

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.029

Siewert III 型食管胃结合部腺癌的分子生物学研究进展*

牛 犇¹, 张 敏¹综述, 董 博^{2△}审校

1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西太原 030012; 2. 山西省人民医院胃肠外科, 山西太原 030012

摘要:目前食管胃结合部腺癌(AEG)的发病率在全球范围内呈上升趋势。随着分子生物学技术的不断发展,越来越多的分子标志物及发病机制被发现,为 AEG 的诊断与治疗提供了新思路。该文主要就 Siewert III 型 AEG 的细胞起源、常见突变基因、基因亚型、异常非编码 RNA 及异常传导通路等分子生物学研究进行综述,为 AEG 的研究现状提供一些参考,丰富了非编码 RNA 及信号通路的内容,为针对异常基因的靶向治疗提供了理论依据。目前的相关研究揭示了 AEG 的分子改变特征,但是未对基因互作、信号通路深层调控机制进行研究,未来还需联合多组学分析进行深入研究,推动 AEG 的精准发展。

关键词:食管胃结合部腺癌; 微小 RNA; 基因分型; 长链非编码 RNA; 信号传导通路; Siewert III 型

中图法分类号:R446;R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)19-2929-06

Research advances in molecular biology of Siewert type III adenocarcinoma of esophagogastric junction*NIU Ben¹, ZHANG Min¹, DONG Bo^{2△}

1. Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: At present, the incidence rate of adenocarcinoma at esophagogastric junction (AEG) is on the rise all over the world. With the continuous development of molecular biology technology, more and more molecular markers and pathogenesis have been found, providing new ideas for the diagnosis and treatment of AEG. This article mainly reviews the molecular biology research on the cell origin, common mutated genes, gene subtypes, abnormal non-coding RNA and abnormal transmission pathways of Siewert III AEG, providing some reference for the current research status of AEG, enriching the content of non-coding RNA and signal pathways, and providing a theoretical basis for targeted treatment of abnormal genes. Current research has revealed the molecular changes in AEG, but did not investigate the deep regulatory mechanisms of gene interactions and signaling pathways. In the future, further in-depth research is needed in conjunction with multi-omics analysis to promote the precise development of AEG.

Key words: adenocarcinoma of esophagogastric junction; microRNA; genotyping; long non-coding RNA; signal transduction; Siewert type III

食管胃结合部腺癌(AEG)是食管胃连接处(EGJ)上下 5 cm 内并延伸到食管的腺癌,目前应用最广的是 Siewert 分型^[1]。该分型方法将 AEG 分为 3 个类型:Siewert I 型,肿瘤中心位于齿状线上方,距齿状线 1~5 cm;Siewert II 型,肿瘤中心介于齿状线以上 1 cm 和齿状线以下 2 cm 之间;Siewert III 型,肿瘤中心位于齿状线以下,距齿状线 2~5 cm。日本主要采用的 Nishi 分型^[2],将 EGJ 上方 2 cm 至下方 2 cm 的区域被指定为 EGJ 区域。无论组织学类型如何,肿瘤中心位于该区域的均确定为 EGJ 癌,即 E、

EG、E=G(2 个区域都同样涉及)、GE 或 G 5 个类型。近几十年来,AEG 的发病率在全球范围内呈上升趋势,引起广泛关注。美国国家癌症研究所监测、流行病学及预后数据库(NCI SEER)项目数据显示,AEG 的发病率一直在上升,5 年生存率仍然很低^[3]。日本国立癌症中心医院数据显示,从 20 世纪 60 年代至 21 世纪初,AEG 发病率上升了 7.3%。胃食管返流病(GERD)被认为是食管腺癌和 AEG 的重要危险因素^[4]。西方国家 GERD 病例的增加导致了食管腺癌和 AEG 发病率增加;亚洲国家像日本、韩国,由于饮

* 基金项目:山西省应用基础研究计划项目(201901D111440)。

△ 通信作者,E-mail:yqdong8888@163.com。

食习惯、肥胖率以及对幽门螺杆菌(Hp)的治疗程度等差异,GERD 和 AEG 的发病率虽然一直在增加,但不像西方国家那么快,日本食管癌、AEG 和胃癌在上消化道肿瘤中的比例分别为 20.2%、4%和 75.8%,而在西方国家,据报道这些肿瘤的比例分别为 23.9%、35.9%和 40.2%,亚洲国家 AEG 的发病率明显低于西方国家^[5-7]。

