

· 论著 ·

miR-502-3p通过对FABP7的调节作用抑制肾透明细胞癌进展的分子机制研究*

刘正清* 梁冬波 丁红 龙四军 马将糯 曾丽君
湖北中医药大学附属随州中医医院重症医学科 (湖北 随州 441300)

【摘要】目的 探究miR-502-3p通过对脂肪酸结合蛋白 7(FABP7)的调节作用抑制肾透明细胞癌(CCRCC)进展的分子机制。**方法** 本研究通过病例对照研究,对100名肾透明细胞癌患者及100名健康对照者FABP7的miR-502结合位点基因型测序,分析基因型与肾透明细胞癌发病风险之间关系,并通过免疫组织化学法测定不同基因型肾透明细胞癌肿瘤组织FABP7蛋白表达量,分析FABP7基因表达量与miR-502-3p之间关系,为肾透明细胞癌防治提供参考。**结果** 分析miR-502有3个基因型:TT、CT和CC,在100例CCRCC患者中,TT、CT、CC基因型频率分别是57.00%、33.00%、10.00%,C、T等位基因频率在CCRCC病人和健康者之间有差异($P<0.05$);用CC基因型作对照,并分别与CT、TT及CT+TT基因型作比较,有显著差异($P<0.05$)。FABP7与CC基因型无显著差异($P>0.05$),FABP7在CT、TT型呈高表达($P<0.05$)。**结论** miR-502-3p可作为CCRCC患者发病风险的预测因子,可通过miR-502-3p抑制FABP7的表达,进而加速CCRCC细胞凋亡,有可能作为肾癌治疗的潜在靶点。

【关键词】 肾透明细胞癌; miR-502-3p; FABP7; 危险因素和预后
【中图分类号】 R979.1
【文献标识码】 A
【基金项目】 湖北省随州市卫健委重点项目(2021SZ32005)
DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.028

Molecular Mechanism of miR-502-3p Inhibition of Renal Clear Cell Carcinoma Progression Through Regulatory Effects on FABP7*

LIU Zheng-qing*, LIANG Dong-bo, DING Hong, LONG Si-jun, MA Jiang-nuo, ZENG Li-jun.

Intensive Care Unit, Suizhou Hospital of Traditional Chinese medicine affiliated to the Hubei University of Chinese Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of miR-502-3p in inhibiting the progression of renal clear cell carcinoma (CCRCC) through the regulation of fatty acid-binding protein 7 (FABP7). **Methods** In a case-control study, we analyzed miR-502 binding sites in 100 renal clear cell carcinoma and 100 healthy controls, and analyzed FABP7 protein expression relationship between FABP7 gene expression and miR-502-3p to provide a reference for the prevention and treatment of renal clear cell carcinoma. **Results** The miR-502 has three genotypes: TT, CT and CC. In T, 100 CCRCC patients, TT, CT and CC genotypes were 57.00%, 33.00% and 10.00%, C and T allele frequencies varied between CCRCC patients and healthy patients ($P<0.05$); CC genotype was compared with CT, TT and CT + TT genotypes respectively ($P<0.05$). The FABP7 and the CC genotypes were not significantly different ($P>0.05$), and the FABP7 was highly expressed in the CT and TT types ($P<0.05$). **Conclusions** miR-502-3p can be used as a predictor of the risk of CCRCC patients, can inhibit FABP7 expression through miR-502-3p, and then accelerate the apoptosis of CCRCC cells, and may serve as a potential target for renal cancer treatment.

Keywords: Renal Clear Cell Carcinoma; miR-502-3p; FABP7; Risk Factors and Prognosis

肾癌在泌尿系中发病率最高,也是目前泌尿系统恶性肿瘤中致命性最高的一种,全世界每年死于肾癌的人数在10万人以上,其中大约1/2~1/2肾细胞癌,其常见病理类型为肾透明细胞癌^[1]。美国到2020年预计会出现73750例新的肾/肾盂癌病例(男45520、女28230)以及14830例新增死亡病例(男9860、女4970)^[2]。而2015年我国新发肾癌患者66800人,新增死亡23400人^[3]。近年来随着对肿瘤生物学特性认识不断加深,治疗手段不断改进,在新辅助化疗、分子靶向药物及手术等方面均取得了显著进展。但仍存在许多问题亟待解决。目前肾透明细胞癌(CCRCC)以手术为主,尽早手术切除能获得满意的预后,但肾癌的早期症状及体征并不典型,而且缺乏特异的分子标志物进行筛选,当症状明显时,有相当数量的病人已经发展到晚期而错过了手术的最佳时期,预后较差^[4]。所以,对CCRCC发生、发展的分子机理进行深入研究,找到对早期诊断、治疗决策及预后评估有帮助的分子标志物具有十分重要的意义。微小RNAs(miRNAs)是指一类含有19~25种核苷酸的小分子非编码RNA,它们特异性地结合到目标mRNA分子中的3'非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR),

