

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.003

PCR 技术与肿瘤

胃癌前病变患者病灶组织中 GLDC、TRAF-4 表达与内镜黏膜下剥离术后复发的关系

姜萌, 宋香妮, 党玲, 冯琼, 曾慧琳

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2020D0005)

作者单位: 727031 陕西铜川, 铜川市人民医院消化内科

通信作者: 宋香妮, E-mail: 815593747@qq.com



【摘要】 目的 探讨胃癌前病变(GPL) 患者病灶组织中甘氨酸脱羧酶(GLDC) 、肿瘤坏死因子受体相关因子 4(TRAF-4) 表达与内镜黏膜下剥离术(ESD) 后复发的关系。方法 选择 2019 年 1 月—2022 年 6 月铜川市人民医院消化内科收治的 GPL 患者 124 例, 均行 ESD 手术, 取手术切除的胃癌前病变组织和病变旁组织, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR) 法检测 GLDC、TRAF-4 表达, 术后随访 1 年统计 ESD 术后复发情况。多因素 Logistic 回归分析影响 GPL 患者 ESD 术后复发的因素, 受试者工作特征(ROC) 曲线分析 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发的价值。结果 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 表达高于 GPL 旁组织($t/P=15.032/<0.001$ 、 $22.256/<0.001$)。随访 1 年, 复发 21 例, 未复发 103 例, 复发组 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 表达高于未复发组 GPL 组织($t/P=6.368/<0.001$ 、 $13.834/<0.001$)。Logistic 回归分析表明, 切除不完整、非典型增生、高表达 GLDC、高表达 TRAF-4 是 GPL 患者 ESD 术后复发的危险因素 [OR(95%CI) = 4.174(1.668~10.445) 、2.593(1.227~5.483) 、1.668(1.114~2.499) 、1.544(1.092~2.186)] ; GLDC、TRAF-4 及二者联合预测 GPL 患者 ESD 术后复发的曲线下面积(AUC) 分别为 0.830、0.810、0.933, 二者联合预测的 AUC 高于单独预测($Z=1.953$ 、 2.599 , $P=0.042$ 、 0.015)。结论 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 高表达与 ESD 术后复发有关, 联合 GLDC、TRAF-4 可预测 ESD 术后复发风险。

【关键词】 胃癌前病变; 内镜黏膜下剥离术; 复发; 甘氨酸脱羧酶; 肿瘤坏死因子受体相关因子 4**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

Relationship between GLDC and TRAF-4 expression in lesion tissues and recurrence after endoscopic submucosal dissection in patients with precancerous gastric cancer Jiang Meng, Song Xiangni, Dang Ling, Feng Qiong, Zeng Huilin.

Department of Gastroenterology, Tongchuan People's Hospital, Shaanxi Province, Tongchuan 727031, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2020D0005)

Corresponding author: Song Xiangni, E-mail: 815593747@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of glycine decarboxylase (GLDC) and tumor necrosis factor receptor related factor 4 (TRAF-4) in lesion tissues of patients with gastric pre-lesions (GPL) and the recurrence after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** A total of 124 GPL patients admitted to the Gastroenterology Department of Tongchuan People's Hospital from January 2019 to June 2022 were selected. The pre-cancerous tissues and adjacent tissues of gastric cancer were removed and GLDC and TRAF-4 expression were detected by real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). The postoperative recurrence of ESD was analyzed at 1 year follow up. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to analyze the factors affecting ESD recurrence in GPL patients, and the value of GLDC and TRAF-4 in predicting ESD recurrence in GPL patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expressions of GLDC and TRAF-4 in GPL tissues were higher than those in adjacent GPL tissues ($t/P=15.032/<0.001$, $22.256/<0.001$), and those in relapsed GPL tissues were higher than those in non-relapsed GPL tissues ($t/P=6.368/<0.001$, $13.834/<0.001$). Incomplete resection, atypical hyperplasia, high expression of GLDC and high expression of TRAF-4 were risk factors for postoperative recurrence in GPL patients [OR(95%CI)=4.174(1.668-10.445), 2.593(1.227-5.483), 1.668(1.114-2.499), 1.544(1.092-2.186)]. The area under the curve of GLDC, TRAF-4 and combined prediction of ESD recurrence in GPL patients was 0.830, 0.810 and 0.933, respectively. The area under the curve of GLDC, TRAF-4 and combined prediction of GPL patients was higher than that of single prediction ($Z=1.953$, 2.599 , $P<0.05$). **Conclusion** The

