

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 6 月 28 日 第 27 卷 第 12 期 (Volume 27 Number 12)



12/2019

ISSN 1009-3079



《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。

目次

2019年6月28日 第27卷 第12期 (总第632期)

述评

- 727 炎症性肠病与情绪障碍

李思慧, 吴巧凤

基础研究

- 734 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析
- KLF5*
- 在胃癌中的表达及其与患者预后相关性

冯福梅, 张磊

- 742 下调miRNA-214表达抑制胃癌SGC-7901/DDP细胞顺铂耐药、迁移和上皮间质转化

朱艳, 刘玮丽, 吴明东, 庄永卫, 叶淑芳, 施旭红

- 748 miR-7靶向Sp3对急性胰腺炎腺泡细胞增殖和凋亡的影响及机制研究

熊凯, 陈建, 傅庆洋

临床研究

- 756 腹腔镜联合胆道镜经胆囊管取石治疗胆囊结石合并胆总管结石5年随访效果分析

丁国乾, 朱杰高, 汪栋, 郭伟, 张忠涛

- 761 思连康治疗小儿非感染性腹泻的临床疗效及其对炎症因子的影响

陈前安, 宁宏伟, 王燕霞

文献综述

- 767 食管微生态与食管疾病

马双, 王赛宇, 朱兰平, 陈鑫, 王邦茂

- 773 炎症性肠病患者自我管理的研究进展

曹丹, 朱秀琴

会议纪要

- 778 参加2018年欧洲消化疾病周(UEG Week 2018)约稿及当地旅游

李香

临床实践

- 790 原发性肝癌细胞癌抗血管生成治疗后血管内皮生长因子及血流灌注参数变化

仲康, 张亦青, 陈华

消 息

- 760 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
761 《世界华人消化杂志》参考文献要求
772 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

魏东, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 解放军联勤保障部队第九八九医院全军肛肠外科研究所主任, 享受国务院政府特殊津贴, 军队优秀人才二类岗位津贴. 现任中国医师协会理事, 中国医师协会肛肠医师分会副会长兼总干事, 全军结直肠病学专业委员会主任委员等. 长期从事胃肠疾病的临床和科研工作, 主要研究大肠癌的早期诊断、大肠癌肝肺转移机制的研究、中低位直肠癌保肛手术、胃结直肠肿瘤的腹腔镜微创手术、盆底影像和便秘的诊断与治疗等. 承担省部级以上科研基金7项, 获河南省和军队科技进步一等奖各1项, 河南省和军队科技进步二等奖14项; 发表论文60余篇, 其中SCI 28篇, 单篇最高影响因子22.56, 发明专利18项, 专著5部.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-06-28

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>

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

<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

<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.

《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

EDITORIAL

- 727 Emotional dysfunction and inflammatory bowel disease

Li SH, Wu QF

BASIC RESEARCH

- 734 Analysis of *KLF5* expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomine and Kaplan-Meier Plotter

Feng FM, Zhang L

- 742 Downregulation of miRNA-214 inhibits cisplatin resistance, cell migration, and epithelial interstitial transformation in gastric cancer SGC-7901/DDP cells

Zhu Y, Liu YL, Wu MD, Zhuang YW, Ye SF, Shi XH

- 748 MiR-7 regulates proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis by targeting Sp3

Xiong K, Chen J, Fu QY

CLINICAL RESEARCH

- 756 Five-year follow-up outcomes of laparoscopic choledochoscopy via the cystic duct for choledocholithiasis in patients with gallstones and common bile duct stones

Ding GQ, Zhu JG, Wang D, Guo W, Zhang ZT

- 761 Si Lian Kang for treatment of non-infectious diarrhea in children: Clinical efficacy and effect on inflammatory factors

Chen QA, Ning HW, Wang YX

REVIEW

- 767 Esophageal microbiota and esophageal diseases

Ma S, Wang SY, Zhu LP, Chen X, Wang BM

- 773 Advances in research on self-management model for patients with inflammatory bowel disease

Cao D, Zhu XQ

Conference Summary

- 778 Attending the United European Gastroenterology Week 2018 to invite manuscripts and local travel in Austria

Li X

CLINICAL PRACTICE

- 786 Changes of serum vascular endothelial growth factor and perfusion parameters in hepatocellular carcinoma after anti-angiogenic therapy

Zhong K, Zhang YQ, Chen H

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 12 Jun 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Dong, Chief Physician, MD, Ph.D. Supervisor, 989 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, No. 2 Huaxia Road, Jianxi District, Luoyang 471000, Henan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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 28, 2019

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

<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

<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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析KLF5在胃癌中的表达及其与患者预后相关性

冯福梅, 张磊

冯福梅, 张磊, 天津市宝坻区人民医院胃肠外科 天津市 301800

冯福梅, 主治医师, 主要从事胃肠外科及消化道肿瘤研究.

作者贡献分布: 此课题由张磊设计; 研究过程由冯福梅操作完成; 数据分析由冯福梅完成; 本论文写作由冯福梅与张磊共同完成.

