

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.020

肝细胞肝癌组织 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与上皮间质转化标志物、临床病理特征和预后的关系 *

雷 军¹ 陈健国² 吴金训³ 许文静¹ 刘玉明¹ 姚丽清⁴

(1 联勤保障部队第九〇〇医院仓山区院病理科 福建 福州 350002; 2 福州市长乐区医院病理科 福建 福州 350299;
3 连江县总医院病理科 福建 连江 350025; 4 福州迪安医学检验实验室病理科 福建 福州 350005)

摘要 目的:探讨肝细胞癌(HCC)癌组织神经降压素(NTS)、鞘氨醇-1-磷酸转运体 2(SPNS2)、热休克蛋白 75(Mortalin)表达与上皮间质转化(EMT)标志物、临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 2010 年 1 月~2017 年 1 月联勤保障部队第九〇〇医院仓山区院收治的 90 例 HCC 患者,采用免疫组化法检测患者癌组织和对应癌旁组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 及 EMT 标志物 N-钙粘蛋白(N-Cad)、E-钙粘蛋白(E-Cad)表达情况。分析 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 HCC 患者 EMT 标志物、临床病理特征和预后的关系。**结果:**HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin、N-Cad 阳性表达率高于癌旁组织,E-Cad 阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达水平与 N-Cad 表达水平呈正相关,与 E-Cad 表达水平呈负相关($P<0.05$)。HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 Child-Pugh 分级、血管侵犯、巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期、淋巴结转移、远处转移有关($P<0.05$)。90 例 HCC 患者术后 5 年总生存率为 48.89%(44/90)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,NTS、SPNS2、Mortalin 阳性组总生存率分别低于 NTS、SPNS2、Mortalin 阴性组($P<0.05$)。**结论:**HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达上调,与 EMT、Child-Pugh 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移和预后有关,可作为 HCC 病情及预后的辅助评估指标。

关键词:肝细胞癌;NTS;SPNS2;Mortalin;上皮间质转化;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)19-3704-05

Relationship between the NTS, SPNS2 and Mortalin Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition Markers, Clinicopathological Features and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma*

LEI Jun¹, CHEN Jian-guo², WU Jin-xun³, XU Wen-jing¹, LIU Yu-ming¹, YAO Li-qing⁴

(1 Department of Pathology, Cangshan Hospital of the 900 Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou, Fujian, 350002, China;

2 Department of Pathology, Fuzhou Changle District Hospital, Fuzhou, Fujian, 350299, China; 3 Department of Pathology, Lianjiang

General Hospital, Lianjiang, Fujian, 350025, China; 4 Department of Pathology, Fuzhou Dean Medical Laboratory,

Fuzhou, Fujian, 350005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between neurotensin (NTS), sphingosine-1-phosphate transporter 2 (SPNS2) and Mortalin expression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers, clinicopathological features and prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 90 patients with HCC were selected from Cangshan Hospital of the 900 Hospital of Joint Logistics Support Force from January 2010 to January 2017 were selected, The NTS, SPNS2, Mortalin and EMT markers N-cadherin (N-Cad) and E-cadherin (E-Cad) expression in cancer tissues and corresponding paracancerous tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the NTS, SPNS2 and Mortalin expression and EMT markers, clinicopathological features and prognosis in patients with HCC were analyzed. **Results:** The positive expression rates of NTS, SPNS2, Mortalin and N-Cad in HCC cancer tissues were higher than those in paracancerous tissues, and the positive expression rate of E-Cad was lower than that in paracancerous tissues ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the NTS, SPNS2 and Mortalin expression levels in HCC cancer tissues were positively correlated with the N-Cad expression level, and negatively correlated with the E-Cad expression level ($P<0.05$). The NTS, SPNS2 and Mortalin expressions in HCC cancer tissues were related to Child-Pugh grade, vascular invasion, Barcelona clinical liver cancer (BCLC) stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($P<0.05$). The 5-year overall survival rate of 90 patients with HCC was 48.89% (44 / 90). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the overall survival rate of NTS, SPNS2 and Mortalin positive groups was lower than that of NTS, SPNS2 and Mortalin negative groups respectively ($P<0.05$). **Conclusion:** The up-regulated of NTS, SPNS2 and Mortalin

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2016J015841)

作者简介:雷军(1968-),女,硕士,副主任医师,从事妇科细胞学、生殖道特殊感染与肿瘤方向的研究,E-mail: 18950316959@163.com

(收稿日期:2022-03-26 接受日期:2022-04-22)

expression in HCC cancer tissues, which is related to EMT, Child-Pugh grade, vascular invasion, BCLC stage, lymph node metastasis, distant metastasis and prognosis. It can be used as an auxiliary evaluation index for the condition and prognosis of HCC.

