

• 论 著 •

血浆 PGD2 检测在胃癌诊断中的临床价值*

黄 岩,张钢强,王 锦,张 强[△]

蚌埠医学院第一附属医院检验科,安徽蚌埠 233004

摘 要:**目的** 探讨血浆前列腺素 D2(PGD2)水平在胃癌诊断中的临床价值。**方法** 收集胃癌初诊患者、胃良性病变患者及体检健康者的血浆标本,采用酶联免疫吸附试验检测血浆 PGD2 水平,并分析血浆 PGD2 水平在不同组间及不同人群间的差异。采用蛋白免疫印迹法分析胃癌组织、癌旁组织、胃良性病变组织中前列腺素 D2 合成酶(L-PTGDS)及前列腺素 D2 受体(PTGDR2)的蛋白表达水平。**结果** 胃癌患者血浆 PGD2 水平明显低于胃良性病变患者及体检健康者($P<0.05$),胃良性病变患者与体检健康者 PGD2 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。有淋巴结转移的胃癌患者 PGD2 水平明显低于无淋巴结转移的胃癌患者($P<0.05$),低分化胃癌患者血浆 PGD2 水平明显高于中、高分化胃癌患者($P<0.05$),且血浆 PGD2 水平与胃癌细胞分化程度呈负相关($r=-0.279, P<0.05$)。受试者工作特征曲线结果显示,PGD2 诊断胃癌的最佳临界值为 350.89 pg/mL,特异度为 81.2%,灵敏度为 72.9%。胃癌组织 L-PTGDS、PTGDR2 蛋白表达水平较癌旁组织、胃良性病变组织低($P<0.05$),而癌旁组织与胃良性病变组织 L-PTGDS、PTGDR2 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血浆 PGD2 水平检测对胃癌具有一定的诊断价值,且对胃病变性有初步鉴别诊断的作用。胃癌组织中 L-PTGDS 与 PTGDR2 蛋白表达水平降低,可为 PGD2/PTGDR2 信号通路在胃癌发生发展中的机制研究提供临床依据。

关键词:前列腺素 D2; 胃癌; 前列腺素 D2 合成酶; 前列腺素 D2 受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.03.011

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2022)03-0305-05

文献标志码:A

Clinical value of plasma PGD2 detection in the diagnosis of gastric cancer*

HUANG Yan, ZHANG Gangqiang, WANG Jing, ZHANG Qiang[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,
Bengbu, Anhui 233004, China

Abstract:**Objective** To investigate the clinical value of plasma prostaglandin D2 (PGD2) levels in the diagnosis of gastric cancer. **Methods** Plasma specimens from newly diagnosed gastric cancer patients, patients with benign gastric lesions and healthy subjects were collected. The plasma PGD2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the differences of plasma PGD2 levels in different groups and different clinical data were analyzed. Western blot was used to analyze the protein expression levels of prostaglandin D2 synthase (L-PTGDS) and prostaglandin D2 receptor (PTGDR2) in gastric cancer tissues, adjacent tissues and benign gastric lesions. **Results** The level of plasma PGD2 in gastric cancer patients was significantly lower than that in patients with benign gastric lesions and healthy subjects ($P<0.05$). There was no significant difference in PGD2 levels between patients with benign gastric lesions and healthy subjects ($P>0.05$). The level of PGD2 in gastric cancer patients with lymph node metastasis was significantly lower than that in gastric cancer patients without lymph node metastasis ($P<0.05$). The level of plasma PGD2 in patients with poorly differentiated gastric cancer was significantly higher than that in patients with moderately and well differentiated gastric cancer ($P<0.05$). It was negatively correlated with the differentiation degree of gastric cancer cells ($r=-0.279, P<0.05$). The receiver operating characteristic curve showed that the optimal cut-off value of PGD2 for the diagnosis of gastric cancer was 350.89 pg/mL, the specificity was 81.2%, and the sensitivity was 72.9%. The protein expression levels of L-PTGDS and PTGDR2 in gastric cancer tissue were

* 基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(1908085MH258);安徽省高等学校自然科学研究重点项目(KJ2017A226);蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF1850)。

作者简介:黄岩,男,技师,主要从事临床检验诊断学相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: bbyxyzq@163.com。