high expression of GLDC and TRAF-4 in GPL tissue is associated with postoperative recurrence of ESD, and the combination of GLDC and TRAF-4 can predict the risk of postoperative recurrence of ESD.

【Key words】 Gastric precancerous lesions; Endoscopic submucosal dissection; Recrudescence; Glycine decarboxylase; Tumor necrosis factor receptor associated factor 4

胃癌前病变(gastric precancerous lesions, GPL)是胃癌发生的关键阶段,对癌前病变个体进行筛查和积极治疗可降低胃癌的发病率和病死率^[1-3]。内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可去除胃黏膜上的癌前病变组织,临床效果确切,但术后仍有部分患者复发,增加胃癌进展风险^[4]。甘氨酸脱羧酶(glycine decarboxylase, GLDC)是甘氨酸代谢的核心酶之一,支持肿瘤细胞生长、侵袭和迁移,在前列腺癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤中发挥重要作用^[5-7]。肿瘤坏死因子受体相关因子 4(tumor necrosis factor receptor-associated factor 4, TRAF-4)是一种环域 E3 泛素连接酶,在肺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中过表达,并与肿瘤恶性进展有关^[6-8]。本研究拟探讨 GPL 患者病灶组织中 GLDC、TRAF-4 基因表达与 ESD 术后复发的关系,旨在为临床诊治提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 1 月—2022 年 6 月铜川市人民医院消化内科收治的行 ESD 手术 GPL 患者 124 例,男 76 例,女 48 例,年龄 40~77(53.35±6.98)岁;病变直径 0.5~3.0(1.46±0.39)cm。病变部位:位于胃上 1/3 者 18 例,位于胃中 1/3 者 38 例,位于胃下 1/3 者 68 例。本研究获得医院伦理委员会批准(20190301),患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经内镜及病理检查确诊为 GPL;②行 ESD 治疗,符合 ESD 指征;③病理切缘阴性;④术后配合随访。(2)排除标准:①仅进行胃镜检查,未进行 ESD 治疗;②胃癌或其他恶性肿瘤;③合并血液异常、全身性炎症反应疾病、自身免疫性疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、甲状腺疾病。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 组织 GLDC、TRAF-4 表达检测:取 ESD 手术切除的 GPL 组织和 GPL 旁组织(距 GPL 2 cm 以上),实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测 GLDC、TRAF-4 表达。Trizol 法提取总 RNA,PrimeScript RT Reagent Kit(日本 Takara 公司)将总 RNA 逆转录为 cDNA,取 1 μl cDNA 采用 7500 实时荧光定量 PCR 系统(美国赛默飞公司)进行 RT-PCR 反应。PCR 条件:95 ℃ 预变性 5 min, 95 ℃ 30 s、60 ℃ 34 s、72 ℃

30 s,共计 40 个循环。反应体系:SYBR® Premix Ex Taq™ II (2×) 12.5 μl, dNTP 1.6 μl, Taq DNA 聚合酶 1 μl,上下游引物 10 μmol/L 各 1 μl,加反应缓冲液至 25 μl。引物设计如下(由上海三工生物科技有限公司合成):GLDC 上游,5'-CTGCTGCTACTGACCTTTT-3',下游,5'-CCAGGCATCATTCTCACCAAG-3';TRAF-4 上游,5'-AGGAGTTTCGTCTTTGACACCATC-3',下游 5'-CTTTGAATGGGCAGAGCACC-3';β-actin(内参),上游,5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3',下游,5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'。以 β-actin 为内对照,采用 2^{-ΔΔCt}方法计算相对表达量。

