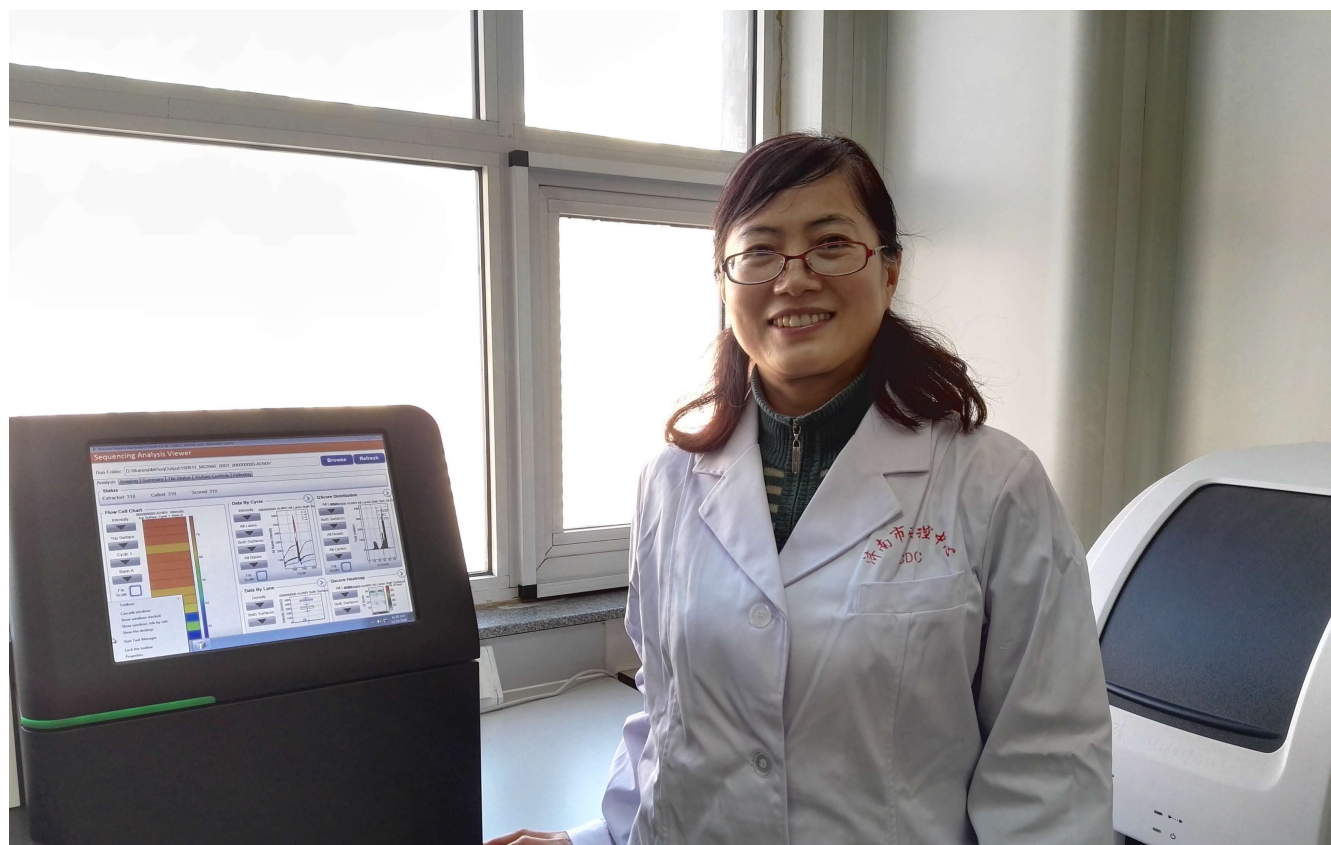


# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 28 日 第 26 卷 第 36 期 (Volume 26 Number 36)



## 36 / 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)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

2083 肝窦阻塞综合征的影像学表现

徐婷, 杨小倩, 宋宇虎

2088 抑癌基因甲基化与结直肠癌风险因素的研究进展

邓伟, 芦永福

### 临床研究

2096 胃食管反流病患者食管动力及酸暴露特点分析

张亚军, 黎永军, 李桂芹, 马潇潇, 李玥

2102 大肠侧向发育型肿瘤的临床特征及内镜下手术治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

### 文献综述

2109 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

2115 血清胃蛋白酶原对胃部疾病的诊断价值

甘建, 程荣贵, 王韶峰

### 临床实践

2120 中西医结合治疗在脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎患者中的应用效果观察

朱微微, 姚憬, 池美华, 王忠建

2127 3DSTI评估胃癌患者经蒽环类药物化疗后左心室功能变化的临床应用

张玮, 黄敬垣, 李浩

## 消 息

- 2087 《世界华人消化杂志》栏目设置  
2101 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2114 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2126 《世界华人消化杂志》外文字符标准  
2132 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

王春荣, 副主任技师, 1998年山东农业大学硕士研究生毕业后进入济南市疾病预防控制中心工作, 2004年考入山东大学攻读博士研究生, 2008年毕业获博士学位. 2008年9月任济南市疾病预防控制中心病毒性肝炎检验所副所长, 主要从事分子病毒学研究. 主研课题3项, 参研课题6项, 其中1项获济南市科技进步二等奖. 此外, 发表SCI论文6篇, 国内核心期刊论文30余篇. 目前, 兼任山东大学硕士学位研究生合作导师、山东省食品科学技术学会理事.

