

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

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 10 月 8 日      第 27 卷      第 19 期      (Volume 27 Number 19)



## 19/2019

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。



### 述评

- 1171 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

- 1179 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

### 基础研究

- 1193 *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

- 1201 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

### 文献综述

- 1209 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

### 临床实践

- 1215 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

- 1220 穴位揞针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

### 研究快报

- 1225 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

- 1230 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

- 1234 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

## 消 息

- 1208 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1214 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1219 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1224 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

华东, 主任医师, 教授, 江南大学附属医院院长, 党委副书记. 自1989年大学毕业后, 一直在临床一线开展恶性肿瘤诊疗和临床研究教学, 主要从事消化道肿瘤发病机制和个体化诊疗工作, 开展胃肠道肿瘤微环境共刺激分子与肿瘤免疫和肿瘤耐药的相关研究, 主持国家自然科学基金项目1项, 省部级项目7项, 纵向经费超过400万元, 共发表PNAS、JBC等SCI收录论文30余篇, 并获得江苏省科技进步奖、江苏省新技术引进奖、无锡市科技进步奖共十余项.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 王禹乔; 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 2019-10-08

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](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 19 Oct 8, 2019

## EDITORIAL

- 1171 From "two hit theory" to "multiple hit theory": Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

*Liu Q, Niu CY*

- 1179 Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

*Chi ZC*

## BASIC RESEARCH

- 1193 Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases

*Xu CB, Chen ZW, Mei YJ*

- 1201 Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

*Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J*

## REVIEW

- 1209 Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

*Feng X, Li XQ, Jiang Z*

## CLINICAL PRACTICE

- 1215 Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

*Shang HC, Li X, Wang XM*

- 1220 Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

*He BX*

## RAPID COMMUNICATION

- 1225 Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

*Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM*

- 1230 Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

*Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D*

- 1234 Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

*Ma XH, Chen M, Ni XQ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 19 Oct 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hua Dong, Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Jiangnan University, No. 200, Huihe Road, Wuxi 214062, Jiangsu 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: *Yu-Qiao Wang* 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** October 8, 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](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 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.



# TMPRSS4在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军, 丽水市人民医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

徐朝波, 住院医师, 主要从事胃肠肿瘤临床和基础研究工作.

作者贡献分布: 本课题由梅祎军设计; 研究过程由徐朝波操作完成; 数据分析由陈正伟完成; 本论文写作由徐朝波完成.

通讯作者: 梅祎军, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院胃肠外科. x53now@163.com  
电话: 0578-2780150

收稿日期: 2019-08-22

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

## Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomie and Kaplan-Meier plotter databases

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital. No. 15, Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. x53now@163.com

Received: 2019-08-22

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

## Abstract

### BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the leading causes of

cancer related death worldwide and the most frequently diagnosed malignancy of the digestive system. However, the factors related to GC prognosis are not clear yet. In this study, we investigated a potential biomarker for GC prognosis through bioinformatics analysis.

### AIM

To investigate the transmembrane protease serine 4 (*TMPRSS4*) mRNA expression in GC through data mining of the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases.

### METHODS

*TMPRSS4* gene expression in GC was investigated and compared between cancer and normal gastric tissues in the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter data platforms. The survival curves were drawn to compare the survival time of patients with high and low expression of *TMPRSS4*, and to explore the feasibility of *TMPRSS4* as a prognostic molecular marker in patients with GC. Meanwhile, the clinical data of 50 patients with GC treated by surgery were retrospectively analyzed. The expression of *TMPRSS4* protein in these 50 patients with GC was examined by immunohistochemistry. The correlation between *TMPRSS4* expression and clinical characteristics was analyzed.

### RESULTS

The Oncomie database contained 185 datasets on the *TMPRSS4* expression in GC, breast cancer, and other common cancer tissues and corresponding normal tissues. There are 10 datasets on differentially expressed *TMPRSS4*, of which 9 showed highly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues, and 1 showed lowly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues. Hierarchical cluster analysis showed that genes co-expressed with *TMPRSS4* in GC were *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, etc. The

