

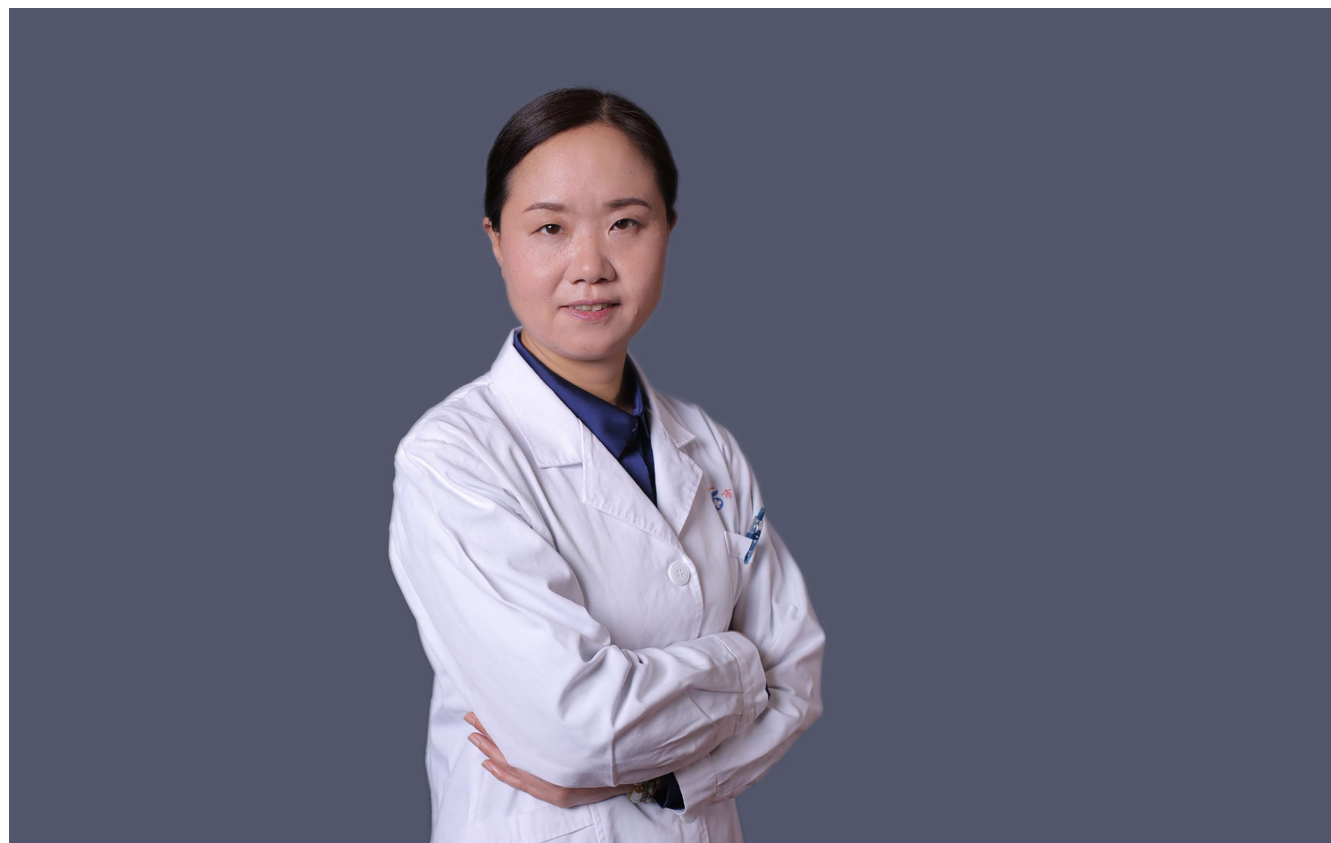
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 8 日 第 26 卷 第 31 期 (Volume 26 Number 31)



31 / 2018

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

- 1789 驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展

董晓骅, 杨晓军

基础研究

- 1795 miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

李晶晶, 强锋, 邓中民

- 1805 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威

临床研究

- 1812 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双

- 1818 *SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义

沈苗, 钟兴伟

- 1825 西藏各地市健康人群*H. pylori*菌感染状况分析

陈荣, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

文献综述

- 1832 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展

张鑫, 刘纯杰

临床实践

- 1843 血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

赵云青

消 息

- 1804 《世界华人消化杂志》正文要求
1817 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1824 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1831 《世界华人消化杂志》栏目设置
1848 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