## 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 2018-12-28

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

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:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](https://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)<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: 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)》和《超星期刊域出版平台(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90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

# Contents

Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

## EDITORIAL

2083 Imaging manifestations of hepatic sinusoidal obstruction syndrome

*Xu T, Yang XQ, Song YH*

2088 Methylation of tumor suppressor genes and risk factors of colorectal cancer

*Deng W, Lu YF*

## CLINICAL RESEARCH

2096 Characteristics of esophageal motility and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease

*Zhang YJ, Li YJ, Li GQ, Ma XX, Li Y*

2102 Laterally spreading tumors: Clinical features and curative effects of endoscopic surgery

*Zhang Y, Zhang W, Zhang Y*

## REVIEW

2109 Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

*Jiang YY, Zheng SJ*

2115 Diagnostic value of serum pepsinogen in gastric diseases

*Gan J, Cheng RG, Wang SF*

## CLINICAL PRACTICE

2120 Therapeutic effect of combined traditional Chinese and Western medicine treatment in patients with chronic atrophic gastritis of spleen-stomach deficiency-cold type

*Zhu WW, Yao J, Chi MH, Wang ZJ*

2127 Clinical application of three-dimensional speckle tracking imaging in evaluating left ventricular function in patients with gastric cancer after anthracycline chemotherapy

*Zhang W, Huang JY, Li H*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 36 Dec 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Rong Wang, Deputy Director Technician, Jinan Center for Disease Control and Prevention, No. 2 Weiliu Road of Huaiyin District, Jinan 250021, Shandong Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### 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** December 28, 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 <https://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)

<https://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)

<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

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



## 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展

蒋莹莹, 郑素军

蒋莹莹, 郑素军, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心 北京市 100069

蒋莹莹, 硕士研究生, 主要研究方向为病毒性肝病.

基金项目: 北京市科学技术委员会资助临床特色项目, No. Z151100004015066; 十三五国家科技攻关项目, Nos. 2017ZX10302201-004; 2017ZX10202203-006.

作者贡献分布: 本文综述由蒋莹莹完成; 郑素军校审.

通讯作者: 郑素军, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病与人工肝中心. zhengsunjun003@126.com

收稿日期: 2018-09-19

修回日期: 2018-10-16

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-28

### Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng

Ying-Ying Jiang, Su-Jun Zheng, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Beijing Municipal Science and Technology Commission, No. Z151100004015066; National Science and Technology Key Project, No. 2017ZX10302201-004 and No. 2017ZX10202203-006.

Corresponding author: Su-Jun Zheng, Professor, Chief Physician, Complicated Liver Disease and Artificial Liver Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutou, You'anmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsunjun003@126.com

Received: 2018-09-19

Revised: 2018-10-16

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-28

### Abstract

Sphingolipids are a class of novel lipid bioregulatory molecules that play important roles in regulating cell growth, differentiation, proliferation, and apoptosis. Sphingolipid metabolism disorders could induce the development of various diseases including hepatocellular carcinoma (HCC). With the development of lipidomics, it has been demonstrated that sphingolipids play an increasingly essential role in the occurrence, development, and outcome of HCC. Studies have shown that sphingolipids can be used as a new biomarker for the diagnosis of HCC, and regulation of the sphingolipid metabolism pathway may be a potential target for the treatment of HCC. This paper reviews the current progress in research of sphingolipids with regard to their classification, metabolic pathways, role in the development of HCC, and the possibility as a target for diagnosis and treatment of HCC.

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

Key Words: Sphingolipid; Hepatocellular carcinoma; Ceramide; Glycosphingolipid; Sphingosine 1-phosphate

Jiang YY, Zheng SJ. Progress in research of sphingolipids in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

### 摘要

鞘脂是一系列新型的脂质生物调控分子, 在调控细胞生长、分化、增殖以及凋亡等方面具有重要的生物学作用. 鞘脂代谢紊乱可以诱发包括肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在内的多种疾病的发生. 随着脂质组学技术的发展, 越来越多的研究表明

鞘脂在HCC发生、发展及转归中起到重要的作用. 研究表明鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 且调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面的研究现状做一综述.