co-expression correlation coefficients of *TMPRSS4* with *LAMB3*, *LAD1*, and *ANXA4* were 0.57, 0.51, and 0.43, respectively. *TMPRSS4* may have similar functions to *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, and other co-expressed genes. In the Oncomine database, three gene expression microarray datasets were used to study the differential expression of *TMPRSS4* gene in GC tissues and normal tissues. The results showed that the expression level of *TMPRSS4* in GC tissues was higher than that in normal gastric tissues ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the total median survival time of the high and low *TMPRSS4* expression groups was 22.0 mo and 32.6 mo, respectively, and the median survival time of the high expression group was significantly lower than that of the low expression group (HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ ). The median disease-free survival time of the high expression group was also significantly lower than that of the low expression group (13.87 mo vs 22.40 mo, HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ ). Immunohistochemistry showed that the positive expression of *TMPRSS4* was correlated with vascular invasion. The percentage of *TMPRSS4* positive patients with vascular invasion was significantly higher than that of *TMPRSS4* negative patients ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Compared with normal gastric tissues, the expression level of *TMPRSS4* gene in GC tissues is significantly up-regulated. The high expression of *TMPRSS4* gene is associated with vascular invasion and a poor prognosis in GC patients.

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

Key Words: Gastric cancer; *TMPRSS4* gene; Expression profile chip; Oncomine database; Survival time

Xu CB, Chen ZW, Mei YJ. Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1193-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC)是癌症相关死亡的重要原因,也是消化系统最为常见的肿瘤。然而,GC预后相关因素并不完全清楚。本文从生物信息角度探讨GC预后的分子标志物。

### 目的

探讨应用Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台分析跨膜丝氨酸蛋白酶4(*TMPRSS4*)在GC组织与正常胃组织中的差异表达

及其与患者生存期的关系。

## 方法

深入挖掘Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台中*TMPRSS4*基因表达与GC相关性数据集,并应用在线分析软件比较癌组织和正常胃组织*TMPRSS4*基因mRNA表达水平是否存在差异。绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异,探讨*TMPRSS4*作为GC患者预后分子标记物的可行性。同时,回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料,采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况,并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性。

## 结果

Oncomie数据库中收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*基因差别表达的相关数据集共185项,其中存在差异表达10项,有9项在肿瘤组织中高表达,有1项在肿瘤组织中低表达。通过聚类层次聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*等。*TMPRSS4*与*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43。Oncomie数据库中,有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究,2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中,*TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier Plotter分析显示*TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ )。高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ )。免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管呈现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P < 0.05$ )。

## 结论

与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高。

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

关键词: 胃癌; *TMPRSS4*基因; 表达谱芯片; Oncomie数据库; 生存期

**核心提要:** 本研究通过分析Oncomie和Kaplan-Meier Plotter等数据库,采用生物信息学方法探讨*TMPRSS4*在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其作为预后分子标志物的可信性。同时采用免疫组化对生物信息分析结果进行证实。研究结果提示*TMPRSS4*在GC中高表达并与GC

患者预后不良有关, 可作为GC预后相关分子标志物。

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军. *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1193-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的实体恶性肿瘤, 近年来其发病率明显增高, 且呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>. 2018年美国癌症流行报告研究显示, 2018年美国新发GC患者26240例, 而当年因GC死亡患者10800例, GC已成为癌症相关死亡的重要原因<sup>[2]</sup>. 我国尚缺乏全国范围内的肿瘤流行病学报告, 但区域性的肿瘤发病率研究显示, 我国GC发病率也呈现出逐年增加并且年轻化的趋势<sup>[3-5]</sup>. 目前, GC的整体预后较差, 术后复发和远处转移是治疗失败的重要原因. 影响GC预后的因素较多, 如临床分期, 病理分级及治疗方案等<sup>[6,7]</sup>. 同时也有研究报道, 一些癌基因或抑癌基因的异常表达也与GC患者的预后存在相关性<sup>[8]</sup>. 跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关<sup>[9]</sup>. 但*TMPRSS4*在GC中的表达情况及其与患者预后的关系鲜有报道. 因此, 我们对相关基因表达数据库进行了挖掘, 探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取基因表达数据库Oncomine和Kaplan-Meier plotter作为本次数据挖掘对象. 筛选上述数据库中关于GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因mRNA的表达情况并对比癌组织和正常组织中是否存在差异. 同时回对丽水市人民医院手术治疗的50例GC患者的临床资料, 进行回顾性分析. 病例资料纳入标准: (1)手术治疗的GC患者; (2)病理组织切片资料完整; (3)术后病理证实为GC; (4)术前未进行新辅助放化疗及生物治疗; (5)患者组织标本获取经患者同意, 并经丽水市人民医院医学伦理委员会讨论通过.

