DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181116.001
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181116.0838.002.html

肝脏良恶性病变磁共振动态增强扫描定量参数的测定及其临床价值

关 闯
(辽宁省抚顺市中医院放射科,辽宁 抚顺 113008)

[摘要] **目的**:测定肝脏良恶性病变磁共振(MRI)动态增强扫描定量参数水平并探讨其对病情的评估价值。**方法**:67例原发性肝癌患者、78例肝脏良性病变患者分别作为肝癌组、肝脏良性病变组。检测两组患者的术前MRI动态增强扫描定量参数水平,评估具体参数水平与肝癌相关增殖、侵袭基因表达量的相关关系。**结果**:肝癌组平均强化时间(MET)、最大上升斜率(MSI)的水平低于肝脏良性病变组,最大下降斜率(MSD)的水平高于肝脏良性病变组。肝癌组病灶组织中增殖基因PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 mRNA的表达量均高于肝脏良性病变组;侵袭基因Cripto-1、IFITM3 mRNA的表达量高于肝脏良性病变组,KLF4、HOXA9 mRNA的表达量低于肝脏良性病变组。Pearson检验发现,肝癌组织MRI动态增强扫描定量参数MET、MSI、MSD的水平与癌细胞增殖、侵袭活性均直接相关。**结论**:肝癌MRI动态增强扫描定量参数MET、MSI、MSD水平存在明显异常,且具体水平可客观反映肿瘤恶性程度。

[关键词] 肝癌;磁共振动态增强扫描;增殖;侵袭
[中图分类号] R735.7;R445.2 [文献标识码] B [文章编号] 1007-1237(2019)01-0073-04

The quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of hepatic benign and malignant lesions and their clinical value

GUAN Chuang
(*Department of Radiology, Fushun Hospital of TCM in Liaoning Province, Fushun, Liaoning Province, 113008, China*)
[*Foundation Project*]: *National Natural Science Foundation, No*: 81671742.
[*Author*]:*GUAN Chuang, Male, Born in* 1978, *Bachelor degree, Department of radiology, Fushun hospital of TCM in Liaoning province, Tel*: 18980601353, *E-mail*:*Dingqf@126.com*.
Received: 2018-10-25 *Revised*: 2018-11-08 *JHMC*,2019;25(1):0073-0076

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To determine the quantitative parameter levels of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of hepatic benign and malignant lesions and to explore their value for the evaluation of the disease. **Methods**: 67 patients with primary liver cancer and 78 patients with hepatic benign lesion were selected as the liver cancer group and hepatic benign lesion group respectively. The preoperative quantitative parameter levels of dynamic contrast-enhanced MRI of the two groups were measured, and the correlation of the specific parameter levels with liver cancer-related proliferation and invasion gene expression was evaluated. **Results**: The mean time to enhance (MET) and maximum slope of increase (MSI) levels of the liver cancer group were lower than those of the hepatic benign lesion group while the maximum slope of decrease (MSD) level was higher than that of the hepatic benign lesion group. Proliferation genes PRMT5, CDCA5, SIRT2, XIAP and Cep55 mRNA expression in the lesion tissues of the liver cancer group were all higher than those of the hepatic benign lesion group; invasion genes Cripto-1 and IFITM3 mRNA expression were higher than those of the hepatic benign lesion group while KLF4 and

[基金项目] 国家自然科学基金(81671742)
[作者简介] 关闯(1978-),男,辽宁人,本科,副主任医师,电话:13842323232,E-mail: 5890928@qq.com。
[收稿日期] 2018-10-25 [修回日期] 2018-11-08 网络出版时间:2018-11-19 09:25:31

HOXA9 mRNA expression were lower than those of the hepatic benign lesion group. Pearson test showed that the quantitative parameters MET, MSI and MSD levels of dynamic contrast-enhanced MRI in liver cancer tissues were directly correlated with the proliferation and invasion activity of cancer cells. **Conclusion**: The quantitative parameters MET, MSI and MSD levels of dynamic contrast-enhanced MRI of liver cancer are significantly abnormal, and the specific levels could objectively reflect the tumor malignancy.