1 AEG 的基本特点

AEG 的生长部位及生物学行为特殊,被认为是一种不同于食管癌、胃癌而相对独立的疾病^[5]。由于其跨越食管和胃的交界处的独特位置,AEG 被认为是一个异质性肿瘤实体。URABE 等^[8]利用 Siewert 分类将 103 例 AEG 患者分为 3 例 Siewert I 型、75 例 Siewert II 型和 25 例 Siewert III 型肿瘤。其中 2 例 Siewert I 型、9 例 Siewert II 型 AEG 与 Barret 食管有关;与 Siewert II 型 AEG 相比,Siewert III 型 AEG 的黏膜更频繁地表现出中至重度的黏膜萎缩和肠道化生,与胃癌非常相似;在 Siewert II 型 AEG 中,患者有萎缩性胃炎病史与高龄患者的肿瘤和肠型组织学类型显著相关。与 Siewert III 型 AEG 或胃癌相比,无萎缩性胃炎病史的 Siewert II 型 AEG 患者出现错配修复缺陷(dMMR)和 TP53 过表达的频率较高,而肠道表型标志物表达的频率较低,有萎缩性胃炎病史的 Siewert II 型 AEG 患者则并非如此。伴有萎缩性胃炎的 Siewert II 型 AEG 患者较无萎缩性胃炎的 AEG 患者更易累及胰脏上淋巴结。最终证明了慢性萎缩性胃炎是 AEG 的主要癌前疾病,特别是 Siewert III 型,其黏膜病理学与胃癌相似。伴有和不伴有萎缩性胃炎的 Siewert II 型 AEG 患者在临床病理特征上存在一定差异,可能反映了 Siewert II 型 AEG 的异质性癌变过程。错误的 Siewert 分类会给患者的治疗与预后带来不同的后果^[7]。临床工作中要依据肿瘤中心对 AEG 进行精确的分型,以期合理地选择后续手术方式及确定淋巴结清扫范围,保证 R0 切除(指完整切除肿瘤,且镜下切缘为阴性,即无肿瘤残留),提高患者生存时间。

大多数 AEG 肿瘤的特点是局灶拷贝数变化(CNVs),这些局灶性 CNV 被认为是促进 AEG 肿瘤染色体不稳定性致瘤因素。基于食管腺癌与胃腺癌之间差异 RNA 表达,发现了 AEG 是食管腺癌与胃腺癌的组合体,在代谢通路和蛋白表达中具有不同的分子特征^[9]。NOWICKI-OSUCH 等^[10]从健康和患病供体中采集了 EGJ 的组织,结合单细胞转录组学分析、甲基化的计算机谱系追踪、开放染色质和体细胞突变分析以及器官模型的功能研究表明,Barret 食管通过 c-Myc 和肝细胞核因子 4A(HNF-4A)驱动的转录程序起源于贲门,这就提示食管腺癌在细胞来源上可能起源于 EGJ;LI 等^[11]对 AEG 的多组学测序分析

发现最常突变的 AEG 相关基因为 TP53(62%)、MUC16(31%)、FAT4(22%)、LRP1B(18%)、ARID1A(16%)和 FAT3(16%),与 TCGA 数据库中胃癌常见突变基因基本一致,他们的研究同时发现不同的 Siewert 类型之间存在异质性,不同的 Siewert 分型中异常基因的表达也有所不同。

2 基因分型

AEG 与胃癌及食管癌在病理分型、流行病学和影响因素等方面既相互关联,又存在差异。2018 年由国际食管疾病学会中国分会(CSDE)食管胃结合部疾病跨界联盟、中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会、中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会和中华医学会肿瘤分会胃肠肿瘤学组共同牵头、联合颁布的《食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018 版)》提出 Siewert I 型、Siewert II 型 AEG 在分型和治疗上主要参考食管癌分期和治疗指南,Siewert III 型则主要参考胃癌分期系统和治疗指南^[12]。癌症基因组图谱将胃癌分为 EB 病毒(EBV)感染型、微卫星不稳定(MSI)型、基因组稳定(GS)型、染色体不稳(CIN)型 4 种主要基因亚型^[13]。