**1.2 方法** 首先我们在最大的肿瘤基因表达数据库Oncomine中分析*TMPRSS4*基因在多种肿瘤中是否存在差异表达, 然后分析GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因的差异情况. 数据挖掘限定条件为: (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%. 然后利用Kaplan-Meier

Plotter数据平台挖掘*TMPRSS4*表达的芯片数据, 然后利用在线分析软件绘制GC患者*TMPRSS4*高低表达生存曲线, 分析*TMPRSS4*高低表达组患者预后是否存在差异. 回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料, 采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性. 免疫组化检测根据试剂盒步骤进行.

**统计学处理** Oncomine数据库中中分析*TMPRSS4*表达差异显著性条件为 $P < 1E-4$ ; 差异表达级别>2倍; 基因排序为前10%. 纳入研究的50例GC患者数据分析采用STATA 10.0软件完成, 计量资料应用mean±SD表示, 组间比较采用t检验; 计数采用率表示, 组间采用 $\chi^2$ 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 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达** Oncomine数据库中共收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*的差异表达相关数据集共185项, 其中存在差异表达10项, 有9项在肿瘤组织中高表达, 有1项在肿瘤组织中低表达(图1).

**2.2 *TMPRSS4*在胃肿瘤中与其他基因共表达分析及信号通路分析** 通过聚类层次聚类分析显示, *TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等(图2). *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43. *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等共表达基因在功能上可能具有相似性. 我们采用STRING数据库进行了信号通路富集, 信号通路提示*TMPRSS4*相关蛋白主要集中于细胞增殖和肿瘤相关信号通路(图3).

**2.3 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中表达** Oncomine数据库中, 有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究<sup>[10,11]</sup>(图4). 2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中, *TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织( $P < 0.05$ )(图5).

**2.4 *TMPRSS4*高低表达GC患者生存分析** Kaplan-Meier Plotter数据库中, *TMPRSS4*表达与GC患者相关数据进行了多因素Cox回归分析<sup>[12]</sup>, 在Cox回归模型中, 我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中, 并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线, 并计算HR, 图5. 结果显示, *TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P < 0.05$ ). 高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58,  $P < 0.05$ ), 图6. 根据GC患



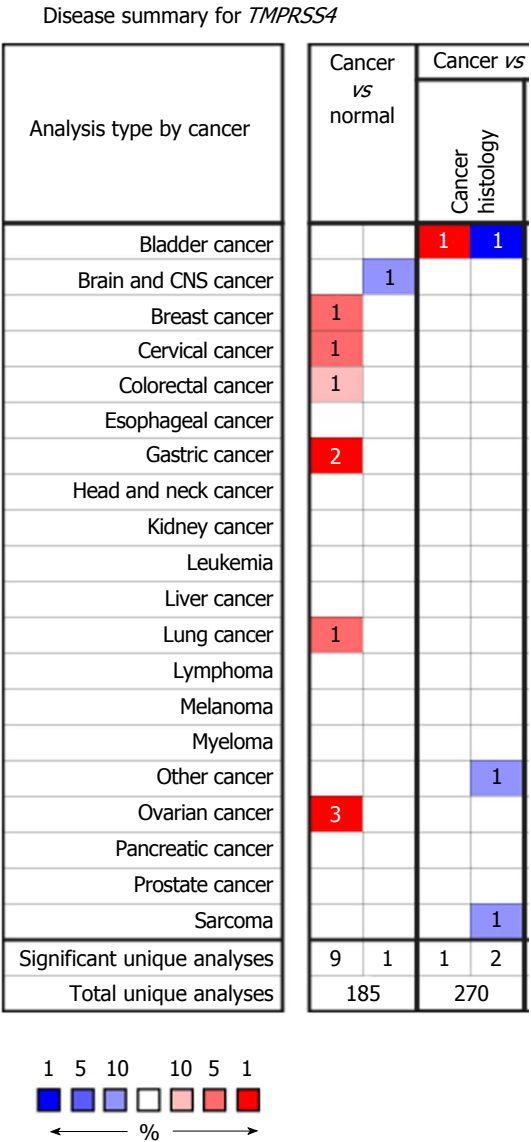


图 1 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达。

者不同分期及性别进行了生存分析的亚组Cox回归分析(我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中,并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线,并计算HR)(表1)。

2.5 *TMPRSS4*蛋白在GC组织中的表达及临床意义

*TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质,程棕褐色颗粒,图7。50例GC患者中,*TMPRSS4*阳性表达者18例,阳性率为36.0%。*TMPRSS4*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、等无明显相关性( $P>0.05$ ),然而*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P<0.05$ )(表2)。