通讯作者: 张磊, 主治医师, 301800, 天津市宝坻区南关大街53号, 天津市宝坻区人民医院胃肠外科. ymd24c@163.com
电话: 022-29241700

收稿日期: 2019-03-21

修回日期: 2019-05-28

接受日期: 2019-06-17

在线出版日期: 2019-06-28

Analysis of *KLF5* expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomie and Kaplan-Meier Plotter

Fu-Mei Feng, Lei Zhang

Fu-Mei Feng, Lei Zhang, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China

Corresponding author: Lei Zhang, Attending Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Baodi District People's Hospital, 53 Nanguan Street, Baodi District, Tianjin 301800, China. ymd24c@163.com

Received: 2019-03-21

Revised: 2019-05-28

Accepted: 2019-06-17

Published online: 2019-06-28

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is a common malignancy of the digestive system. Most patients with advanced GC have

a poor prognosis and lack of prognostic predictors.

AIM

To analyze the expression of Kruppel-like factor 5 (*KLF5*) in GC and its correlation with patient prognosis by using Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases.

METHODS

The data sets of *KLF5* gene expression in Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases were collected. The differential expression of *KLF5* gene in GC tissues was deeply mined. According to the median expression level of *KLF5*, the patients were divided into a high-expression group and low-expression group. Survival curves were drawn and log-rank test was used to compare the overall survival and disease-free survival of the two groups. Meanwhile, the clinical data of 41 patients with GC treated at our hospital were retrospectively analyzed. The expression of *KLF5* in the 41 patients with GC was detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression of *KLF5* and the clinicopathological characteristics of patients was analyzed.

RESULTS

A total of 424 studies on *KLF5* gene expression were collected in Oncomie database, of which 35 showed differential expression of *KLF5* in normal *vs* cancer tissues. Compared with normal tissues, 8 datasets showed that *KLF5* was highly expressed in cancer tissues and 27 datasets showed low expression in cancer tissues. Cluster analysis showed that *KLF5* was co-expressed with 20 genes such as *ST14* and *TMEM125* (co-down-regulated or up-regulated), suggesting that these co-expressed genes might be functionally related. The differential expression of *KLF5* gene in GC tissues was

analyzed by using 10 data sets of *KLF5* expression chips from Oncomine database. Four of them indicated that the expression level of *KLF5* in GC tissues was significantly increased. In the Kaplan-Meier Plotter database, two related gene chips were used to analyze the relationship between the expression of *KLF5* and the prognosis of GC patients. The long-rank test showed that the overall survival and disease-free survival of patients with high expression of *KLF5* were shorter than those of patients with low expression ($P < 0.05$). Immunohistochemical analysis showed that 29 (70.7%) of 41 patients with GC were *KLF5* positive. There was no significant correlation between *KLF5* positive expression and clinicopathological features such as gender, age, tumor stage, or tumor grade ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The high expression of *KLF5* in GC is associated with a poor prognosis, although the expression of *KLF5* is not related to the clinicopathological characteristics of GC patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *KLF5* gene; Oncomine database; Prognosis

Feng FM, Zhang L. Analysis of *KLF5* expression and its prognostic significance in gastric cancer based on Oncomine and Kaplan-Meier Plotter. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(12): 734-741
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/734.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.734>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)为临床上常见的消化系统肿瘤, 确诊时大多为晚期患者预后不良, 且临床上缺乏预后预测相关因子。

目的

应用Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在GC中的表达及其与患者预后相关性。

方法

收集Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库中关于*KLF5*基因表达的相关数据集, 深入挖掘*KLF5*基因在GC组织与正常胃组织中的差异表达情况, 根据*KLF5*中位表达水平分为高表达组和低表达组, 绘制生存曲线并用Log-rank检验比较*KLF5*高、低表达组患者总生存及无疾病进展生存是否存在差异。同时回顾性分析天津市宝坻区人民医院收治并手术治疗的41例GC患者的临床资料, 采用免疫组化检测41例患者

癌组织中*KLF5*表达情况, 探讨*KLF5*表达与患者临床病理特征的关系。

结果

Oncomine数据库共收录了424个关于*KLF5*基因表达水平的相关研究, 其中在癌组织vs正常组织中差异表达的有35个, 与正常组织相比, 8个数据集结果提示*KLF5*在癌组织中高表达, 27个数据集在癌组织中低表达。聚类分析显示,*KLF5*与*ST14*, *TMEM125*等20个基因存在共表达情况(在GC中共同低表达或高表达), 提示这些共表达基因在功能上可能存在相关性。Oncomine数据库中10个*KLF5*表达芯片数据集对比分析了GC组织与正常组织中*KLF5*基因的差异表达情况, 其中有4个芯片数据提示了GC组织中*KLF5*表达水平明显升高。Kaplan-Meier Plotter数据库中, 2个相关基因芯片数据分析了*KLF5*表达与GC患者预后的关系, Long-rank检验显示*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P < 0.05$)。免疫组化分析显示41例GC患者中, *KLF5*阳性表达者29例, 阳性率为70.7(29/41)。 *KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P > 0.05$)。

结论

*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 而*KLF5*表达与患者临床病理特征无关。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; *KLF5*基因; Oncomine数据库; 预后

核心提要: 本文通过分析Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其与患者预后相关性, 同时采用免疫组织化学方法证实*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 提示*KLF5*可作为GC预后的潜在生物学分子标记物。