陈凤媛, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科. 擅长肠道炎症性疾病诊治、消化内镜技术、循证医学在消化病诊断与治疗中的应用. 上海市闵行区领军人才. 上海市医学会消化系专科分会第九届委员会青年委员, 中华医学会内科学分会临床循证医学组委员, 中华医学会消化病学分会临床流行病学协作组委员, 上海市浦东新区科学技术专家库评审专家. 曾在美国Georgia State University和Emory University做访问学者. 《世界华人消化杂志》编委. 主持和参与课题14项, 在国内外期刊发表论文30余篇.

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 2018-11-08

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:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](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<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<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 31 Nov 8, 2018

EDITORIAL

- 1789 Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer

Dong XH, Yang XJ

BASIC RESEARCH

- 1795 *MiR-708-5p* inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting *GAGE12I*

Li JJ, Qiang F, Deng ZM

- 1805 Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Ke SH, Zheng CH, Peng C, Zhou Y, Ma W

CLINICAL RESEARCH

- 1812 Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study

Zhang HY, Huang XY, Xue HG, Yang AH, Sun XG, Liu XS

- 1818 Clinical significance of expression of *SERPINE1* gene in gastric cancer

Shen M, Zhong XW

- 1825 Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet

Chen M, Liu C, Li XP, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

REVIEW

- 1832 Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection

Zhang X, Liu CJ

CLINICAL PRACTICE

- 1843 Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Zhao YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 31 Nov 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Fudan University, 801 Heqing Road, Minhang District, Shanghai 200240, 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 November 8, 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

<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

<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.

SERPINE1基因在胃癌中的表达及临床意义

沈苗, 钟兴伟

沈苗, 浙江德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

钟兴伟, 浙江德清县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313200

沈苗, 主治医师, 研究方向为临床病例。

作者贡献分布: 此课题数据的分析与实验部分由沈苗完成; 数据校对、课题设计及审校由钟兴伟完成。

通讯作者: 钟兴伟, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江德清县人民医院消化内科. bai59525@163.com

收稿日期: 2018-09-03

修回日期: 2018-10-08

接受日期: 2018-10-19

在线出版日期: 2018-11-08

Clinical significance of expression of SERPINE1 gene in gastric cancer

Miao Shen, Xing-Wei Zhong

Miao Shen, Department of Pathology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Xing-Wei Zhong, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xing-Wei Zhong, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town of Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. bai59525@163.com

Received: 2018-09-03

Revised: 2018-10-08

Accepted: 2018-10-19

Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To detect the expression of the SERPINE1 gene and

analyze its clinical significance in gastric cancer (GC).

METHODS

The patients with GC were selected from the TCGA database. K-M survival curve, COX proportional hazards model, χ^2 test and logistic regression were used to analyze the patients' data.

RESULTS

COX proportional risk model analysis showed that SERPINE1 expression, age, T stage, N stage, M stage, and TNM stage were prognostic factors for overall survival. Among them, SERPINE1 expression, age and M stage were independent risk factors affecting tumor prognosis. Chi-square test and logistic regression were used to analyze the risk factors affecting the expression of the SERPINE1 gene. The results showed that the age, sex, tumor differentiation and tumor stage in GC patients did not affect the expression of the SERPINE1 gene, while the expression in the gastric antrum was lower than that in other sites. SERPINE1 expression was significantly higher in GC tissues than in adjacent normal tissues.

CONCLUSION

The expression of the SERPINE1 gene in GC increases, which is associated with a poor prognosis of GC. SERPINE1 may become a target for GC screening and treatment.

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

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; SERPINE1

Shen M, Zhong XW. Clinical significance of expression of SERPINE1 gene in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1818-1824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1818>

摘要

目的

分析 *SERPINE1* 基因在胃癌中的表达及临床意义。

方法

选取TCGA数据库中胃癌数据集, 采用K-M生存曲线、COX比例风险模型、 χ^2 检验(单因素分析)、Logistic回归对患者资料进行分析。

结果

COX风险比例模型对影响胃癌患者预后的因素进行了分析。结果显示 *SERPINE1* 表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响胃癌患者的预后。而其中 *SERPINE1* 表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素。 χ^2 检验及Logistic回归对影响 *SERPINE1* 基因表达的危险因素进行了分析。结果显示, 胃癌患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响 *SERPINE1* 基因的表达, 而位于胃窦处胃癌的表达量较其它部位低。我们分析了 *SERPINE1* 在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织。

