

早期胃癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况与经内镜
黏膜下剥离术后复发的关系*

韩海静,江永强,苏红霞,李 转,屈耀宁,党 飞,郝亚茹,崔亚玲,王春莹[△]
兵器工业总医院消化内科,陕西西安 710065

摘 要:目的 探讨早期胃癌组织中磷酸二酯酶 1B(PDE1B)、脑和肌肉芳烃受体核转运样蛋白 1(BMAL1)蛋白表达情况与经内镜黏膜下剥离术(ESD)后复发的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在该院接受 ESD 治疗的 155 例早期胃癌患者作为研究对象。术后随访 3 年,根据 ESD 后是否复发将所有胃癌患者分为复发组和无复发组。采用免疫组织化学法检测胃癌组织及癌旁组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况。通过 K-M 生存曲线比较 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性、阴性的胃癌患者 ESD 后无复发生存率,并进行 Log-rank χ^2 检验。采用多因素 Cox 回归分析胃癌患者 ESD 后复发的影响因素。**结果** 胃癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率高于癌旁组织,BMAL1 蛋白表达阳性率低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访 3 年,155 例胃癌患者 ESD 后复发 45 例(29.03%)。复发组癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率高于无复发组,BMAL1 蛋白表达阳性率低于无复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。K-M 生存曲线分析结果显示,癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性患者 ESD 后无复发生存曲线整体低于 PDE1B 蛋白表达阴性患者(Log-rank $\chi^2=23.290,P<0.001$),癌组织中 BMAL1 蛋白表达阳性患者 ESD 后无复发生存曲线整体高于 BMAL1 蛋白表达阴性(Log-rank $\chi^2=7.676,P=0.006$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,低分化、癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性均为胃癌患者 ESD 后复发的独立危险因素($P<0.05$),癌组织中 BMAL1 蛋白表达阳性为胃癌患者 ESD 后复发的独立保护因素($P<0.05$)。**结论** 早期胃癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率升高,BMAL1 蛋白表达阳性率降低,与 ESD 后复发均密切相关。

关键词:胃癌组织; 磷酸二酯酶 1B; 脑和肌肉芳烃受体核转运样蛋白 1; 经内镜黏膜下剥离术; 复发
中图法分类号:R735.2;R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)01-0020-06

Relationship between PDE1B and BMAL1 protein expression in early gastric cancer
tissues and recurrence after endoscopic submucosal dissection*

HAN Haijing,JIANG Yongqiang,SU Hongxia,LI Zhuan,QU Yaoning,DANG Fei,
HAO Yaru,CUI Yaling,WANG Chunying[△]
Department of Gastroenterology,General Hospital of Weapons
Industry,Xi'an,Shaanxi 710065,China

Abstract: Objective To investigate the relationship between phosphodiesterase 1B (PDE1B),brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter like 1 (BMAL1) protein expression and recurrence of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** A total of 155 patients with gastric cancer who underwent ESD in this hospital from January 2018 to December 2021 were selected as the research objects. Followed up for 3 yrsr all gastric cancer patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether they had recurrence after ESD. The expression of PDE1B and BMAL1 protein in early gastric cancer tissues and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. The recurrence-free survival rates of patients with positive and negative PDE1B and BMAL1 protein expression after ESD were compared by K-M survival curve,and Log-rank χ^2 test was performed. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze the influencing factors of recurrence after ESD in gastric cancer patients. **Results** The positive expression rate of PDE1B protein in gastric cancer tissues was higher than that in adjacent tissues,and the positive expression rate of BMAL1 protein was lower than that in adjacent tissues,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 3 years of follow-up,45 (29.03%) of 155 gas-

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2022JM-235)。
作者简介:韩海静,女,主治医师,主要从事消化系统疾病方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:1047670983@qq.com。
引用格式:韩海静,江永强,苏红霞,等.早期胃癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况与经内镜黏膜下剥离术后复发的关系[J]. 检验医学与临床,2026,23(1):20-25.

