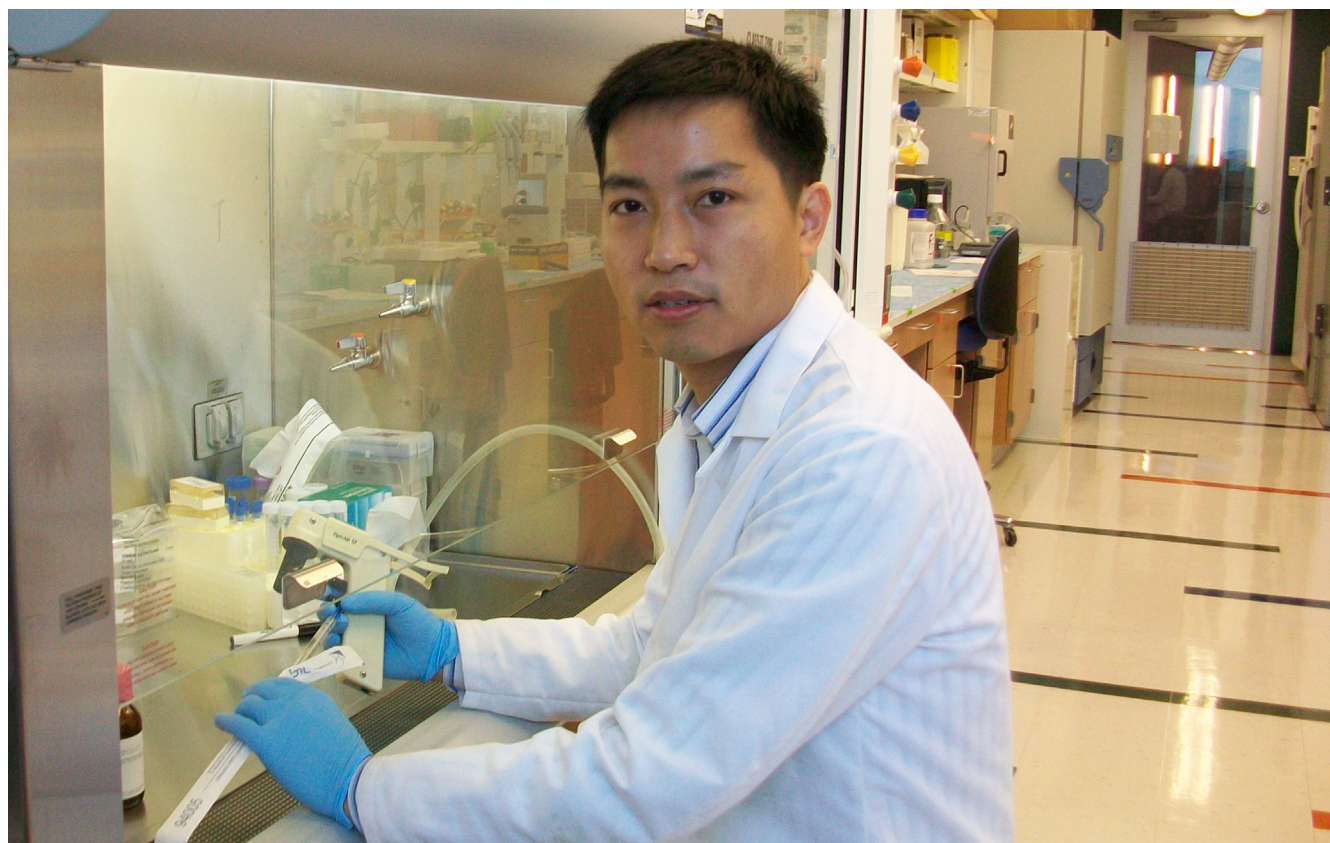


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2019 年 12 月 28 日      第 27 卷      第 24 期      (Volume 27 Number 24)**



**24/2019**

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12月28日 第27卷 第24期 (总第644期)

述评

1465 肠道病毒71型感染手足口病发病机制的研究

王春荣

基础研究

1473 麦冬皂苷D通过调控miR-519d-3p/EIF4E表达对肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的实验研究

申鹏, 汪正飞

临床研究

1483 GPX3在胃癌中的表达及临床意义

张海平, 李蜀豫

1490 CCNA2基因在肝细胞癌中的表达、信号通路和预后关系生物信息分析及验证

杨结, 刘树业, 刘运德

文献综述

1502 肝硬化患者自发性脾肾分流的研究进展

易芳芳, 白朝辉, 许向波, 祁兴顺

临床实践

1509 声触诊组织量化技术评估经颈静脉肝内门-腔分流术后疗效的应用价值

张丹, 王一鸣, 李浩

会议纪要

1513 第二届胶囊内镜全球高峰论坛纪要

江学良, 王金山, 何健华

## 消 息

- 1472 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1489 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1501 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
1508 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