本文引用格式:黄岩,张钢强,王锦,等. 血浆 PGD2 检测在胃癌诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 305-308.

lower than those in adjacent tissue and benign gastric lesions ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the expression levels of L-PTGDS and PTGDR2 between adjacent tissue and benign gastric lesions ($P > 0.05$). **Conclusion** The detection of plasma PGD2 level has a certain diagnostic value for gastric cancer, and has a preliminary differential diagnosis effect on the nature of gastric lesions. The decreased protein expression levels of L-PTGDS and PTGDR2 in gastric cancer tissue can provide a clinical basis for the study of the mechanism of PGD2/PTGDR2 signaling pathway in the occurrence and development of gastric cancer.

Key words: prostaglandin D2; gastric cancer; prostaglandin D2 synthase; prostaglandin D2 receptor

有研究表明,胃癌患者 5 年生存率不到 30%^[1]。早期胃癌缺乏特异性的临床表现,患者确诊时多处于疾病进展期或晚期阶段,这极大降低了胃癌患者的治疗效果。目前临床上用于胃癌筛查和诊断的方法主要有血清肿瘤标志物检测、内镜筛查、影像学检查、免疫组织化学检测及手术病理确诊等。其中血清肿瘤标志物检测最为安全、便捷,但是缺乏足够的灵敏度和特异度^[2],所以寻找创伤较小且特异、灵敏的胃癌筛查和诊断方法是当下临床科研工作者所面临的重要课题。前列腺素 D2 (PGD2) 是一种脂质激素类信号配体,主要以外周组织中的免疫调节剂被熟知,比如可引起气道炎症,抑制血小板聚集及引起外周血管舒张等。近年来,PGD2 的抗肿瘤作用正逐渐被重视,但其在胃癌诊断方面的报道比较少见。本研究分别采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 与蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测胃癌患者血浆 PGD2、前列腺素 D2 合成酶 (L-PTGDS) 与前列腺素 D2 受体 (PTGDR2) 表达水平,探讨血浆 PGD2 水平在胃癌诊断中的临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 5—11 月在本院就诊的 76 例胃癌初诊患者作为胃癌组; 62 例胃良性病变患者作为胃良性病变组, 40 例体检中心体检健康者血浆标本分作为健康组。胃癌组中男 55 例、女 21 例, 平均年龄 (56.34 ± 7.44) 岁, 有贲门癌 24 例、胃体癌 7 例、胃窦癌 25 例、皮革胃癌 4 例及位置不明胃癌 16 例。76 例胃癌患者中 56 例有胃癌发病位置资料, 67 例有胃癌细胞分化程度资料, 63 例有淋巴结转移情况资料, 60 例有完整 TNM 分期资料, 47 例有肿瘤大小资料。胃癌的诊断通过组织病理学检查确诊, 并且符合胃癌相关诊疗标准, 就诊前均未接受肿瘤相关治疗。胃良性病变组中男 43 例、女 19 例, 平均年龄 (54.58 ± 11.71) 岁, 有胃息肉 32 例, 急性糜烂出血性胃炎 10 例, 慢性非萎缩性胃炎 20 例, 胃良性病变均由内镜初诊并经病理确诊排除癌前病变及癌变。健康组中男 28 例、女 12 例, 平均年龄 (52.98 ± 8.57) 岁。胃癌组、胃良性病变组及健康组一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$)。本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集受试者肘部浅静脉血 3~5 mL, 肝素抗凝, 4 000 r/min 离心 4 min, 取上层血浆置于小心离心管内并编号, 放入 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存备用。收集胃癌患者手术切除的胃癌组织标本、相匹配的癌旁组织标本 (距离癌组织边缘 3 cm 以外) 及胃良性病变患者的手术切除标本。所有组织标本均放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存备用。

1.2.2 ELISA PGD2 检测 ELISA 试剂盒购自上海生工生物工程公司, 严格按照说明书操作。使用美国 BioTek 公司生产的多功能酶标分析仪 (MB-850), 在 450 nm 处测定反应孔吸光度值, 通过绘制标准曲线计算 PGD2 水平。