tric cancer patients relapsed after ESD. The positive expression rate of cancer tissue PDE1B protein in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group, and the positive expression rate of BMAL1 protein in the recurrence group was lower than that in the non-recurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of K-M survival curve analysis showed that the recurrence-free survival curve of PDE1B protein positive patients after ESD was lower than that of PDE1B protein negative patients (Log-rank $\chi^2 = 23.290$, $P < 0.001$). The recurrence-free survival curve of patients with positive BMAL1 protein expression after ESD was higher than that of patients with negative BMAL1 protein expression (Log-rank $\chi^2 = 7.676$, $P = 0.006$). Multivariate Cox regression analysis showed that poor differentiation and positive expression of cancer tissue PDE1B protein were independent risk factors for recurrence of gastric cancer patients after ESD ($P < 0.05$), and positive expression of cancer tissue BMAL1 protein was an independent protective factor for recurrence of early gastric cancer patients after ESD ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression rate of PDE1B protein in gastric cancer tissues is increased, and the positive expression rate of BMAL1 protein is decreased, which is closely related to the recurrence of gastric cancer after ESD.

Key words: gastric cancer tissue; phosphodiesterase 1B; brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter like 1; endoscopic submucosal dissection; recurrence

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年新发 968 350 例,死亡 659 853 例,是第 5 位恶性肿瘤发病及死亡原因^[1]。2024 年中国胃癌新发 23.2 万例,死亡 17.1 万例,严重威胁患者生命健康^[2]。尽管经内镜黏膜下剥离术(ESD)作为早期胃癌首选手术方式具有较好的疗效,但术后复发仍然是临床关注的重要问题^[3-4]。磷酸二酯酶 1B(PDE1B)是一种环磷酸腺苷/环磷鸟嘌呤核苷(cAMP/cGMP)依赖性磷酸二酯酶,参与骨肉瘤、结肠癌等恶性肿瘤的进展^[5-6]。LI 等^[7]利用基因分析发现,PDE1B 为胃癌患者预后的差异表达基因之一。脑和肌肉芳烃受体核转运蛋白 1(BMAL1)是一种昼夜节律调控因子,能通过影响细胞周期和代谢重编程等参与鼻咽癌、黑色素瘤等肿瘤的进展^[8-9]。CHEN 等^[10]研究表明,BMAL1 基因多态性与胃癌患者预后不良有关。然而,关于胃癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况与 ESD 后复发的关系鲜见文献报道。因此,本研究通过检测胃癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况,探讨二者表达情况与 ESD 后复发的关系,以期降低胃癌患者 ESD 后复发风险提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月在本院接受 ESD 治疗的 155 例胃癌患者作为研究对象。155 例患者中男 85 例,女 70 例;年龄 33~77 岁,平均(51.70±7.94)岁。纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)临床资料完整;(3)初次经病理检查诊断为胃癌;(4)病理分期为 T1 期^[11];(5)接受 ESD 治疗,具备相关适应证(非浸润性肿瘤,肿瘤最大径≤2 cm、无合并溃疡的分化型黏膜内癌)^[12]。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)预计生存期<3 个月;(3)合并急、慢性感染;(4)入院前已进行过化疗、放疗等抗肿瘤治疗;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)合并严重心、肝、肾等重要脏器损害;(7)有淋巴结或远处转移。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审

核批准(201801191456000359936)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 收集所有胃癌患者基线资料,包括幽门螺杆菌感染状态、吸烟史、饮酒史、胃癌家族史、肿瘤最大径、分化程度、完整性切除及治愈性切除、ESD 相关不良事件(穿孔、出血、狭窄等)。幽门螺杆菌感染状态通过¹³C 呼气试验判断,检测阳性则定义为幽门螺杆菌阳性。

