoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells  
*Li CY, Zhang XH*

### CLINICAL RESEARCH

- 1036 Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer  
*Yang JC*
- 1044 Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms  
*Zhang YX, Lan Y*
- 1049 Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis  
*Qin YQ, Shen Y, Wan H*
- 1056 Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- $\kappa$ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma  
*Wu AD, Wan LP, Qin YQ*

### REVIEW

- 1064 Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome  
*Wang YT, Xu WX*

### RAPID COMMUNICATION

- 1071 Clinical significance of *Helicobacter pylori* in the growth of ulcerative colitis  
*Ge YF, Guan X, Jiang XJ*

### CLINICAL PRACTICE

- 1077 Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma  
*Jin LH, Jiang XY*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 17 June 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Director, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Affiliated Chaoyang Hospital of Capital Medical University, 5 Jingyuan Avenue, Shijingshan District, Beijing 100043, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** June 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**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

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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

<http://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

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

杨建村, 宁海县中医医院检验科 浙江省宁海县 315600

杨建村, 副主任检验技师, 研究方向为生化方向.

作者贡献分布: 本课题由杨建村独立完成.

通讯作者: 杨建村, 副主任检验技师, 315600, 浙江省宁海县桃源街道桃源北路1299号, 宁海县中医医院检验科. tllf584nfqmq4@163.com

收稿日期: 2018-05-08

修回日期: 2018-05-27

接受日期: 2018-06-02

在线出版日期: 2018-06-18

## Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer

Jian-Chun Yang

Jian-Chun Yang, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jian-Chun Yang, Associate Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital, Taoyuan Road, 1299 Taoyuan Street, Ninghai 315600, Zhejiang Province, China. tllf584nfqmq4@163.com

Received: 2018-05-08

Revised: 2018-05-27

Accepted: 2018-06-02

Published online: 2018-06-18

## Abstract

### AIM

To analyze the value of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and secreted protein acidic and rich in

cysteine (SPARC) in evaluating disease condition and prognosis of primary liver cancer.

### METHODS

Fifty-four patients with primary liver cancer who underwent surgery at Ninghai Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2012 to April 2014 were selected as a study group, and 25 tumor adjacent liver tissues were selected as a control group. The expression of MMP9 and SPARC in liver cancer and tumor adjacent liver tissues was detected by immunohistochemical staining. The difference in MMP9 and SPARC expression between primary liver cancer tissues and tumor adjacent liver tissues was analyzed, and the relationship between MMP9 and SPARC expression and clinicopathologic features and prognosis was also explored.

### RESULTS

The strong positive rates and scores of MMP9 and SPARC expression in liver cancer tissues were significantly higher than those in tumor adjacent liver tissues ( $P < 0.05$ ). MMP9 and SPARC expression was significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor differentiation in liver cancer tissues ( $P < 0.05$ ). Univariate analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression, T stage, N stage, and AJCC stage were independent risk factors for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in patients with liver cancer ( $P < 0.05$ ). Multifactor analysis showed that strong MMP9 and SPARC expression were risk factors for OS and DFS in patients with liver cancer ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

The expression of MMP9 and SPARC in primary liver cancer tissues is significantly high, and is significantly correlated with T stage, N stage, AJCC stage, and tumor

differentiation. Strong MMP9 and SPARC expression are risk factors for OS and DFS in liver cancer, which may provide help for the evaluation of disease condition and prognosis of primary liver cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Matrix metalloproteinase-9; Secreted protein acidic and rich in cysteine; Primary liver cancer; Prognosis

Yang JC. Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

## 摘要

### 目的

探讨基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌病情和预后评估中的价值。

### 方法

选取2012-04/2014-04在宁海县中医医院进行手术的54例原发性肝癌患者作为研究组,其中25例癌旁肝组织作为对照组,利用免疫组织化学染色法检测两组研究对象中MMP9、SPARC的表达,分析原发性肝癌组织和癌旁肝组织中MMP9、SPARC表达的差异,并分析其表达与临床病理特征和预后的关系。

### 结果

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的强阳性率和评分均显著高于癌旁肝组织( $P<0.05$ )。MMP9的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的表达中具有统计学差异( $P<0.05$ )。SPARC的表达在原发性肝癌组织不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的表达中具有统计学差异( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达及T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的独立预后因素( $P<0.05$ )。多因素分析结果显示, MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者OS和DFS的预后因素( $P<0.05$ )。