王来友, 2006年于中山大学临床药理所毕业, 获医学博士学位. 2016年获药理学专业教授资格. 现为广东药科大学硕士研究生导师. 曾分别先后在法国弗朗什-孔泰大学、美国堪萨斯大学医学中心和澳大利亚格里菲斯大学从事研究工作, 目前主要研究方向为基于临床真实世界的循证药学与临床毒理学研究及新药研发. 兼任中国药学会循证药学专业委员会委员、农工党广东省十三届医药卫生工作委员会委员等职. 并在*Drug metabolism and Disposition*、*Pharmacogenomics*、*Marine Drugs*、*RSC advances*、*Nature Medicine*等国内外主流药学类专业期刊发表学术论文60余篇; 获新药发现与创制相关授权专利三项; 作为参与者获广东省科学技术奖一等奖两项; 承担药学人才培养教学改革类项目2项; 发表药学教育类研究论文3篇; 作为特聘编委, 参与高等教育出版社《循证药学》以及《药物毒理学》、《药理学》等教材的编写.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 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 吴云晓健; 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 2019-12-28

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>

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 24 Dec 28, 2019

### EDITORIAL

1465 Pathogenesis of hand-foot-mouth disease caused by enterovirus 71

*Wang CR*

### BASIC RESEARCH

1473 Ophiopogonin D inhibits proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating miR-519d-3p/EIF4E expression

*Shen P, Wang ZF*

### CLINICAL RESEARCH

1483 Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer

*Zhang HP, Li SY*

1490 Integrated bioinformatics analysis of expression, related signaling pathways, and prognostic significance of CCNA2 in hepatocellular carcinoma

*Yang J, Liu SY, Liu YD*

### REVIEW

1502 Advances in research of spontaneous splenorenal shunt in patients with liver cirrhosis

*Yi FF, Bai ZH, Xu XB, Qi XS*

### CLINICAL PRACTICE

1509 Value of virtual touch tissue quantification in evaluating therapeutic effects of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt

*Zhang D, Wang YM, Li H*

### CONFERENCE SUMMARY

1513 Summary of the Second Capsule Endoscopy Global Summit

*Jiang XL, Wang JS, He JH*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 24 Dec 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Lai-You, Professor, Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong 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: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** December 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](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.

## GPX3在胃癌中的表达及临床意义

张海平, 李蜀豫

张海平, 李蜀豫, 湖北省中山医院消化内科 湖北省武汉市 430000

李蜀豫, 教授, 主要从事消化道肿瘤防治。

基金项目: 湖北省卫计委面上项目, Nos. WJ2017M151, WJ2017M152.

作者贡献分布: 张海平与李蜀豫共同参与课题的设计、数据分析; 论文写作由张海平完成。

通讯作者: 李蜀豫, 教授, 430000, 湖北省武汉市硚口区中山大道26号, 湖北省中山医院消化内科. lszsyy@163.com

收稿日期: 2019-04-28

修回日期: 2019-07-02

接受日期: 2019-12-13

在线出版日期: 2019-12-28

### Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer

Hai-Ping Zhang, Shu-Yu Li

Hai-Ping Zhang, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Supported by: General Project of Hubei Provincial Health and Family Planning Commission.

Corresponding author: Shu-Yu Li, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital of Hubei Province, 26 Zhongshan Road, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. lszsyy@163.com

Received: 2019-04-28

Revised: 2019-07-02

Accepted: 2019-12-13

Published online: 2019-12-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Glutathione peroxidase 3 (GPX3) expression is down-regulated in gastric cancer (GC), but the relationship

between GPX3 expression and prognosis in this malignancy is yet unknown.

#### AIM

To explore the expression pattern and prognostic value of GPX3 in GC.

#### METHODS

GPX3 expression was analyzed based on the Oncomine database. The prognostic value of GPX3 in GC patients was investigated using the KM Plotter database. To validate the expression pattern and prognostic value of GPX3, TCGA GC dataset was also analyzed. Finally, the expression pattern and prognostic value of GPX3 was evaluated by tissue microarray and immunohistochemistry in 90 GC patients.

#### RESULTS

Oncomine database analysis showed that GPX3 was significantly down-regulated in GC tissues compared with normal tissues ( $P < 0.05$ ). Data from the KM Plotter database showed that GPX3 low expression was significantly related with overall survival ( $P < 0.05$ ). TCGA dataset analysis also showed that GPX3 low expression was an indicator of better prognosis ( $P < 0.05$ ). Tissue microarray and immunohistochemistry showed that GPX3 was significantly down-regulated in GC tissue ( $P = 0.037$ ). GPX3 expression was related with GC patient overall survival (HR = 0.48, 95%CI: 0.28-0.85,  $P = 0.019$ ), rather than age, gender, and tumor clinical stage.

#### CONCLUSION

GPX3 is downregulated in GC, and GPX3 expression can be used to predict GC patients' prognosis.