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

关键词: 鞘脂; 肝细胞癌; 神经酰胺; 糖鞘脂; 1磷酸鞘氨醇

**核心提要:** 鞘脂代谢紊乱可以诱发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生. 鞘脂可以作为诊断HCC的新型标志物, 调控鞘脂代谢通路可能成为治疗HCC的潜在靶点. 本文从鞘脂的分类、鞘脂在HCC的发生发展中的作用、鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

蒋莹莹, 郑素军. 肝细胞癌的鞘脂组学研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(36): 2109-2114

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i36/2109.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i36.2109>

## 0 引言

鞘脂广泛存在于动物、植物、真菌、原核动物和病毒中, 是十八碳氨基乙醇为基本骨架合成的、一系列新型的脂质生物调控分子. 鞘脂在细胞膜结构、能量提供和信号传导方面发挥着重要作用, 可调控细胞生长、分化、迁徙及凋亡过程, 其代谢失常会导致肿瘤、免疫性疾病、炎症、心血管等疾病的发生<sup>[1-5]</sup>. 从鞘脂组学角度研究疾病的发生发展规律, 寻找诊断、治疗靶点, 是目前的研究热点之一. 目前, 已有多种研究发现, 鞘脂与肝脏炎症性疾病、肝纤维化、肝细胞脂肪变性等肝脏疾病密切相关<sup>[6-9]</sup>.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 位于肿瘤相关死亡的第3位. 大约70%-90%的HCC患者由肝硬化进展而来<sup>[10-12]</sup>. 由于HCC早期缺乏典型症状或特异性生物标志物, 许多患者在确诊时已进入晚期阶段, 并且失去了治疗方案选择的最佳时机. 目前手术是HCC最有效的治疗方法, 但并不是所有的HCC患者均适合手术治疗<sup>[13]</sup>. 因此寻找HCC新型的诊断标志物及治疗药物十分重要. 近年来有研究发现鞘脂代谢参与了HCC的发生发展过程. 本文从鞘脂的分类、代谢通路, 鞘脂对肝细胞增殖与凋亡的影响, 鞘脂在HCC的发生发展中的作用, 以及鞘脂作为HCC诊断、治疗靶点的可能性等方面做一综述.

## 1 鞘脂的分类及代谢

鞘脂是一类以鞘氨醇为骨架的较复杂的化合物, 鞘脂类化合物包括神经酰胺(ceramide, Cer)、二氢神经酰胺(dihydroceramide, DHcer)、1-磷酸神经酰胺(ceramide-1-phosphate, Cer-1P)、鞘氨醇(sphingosine, Sph)、二氢鞘氨醇(dihydrosphingosine, DHSph)和1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, SIP)、糖鞘脂(glycosphingolipids, GlcSPL)、鞘磷脂等. 脂质结构的多样性决定了其具有不同的生理功能.

鞘脂组学(sphingolipidomics)是以鞘脂为靶向的脂质组学, 主要探究鞘脂化合物及其代谢通路的变化<sup>[14]</sup>. 利用鞘脂组学研究鞘脂与疾病之间的关系是目前研究的热点<sup>[15,16]</sup>. 随着鞘脂组学研究的发展, 其检测方法也取得了长足进展. 目前已经建立鞘脂的分离和分析技术主要包括: 薄层色谱, 高效液相色谱-质谱, 电喷雾电离质谱, 核磁共振等<sup>[8,9]</sup>. 鞘脂检测方法的快速发展, 为深入认识鞘脂的结构及其功能奠定了坚实的基础.

鞘脂的代谢较为复杂, 其中Cer处于鞘脂代谢网络中的核心位置(图1), 其合成包括主要发生在内质网的从头合成, 以及由鞘磷脂、糖鞘脂或者其他鞘脂类化合物转化而来的补救合成两条途径. 从头合成途径由L-丝氨酸和棕榈酰辅酶A通过丝氨酸棕榈酰转移酶(serine palmitoyltransferase, SPT)合成3-酮基二氢鞘氨醇, 然后被还原为DHSph, 在神经酰胺合成酶(ceramide synthase, CerS)的作用下生成DHcer, 并进一步生成Cer, 其中SPT是鞘脂从头合成途径的限速酶. 此外, 鞘磷脂通过鞘磷脂酶(phingomyelinase, SMase)、糖鞘脂通过葡萄糖苷酶(GCase)水解等补救合成途径也可以转化成Cer. 合成的Cer一方面可以通过神经酰胺激酶(ceramide kinase, CK)生成Cer-1P; 另一方面可以通过神经酰胺酶(ceramidase, CDase)生成鞘氨醇, 并进一步由鞘氨醇激酶(sphingosine kinase, SPHK)生成SIP<sup>[1]</sup>.

## 2 鞘脂与肝细胞的增殖与凋亡

近年来, 鞘脂代谢与肝脏疾病发生发展之间的关系引起了广泛的关注, 鞘脂介导的代谢通路参与调控肝细胞增殖与凋亡的过程.