[KEY WORDS] liver cancer; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; proliferation; invasion

原发性肝癌恶性程度极高，流行病学统计显示目前该病的全球发病率已超过 62.6 万/年，死亡近 60 万/年，位于肿瘤相关死亡的第三位，成为严重危害人群健康及生命安全的主要疾病[1,2]。中晚期肝癌的治疗预后较差，更加凸显早期确诊疾病并积极治疗的重要意义。B 超是目前腹腔脏器肿瘤性疾病筛查的最常规手段，但其灵敏度有限，对肝脏良恶性疾病的鉴别价值也有限。核磁共振(MRI)动态增强扫描是一种评价组织脏器血流灌注的方法，可用于评价组织中血流灌注量以及血管通透性等[3,4]。鉴于良恶性肿瘤组织在新生血管数据、血液灌注量等方面均存在明显差异，较多学者推荐将 MRI 动态增强检查作为恶性肿瘤筛查的常规手段。目前关于 MRI 动态增强在原发性肝癌诊断及病情评估中的价值研究开展不多，文中对比肝脏良恶性疾病患者 MRI 动态增强参数水平的差异，并进一步分析具体参数水平与癌细胞恶性生物学行为的内在联系，以期明确该检查手段在原发性肝癌鉴别诊断及病情评估等方面的价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料

67 例原发性肝癌患者、78 例肝脏良性病变患者均于 2014 年 1 月～2018 年 1 月间在本院接受肝脏手术，将其分别纳入肝癌组、肝脏肝脏良性病变组。肝癌组患者中男性 34 例，女性 33 例，年龄 40～77 岁；肝脏肝脏良性病变组中男性 40 例，女性 38 例，年龄 39～76 岁。两组间性别及年龄的分布差异不显著，后续研究数据具有可比性($P<0.05$)。

1.2　入组、排除标准

入组标准：(1)肿瘤性质均病理确诊；(2)首次确诊、未经外院治疗；(3)术前未经其他治疗；(4)符合手术指征；(5)年龄≤80 周岁；(6)家属签署知情同意书。

排除标准：(1)继发性肝癌；(2)既往肝脏手术史；(3)造影剂严重过敏；(4)入组前 1 月内 MRI 增强检查史；(5)合并严重心肝肾功能不全。

1.3　肝脏病变磁共振动态增强扫描及定量参数获取

两组患者术前均接受磁共振动态增强扫描检查，具体如下：检查前患者禁食 12 h、仰卧于检查床上并平静呼吸(尽量采用胸式呼吸)。用 MR 扫描仪先行常规轴位 T1W、T2W 扫描，其后经高压注射器将对比剂 Gd-DTPA 经肘前静脉团注，注射量为 0.2 mmol/kg、速度 3～4 mL/s，其后追加 20 mL 生理盐水(注射速度同前)。行动态增强 MRI 扫描，扫描参数如下：层厚 7 mm、层间距 3.5 mm、TR 2.52 ms、TE 1.16 ms，共扫描 10 次、扫描时间 120 s。

所得原始图像传输至 AW4.3 工作站并利用相关软件进行处理，选取病灶横截面积最大、信号最强的层面绘制感兴趣区域(ROI)，获得平均强化时间(MET)、最大上升斜率(MSI)、最大下降斜率(MSD)等定量参数。所有数据均连续测量 3 次并取平均值。

1.4　肝癌相关恶性分子表达量检测

两组肝脏病变患者术中均留取病灶组织标本，采用荧光定量 PCR 法检测其中恶性分子表达量，具体步骤如下：(1)总 RNA 抽提；(2)引物设计；(3)反转录合成样品 cDNA；(4)反应体系制备；(5)定量 PCR 扩增目标基因 mRNA；(6)结果处理。文中涉及的具体肝癌相关恶性分子包括肝癌相关增殖基因：PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55；肝癌相关侵袭基因：Cripto-1、KLF4、HOXA9、IFITM3。从 PCR 仪中读取其 mRNA 扩增曲线并获取相应表达量。

1.5　统计学处理

所有数据采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析处理，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　MRI 动态增强扫描定量参数水平