结论

本研究分析发现, *SERPINE1* 基因在胃癌中表达增高, 与胃癌的不良预后相关。 *SERPINE1* 可能成为胃癌筛查及治疗靶点。

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

关键词: 胃癌; 预后; *SERPINE1*

核心提要: 癌症的精准治疗成为现今热议的话题。我们分析发现 *SERPINE1* 在胃癌中高表达, 与胃癌的不良预后显著相关。并且 *SERPINE1* 在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织。这提示 *SERPINE1* 可能成为预测胃癌预后及胃癌筛查指标。

沈苗, 钟兴伟. *SERPINE1* 基因在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1818-1824 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i31.1818>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 同时也是致死率最高的肿瘤之一^[1]。在中国, 尽管多年来发病率有所下降, 但GC在所有肿瘤中发病率和死亡率均排在第三位^[2], 对公共健康构成严重威胁。GC可能由多种因素引起, 如饮食习惯, 激素营养水平和其他引起慢性胃炎的因素^[3,4]。到目前为止, 目前的GC治疗

技术已有明显改善, 但晚期患者 GC剩下的五年存活率仅为20%^[5]。因此, 鉴定新的治疗靶点和更好地理解GC发展的分子机制将对疾病的诊断和治疗有很大帮助。

SERPINE1, 也称为纤溶酶原激活物抑制剂1型(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), 作为组织纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶(uPA)的抑制剂起作用, 因此是纤维蛋白溶解抑制剂。许多研究已经发现其在癌症中的异常表达。例如, *SERPINE1* 被发现在结直肠癌中高表达并且与肿瘤侵袭性和侵袭性有关^[6]。在许多其他癌症中也发现了 *SERPINE1* 的过度表达, 包括结直肠癌^[7], 食道癌^[8], 膀胱癌^[9], 胶质瘤^[10]和肺癌^[11]。它可被视为预后不良的生物标志物。同时, 我们进行的GC生物信息学分析也发现, *SERPINE1* 高表达, 与患者的预后相关。

1 材料和方法

1.1 材料 我们利用TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载GC数据集的临床信息和基因表达信息。临床信息包括: 性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、T分期、N分期、M分期、TNM分期、总生存期、生存状态、无病生存期。总生存期(overall survival, OS)定义为从手术到死亡或最后失访日期为止。无病生存期(disease-free survival, DFS)的定义是指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间。基因表达量根据中位数分为低表达组和高表达组。

1.2 方法 对下载的TCGA数据集进行筛选, 保留包含患者临床信息及生存信息的资料, 并将临床资料与患者基因资料整合, 删除仅有临床资料或基因资料的患者数据。根据表达谱数据, 将 *SERPINE1* 表达从低到高排序, 取中位数作为节点, 将患者分为低表达组和高表达组。实验中所用的GC标本来自于浙江省湖州市德清县人民医院, 并经过患者及家属知情同意。所有标本在采集后与液氮中进行保存。组织RNA的提取采用Qiagen RNeasy mini kit试剂盒。

统计学处理 应用SPSS 21.0对数据进行分析。使用 χ^2 检验(单因素分析)或logistic回归模型(多变量分析)分析影响GC患者 *SERPINE1* 表达的危险因素。生存分析采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验)和COX比例风险模型, 分析影响肺癌患者生存的危险因素。*P*值小于0.05被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征 表1总结了TCGA数据库中患者基本信息。在本项研究中基因和临床信息相匹配的患者一共有375例。男性241(64.3%), 女性134(35.7%); >60岁患者250(66.7%), ≤60患者为121(32.3%)。发病部位主要为胃