冯福梅, 张磊. 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析*KLF5*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性. *世界华人消化杂志* 2019; 27(12): 734-741
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i12/734.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i12.734>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是临床上最为常见的消化道恶性肿瘤之一。新近的流行病学数据显示, 2019年北美GC新确诊患者27510例, 而当年死亡人数为1140例, GC已成为癌症相关死亡的重要原因^[1]。我国GC患者整体预后较差, 主要原因为患者确诊时大多已发展为远处转移或

区域淋巴结转移的进展期病变,早期或超早期患者比例较少^[2]。近年来,随着诊疗水平的提高和相关药物的研发,GC患者的整体预后有望得到改善。GC患者预后的影响因素较多,包括临床分期、病理分级、术后辅助治疗等^[3,4]。同时已有研究发现,部分肿瘤相关基因的表达水平与GC患者术后生存期存在相关性,可作为GC患者预后或治疗反应率的生物学分子标志物^[5,6]。在本研究中,我们探讨Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)基因表达水平在GC组织中及正常胃粘膜中是否存在差异表达,及其与患者临床病理特征和预后的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取Oncomine (<https://www.oncomine.org/>)和Kaplan-Meier plotter (www.kmplot.com)数据库为*KLF5*基因表达数据挖掘研究对象,对GC组织与正常组织*KLF5*基因表达芯片数据进行分析。同时回顾性分析天津市宝坻区人民医院2016-01/2018-12收治并手术治疗的GC患者41例为临床标本研究对象进行*KLF5*蛋白表达水平与患者临床病理特征相关性分析。

1.2 方法

1.2.1 Oncomine数据分析: 在Oncomine数据库我们检索*KLF5*相关数据集,限定条件为:(1)肿瘤类型:胃肿瘤;(2)组织对比:肿瘤组织vs正常组织;(3)数据类型:mRNA;(4)显著性: $P<1E-4$;(5)差异表达级别:大于2倍;(6)基因排序:前10%。

1.2.2 Kaplan-Meier Plotter数据分析: 在Kaplan-Meier Plotter数据分析平台中,我们检索*KLF5*基因,并应用在线分析软件绘制*KLF5*高低表达的生存曲线。限定条件为总生存和无疾病进展生存,对肿瘤病理类型,临床分期,分级等不做限制。

1.2.3 免疫组化: 石蜡切片脱蜡水化,蒸馏水浸泡冲洗后行抗原修复,PBS冲洗后滴加动物非免疫血清,室温孵育10 min后倾去。滴加一抗,室温孵育60 min,阴性对照用PBS代替。PBS冲洗后,滴加生物素标记的二抗,室温孵育10 min。PBS冲洗干净后滴加链霉菌抗生物素-过氧化物酶溶液,室温孵育30 min。PBS冲洗,DAB显色剂显色,中性树胶封片。根据肿瘤细胞显色的比例及染色强度,*KLF5*表达做半定量判定。按显色程度评分:弱染色为1分;中等染色为2分;强染色为3分。按阳性细胞率评分:阳性细胞数占10%~50%为2分;50%~80%为3分;≥80%为4分。无论染色强度如何,细胞阳性率<10%为阴性(-);评2分以上为阳性(+).

统计学处理 数据分析采用SPSS 17.0软件完成,定量数据应用mean±SD表示,组间比较采用*t*检验;定性数据采用率表示,组间采用 χ^2 检验;生存分析绘制生存曲线并进行log-rank检验, $P<0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 *KLF5*在常见肿瘤中的表达 截止到2019-03,Oncomine数据库共收录了424个关于*KLF5*基因表达水平的相关研究,其中在癌组织vs正常组织中差异表达的有35个,与正常组织相比,8个数据集结果提示*KLF5*在癌组织中高表达,27个数据集在癌组织中低表达(图1)。

2.2 *KLF5*在胃肿瘤中与其他基因共表达情况 我们应用Oncomine提供的在线分析功能,对*KLF5*在GC中的共表达基因进行了聚类分析(图2)。结果显示,*KLF5*与*ST14*,*TMEM125*等20个基因存在共表达情况(在GC中共同低表达或高表达),提示这些共表达基因在功能上可能存在相关性。

2.3 *KLF5*在胃肿瘤的中表达 通过对Oncomine数据挖掘,我们发现10个mRNA芯片数据集对比分析了GC组织与正常组织中*KLF5*基因的差异表达情况(图3)。10个基因芯片中,有4个芯片数据提示了GC组织中*KLF5*表达水平明显升高。

2.4 *KLF5*表达与患者预后 我们进一步对Kaplan-Meier Plotter数据库中,*KLF5*表达水平与GC患者预后的数据进行了挖掘,并发现2个相关基因芯片数据,分别为Affy ID: 209211_at和209212_s_at。我们应用在线分析软件回测了*KLF5*高低表达的生存曲线(图4)。结果显示,*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P<0.05$)(表1)。

2.5 免疫组化检测*KLF5*蛋白表达及其与患者临床病理特征 *KLF5*主要表达于细胞质,呈棕褐色颗粒状均匀分布(图5)。41例GC患者中,*KLF5*阳性表达者29例,阳性率为70.7(29/41)。*KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P>0.05$)(表2)。