1.3.2 随访:患者 ESD 术后采用电话及门诊复诊方式随访 12 个月,每 3~6 个月复查一次胃镜,记录患者复发情况。以随访期间胃镜检查提示胃黏膜不典型增生和肠上皮化生(IM)为复发。根据 ESD 术后复发情况将患者分为复发组和未复发组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 student-t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 GPL 患者 ESD 术后复发的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GLDC、TRAF-4 基因表达比较 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 表达均高于 GPL 旁组织,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 GPL 组织和 GPL 旁组织中 GLDC、TRAF-4 基因表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of GLDC and TRAF-4 expression in GPL organizations and GPL affiliated organizations

组别	例数	GLDC	TRAF-4
GPL 旁组织	124	1.52±0.32	0.95±0.26
GPL 组织	124	3.16±1.06	2.67±0.74
t 值		15.032	22.256
P 值		<0.001	<0.001

2.2 复发组和未复发组 GLDC、TRAF-4 基因表达比较 术后随访 12 个月,复发 21 例,未复发 103 例,复发

组 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 表达高于未复发组 GPL 组织($P<0.01$),见表 2。

表 2 复发组和未复发组 GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 基因表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of GLDC and TRAF-4 expression in GPL tissues between recurrent and non recurrent groups

组 别	例数	GLDC	TRAF-4
未复发组	103	3.08±0.29	2.56±0.21
复发组	21	3.53±0.32	3.21±0.10
t 值		6.368	13.834
P 值		<0.001	<0.001

2.3 不同结局 GPL 患者临床资料比较 与未复发组比较,复发组病变直径大、手术时间长、切除不完整比例高、非典型增生比例高及血小板(PLT)、白蛋白(Alb)水平低($P<0.05$),其他资料 2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 GPL 患者 ESD 术后复

发的因素 以 GPL 患者 ESD 术后复发为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: 切除不完整、非典型增生、高表达 GLDC、高表达 TRAF-4 是 GPL 患者 ESD 术后复发的危险因素($P<0.01$),见表 4。

表 4 GPL 患者 ESD 术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of ESD recurrence in GPL patients after surgery

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	12.352	4.023	9.427	<0.001	—	—
病变直径大	0.106	0.091	1.356	0.352	1.111	0.930~1.329
手术时间长	0.205	0.113	3.291	0.093	1.227	0.934~1.532
血小板计数低	0.177	0.105	2.841	0.104	1.193	0.972~1.466
白蛋白低	0.187	0.173	1.168	0.675	1.205	0.859~1.692
切除不完整	1.429	0.468	9.323	<0.001	4.174	1.668~10.445
非典型增生	0.953	0.382	6.223	<0.001	2.593	1.227~5.483
GLDC 高	0.512	0.206	6.177	0.001	1.668	1.114~2.499
TRAF-4 高	0.435	0.177	6.039	0.003	1.544	1.092~2.186

表 3 未复发组与复发组 GPL 患者临床资料比较

Tab.3 Clinical data comparison of GPL patients in the non-recurrence group and recurrence group