2.1 EBV 感染型 EBV 感染型肿瘤与 EBV 感染有关,经常表现为 PIK3CA 基因突变、极度 DNA 甲基化,以及 JAK2、CD274(PD-L1)、PDCD1LG2(PD-L2)基因扩增和缺乏 TP53 基因突变^[14];DNA 甲基化,如启动子 CpG 岛的 DNA 甲基化,参与了胃癌的发展;肿瘤抑制基因的异常甲基化导致转录沉默而致癌;胃癌中与癌症相关的关键基因的 DNA 甲基化可因组织学分级、肿瘤转移和生长位置不同而发生差异,例如,CDH1 高甲基化通常发生在分化较差的胃癌。此外,环境因素如病原体感染、慢性炎症、饮食、体力活动、年龄和吸烟也与胃肿瘤甲基化的变化相关。这些外部因素中的一个关键决定因素是 Hp 感染引起的炎症,而该炎症与人类胃黏膜中的 DNA 高甲基化和 Alu 重复元素的低甲基化有关。尽管根除 Hp 会导致 DNA 甲基化水平下降,但 DNA 甲基化水平并不会恢复到未感染 Hp 状态下的水平^[15]。除 EBV 阳性胃癌外,DNA 高甲基化也可见于胃 MSI 肿瘤^[16]。SEO 等^[17]研究发现,原发性 EBV 阳性胃癌表现出高度的肿瘤异质性,并可能携带 3~5 种 PIK3CA 癌基因突变,表明磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂可作为治疗 EBV 阳性胃癌的一种有效手段。EBV 阳性胃癌由于受影响的淋巴结数量更少,5 年生存率更好[EBV 相关性胃癌患者的 5 年生存率为 63.2%,优于非 EBV 相关性胃癌的 59.6%($P < 0.05$)]^[18]。阻断程序性死亡配体 1(PD-L1)和程序性细胞死亡 1(PD-1)受体轴是一种有效的癌症免疫疗法。PD-1 与 PD-L1 通过调动自身免疫系统功能,抗击癌细胞,PD-1 作用于免疫

T 细胞,PD-L1 作用于肿瘤细胞上,阻断免疫 T 细胞上的 PD-1 受体与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合,达到阻断免疫逃逸,使 T 细胞识别并杀伤肿瘤细胞。临床证据表明,胃癌和 AEG 是对免疫疗法敏感的肿瘤。早期临床试验表明,PD-1/PD-L1 阻断剂对晚期或转移性胃癌/AEG 具有良好的抗肿瘤活性^[19]。但是肿瘤患者免疫系统随着肿瘤的不断进展而变化,用药方案也应不断做出调整,抗 PD-1 单克隆抗体联合抗肿瘤药物替吉奥与抗血管生成药物阿帕替尼组合在临床试验中表现出良好的抗肿瘤性与可控毒性^[20]。

2.2 MSI 型 MSI 型肿瘤表现出高 DNA 甲基化,通常具有 MLH1 沉默和丰富的基因突变,包括编码可靶向致癌信号蛋白的基因突变;有研究表明了肿瘤免疫微环境在预测肿瘤行为中的作用^[21]。肿瘤细胞大量产生异常肿瘤特异性肽,建立允许肿瘤生长的炎症肿瘤微环境,PD-L1 的预后影响可能取决于肿瘤微环境,肿瘤 PD-L1(+)/免疫细胞 PD-L1(-)/CD8⁺/低 TILs 预后较差^[22],这可能与 MSI 有关。SMYTH 等^[23]研究发现与接受化疗加手术治疗的 MSI 型或 dMMR 患者(中位总生存时间为 9.6 个月)相比,仅接受手术治疗的高 MSI 或 dMMR 患者具有优异的生存时间(中位总生存时间为 20.5 个月)。错配修复(MMR)免疫组织化学(IHC)测试是 MSI 测定的第一线方法,通常应用 4 种抗体来检测 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2;EBV 阳性和 MSI 型肿瘤更有可能表达 PD-L1,联合用药有助于更好地了解肿瘤与免疫系统之间的相互作用,并指导患者进行治疗^[24]。