3 讨论

*KLF5*是真核生物中的基本转录元件结合蛋白2,是一种锌指蛋白转录因子,也被称为肠道富集Kruppel样因子(intestinal-enriched kruppel-like factor, IKLF),其通过激活或抑制目标基因的转录进一步调控基因表达的组织特异性和时间特异性,同时在细胞的增殖、分化及细胞凋亡等过程中发挥着重要的作用^[7-9]。人*KLF5*染色体13q21区域,*KLF5*蛋白包含457个氨基酸,分子量为55kDa,其CDS编码区含有一个激活结构域和一个DNA结合结构域^[7,10,11]。*KLF5*含有许多靶基因,如核因子κB,过氧化物酶增生生物激活受体,血小板源性生长因子α和T细胞抗原受体等,在不同的细胞模型中这些基因都被证实^[12-14]。*KLF5*作为一种锌指转录因子,通过调节富含GC的启动子区域的表达,进一步参与调节细胞增殖、

表 1 *KLF5*表达与患者总生存及中为生存相关性

基因编号	总生存(mo)		风险比(95%CI)	<i>P</i> 值	无疾病进展生存(mo)		风险比(95%CI)	<i>P</i> 值
	低表达	高表达			低表达	高表达		
209211_at	22.00	85.80	0.50 (0.41–0.60)	6.8e–14	11.40	50.00	0.47 (0.38–0.58)	1.8e–13
209212_s_at	26.70	29.30	0.81 (0.68–0.97)	0.02	12.6	21.9	0.74 (0.60–0.91)	0.0051

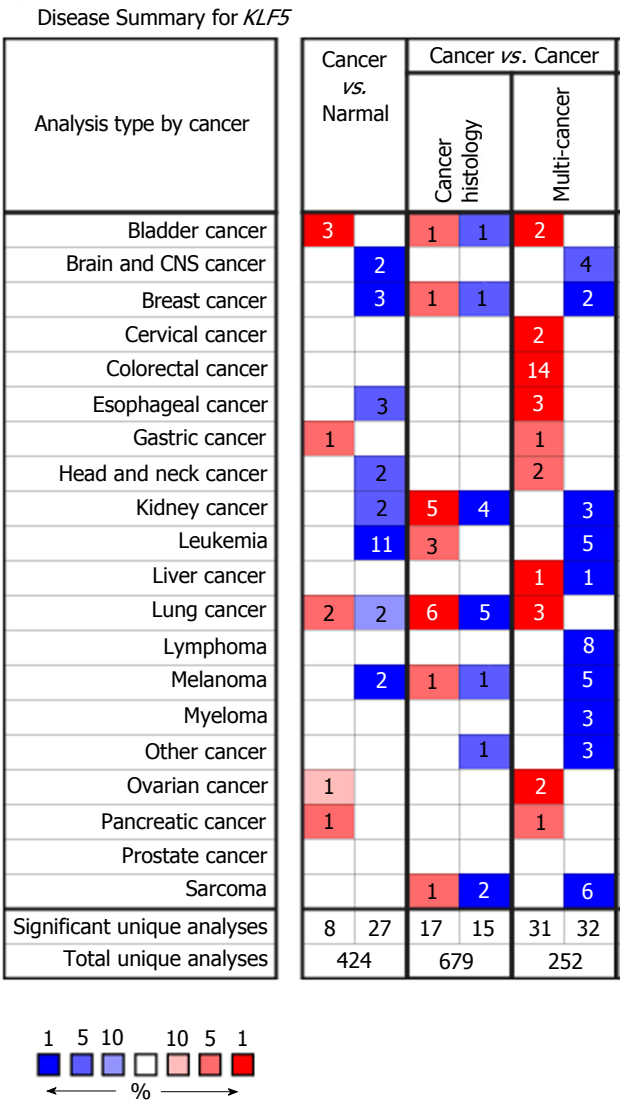


图 1 *KLF5*在常见肿瘤中的表达情况分析.

细胞分化、细胞凋亡、个体发育等过程.

已有研究显示, 与对应的正常组织相比, *KLF5*在多种肿瘤组织中呈现高表达, 如GC^[15]、结直肠癌^[16,17]、肺癌、乳腺癌等^[18–20]. 但*KLF5*在肿瘤患者癌组织中的高表达是否与患者的预后及临床病理特征相关, 目前研究结果并不一致. 有研究认为, *KLF5*在肿瘤组织中的高表达往往与患者的预后不良有关, 高表达者中位生存时间及无疾病进展生存时间明显减低, 且*KLF5*的阳性表达往往与肿瘤的低分化及更高的临床分期有关^[21]. 张小

玲等^[22]人采用免疫组化SP法检测79例GC组织和40例正常胃组织中*KLF5*的表达, 分析了*KLF5*表达与患者临床病例特征和预后的关系. 结果认为*KLF5*表达与GC分化程度、浸润和转移有关, 是GC不良预后的危险因素, 可作为GC预后评价的客观指标. 但亦有研究认为, *KLF5*表达水平与肿瘤患者的预后无关, 高低表达患者远期生存率无明显差异^[23].