项 目		未复发组($n=103$)	复发组($n=21$)	t/χ^2 值	P 值
性别 例(%)]	男	62(60.19)	14(66.67)	0.308	0.579
	女	41(39.81)	7(33.33)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		53.02±5.16	54.95±6.09	1.514	0.133
病变直径($\bar{x}\pm s$, cm)		1.32±0.27	2.12±0.35	11.738	<0.001
病变位置 例(%)]	胃上 1/3	15(14.56)	3(14.29)	0.061	0.970
	胃中 1/3	32(31.07)	6(28.57)		
	胃下 1/3	56(54.37)	12(57.14)		
病变形态 例(%)]	凸起	36(34.95)	6(28.57)	0.791	0.673
	平坦	14(13.59)	2(9.52)		
	凹陷	53(51.46)	13(61.91)		
ASA 分级 例(%)]	I 级	42(40.78)	9(42.86)	0.167	0.920
	II 级	32(31.07)	7(33.33)		
	III 级	29(28.15)	5(23.81)		
手术时间($\bar{x}\pm s$, min)		28.12±5.43	37.26±6.09	6.886	<0.001
完整切除 例(%)]	是	86(83.50)	12(57.14)	7.310	0.007
	否	17(16.50)	9(42.86)		
病理诊断 例(%)]	MAG	37(35.92)	4(19.05)	10.993	0.004
	IM	47(45.63)	6(28.57)		
	非典型增生	19(18.45)	11(52.38)		
内镜下萎缩性胃炎分级 例(%)]	轻度	29(28.16)	6(28.57)	0.020	0.990
	中度	53(51.46)	11(52.38)		
	重度	21(20.38)	4(19.05)		
溃疡 例(%)]		16(15.53)	3(14.29)	0.021	0.885
疤痕 例(%)]		21(20.39)	4(19.05)	0.020	0.889
幽门螺杆菌感染 例(%)]		78(75.73)	15(71.43)	0.172	0.678
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		7.81±2.06	8.12±2.03	0.630	0.530
NEUT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		6.95±1.42	7.12±1.32	0.506	0.614
LYM($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		2.95±0.51	3.02±0.65	0.546	0.586
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		142.65±30.49	112.32±21.06	4.345	<0.001
Alb($\bar{x}\pm s$, g/L)		37.15±3.65	35.26±2.06	2.295	0.024

2.5 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发的价值 绘制 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: GLDC、TRAF-4 及二者联合预测 GPL 患者 ESD 术后复发的 AUC 分别为 0.830、0.810、0.933,二者联合预测 GPL 患者 ESD 术后复发的 AUC 高于单独预测($Z = 1.953、2.599, P = 0.042、0.015$),见表 5 和图 1。

表 5 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发的价值分析
Tab.5 Value analysis of GLDC and TRAF-4 in predicting postoperative recurrence of ESD in GPL patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
GLDC	3.31	0.830	0.752~0.892	0.810	0.825	0.635
TRAF-4	2.96	0.810	0.730~0.875	0.762	0.806	0.568
二者联合		0.933	0.874~0.970	0.952	0.786	0.739

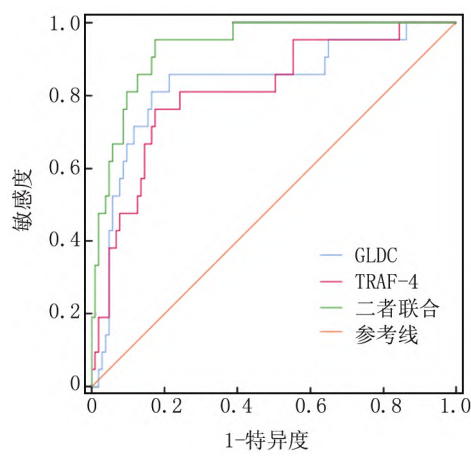


图 1 GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of GLDC and TRAF-4 predicting postoperative recurrence of ESD in GPL patients

3 讨 论

胃癌的发展经历癌前级联过程,癌前病变指已被证实与胃癌发生密切相关的病理改变,即上皮内瘤变,分为低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变。约有 25.0% 的高级别上皮内瘤变患者会在发病 1 年内进展为胃癌,随着内镜及治疗设备的更新和手术技术的提高,GPL 的内镜治疗已经广泛普及,ESD 具有完全切除率高、创伤小、恢复快、费用低等优点,是胃癌前病变治疗的标准方案^[8]。但 ESD 治疗后仍有一定的局部复发风险^[9],据统计 ESD 治疗后 5 年、7 年和 10 年早期胃癌的累积发病率分别为 9.5%、13.1%和 22.7%^[10]。因