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

Key Words: Gastric cancer; GPX3; Oncomine database;

KM Plotter database; TCGA database; Prognosis

Zhang HP, Li SY. Clinical significance of expression of glutathione peroxidase 3 in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(24): 1483-1489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1483.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1483>

## 摘要

### 背景

谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)在胃癌(gastric cancer, GC)中低表达,但其表达与GC患者预后联系尚不明确。

### 目的

分析GPX3基因在GC中的表达模式及预后价值。

### 方法

首选,利用Oncomine数据库分析GPX3基因在GC及正常胃黏膜组织中的表达情况;利用KM Plotter数据库分析GPX3的表达对GC患者的预后进行分析。其次,运用TCGA数据集对GPX3的表达模式和预后价值进行验证。最后,通过免疫组织化学法检测含有90例胃腺癌及其癌旁组织的组织芯片对上述结果进一步验证。

### 结果

利用Oncomine数据库分析,发现GPX3基因在GC组中表达显著低于正常胃黏膜组织( $P<0.05$ )。利用KM Plotter数据库分析,发现GC组织中GPX3低表达与患者总体生存率显著相关( $P<0.05$ )。利用TCGA数据集对GPX3的表达模式和预后价值进行验证,提示GPX3低表达与患者GC患者总体生存率显著相关( $P<0.05$ )。通过对90例GC及其癌旁组织的组织芯片研究分析发现,GPX3在癌组织中显著低表达( $P=0.037$ ),GPX3低表达与患者的年龄、性别、肿瘤临床分期无关,但与GC患者总体生存率显著相关( $HR=0.48$ , 95%CI: 0.28-0.85,  $P=0.019$ )。

### 结论

GPX3在GC中呈低表达,且与预后显著相关。

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

关键词: 胃癌; GPX3; Oncomine数据库; KM Plotter数据库; TCGA数据库; 组织芯片; 预后

**核心提要:** 本文通过组织芯片技术证实谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其与GC患者的预后联系, GPX3在GC中呈低表达,表达越低,预后越好。

张海平, 李蜀豫. GPX3在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(24): 1483-1489

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i24/1483.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i24.1483>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是人类常见的恶性肿瘤之一,发病率高、早期诊断率低、预后差<sup>[1]</sup>。据2018年全球癌症统计数据显示,GC死亡率居所有肿瘤中第三位,死亡人数占癌症总死亡人数8.2%<sup>[2]</sup>。GC发病主要集中于亚洲,尤其在部分东南亚国家(如中国、韩国、日本)GC全球发病率最高,在GC的早期筛查及治疗方面,给全球卫生经济带来了沉重的负担。

谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase 3, GPX3)是机体抗氧化功能的重要基因,GPX3适度表达对维持机体正常新陈代谢有重要作用。现有证据表明GPX3异常表达与消化道肿瘤的发生关系密切<sup>[3]</sup>。目前关于GPX3基因甲基化导致GPX3表达下降的研究较多<sup>[4]</sup>,但GPX3异常表达与GC患者的临床预后关系尚不明确。目前生物信息学正飞速发展,肿瘤研究处于信息大爆炸时代。国外公共基因芯片和RNA测序数据库(如Oncomine、KM Plotter、TCGA等)收集了大量关于肿瘤基因表达及预后的丰富信息,可供学者挖掘潜在的肿瘤标志物<sup>[5-8]</sup>。本研究中利用国外公共基因芯片和RNA测序数据库分析GPX3在GC中的表达和预后价值,并运用组织芯片技术对上述结果进行证实,为后续GPX3作为GC诊治标志物提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 首先,通过Oncomine数据库中的4个数据集(GSE13861、GSE27342、GSE13911和GSE19826)分析GPX3在GC中的表达;利用KM Plotter数据库分析GPX3在GC患者中的预后,共6个数据集(GSE14210, GSE15459, GSE22377, GSE29272, GSE51105和GSE62254)纳入此研究。其次,利用TCGA数据集对GPX3在GC患者中的表达和预后再次进行验证分析。最后通过组织芯片技术对GPX3在GC中的表达及预后价值进行临床阶段的验证分析。

### 1.2 方法

**1.2.1 Oncomine数据库分析:** Oncomine数据库(<http://www.oncomine.org>)是由美国密歇根大学创建的用于分析基因表达、基因共表达、突变、耐药、预后等的重要肿瘤数据库,目前共收集715个数据集和86733样本<sup>[9]</sup>。本研究中利用该数据库分析GPX3基因在GC组织与正常组织中的在mRNA水平上的表达情况,共4个数据集(GSE13861、GSE27342、GSE13911和GSE19826)纳入此次研究。基因表达差异倍数大于2且P值小于0.05视为



差异具有统计学意义。最后, 运用组织芯片技术对GPX3在GC中的表达和预后进行临床验证分析。

**1.2.2 KM Plotter数据库分析:** KM Plotter数据库(<http://kmplot.com/analysis/>)是专门用于分析基因表达与肿瘤预后的重要数据库, 该数据库可分析10461肿瘤样本中的54675种基因在肿瘤患者中的预后价值<sup>[10]</sup>。截止目前为止, 该数据库包含5143个乳腺癌样本, 1618个卵巢癌样本, 2437个肺癌样本和1065个GC样本, 平均随访周期分别为69、40、49、33 mo。本研究中利用KM Plotter数据库分析GPX3在GC患者中的预后, 共6个数据集(GSE14210, GSE15459, GSE22377, GSE29272, GSE51105和GSE62254)纳入此次研究中。根据GPX3表达中位值将GC患者分为低表达组和高表达组, 通过计算Log-rank *P*值和HR及95%CI来估算总体生存期。