由于*KLF5*表达水平与GC患者预后及临床病理特征的关系并不明确, 我们采用Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库中关于*KLF5*基因表达的相关数据进行深入挖掘, 探寻*KLF5*基因在GC组织与正常胃组织中的差异表达情况及其与患者预后的关系. 同时对41例GC患者的肿瘤组织切片进行免疫组织化学检测, 分析*KLF5*表达与患者临床病理特征的相关性. 在研究中我们发现, 与正常胃组织比较, GC组织中*KLF5*基因的mRNA表达水平明显上调, 且高表达与患者的预后不良有关. 而*KLF5*表达与患者的临床病理特征无相关性, 但由于纳入样本量较小, 这种弱的相关性可能并未被小样本实验所证实. 因此, *KLF5*高表达GC患者远期生存率低有关, 提示其可作为GC患者术后复发、转移的等预后不良的生物学标志物. 也可能成为GC靶向治疗的及药物研发的分子靶点. 但本研究也存现一定的局限性, 免疫组织化学验证部分入组患者例数较少, 统计学效能较低, 且未进行随访评价*KLF5*表达与患者预后的关系. 因此, 下一步我们将继续扩大样本量, 延长随访时间, 明确*KLF5*高低表达与GC患者生存期的关系.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的消化系统恶性肿瘤, 大多数患者就诊时已发展为晚期, 预后不良. 同时缺乏GC预后的分子标志物. Kruppel样因子5(kruppel-like factor 5, *KLF5*)在多种实体肿瘤中呈现差异表达, 并与患者的预后有关. 而*KLF5*在GC中的表达水平及其与GC患者的预后关系不清.

实验动机

探讨*KLF5*在GC中的表达及其与GC患者预后的关系,

表 2 *KLF5*蛋白表达及其与患者临床病理特征(*n*)

临床特征	<i>n</i> = 41	<i>KLF5</i> 表达		χ^2	<i>P</i> 值
		+(<i>n</i> = 29)	-(<i>n</i> = 12)		
性别				0.03	0.87
男性	38	27	11		
女性	3	2	1		
年龄(岁)				0.54	0.46
<50	6	5	1		
≥50	35	24	11		
肿瘤部位				1.51	0.45
贲门	22	18	4		
胃体	8	5	3		
幽门	11	6	5		
侵犯血管				1.90	0.18
否	30	23	7		
是	11	6	5		
临床分期				1.93	0.58
I	17	11	5		
II	11	9	3		
III	10	6	4		
IV	3	3	0		
浸润深度				1.28	0.53
黏膜或黏膜下层	9	5	4		
肌层	24	18	6		
浆膜层	8	6	2		
分化程度				0.37	0.83
高分化	13	10	3		
中分化	13	9	4		
低分化	15	10	5		