此有必要探讨 GPL 患者 ESD 术后复发的标志物,有助于建立预防机制,降低复发风险和胃癌发生率。

GLDC 属于甘氨酸裂解系统,分解甘氨酸生成 5,10-亚甲基四氢叶酸,5,10-亚甲基四氢叶酸是核苷酸合成中一种重要的单碳代谢底物。GLDC 功能异常可引起非酮症性高血糖症,与肿瘤的发生和发展也有密切的关系,在肺癌、前列腺癌和脑肿瘤等多种癌细胞中 GLDC 呈过表达,并通过增强糖酵解和嘧啶代谢,为癌细胞生物代谢和恶性增殖提供能量,增强癌症干细胞的致瘤能力^[11-13]。既往研究显示,非小细胞肺癌中 GLDC 表达上调,促使肿瘤启动细胞的激活,增强致瘤能力^[13],GLDC 过表达与较差的肿瘤相关生存率显著相关^[14]。GLDC 在神经母细胞瘤肿瘤组织和细胞系中显著升高,与瘤细胞增殖和致瘤性增强有关^[15]。本研究发现,GPL 组织中 GLDC 表达显著高于 GPL 旁组织,提示 GLDC 可能也参与 GPL 过程。既往研究认为,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K) /蛋白激酶 B(Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 通路是凋亡调控的经典信号通路,该通路异常激活可促进肿瘤细胞异常增殖和分化,抑制细胞凋亡,增强细胞对缺氧和营养不良的耐受性,促进肿瘤细胞转移,而 GPL 存在 PI3K /Akt /mTOR 通路异常激活,提示其与 GPL 发生密切相关^[16]。GLDC 可激活 PI3K /Akt /mTOR 通路,促使癌细胞增殖并抑制其凋亡^[17]。推测 GLDC 可能通过激活 PI3K /Akt /mTOR 通路诱导胃上皮内瘤变和 GPL 的发生。另外,糖酵解异常影响 GPL 的进展,研究表明 GPL 阶段的胃壁细胞具有高水平的糖酵解,糖酵解加速三磷酸腺苷的产生,促进胃黏膜发育不良细胞的增殖和乳酸的积累,加剧胃黏膜酸性微环境的形成,促进 GPL 的发生和发展^[18]。GLDC 是调节恶性肿瘤细胞糖酵解的关键因子之一,在肿瘤环境中 GLDC 维持在非乙酰化和酶活性状态,导致甘氨酸代谢增加,并增强糖酵解^[19],进而导致 GPL 的发生。本研究 Logistic 回归分析显示,GLDC 高表达与 GPL 患者 ESD 术后复发也有关,表明 GLDC 可能是 GPL 复发的驱动因素,这与 GLDC 致瘤性有关,提示 GLDC 可作为 GPL 患者 ESD 术后复发风险评估的指标,对临床预防和治疗策略完善有着重要意义。

TRAF-4 是一种有丝分裂相关蛋白,编码一个含有 E3 泛素连接酶的结构域,通过肿瘤坏死因子受体(TNFR) 和白介素(IL-1) /Toll 样受体介导信号传导调控免疫和炎症反应过程。TRAF-4 还通过介导泛素化和激活 Akt 参与细胞转化,促进细胞增殖,与肿瘤发生进展有关^[20]。研究显示 TRAF-4 在乳腺癌中表达上