表 1 胃癌患者基本临床信息

变量	n (%)
SLC52A3	
低表达	187 (49.90)
高表达	188 (50.10)
性别	
男性	241 (64.30)
女性	134 (35.70)
年龄	
≤60岁	121 (32.30)
>60岁	250 (66.70)
缺失	4 (1.10)
位置	
胃食管连接处	41 (10.90)
贲门	48 (12.80)
胃底/胃体	130 (34.70)
胃窦	138 (36.80)
缺失	18 (4.80)
分化程度	
G1+G2	147 (39.20)
G3+G4	219 (58.40)
缺失	9 (2.40)
T分期	
T1+T2	99 (26.40)
T3+T4	268 (71.50)
缺失	8 (2.10)
N分期	
N0	111 (29.60)
N1+N2+N3	246 (65.60)
缺失	18 (4.80)
M分期	
M0	330 (88.00)
M1	25 (6.70)
缺失	20 (5.30)
TNM分期	
I + II	164 (43.70)
III+IV	188 (50.10)
缺失	23 (6.10)

体(34.7%)和胃窦(36.8)部; 有39.2%患者分化程度较低; T3及T4期患者占71.4%; 伴有淋巴结转移患者占65.5%; 6.7%患者伴有远处转移; 晚期患者占50.1%.

2.2 影响GC患者预后因素分析 我们COX风险比例模型对影响GC患者预后的因素进行了分析. 结果显示*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素(表2). 我们应用K-M曲线对不同*SERPINE1*表达患者进行了生存分析, 可以看出高表达*SERPINE1*患者预示一个不良预后(图1A), 而且高表达

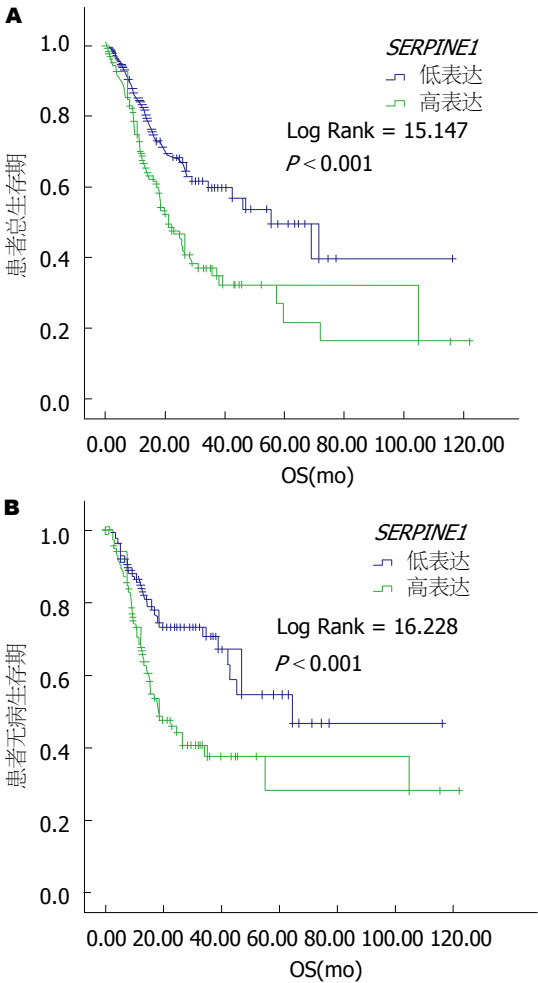


图 1 *SERPINE1*高表达及低表达患者总生存期(A)及无病生存期(B)分析.

*SERPINE1*患者更容易发生肿瘤复发(图1B).

2.3 影响*SERPINE1*基因表达的危险因素分析 我们应用 χ^2 检验及Logistic回归对影响*SERPINE1*基因表达的危险因素进行了分析. 结果显示(表3), GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*基因的表达, 而位于胃窦处GC的表达量较其它部位低. 这些结果提示*SERPINE*的表达量不因肿瘤的分期及年龄、性别的不同而有所差异, 这提示*SERPINE1*基因可以独立的预测GC患者的预后.

2.4 *SERPINE1*基因在正常胃组织及GC组织中表达对比 我们在TCGA数据库中筛选出了32例GC旁组织*SERPINE1*表达情况, 与375例GC组织*SERPINE1*表达情况进行了对比, 发现GC组织中*SERPINE1*表达显著增高(图2). 接着我们对本院10例GC及癌旁组织进行了RNA提取, 应用qRT-PCR对样本*SERPINE1*表达情况进行了检测分析, 结果显示其中有9例患者的GC组织中的*SERPINE1*表达显著增高, 1例有所降低(采用*SERPINE1*相对表达量计算, 癌旁组织表达为1, 癌组织表达为4.9 ± 2.8)(图3). 这提示*SERPINE1*基因表达情况可能作为