**1.2.3 TCGA数据集验证:** 为进一步证实GPX3在GC患者中的表达和预后模式, 我们通过UALCAN网站(<http://ualcan.path.uab.edu>)对TCGA数据库中GPX3在GC患者中的表达和预后再次进行分析。UALCAN网站包含了TCGA数据库中31种肿瘤的RNA测序数据<sup>[11]</sup>。该网站有助于用户寻找一些潜在的肿瘤标志物, 包括诊断标志物、预后标志物和治疗靶点。

**1.2.4 组织芯片技术:** 90对胃腺癌及癌旁组织标本取自上海芯超生物科技有限公司组织库2009-04/2009-11新鲜手术切除标本, 全部病例术前均未作化疗或放疗。其中男性62例, 女性28例, 年龄32-89岁, 平均年龄64岁; AJCC第七版临床分期: I期10例, II期24例, III期54例, IV期2例; 有淋巴结转移69例, 无淋巴结转移21例; 远处转移2例, 无远处转移78例。随访周期3-75 mo。所有患者均知情同意, 本研究经医院伦理委员会审核通过。所有组织标本取出后迅速用10%中性甲醛溶液固定, 常规脱水、石蜡包埋备用。

免疫组化染色剂结果判读, 抗GPX3单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, 二抗由上海芯超生物科技有限公司提供。组织芯片由上海芯超生物科技有限公司制作。将组织芯片放入烘箱中, 温度调至63℃, 烘蜡一小时, 脱蜡处理后柠檬酸进行抗原修复。滴加一抗, 室温孵育, 4℃冰箱过夜, 经PBS冲洗液冲洗; 滴加二抗即用工作液, 室温孵育, 计时30 min。经DAB、苏木紫复染后, Aperio软件进行扫描。免疫组化评分参考表达阳性率和染色强度两个指标: 阳性率 $\geq 50\%$ 记1分,  $< 50\%$ 记0分; 阴性染色记0分, 轻度染色记1分, 中等染色记2, 强染色记3分。两项乘积即为该例组织的免疫组化评分, 0-1分为低表达组, 2-3分为高表达组。免疫组化评分参考文献<sup>[12]</sup>

**统计学处理** 应用SPSS 21.0统计软件进行数据, 计

数资料采用 $t$ 检验, 计量资料采用 $\chi^2$ 检验。GPX3表达与GC预后的关系采用Kaplan-Meier模型分析, 采用Log-rank检验法。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 GPX3在GC中的表达模式** 利用Oncomine数据库分析GPX3mRNA的表达, 发现GPX3基因在GC组织中的表达显著低于正常胃黏膜组织( $P = 8.83E-10$ ,  $FC = -2.140$ )(图1A)。对不同类型GC中GPX3mRNA的表达进行分析, 发现GPX3在弥漫型GC( $P = 5.29E-13$ ,  $FC = -3.586$ )、肠型GC( $P = 5.67E-8$ ,  $FC = -3.658$ )的表达均显著低于正常胃黏膜组织(图1B-C)。

**2.2 GPX3低表达在GC的预后价值** 利用KM Plotter数据库分析GPX3的预后价值, 发现GPX3低表达与GC患者的预后呈负相关, GPX3表达越低, GC患者总体生存期越长( $HR = 2.53$ , 95%CI: 2.0-3.2)(图2A)。进一步分析发现, GPX3表达在弥漫型GC患者( $HR = 2.30$ , 95%CI: 1.44-3.68)和肠型GC患者( $HR = 2.85$ , 95%CI: 2.02-4.00)中均有预后价值(图2B-C), GPX3表达越低, 总体生存率越好。此外, GPX3表达在Her2阴性GC患者( $HR = 2.57$ , 95%CI: 1.14-2.17)和Her2阳性GC患者( $HR = 2.24$ , 95%CI: 1.75-2.86)中均有预后价值, GPX3表达越低, 总体生存率越好(图3)。

**2.3 GPX3的表达模式和预后价值在TCGA数据库中的验证** 对TCGA数据库中GC患者GPX3的表达和预后模式进行分析发现, GPX3在GC中呈低表达状态, GPX3的低表达提示GC患者总体生存期更长(图4)。上述结果提示GPX3的低表达可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件, GPX3或可作为GC诊治的新靶点。

**2.4 GPX3的表达模式和预后价值在组织芯片中的验证** GPX3在GC组织中低表达为55.6%(50/90)、高表达为44.4%(40/90); 癌旁组织中GPX3低表达为40%(36/90)、高表达为60%(54/90); GPX3在GC组织中表达较癌旁组织明显降低, 差异有统计学意义( $P = 0.037$ ), 但与患者的年龄、性别、脉管浸润、肿瘤临床分期无关(表1)。生存分析提示GPX3表达与GC患者预后显著相关( $HR = 0.48$ , 95%CI: 0.28-0.85,  $P = 0.019$ )(图5)。

## 3 讨论

GC作为全球最常见的消化道恶性肿瘤之一, 尽管药物治疗在不断改进, 然而GC总体生存期仍不容乐观。因此寻找GC发生、发展的关键分子或靶点, 有助于GC早期诊断和GC的新靶向治疗方案具有重要的理论和临床意义。