调,通过锌指结构域与乳腺癌细胞质中 Eg5 结合并调节其泛素化,促进 Eg5 介导的乳腺癌细胞增殖,抑制乳腺癌细胞凋亡^[21]。TRAF-4 在转移性前列腺癌中高表达,通过靶向泛素化底物 TrkA,上调侵袭相关基因表达,促进癌细胞的侵袭^[22]。本研究显示 GPL 组织中 TRAF-4 表达显著高于 GPL 旁组织,TRAF-4 高表达可能与 GPL 有关。既往研究显示泛素化是程序性细胞死亡动态调控的关键,TNF 信号通路由竞争的泛素结合和去泛素化控制,参与蛋白酶体降解和信号复合物的形成,异常的泛素调节与包括胃癌在内的癌症发生有关^[23-24]。而 TRAF-4 通过介导靶蛋白的泛素化促进细胞恶变和增殖^[25],推测 TRAF-4 也可能通过介导泛素化促使 GPL 发生。另外,TRAF-4 过表达还可促使 Akt 和 PI3K 的磷酸化,激活 PI3K/AKT 信号通路,增强癌细胞干性,促使细胞恶变和增殖^[26]。进一步 Logistic 回归分析显示 TRAF-4 高表达是 GPL 患者 ESD 术后复发的危险因素,表明 TRAF-4 高表达可能加剧 ESD 术后 GPL 的复发风险,这与 TRAF-4 的致癌作用有关。TRAF-4 有望作为 GPL 患者 ESD 术后复发的潜在标志物,对临床治疗具有指导意义。

ROC 曲线分析显示,GLDC、TRAF-4 预测 GPL 患者 ESD 术后复发均具有较高的价值,联合 GLDC、TRAF-4 预测效能更高,说明临床可通过检测 GLDC、TRAF-4 表达预测 ESD 术后复发风险,以针对性调整治疗策略,加强随访,降低复发风险。回归分析显示切除不完整、非典型增生与 GPL 患者 ESD 术后复发也有关,若 ESD 术后提示病变组织未被完整切除提示可能存在较大复发风险,非典型增生上皮细胞的增生程度较高,且细胞异型性明显增加,病变处可能伴癌细胞,癌变和复发风险更大。

综上,GPL 组织中 GLDC、TRAF-4 表达增高,GLDC、TRAF-4 高表达是 GPL 患者 ESD 术后复发的危险因素。联合 GLDC、TRAF-4 可预测 GPL 患者 ESD 术后复发的风险,对临床防治具有重要价值。本研究样本数量较少,且 GLDC、TRAF-4 在 GPL 中的机制尚不明确,仍需扩大样本例数,开展基础研究进一步证实本研究结论的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

姜萌、宋香妮:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;党玲:提出研究思路,分析试验数据,论文审核,论文修改;冯琼、曾慧琳:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析