研究发现, Cer作为诱导细胞凋亡的介质能够同时触发内源性与外源性的细胞凋亡. Cer能通过内质网和线粒体途径, 参与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)引起的凋亡通路<sup>[17]</sup>. TNF作为死亡配体之一, 其与肝脏病理损伤关系最为密切. SMase可以水解鞘磷脂生成Cer, 根据pH的不同, SMase可以分为酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASMase)、碱性鞘磷脂酶(alkaline sphingomyelinase, ALKSMase)和中性鞘磷脂酶(neutral

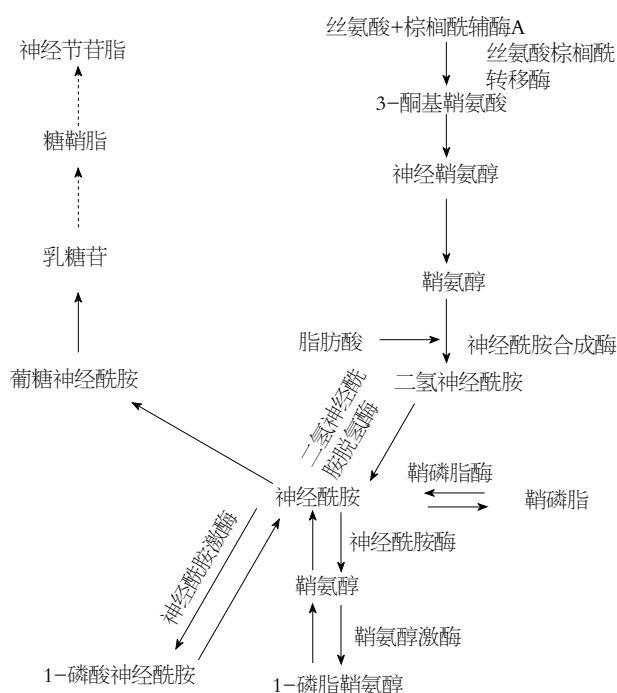
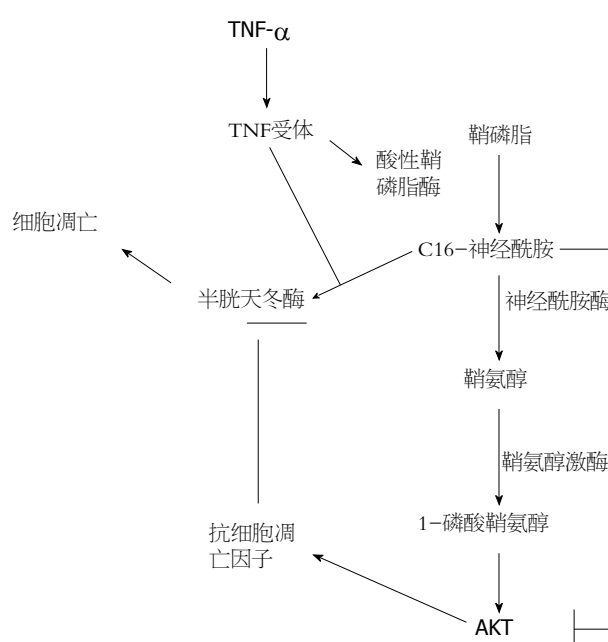


图1 鞘脂类化合物代谢通路[44]。

sphingomyelinase, NSMase). 在TNF介导的信号转导通路中, ASMase是介导肝脏损伤的关键酶, 抑制ASMase的活性可以减弱细胞凋亡反应<sup>[18]</sup>。此外, 鞘脂中的酰基链长度和组成在调节TNF- $\alpha$ 受体1(TNFR1)的内化和肝细胞凋亡信号传导中具有至关重要的作用<sup>[19]</sup>。同时, 一些鞘脂类化合物也能促进肝细胞的增殖。研究发现S1P具有促进细胞增殖和抗凋亡的作用。S1P可以通过促进人肝窦内皮细胞中IL-6和血管内皮生长因子的产生, 从而促进肝细胞的增殖。用S1P刺激肝细胞后DNA的合成能力比没有S1P刺激的合成能力更强<sup>[20]</sup>。任何原因引起的鞘脂类化合物动态平衡的改变均可影响肝细胞的生存与凋亡(图2)。

### 3 鞘脂与HCC

**3.1 鞘脂在HCC发生发展中的作用** 近年来, 鞘脂在癌细胞相关功能以及预防癌症的发生发展等方面的作用备受关注。既往研究显示, 鞘脂代谢紊乱参与了HCC的发病过程<sup>[21,22]</sup>。一般认为, Cer、鞘氨醇促进肝癌细胞凋亡<sup>[23,24]</sup>, 与之相拮抗, Cer-1P、S1P可促进肿瘤增殖、迁移、转化、血管生成<sup>[25,26]</sup>。HCC的体内、体外模型显示, C6纳米脂质体神经酰胺发挥抗血管生成和抗肿瘤作用, C6纳米脂质体Cer的全身给药可以减少血管生成, 同时可以诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[24]</sup>。细胞凋亡研究发现, 在肝癌组织中鞘氨醇激酶的mRNA水平比临近的非肝癌组织含量高, 且肝癌患者血清中S1P水平高于正常人<sup>[27,28]</sup>。Cheng等<sup>[29]</sup>研究结果显示, S1P可以作为Hippo