2.3 GS 型 GS 型肿瘤也被称为弥漫性胃癌(DGC)亚型,富含弥漫性组织学变异体和 RhoA 基因突变或涉及 Rho 家族 GTP 酶激活蛋白的融合体;Rho GTP 酶家族包含 20 个成员,目前对 RhoA、RAC1、CDC42 基因的研究最为深入,只有 RhoA 和 RAC1 基因在少数人类癌症中发现了显著突变^[20]。除了 RhoA 基因突变外,DGC 的定义还包括肿瘤抑制基因 TP53(34%)、CDH1(33%)基因的复发突变。在 DGC 中,TP53、CDH1(E-cadherin)基因突变可与 RhoA 突变共存,并且在 RhoGEF、RhoGAP 基因中也发现了突变,RhoA 信号通路的广泛失调似乎是 DGC 的特征^[25]。CLDN18-ARHGAP26/6 基因融合也在 DGC 中被发现,并占主导地位,体外实验已表明 CLDN18-ARHGAP26/6 基因融合具有致癌作用^[26]。

2.4 CIN 型 CIN 型肿瘤表现出明显的 TP53 突变和酪氨酸激酶受体(RTKs)的基因组扩增^[27]。TP53 基因编码一种相对分子质量约为 53 000 的蛋白,被命名为 P53。在 1979 年,P53 蛋白首次被发现可与致癌病毒 SV40 形成复合物,并能引起细胞癌变,因此被普遍认为是抑癌基因,该基因的异常与超过半数的肿瘤相关。错误突变导致 P53 失活是癌症的主要原因之

一,其中一些突变赋予 P53 选择性致癌功能,以促进肿瘤进展^[28]。在食管腺癌中,TP53 基因的异常状态可能与对新辅助治疗的不良反应独立相关。根据推断的 TP53 功能障碍严重程度分组的 TP53 通路改变与对新辅助治疗的反应显著相关。由于食管腺癌中缺乏可操作的靶点,MDM2 抑制与细胞毒性化疗相结合,可能是克服治疗耐药性和改善这些患者预后的重要治疗策略。MDM2 蛋白能与 P53 蛋白紧密结合,并抑制其生物学活性^[28]。因此,TP53 基因与 AEG 之间存在一定的关联。更多关于 AEG 的研究需要涉及 TP53 基因及其相关蛋白质的功能和相互作用。同时,这为开发新的治疗策略提供了潜在的靶点。

CIN 型胃癌占胃癌的比例近一半,表现为显著异倍体性及受体酪氨酸激酶(RTK)[表皮生长因子受体(EGFR)、酪氨酸激酶受体 2(ERBB2)、酪氨酸激酶受体 3(ERBB3)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和间质上皮转化因子(MET)]的局部扩增^[29]。这类肿瘤通常具有较高的异质性,即不同肿瘤细胞之间的基因组和表型差异较大,通常具有较高的增殖活性和侵袭能力,预后较差。LAO 等^[30]通过对 AEG 患者的全外显子测序,证实了 EGFR 在 AEG 中过度表达,并发挥关键作用。ZHAO 等^[28]发现了 AEG 模型肿瘤发生的关键代谢和表观基因组变化,并揭示了潜在的癌症治疗策略。这项工作为早期 AEG 中与 TP53/CDKN2A 失活相关的肿瘤机制提供了见解,这可能有助于 AEG 的早期诊断和预防。在 CIN 型胃癌中,还经常发现血管内皮生长因子 A(VEGFA)基因扩增^[31]。还有研究证实,在转移性胃癌(mGC)患者中使用抗 VEGFR2 单抗——雷莫西尤单抗(Ramucirumab)有效。在 14%~22%的胃癌中存在人表皮生长因子受体 2(HER2)基因扩增,主要发生在 EGJ 的 CIN 型肿瘤中^[23]。因此,靶向 HER2 的疗法已在晚期 AEG 患者中显示出临床疗效。另外 FGFR 扩增在 CIN 型胃癌亚型中也普遍存在。CHEN 等^[32]研究表明,在 FGFR2B 基因扩增或过表达的胃癌患者中,抗 FGFR 抗体可作为重要的靶向药物^[33]。正由于该类型肿瘤的高异质性,就要求在治疗上选择精准的治疗方案,并进一步加大靶向药物的研发,为 AEG 患者带来更多的治疗办法。