肝癌组 MET、MSI 的水平低于肝脏良性病变组，MSD 的水平高于肝脏良性病变组。两组术前 MRI 动态增强扫描定量参数 MET、MSI、MSD 水平的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　术前肝脏 MRI 动态增强扫描定量参数水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1　Comparison of preoperative quantitative parameter levels of liver dynamic contrast-enhanced MRI ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MET(s)	MSI	MSD
肝脏良性病变组	78	574.28±66.91	271.49±35.21	85.38±10.15
肝癌组	67	516.43±57.68	99.63±11.85	114.76±13.28
t		9.382	15.472	11.096
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2　肝癌相关增殖基因表达量

肝癌组病灶组织中 PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 mRNA 的表达量均高于肝脏良性病变组。两组肝脏病灶组织中肝癌相关增殖基因 PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 mRNA 表达量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同性质肝脏组织中肝癌相关增殖基因表达量的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver cancer-related proliferation gene expression in different properties of liver tissues($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PRMT5	CDCA5	SIRT2	XIAP	Cep55
肝脏良性病变组	78	95.23±11.87	104.07±13.28	99.71±11.84	101.29±12.35	96.73±11.18
肝癌组	67	133.92±16.54	129.85±14.21	150.28±17.35	133.07±16.21	121.64±13.87
t		15.932	12.058	17.816	14.372	13.280
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 肝癌相关侵袭基因表达量

肝癌组病灶中 Cripto-1、IFITM3 mRNA 的表达量高于肝脏良性病变组，KLF4、HOXA9 mRNA 的表达量低于肝脏良性病变组。两组肝脏病灶组织中肝癌相关侵袭基因 Cripto-1、KLF4、HOXA9、IFITM3 mRNA 表达量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同性质肝脏组织中肝癌相关侵袭基因表达量的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of liver cancer-related invasion gene expression in different properties of liver tissues($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Cripto-1	KLF4	HOXA9	IFITM3
肝脏良性病变组	78	101.77±13.24	99.85±10.73	98.76±12.59	103.46±12.81
肝癌组	67	130.28±15.04	70.43±8.61	65.99±8.23	141.85±16.23
t		13.281	9.387	11.075	15.386
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 肝癌 MRI 动态增强扫描定量参数水平与病情的相关关系

Pearson 检验评估肝癌 MRI 动态增强扫描定量参数水平与病情的相关关系，结果显示如下：肝癌患者术前 MRI 动态增强扫描定量参数 MET、MSI 的水平与肝癌相关增殖基因 PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 mRNA 的表达量呈负相关；MSD 的水平与 PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 mRNA 的表达量呈正相关(rMET = −0.265、−0.394、−0.447、−0.612、−0.503；rMSI = −0.317、−0.286、−0.503、−0.436、−0.374；rMSD = 0.377、0.481、0.302、0.647、0.552，P 均<0.05)。

肝癌患者术前 MRI 动态增强扫描定量参数 MET、MSI 的水平与肝癌相关侵袭基因 Cripto-1、IFITM3 mRNA 的表达量呈负相关，KLF4、HOXA9 mRNA 的表达量呈正相关；MSD 的水平与 Cripto-1、IFITM3 mRNA 的表达量呈正相关，KLF4、HOXA9 mRNA 的表达量呈负相关(rMET = −0.228、−0.371、0.487、0.356；rMSI = −0.416、−0.290、0.536、0.435；rMSD = 0.541、0.409、−0.338、−0.287，P 均<0.05)

3 讨论

肝癌是恶性程度最高的肿瘤性疾病，若不早期确诊肿瘤细胞将迅速进展并发生远处转移、直接降低患者预后。对于疑似肝癌患者应采用高效的检查手段以期尽可能早的明确诊断，为后续治疗方案的制定及实施争取时间。MRI 动态增强扫描是观察目标组织区域造影剂分布量、分布时间以及清除速度的方式，以此明确肿瘤范围、大小、形态等[5,6]。恶性肿瘤组织由于存在旺盛的血管新生，故组织内部血管密度增加，可对造影剂的分布及代谢等产生特异性影响，由此导致最终扫描所得参数与正常组织或者良性病变组织存在显著差异，可作为组织性质鉴别的有效手段[7,8]。