并通过抑制靶基因翻译和/或降解靶基因mRNA等途径负性地调节目标基因在胞内表达水平,已有研究表明^[5],miRNAs所调节靶基因3'-UTR中存在的单核苷酸多态性(SNP)能够影响miRNA和靶基因之间的作用,进而调节机体生理和病理过程,例如癌基因,抑癌基因表面miRNA结合区SNP会对肿瘤发生危险产生影响。本研究拟验证miR-502-3p抑制FABP7的表达,从而影响CCRCC生物学行为,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021—2022年在随州市中医医院行肾癌根治术的100例CCRCC患者,所有患者术前均未经过放化疗,经2位资深病理专家确认病理类型均为CCRCC。其中男64例,女36例,年龄31~79岁,平均(48.53±4.69)岁,I期72例(72.00%),II期22例(22.00%),III期5例(5.00%),IV期1例(1.00%)。另选取同期健康体检者100例作为对照,其中男61例,女39例,年龄30~76岁,平均(48.12±4.83)岁。所有患者及家属均了解研究内容,且组间一般资料无差异($P>0.05$)。

【第一作者】 刘正清,男,副主任医师,主要研究方向:从事重症医学的诊治。E-mail: huanwang278@163.com
【通讯作者】 刘正清

1.2 方法

1.2.1 脂肪酸结合蛋白 7(FABP7)与CCRCC分期分级及预后的关联检索GPIA2最新在线数据库,分析FABP7在CCRCC癌组织及癌旁正常组织中的表达差异及其与CCRCC临床相关性。

1.2.2 验证FABP7对CCRCC细胞凋亡、增殖的影响 ①设计敲低表达质粒shRNA FABP7(sh- FABP7)、阴性对照shRNA(sh-NC),以及过表达质粒FABP7、阴性对照NC。sh- FABP7和sh-NC或FABP7和NC转染769-P、Caki-1细胞,qRT-PCR检测FABP7转录水平。②sh- FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,CCK-8、平板克隆、流式细胞术、划痕实验、Transwell法检测增殖率、克隆形成率、凋亡率、周期分布。③sh- FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,PCR及Western blot检测LINC01426对凋亡相关(Bcl-2、Bax、Bad、caspase-3、caspase-8、caspase-9等)、周期相关(CDKs/cyclins、p21、E2Fs等)基因表达的影响。

1.2.3 筛选FABP7上游靶点miRNAs,并检测其对调控CCRCC细胞凋亡、增殖的影响 ①GSEA数据库软件分析CCRCC中FABP7相关的信号通路。②检索分析在线数据库(miRDB、MicroT-CDS、TargetScan 和miRmap),找到FABP7的3个潜在miRNAs靶点(miR-502-3p、has-miR-340-5p和has-miR-944)。③qRT-PCR检测CCRCC临床标本中3个miRNAs转录水平,分析与FABP7表达相关性,最终确定FABP7靶点为miR-502-3p。④qRT-PCR检测HK-2、786-O、769-P、ACHN和Caki-1细胞中miR-502-3p的转录水平。⑤双荧光素酶报告基因检测FABP7与miR-502-3p的结合效应:针对miR-502-3p设计相应的模拟物mimic及抑制物inhibitor。将miR-502-3p mimic/inhibitor、阴性对照、空白对照(blank)分别共转染769-P、Caki-1细胞。裂解细胞,加入工作液,酶标仪检测荧光度。⑥RNA pull-down检测FABP7与miR-502-3p的结合效应:针对miR-502-3p与FABP7的结合序列设计Wt-miR-502-3p、Mut-miR-502-3p及阴性对照NC,对miR-502-3p体外标记生物素,分为bio-Wt-miR-502-3p、bio-Mut-miR-502-3p、bio-NC三组,分别转染769-P、Caki-1细胞,裂解细胞,qRT-PCR检测FABP7富集量。⑦AGO2-RIP检测FABP7与miR-502-3p的结合效应:构建si-AGO2与si-NC,分别转染769-P、Caki-1细胞,收集并裂解细胞,分别加入anti-AGO2抗体和IgG孵育,经磁珠孵育、沉淀、洗脱,qRT-PCR检测FABP7及miR-508-5p的富集量。⑧sh- FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,qRT-PCR检测miR-508-5p转录水平。⑨miR-502-3p mimic/inhibitor、阴性对照、blank分别转染769-P、Caki-1细胞,qRT-PCR检测FABP7转录水平。⑩sh-FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,共转染miR-502-3p mimic/inhibitor、阴性对照、blank,CCK-8、平板克隆、流式细胞术、划痕实验、Transwell、PCR、western blot检测细胞凋亡率、增殖率及相关通路蛋白表达情况。