3 异常非编码 RNA

3.1 微小 RNA(miRNA) miRNA 是一类短链非编码 RNA,参与基因转录和转录后调控。miRNA 不仅可以作为癌基因促进肿瘤生长和传播,还可以作为肿瘤抑制剂抑制肿瘤细胞增殖和迁移,并诱导细胞凋亡;在 AEG 中,某些 miRNA 可能发生异常表达。许多 miRNA 已被确定为有用的生物标志物:据报道,miR-17-5p、miR-20a、miR-106b、miR-150 和 miR-93 上调抑制细胞凋亡并促进细胞周期进展,而 miR-29

和 miR-375 的下调已被证明可以增加细胞生长和迁移。其他通常失调的 miRNA 包括 miR-21 和 miR-19a/b, 它们都会促进淋巴结和远处转移, 并在过度表达时入侵血管^[34]。已发现各种 miRNA 与 AEG 患者生存率低下有关, 包括 miR-16、miR-21、miR-29、miR-125b、miR-130a、miR-141、miR-203a、miR-222、miR-302c 和 miR-451, 这些 miRNA 的异常表达可以影响细胞增殖、迁移和凋亡等生物学过程^[35]。

3.2 长链非编码 RNA(lncRNA) lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA, 它们在转录后水平上发挥作用, 参与基因表达调控, 有证据表明 lncRNA 参与了癌症免疫调节^[31]。在 AEG 中, 某些 lncRNA 可能异常表达, 这些 lncRNA 的异常表达可以影响细胞周期、细胞凋亡和肿瘤转移等生物学过程。在 HU 等^[35]的研究中, 使用 AEG 的转录组测序数据和免疫浸润评分, 确定了与免疫细胞浸润相关的 6 个 lncRNA 标志物, 即: Linc01502、BCAR4、FLJ38122、Linc 01348、Linc00706 及 C15orf32。最近的研究表明, BCAR4 在各种癌症中都能促进肿瘤细胞的迁移和增殖, 过度表达促进了肿瘤细胞的耐药性^[32]。而其他 5 个 lncRNA 的功能至今未见报道。BCAR4 和其他 5 个 lncRNA 在 AEG 中的免疫调节作用有待进一步研究。

3.3 环状 RNA(circRNA) circRNA 是一类由环化 pre-mRNA 产生的非编码 RNA。circRNA 在 AEG 中的表达也出现差异, 可能参与肿瘤的发生和发展。WU 等^[36]通过实验证实了 circRNA0007766、miR-34c-5p 和周期蛋白 D1 之间的内源性竞争关系, 体内和体外实验证明了 circRNA0007766 在促进 AEG 进展和入侵中的作用。circRNA 的异常表达可能与 miRNA 相互作用, 影响基因表达调控。这些 RNA 的异常表达与 AEG 的发生、发展密切相关, 为疾病的诊断和治疗提供了潜在的生物标志物和药物靶点。

4 异常信号传导通路

4.1 EGFR/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路 在 AEG 中, EGFR 常常过表达, 其下游的 PI3K 和 Akt 也常常激活^[37]。这些变化可以促进肿瘤细胞的增殖、存活和迁移^[38]。

4.2 RTK/丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路 RTK 和 MAPK 信号通路的异常表达也与 GC 的发生有关。RTK 的激活可以促进细胞增殖和存活, 而 MAPK 的激活可以促进细胞分化、增殖和迁移。MAPK 通路活性与对组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)的易感性之间可以建立联系, 从而发现通过改变 RTK/MAPK 通路治疗胃癌患者的潜在新方法^[39]。

4.3 Wnt/ β -catenin 信号通路 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活也与 AEG 的发生有关^[40]。在正常情况下, β -catenin 与 E-cadherin 结合并参与细胞黏

附。然而, 在 AEG 中, β -catenin 常常从细胞膜转移到细胞质中, 并与 T 细胞因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)家族的转录因子结合, 促进肿瘤细胞增殖和转移^[41]。