1.2.3 Western blot 采用 Western blot 检测癌组织、癌旁组织、胃良性病变组织中 L-PTGDS 及 PTGDR2 的蛋白表达水平。取出冻存的组织标本在液氮存在的条件下碾成粉末状, 立即加入制备好的含有蛋白酶抑制剂的裂解缓冲液, 并置于冰上裂解 30 min, 裂解混合物充分匀质后, 以 10 000 r/min、 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 离心 15 min, 收集全部上清液, 按照 BCA 蛋白分析试剂盒操作说明书指导的方法检测蛋白表达水平, 根据标本的蛋白表达水平, 取一定量的组织蛋白标本与相应的缓冲液按照一定体积比例混合后, 于 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 沸水煮沸 5 min, 再加入 12% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上电泳。随后进行常规的转膜与封闭, 再洗膜, 每次 10 min、洗 3 遍。随后加入稀释的一抗, 置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中孵育过夜。第 2 天取出一抗孵育过的聚偏二氟乙烯膜, 使用 TBS 洗 3 遍, 每次 10 min, 随后将聚偏二氟乙烯膜置于按一定比例稀释的二抗溶液, 室温孵育 2 h, 按上述方式同样洗膜 3 次, 最后利用 HRP 基板可视化信号显色并曝光与图像的最终采集, 并用 MD Image Quant Software 图像分析软件进行分析并记录, 最后采用内参 GAPDH 表达水平作为对照, L-PTGDS 与 PTGDR2 蛋白表达水平通过以下公式来计算: L-PTGDS 或 PTGDR2 蛋白条带的吸光度值/相应 GAPDH 条带的吸光度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 采用 Spearman 相关进行相关性分析; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线对血浆 PGD2 水平在胃癌诊断中

的效能进行分析。

2 结 果

2.1 胃癌组、胃良性病变组与健康组 PGD2 水平比较 胃癌组血浆 PGD2 水平 $[(321.21 \pm 90.35) \text{ pg/mL}]$ 明显低于胃良性病变组 $[(434.02 \pm 96.14) \text{ pg/mL}]$ 和健康组 $[(446.75 \pm 88.29) \text{ pg/mL}]$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而胃良性病变组与健康组血浆 PGD2 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组 PGD2 水平组间比较, 差异有统计学意义 ($F = 31.64, P < 0.05$)。

2.2 胃癌患者血浆 PGD2 水平与临床参数间的关系 有淋巴结转移的胃癌患者 PGD2 水平低于无淋巴结转移的胃癌患者 ($P < 0.05$); 细胞分化程度处于低分化的胃癌患者 PGD2 水平高于细胞分化程度处于中、高分化的胃癌患者 ($P < 0.05$)。血浆 PGD2 水平与胃癌细胞分化程度呈负相关 ($r = -0.279, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 胃癌患者血浆 PGD2 水平与临床参数间的关系 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)				
临床参数	<i>n</i>	PGD2	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)				
<60	59	325.42±83.59	0.399	0.691
≥60	17	306.61±86.42		
性别				
男	55	319.16±50.44	-0.170	0.866
女	21	326.59±58.35		
肿瘤部位				
胃上 1/3	24	323.49±73.53	0.204	0.816
胃中 1/3	7	276.16±87.57		
胃下 1/3	25	311.37±87.32		
分化程度				
低分化	7	380.46±37.89	5.120	0.008
中分化	28	360.80±60.88		
高分化	32	248.86±50.55		
淋巴结转移				
有	48	297.72±75.51	-2.010	0.033
无	15	393.10±61.95		
TNM 分期				
I 期	8	336.53±84.02	0.673	0.880
II 期	9	304.44±91.43		
III 期	30	327.61±86.40		
IV 期	13	341.05±84.24		
肿瘤最大径(cm)				
<5	25	337.49±83.41	0.675	0.503
≥5	22	304.39±82.95		

2.3 血浆 PGD2 水平对胃癌的诊断效能 结果显示

血浆 PGD2 水平诊断胃癌的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.808,灵敏度为 72.9%,特异度为 81.2%,最佳临界值为 350.89 pg/mL,见图 1。