### 结论

MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高,且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 基质金属蛋白酶-9; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; 原发性肝癌; 预后

**核心提要:** 原发性肝癌是全球高发的恶性肿瘤,然而,目前缺乏敏感的病情严重程度和预后判断指标。本研究旨在探索基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在原发性肝癌病情严重程度和预后判断中的作用,为肝癌患者病情和预后评估提供帮助。

杨建村. 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1036-1043 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1036.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i17.1036>

## 0 引言

原发性肝癌是全球范围内消化系统高发的恶性肿瘤,是男性第五常见的恶性肿瘤、女性第九常见的恶性肿瘤,全球每年约有50万-100万例新发肝癌<sup>[1]</sup>。在我国,肝癌发病率位居第四位,死亡率位居第三位<sup>[2]</sup>,严重威胁着人们的健康。肝癌患者首选肝切除或肝移植治疗,然而,大部分肝癌患者就诊时已属晚期,仅有9%-27%的患者可进行手术治疗,肝源的缺乏也极大的限制了肝移植的可行性<sup>[3,4]</sup>。肿瘤的生长、浸润、转移是患者死亡的重要原因<sup>[5-7]</sup>。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)是一种重要的基质金属蛋白酶,可以降解细胞外基质和基质膜成分<sup>[8,9]</sup>。富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种钙结合糖蛋白,属于基质细胞蛋白家族,在肿瘤细胞中能够抑制细胞粘附、促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等<sup>[10-12]</sup>。建立肝癌复发预测模型,有利于为肝癌患者病情和预后评估提供帮助,并为术后辅助治疗提供决策基础。本研究将探索MMP9和SPARC在原发性肝癌病情和预后评估中的价值,并为术后辅助治疗提供理论帮助。现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 在2012-04/2014-04,收集于宁海县中医医院普外科进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组,其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。所有组织病理类型均经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊。原发性肝癌患者中肝细胞癌24例,胆管细胞癌24例,混合型肝细胞-胆管细胞癌6例。其中研究组男36例,女18例,年龄42-74岁,平均年龄61.54岁±10.69岁。对照组男

表 1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 *n* (%)

组织	<i>n</i>	MMP9		SPARC	
		强阳性	评分 (mean ± SD)	强阳性	评分 (mean ± SD)
肝癌	54	30 (55.56)	7.74 ± 3.79	31 (57.41)	7.35 ± 3.37
癌旁	25	5 (20.00)	3.02 ± 2.54	4 (16.00)	2.92 ± 2.24
<i>t/χ<sup>2</sup></i>		8.76	6.52	11.87	6.91
<i>P</i>		0.003	<0.001	0.0006	<0.001

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白.

表 2 MMP9表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系(*n* = 54)

参数	<i>n</i>	MMP9表达			$\chi^2$	<i>P</i>
		阴性	弱阳性	强阳性		
年龄						
<65	24	3	7	14	0.73	0.63
≥65	30	6	7	17		
性别						
男	38	5	7	26	2.859	0.239
女	16	4	5	7		
T分期						
T2+T3	26	5	10	11	9.597	0.008
T4	28	4	2	22		
N分期						
N0	23	1	12	10	12.460	0.002
N1	31	4	3	24		
AJCC分期						
I + II	17	4	6	7	6.61	0.037
III+IV	37	5	4	28		
分化						
高分化	3	3	0	0	9.356	0.003
中低分化	51	6	13	32		
肿瘤大小						
≤3 cm	23	4	2	17	4.774	0.092
>3 cm	31	5	10	16		

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; AJCC: 美国癌症联合会.

17例, 女8例, 年龄40-72岁, 平均年龄60.83岁±10.21岁. 两组一般资料匹配良好(*P*>0.05), 具有可比性.

纳入和排除标准. 纳入标准: (1)肿瘤的原发部位为肝脏且均为R0切除; (2)正常肝组织经病理切片证实; (3)临床病理信息和随访信息完整; (4)术前未接受过放疗、化疗、射频消融治疗等其他治疗方式. 排除标准: (1)非原发性肝癌; (2)失访者.