1.2.2 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况检测 采用免疫组织化学法检测 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况。(1)组织固定与切片:取术中切除的部分胃癌组织及癌旁组织,以 4%多聚甲醛固定 24 h,石蜡包埋后制备 4 μm 连续组织切片,烘干备用;(2)脱蜡与水化:60℃ 恒温烤片 2 h,二甲苯脱蜡,乙醇梯度浸泡,蒸馏水洗涤后柠檬酸钠缓冲液 120℃ 高压修复抗原 3 min;(3)封闭与抗体孵育:3%过氧化氢孵育 10 min,封闭内源性过氧化物酶,5%牛血清清蛋白封闭 30 min,加入 PDE1B 一抗[稀释比 1:100,购自爱必信(上海)生物科技有限公司,货号:abs115976]、BMAL1 一抗[稀释比 1:150,购自西宝生物科技(上海)股份有限公司,货号:ab140646]4℃ 孵育过夜;(4)二抗孵育与 DAB 显色:第 2 天室温复温 30 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次(5 min/次),加入辣根过氧化物酶标记的二抗,PBS 洗涤 3 次(5 min/次),DAB 显色 3 min,苏木精复染细胞核;(5)脱水、封片和显微观察:乙醇梯度脱水后,中性树胶封片,使用倒置显微镜(德国徕卡公司,型号:DMI 3000B,×200)观察染色结果。根据阳性细胞比例和染色强度计算免疫组织化学评分。染色强度:未染色、弱染色、中度染色、强染色分别计 0、1、2、3 分;阳性细胞比例:≤5%、6%~25%、26%~50%、51%~75%、≥76%分别计 0、1、2、3、4 分。免疫组织化学评分≥3 分表示蛋白表达阳性^[13]。

1.3 随访及分组 胃癌患者入院后按照《胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南》^[12]进行 ESD,术后通过门

诊或电话随访 3 年,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年起每 6 个月随访 1 次,随访截止时间为 2024 年 12 月,随访终点事件为复发或死亡。根据 ESD 后是否复发将所有胃癌患者分为复发组和无复发组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。通过 K-M 生存曲线比较 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性、阴性的胃癌患者 ESD 后无复发生存情况。采用多因素 Cox 回归分析胃癌患者 ESD 后复发的影响因素,PH 假定通过 Schoenfeld 残差检验确认。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌组织及癌旁组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性情况比较 胃癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率高于癌旁组织,BMAL1 蛋白表达阳性率低于癌旁

组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 胃癌组织及癌旁组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性情况比较[n(%)]			
组织	n	PDE1B 蛋白	BMAL1 蛋白
胃癌组织	155	88(56.77)	29(18.71)
癌旁组织	155	26(16.77)	93(60.00)
χ^2		53.332	55.361
P		<0.001	<0.001

2.2 复发组和无复发组基线资料及癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性情况比较 155 例胃癌患者无失访病例。复发组 45 例,无复发组 110 例。复发组低分化占比、癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率均高于无复发组,癌组织中 BMAL1 蛋白表达阳性率低于无复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

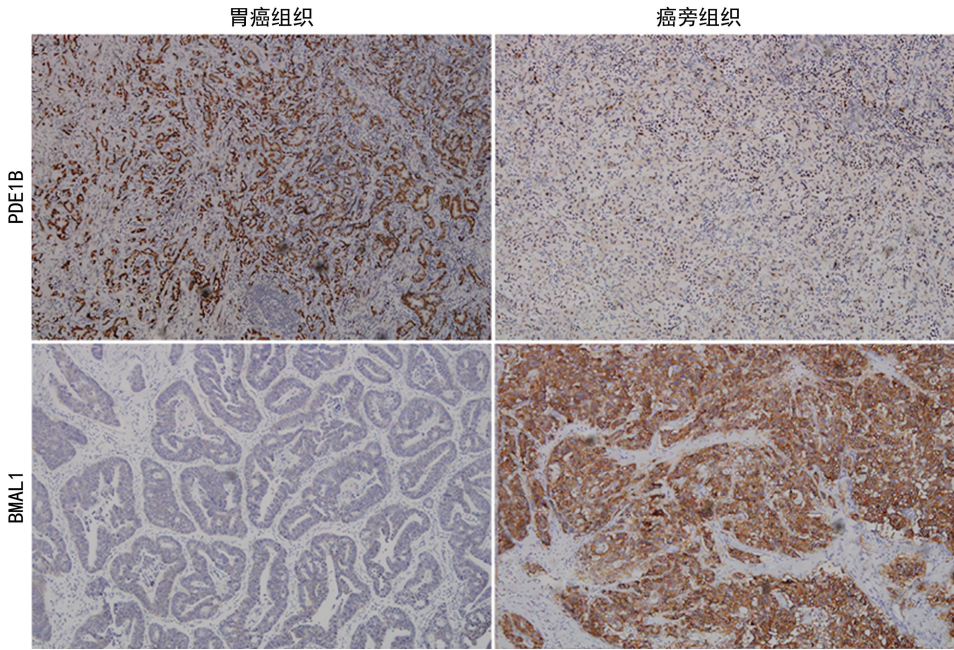


图 1 胃癌组织及癌旁组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达(免疫组织化学法,×400)