Key words: Hepatocellular carcinoma; NTS; SPNS2; Mortalin; Epithelial-mesenchymal transition; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3704-05

前言

肝癌是我国第5位常见恶性肿瘤和第2位肿瘤致死病因,2020年我国新发和死亡肝癌病例分别为41.0万例、39.1万例,而肝细胞癌(HCC)是肝癌中的最主要一种类型,占比达85%以上^[1]。近年来随着早期筛查和多学科综合治疗的普及,HCC患者预后有所改善,但我国HCC患者5年总生存率仍然不足15%,亟需深入研究其发生发展的驱动因素^[2]。上皮间质转化(EMT)在癌细胞侵袭、迁移中发挥重要作用,是HCC发展的重要原因^[3,4]。神经降压素(NTS)是一种神经内分泌肽,能通过调控多种通路介导细胞增殖、分化、迁移等行为^[5]。鞘氨醇-1-磷酸转运体2(SPNS2)是一种转运蛋白,能通过影响鞘氨醇-1-磷酸(S1P)转运蛋白参与调节细胞增殖、分化、迁移等行为^[6]。热休克蛋白75(Mortalin)是一种高度保守的分子伴侣蛋白,参与外界应激、细胞周期、细胞凋亡等生物学过程调控^[7]。研究报道,NTS、SPNS2、Mortalin在HCC组织中高表达^[8-10]。但关于HCC组织中NTS、SPNS2、Mortalin表达与EMT标志物、临床病理特征和预后的关系仍不明确,基于此本研究作如下报道。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取2010年1月~2017年1月联勤保障部队第九〇〇医院仓山区收治的90例HCC患者。其中男58例,女32例;年龄39~65(51.18±6.61)岁;巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期^[11]:0期~A期58例,B期~C期32例。纳入标准:①经术后病理检查确诊为HCC;②初诊,入院前未接受任何抗肿瘤治疗;③接受根治性或姑息性肝切除术。排除标准:①其他类型肝癌或合并其他部位恶性肿瘤;②年龄<18岁;③合并全身性感染;④临床资料不全;⑤院内死亡;⑥失访病例。本研究经联勤保障部队第九〇〇医院伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学检测

收集所有患者手术切除的癌组织和距离>5cm的癌旁组织,10%中性甲醛溶液固定,常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋、切片后放入恒温烤箱烤片,脱蜡脱水后PBS冲洗3遍,柠檬酸

高压修复分别滴加一抗NTS、SPNS2、Mortalin、N-钙粘蛋白(N-cadherin,N-Cad)、E-钙粘蛋白(E-cadherin,E-Cad)(上海研卉生物科技有限公司),4℃冰箱过夜,PBS冲洗后对应滴加二抗,再次PBS冲洗后DAB显色试剂盒(北京百欧泰生物科技有限公司)显色,光学显微镜(日本尼康,型号:MM-400)观察显色程度,苏木精复染,根据染色强度和阳性细胞数计算免疫组化评分。染色强度:棕褐色(3分)、棕黄色(2分)、淡黄色(1分)、无色(0分);阳性细胞率(随机5个高倍视野,阳性细胞数占总细胞数比例):≥75%(4分)、50%~74%(3分)、25%~49%(2分)、1%~24%(1分)。免疫组化评分=染色强度×阳性细胞率,总分≥2分表示阳性表达^[12]。

1.3 预后随访

患者出院后均通过门诊或电话的方式对其随访5年,随访终点事件为随访截止或患者全因死亡,统计所有患者生存情况。

1.4 临床资料收集

通过医院电子病案系统收集所有患者的相关临床资料,包括:性别、年龄、BCLC分期、Child-Pugh肝功能分级、乙肝表面抗体(HBsAg)情况(阳性/阴性)、肿瘤数目(单发/多发)、肿瘤大小、肿瘤分化程度、有无血管侵犯、有无淋巴结转移、有无远处转移。