3 讨论

*TMPRSS4*是一类定位于细胞膜上具有保守丝氨酸蛋白

酶结构域的蛋白。该蛋白由*TMPRSS4*基因编码, cDNA全长4.1 kb。现有研究认为*TMPRSS4*在多种实体肿瘤中呈现高表达,如结直肠癌、乳腺癌、肺癌等<sup>[9]</sup>。皇甫深强等<sup>[13]</sup>采用免疫组化方法探讨*TMPRSS4*蛋白在直肠癌中的表达及临床意义,结果发现*TMPRSS4*蛋白表达患者5年总生存率明显低于阴性表达者,提示*TMPRSS4*蛋白可能与肠癌患者的预后不良有关。李培超等<sup>[14]</sup>采用免疫组化方法探讨了*TMPRSS4*再非小细胞肺癌中的表达情况及其与肿瘤组织中微血管密度的关系,研究提示*TMPRSS4*蛋白高表达与肿瘤中血管密度增高及肺癌肿瘤浸润深度有关。*TMPRSS4*在GC中的表达已有相关研究<sup>[15,16]</sup>,但大多采用免疫组化或qPCR方法检测*TMPRSS4*基因mRNA或蛋白表达与患者临床特征和预后的关系,且样本量较小,无法进行高通量大检测。同时,免疫组化为半定量分析,其提供的*TMPRSS4*基因表达水平信息有限,且各个研究间存在一定的差异。因此,在本研究中,我们通过对相关基因芯片数据库进行数据挖掘,探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系。

基因表达谱芯片就有高通量、标准化及对已知基因进行全面检测的优点。同时对芯片数据进行标准化出来后上传相关数据库,可进行后续深入分析。在本研究中,我们对Oncomine和Kaplan-Meier Plotter数据平台中储存的GC *TMPRSS4*基因表达数据进行了挖掘和分析,结果显示与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高。*TMPRSS4*高表达可能是GC患者预后不良的独立危险因素。

Oncomie数据库中*TMPRSS4*基因mRNA在GC组织样本中,大多数呈现高表达,说明*TMPRSS4*基因在GC的发生发展中可能发挥了重要作用。然而,其如何调控胃黏膜细胞恶性转化并不清楚。共表达聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC组织中与*LAMB3*, *LADI*等基因存在共表达,说明*TMPRSS4*、*LAMB3*、*LADI*可能在GC转化过程具有相似的生物学功能。因此,提示上述基因可能存相关调控信号通路。

总之, *TMPRSS4*在包括GC等的多种肿瘤组织中高表达,并与患者预后不良相关,可作为预测GC术后复发转移的潜在生物学标记物。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统最为常见的恶性肿瘤之一,且全世界范围内高发。GC患者预后与肿瘤分期、临床病理类型、治疗方法等多种因素有关。近年来

表 1 *TMPRSS4*表达与患者总生存及中为生存相关性亚组分析

组别		总生存(mo)		HR(95%CI)	P值	无疾病进展生存(mo)		HR(95%CI)	P值
		低表达	高表达			低表达	高表达		
临床分期	I (n = 69)	93.2	48.7	1.52 (0.57–4.10)	0.40	93.2	30.0	1.64 (0.55–4.90)	0.37
	II (n = 145)	28.7	57.13	0.57 (0.29–1.09)	0.085 <sup>1</sup>	25.3	39.3	0.69 (0.38–1.28)	0.24
	III(n = 319)	25.5	35.1	0.68 (0.51–0.90)	0.0074 <sup>1</sup>	19.5	34.3	0.66 (0.46–0.97)	0.031
	IV(n = 152)	17.43	13.00	1.20 (0.81–1.77)	0.36	7.67	10.60	0.85 (0.58–1.26)	0.43
性别	男(n = 476)	29.0	21.4	1.20 (0.96–1.50)	0.11	18.63	13.87	1.13 (0.87–1.46)	0.35
	女(n = 209)	65.0	22.4	1.58 (1.11–2.25)	0.011 <sup>1</sup>	43.43	13.1	1.70 (1.15–2.50)	0.0068
治疗方法	单纯手术(n = 393)	45.1	57.8	0.80 (0.59–1.09)	0.15	26.20	34.30	0.79 (0.58–1.06)	0.11
	5-FU辅助化疗(n = 158)	11.8	11.3	1.39 (0.98–1.98)	0.067	7.40	5.50	1.38 (0.97–1.95)	0.07
	其他辅助化疗方案(n = 134)	NA	NA	0.43 (0.18–1.04)	0.055	12.13	73.73	0.42 (0.18–0.98)	0.039