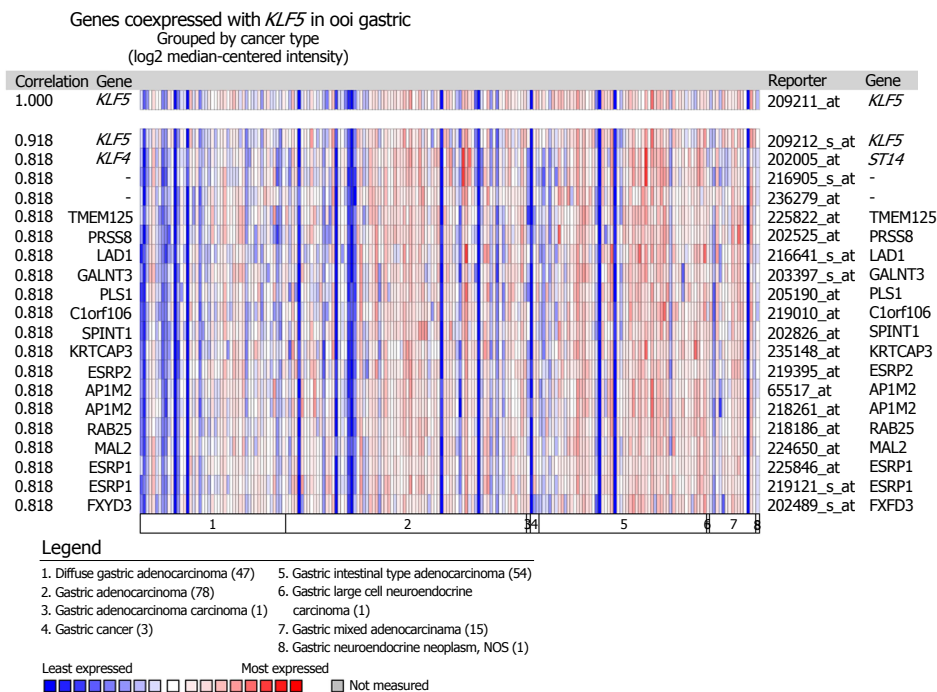


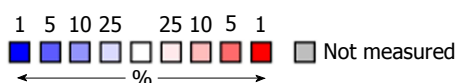
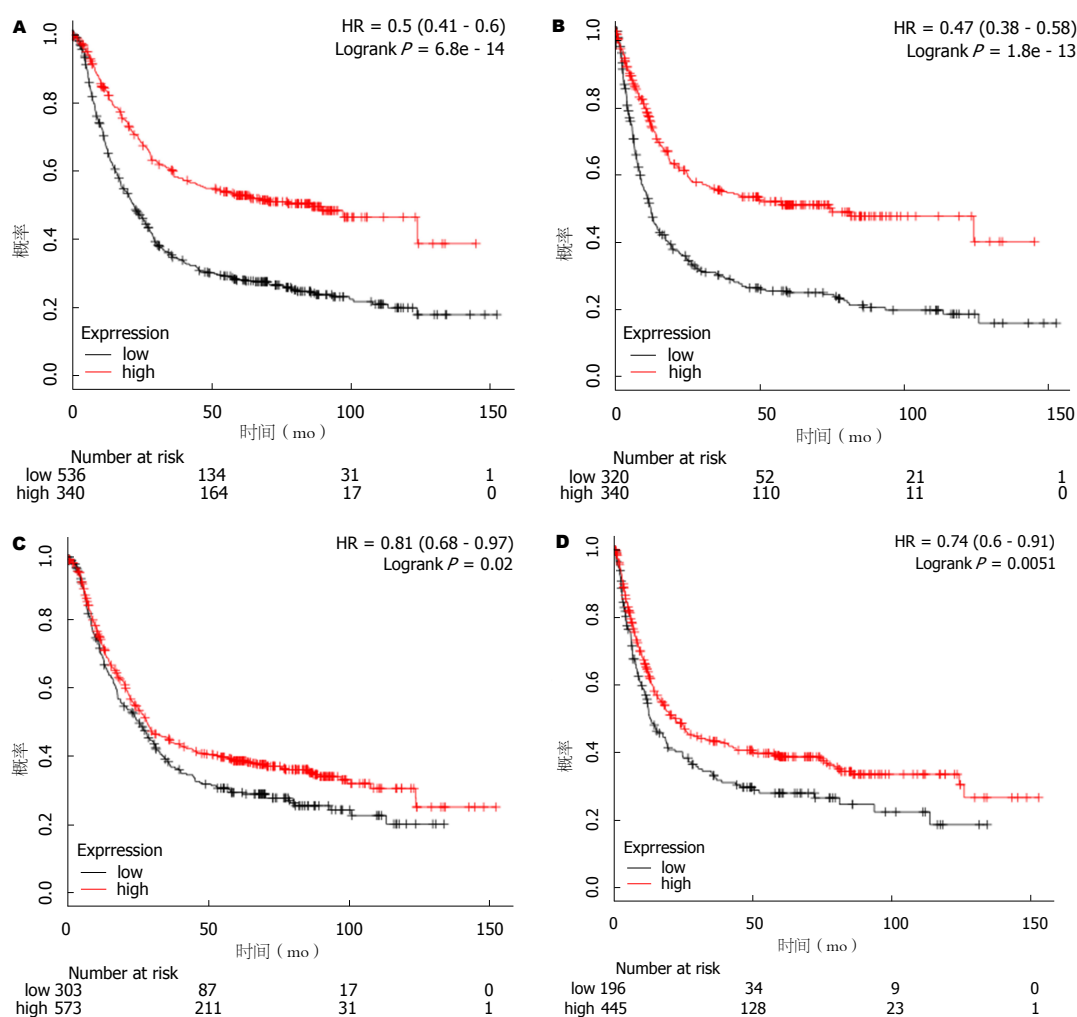
图 2 *KLF5*基因共表达分析提示*KLF5*与*ST14*, *TMEM125*等20个基因存在共表达情况。

Comparison of *KLF5* across 10 analyses
Over-expression

Median rank	p-Value	Gene
6561.0	0.140	<i>KLF5</i>
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Legend

1. Diffuse gastric adenocarcinoma vs. Normal
Chen gastric, Mol Biol Cell, 2003
2. Gastric intestinal type adenocarcinoma vs. Normal
Chen gastric, Mol Biol Cell, 2003
3. Gastric mixed adenocarcinoma vs. Normal
Chen gastric, Mol Biol Cell, 2003
4. Diffuse gastric adenocarcinoma vs. Normal
Cho gastric, Clin Cancer Res, 2011
5. Gastric adenocarcinoma vs. Normal
Cho gastric, Clin Cancer Res, 2011
6. Gastric intestinal type adenocarcinoma vs. Normal
Cho gastric, Clin Cancer Res, 2011
7. Gastric mixed adenocarcinoma vs. Normal
Cho gastric, Clin Cancer Res, 2011
8. Diffuse gastric adenocarcinoma vs. Normal
D'Errico gastric, Eur J Cancer, 2009
9. Gastric intestinal type adenocarcinoma vs. Normal
D'Errico gastric, Eur J Cancer, 2009
10. Gastric mixed adenocarcinoma vs. Normal
D'Errico gastric, Eur J Cancer, 2009

图 3 *KLF5*在胃肿瘤的中表达基因芯片项数据集.图 4 *KLF5*表达与患者预后关系的生存曲线. A: 209211_at基因芯片总生存比较; B: 209211_at基因芯片无疾病进展生存比较; C: 209212_s_at基因芯片总生存比较; D: 209212_s_at基因芯片无疾病进展生存比较.