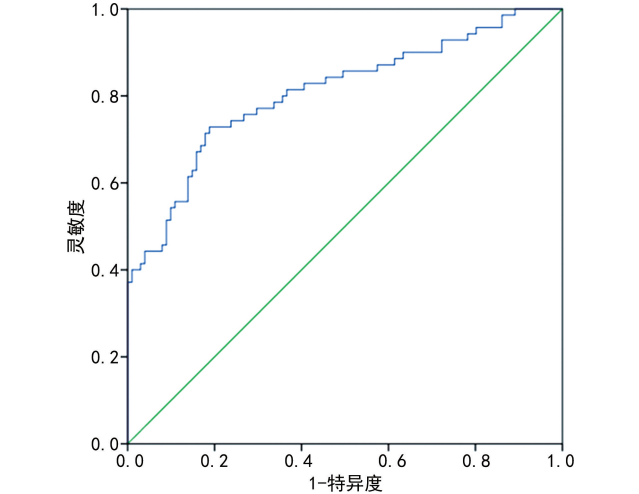


图 1 血浆 PGD2 水平诊断胃癌的 ROC 曲线

2.4 胃癌组织、癌旁组织及胃良性病变组织 L-PTGDS 与 PTGDR2 的蛋白表达水平比较 根据组织标本提取蛋白情况,最终从 76 例胃癌患者组织标本中筛选出符合 Western blot 法检测要求的癌组织及其癌旁组织 25 例,从 62 例胃良性病变患者组织中筛选出 20 例标本。结果显示,胃癌组织中 L-PTGDS、PTGDR2 蛋白表达水平低于癌旁组织及胃良性病变组织 ($P < 0.05$),而癌旁组织与胃良性病变组织比较, L-PTGDS、PTGDR2 蛋白表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2、表 2。

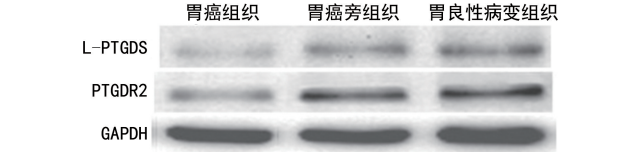


图 2 Western blot 法分析 L-PTGDS、PTGDR2 的蛋白表达水平

表 2 胃癌组织、癌旁组织及胃良性病变组织 L-PTGDS 与 PTGDR2 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
项目	<i>n</i>	L-PTGDS	PTGDR2
胃癌组织	25	0.21±0.08 ^{ab}	0.32±0.05 ^{ab}
癌旁组织	25	0.41±0.08	0.63±0.05
胃良性病变组织	20	0.48±0.09	0.71±0.05

注:与癌旁组织比较,^a $P < 0.05$;与胃良性病变组织比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

近年来,肿瘤干细胞(CSCs)理论的提出为肿瘤的诊疗提供了新的研究方向和切入点^[3]。CSCs 被认为是肿瘤组织的起始细胞,拥有高度的自我更新及分化能力^[4]。其中 CSCs 的干性具有十分重要的意义,它与肿瘤的发生、耐药、复发、转移及上皮间质转化等多

种生物学行为紧密相关^[5-6]。目前临床研究已从部分肿瘤组织中分离出 CSCs, 如肝癌组织、卵巢癌组织、食道癌组织、乳腺癌组织及胃癌组织^[7-11]。其中胃癌干细胞(GCSCs)在胃癌侵袭、转移和复发方面的重要作用已得到部分研究证实^[12-13]。尽管如此, GCSCs 的调控机制仍不明确, 因此, 更好地了解其调控相关分子及可能机制是胃癌诊疗研究中的关键。

PGD2 是环氧酶催化的一个重要产物, L-PTGDS 则是 PGD2 合成的限速酶。PGD2 通过结合 DP1/DP2 两种膜受体而发挥生物学作用, 其中 DP2 又名 PTGDR2。目前研究不仅发现 PGD2 具有抗肿瘤作用, 还发现 PGD2 与 PTGDR2 所组成的信号通路可能具有调控 GCSCs 生物学行为的潜能^[14-16], 但具体机制并不明确。同时, PGD2 及相关分子在胃癌临床诊疗中的价值也有待探究。ALVES 等^[17]的研究显示 PGD2 水平降低与死亡率、复发及对铂类化疗的耐药性相关, PGD2 表达水平与化疗后病情进展的风险呈负相关。LIM 等^[18]研究表明 L-PTGDS 的过度表达与卵巢癌的进展有关, 提示它具有成为女性卵巢癌早期诊断生物学标志物的潜在能力。SUN 等^[19]研究发现弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 L-PTGDS 低表达与不良预后相关。因此, 在临床肿瘤诊断中 PGD2 可能具有早期筛查及指示患者预后的潜力, 有必要进一步研究 PGD2 在胃癌诊断中的价值。