1.2 方法 利用免疫组织化学染色(immohistochemistry, IHC)检测MMP9和SPARC在原发性肝癌组织中的表达: (1)切片首先置于60℃烘箱2 h脱蜡; (2)脱蜡和水化: 将组织芯片依次经二甲苯、二甲苯、100%乙醇、

100%乙醇、95%乙醇、85%乙醇、75%乙醇分别15 min、15 min、7 min、7 min、5 min、5 min、5 min进行脱蜡和水化, 然后置于蒸馏水中浸泡5 min; (3)抗原修复: 将1L柠檬酸钠缓冲液(pH6.0)置于不锈钢高压锅中加热煮沸; 将切片转移到切片架上, 浸泡于煮沸的柠檬酸钠缓冲液中4 min; 随后打开高压锅锅盖, 冷却至室温. (4)使用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (5)封闭: 采用3%过氧化氢溶液在室温、避光的条件下封闭组织芯片10 min; 然后用PBS在摇床上洗涤3次, 每次5 min; (6)一抗孵育: 按一定比例稀释抗体, 滴加足量的抗MMP9(1:1000, Abcam, 美国)、抗SPARC(1:1000,



表 3 SPARC表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系 (n = 54)

参数	n	阴性	SPARC表达		$\chi^2$	P
			弱阳性	强阳性		
年龄					5.78	0.055
<65	24	3	3	18		
≥65	30	6	11	13		
性别					0.071	0.965
男	38	6	10	22		
女	16	3	4	9		
T分期					10.400	0.006
T2+T3	26	8	8	10		
T4	28	1	6	21		
N分期					10.157	0.006
N0	23	8	5	10		
N1	31	1	9	21		
AJCC分期					10.015	0.004
I + II	17	8	3	6		
III+IV	37	3	9	25		
分化					13.248	0.001
高分化	22	7	9	6		
中低分化	32	2	6	24		
肿瘤大小					0.279	0.870
≤3 cm	23	5	5	13		
>3 cm	31	5	7	19		

SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会.

Abcam, 美国)抗体于切片上, 置于湿盒中4 ℃孵育过夜; (7)取出湿盒, 复温30 min, 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (8)二抗孵育: 配制抗兔的二抗, 滴加足量的于切片上, 室温下孵育1 h. 然后用PBS 在摇床上洗涤3 次, 每次5 min; (9)DAB显色: 滴加DAB溶液于组织芯片上, 镜下观察染色程度, 采用蒸馏水终止染色; (10)苏木素复染5 min, 蒸馏水冲洗5 min; (11)盐酸乙醇分化3 s, 流水返蓝20 min; (12)脱水、封片: 将组织芯片依次经75%乙醇、95%乙醇、100%乙醇、二甲苯、二甲苯分别5 min、5 min、5 min、15 min、15 min 进行脱水; 风干后用中性树胶封片, 然后置于显微镜下观察.

1.3 IHC 染色评分标准 IHC染色结果由两位具有10 年以上工作经历的病理科专家进行判定, 依据染色强度以及染色范围进行评分. 染色强度评分标准: 无染色为0分, 淡黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分. 染色范围评分标准: 0%-10%, 0分; 10%-25%, 1分; 26%-50%, 2分; 51%-75%, 3分; 76%-100%, 4分. 最终得分为染色强度和染色范围得分的乘积, 0-3分为阴性, 4-6分为弱阳性, 8-12分为强阳性.

1.4 分析指标 比较MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁

肝组织中的表达, 分析MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系, 分析MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响.

**统计学处理** 使用SPSS20.0统计软件对本研究数据进行分析, 计量资料表示方法为mean±SD, 采用t检验; 计数资料以百分率表示, 采用 $\chi^2$ 检验. 采用Kaplan-Meier法和COX回归分析进行生存分析, Log-rank检验两者差异性. 当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 MMP9、SPARC在肝癌组织和癌旁肝组织中的表达 MMP9、SPARC在肝癌组织中强阳性表达率为55.56%、57.41%, 均显著高于癌旁肝组织中强阳性表达率, 差异有统计学意义,  $P<0.05$ . MMP9、SPARC在肝癌组织中表达的评分均显著高于癌旁肝组织中表达的评分, 差异有统计学意义,  $P<0.05$ (表1).