表 2 复发组和无复发组基线资料及癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	幽门螺杆菌阳性	有吸烟史	有饮酒史
		男	女				
复发组	45	24(53.33)	21(46.67)	53.53±8.67	27(60.00)	16(35.56)	16(35.56)
无复发组	110	61(55.45)	49(44.55)	50.95±7.53	61(55.45)	32(29.09)	24(21.82)
χ^2/t		0.058		1.857	0.269	0.624	3.148
P		0.810		0.065	0.604	0.429	0.076

组别	n	有胃癌家族史	肿瘤最大径(cm)	分化程度		完整性切除
				低分化	中高分化	
复发组	45	4(8.89)	1.66±0.35	25(55.56)	20(44.44)	39(86.67)
无复发组	110	7(6.36)	1.55±0.35	29(26.36)	81(73.64)	101(91.82)
χ^2/t		0.045	1.903	11.988		0.470
P		0.833	0.059	0.001		0.493

续表 2 复发组和无复发组基线资料及 PDE1B、BMAL1 蛋白表达阳性情况比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	治愈性切除	ESD 相关不良事件	PDE1B 蛋白		BMAL1 蛋白	
				阳性	阴性	阳性	阴性
复发组	45	34(75.56)	6(13.33)	39(86.67)	6(13.33)	2(4.44)	43(95.56)
无复发组	110	89(80.91)	11(10.00)	49(44.55)	61(55.45)	27(24.55)	83(75.45)
χ^2/t		0.559	0.102	23.088		8.484	
P		0.455	0.749	<0.001		0.004	

2.3 胃癌组织中 PDE1B、BMAL1 蛋白表达与胃癌患者 ESD 后无复发生存的关系 K-M 曲线分析结果显示,癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性患者 ESD 后无复发生存曲线整体低于 PDE1B 蛋白表达阴性患者(Log-rank $\chi^2 = 23.290, P < 0.001$),癌组织中 BMAL1 蛋白表达阳性患者 ESD 后无复发生存曲线整体高于 BMAL1 蛋白表达阴性患者(Log-rank $\chi^2 = 7.676, P = 0.006$)。见图 2、3。

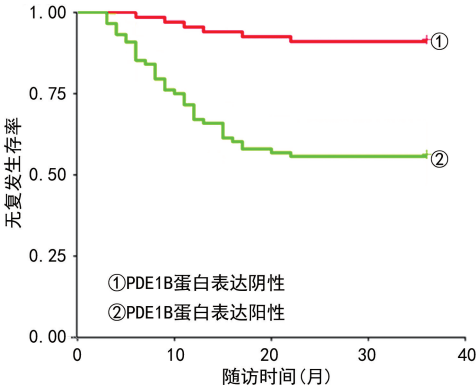


图 2 PDE1B 蛋白表达阳性、阴性胃癌患者 ESD 后无复发生存曲线

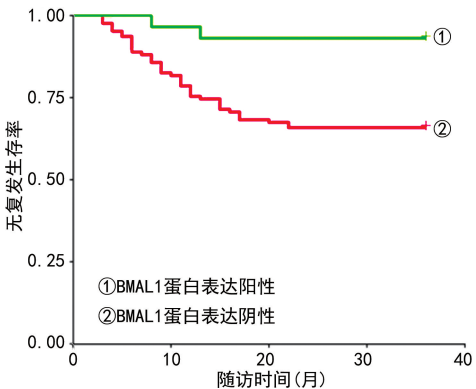


图 3 BMAL1 蛋白表达阳性、阴性胃癌患者 ESD 后无复发生存曲线

2.4 多因素 Cox 回归分析胃癌患者 ESD 后复发的影响因素 以胃癌患者 ESD 后复发情况(复发=1,无复发=0)和生存时间作为因变量,以分化程度(低分化=1,中高分化=0)、PDE1B 蛋白(阳性=1,阴性=0)、BMAL1 蛋白(阳性=1,阴性=0)作为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,低分化、癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性均为胃癌患者 ESD 后复发的独立危险因素($P < 0.05$),BMAL1 蛋白表达阳性为胃癌患者 ESD 后复发的独立保护因素($P < 0.05$)。Schoenfeld 残差检验结果显示,分化程度的