GPX3在人体清除过氧化氢及脂质过氧化物中起重



表 1 GPX3在胃癌中的表达与胃癌患者临床病理联系

	GPX3低表达	GPX3高表达	$\chi^2$ 值	P值
年龄				
≥60岁	33	22	1.131	0.287
<60岁	17	18		
性别				
男	36	26	0.476	0.508
女	14	14		
脉管浸润				
有	11	13	1.253	0.263
无	39	27		
T分期				
T1+T2	11	4	2.304	0.129
T3+T4	39	36		
N分期				
NO	14	6	2.173	0.14
N1+N2+N3	36	34		
M分期				
M0	49	39	0.025	0.873
M1	1	1		
TNM分期				
I + II	21	13	0.853	0.396
III+IV	29	27		

GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

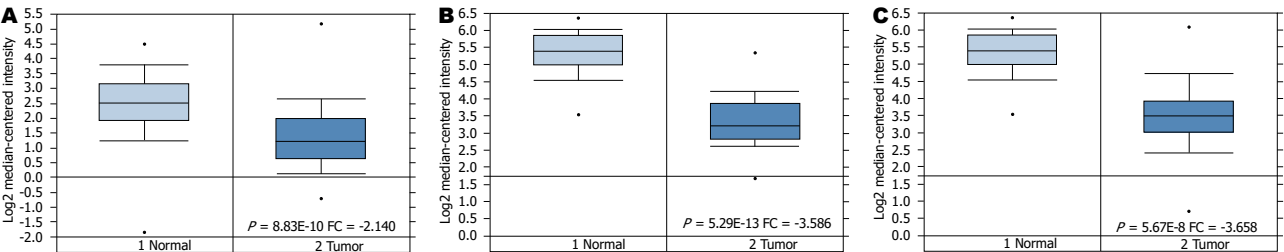


图 1 GPX3在胃癌中的表达. A: GPX3mRNA在胃癌与正常胃黏膜组织中的表达; B: GPX3mRNA在弥漫型胃癌与正常胃黏膜组织中的表达; C: GPX3mRNA在肠型胃癌与正常胃黏膜组织中的表达. FC: 差异表达倍数; GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

要作用, 是人体维持稳态的重要过氧化物分解酶. 越来越多的证据表明GPX3异常表达是多种恶性肿瘤发生发展的重要因素. 现有研究表明, GPX3异常表达与消化道肿瘤<sup>[3]</sup>、前列腺癌<sup>[13]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、子宫内膜癌<sup>[15]</sup>、甲状腺癌<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[17]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>密切相关, 且GPX3表达异常与前列腺癌<sup>[19]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、甲状腺癌<sup>[16]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>、膀胱癌<sup>[20]</sup>、口咽癌<sup>[21]</sup>、肝癌<sup>[22]</sup>预后显著相关. 但GPX3的异常表达与GC患者的临床预后关系尚不明确.

本研究为探索GPX3基因作为GC诊治标志物的价值, 利用数据挖掘的方法分析了GPX3在GC患者中的表达模式和预后价值. 我们发现GPX3在GC中呈低表达状态, 且在弥漫型和肠型GC中均呈现出低表达状态. 进一步分析GPX3作为GC预后标志物的价值, 我们发现

GPX3对不同亚型GC患者(Luraen亚型、Her2亚型)的预后均有一定的指导意义. 组织芯片技术是近年来较为成熟技术并广泛运用于肿瘤标志物的研究. 我们通过组织芯片技术证实GPX3低表达与GC患者预后显著相关, 但GPX3与GC患者的年龄、性别、肿瘤分期、淋巴结转移、脉管浸润、远处转移等无明显相关性. 鉴于本研究中样本数量偏小, GPX3表达与GC患者的临床病理预后需进一步去证实.

与抑癌基因的预后模式相略有不同, 本研究提示GPX3表达越低, 预后越好. 关于GPX3参与GC进展的机制尚有待于进一步去挖掘. 部分研究还提示GPX3可通过诱导氧化应激是使癌细胞细胞周期停滞在G2/M期<sup>[23]</sup>. 另有证据提示GPX3可通过FAK/AKT信号通路调控癌