1.5 统计学分析

应用SPSS 28.0软件进行数据分析。计数资料以n(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关系数分析HCC组织中NTS、SPNS2、Mortalin表达与EMT标志物表达的相关性;Kaplan-Meier法绘制患者生存曲线,生存率的比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC癌组织与癌旁组织中NTS、SPNS2、Mortalin以及EMT标志物的阳性表达率比较

HCC癌组织中NTS、SPNS2、Mortalin、N-Cad阳性表达率高于癌旁组织,E-Cad阳性表达率低于癌旁组织($P<0.05$)。见表1。

表1 HCC癌组织与癌旁组织中NTS、SPNS2、Mortalin以及EMT标志物的阳性表达率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of positive expression rates of NTS, SPNS2, Mortalin and EMT markers between HCC cancer tissues and paracancerous tissues [n(%)]

Goups	n	NTS	SPNS2	Mortalin	N-Cad	E-Cad
Cancer tissues	90	69(76.67)	64(71.11)	72(80.00)	62(68.89)	26(28.89)
Paracancerous tissues	90	22(24.44)	24(26.67)	20(22.22)	21(23.33)	59(65.56)
χ^2	-	49.095	35.573	60.119	37.583	24.275
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 EMT 标志物表达的相关性 Mortalin 表达水平与 N-Cad 表达水平呈正相关,与 E-Cad 表达水平呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

Pearson 相关性分析显示,HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、

表 2 HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 EMT 标志物表达的相关性
Table 2 Correlation between the NTS, SPNS2, Mortalin expression and the EMT markers expression in HCC cancer tissues

EMT markers	NTS		SPNS2		Mortalin	
	r	P	r	P	r	P
N-Cad	0.635	<0.001	0.701	<0.001	0.667	<0.001
E-Cad	-0.588	<0.001	-0.637	<0.001	-0.682	<0.001

2.3 HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与临床病理特征的关系 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移有关($P<0.05$),而与性别、年龄、HBsAg、肿瘤数目、肿瘤大小、分化程度无关($P>0.05$)。见表 3。

HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 Child-Pugh

表 3 HCC 癌组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与临床病理特征的关系
Table 3 Relationship between the NTS, SPNS2, Mortalin expression and clinicopathological features in HCC cancer tissues

Items	n	NTS		χ^2	P	SPNS2		χ^2	P	Mortalin		χ^2	P
		Positive	Negative			Positive	Negative			Positive	Negative		
Genser													
Male	58	45	13	0.077	0.781	43	15	0.727	0.394	47	11	0.109	0.741
Female	32	24	8			21	11			25	7		
Age													
≥50 years	56	44	12	0.301	0.583	42	14	1.091	0.296	46	10	0.425	0.514
<50 years	34	25	9			22	12			26	8		
Child-Pugh grade													
A grade	31	20	11	3.903	0.048	18	13	3.918	0.048	21	10	4.441	0.035
B grade	59	49	10			46	13			51	8		
HBsAg													
Positive	61	47	14	0.015	0.901	45	16	0.652	0.419	49	12	0.013	0.910
Negative	29	22	7			19	10			23	6		
Number of tumors													
Single shot	57	43	14	0.131	0.717	39	18	0.548	0.459	44	13	0.766	0.382
Multiple	33	26	7			25	8			28	5		
Tumor size													
≥3 cm	49	38	11	0.047	0.828	37	12	1.013	0.314	40	9	0.179	0.672
<3 cm	41	31	10			27	14			32	9		
Degree of differentiation													
Low differentiation	22	18	4	0.432	0.511	18	4	1.625	0.202	15	7	2.542	0.111
Medium and high differentiation	68	51	17			46	22			57	11		
Vascular invasion													
Yes	22	21	1	5.746	0.017	20	2	5.556	0.018	21	1	4.347	0.037
No	68	48	20			44	24			51	17		

BCLC stage													
Phase 0 ~ phase A	58	40	18	5.408	0.020	36	22	6.492	0.011	42	16	5.867	0.015
Phase B ~ phase C	32	29	3			28	4			30	2		
Lymph node metastasis													
Yes	28	25	3	6.535	0.011	25	3	6.535	0.011	26	2	4.199	0.040
No	62	39	23			39	23			46	16		
Distant metastasis													
Yes	24	23	1	6.721	0.010	22	2	6.731	0.009	23	1	5.128	0.024
No	66	46	20			42	24			49	17		