PH 假定检验结果为 $\chi^2 = 0.168, P = 0.682$,满足 PH 假定。见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析胃癌患者 ESD 后复发的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
分化程度	0.877	0.303	8.405	0.004	2.404(1.329~4.351)
PDE1B 蛋白	1.603	0.443	13.083	<0.001	4.968(2.085~11.848)
BMAL1 蛋白	-1.690	0.725	5.425	0.020	0.185(0.045~0.765)

3 讨 论

早期胃癌是一种低度恶性肿瘤,尽管其细胞异型性相对较低、部分病例黏液丰富且间质反应较轻,但由于不同类型早期胃癌在形态学、分子特征及治疗反应方面均存在差异,目前其诊治仍面临一定挑战^[14]。ESD 作为一种用于治疗早期胃癌的微创技术,具有创伤小、恢复快、可最大限度地保留胃功能等优点,与传统外科手术比较,ESD 可完整切除病变,可提高根治率且降低手术相关并发症。因此,ESD 已成为早期胃癌的重要治疗手段^[15]。虽然 ESD 治疗后的总体预后良好,但仍有部分患者可能因肿瘤浸润性较强、切除边界不足或存在微小残留病灶等原因而出现术后复发,严重影响患者预后^[16-17]。因此,探索影响胃癌患者 ESD 后复发的相关因素,对于精准识别高风险人群、优化治疗策略、改善远期疗效具有重要意义。

PDE1B 是一种双特异性磷酸二酯酶,其表达具有 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性,当细胞内 Ca^{2+} 水平升高时可激活 PDE1B,而作为 cAMP/cGMP 依赖性磷酸二酯酶,PDE1B 能通过水解 cAMP 和 cGMP 来影响 cAMP/蛋白激酶(PK)A 和 cGMP/PKG 信号通路,从而参与心血管、呼吸、神经、肾脏等多系统疾病及代谢性疾病、肿瘤的发生和发展^[18]。PDE1B 在肾透明细胞癌中呈高表达,能够促进肾透明细胞癌细胞增殖和抑制凋亡^[19];下调 PDE1B 能减少 cAMP 降解,激活 cAMP/PKA 信号通路,从而抑制白血病和卵巢癌细胞增殖^[20];在黑色素瘤中,使用 PDE1B 抑制剂下调 PDE1B 表达,能抑制黑色素瘤细胞增殖活性^[21]。提示 PDE1B 具有促癌作用。LI 等^[7]利用多个数据库分析发现,PDE1B 高表达与免疫细胞浸润和预后不良有关。但关于胃癌组织中 PDE1B 表达与 ESD 后复发的关系尚未知。本研究结果显示,胃癌组织中 PDE1B 蛋白表达阳性率升高,提示 PDE1B 蛋白高表达与胃癌的发生有关。本研究结果还显示,PDE1B 蛋白表达阳性胃癌患者 ESD 后无复发生存曲线低于 PDE1B

蛋白表达阴性胃癌患者,且 PDE1B 蛋白表达阳性是胃癌患者 ESD 后复发的独立危险因素,说明 PDE1B 高表达与胃癌患者 ESD 后复发风险增加存在关联,其机制可能与 PDE1B 能抑制 cGMP/PKG 信号通路有关。cGMP/PKG 是关键的胃癌抑制信号通路,能通过抑制细胞周期进程、抗血管生成、激活细胞凋亡途径等抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭^[22]。PDE1B 高表达能通过水解 cGMP 抑制 cGMP/PKG 信号传导,从而促进 ESD 后残留癌细胞持续生长和转移,导致胃癌患者 ESD 后复发风险增加^[23]。同时,PDE1B 能通过促进 M2 型巨噬细胞、调节性 T 淋巴细胞和单核细胞浸润,改变肿瘤免疫微环境,进而抑制机体免疫对 ESD 后残留癌细胞的杀伤、清除能力,增加 ESD 后复发风险^[21]。