参考文献

- [1] 陈明干,龚庆豪,戴刚,等.血清胃泌素含量与胃癌患者病灶内上皮间质转化特征、JAK2/STAT3 信号通路活化的相关性[J].疑难

病杂志,2022,21(4):333-337.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.001

- [2] Pimentel-Nunes P,Libanio D,Marcos-Pinto R,et al.Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II):European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE),European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG),European Society of Pathology (ESP),and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 [J]. Endoscopy,2019,51(4):365-388.DOI:10.1055/a-0859-1883.
- [3] Manta R,Galloro G,Pugliese F,et al.Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions:An Italian,Multicenter Study [J]. J Clin Med,2020,9(3):737.DOI:10.3390/jcm9030737.
- [4] Zhuang H,Wu F,Wei W,et al.Glycine decarboxylase induces autophagy and is downregulated by miRNA-30d-5p in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Death Dis,2019,10(3):192.DOI:10.1038/s41419-019-1446-z.
- [5] Chen MK,Xiao ZY,Huang ZP,et al.Glycine decarboxylase (GLDC) plays a crucial role in regulating energy metabolism,invasion,metastasis and immune escape for prostate cancer [J]. Int J Biol Sci,2023,19(15):4726-4743.DOI:10.7150/ijbs.85893.eCollection 2023.
- [6] He S,Dong D,Lin J,et al.Overexpression of TRAF-4 promotes lung cancer growth and EGFR-dependent phosphorylation of ERK5 [J]. FEBS Open Bio,2022,12(10):1747-1760.DOI:10.1002/2211-5463.13458.
- [7] Luo X,Cao J,Zhang C,et al.TRAF-4 promotes the malignant progression of high-grade serous ovarian cancer by activating YAP pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun,2022,627:68-75.DOI:10.1016/j.bbrc.2022.07.114.
- [8] 邓柯,刘琦,彭潋澜.外泌体 RNA 作为胃癌诊断生物标志物的研究进展 [J]. 疑难病杂志,2023,22(7):767-771.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.020.
- [9] Hong Y,Chen X,Li G.Prognostic factors in the treatment of gastric mucosal atypical hyperplasia by endoscopic submucosal dissection [J]. BMC Surg,2022,22(1):382.DOI:10.1186/s12893-022-01832-4.
- [10] Abe S,Oda I,Suzuki H,et al.Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection [J]. Endoscopy,2015,47(12):1113-1118.DOI:10.1055/s-0034-1392484.
- [11] Mukha D,Fokra M,Feldman A,et al.Glycine decarboxylase maintains mitochondrial protein lipoylation to support tumor growth [J]. Cell Metab,2022,34(5):775-782.e9.DOI:10.1016/j.cmet.2022.04.006.
- [12] Woo CC,Kaur K,Chan WX,et al.Inhibiting glycine decarboxylase suppresses pyruvate-to-lactate metabolism in lung cancer cells [J]. Front Oncol,2018,8:196.DOI:10.3389/fonc.2018.00196.
- [13] Lin J,Lee JHJ,Paramasivam K,et al.Induced-decay of glycine decarboxylase transcripts as an anticancer therapeutic strategy for non-small-cell lung carcinoma [J]. Mol Ther Nucleic Acids,2017,9:263-273.DOI:10.1016/j.omtn.2017.10.001.
- [14] Berezowska S,Galván JA,Langer R,et al.Glycine decarboxylase and