2.2 MMP9、SPARC的表达与肝癌患者临床病理特征的关系 MMP9的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和分化程度的肝癌组织中具有统计学差异,  $P<0.05$ . SPARC的表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿

表 4 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响

参数	n	OS				DFS			
		单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
		$\chi^2$	P	HR (95%CI)	P	$\chi^2$	P	HR (95%CI)	P
年龄									
<65	24	1.899	0.168			1.130	0.288		
≥65	30								
性别									
男	38	0.039	0.844			0.000	0.984		
女	16								
T分期									
T2+T3	26	10.011	0.002	1.943 (0.709–5.327)	0.197	9.298	0.002	1.609 (0.633–4.089)	0.318
T4	28								
N分期									
N0	23	7.655	0.006	1.176 (0.462–2.998)	0.734	8.500	0.004	1.088 (0.434–2.727)	0.857
N1	31								
AJCC分期									
I + II	17	9.714	0.002	1.658 (0.382–7.196)	0.500	11.367	0.001	1.976 (0.491–7.945)	0.338
III+IV	37								
分化									
高分化	3	0.360	0.548			0.409	0.522		
中低分化	51								
肿瘤大小									
≤3 cm	23	3.337	0.068			1.032	0.310		
>3 cm	31								
MMP9表达									
阴性或弱阳性	21	7.720	0.005	3.826 (0.893–4.594)	0.041	8.073	0.003	4.120 (0.855–3.876)	0.038
强阳性	33								
SPARC表达									
阴性或弱阳性	21	8.90	0.003	4.026 (0.893–4.594)	0.039	9.70	0.001	4.820 (0.855–3.876)	0.030
强阳性	33								

MMP9: 基质金属蛋白酶-9; SPARC: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白; AJCC: 美国癌症联合会; OS: 总生存期; DFS: 无病生存期.

瘤分化程度的肝癌组织中具有统计学差异,  $P<0.05$ (表2和3).

2.3 MMP9、SPARC的表达对肝癌患者OS和DFS的影响 单因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性及高T分期、N分期、AJCC分期均是影响肝癌患者OS和DFS的独立预后因素,  $P<0.05$ . 多因素分析结果显示, MMP9、SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,  $P<0.05$ . 如图1、表4所示.

### 3 讨论

原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 发病率高, 预后差, 5年生存率仅5%左右<sup>[13,14]</sup>. 肝癌的侵袭和转移是预后差及患者死亡的主要原因. 在肿瘤的侵袭和转移过程中, 细胞外基质和基质膜的降解是关键的一步, 癌细胞突破细胞基质和基质膜, 浸润周围组织、转

移入血管, 从而实现肿瘤的转移<sup>[15-18]</sup>. 目前, 有大量研究表明MMP9、SPARC与细胞外基质和基质膜的降解有关. 本研究将以MMP9、SPARC建立肝癌复发预测模型, 为肝癌患者病情和预后评估提供帮助, 并为术后辅助治疗提供决策基础.

本研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高, 强阳性率显著高于癌旁肝组织, 且MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异. 以上结果提示MMP9在肝癌中发挥促癌作用, 肝癌组织中表达明显较高可为肝癌的诊断提供帮助; MMP9表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异, 提示MMP9可能促进肿瘤侵袭、转移, 有助于病情的判断. 进一步的单因素和多因素生存分析发现, MMP9表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素, 为肝癌预后的