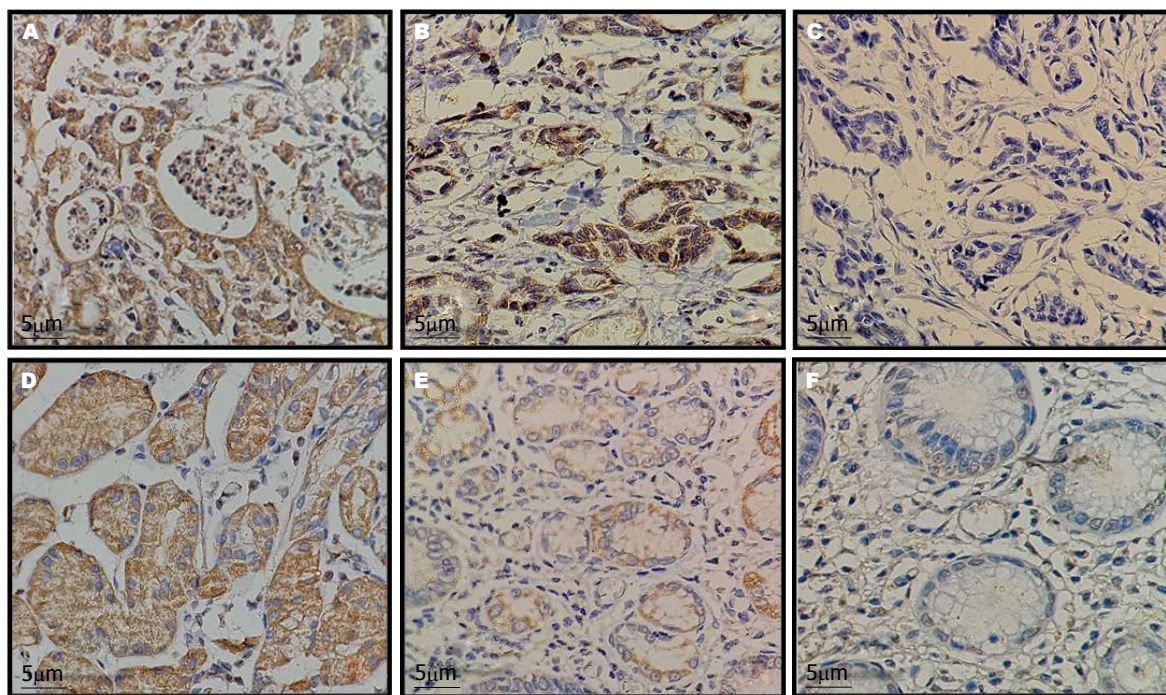


图 5 *KLF5*在胃癌和正常胃黏膜中的表达情况. A: 胃癌*KLF5*强阳性; B: 胃癌*KLF5*阳性; C: 胃癌*KLF5*阴性; D: 正常胃黏膜*KLF5*强阳性; E: 正常胃黏膜*KLF5*阳性; F: 正常胃黏膜*KLF5*阴性($\times 200$).

评价其作为GC预后分子标志物的可行性.

实验目标

通过生物信息分析和组织标本验证, 揭示*KLF5*在GC中的差异表达情况, 并进一步明确其差异表达与患者生存期的关系.

实验方法

通过Oncomine数据库分析*KLF5*在GC中的差异表达; 通过Kaplan-Meier Plotter数据库分析*KLF5*高低表达与GC患者生存期的关系; 最后通过免疫组织化学方法进行证实.

实验结果

Oncomine数据库分析提示GC组织中*KLF5*表达水平明显升高. Kaplan-Meier Plotter数据分析显示*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存均小于低表达组($P < 0.05$). 免疫组化分析显示*KLF5*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、分级等无明显相关性($P > 0.05$).

实验结论

本研究发现*KLF5*在GC中高表达并与患者的不良预后有关, 而*KLF5*表达与患者临床病理特征无关. 本研究提出*KLF5*高表达患者总生存和无疾病进展生存期较低. 检测*KLF5*在GC患者中的表达水平可作为GC预后的分子标志物. 为评估GC患者的生存期提供基础.

展望前景

*KLF5*在GC中的差异表达为其预后评价提供了可行性, 并综合其他指标有望建立GC患者生存期预测模型, 为GC换的预后提供评价方法.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 2 Chen W. Cancer statistics: updated cancer burden in China. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 1 [PMID: 25717219 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.02.07]
- 3 Wang S, Xu L, Wang Q, Li J, Bai B, Li Z, Wu X, Yu P, Li X, Yin J. Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 52 [PMID: 30885211 DOI: 10.1186/s12957-019-1593-9]
- 4 Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 29867026 DOI: 10.3390/ijms19061658]
- 5 刘文天, 焦焕利, 杨玉龙, 王栋, 张维铭. p16基因高甲基化在胃癌发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2839-2843 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.26.016]
- 6 胡志方, 黄缘, 钟琼, 简捷. Pim-3异常表达在胃癌中的意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3515-3518 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.31.008]
- 7 Gao Y, Ding Y, Chen H, Chen H, Zhou J. Targeting Kruppel-like factor 5 (KLF5) for cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2015; 15: 699-713 [PMID: 25732792 DOI: 10.1038/nature08975]
- 8 Marrero-Rodriguez D, la Cruz HA, Taniguchi-Ponciano K, Gomez-Virgilio L, Huerta-Padilla V, Ponce-Navarrete G, Andonegui-Elguera S, Jimenez-Vega F, Romero-Morelos P, Rodriguez-Esquivel M, Meraz-Rios M, Figueroa-Corona MDP, Monroy A, Pérez-González O, Salcedo M. Kruppel