图2 肝细胞内TNF- $\alpha$ 影响鞘脂信号通路模型[45]。

途径的上游阻遏物, 从而诱发HCC细胞中YAP的活化, 导致了HCC的发生。此外, 用淫羊藿素抑制HCC细胞中鞘氨醇激酶的活化, 能够促进肝癌细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。各种病因引起的鞘脂代谢网络紊乱, 包括神经酰胺的生成减少或降解增多, 或Cer-1P、S1P生成增多, 它们间的代谢失衡导致的肝细胞增殖失控, 均会促进HCC的发生、生长、侵袭和转移<sup>[2,3]</sup>。

**3.2 鞘脂在肝癌诊断中的作用** 鞘脂在肝癌诊断中的作用成为目前研究的热点之一。Grammatikos等<sup>[31]</sup>检测了不同碳链长度[包括长链(C16-C20)和非常长链( $\geq$ C22)]的Cer及其相关代谢产物, 目的是鉴别肝癌与肝硬化患者。研究发现, C16- Cer和S1P可以作为肝癌的诊断标志物。我们曾经对血清鞘脂在乙肝相关性甲胎蛋白阴性的HCC的诊断价值方面进行过相关研究<sup>[32]</sup>, 本研究检测了包括Cer、Cer-1P、鞘氨醇、S1P等61种鞘脂。与Grammatikos等<sup>[31]</sup>研究相比, 我们研究中检测的鞘脂种类更全面, 不仅包含长链和非常长链Cer, 同时也对短链[C8-C14]Cer进行了检测。结果发现上调的Cer(d18: 1/8: 0)-1-P有助于鉴别乙肝相关性甲胎蛋白阴性HCC, 其灵敏度为81.6%, 特异度为86.7%。我们下一步将探讨其对各种病因所致肝癌中的诊断价值。

有研究发现几乎所有的癌症均伴随异常糖基化的发生<sup>[33]</sup>, 杜昊骐等<sup>[34]</sup>认为岩藻糖基化是癌症发生的早期现象。Zhu等<sup>[35]</sup>研究在HCC组织中发现了岩藻糖基化糖鞘脂的异常高表达, 末端含有Fuc $\alpha$ 2Gal-结构的糖鞘脂可以作为HCC诊断标志物及其治疗的靶点。目前糖鞘脂与甲胎蛋白用于HCC诊断价值效能高低的报道较为少



见. 有研究者对癌症相关碳水化合物抗原作为诊断HCC的特异性标志物进行了比较, 结果发现抗二硫糖基半乳糖苷, 抗岩藻糖基GM1和抗Gb2有助于鉴别乙肝相关性HCC, 且比甲胎蛋白具有更好的预测灵敏度<sup>[36]</sup>.

**3.3 鞘脂在肝癌治疗中作用** 目前越来越多的研究发现鞘脂可以作为肝癌治疗的靶点, 其中Cer在肝癌诊断中的作用引起了广泛的关注. 有研究发现, 多种(潜在)具有抗HCC作用的药物/试剂, 其机制是通过模拟Cer活性或影响Cer水平来发挥抗癌作用. Li等<sup>[7]</sup>发现纳米脂质体C6-Cer(LipC6)可以增加小鼠的抗肿瘤免疫应答并减缓肝肿瘤的生长. 在患有肝肿瘤的小鼠中, 注射LipC6可以减少肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)的数量和TAM抑制抗肿瘤免疫应答的能力. 同时, LipC6还增加肿瘤抗原特异性(tumor antigen-specific, TAS)的CD8 + T细胞的抗肿瘤作用. 既往研究显示雷帕霉素(mTOR)在促进HCC的发生、发展及药物抗性中发挥重要作用<sup>[37]</sup>. Liu等<sup>[38]</sup>发现AZD-8055作为一种新型mTOR抑制剂, 具有抗HCC的作用, 而短链Cer(C6)能够显著增强AZD-8055诱导HCC细胞凋亡的能力. 这种诱导抗存活及促凋亡的协同作用仅发生在原代培养人的HCC细胞中, 而在正常细胞中未见该现象. 也有研究报道<sup>[39]</sup>, Cer可以作为调节自噬的重要效应分子发挥抗癌作用: 褪黑素可以诱导细胞自噬, 并且可以刺激从头合成途径、增强酸性鞘磷脂酶(ASMase)活性进而使Cer水平升高, 诱导肝癌细胞凋亡. 而抑制丝氨酸棕榈酰转移酶可以阻止褪黑素诱导的自噬和细胞凋亡. 此外, 华蟾素可以通过抑制鞘氨醇激酶1的活性和诱导Cer的产生, 进而诱导培养的HCC细胞的生长抑制和凋亡<sup>[40]</sup>.