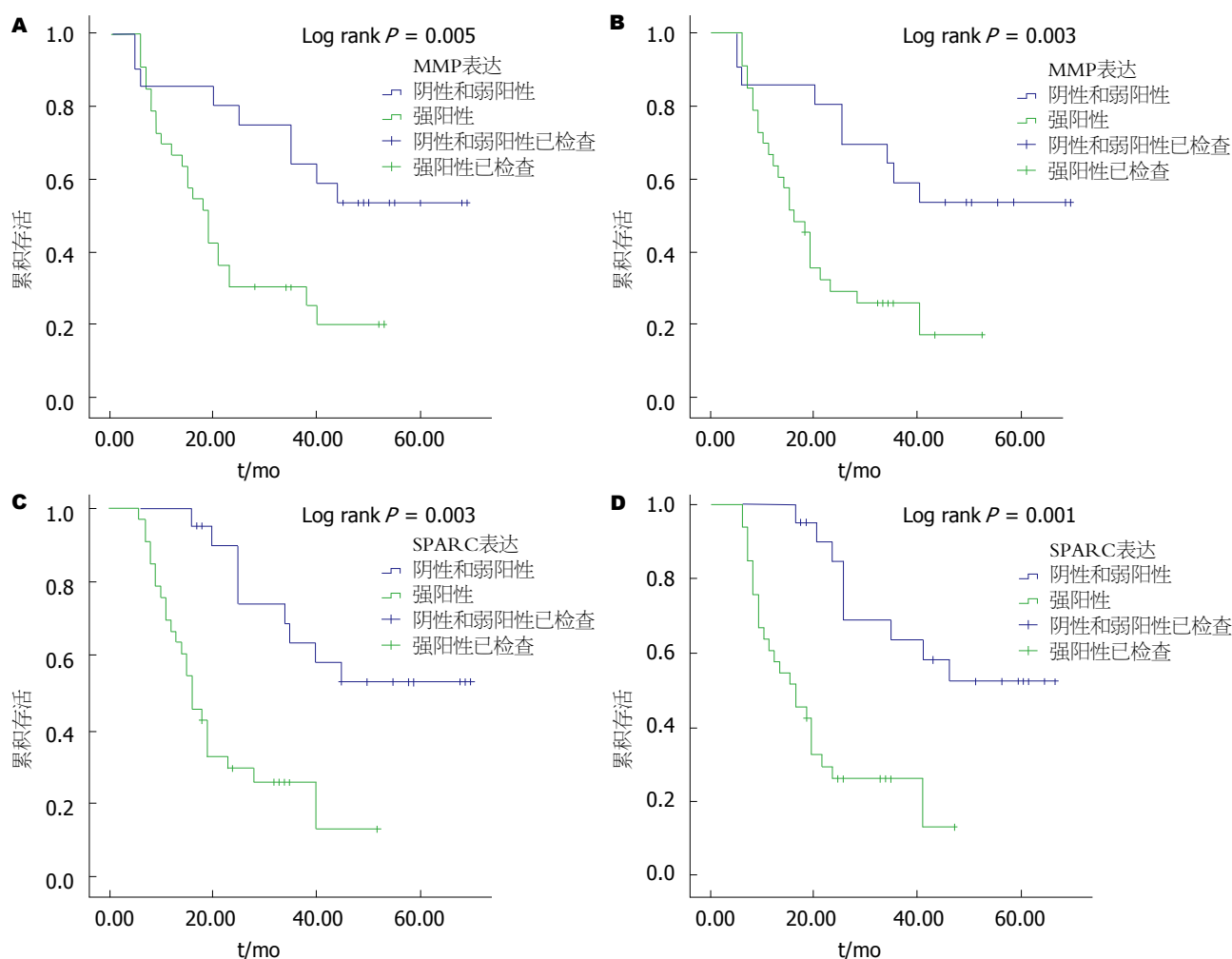


图 1 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白的表达对肝癌患者总生存期和无病生存期的影响。A: 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)表达对肝癌患者总生存期(overall survival, OS)的影响, MMP表达量越高, OS越低; B: MMP表达对肝癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)的影响, MMP表达量越高, DFS越低; C: 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)表达对肝癌患者OS的影响, SPARC表达量越高, OS越低; D: SPARC表达对肝癌患者DFS的影响, SPARC表达量越高, DFS越低。

判断提供参考。基质金属蛋白酶是一类钙离子依赖的蛋白水解酶,能够降解细胞外基质, MMP9是其重要的组分,能够通过多种作用在肿瘤的侵袭和转移中发挥作用,如破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,调节肿瘤细胞和基质的黏附,激活血浆纤维蛋白原和层粘连蛋白-5的活性,促进生长因子分泌等,从而降解细胞外基质和基质膜成分,促进肿瘤血管生成,加速肿瘤血管生长、侵袭和转移<sup>[19-22]</sup>。作志远等<sup>[23]</sup>研究发现, MMP9在肝癌组织中表达明显较高,且与肿瘤微血管形成有关,促进肝癌侵袭和转移。此外,黄东等<sup>[24]</sup>研究表明, MMP9在肝癌组织中表达明显较高,可以作为肝癌,尤其是早期肝癌的诊断指标。上述研究结果与本实验结果相似,进一步证实了MMP9在肝癌进展中的作用。

本研究还发现, SPARC在肝癌组织中表达强阳性率和评分均显著高于正常肝组织,且SPARC表达在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌

组织中具有差异。上述结果表明SPARC在肝癌组织中表达明显较高,可能促进肿瘤侵袭、转移,从而为肝癌的诊断和病情判断提供帮助。进一步的单因素和多因素生存分析发现, SPARC表达强阳性是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌预后的判断提供参考。SPARC是一种具有多种功能的钙结合糖蛋白,具有以下作用:抗粘附,促进肿瘤细胞和瘤体分离;改变基质成分,促进基底膜溶解和内皮细胞移动;刺激血管生成和细胞生长;从而促进肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[25-28]</sup>。江冬莲等<sup>[29]</sup>研究发现, SPARC在结直肠癌组织中表达明显较高,且与肿瘤分化、转移呈正相关,提示SPARC在肿瘤的侵袭转移中发挥作用。Le等<sup>[30]</sup>研究表达, SPARC在肝癌组织中显著高表达,与肿瘤T分期、N分期和TNM分期呈正相关,能够促进肿瘤细胞侵袭和转移。

总之, MMP9和SPARC在肝癌组织中表达均明显较高,且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分

化程度的肝癌组织中具有差异,是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可辅助建立肝癌复发预测模型,为肝癌患者病情和预后评估提供帮助,并为术后辅助治疗提供决策基础。

## 文章亮点

### 实验背景

原发性肝癌在我国发病率高,大部分患者就诊时已属于晚期,患者预后差,寻找原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估的分子标志具有重大意义。已有学者发现基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP9)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)在原发性肝癌患者中表达明显升高,但MMP9、SPARC在原发性肝癌早期诊断、病情严重程度、预后评估中的作用尚不清楚。

### 实验动机

本研究采用原发性肝癌和癌旁正常肝组织进行免疫组化检测MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,旨在为临床判断提供客观参考。

### 实验目标

本研究通过检测原发性肝癌和癌旁正常肝组织中MMP9、SPARC的表达,并分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系,为临床判断提供客观参考。

### 实验方法

本研究选取于我院进行肝癌切除术的54例原发性肝癌患者术后组织标本作为研究组,其中25例癌旁肝组织(均距离肿瘤边缘大于2 cm的组织)标本作为对照组。经两位具有10年以上工作经历的病理科专家确诊病理分级,并采用免疫组化方法检测MMP9、SPARC的表达,分析其表达与患者病情严重程度和预后的关系。本研究的独特之处在于从临床标本着手研究MMP9、SPARC的表达与患者病情严重程度和预后的关系。

### 实验结果

MMP9、SPARC强阳性表达是肝癌患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的预后因素( $P<0.05$ )。

### 实验结论

本研究检测了原发性肝癌和癌旁组织中MMP9、SPARC的表达并分析其表达与患者病情严重程度和预

后的关系,这是此前业内学者所未曾涉及到的;通过本研究结论,证实了MMP9、SPARC在肝癌组织中表达明显较高,且在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异。MMP9、SPARC强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助。

### 展望前景

本研究得出了MMP9、SPARC在不同T分期、N分期、AJCC分期和肿瘤分化程度的肝癌组织中具有差异,且其强阳性表达是影响肝癌患者OS和DFS的预后因素,可能为肝癌严重程度和预后评估提供帮助的结果,但是该研究结果应用于临床还有一段不短的路要走,还需要更多的临床实验进一步完善此结果。

### 致谢

感谢我院普外科各位老师对我的帮助,感谢病理科2位专家对免疫组化染色评分的判定!

## 4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Cho YK. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1835-6; author reply 1836-7 [PMID: 18691196 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01959\_3.x]
- 4 Kim YS, Rhim H, Cho OK, Koh BH, Kim Y. Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol* 2006; 59: 432-441 [PMID: 16690240 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.03.007]
- 5 刘敏, 曾霞, 侯恩存, 王树声. Glypican3、MMP-9和MMP-14在原发性肝癌中的表达与临床意义. *重庆医学* 2014; 2: 173-176 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.016]
- 6 刘永伟, 吴向民. 血清AFP、CA199和CEA水平在肝癌诊断和预后中的作用. *检验医学* 2017; 32: 406-409 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2017.05.014]
- 7 刘毅, 王进, 陈雨信, 徐克森, 李海林. 基质金属蛋白酶-9在小鼠肝脏部分缺血再灌注并肝细胞癌门静脉转移模型中的表达及临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2014; 20: 810-815 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.11.012]
- 8 肖英, 程爱兰. 细胞骨架在肿瘤侵袭转移中的研究进展. *中国肿瘤临床* 2016; 43: 1007-1011 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.22.828]
- 9 赵国军, 黄俊星. PEDF、CCR7和MMP9在食管癌中的研究进展. *现代肿瘤医学* 2014; 8: 1951-1954 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.08.65]
- 10 韩玮, 徐旋旋, 何大伟, 曹方, 丁厚中. SPARCL1基因对肝癌SMC-7721细胞增殖与凋亡的影响. *江苏大学学报(医学版)* 2016; 4 [DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160076]