肝脏是富血供脏器，肝癌约 70% 以上为多血供型，主要表现为供血血管增粗、肿瘤内部多条不规则血管影以及瘤体强化，与正常肝叶及良性病变肝脏组织形成鲜明对比[9,10]。文中良恶性肝脏组织术前均接受 MRI 动态增强扫描检查，其中肝癌组的扫描参数 MET、MSI 水平较低，MSD 水平较高。MET 反映造影剂的肝内通过时间，血管越多、血流越快则 MET 水平越低；MSI 代表微循环血流量，MSD 则反映肿瘤血供流速。上述结果说明肝癌组病灶组织中血供较多、血流速度较快，这符合良恶性疾病的本质差异，也说明 MRI 动态增强扫描可用于鉴别肝脏良恶性疾病。

MRI 动态增强扫描参数水平与肝癌具体病情严重程度的内在联系研究开展不多，文中首先明确其与肝癌细胞增殖活性的内在联系并发现：肝癌组织中增殖基因 PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 均呈高表达，且 MRI 增强参数 MET、MSI 水平与上述基因表达量呈负相关，MSD 水平与上述基因表达量呈正相关。PRMT5、CDCA5、SIRT2、XIAP、Cep55 均是在不同研究报道中被证实与肝癌细胞增殖活性密切相关的基因，其中 PRMT5 是细胞周期调控的重要因子，siRNA 特异性沉默 PRMT5 基因表达后肝癌细胞的增殖活力下降[11,12]；CDCA5 可调节姐妹染色体距离，在 G2 期有效修复损伤 DNA 并抑制其凋亡，沉默其表达可有效抑制肝癌细胞增殖[13]；SIRT2 基因可促进细胞 G1 期稳定，沉默其表达后细胞复制周期受阻、增殖能力下降[14,15]；XIAP 基因通过调节肝癌细胞 G1 期蛋白复合物的表达而促进细胞进入 G1 期、加速其增殖[16]；Cep55 基因表达沉默可导致细胞 G2 期阻滞，被认为是原发性肝癌的治疗新靶点[17]。结合各个基因在肝癌进展中扮演的角色，上述结果证实 MRI 动态增强扫

描参数水平与原发性肝癌细胞的增殖活力间存在直接相关关系，换言之上述参数水平可客观反映肝癌细胞的增殖活力、间接反映肿瘤恶性程度。

与肝癌细胞的增殖活力密切相关的是其侵袭能力，细胞增殖是肿瘤体积增大的物质基础，而侵袭能力的获得是癌细胞发生远处转移的原动力、也是肿瘤分期增加以及预后不佳的直接原因。文中肝癌组织中侵袭基因 Cripto-1、IFITM3 mRNA 的表达量较高，KLF4、HOXA9 mRNA 的表达量较低，且 MRI 动态增强参数 MET、MSI 水平与 Cripto-1、IFITM3 基因表达量呈负相关，与 KLF4、HOXA9 基因表达量呈正相关；MSD 水平则与 Cripto-1、IFITM3 基因表达量呈正相关，与 KLF4、HOXA9 基因表达量呈负相关。Cripto-1、KLF4、HOXA9、IFITM3 均与原发性肝癌细胞的侵袭行为密切相关，其中 Cripto-1 可诱导下游基因 MMP-2、MMP-9 表达并促进细胞侵袭转移[18]；KLF4 被发现低表达于原发性肝癌组织中，上调其表达可导致 MMP-9 表达量减低并抑制癌细胞侵袭转移[19]；HOXA9 对肝癌细胞的侵袭能力具有抑制作用，在肝癌组织中其表达量明显低于癌旁正常组织[20]；IFITM3 可促进肝癌细胞株的侵袭能力，是导致肝癌病情演进的重要基因[21]。结合上述各个基因对肝癌细胞侵袭能力的影响，上述结果证实 MRI 动态增强参数水平可客观反映原发性肝癌细胞的侵袭活力、间接反映其恶性程度。

综上所述，原发性肝癌组织的 MRI 动态增强参数 MET、MSI、MSD 等水平显著异于良性肝脏组织，且其具体水平与肝癌细胞的增殖及侵袭活力直接相关，可作为原发性肝癌早期诊断、病情严重程度评估的可靠指标。

参考文献

1 Lan QY, Liao GC, Zhou RF, et al. Dietary patterns and primary liver cancer in Chinese adults: a case-control study [J]. Oncotarget, 2018, 9(45): 27872-27881.