研究证明亚硒酸钠是肝癌细胞系有效的细胞毒性剂<sup>[41]</sup>. Chatzakos等<sup>[42]</sup>研究提出亚硒酸盐和鞘氨醇激酶1抑制剂的联合应用可用于治疗肝癌, 而对正常肝细胞没有影响. 本研究发现抑制鞘氨醇激酶1的活性能够提高神经酰胺及活性氧的水平, 进而诱导肝癌细胞的凋亡. Ji等<sup>[43]</sup>发现马齿苋脑苷A(portulacerebroside A)可以通过调节相关mRNA和蛋白质的表达, 从而抑制人HCCLM3肝癌细胞的侵袭和转移. 这是一项揭示马齿苋脑苷A在肝癌抗转移治疗中的潜在治疗应用的研究.

以上研究结果显示, 鞘脂在今后肝癌的治疗中具有潜在的价值. 但是目前这些试剂/药物在人肝癌患者中的应用鲜有报道, 治疗疗效也尚待评估. 因此, 应深入研究鞘脂在其中所起到的关键作用, 扩展在生物模型中的应用, 充分发挥鞘脂作为治疗肝癌的潜在靶点的优势, 为肝癌治疗药物的研发提供新希望.

## 4 结论

生物标志物的最终目标是提供改善疾病的诊断或预后

的新方法. 鞘脂作为代谢网络中重要的信使分子及其调节HCC细胞增殖与凋亡的功能, 使鞘脂作为HCC的新型诊断标志物与治疗药物成为可能. 尽管鞘脂代谢及代谢通路中相关酶的研究虽已有长足进展, 但是鞘脂组学在HCC生物学作用以及其作为新兴治疗靶标的相关研究, 目前正处于由结构探究和病理/细胞表型分析向具体生物学作用机制及信号通路研究的转变, 鞘脂在HCC发展中的作用机制及具体信号通路尚未完全明确. 鞘脂对HCC的预防、诊断、治疗及机制仍需要进一步的研究.

## 5 参考文献

- Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 282-302.e8 [PMID: 29906416 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031]
- Pralhada Rao R, Vaidyanathan N, Rengasamy M, Mammen Oommen A, Somaiya N, Jagannath MR. Sphingolipid metabolic pathway: an overview of major roles played in human diseases. *J Lipids* 2013; 2013: 178910 [PMID: 23984075 DOI: 10.1155/2013/178910]
- Morales A, Mari M, Garcia-Ruiz C, Colell A, Fernandez-Checa JC. Hepatocarcinogenesis and ceramide/cholesterol metabolism. *Anticancer Agents Med Chem* 2012; 12: 364-375 [PMID: 22043999]
- Podbielska M, Szulc ZM, Kurowska E, Hogan EL, Bielawski J, Bielawska A, Bhat NR. Cytokine-induced release of ceramide-enriched exosomes as a mediator of cell death signaling in an oligodendroglioma cell line. *J Lipid Res* 2016; 57: 2028-2039 [PMID: 27623848 DOI: 10.1194/jlr.M070664]
- Knupp J, Martinez-Montañés F, Van Den Bergh F, Cottier S, Schneider R, Beard D, Chang A. Sphingolipid accumulation causes mitochondrial dysregulation and cell death. *Cell Death Differ* 2017; 24: 2044-2053 [PMID: 28800132 DOI: 10.1038/cdd.2017.128]
- Norris GH, Blesso CN. Dietary sphingolipids: potential for management of dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev* 2017; 75: 274-285 [PMID: 28383715 DOI: 10.1093/nutrit/nux004]
- Krautbauer S, Wiest R, Liebisch G, Buechler C. Associations of systemic sphingolipids with measures of hepatic function in liver cirrhosis are related to cholesterol. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2017; 131: 25-32 [PMID: 28647317 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.06.004]
- Li JF, Qu F, Zheng SJ, Ren F, Wu HL, Liu M, Ren JY, Chen Y, Duan ZP, Zhang JL. Plasma sphingolipids: potential biomarkers for severe hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *Mol Med Rep* 2015; 12: 323-330 [PMID: 25695872 DOI: 10.3892/mmr.2015.3361]
- Qu F, Zheng SJ, Liu S, Wu CS, Duan ZP, Zhang JL. Serum sphingolipids reflect the severity of chronic HBV infection and predict the mortality of HBV-acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2014; 9: e104988 [PMID: 25136927 DOI: 10.1371/journal.pone.0104988]
- European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka

- Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2015; 63: 131-140 [PMID: 25724366 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.031]
- 12 Xu G, Wang Y, Li W, Cao Y, Xu J, Hu Z, Hao Y, Hu L, Sun Y. COX-2 Forms Regulatory Loop with YAP to Promote Proliferation and Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Neoplasia* 2018; 20: 324-334 [PMID: 29505957 DOI: 10.1016/j.neo.2017.12.004]
- 13 Kapitanov T, Neumann UP, Schmeding M. Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: Surgical Resection versus Transarterial Chemoembolization-A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 696120 [PMID: 25642245 DOI: 10.1155/2015/696120]
- 14 Haynes CA, Allegood JC, Park H, Sullards MC. Sphingolipidomics: methods for the comprehensive analysis of sphingolipids. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2696-2708 [PMID: 19147416 DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.057]
- 15 Montefusco DJ, Allegood JC, Spiegel S, Cowart LA. Non-alcoholic fatty liver disease: Insights from sphingolipidomics. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 504: 608-616 [PMID: 29778532 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.078]
- 16 Qu L, Qu F, Jia Z, Wang C, Wu C, Zhang J. Integrated targeted sphingolipidomics and transcriptomics reveal abnormal sphingolipid metabolism as a novel mechanism of the hepatotoxicity and nephrotoxicity of triptolide. *J Ethnopharmacol* 2015; 170: 28-38 [PMID: 25978956 DOI: 10.1016/j.jep.2015.05.010]
- 17 Jain A, Beutler O, Ebell K, Korneev S, Holthuis JC. Diverting CERT-mediated ceramide transport to mitochondria triggers Bax-dependent apoptosis. *J Cell Sci* 2017; 130: 360-371 [PMID: 27888218 DOI: 10.1242/jcs.194191]
- 18 Nojima H, Freeman CM, Gulbins E, Lentsch AB. Sphingolipids in liver injury, repair and regeneration. *Biol Chem* 2015; 396: 633-643 [PMID: 25781682 DOI: 10.1515/hsz-2014-0296]
- 19 Ali M, Fritsch J, Zigdon H, Pewzner-Jung Y, Schütze S, Futerman AH. Altering the sphingolipid acyl chain composition prevents LPS/GLN-mediated hepatic failure in mice by disrupting TNFR1 internalization. *Cell Death Dis* 2013; 4: e929 [PMID: 24263103 DOI: 10.1038/cddis.2013.451]
- 20 Nowatari T, Murata S, Nakayama K, Sano N, Maruyama T, Nozaki R, Ikeda N, Fukunaga K, Ohkohchi N. Sphingosine 1-phosphate has anti-apoptotic effect on liver sinusoidal endothelial cells and proliferative effect on hepatocytes in a paracrine manner in human. *Hepatol Res* 2015; 45: 1136-1145 [PMID: 25371278 DOI: 10.1111/hepr.12446]
- 21 Canals D, Perry DM, Jenkins RW, Hannun YA. Drug targeting of sphingolipid metabolism: sphingomyelinases and ceramidases. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 694-712 [PMID: 21615386 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01279.x]
- 22 Li G, Liu D, Kimchi ET, Kaifi JT, Qi X, Manjunath Y, Liu X, Deering T, Avella DM, Fox T, Rockey DC, Schell TD, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposome C6-Ceramide Increases the Anti-tumor Immune Response and Slows Growth of Liver Tumors in Mice. *Gastroenterology* 2018; 154: 1024-1036.e9 [PMID: 29408569 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.050]
- 23 Ullio C, Casas J, Brunk UT, Sala G, Fabrias G, Ghidoni R, Bonelli G, Baccino FM, Autelli R. Sphingosine mediates TNF $\alpha$ -induced lysosomal membrane permeabilization and ensuing programmed cell death in hepatoma cells. *J Lipid Res* 2012; 53: 1134-1143 [PMID: 22454477 DOI: 10.1194/jlr.M022384]
- 24 Tagaram HR, Divittore NA, Barth BM, Kaiser JM, Avella D, Kimchi ET, Jiang Y, Isom HC, Kester M, Staveley-O'Carroll KF. Nanoliposomal ceramide prevents in vivo growth of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2011; 60: 695-701 [PMID: 21193455]
- 25 Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane digestion: stimulation of sphingolipid degradation by sphingolipid activator proteins and anionic lysosomal lipids. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 81-103 [PMID: 16212488]
- 26 Yin Y, Xu M, Gao J, Li M. Alkaline ceramidase 3 promotes growth of hepatocellular carcinoma cells via regulating S1P/S1PR2/PI3K/AKT signaling. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1381-1387 [PMID: 30097213 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.029]
- 27 Bao M, Chen Z, Xu Y, Zhao Y, Zha R, Huang S, Liu L, Chen T, Li J, Tu H, He X. Sphingosine kinase 1 promotes tumour cell migration and invasion via the S1P/EDG1 axis in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32: 331-338 [PMID: 22098666 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02666.x]
- 28 Jin J, Liao W, Yao W, Zhu R, Li Y, He S. Aldo-keto Reductase Family 1 Member B 10 Mediates Liver Cancer Cell Proliferation through Sphingosine-1-Phosphate. *Sci Rep* 2016; 6: 22746 [PMID: 26948042 DOI: 10.1038/srep22746]
- 29 Cheng JC, Wang EY, Yi Y, Thakur A, Tsai SH, Hoodless PA. S1P Stimulates Proliferation by Upregulating CTGF Expression through S1PR2-Mediated YAP Activation. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1543-1555 [PMID: 29903770 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0681]
- 30 Lu PH, Chen MB, Liu YY, Wu MH, Li WT, Wei MX, Liu CY, Qin SK. Identification of sphingosine kinase 1 (SphK1) as a primary target of icaritin in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2017; 8: 22800-22810 [PMID: 28206952 DOI: 10.18632/oncotarget.15205]
- 31 Grammatikos G, Schoell N, Ferreirós N, Bon D, Herrmann E, Farnik H, Köberle V, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O, Pfeilschifter J. Serum sphingolipidomic analyses reveal an upregulation of C16-ceramide and sphingosine-1-phosphate in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 18095-18105 [PMID: 26933996 DOI: 10.18632/oncotarget.7741]
- 32 蒋莹莹, 铁愚, 王扬. 血清鞘脂用于乙肝相关甲胎蛋白阴性肝细胞癌的诊断价值研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2018; 27: 563-568 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.020]
- 33 Pinho SS, Carvalho S, Marcos-Pinto R, Magalhães A, Oliveira C, Gu J, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Seruca R, Reis CA. Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. *Trends Mol Med* 2013; 19: 664-676 [PMID: 23932995 DOI: 10.1016/j.molmed.2013.07.003]
- 34 杜昊骐, 于汉杰, 贾丽苑. 糖鞘脂分析技术及相关疾病研究进展. *生物化学与生物物理进展* 2016; 43: 14-27 [DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0326]
- 35 Zhu J, Wang Y, Yu Y, Wang Z, Zhu T, Xu X, Liu H, Hawke D, Zhou D, Li Y. Aberrant fucosylation of glycosphingolipids in human hepatocellular carcinoma tissues. *Liver Int* 2014; 34: 147-160 [PMID: 23902602 DOI: 10.1111/liv.12265]
- 36 Wu CS, Yen CJ, Chou RH, Li ST, Huang WC, Ren CT, Wu CY, Yu YL. Cancer-associated carbohydrate antigens as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e39466 [PMID: 22808038 DOI: 10.1371/journal.pone.0039466]
- 37 Chen BW, Chen W, Liang H, Liu H, Liang C, Zhi X, Hu LQ, Yu XZ, Wei T, Ma T, Xue F, Zheng L, Zhao B, Feng XH, Bai XL, Liang TB. Inhibition of mTORC2 Induces Cell-Cycle Arrest and Enhances the Cytotoxicity of Doxorubicin by Suppressing MDR1 Expression in HCC Cells. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1805-1815 [PMID: 26026051 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0029]
- 38 Liu M, Gu P, Guo W, Fan X. C6 ceramide sensitizes the anti-hepatocellular carcinoma (HCC) activity by AZD-8055, a novel