2.4 HCC 癌组织 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与患者预后的关系

随访 6~60 个月,90 例 HCC 患者术后 5 年总生存率为 48.89% (44/90),NTS、SPNS2、Mortalin 阳性组总生存率 [40.58% (28/69)、42.19% (27/64)、41.67% (30/72)] 分别低于

NTS、SPNS2、Mortalin 阴性组 [76.19% (16/21)、65.38% (17/26)、77.78% (14/18)], 差异有统计学意义 (Logrank $\chi^2=6.568, 4.949, 6.240, P=0.010, 0.026, 0.013$)。见图 1。

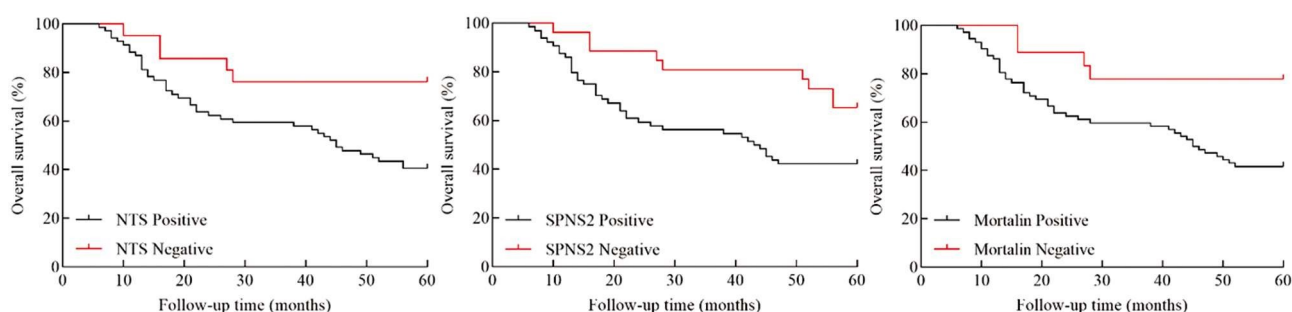


图 1 不同 NTS、SPNS2、Mortalin 表达 HCC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of HCC patients with different NTS, SPNS2 and Mortalin expression

3 讨论

原发性肝癌是起源于肝脏上皮或间叶组织的肝脏恶性肿瘤,HCC 是肝癌最常见的类型, 占有肝癌的 85%~90%,因 HCC 起病隐匿且恶性程度高,80% 患者在确诊时已达中晚期,失去根治性手术机会,且切除术后 5 年复发转移率高达 40%~70%^[13]。EMT 是一种基本的生理现象,指上皮细胞在 EMT 过程中失去细胞间连接物质,细胞外基质结构发生改变及细胞极性复合物消失引起上皮细胞间结构松散,细胞渗透至细胞外基质丰富的隔间,在胚胎发育和组织再生中发挥重要作用^[14]。但在 HCC 中,异常激活的 EMT 能赋予 HCC 细胞更强的运动性和侵袭性,促进 HCC 细胞从原发部位逃逸,因此 EMT 是 HCC 细胞侵袭和转移的关键细胞学基础^[15]。目前,HCC EMT 机制尚未完全明确,寻找能评估 HCC EMT 的新型标志物对 HCC 患者诊治和预后评估具有重要意义。钙粘蛋白是一类细胞粘附分子,参与介导细胞间连接,N-Cad、E-Cad 是 EMT 相关标志物,N-Cad 主要参与同类型细胞间的黏附、聚集和迁移,N-Cad 表达上调可促进肿瘤细胞由上皮向间叶转化引起 EMT;E-Cad 主要参与维持细胞间粘附稳定性,E-Cad 表达下调可导致细胞间结构破坏促进 EMT 发生^[16]。本研究结果显示,HCC 组织中 N-Cad 阳性表达率升高,E-Cad 阳性表达率降低,也说明 HCC 组织存在明显的 EMT。