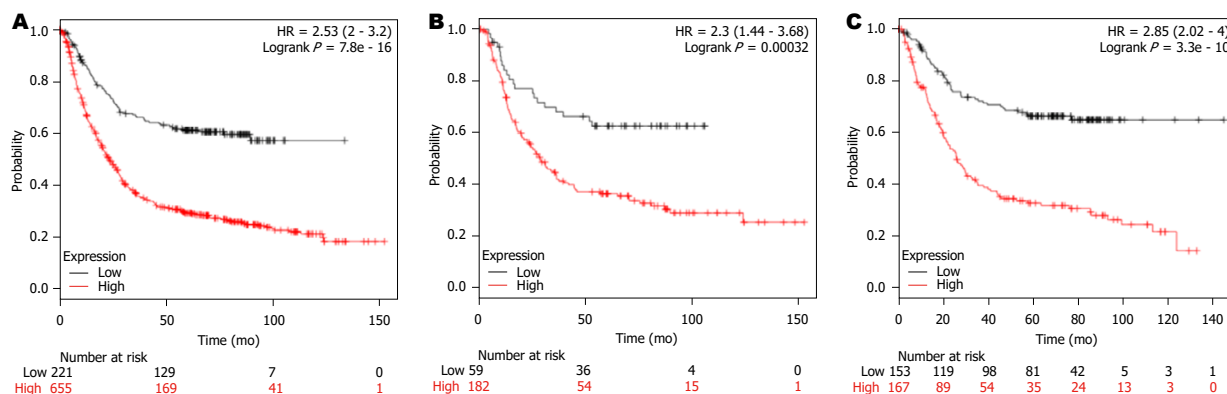


图 2 GPX3在不同组织类型的胃癌患者的预后价值, GPX3表达越低表达越低, 总体生存率越高. A: GPX3低表达在所有胃癌患者中的预后价值; B: GPX3低表达在弥漫型胃癌中的预后价值; C: GPX3低表达在肠型胃癌中的预后价值. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

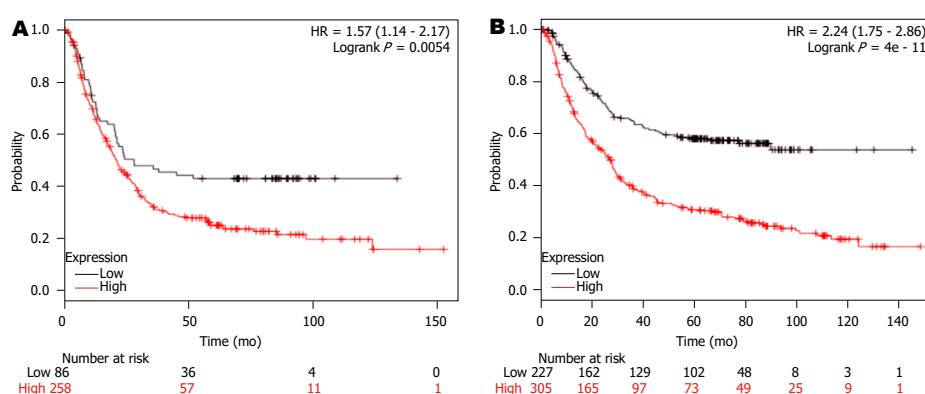


图 3 GPX3在不同Her2状态下的胃癌患者的预后价值, GPX3表达越低表达越低, 总体生存率越高. A: GPX3低表达在Her2阳性胃癌患者中的预后模式; B: GPX3低表达在Her2阴性胃癌中的预后模式. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

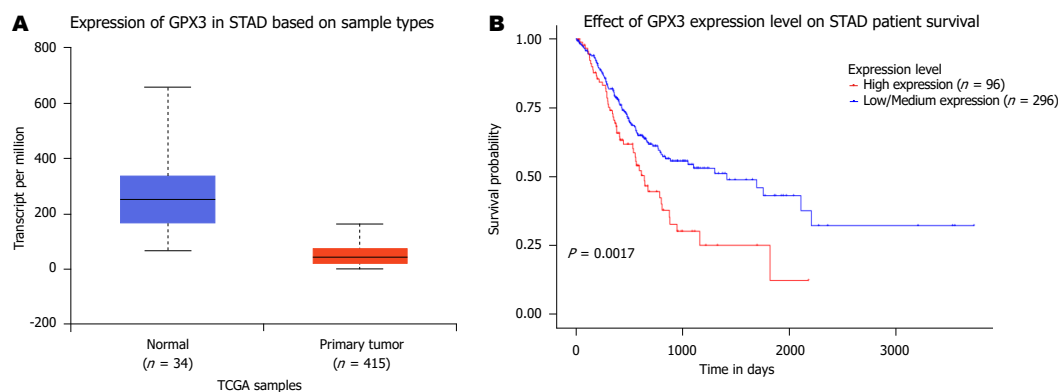


图 4 GPX3的表达和预后模式在TCGA数据库中的验证. A: GPX3在胃癌患者中呈低表达状态; B: GPX3表达越低, 总体生存率越高. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

细胞的侵袭迁移<sup>[24]</sup>, 并影响顺铂类药物的化疗疗效<sup>[25]</sup>. 上述结果表明GPX3的表达变化可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件, GPX3或可作为GC诊治的新靶点.

综上所述, GC组织中GPX3低表达与GC患者的预后显著相关. 结合目前已有的研究结果. 我们推测GPX3在GC的发生发展中发挥了重要作用, 有望成为GC诊治

的新靶点. 关于GPX3在GC疾病发展中的具体作用机制, 尚需要更多的实验来探索证明.