2 Shen Y, Zhang ZB, Wu SD, et al. Research on values of GDF-15 level in the diagnosis of primary liver cancer and evaluation of chemotherapeutic effect [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3749-3754.

3 Kim Y, Kim SH, Song BJ, et al. Early Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound in breast cancer [J]. Korean J Radiol, 2018, 19(4): 682-691.

4 Lee J, Kim SH, Kang BJ. Pretreatment prediction of pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Perfusion metrics of dynamic contrast enhanced MRI [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9490.

5 Chen L, Ye Y, Chen H, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating between primary tumor, metastatic node and normal tissue in head and neck cancer [J]. Curr Med Imaging Rev, 2018, 14(3): 416-421.

6 Muehlematter UJ, Rupp NJ, Mueller J, et al. 68Ga-PSMA PET/MR-Positive, Histopathology-proven prostate cancer in a patient with negative multiparametric prostate MRI [J]. Clin Nucl Med, 2018 , 43(8): e282-e284.

7 Choi JH, Lim I, Noh WC, et al. Prediction of tumor differentiation using sequential PET/CT and MRI in patients with breast cancer [J]. Ann Nucl Med, 2018, 32(6): 389-397.

8 Armbruster M, D'Anastasi M, Holzner V, et al. Improved detection of a tumorous involvement of the mesorectal fascia and locoregional lymph nodes in locally advanced rectal cancer using DCE-MRI [J]. Int J Colorectal Dis, 2018, 33(7): 901-909.

9 Hopkinson G, Lockwood P, Dolbear G. Evaluation of an equilibrium phase free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI prototype sequence compared to traditional breath-held MRI acquisition in liver oncology patients [J]. Radiography (Lond), 2018, 24(3): 211-218.

10 Karageorgis A, Lenhard SC, Yerby B, et al. A multicenter preclinical study of gadoxetate DCE-MRI in rats as a biomarker of drug induced inhibition of liver transporter function [J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197213.

11 Jiang H, Zhu Y, Zhou Z, et al. PRMT5 promotes cell proliferation by inhibiting BTG2 expression via the ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Med, 2018, 7(3): 869-882.

12 Yang H, Zhao X, Zhao L, et al. PRMT5 competitively binds to CDK4 to promote G1-S transition upon glucose induction in hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 72131-72147.

13 Phan NN, Wang CY, Li KL, et al. Distinct expression of CDCA3, CDCA5, and CDCA8 leads to shorter relapse free survival in breast cancer patient [J]. Oncotarget, 2018, 9(6): 6977-6992.

14 Huang S, Zhao Z, Tang D, et al. Downregulation of SIRT2 inhibits invasion of hepatocellular carcinoma by inhibiting energy metabolism [J]. Transl Oncol, 2017, 10(6): 917-927.

15 Chen J, Chan AW, To KF, et al. SIRT2 overexpression in hepatocellular carcinoma mediates epithelial to mesenchymal transition by protein kinase B/glycogen synthase kinase-3β/β-catenin signaling [J]. Hepatology, 2013, 57(6): 2287-2298.

16 Shang MJ, Hong DF, Hu ZM, et al. Cisplatin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma LM3 cells via down-regulation of XIAP [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 382-387.

17 Tao J, Zhi X, Tian Y, et al. CEP55 contributes to human gastric carcinoma by regulating cell proliferation [J]. Tumour Biol, 2014, 35(5): 4389-4399.

18 Wang JH, Wei W, Xu J, et al. Elevated expression of Cripto-1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 35116-35128.