4.4 Hedgehog 信号通路 Hedgehog 信号通路的异常激活也与 AEG 的发生有关。在正常情况下, Hedgehog 信号通路参与胚胎发育过程中的细胞分化^[42]。然而, 在 AEG 中, Hedgehog 信号通路的异常激活可以促进肿瘤细胞的增殖和转移。这些信号通路的异常表达为 AEG 的诊断和治疗提供了潜在的生物标志物和药物靶点^[43]。针对这些信号通路的靶向治疗可能对 AEG 的治疗产生积极影响。

5 展望与总结

关于 AEG, 人们逐渐将其视为一个独立病种来研究与治疗, 一些学者也发现了不少与食管癌和胃癌相区别的肿瘤标志物, 并对其进行了深入研究; 在临床治疗过程中, 在新辅助治疗联合免疫治疗及靶向治疗下, 有效地提高了患者的生存时间, 但针对 AEG 的具体方案仍未达成一致共识, 目前仍根据肿瘤所处位置参考食管癌或胃癌的治疗方案。在分子生物学方面, 随着高通量测序技术的不断发展, AEG 目前的研究主要集中在寻找与该型癌症相关的分子标志物、基因变异和分子机制, 但目前研究还存在不足之处, 研究多以临床药物实验为主, 在基础研究方面稍显不足, 针对 AEG 的发病分子信号传导通路及免疫检查点的研究仍有大量空白, 更多肿瘤标志物的发现将会为 AEG 的早期诊断提供重要参考价值, 也为将来的治疗提供更多选择。对于当前已经发现的成果, 未来需要进一步扩大样本量, 开展多中心研究, 以验证当前发现的有效性。目前分子生物学研究的热点领域包括基因编辑技术、表观遗传学和蛋白质质谱技术等, 在 AEG 中的研究尚缺乏。

综上所述, 虽然 Siewert III 型 AEG 的分子生物学研究取得了显著的进展, 这为开发新的治疗策略提供了可能。然而, 仍需进行更多的研究来深入了解这种癌症的发病机制和寻找更有效的治疗靶点。

参考文献

- [1] 陈凌, 刘凤林. 食管胃结合部腺癌的定义和分型: 从历史到现状[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(9): 813-818.
- [2] HÖLSCHER A H, BOLLSCHWEILER E, FETZNER U K, et al. Surgical approach to advanced Siewert II cancer: beyond the borders? The west side[J]. Updates Surg, 2023, 75(2): 329-333.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] WANG B H, WU Y P, WANG H J, et al. Semi-embedded valve anastomosis a new anti-reflux anastomotic method after proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the oe-