## 文章亮点

## 研究背景

目前关于谷胱甘肽过氧化物酶3(glutathione peroxidase

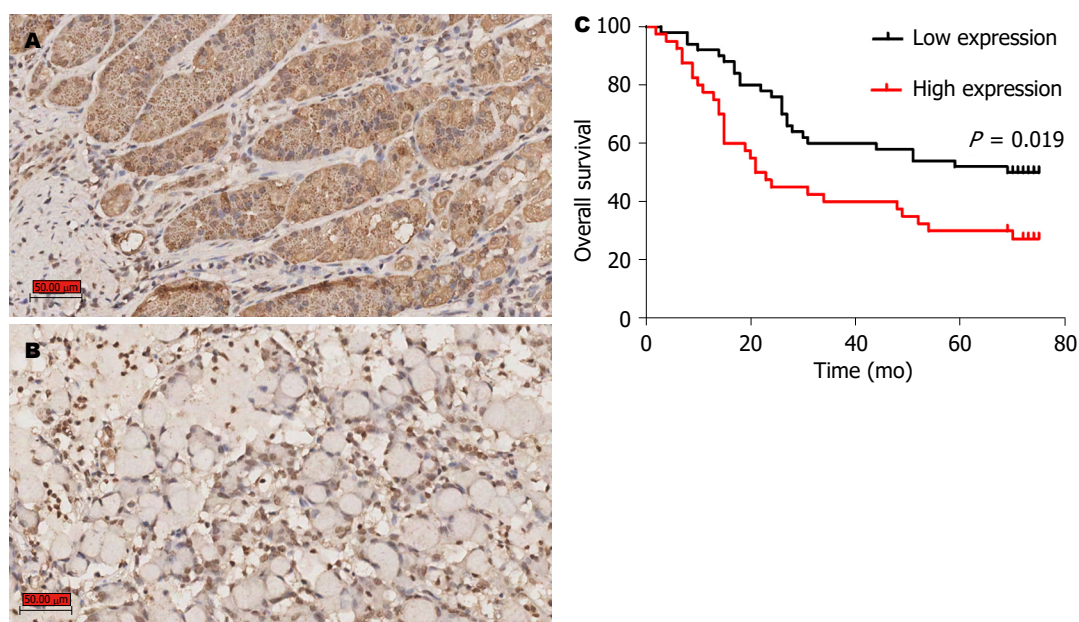


图 5 GPX3 在胃癌中的表达及预后. A: 免疫组化提示GPX3在胃癌旁组织中呈高表达( $\times 200$ ); B: 免疫组化提示GPX3在胃癌组织中呈低表达( $\times 200$ ); C: GPX3表达与胃癌患者预后显著相关, GPX3表达越低, 预后越好. GPX3: 谷胱甘肽过氧化物酶3.

3, GPX3)在胃癌(gastric cancer, GC)中的研究主要集中于GPX3基因甲基化状态, GPX3在GC中程高度甲基化导致GPX3表达下降, 但GPX3表达与GC患者预后的联系尚不明确.

#### 研究动机

明确GPX3在GC中的表达及预后模式, 寻找GC早诊早治的新靶点.

#### 研究目的

本研究旨在分析GPX3在GC中的表达与GC患者预后的联系, 为GC患者的诊断、预后治疗策略提供证据.

#### 研究方法

本研究中运用大量芯片数据从GPX3的表达、预后两方面同时进行科学分析, 并通过组织芯片技术对芯片数据进行验证.

#### 研究结果

GPX3在GC组织中表达较癌旁组织明显降低, 但与患者的年龄、性别、脉管浸润、肿瘤临床分期无关, 生存分析提示GPX3表达与GC患者预后显著相关.

#### 研究结论

我们分析了GPX3在GC中的表达及预后模式, GC组织中GPX3低表达与GC患者的预后显著相关. GPX3的表达变化可能正常胃上皮黏膜转变为GC的重要分子生物学事件, GPX3或可作为GC诊治的新靶点.

#### 研究展望

GPX3在GC的发生发展中发挥了重要作用, 有望成为GC诊治的新靶点. 关于GPX3在GC疾病发展中的具体作用机制, 尚需要更多的实验来探索证明.

#### 4 参考文献

- 1 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]
- 2 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-1953 [PMID: 30350310 DOI: 10.1002/ijc.31937]
- 3 沈磊, 贺远龙, 张巍巍, 耿长新. GPX3表达与消化系统肿瘤关系的研究进展. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 670-672 [DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.06.020]
- 4 范红云, 李超, 褚茜茜, 段志英, 韩双双, 于卫芳. 谷胱甘肽过氧化物酶3甲基化及蛋白表达在胃癌中的临床意义. *中国老年医学杂志* 2016; 36: 5634-5636 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.22.064]
- 5 Rudy J, Valafar F. Empirical comparison of cross-platform normalization methods for gene expression data. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 467 [PMID: 22151536 DOI: 10.1186/1471-2105-12-467]
- 6 Grace JO, Malik A, Reichman H, Munitz A, Barski A, Fulkerson PC. Reuse of public, genome-wide, murine eosinophil expression data for hypotheses development. *J Leukoc Biol* 2018; 104: 185-193 [PMID: 29758095 DOI: 10.1002/JLB.1MA1117-444R]
- 7 Nitsche BM, Ram AF, Meyer V. The use of open source bioinformatics tools to dissect transcriptomic data. *Methods Mol Biol* 2012; 835: 311-331 [PMID: 22183662 DOI: 10.1007/978-1-61779-501-5\_19]
- 8 Pepe MS, Feng Z. Improving biomarker identification with better designs and reporting. *Clin Chem* 2011; 57: 1093-1095