<sup>1</sup>高低组生存时间比较采用Log-rank检验, NA: 数据缺失.表 2 *TMPRSS4*表达与入组患者基本临床特征相关性

临床特征		<i>n</i> = 50	<i>TMPRSS4</i>		$\chi^2$	P值
			阳性( <i>n</i> = 18)	阴性( <i>n</i> = 32)		
性别	男性	45	16	29	0.13	0.72
	女性	5	2	3	0.13	0.72
年龄(岁)	<50	8	3	5	0.01	0.92
	≥50	42	15	27	0.01	0.92
肿瘤部位	贲门	25	8	17	0.21	0.66
	胃体	11	4	7	0.21	0.66
	幽门	14	6	8	0.21	0.66
侵犯血管	否	37	10	27	4.97	0.02 <sup>1</sup>
	是	13	8	5	4.97	0.02 <sup>1</sup>
临床分期	I	19	8	11	0.65	0.88
	II	13	4	9	0.65	0.88
	III	13	4	9	0.65	0.88
	IV	5	2	3	0.65	0.88
	黏膜或黏膜下层	12	4	8	1.06	0.58
浸润深度	肌层	28	9	19	1.06	0.58
	浆膜层	10	5	5	1.06	0.58
	高分化	16	6	10	0.28	0.86
分化程度	中分化	15	6	9	0.28	0.86
	低分化	19	6	13	0.28	0.86

<sup>1</sup>阳性与阴性组比较采用 $\chi^2$ 检验.

研究认为, 某些肿瘤相关基因的差异表达可能是GC患者预后的独立因素. 跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关, 而其在GC中的表达及其与患者预后关系仍不十分清楚.

### 实验动机

探讨*TMPRSS4*基因在GC中的表达及其与患者预后关系.

### 实验目标

采用生物信息分析方法分析*TMPRSS4*基因在GC的表达情况, 评估其作为GC患者预后分子标志物的可行性.

### 实验方法

在Oncomie数据库中分析*TMPRSS4*基因在GC中的差异表达情况. 采用Kaplan–Meier Plotter数据平台绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异.