1.2.4 验证miR-502-3p对FABP7的调控作用 ①sh-FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,共转染miR-502-3p mimic/inhibitor、阴性对照、blank,PCR检测细胞凋亡、增殖相关基因的表达变化。②sh-FABP7、sh-NC、FABP7、NC转染769-P、Caki-1细胞,共转染miR-502-3p mimic/inhibitor、阴性对照、blank,western blot检测细胞凋亡、增殖相关蛋白的表达变化。

1.3 统计学处理 应用SPSS 22.0统计学软件进行统计分析。均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述计量资料,采用t检验;[n(%)]描述计数资料,采用 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 等位基因及基因型的频率分布 分析miR502与多态结合位点的结合部位,此部位有3个基因型:TT、CT和CC,CT属于杂合基因型,CC和TT属于纯合基因型。在100例CCRCC患者中,TT、CT、CC基因型频率分别是57.00%、33.00%、10.00%,T等位基因频率为77.00%,C等位基因频率为23.00%,其分布符合

Hardy-Weinberg平衡定律。C、T等位基因频率在CCRCC病人和健康者之间有差异($P < 0.05$);用CC基因型作对照,并分别与CT、TT及CT+TT基因型作比较,有显著差异($P < 0.05$)。即CC基因型减少了CCRCC在人群中的发生率,提示该位点的改变与肾透明细胞癌的患癌危险有关。

2.2 FABP7与肾透明细胞癌组织蛋白表达的关系 FABP7与CC基因型无显著差异($P > 0.05$),FABP7在CT、TT型呈高表达($P < 0.05$),参考表2。

表1 等位基因及基因型的频率分布

项目	CCRCC患者(n=100)	健康对照者(n=100)	OR	95%CI	P值
基因型					
CC	10	23	1.000		
CT	33	25	1.223	1.042~1.583	0.033
TT	57	52	1.397	1.004~1.829	0.027
CT+TT	90	77	1.385	1.061~2.905	0.015
碱基					
C	56	70	1.000		
T	144	130	1.539	1.045~2.359	0.035

表2 FABP7与肾透明细胞癌组织蛋白表达的关系

基因型	n	FABP7		χ^2	P
		低表达	高表达		
CC	10	7	3	3.2000	0.074
CT	33	11	22	7.3333	0.007
TT	57	15	42	25.579	0.001

3 讨论

流行病学调查显示肾癌多见于50岁以上中老年人且男性发病率高于女性,肾癌的发生主要是个体在遗传因素、外观环境因素等综合作用下,肾小管上皮细胞出现恶性增生,不同肾癌患者肿瘤大小不同^[6-7]。肾癌组织学研究显示其无包膜,在肾实质与纤维组织之间有假性包膜,假性包膜内癌病细胞可传统包膜发生血液转移或淋巴转移,若癌变细胞向深静脉转移可形成癌栓^[8]。恶性肿瘤的主要生物学特征表现为细胞不受控制地大量繁殖,为满足细胞迅速繁殖所需物质与能量,肿瘤细胞会对其代谢信号通路进行再编程,以至于发生障碍,而代谢障碍是一种新型的恶性肿瘤表型^[9]。透明细胞癌在胞质中含有丰富的脂质成分如甘油三酯、胆固醇及磷脂等,而在病理标本中则主要为黄色脂肪成分,经组织染色后可见胞浆内有大量的脂质沉积,且以二甲苯为主,呈空泡状分布;随着分子生物学技术的发展,人们逐渐认识到脂类与人类多种疾病密切相关,尤其与动脉粥样硬化关系密切^[10]。研究表明^[11],脂类可能通过改变血管内皮细胞功能进而影响心血管系统发生病变。肾癌组织与正常肾脏组织的脂肪染色显示前者的脂肪含量显著多于后者。研究发现脂肪代谢对肾癌的发生和发展起着重要作用,许多参与脂肪代谢调节的基因都与肾癌有着密切的关系^[12]。FABP7又被称为脑型脂肪酸结合蛋白,是细胞内脂肪酸结合蛋白家族中的一员,其编码基因包括四个外显子及三个内含子,染色体定位于6q22.31号,含有131种氨基酸,分子量14.75KDa。FABP7在脂肪酸摄取、胞内转运和代谢功能等方面对长链多不饱和脂肪酸有结合和溶解的作用^[13]。生理条件下,FABP7在神经系统发育阶段以放射状胶质细胞及乳腺细胞为主。该基因的异常激活会导致神经退行性疾病如阿尔茨海默症、帕金森氏病、亨廷顿氏病等的发生发展,同时也参与了肿瘤发生过程中的许多病理机制。肾癌中,FABP7也呈高表达。研究发现^[14],FABP7是一种预示高度恶性预后较差的肿瘤标记物。有学者查到细胞核FABP7表达与细胞增殖以及调控细胞周期蛋白Ki-67、P53、P21表达有关,细胞核阳性表达FABP7肿瘤,组织学分级较高,细胞核异型性好。研究表明,肾癌病人尿中有FABP-