本研究结果显示, 胃癌患者血浆 PGD2 水平降低, 血浆 PGD2 在诊断胃癌时, 有较高的灵敏度及特异度, 可见血浆 PGD2 水平具有诊断胃癌的作用, 并且还具备初步鉴别胃部病变性质的潜力。本研究还发现有淋巴结转移的胃癌患者血浆 PGD2 水平低于无淋巴结转移的胃癌患者, 且血浆 PGD2 水平与胃癌细胞分化程度呈负相关($P < 0.05$)。低分化肿瘤细胞具有更强的侵袭性, 更易发生转移和扩散, 最终影响患者的生存率。因此, 血浆 PGD2 水平检测可能具有反映胃癌患者预后的潜力。

有研究使用免疫组织化学法检测了总共 277 份胃癌组织标本中 L-PTGDS、PTGDR2 的蛋白表达水平, 结果证明了胃癌组织中有 L-PTGDS 与 PTGDR2 的阳性表达^[20]。于是本研究分析了胃组织中 L-PTGDS 与 PTGDR2 的蛋白表达水平, 结果发现胃癌组织中 L-PTGDS 与 PTGDR2 蛋白表达水平降低($P < 0.05$)。结合之前的研究结果推测, 血浆 PGD2 水平降低可能与组织中蛋白表达的下调相关, 该结果还提示了 L-PTGDS、PGD2、PTGDR2 组成的信号通路可能参与了胃癌发生过程的负调控^[20], 进一步研究其下游调控机制显得尤为必要。

综上所述, 胃癌患者血浆 PGD2 水平低于胃良性疾病患者和体检健康者, 血浆 PGD2 水平检测对胃癌的诊断具有一定的临床价值; 血浆 PGD2 水平与胃癌

分化程度呈负相关, 可协助临床对胃癌患者预后的判断。本研究可为进一步开展 PGD2/PTGDR2 信号通路相关蛋白参与胃癌发生发展的机制研究提供临床基础。但本研究仍存在局限性, 如样本数量较少, 临床资料不齐, 分组统计不够详细; 入组病例的排除条件不够细致; 只做了回顾性分析而缺少前瞻性研究, 如复发、转移及生存期的相关分析。以上这些均是将来需要继续努力探索的方向。

参考文献

- [1] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. The Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [2] SAWAKI K, KANDA M, KODERA Y. Review of recent efforts to discover biomarkers for early detection, monitoring, prognosis, and prediction of treatment responses of patients with gastric cancer[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(7): 657.
- [3] BATLLE E, CLEVERS H. Cancer stem cells revisited[J]. Nature Medicine, 2017, 23(10): 1124-1134.
- [4] RICHARD V, KUMAR T R S, PILLAI R M. Transitional dynamics of cancer stem cells in invasion and metastasis[J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100909.
- [5] AHMED M, CHAUDHARI K, BABAEI-JADIDI R, et al. Concise review: emerging drugs targeting epithelial cancer stem-like cells[J]. Stem Cells, 2017, 35(4): 839-850.
- [6] WACLAW B, BOZIC I, PITTMAN M E, et al. A spatial model predicts that dispersal and cell turnover limit intra-tumour heterogeneity[J]. Nature, 2015, 525(7568): 261-264.
- [7] CASTELLI G, PELOSI E, TESTA U. Liver cancer: molecular characterization, clonal evolution and cancer stem cells[J]. Cancers, 2017, 9(12): 127.
- [8] OTTEVANGER P B. Ovarian cancer stem cells more questions than answers[J]. Seminars Cancer Biol, 2017, 44: 67-71.
- [9] WANG D, PLUKKER J T M, COPPES R P. Cancer stem cells with increased metastatic potential as a therapeutic target for esophageal cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 44: 60-66.
- [10] CELIÀ-TERRASSA T. Mammary stem cells and breast cancer stem cells: molecular connections and clinical implications[J]. Biomedicines, 2018, 6(2): 50.
- [11] ZHANG X, HUA R, WANG X, et al. Identification of stem-like cells and clinical significance of candidate stem cell markers in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(9): 9815-9831.
- [12] BAGHERI V, MEMAR B, BEHZAD R, (下转第 312 页)

BARCALA F J, et al. Blood eosinophil count as predictor of asthma exacerbation. A meta-analysis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(3): 465-478.