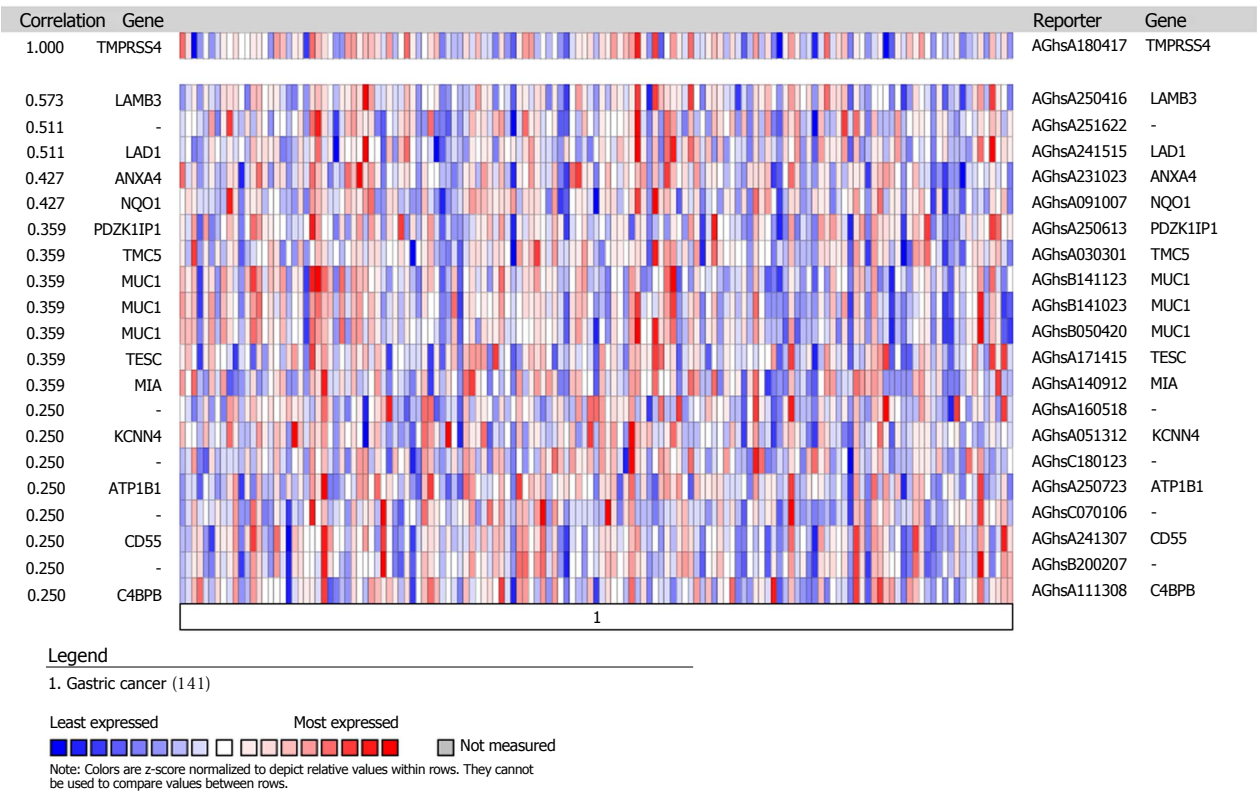


图 2 *TMPRSS4*基因共表达聚类分析.

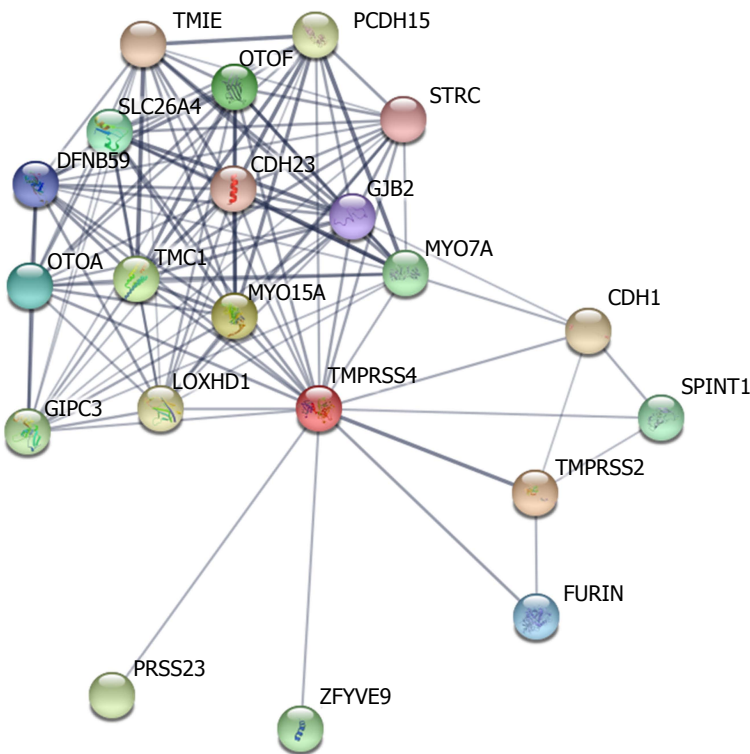


图 3 *TMPRSS4*及其相关蛋白信号通路分析.

采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征关系.