NTS 是一种广泛分布于中枢神经系统和消化系统的神经肽,能通过结合神经降压素受体 1 (neurotensin receptor 1, NTSR1)激活下游通路,参与调节血压、疼痛、胃肠道平滑肌收缩等功能^[17]。近年研究发现,NTS/NTSR1 介导的信号途径也参与多种恶性肿瘤发生发展。在胶质母细胞瘤中,NTS/NTSR1 能诱导丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B 通路活化,进一步激活 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)信号途径促进胶质母细胞瘤生长^[18]。在乳腺癌中,NTS/NTSR1 能通过上调表皮生长因子过度表达促进乳腺癌细胞迁移和侵袭^[19]。本研究结果显示,HCC 组织中 NTS 阳性表达率升高,并与 Child-Pugh 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移有关,提示 NTS 高表达参与 HCC 进展。本研究结果还显示,HCC 组织中 NTS 表达与 N-Cad 表达水平呈正相关,与 E-Cad 表达水平呈负相关,提示 NTS 高表达可能通过促进 EMT 参与 HCC 进展。其机制可能与 NTS/NTSR1 能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。Wnt/ β -catenin 信号通路是调节 EMT 至关重要的通路,其异常激活能参与细胞间黏附,促进 EMT 发生^[20]。近期研究显示,HCC 中 NTSR1 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路的改变呈正相关^[21]。

SIP 是一种鞘脂类信号分子,能结合多种 G 蛋白偶联受体参与调节免疫、炎症、血管再生和细胞增殖、迁移、侵袭等过程,但需要通过转运到胞外才能结合其受体并发挥功效^[22]。SPNS2 是介导 SIP 转运的一个重要蛋白,研究表明,SIP 浓度梯度对内

皮细胞、肿瘤细胞、淋巴细胞等细胞的增殖和迁移至关重要,SPNS2 高表达能促进细胞内 S1P 释放,增强细胞增殖和迁移能力^[23]。基于 SPNS2 对细胞的重要增殖和迁移能力,近年多项研究报道了 SPNS2 与肿瘤的关系^[24,25]。胃癌中 SPNS2 下调能促进胃癌细胞增殖、克隆形成和迁移^[24]。结直肠癌中 SPNS2 能增强细胞内 S1P 释放来激活蛋白激酶 B 和胞外信号调节的激酶途径,促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡^[25]。提示 SPNS2 在不同肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示,HCC 组织中 SPNS2 阳性表达率升高,并与 Child-Pugh 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移有关,提示 SPNS2 高表达参与 HCC 进展。结果还显示,HCC 组织中 SPNS2 表达与 N-Cad 表达水平呈正相关,与 E-Cad 表达水平呈负相关,提示 SPNS2 高表达可能通过促进 EMT 参与 HCC 进展,分析与 S1P 具备多种生物学作用有关。研究表明,S1P 能通过加速 E-Cad 溶酶体降解和激活转化生长因子- β 通路促进 EMT,SPNS2 能促进细胞内 S1P 释放增强 EMT 作用^[26,27]。

热休克蛋白是一类应激蛋白,在细胞受到缺血、缺氧、炎症、感染、创伤等刺激时大量产生,能被免疫系统视为外源分子触发机体自身免疫反应,发挥应激保护作用^[28]。Mortalin 是热休克蛋白 70 基因家族中的一员,主要定位于线粒体,能通过结合肿瘤抑制基因 "p53" 形成 Mortalin-p53 复合物,在胞质内阻滞 p53 转运,使 p53 丧失正常的转录活化作用和中心体复制功能,由此说明 Mortalin 可能是一种癌基因产物^[29]。近年研究发现,Mortalin 还能导致 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活,参与乳腺癌、结直肠癌、肺腺癌等恶性肿瘤进展^[30-32]。本研究结果显示,HCC 组织中 Mortalin 阳性表达率升高,并与 Child-Pugh 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移有关,提示 Mortalin 高表达参与 HCC 进展。结果还显示,HCC 组织中 Mortalin 表达与 N-Cad 表达水平呈正相关,与 E-Cad 表达水平呈负相关,提示 Mortalin 高表达可能通过促进 EMT 参与 HCC 进展,分析与 Mortalin 高表达能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

本研究 Kaplan-Meier 生存曲线显示,NTS、SPNS2、Mortalin 阳性表达的 HCC 患者 5 年总生存率明显降低,说明 NTS、SPNS2、Mortalin 表达与 HCC 患者生存预后密切相关,考虑原因与 NTS、SPNS2、Mortalin 阳性表达的 HCC 患者肝功能损害、血管侵犯和癌细胞转移更严重有关。