7 DNA扩增,且肾癌病人FABP-7 DNA表达量与肿瘤分级成正比相关, FABP7 DNA表达量升高与CCRCC预后差有关, FABP7可通过活化ERK、Stat3等信号通路调节透明细胞癌的增殖及细胞周期进^[15]。本研究通过GEPID2数据库检索分析,发现CCRCC上FABP7表达量显著升高,并与病理分期,总体生存期和无病生存期呈显著负相关,说明FABP7可能对CCRCC起到促癌作用并可能成为预后较差的预测因子。因此,寻找新的调控因子成为目前研究热点之一。microRNA作为一类长约21-23nt的微小RNA,以与靶mRNA相互补充配对的方式来抑制转录后译,它作用于癌症生物学中几乎所有领域,涉及调控肿瘤细胞信号通路转导、细胞周期、细胞增殖、凋亡和新生血管生成等诸多过程,并与人体内许多肿瘤的生成,转移和复发等过程密切相关^[16]。本文研究显示,分析miR502与多态结合位点的结合部位,此部位有3个基因型:TT、CT和CC,CT属于杂合基因型,CC和TT属于纯合基因型。在100例CCRCC患者中,TT、CT、CC基因型频率分别是57.00%、33.00%、10.00%,T等位基因频率为77.00%,C等位基因频率为23.00%,其分布符合Hardy-Weinberg平衡定律。C、T等位基因频率在CCRCC病人和健康者之间有差异 $P<0.05$;用CC基因型作对照,并分别与CT、TT及CT+TT基因型作比较,有显著差异 $(P<0.05)$ 。即CC基因型减少了CCRCC在人群中的发生率,提示该位点的改变与肾透明细胞癌的患病危险有关,本研究还发现,FABP7与CC基因型无显著差异 $(P>0.05)$,FABP7在CT、TT型呈高表达 $(P<0.05)$,表明FABP7在CCRCC癌组织中高表达,抑制CCRCC细胞凋亡,促进其增殖、迁移和侵袭,可通过miR-502-3p抑制FABP7的表达,从而影响CCRCC。

综上所述,miR-502-3p可作为CCRCC患者发病风险的预测因子,可通过miR-502-3p抑制FABP7的表达,进而加速CCRCC细胞凋亡,有可能作为肾癌治疗的潜在靶点。

(上接第64页)

言,采用该方法治疗并不适用^[10]。而患者应用经皮胆管穿刺引流介入治疗的接受度较高,且该方法操作较为简单,应用范围较为广泛^[11]。AST、ALT指标主要用于对肝细胞合成、代谢的基础功能进行反映;而ALB是临床上常用的反映肝功能的指标^[12]。本研究结果得出,治疗后两组患者TbIL、AST、ALT均下降,且研究组患者TbIL、AST水平均比对照组低,表明经皮胆管穿刺引流介入治疗应用肝门胆管癌患者的治疗中,可有助于患者肝功能的恢复,这是由于相较于经内镜鼻胆管引流,经皮胆管穿刺引流介入经肝入路,与梗阻部位的位置较近,引流较为充分,因而引流的成功率较高^[13]。本文中两组患者治疗前后血清肿瘤标志物指标进行对比发现,治疗后研究组患者CEA、CA199、CA50、MMP-9水平均比对照组低,这一研究结果提示经皮胆管穿刺引流介入治疗应用肝门胆管癌患者的治疗中,可降低血清肿瘤标志物水平,疗效确切,与邱军等^[14]的基本相符。