- HIF-1 α expression are negative prognostic factors in primary resected early-stage non-small cell lung cancer [1]. *Virchows Arch*, 2017, 470 (3) : 323-330. DOI: 10.1007/s00428-016-2057-z.
- [15] Alptekin A, Ye B, Yu Y, et al. Glycine decarboxylase is a transcriptional target of MYCN required for neuroblastoma cell proliferation and tumorigenicity [J]. *Oncogene*, 2019, 38 (50) : 7504-7520. DOI: 10.1038/s41388-019-0967-3.
- [16] Zhu F, Xu Y, Pan J, et al. Epigallocatechin gallate protects against MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in rats via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8846813. DOI: 10.1155/2021/8846813.
- [17] 李哲丰, 李洁, 赵晓婷, 等. GLDC 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控卵巢癌细胞的增殖与凋亡 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48 (12) : 716-722. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20210514-00142.
- [18] Zhang JX, Bao SC, Chen J, et al. Xiaojianzhong decoction prevents gastric precancerous lesions in rats by inhibiting autophagy and glycolysis in gastric mucosal cells [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15 (3) : 464-489. DOI: 10.4251/wjgo.v15.i3.464.
- [19] Liu R, Zeng LW, Gong R, et al. mTORC1 activity regulates post-translational modifications of glycine decarboxylase to modulate glycine metabolism and tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 4227. DOI: 10.1038/s41467-021-24321-3.
- [20] Li Y, Wang T, Wan Q, et al. TRAF-4 maintains deubiquitination of Caveolin-1 to drive glioblastoma stemness and temozolomide resistance [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (19) : 3573-3587. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3882.
- [21] Hao M, Zhang J, Sun M, et al. TRAF-4 inhibits the apoptosis and promotes the proliferation of breast cancer cells by inhibiting the ubiquitination of spindle assembly-associated protein Eg5 [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 855139. DOI: 10.3389/fonc.2022.855139.
- [22] Singh R, Karri D, Shen H, et al. TRAF-4-mediated ubiquitination of NGF receptor TrkA regulates prostate cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (7) : 3129-3143. DOI: 10.1172/JCI96060.
- [23] Cockram PE, Kist M, Prakash S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28 (2) : 591-605. DOI: 10.1038/s41418-020-00708-5.
- [24] Zhao R, He B, Bie Q, et al. AQP5 complements LGR5 to determine the fates of gastric cancer stem cells through regulating ULK1 ubiquitination [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1) : 322. DOI: 10.1186/s13046-022-02532-w.
- [25] Singh R, Meng H, Shen T, et al. TRAF-4-mediated nonproteolytic ubiquitination of androgen receptor promotes castration-resistant prostate cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120 (20) : e2218229120. DOI: 10.1073/pnas.2218229120.
- [26] Wang Y, Luo X, Wu N, et al. SRC-3/TRAF-4 facilitates ovarian cancer development by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Med Oncol*, 2023, 40 (2) : 76. DOI: 10.1007/s12032-022-01944-0.
- (收稿日期: 2024-01-22)
-
- (上接 1164 页)
- [16] Lee SH, Golinska M, Griffiths JR. HIF-1-Independent mechanisms regulating metabolic adaptation in hypoxic cancer cells [J]. *Cells*, 2021, 10 (9) : 2371. DOI: 10.3390/cells10092371.
- [17] Zohar Y, Mabjeesh NJ. Targeting HIF-1 for prostate cancer: A synthesis of preclinical evidence [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27 (8) : 715-731. DOI: 10.1080/14728222.2023.2248381.
- [18] Ramos S, Ferreira S, Fernandes AS, et al. Lysyl oxidases expression and breast cancer progression: A bioinformatic analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 883998. DOI: 10.3389/fphar.2022.883998.
- [19] Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, et al. Retraction note: Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis [J]. *Nature*, 2020, 579 (7799) : 456. DOI: 10.1038/s41586-020-2112-4.
- [20] Payne SL, Hendrix MJ, Kirschmann DA. Paradoxical roles for lysyl oxidases in cancer—a prospect [J]. *J Cell Biochem*, 2007, 101 (6) : 1338-54. DOI: 10.1002/jcb.21371.
- [21] Bais MV, Ozdener GB, Sonenshein GE, et al. Effects of tumor-suppressor lysyl oxidase propeptide on prostate cancer xenograft growth and its direct interactions with DNA repair pathways [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (15) : 1928-1937. DOI: 10.1038/onc.2014.147.
- [22] Wang Y, He J, Liang Y, et al. Hsa_circ_0102899 promotes epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25 (11) : 3252-3262. DOI: 10.1007/s12094-023-03220-7.
- [23] Bodén E, Sveréus F, Olm F, et al. A Systematic review of mesenchymal epithelial transition factor (MET) and its impact in the development and treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (15) : 3827. DOI: 10.3390/cancers15153827.
- [24] Azadi S, Torkashvand E, Mohammadi E, et al. Analysis of EMT induction in a non-invasive breast cancer cell line by mesenchymal stem cell supernatant: Study of 2D and 3D microfluidic based aggregate formation and migration ability, and cytoskeleton remodeling [J]. *Life Sci*, 2023, 320: 121545. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121545.
- [25] Liu X, Li J, Yang X, et al. Carcinoma-associated fibroblast-derived lysyl oxidase-rich extracellular vesicles mediate collagen crosslinking and promote epithelial-mesenchymal transition via p-FAK/p-paxillin/YAP signaling [J]. *Int J Oral Sci*, 2023, 15 (1) : 32. DOI: 10.1038/s41368-023-00236-1.
- [26] Huang J, Yao X, Zhang J, et al. Hypoxia-induced downregulation of miR-30c promotes epithelial-mesenchymal transition in human renal cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104 (12) : 1609-1617. DOI: 10.1111/cas.12291.
- [27] Yao T, Hu W, Chen J, et al. Collagen XV mediated the epithelial-mesenchymal transition to inhibit hepatocellular carcinoma metastasis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13 (5) : 2472-2484. DOI: 10.21037/jgo-22-299.
- (收稿日期: 2024-04-20)