表 2 胃癌患者单因素及多因素COX比例风险模型分析

变量	单因素COX			多因素COX		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
<i>SERPINE1</i>			< 0.001			0.008
低表达	1			1		
高表达	1.928	1.377–2.699		1.66	1.139–2.418	
性别			0.168			0.187
男性	1			1		
女性	0.781	0.549–1.11		0.762	0.509–1.141	
年龄			0.018			0.002
≤60岁	1			1		
> 60岁	1.566	1.08–2.271		1.935	1.271–2.946	
位置						
胃食管连接处	1		0.572	1		0.617
贲门	1.592	0.795–3.188	0.19	1.651	0.739–3.69	0.222
胃底/胃体	1.216	0.647–2.286	0.543	1.261	0.593–2.682	0.547
胃窦	1.251	0.666–2.347	0.486	1.298	0.606–2.777	0.502
分化程度			0.079			0.076
G1+G2	1			1		
G3+G4	1.364	0.965–1.928		1.437	0.963–2.144	
T分期			0.011			0.333
T1+T2	1			1		
T3+T4	1.726	1.136–2.622		1.322	0.751–2.33	
N分期			0.003			0.244
N0	1			1		
N1+N2+N3	1.862	1.231–2.818		1.438	0.78–2.652	
M分期			0.004			0.04
M0	1			1		
M1	2.237	1.286–3.894		2.07	1.034–4.144	
TNM分期			< 0.001			0.638
I + II	1			1		
III+IV	1.902	1.33–2.722		1.153	0.637–2.089	

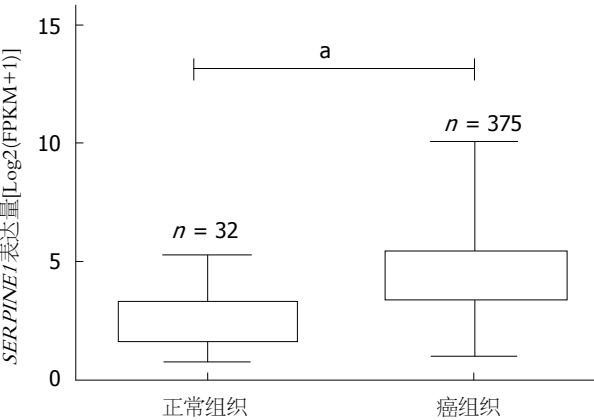


图 2 TCGA胃癌数据集中癌旁正常组织(32例)及胃癌组织(375例)*SERPINE1*表达量对比。* $P < 0.05$, 与正常组织相比。

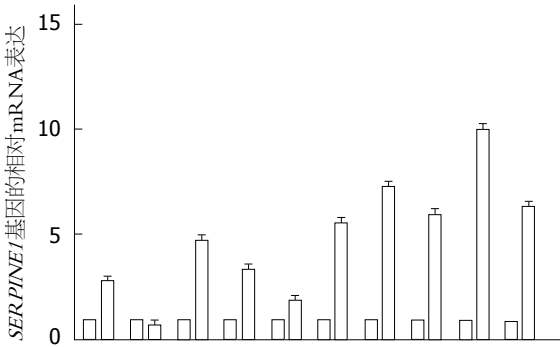


图 3 10例胃癌患者癌旁正常胃组织及相匹配胃癌组织*SERPINE1*表达量比较。

表 3 胃癌 χ^2 检验(单因素)及Logistic回归模型分析影响*SERPINE1*表达因素

变量	单因素		多因素		
	<i>n</i>	<i>P</i>	HR	95%CI	<i>P</i>
性别		0.799			0.465
男性	241		1		
女性	134		0.836	0.518–1.351	
年龄		0.941			0.765
≤60岁	121		1		
>60岁	250		1.078	0.657–1.769	
位置		0.061			
胃食管连接处	41		1		0.015
贲门	48		0.789	0.309–2.016	0.62
胃底/胃体	130		0.862	0.377–1.971	0.724
胃窦	138		0.397	0.174–0.904	0.028
分化程度		0.359			0.254
G1+G2	147		1		
G3+G4	219		1.334	0.813–2.188	
T分期		0.231			0.765
T1+T2	99		1		
T3+T4	268		1.1	0.588–2.059	
N分期		0.758			0.851
N0	111		1		
N1+N2+N3	246		0.937	0.474–1.852	
M分期		0.505			0.364
M0	330		1		
M1	25		1.574	0.591–4.194	
TNM分期		0.450			0.768
I + II	164		1		
III+IV	188		1.113	0.547–2.265	

一个GC筛查的指标.