MMP-9指标与肿瘤细胞的侵袭、转移等存在着密切的联系,该指标可通过对细胞外基质进行破坏,从而帮助癌细胞突破组织学屏障。有学者的研究指出,乳腺癌、食管癌等患者机体内血清MMP-9水平异常升高^[15]。肿瘤的发生和发展过程和慢性炎症之间存在着密切联系,在胆管癌的发展过程中,血清MMP-9水平呈显著上升趋势^[16-17]。本研究中将两种患者治疗前后血清MMP-9水平进行对比得出,治疗后研究组患者血清MMP-9水平比对照组低,证实了经皮胆管穿刺引流介入治疗应用肝门胆管癌患者的治疗中,可降低血清MMP-9水平,促进患者治疗效果的提升。本研究结果还显示,对照组患者胆道感染、胰腺炎的发生率比研究组高,这是由于经内镜鼻胆管引流治疗中,需将乳头切开,并反复应用造影剂,而经皮胆管穿刺引流介入治疗则不涉及以上操作,因此出现胆道感染、胰腺炎的概率较低;本文中研究组患者胆道出血的发生率比对照组高,这是由于经皮胆管穿刺引流介入过程中需对患者进行多次穿刺,而使穿刺道出血。

综上所述,相较于经内镜鼻胆管引流,经皮胆管穿刺引流介

参考文献

- [1] 宿佳琦,徐文浩,田照,等.肾透明细胞癌联合免疫治疗新策略——有氧糖酵解的研究进展及展望[J].中国癌症杂志,2022,32(4):287-297.
- [2] 杨文军,朱炜玮.基于生物信息学分析prohibitin在肾透明细胞癌中的表达及意义[J].癌症进展,2022,20(7):700-704.
- [3] 雷坤阳,谢文杰,孙庭,等.MiR-744-5p通过靶向CCND1抑制肾透明细胞癌细胞的增殖、侵袭和迁移[J].南方医科大学学报,2022,42(5):712-717.
- [4] 董小鑫,杨京可,温玉婷,等.LINC01296在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J].海南医学,2022,33(11):1395-1398.
- [5] 高永生,刘娜,邵国,等.肾透明细胞癌的生物信息学分析[J].安徽医科大学学报,2022,57(3):380-383.
- [6] 徐明,薛波新,阳东荣,等.肾透明细胞癌中具有预后预测价值免疫相关基因的筛选[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2022,14(1):8-15.
- [7] 塔拉,宣成睿.肾透明细胞癌组织和细胞系趋化素样因子1的表达及其临床意义[J].科学技术与工程,2021,21(28):12066-12071.
- [8] 田亚萍,张明威,葛京平,等.肾透明细胞癌患者血清细胞外囊泡中miR-99b-3p水平检测的临床价值[J].临床检验杂志,2021,39(3):178-181.
- [9] 陈俊冰,韩耕宇,徐雅,等.微小RNA-502-3p在肾癌组织中的表达及对肾癌细胞迁移、增殖的影响[J].江苏医药,2018,44(9):999-1003.
- [10] 陈丽,折霞,谷超超,等.脂肪酸结合蛋白7对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性的影响[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(11):1004-1010.
- [11] 简娇敏,陈冲,朱涛.FABP7与TLR4在糖尿病周围神经病变模型小鼠脊髓中的表达[J].南昌大学学报(医学版),2021,61(4):18-23.
- [12] 吕阳,曹阳,高一,等.脂肪酸结合蛋白7的研究进展[J].中国畜牧杂志,2019,55(12):43-46.
- [13] YAN, HAI-BIAO, HUANG, et al. Role of miR-1 expression in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC): A bioinformatics study based on GEO, ArrayExpress microarrays and TCGA Chao database[J]. Pathology Research and Practice, 2018, 214(2): 195-206.
- [14] BAI, JIAN, YEH, et al. TR4 nuclear receptor promotes clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) vasculogenic mimicry (VM) formation and metastasis via altering the miR490-3p/vimentin signals[J]. Oncogene, 2018, 37(44): 5901-5912.
- [15] DIESING, KAROLINE, RIBBACK, et al. p53 is functionally inhibited in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC): a mechanistic and correlative investigation into genetic and molecular characteristics[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2021, 147(12): 3565-3576.
- [16] STRICK ALEXANDER, HAGEN FELIX, GUNDELT LARISSA, et al. The NN66-methyladenosine (m6A) erasers alkylation repair homologue 5 (ALKBH5) and fat mass and obesity associated protein (FTO) are prognostic biomarkers in patients with clear cell renal carcinoma[J]. BJU international, 2020, 125(4): 617-624.