- sophagogastric junction[J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 230.
- [5] HASEGAWA S N H, YOSHIKAWA T, CHO H, et al. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and Western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center[J]. *World J Surg*, 2009, 33(1): 95-103.
- [6] Information Committee of the Korean Gastric Cancer Association. Korean gastric cancer association-led nationwide survey on surgically treated gastric cancers in 2019[J]. *J Gastric Cancer*, 2021, 21(3): 221-235.
- [7] 刘凯, 张维汉, 陈心足. 食管胃结合部腺癌的定义、分型和分期: 争议中的进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(9): 1040-1045.
- [8] URABE M, USHIKU T, SHINOZAKI-USHIKU A, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and its background mucosal pathology: a comparative analysis according to Siewert classification in a Japanese cohort [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10): 5145-5154.
- [9] SUH Y S, NA D, LEE J S, et al. Comprehensive molecular characterization of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction between esophageal and gastric adenocarcinomas[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4): 706-717.
- [10] NOWICKI-OSUCH K, ZHUANG L Z, JAMMULA S, et al. Molecular phenotyping reveals the identity of Barrett's esophagus and its malignant transition[J]. *Science*, 2021, 373(6556): 760-767.
- [11] LI S L, YUAN L, XU Z Y, et al. Integrative proteomic characterization of adenocarcinoma of esophagogastric junction[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 778.
- [12] 国际食管疾病学会中国分会 (CSDE) 食管胃结合部疾病跨界联盟, 中国医师协会内镜医师分会腹腔镜外科专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师专业委员会, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018年版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(9): 961-975.
- [13] QUANTE M, WANG T C, BASS A J. Adenocarcinoma of the oesophagus: is it gastric cancer? [J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1027-1029
- [14] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [15] GOCKEL I, LORDICK F, LYROS O, et al. Pretherapeutic misclassification of esophageal cancer and adenocarcinoma of the esophagogastric junction: possibilities and clinical consequences[J]. *Chirurg*, 2020, 91(1): 41-50.
- [16] BORNSCHEIN J, QUANTE M, JANSEN M. The complexity of cancer origins at the gastro-oesophageal junction[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2021, 50/51: 101729.
- [17] SEO A N, KANG B W, BAE H I, et al. Exon 9 mutation of PIK3CA associated with poor survival in patients with Epstein-Barr virus-associated gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(4): 2145-2154.
- [18] 杨阳, 刘毅强, 王晓红, 等. 单中心大样本 Epstein-Barr 病毒相关性胃癌亚型的临床病理及分子特征分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(3): 451-458
- [19] YANG N, WU Y H, JIN M S, et al. Microsatellite instability and Epstein-Barr virus combined with PD-L1 could serve as a potential strategy for predicting the prognosis and efficacy of postoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. *Peer J*, 2021, 9: e11481.
- [20] JING C, WANG J Y, ZHU M Y, et al. Camrelizumab combined with apatinib and S-1 as second-line treatment for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a phase 2, single-arm, prospective study [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(11): 2597-2608.
- [21] WANG Y, SUN H, ZHU N, et al. Myeloid-derived suppressor cells in immune microenvironment promote progression of esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 640080.
- [22] CHOI E, CHANG M S, BYEON S J, et al. Prognostic perspectives of PD-L1 combined with tumor-infiltrating lymphocytes, Epstein-Barr virus, and microsatellite instability in gastric carcinomas[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 69.
- [23] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [24] YOSHIDA T, OGURA G, TANABE M, et al. Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 191-200.
- [25] ZHANG H S, SCHAEFER A, WANG Y C, et al. Gain-of-function RHOA mutations promote focal adhesion kinase activation and dependency in diffuse gastric cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 288-305.
- [26] MA C Q, PATEL K, SINGHI A D, et al. Programmed death-ligand 1 expression is common in gastric cancer associated with Epstein-Barr virus or microsatellite instability[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(11): 1496-1506.
- [27] MARTINHO M S, NANCARROW D J, LAWRENCE T S, et al. Chaperones and ubiquitin ligases balance mutant p53 protein stability in esophageal and other digestive cancers[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2): 449-464.
- [28] ZHAO H, CHENG Y L, KALRA A, et al. Generation and multiomic profiling of a TP53/CDKN2A double-knockout gastroesophageal junction organoid model[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(673): eabq6146.
- [29] HODGE R G, SCHAEFER A, HOWARD S V, et al. RAS and RHO family GTPase mutations in cancer: twin sons of different mothers? [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, 55(4): 386-407.
- [30] LAO Y Q, WANG Y Q, YANG J, et al. Characterization of genomic alterations and neoantigens and analysis of immune infiltration identified therapeutic and prognostic

biomarkers in adenocarcinoma at the gastroesophageal junction[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 941868.

- [31] MU G G, ZHU Y J, DONG Z H, et al. Calmodulin 2 facilitates angiogenesis and metastasis of gastric cancer via STAT3/HIF-1A/VEGF: a mediated macrophage polarization[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 727306.
- [32] CHEN Q X, DU X J. FGF/FGFR-related lncRNAs based classification predicts prognosis and guides therapy in gastric cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 948102.
- [33] LIU C T, HONG C Q, HUANG X C, et al. Blood-based markers in the prognostic prediction of esophagogastric junction cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(15): 4332-4342.
- [34] JUST C, KNIEF J, LAZAR-KARSTEN P, et al. MicroRNAs as potential biomarkers for chemoresistance in adenocarcinomas of the esophagogastric junction[J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 4903152.
- [35] HU X, WU L X, LIU B, et al. Immune infiltration subtypes characterization and identification of prognosis-related lncRNAs in adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 651056.
- [36] WU F, GUO X, REN Y F, et al. CircRNA0007766 accelerates cancer progression via miR-34c-5p/cyclin D1 axis in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) [J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110912.
- [37] YANG R C, WEN J X, YANG T, et al. Evodiamine inhibits gastric cancer cell proliferation via PTEN-Mediated

EGF/PI3K signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5570831.