**实验结果**  
GC组织中*TMPRSS4*基因表达水平高于正常胃组织 ( $P<0.05$ ). *TMPRSS4*高表达组显著低于低表达组(HR =

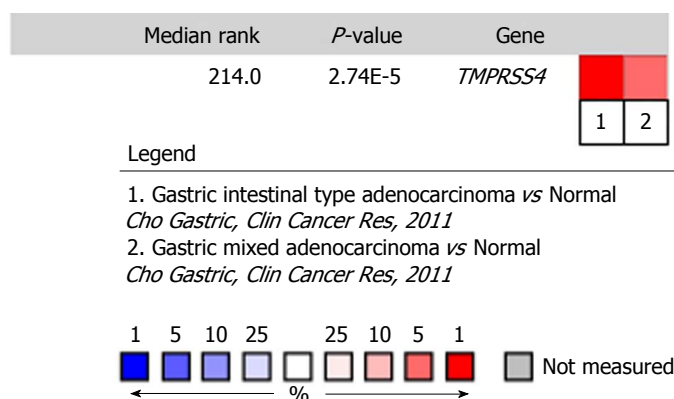


图 4 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中差异表达的芯片研究数据集

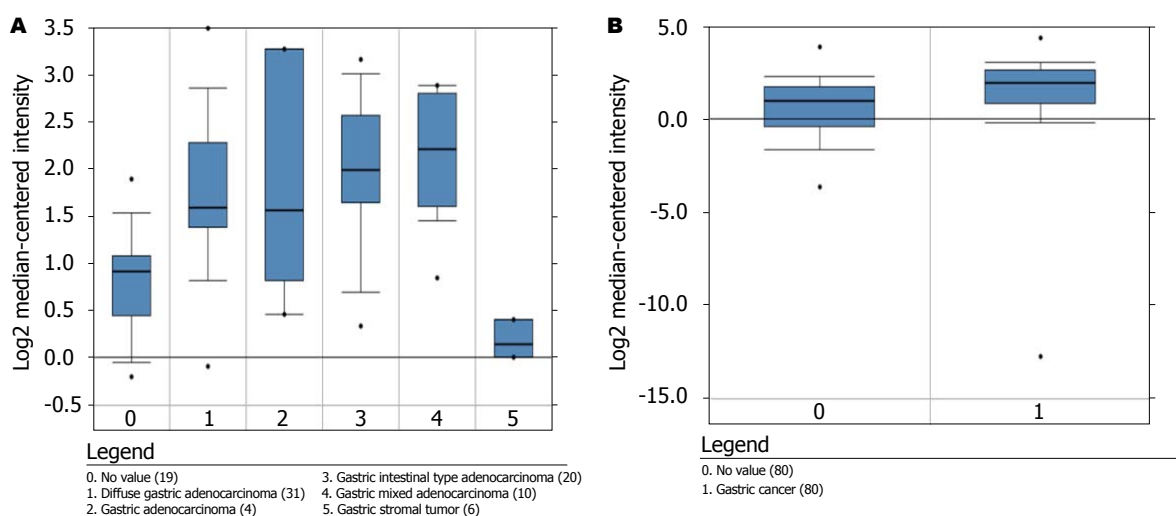


图 5 胃癌组织与正常组织中*TMPRSS4*差异表达芯片数据比较的箱式图。A:数据来自Cho Gastric Statistics; B:数据来自Cui Gastric Statistics。

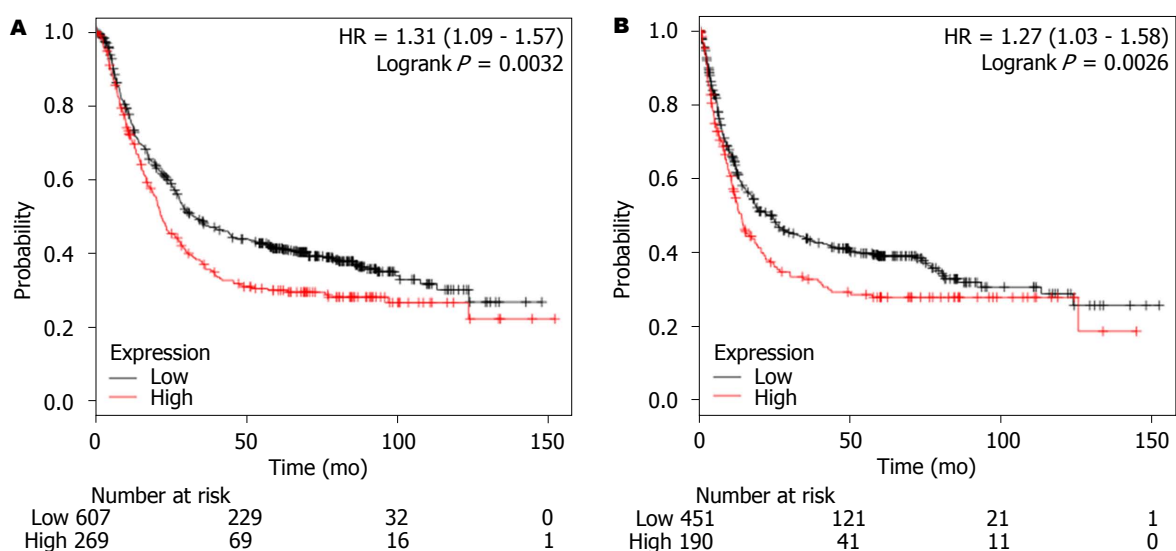


图 6 *TMPRSS4* 高低表达胃癌患者生存曲线. A: 总生存比较; B: 无疾病进展生存比较.