(收稿日期: 2022-12-25)

(校对编辑: 孙晓晴)

入治疗应用肝门胆管癌患者的治疗中,可有助于肝功能的恢复,降低血清肿瘤标志物水平及MMP-9水平,且不会增加并发症的发生,值得临床推广。但由于本研究样本量有限,因此该疗法的确切效果还需要进一步增加研究样本量深入分析考察。

参考文献

- [1] 遆军锋,温陈,张小云,等.肝门胆管癌术后并发症发生危险因素及术前外科改良Apgar评分、血清总胆红素水平对并发症的预测价值[J].陕西医学杂志,2021,50(12):1513-1516.
- [2] 徐建,张薇,邹长康,等.腹腔镜下根治性切除术治疗IV型肝门胆管癌的效果分析[J].临床肝胆病杂志,2019,35(3):565-569.
- [3] 刘盛亚,刘梦圆,梁亚丽.经皮经肝穿刺胆管引流术与经内镜鼻胆管引流术对肝门胆管癌的治疗效果分析[J].实用癌症杂志,2023,38(5):823-825.
- [4] 万波,贺伟,母齐鸣.经皮经肝穿刺胆管引流术与经内镜鼻胆管引流术治疗肝门胆管癌疗效的比较[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(5):544-547.
- [5] 章诺贝,黄年根.肝门胆管癌Bismuth分型与经内镜胆道塑料支架引流术后并发症及退黄效果之间的关系[J].世界华人消化杂志,2011,19(5):529-532.
- [6] 王文静,刘宁,于艳华,等.蛋白C、蛋白S、抗凝血酶、凝血因子VIII在不同Child-Pugh肝功能分级的慢性肝硬化患者中的应用研究[J].标记免疫分析与临床,2023,30(2):191-194,256.
- [7] 中华医学会外科学分会胆道外科学组.解放军全军肝胆外科专业委员会.肝门胆管癌诊断和治疗指南(2013版)[J].中华外科杂志,2013,51(10):865-871.
- [8] 李馨,梁亚丽,李慧,等.肝门胆管癌患者行大范围肝切除术术后发生并发症的相关影响因素[J].实用癌症杂志,2022,37(3):458-460.
- [9] 万波,贺伟,母齐鸣.经皮经肝穿刺胆管引流术与经内镜鼻胆管引流术治疗肝门胆管癌疗效的比较[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(5):544-547.
- [10] 张志芹,李芳.ENBD与PTBD用于肝门胆管癌的肿瘤减毒种植转移、感染风险观察[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(12):1458-1461.
- [11] 任浩,杨文辉,李科,等.经皮胆管穿刺引流和经内镜鼻胆管引流在肝门胆管癌患者术前胆道引流中的安全性及有效性[J].癌症进展,2020,18(17):1794-1797.
- [12] 沈裕厚,岳爱民,郭俊强.经肝动脉化疗栓塞联合选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除术中的应用研究[J].河南大学学报(医学版),2020,39(5):341-344.
- [13] 丁蔚,彭威.经皮胆管穿刺引流和经内镜鼻胆管引流术对微波消融治疗的肝门胆管癌疗效及并发症的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(19):2107-2109.
- [14] 邱军,王雪清,张波,等.不同治疗方式在胆管癌患者中的治疗效果及对患者生存质量的影响比较[J].浙江临床医学,2017,19(8):1419-1420,1423.
- [15] 赵传宗.MMP-9的高表达和术前选择性减黄对肝门胆管癌预后影响的相关研究[D].济南:山东大学,2015.
- [16] 郑泰.经皮经肝穿刺胆管引流术在肝门胆管癌治疗中的近期效果分析[J].检验医学与临床,2018,15(12):1774-1776,1779.
- [17] 尹小朋,辜文妍,李红,等.涎腺多形性腺瘤细胞中RECK和MMP-9的表达及与肿瘤复发的相关性分析[J].现代肿瘤医学,2021,29(5):765-768.

(收稿日期: 2023-11-25)

(校对编辑: 韩敏求)