综上所述,HCC 组织中 NTS、SPNS2、Mortalin 表达上调与 EMT、Child-Pugh 分级、血管侵犯、BCLC 分期、淋巴结转移、远处转移和预后有关,检测 NTS、SPNS2、Mortalin 表达可帮助临床评估 HCC 患者的病情及预后。但 NTS、SPNS2、Mortalin 参与 HCC 的机制还有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 278-285
- [3] Taki M, Abiko K, Ukita M, et al. Tumor Immune Microenvironment during Epithelial-Mesenchymal Transition[J]. Clin Cancer Res, 2021,

- 27(17): 4669-4679
- [4] Lei Y, Yan W, Lin Z, et al. Comprehensive analysis of partial epithelial mesenchymal transition-related genes in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(1): 448-462
- [5] Li J, Li E, Czepielewski RS, et al. Neurotensin is an anti-thermogenic peptide produced by lymphatic endothelial cells[J]. Cell Metab, 2021, 33(7): 1449-1465
- [6] Terlizzi M, Colarusso C, Ferraro G, et al. Sphingosine-1-Phosphate Contributes to TLR9-Induced TNF- α Release in Lung Tumor Cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2021, 55(2): 222-234
- [7] Ferré CA, Thouard A, Bétourné A, et al. HSPA9/Mortalin mediates axo-protection and modulates mitochondrial dynamics in neurons[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17705
- [8] 龙欣欣, 叶英楠, 刘芃芃, 等. 神经降压素对肝细胞肝癌生长和侵袭的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7): 275-280
- [9] 张鹤松, 张传海, 马金良, 等. SPNS2 在肝细胞性肝癌中的表达及其与上皮间质转化的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1143-1147
- [10] Liu LX, Lu JC, Zeng HY, et al. Mortalin stabilizes CD151-dependent tetraspanin-enriched microdomains and implicates in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2019, 10(25): 6199-6206
- [11] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification [J]. Semin Liver Dis, 1999, 19(3): 329-338
- [12] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 77
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168
- [14] 朱博文, 虞海惠, 罗静, 等. 分泌蛋白 YKL-40 增强肿瘤细胞的上皮间质样转化[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(2): 201-206
- [15] 王声善, 林宇宁, 吕贝贝, 等. 肝癌细胞上皮-间质转化及其信号通路研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 173-180
- [16] Shash LS, Ibrahim RA, Elgohary SA. E-cadherin and N-cadherin Immunohistochemical Expression in Proliferating Urothelial Lesions: Potential Novel Cancer Predictive EMT Profiles[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2021, 29(9): 657-666
- [17] Li Y, Kang DH, Kim WM, et al. Systemically administered neurotensin receptor agonist produces antinociception through activation of spinally projecting serotonergic neurons in the rostral ventromedial medulla[J]. Korean J Pain, 2021, 34(1): 58-65
- [18] Xiao H, Zeng Y, Wang Q, et al. A Novel Positive Feedback Loop Between NTSR1 and Wnt/ β -Catenin Contributes to Tumor Growth of Glioblastoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(5): 2133-2142
- [19] Dupouy S, Doan VK, Wu Z, et al. Activation of EGFR, HER2 and HER3 by neurotensin/neurotensin receptor 1 renders breast tumors aggressive yet highly responsive to lapatinib and metformin in mice [J]. Oncotarget, 2014, 5(18): 8235-8251
- [20] 杨倩, 张鹏, 李宇, 等. 基于生物信息学分析 Wnt 家族基因在实体肿瘤中的表达及其相关机制[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(8): 928-934, 945
- [21] Wu Z, Galmiche A, Liu J, et al. Neurotensin regulation induces over-expression and activation of EGFR in HCC and restores response to erlotinib and sorafenib[J]. Cancer Lett, 2017, 388(1): 73-84