1.31, 95%CI: 1.09-1.57,  $P<0.05$ ). 高低表达组中位无疾病进展生存时间显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI:

1.03-1.58,  $P<0.05$ ). 免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存在相关性, *TMPRSS4*阳性患



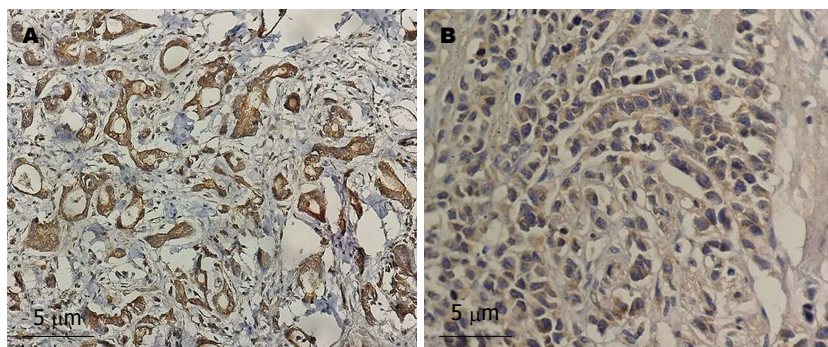


图 7 *TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质, 程棕褐色颗粒. A: *TMPRSS4*蛋白高表达  $\times 400$ ; B: *TMPRSS4*蛋白低表达  $\times 200$ .

者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者( $P<0.05$ ).

### 实验结论

GC患者癌组织中*TMPRSS4*基因表达水平明显升高, 其高表达与患者的预后不良相关, 且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高.

### 展望前景

*TMPRSS4*基因在GC组织中高表达并与肿瘤侵犯血管有关, 其高表达者预后不良. *TMPRSS4*可作为GC患者预后不良的潜在分子标志物.

## 4 参考文献

- 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]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床* 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 赵德娥, 张辉, 尚慧强, 朱天兴, 苗涛, 彭小会, 李宝贤. 城固县胃癌的流行病学分析. *中国肿瘤临床与康复* 2014; 21: 1436-1438 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2014.12.09]
- 李雪平, 刘河霞, 侯锦乡, 庞淑珍, 柴源, 李玉华. 延安地区胃癌发生部位的流行病学特征分析. *国际消化病杂志* 2017; 37: 194-197 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.03.016]
- Chen L, Wei S, Ye Z, Zeng Y, Zheng Q, Xiao J, Wang Y, Zhuo C, Lin Z, Li Y. [Analysis of risk factors and prognosis of No.8p lymph node metastasis in cases with advanced gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017; 20: 218-223 [PMID: 28226359]
- Li X, Liu S, Yan J, Peng L, Chen M, Yang J, Zhang G. The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6945743 [PMID: 29853864 DOI: 10.1155/2018/6945743]
- Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetznert KU, Jauch KW, Loehrs U, Schildberg FW. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2084-2093 [PMID: 7636552 DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.2084]
- de Aberasturi AL, Calvo A. *TMPRSS4*: an emerging potential therapeutic target in cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 4-8 [PMID: 25203520 DOI: 10.1038/bjc.2014.403]
- Cho JY, Lim JY, Cheong JH, Park YY, Yoon SL, Kim SM, Kim SB, Kim H, Hong SW, Park YN, Noh SH, Park ES, Chu IS, Hong WK, Ajani JA, Lee JS. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1850-1857 [PMID: 21447720 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2180]
- Cui J, Chen Y, Chou WC, Sun L, Chen L, Suo J, Ni Z, Zhang M, Kong X, Hoffman LL, Kang J, Su Y, Olman V, Johnson D, Tench DW, Amster IJ, Orlando R, Puett D, Li F, Xu Y. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 1197-1207 [PMID: 20965966 DOI: 10.1093/nar/gkq960]
- Szász AM, Lánckzy A, Nagy Á, Förster S, Hark K, Green JE, Boussioutas A, Busuttill R, Szabó A, Györfy B. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. *Oncotarget* 2016; 7: 49322-49333 [PMID: 27384994 DOI: 10.18632/oncotarget.10337]
- 皇甫深强, 展鹏远, 郭伟, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 跨膜丝氨酸蛋白酶4蛋白在直肠癌中的表达及临床意义. *现代肿瘤医学* 2017; 25: 2764-2767 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.17.019]
- 李培超, 田辉, 岳韦名, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 早期非小细胞肺癌组织中*TMPRSS4*的表达与肿瘤血管形成的关系. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 484-488 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.013]
- 左宁, 何新阳, 朱海, 朱海星, 金荣, 陈志强, 刘成业. 跨膜丝氨酸蛋白酶4在胃癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 1521-1524 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.023]
- 习举云, 熊小勇. *TMPRSS4*及Smac在胃癌侵袭和转移中的机制及临床意义的研究. *海南医学院学报* 2013; 19: 152-155 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2013.02.040]

编辑: 王禹乔 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: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