- 11 朱璐, 金平. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与恶性肿瘤. 国际肿瘤学杂志 2010; 37: 504-507 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2010.07.008]
- 12 华红伟, 姜峰, 胡薇薇, 李静, 丁罡. 肝癌细胞中SPARC表达及其与糖酵解作用的相关性. 实用癌症杂志 2014; 9: 1045-1049 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2014.09.001]
- 13 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 394-399 [PMID: 23070690 DOI: 10.3322/caac.21161]
- 14 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458 [PMID: 20628345 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.100]
- 15 李振宇, 王伟林, 方哲平. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子CD147和基质金属蛋白酶9在肝癌中的表达及其临床意义. 肿瘤 2010; 30: 215-219 [DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2010.03.009]
- 16 邱峰, 费建平, 陆艺, 姜保成. miR-26a对肝癌细胞侵袭迁移能力的影响及初步机制的研究. 现代肿瘤医学 2016; 24: 878-881 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.06.008]
- 17 曹宽, 鲍仲明, 周新宇, 贾广宇, 张斌, 温泉, 王人颢. 乙型肝炎病毒X蛋白对肝癌细胞侵袭与迁移能力的作用及机制. 中华消化外科杂志 2017; 16: 177-182 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.013]
- 18 李聪, 邢秀亚, 张巍, 李京华, 王璇, 张洪海, 杨耿侠, 生守鹏, 孙玉. 肝癌中星形细胞上调基因1作用于microRNA-885-5p/基质金属蛋白酶9信号通路促进肝癌转移的机制研究. 中华消化外科杂志 2016; 15: 161-167 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.02.010]
- 19 程欣, 黄颖, 刘宁. 基质金属蛋白酶-9与结直肠癌. 国际肿瘤学杂志 2016; 43: 538-540 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.07.015]
- 20 刘瑞枝. 基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶-26在子宫内膜样腺癌中的表达与相关分析. 中国药物与临床 2016; 16: 1143-1146 [DOI: 10.11655/zgywylc.2016.08.017]
- 21 张秀景. 口腔恶性肿瘤中基质金属蛋白酶-9的功能变化. 安徽医药 2017; 21: 1172-1175 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.002]
- 22 陈丹, 王凯冰, 李加柱, 隋红. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战. 中国肿瘤 2017; 26: 203-209 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A008]
- 23 仵志远, 姜德清, 郝占伟. CD147和基质金属蛋白酶-9在肝细胞肝癌中的表达与微血管生成的相关性. 蚌埠医学院学报 2015; 40: 450-452 [DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.04.010]
- 24 黄东, 刘丹, 孙敏, 李恒, 陈秋菊, 陈登刚. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9和磷脂酰乙醇蛋白聚糖-3表达及临床病理意义. 中华实验外科杂志 2016; 33: 2200-2202 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.09.042]
- 25 黄海波, 赵燕, 杨树军. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在食管癌中的研究进展. 国际肿瘤学杂志 2014; 41: 918-921 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2014.12.013]
- 26 冯颖, 杨雪, 王宪波. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与原发性肝癌发生发展的关系. 临床肝胆病杂志 2018; 4: 419-423 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.045]
- 27 欧阳吟月, 乐勇, 张永法, 郭荣平, 石明. SPARC在肝癌中的表达及其临床意义. 实用癌症杂志 2016; 31: 701-703 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.05.002]
- 28 郑向文, 李文省, 刘景峰. 肝细胞肝癌组织中Bcl-2核表达和SPARC表达临床意义的探讨. 中国现代医学杂志 2013; 23: 58-61 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.24.013]
- 29 江冬莲, 曹仕琼, 江燕丽. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白、基质金属蛋白酶-2在结直肠癌和结直肠腺瘤中的表达及其临床意义. 临床内科杂志 2017; 34: 345-348 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.05.019]
- 30 Le Bail B, Faouzi S, Boussarie L, Guirouilh J, Blanc JF, Carles J, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Rosenbaum J. Osteonectin/SPARC is overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 1999; 189: 46-52 [PMID: 10451487 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