- [38] PAWAR S, SHARMA A. Molecular targets in GI malignancies: a pathologist's perspective [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64(Suppl): S43-S51.
- [39] SEIDLITZ T, SCHMÄCHE T, GARCIA F, et al. Sensitivity towards HDAC inhibition is associated with RTK/MAPK pathway activation in gastric cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(10): e15705.
- [40] ALAKHOVA D Y, ZHAO Y, LI S, et al. Effect of doxorubicin/pluronic SP1049C on tumorigenicity, aggressiveness, DNA methylation and stem cell markers in murine leukemia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72238.
- [41] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [42] JIANG J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 107-122.
- [43] CLEMONS N J, PHILLIPS W A, LORD R V. Signaling pathways in the molecular pathogenesis of adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(9): 782-795.

(收稿日期: 2023-12-07 修回日期: 2024-07-17)

(上接第 2928 页)

- [7] 吴玲玉, 许培, 倪兴梅. FOCUS-PDCA 护理方案在降低 EICU 病人医用粘胶相关性皮肤损伤中的应用[J]. *全科护理*, 2023, 21(28): 3948-3951.
- [8] 王茹, 潘婷. FOCUS-PDCA 提高 CCU 卧床患者压力性损伤预防措施落实率的效果观察[J]. *护理实践与研究*, 2022, 19(8): 1172-1177.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4): 196-225.
- [10] 罗桢蓝, 龚静欢, 朱凌燕. 心力衰竭患者液体管理的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(3): 473-477.
- [11] 周艳, 陈梅青, 焦云根. 心力衰竭容量管理护理专案改善对心力衰竭患者的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(4): 103-106.
- [12] 李艳君. 老年心衰患者的个体化容量管理效果研究[D]. 西安: 西安医学院, 2020.
- [13] BURGERMASTER M, RUDEL R, SERES D. Dietary Sodium restriction for heart failure: a systematic review of intervention outcomes and behavioral determinants [J]. *Am J Med*, 2020, 133(12): 1391-1402.
- [14] 黄彪, 陈勇, 胡大碧, 等. 重症超声与 PICCO 监测指导急性心力衰竭容量管理的临床研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(10): 1431-1437.
- [15] 王蔚云, 刘长红, 黄艳玲, 等. 慢性心力衰竭患者个体化液体摄入管理方案的构建与应用研究[J]. *中华护理杂志*,

2021, 56(12): 1772-1778.

- [16] NAIR R, LAK H, HASAN S B, et al. Reducing all-cause 30-day hospital readmissions for patients presenting with acute heart failure exacerbations: a quality improvement initiative[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7420.
- [17] 邱逸红, 谭淑芳, 冯丽君, 等. PDCA 循环方法在术中压力性损伤管理应用的探讨[J]. *岭南现代临床外科*, 2020, 20(6): 818-820.
- [18] 肖玉妍, 冯丽钦, 张陈银, 等. FOCUS-PDCA 结合风险预警护理对导尿管相关性尿路感染的预防效果[J]. *当代护士*, 2023, 30(8): 21-23.
- [19] 楼娟, 何一群, 刘志辉, 等. 个体化自我容量管理对慢性心力衰竭病人预后的影响[J]. *护理研究*, 2020, 34(21): 3914-3917.
- [20] 宋薇, 胡柳. “互联网+出院准备服务”模式在慢性心力衰竭患者延续护理中的应用效果[J]. *广西医学*, 2021, 43(24): 3016-3020.
- [21] 易银萍, 蒋运兰, 楚鑫, 等. 慢性心力衰竭病人的出院计划研究进展[J]. *护理研究*, 2019, 33(14): 2427-2430.
- [22] VAN SPALL H G C, LEE S F, XIE F, et al. Effect of patient-centered transitional care services on clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: the PACT-HF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(8): 753-761.

(收稿日期: 2024-03-08 修回日期: 2024-08-02)