[12] SALTURK C, KARAKURT Z, ADIGUZEL N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1837-1846.

[13] TANAKA M, FUKUI M, TOMIYASU K, et al. Eosinophil count is positively correlated with coronary artery calcification[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(3): 325-328.

[14] DE OLIVEIRA P C, DE LIMA P O, OLIVEIRA D T, et al. Eosinophil cationic protein: overview of biological and genetic features [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31 (9): 1442-1446.

[15] UDERHARDT S, ACKERMANN J A, FILLEP T, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(7): 2121-2138.

[16] SOYLU K, AKCAY M, AKSAN G, et al. Eosinophil cationic protein; a new diagnostic biomarker in coronary slow flow phenomenon[J]. *Bratisl Lek Listy*. 2021; 122 (3): 212-216.

[17] NICCOLI G, FERRANTE G, COSENTINO N, et al. Eosinophil cationic protein; a new biomarker of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (2): 606-611.

[18] XIA G L, WANG Y K, HUANG Z Q. The correlation of serum myeloid-related protein-8/14 and eosinophil cationic protein in patients with coronary artery disease[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 16: 4980251.

[19] ERDOGAN O, GUL C, ALTUN A, et al. Increased immunoglobulin E response in acute coronary syndromes [J]. *Angiology*, 2003, 54(1): 73-79.

[20] 石建静, 韩清华. 嗜酸性粒细胞与冠心病冠脉病变的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(23): 3030-3032.

[21] 王德昭, 魏欣, 宋蓓, 等. 急性心肌梗死患者外周血中嗜酸性粒细胞和血小板数量变化的意义[J]. *华南国防医学杂志*, 2015, 33(11): 827-829.

[22] LIU J, YANG C, LIU T, et al. Eosinophils improve cardiac function after myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6396.

[23] WANG L, SHAH P K, WANG W, et al. Tenascin-C deficiency in apo E^{-/-} mouse increases eotaxin levels; implications for atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227 (2): 267-274.

[24] RAGHURAMAN G, HSIUNG J, ZUNIGA M C, et al. Eotaxin augments calcification in vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 647-654.

[25] YAHAGI K, KOLODIE F D, LUTTER C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204.

(收稿日期: 2021-06-22 修回日期: 2021-10-25)

(上接第 308 页)

et al. Isolation and identification of chemotherapy-enriched sphere-forming cells from a patient with gastric cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9878.

[13] FU Z H, LIU S Q, QIN M B, et al. NIK and IKK β binding protein contributes to gastric cancer chemoresistance by promoting epithelial mesenchymal transition through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39 (6): 2721-2730.

[14] ZHANG B, BIE Q, WU P, et al. PGD2/PTGDR2 signaling restricts the self-renewal and tumorigenesis of gastric cancer[J]. *Stem Cells*, 2018, 36(7): 990-1003.

[15] YOON Y, LEE Y, CHOI Y, et al. Macrophages programmed by apoptotic cells inhibit epithelial-mesenchymal transition in lung alveolar epithelial cells via PGE2, PGD2, and HGF[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 20992.

[16] FUKUOKA T, YASHIRO M, KINOSHITA H, et al. Prostaglandin D synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPARgamma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5): 1235-1244.

[17] ALVES M R, DO AMARAL N S, MARCHI F A, et al. Prostaglandin D2 expression is prognostic in high-grade serous ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2254-2264.

[18] LIM W, BAE S, JO G, et al. Prostaglandin D₂ synthase related to estrogen in the female reproductive tract[J]. *Sci Rep*, 2015, 456(1): 355-360.

[19] SUN C, CHENG X, WANG C, et al. Gene expression profiles analysis identifies a novel two-gene signature to predict overall survival in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): 1293-1297.

[20] FUKUOKA T, YASHIRO M, MORISAKI T, et al. The role of type D prostanoid receptors and PPAR γ in gastric cancer progression [J]. *Anticancer Res*, 2014, 6 (34): 2771-2778.

(收稿日期: 2021-06-08 修回日期: 2021-10-10)