- [PMID: 21666069 DOI: 10.1373/clinchem.2011.164657]
- 9 Rhodes DR, Kalyana-Sundaram S, Mahavisno V, Varambally R, Yu J, Briggs BB, Barrette TR, Anstet MJ, Kincaid-Beal C, Kulkarni P, Varambally S, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Oncomine 3.0: genes, pathways, and networks in a collection of 18,000 cancer gene expression profiles. *Neoplasia* 2007; 9: 166-180 [PMID: 17356713 DOI: 10.1593/neo.07112]
  - 10 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]
  - 11 Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarthi BVSK, Varambally S. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia* 2017; 19: 649-658 [PMID: 28732212 DOI: 10.1016/j.neo.2017.05.002]
  - 12 Hu D, Ansari D, Zhou Q, Sasor A, Said Hilmerisson K, Andersson R. Low P4HA2 and high PRTN3 expression predicts poor survival in patients with pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 246-251 [PMID: 30880498 DOI: 10.1080/00365521.2019.1574360]
  - 13 Yu YP, Yu G, Tseng G, Cieply K, Nelson J, Defrances M, Zarnegar R, Michalopoulos G, Luo JH. Glutathione peroxidase 3, deleted or methylated in prostate cancer, suppresses prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2007; 67: 8043-8050 [PMID: 17804715 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0648]
  - 14 Worley BL, Kim YS, Mardini J, Zaman R, Leon KE, Vallur PG, Nduwumwami A, Warrick JI, Timmins PF, Kesterson JP, Phaëton R, Lee NY, Walter V, Endres L, Myhre K, Aird KM, Hempel N. GPx3 supports ovarian cancer progression by manipulating the extracellular redox environment. *Redox Biol* 2018 [PMID: 30509602 DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.009]
  - 15 Falck E, Karlsson S, Carlsson J, Helenius G, Karlsson M, Klinga-Levan K. Loss of glutathione peroxidase 3 expression is correlated with epigenetic mechanisms in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 46 [PMID: 21106063 DOI: 10.1186/1475-2867-10-46]
  - 16 Zhao H, Li J, Li X, Han C, Zhang Y, Zheng L, Guo M. Silencing GPX3 Expression Promotes Tumor Metastasis in Human Thyroid Cancer. *Curr Protein Pept Sci* 2015; 16: 316-321 [PMID: 25929866]
  - 17 Mohamed MM, Sabet S, Peng DF, Nouh MA, El-Shinawi M, El-Rifai W. Promoter hypermethylation and suppression of glutathione peroxidase 3 are associated with inflammatory breast carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 787195 [PMID: 24790704 DOI: 10.1155/2014/787195]
  - 18 Liu K, Jin M, Xiao L, Liu H, Wei S. Distinct prognostic values of mRNA expression of glutathione peroxidases in non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2997-3005 [PMID: 30214294 DOI: 10.2147/CMARS.163432]
  - 19 Gerstenberger JP, Bauer SR, Van Blarigan EL, Sosa E, Song X, Witte JS, Carroll PR, Chan JM. Selenoprotein and antioxidant genes and the risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate* 2015; 75: 60-69 [PMID: 25284284 DOI: 10.1002/pros.22892]
  - 20 Yang ZL, Yang L, Zou Q, Yuan Y, Li J, Liang L, Zeng G, Chen S. Positive ALDH1A3 and negative GPX3 expressions are biomarkers for poor prognosis of gallbladder cancer. *Dis Markers* 2013; 35: 163-172 [PMID: 24167362 DOI: 10.1155/2013/187043]
  - 21 Zhang X, Zheng Z, Yingji S, Kim H, Jin R, Renshu L, Lee DY, Roh MR, Yang S. Downregulation of glutathione peroxidase 3 is associated with lymph node metastasis and prognosis in cervical cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 2587-2592 [PMID: 24788695 DOI: 10.3892/or.2014.3152]
  - 22 Qi X, Ng KT, Lian QZ, Liu XB, Li CX, Geng W, Ling CC, Ma YY, Yeung WH, Tu WW, Fan ST, Lo CM, Man K. Clinical significance and therapeutic value of glutathione peroxidase 3 (GPx3) in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 11103-11120 [PMID: 25333265 DOI: 10.18632/oncotarget.2549]
  - 23 An BC, Choi YD, Oh IJ, Kim JH, Park JI, Lee SW. GPx3-mediated redox signaling arrests the cell cycle and acts as a tumor suppressor in lung cancer cell lines. *PLoS One* 2018; 13: e0204170 [PMID: 30260967 DOI: 10.1371/journal.pone.0204170]
  - 24 朱雄杰. GPX3通过FAK/AKT信号通路调控抑制食管鳞癌细胞的侵袭迁移. 南方医科大学 2018; 1-72
  - 25 吴文娟, 王琪, 张玮, 李力. 卵巢上皮性癌铂类耐药患者血清中耐药相关的差异表达蛋白质的筛选及其临床价值. 中华妇产科杂志 2016; 51: 515-523 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.07.007]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.





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



ISSN 1009-3079