- Like Factors Family Expression in Cervical Cancer Cells. *Arch Med Res* 2017; 48: 314-322 [PMID: 29157672 DOI: 10.1016/j.arcmed.2017.06.011]
- 9 Hart GT, Hogquist KA, Jameson SC. Kruppel-like factors in lymphocyte biology. *J Immunol* 2012; 188: 521-526 [PMID: 22223851 DOI: 10.4049/jimmunol.1101530]
 - 10 Oishi Y, Manabe I, Nagai R. [Kruppel-like family of transcription factor 5 (KLF5). KLF5 is a key regulator of adipocyte differentiation]. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 1: 264-268 [PMID: 21766607 DOI: 10.1038/onc.2015.340]
 - 11 Oishi Y, Manabe I, Nagai R. [Krüppel-like transcription factor 5 (KLF5)]. *Nihon Rinsho* 2006; 64 Suppl 9: 254-258 [PMID: 17458227 DOI: 10.1038/s41598-017-00966-3]
 - 12 Guo L, He P, No YR, Yun CC. Krüppel-like factor 5 incorporates into the β -catenin/TCF complex in response to LPA in colon cancer cells. *Cell Signal* 2015; 27: 961-968 [PMID: 25683913 DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.02.005]
 - 13 Kuo PL, Hsu YL, Huang MS, Chiang SL, Ko YC. Bronchial epithelium-derived IL-8 and RANTES increased bronchial smooth muscle cell migration and proliferation by Kruppel-like factor 5 in areca nut-mediated airway remodeling. *Toxicol Sci* 2011; 121: 177-190 [PMID: 21297082 DOI: 10.1093/toxsci/kfr030]
 - 14 Chanchevalap S, Nandan MO, McConnell BB, Charrier L, Merlin D, Katz JP, Yang VW. Kruppel-like factor 5 is an important mediator for lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in intestinal epithelial cells. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 1216-1223 [PMID: 16500892 DOI: 10.1093/nar/gkl014]
 - 15 Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, Hsu JD, Yeh KT. Expression of Kruppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. *Virchows Arch* 2011; 459: 161-166 [PMID: 21732124 DOI: 10.1007/s00428-011-1111-0]
 - 16 Bialkowska AB, Crisp M, Bannister T, He Y, Chowdhury S, Schürer S, Chase P, Spicer T, Madoux F, Tian C, Hodder P, Zaharevitz D, Yang VW. Identification of small-molecule inhibitors of the colorectal cancer oncogene Kruppel-like factor 5 expression by ultrahigh-throughput screening. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 2043-2051 [PMID: 21885866 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0550]
 - 17 Bialkowska AB, Du Y, Fu H, Yang VW. Identification of novel small-molecule compounds that inhibit the proliferative Kruppel-like factor 5 in colorectal cancer cells by high-throughput screening. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 563-570 [PMID: 19240162 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0767]
 - 18 Ge F, Chen W, Qin J, Zhou Z, Liu R, Liu L, Tan J, Zou T, Li H, Ren G, Chen C. Ataxin-3 like (ATXN3L), a member of the Josephin family of deubiquitinating enzymes, promotes breast cancer proliferation by deubiquitinating Kruppel-like factor 5 (KLF5). *Oncotarget* 2015; 6: 21369-21378 [PMID: 26079537 DOI: 10.18632/oncotarget.4128]
 - 19 Xia H, Wang C, Chen W, Zhang H, Chaudhury L, Zhou Z, Liu R, Chen C. Kruppel-like factor 5 transcription factor promotes microsomal prostaglandin E2 synthase 1 gene transcription in breast cancer. *J Biol Chem* 2013; 288: 26731-26740 [PMID: 23913682 DOI: 10.1074/jbc.M113.483958]
 - 20 Chen CJ, Lin SE, Lin YM, Lin SH, Chen DR, Chen CL. Association of expression of kruppel-like factor 4 and kruppel-like factor 5 with the clinical manifestations of breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 161-168 [PMID: 21674249 DOI: 10.1007/s12253-011-9422-7]
 - 21 Tong D, Czerwenka K, Heinze G, Ryffel M, Schuster E, Witt A, Leodolter S, Zeillinger R. Expression of KLF5 is a prognostic factor for disease-free survival and overall survival in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2442-2448 [PMID: 16638850 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0964]
 - 22 张小玲, 田志逢, 王萍, 王现国. KLF5和Survivin蛋白异常表达与胃癌预后的关系. *临床与实验病理学杂志* 2016; 32: 142-145 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.006]
 - 23 龚邵新, 庄英帆, 赵强, 贺荣芳, 丁慧, 胡义燕, 阳帅, 曾庆彪. KLF4和KLF5蛋白在不同临床分期胃癌组织中的表达及意义. *中国癌症杂志* 2010; 20: 756-759 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2010.10.007]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