3 讨论

GC是当今世界上发病率和死亡率最高的肿瘤之一. 在中国, GC每年新发病例约为410000人, 每年死亡病例约为294000人^[12]. GC的发病机制目前仍不明确, 可能与遗传背景及环境因素相关. 虽然近年来GC诊疗疗效已经有了很大进展, 但在中国GC的5年生存率仅为35.9%, 远低于日本的60.3%和韩国的68.9%^[13]. 早期GC患者进行根治性切除术后的5年生存率可达90%^[14], GC患者预后不佳, 一方面是由于早期阶段的GC患者通常没有症状, 许多患者在去医院寻求胃病帮助时被诊断为晚期GC^[15]; 另一方面可能是因为GC的治疗效果不佳. 目前GC的治疗仍以手术加放化疗为主, 并且中晚期GC化疗仍是主要治疗手段, 但是晚期GC化疗反应率仍处于较低水平^[16-18]. 近年来, 随着基因组学及生物信息学技术的发展, 肿瘤的精准治疗成为目前研究的热点. GC的发病机制、驱动基因、生物标志物及靶向治疗成为目前

GC相关研究的方向. 因此, 探索与GC预后的分子标志物, 以改善GC患者的预后非常重要.

SERPINE1, 也称为PAI-1, 作为组织纤溶酶原激活剂的诱饵, 用于调节纤维蛋白溶解. 许多研究表明, PAI-1可作为促肿瘤发生因子的影响因素, 有证据证明PAI-1的产生受促肿瘤因子如转化生长因子b, 白细胞介素-6和肿瘤坏死因子a^[19]目前在结直肠癌^[7], 食道癌^[8], 膀胱癌^[9], 胶质瘤^[10]和肺癌^[11]均发现了*SERPINE1*基因的表达增高, 是影响这些肿瘤预后的不良因素. 在结直肠癌中, *SERPINE1*表达水平与淋巴结受累, 血管侵犯和微卫星不稳定性相关, *SERPINE1*可能是通过抑制蛋白水解活性的促血管生成作用及通过纤溶酶原系统的蛋白水解作用和被蛋白水解机制调节基质重塑的功能促进肿瘤的转移^[7,20]. 在胶质瘤中, *SERPINE1*高表达能够促进肿瘤的迁移、侵袭及增殖, 而高表达miR-1275能够得到相反的结果. 进一步研究发现, miR-1275能够靶向作用于*SERPINE1*基因, 进而激活p53信号通路, 从而抑制胶质瘤细胞的迁移、侵袭及增殖, 促进细胞凋亡^[10]. 在

非小细胞肺癌(NSCLC)中, *SERPINE1*在NSCLC复发转移患者中升高, 与NSCLC预后呈负相关. miR-34a在NSCLC转移患者中下降, 与NSCLC预后呈正相关. 此外, PAI-1证实为miR-34a的靶基因并激活Stat3信号传导途径以促进NSCLC细胞中的上皮-间质转化. PAI-1与PIAS3相互作用以调节Stat3依赖性基因表达, 并且Stat3转录抑制miR-34a通过Stat3信号传导形成正调节环^[11].

本研究分析发现, *SERPINE1*基因在GC中表达增高, 与GC的不良预后相关. 在对*SERPINE1*基因表达影响因素分析中发现, *SERPINE1*基因表达除可能与肿瘤位置相关外, 与其他临床因素并不相关, 这提示*SERPINE1*表达情况可以独立的预测GC的预后. 另外, 研究发现GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织, 这提示*SERPINE1*可能成为GC筛查的指标. 总之, *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率及死亡率最高的肿瘤之一. 因此GC的诊断和治疗成为热点及难点. 近年来癌症的精准治疗成为了研究热点, 寻找GC筛查及治疗的基因靶点成为亟待解决的问题.

实验动机

本研究拟通过目前TCGA数据分析寻找GC早期筛查及治疗的基因靶点.

实验目标

通过TCGAGC相关数据集的分析, 寻找影响GC预后的基因靶点.