- [8] Pereira AEMM, Franco J, Machado FS, et al. Accuracy of Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis of Intrauterine Lesions[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2021, 43(7): 530-534
- [9] Stoelinga B, Dooper AMC, Juffermans LJM, et al. Use of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Assessment of Uterine Fibroids: A Feasibility Study[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(8): 1901-1909
- [10] 郑元元, 钟志芳, 刘敏, 等. 超声造影强化在子宫肌瘤和子宫腺肌症鉴别诊断中的应用价值 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(12): 2368-2370
- [11] 吕倩, 董晓秋. 超声造影及三维彩色能量成像在射频消融治疗子宫肌瘤中的应用价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(5): 293-296
- [12] Tong A, Kang SK, Huang C, et al. MRI screening for uterine leiomyosarcoma[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(7): e282-e294
- [13] de Lima GCS, Torres US, Bueno LF, et al. Reproducibility of MRI Features of Uterine Leiomyomas: A Study on Interobserver Agreement and Inter-Method Agreement With Surgery [J]. Can Assoc Radiol J, 2022, 73(2): 337-345
- [14] Gomez E, Nguyen MT, Fursevich D, et al. MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids [J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(5): 2146-2155
- [15] 任小龙, 周晓东, 张军, 等. 超声造影评价高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤早期疗效的价值: 与增强 MRI 对照研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(2): 151-153
- [16] 张梅莹, 程杰军, 万晓燕, 等. 超声造影与增强磁共振成像评估高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤疗效的比较 [J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(1): 37-42
- [17] 苏萍, 许永华, 王伊, 等. 增强 MRI 和超声造影评估高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的比较研究 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(2): 138-142
- [18] Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Hopkins MR, et al. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 139(2): 143-148
- [19] Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, et al. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 46: 3-11
- [20] Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 149(1): 3-9
- [21] Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 665-686
- [22] Pesapane F, Leenknecht B, Ammar T, et al. Intraoperative microvascular assessment with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) during uterine artery embolisation (UAE): a case report and literature review[J]. J Ultrasound, 2021, 24(4): 529-533
- [23] 安晓玲, 罗文, 张霞, 等. 超声造影成像评价子宫腺肌瘤血流特征的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(12): 1425-1427
- [24] 马菊香, 马永红, 高姗姗, 等. 静脉超声造影对子宫腺肌症和子宫肌瘤的鉴别诊断价值[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(11): 114-118
- [25] Li Z, Zhang P, Shen H, et al. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of specific subtypes of uterine leiomyomas[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(1): 311-319
- [26] 金琳, 石琴, 封岚, 等. CEUS 定量参数及增强形态与高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤疗效的关系[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(3): 152-155
- [27] 杨晓, 罗文, 张佩蒂, 等. 超声造影在磁共振引导聚焦超声治疗子宫肌瘤患者术前筛选中的作用[J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(7): 575-579
- [28] 蔡亚文, 董晓秋, 张立维, 等. 基于三维超声造影融合图像的子宫肌瘤射频消融的疗效评价体系的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(34): 6674-6678

(上接第 3708 页)

- [22] 蒋艳, 张韶泽, 曾丹, 等. 1- 磷酸鞘氨醇在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(12): 1909-1913
- [23] Hisano Y, Kobayashi N, Yamaguchi A, et al. Mouse SPNS2 functions as a sphingosine-1-phosphate transporter in vascular endothelial cells[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38941
- [24] 余丽莉, 鲍军, 江盼, 等. 鞘氨醇-1- 磷酸转运体在胃癌组织的表达及其对胃癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(10): 1020-1025
- [25] Gu X, Jiang Y, Xue W, et al. SPNS2 promotes the malignancy of colorectal cancer cells via regulating Akt and ERK pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(9): 861-871
- [26] Liu H, Ma Y, He HW, et al. SPHK1 (sphingosine kinase 1) induces epithelial-mesenchymal transition by promoting the autophagy-linked lysosomal degradation of CDH1/E-cadherin in hepatoma cells[J]. Autophagy, 2017, 13(5): 900-913
- [27] Riemma MA, Cerqua I, Romano B, et al. Sphingosine-1-phosphate/TGF- β axis drives epithelial mesenchymal transition in asthma-like disease[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(8): 1753-1768
- [28] 陈燕, 杜奕奇. 热休克蛋白 70 在急性胰腺炎中的作用及其研究进展[J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(1): 75-78
- [29] Grover A, Priyandoko D, Gao R, et al. Withanone binds to mortalin and abrogates mortalin-p53 complex: computational and experimental evidence[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(3): 496-504
- [30] Wei B, Cao J, Tian JH, et al. Mortalin maintains breast cancer stem cells stemness via activation of Wnt/GSK3 β / β -catenin signaling pathway[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(6): 2696-2716
- [31] Xu M, Zhang Y, Cui M, et al. Mortalin contributes to colorectal cancer by promoting proliferation and epithelial-mesenchymal transition [J]. IUBMB Life, 2020, 72(4): 771-781
- [32] Meng Z, Zhang R, Wu X, et al. Prognostic value of Mortalin correlates with roles in epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(1): 40-51