- mTORC1/2 dual inhibitor. *Tumour Biol* 2016; 37: 11039-11048 [PMID: 26897748 DOI: 10.1007/s13277-015-4598-1]
- 39 Ordoñez R, Fernández A, Prieto-Domínguez N, Martínez L, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, Mauriz JL, González-Gallego J. Ceramide metabolism regulates autophagy and apoptotic cell death induced by melatonin in liver cancer cells. *J Pineal Res* 2015; 59: 178-189 [PMID: 25975536 DOI: 10.1111/jpi.12249]
- 40 Cheng L, Chen YZ, Peng Y, Yi N, Gu XS, Jin Y, Bai XM. Ceramide production mediates cinobufotalin-induced growth inhibition and apoptosis in cultured hepatocellular carcinoma cells. *Tumour Biol* 2015; 36: 5763-5771 [PMID: 25724183 DOI: 10.1007/s13277-015-3245-1]
- 41 Erkhembayar S, Mollbrink A, Eriksson LC. The effect of sodium selenite on liver growth and thioredoxin reductase expression in regenerative and neoplastic liver cell proliferation. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 687-693 [PMID: 22177986 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.004]
- 42 Chatzakos V, Rundlöf AK, Ahmed D, de Verdier PJ, Flygare J. Inhibition of sphingosine kinase 1 enhances cytotoxicity, ceramide levels and ROS formation in liver cancer cells treated with selenite. *Biochem Pharmacol* 2012; 84: 712-721 [PMID: 22727936 DOI: 10.1016/j.bcp.2012.06.009]
- 43 Ji Q, Zheng GY, Xia W, Chen JY, Meng XY, Zhang H, Rahman K, Xin HL. Inhibition of invasion and metastasis of human liver cancer HCCLM3 cells by portulacacerebroside A. *Pharm Biol* 2015; 53: 773-780 [PMID: 25472720 DOI: 10.3109/13880209.2014.941505]
- 44 Mari M, Fernández-Checa J. Sphingolipid signalling and liver diseases. *Liver Int* 2007; 27: 440-450 [PMID: 17403183 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01475.x]
- 45 Osawa Y, Uchinami H, Bielawski J, Schwabe RF, Hannun YA, Brenner DA. Roles for C16-ceramide and sphingosine 1-phosphate in regulating hepatocyte apoptosis in response to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Biol Chem* 2005; 280: 27879-27887 [PMID: 15946935 DOI: 10.1074/jbc.M503002200]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



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)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