（下转第 80 页）

网膜病变大鼠视网膜 Ras-Raf-1-MEK-ERK 通路的调控作用[J].湖南中医药大学学报,2018,38(7):728-731.
7 丛春霞,韩梅.结缔组织生长因子在糖尿病视网膜病变纤维化中的作用[J].眼科学报,2018,33(2):118-123.
8 王承卉,白洁.Toll 样受体 4 对 2 型糖尿病及其慢性并发症的影响[J].临床荟萃,2018,33(6):548-552.
9 吕旭东,曹瑾.PD1/PDL1 信号通路在达明饮治疗增殖期糖尿病视网膜病变的机制研究[J].中药药理与临床,2017,33(6):136-140.
10 钱道卫,廖燕秋,李远存,等.沉默信息调节因子相关酶 1(SIRT1)调控 p38MARK 信号通路对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜神经节细胞的保护作用及机制[J].眼科新进展,2017,37(10):926-930.
11 徐小惠,郑妮.虎杖苷通过 TLR4/NF-κB 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(16):1677-1680.
12 李翠凡,曹迎东,李晖,等.联合沙格列汀治疗老年糖尿病肾病对炎症因子和单个核细胞 PI3K-Akt 通路的影响[J].免疫学杂志,2018,34(8):683-689.
13 刘俊芬,王琳琳,金玉杰,等.糖尿病肾病患者血清 TGFβ/Smad 蛋白、p38MAPK 蛋白及尿 α1-MG 水平变化及意义[J].解放军预防医学杂志,2018,36(7):946-947.
14 黄倩,郑妮.虎杖苷通过 TLR4/NF-κB 信号通路调控糖尿病肾病大鼠肾脏炎症作用的研究[J/OL].中国医院药学杂志,2018(16):1-5.
15 董娇,王岩,徐鹏.AC-cAMP-PKA 信号通路负向调节 AQP5 表达及其对糖尿病肾病的作用[J].解剖科学进展,2018,24(4):404-407.
16 帅瑜,张思泉,沈鑫,等.当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织内质网 IRE1α-JNK 通路的抑制作用[J].中华中医药学刊,2018,36(6):1372-1375.
17 段淑芳,胡江.大黄酸对高糖诱导的大鼠肾脏系膜细胞的 PPARγ 信号通路的调控[J].实用医学杂志,2018,34(10):1636-1639.
18 高芃,刘晓刚.白细胞介素 6 信号转导通路与糖尿病肾病的关系[J].医学综述,2018,24(10):2043-2047.
19 童楠,张宁.中药益肾颗粒通过 PI3k/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J].中华中医药杂志,2018,33(5):1853-1857.
20 吴标良,唐乾利,覃晓洁,等.烧伤皮肤再生医疗对糖尿病足 ERK1/2 和 p38 信号通路分子的调控[J].中国全科医学,2015,18(29):3592-3595.
21 石慧青,李巧芬,翟仰魁,等.从 bFGF/Akt/Caspase 通路探讨生肌象皮膏促进糖尿病大鼠溃疡愈合的机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(4):108-114.
22 赵亚男,刘明,张玥,等.四妙勇安汤对糖尿病溃疡大鼠 Wnt/β-catenin 信号通路表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(1):79-85.
23 李辉. MEBT/MEBO 治疗糖尿病足溃疡的临床观察及基于 TGF-β1、Smad3 信号通路的调控机制研究[D].广西中医药大学,2016.
24 郭勇英,位庚,李红蓉,等.通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路的影响研究[J].中国全科医学,2016,19(13):1602-1606.
25 徐杰男,阙华发,唐汉钧,等.益气化瘀方促进糖尿病难愈创面血管新生的 AGEs/RAGE/NF-κB 信号通路研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(1):154-158.
26 郭勇英,张军芳,贾存勤,等.通心络联合外周血间充质干细胞移植对糖尿病足大鼠血管新生 HIF-1/VEGF 通路及 miR-210 表达的影响[J].中国药理学通报,2015,31(12):1749-1754.
27 赵亚男,刘明,张玥,等.糖尿病溃疡中 Wnt/β-catenin 信号通路表达的变化[J].中国病理生理杂志,2015,31(11):2033-2038.
28 Scott A, Chambers D, Goyder E, et al. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review [J]. PLoS One. 2017, 12(5): e0177210.

(上接第 76 页)

19 Sun H, Peng Z, Tang H, et al. Loss of KLF4 and consequential downregulation of Smad7 exacerbate oncogenic TGF-β signaling in and promote progression of hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2017, 36(21): 2957-2968.
20 Kuo CC, Lin CY, Shih YL, et al. Frequent methylation of HOXA9 gene in tumor tissues and plasma samples from human hepatocellular carcinomas [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(8): 1235-1245.
21 Jia Y, Xiao Z, Jiang W, et al. Overexpression of IFITM3 predicts poor prognosis in stage IIA esophageal squamous cell carcinoma after Ivor Lewis esophagectomy [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(6): 592-599.