实验方法

通过对TCGAGC数据集临床资料及相对应的基因资料的分析, 获得GC预后独立危险因素. 探讨不同临床特征对于基因表达的影响. 分析GC组织基因表达与癌旁正常组织基因表达的差异.

实验结果

*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素. GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*在GC组织中表达显著高于癌旁正常组织.

实验结论

我们的研究结果提示, *SERPINE1*是影响GC患者预后的独立因素. GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织.

展望前景

*SERPINE1*的高表达与GC的不良预后相关. *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

4 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]
- 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 Yasui W, Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Motoshita J. Transcriptome dissection of gastric cancer: identification of novel diagnostic and therapeutic targets from pathology specimens. *Pathol Int* 2009; 59: 121-136 [PMID: 19261089 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02329.x]
- 4 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 [PMID: 16682732]
- 5 Zamboni CF, Basso D, Navaglia F, Falda A, Belluco C, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Cardin R, Rugge M, Di Mario F, Plebani M. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2004; 126: 382-384 [PMID: 14753224]
- 6 Zhou Q, Wang X, Yu Z, Wu X, Chen X, Li J, Zhu Z, Liu B, Su L. Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes gastric cancer progression via the ERK1/2 pathway. *Oncogene* 2017; 36: 1873-1886
- 7 Mazzocchi G, Pazienza V, Panza A, Valvano MR, Benegiamo G, Vinciguerra M, Andriulli A, Piepoli A. ARNTL2 and SERPINE1: potential biomarkers for tumor aggressiveness in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 501-511 [PMID: 22198637 DOI: 10.1007/s00432-011-1126-6]
- 8 Klimczak-Bitner AA, Kordek R, Bitner J, Musiał J, Szemraj J. Expression of MMP9, SERPINE1 and miR-134 as prognostic factors in esophageal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4133-4138 [PMID: 27895782 DOI: 10.3892/ol.2016.5211]
- 9 Zhang G, Gomes-Giacoa E, Dai Y, Lawton A, Miyake M, Furuya H, Goodison S, Rosser CJ. Validation and clinicopathologic associations of a urine-based bladder cancer biomarker signature. *Diagn Pathol* 2014; 9: 200 [PMID: 25387487 DOI: 10.1186/s13000-014-0200-1]
- 10 Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Fan SH, Zhang ZF, Shan Q, Lu J, Zheng YL. MicroRNA-1275 promotes proliferation, invasion and migration of glioma cells via SERPINE1. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4963-4974 [PMID: 30024092 DOI: 10.1111/jcmm.13760]
- 11 Lin X, Lin BW, Chen XL, Zhang BL, Xiao XJ, Shi JS, Lin JD, Chen X. PAI-1/PIAS3/Stat3/miR-34a forms a positive feedback loop to promote EMT-mediated metastasis through Stat3 signaling in Non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 493: 1464-1470 [PMID: 28988111 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.07.011]

- 10.1016/j.bbrc.2017.10.014]
- 12 Yang L, Zheng R, Wang N, Yuan Y, Liu S, Li H, Zhang S, Zeng H, Chen W. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 291-298 [PMID: 30046223 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.03.01]
- 13 Allemanni C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
- 14 Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 211-217 [PMID: 23639637 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002]
- 15 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. *中国肿瘤临床* 2013; 1345-1351 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20131950]
- 16 Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9 [PMID: 25625004 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i1.1]
- 17 Wong R, Cunningham D. Optimising treatment regimens for the management of advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 605-608 [PMID: 19321659 DOI: 10.1093/annonc/mdp203]
- 18 Zheng L, Tan W, Zhang J, Yuan D, Yang J, Liu H. Combining trastuzumab and cetuximab combats trastuzumab-resistant gastric cancer by effective inhibition of EGFR/ErbB2 heterodimerization and signaling. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 581-586 [PMID: 24668364 DOI: 10.1007/s00262-014-1541-z]
- 19 Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res* 2015; 75: 2969-2974 [PMID: 26180080 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876]
- 20 Vial D, McKeown-Longo PJ. PAI1 stimulates assembly of the fibronectin matrix in osteosarcoma cells through crosstalk between the alphavbeta5 and alpha5beta1 integrins. *J Cell Sci* 2008; 121: 1661-1670 [PMID: 18445685 DOI: 10.1242/jcs.020149]

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位胃肠病学和肝病学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学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学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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