BMAL1 是由脑、肌肉、肝脏、胃肠道、免疫细胞等表达的一种生物节律调控因子,能在 cAMP/Ca²⁺ 反应元件结合蛋白介导下结合昼夜节律运动输出周期故障蛋白(CLOCK),形成 BMAL1/CLOCK 异二聚体,共同调控内源性生物钟的节律性,并且影响细胞周期、生长、转移等形成,在肿瘤中发挥双重作用^[24]。如 BMAL1/CLOCK 在肝细胞癌中呈高表达,能上调细胞周期调节因子 Wee1 和 p21,促进肝细胞癌细胞增殖和抑制凋亡^[25];BMAL1 能诱导 β -连环蛋白释放,激活丝裂原活化蛋白激酶/骨髓细胞瘤基因同源物信号通路,促进结直肠癌细胞上皮-间质转化和转移^[26];而在头颈部鳞状细胞癌中,BMAL1 高表达能抑制癌细胞增殖^[27]。CHEN 等^[10]研究指出,BMAL1 基因 rs1044432、rs2279284 位点多态性与胃癌患者总生存期和无复发生存期均明显相关。因此,推测胃癌组织中 BMAL1 表达可能与 ESD 后复发有关。本研究结果显示,胃癌组织中 BMAL1 蛋白表达阳性率降低,提示 BMAL1 低表达与胃癌的发生有关。本研究结果还显示,BMAL1 蛋白表达阳性胃癌患者 ESD 后无复发生存曲线高于 PDE1B 蛋白表达阴性胃癌患者,且 BMAL1 蛋白表达阳性是胃癌患者 ESD 后复发的独立保护因素,说明 BMAL1 蛋白高表达与胃癌患者 ESD 后复发风险降低存在关联,其机制可能与 BMAL1 能抑制音猬因子(SHH)信号通路有关。SHH 信号通路是重要的致癌信号通路,能激活下游 Gli 转录因子调控一系列基因表达,促进肿瘤细胞增殖、存活、分化和迁移^[28]。BMAL1 高表达能抑制 SHH 信号通路,减少 ESD 后残留癌细胞增殖、迁移和转移,从而降低 ESD 后复发风险;同时,BMAL1 蛋白高表达有助于肿瘤细胞周期的正常调控,减缓残留癌细胞生长,进一步降低胃癌患者 ESD 后复发的风险^[29-31]。值得注意的是,吕赛华等^[32]报道,BMAL1 mRNA 在胃癌组织中呈高表达,BMAL1 mRNA ≥ 2.0 为胃癌患者预后不良的独立危险因素,与本研究 BMAL1 蛋白低表达提示复发风险升高的结论存在一定差异,该差异可能与 BMAL1 mRNA 和蛋白表达之间存在时间或空间上的调控差异有关,也可能反

映 BMAL1 在不同肿瘤发展阶段或不同分子亚型中作用机制的差异。此外,检测方法、患者人群异质性及生物节律调控网络的复杂性亦可能影响 BMAL1 的具体功能。

综上所述,PDE1B 蛋白高表达和 BMAL1 蛋白低表达均与早期胃癌患者 ESD 后复发密切相关,可能成为 ESD 后复发的辅助检测指标。但本研究样本量相对有限,且仅采用免疫组织化学法检测蛋白的表达情况,未深入探索其具体作用机制;未来可结合其他检测方法和体外实验研究深入探讨其作用机制,进一步明确 PDE1B、BMAL1 蛋白表达情况与胃癌患者 ESD 后复发的关系。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] WU Y J, HE S Y, CAO M D, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(24): 3093-3100.
- [3] ONO H, YAO K S, FUJISHIRO M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition)[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1): 4-20.
- [4] 李国东. 血清生长抑制蛋白家族成员 5 水平与早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后复发的关系[J]. 中国内镜杂志, 2025, 31(2): 70-75.
- [5] CHEN Q Z, XING C M, ZHANG Q Y, et al. PDE1B, a potential biomarker associated with tumor microenvironment and clinical prognostic significance in osteosarcoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 13790.
- [6] CHEN W Z, HUANG J F, XIONG J B, et al. Identification of a tumor microenvironment-related gene signature indicative of disease prognosis and treatment response in colon cancer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6290261.
- [7] LI X X, WANG X X, YU F X, et al. Development and validation of a prognostic and drug sensitivity model for gastric cancer utilizing telomere-related genes[J]. Transl Oncol, 2025, 52: 102232.
- [8] 唐雅雪, 李媛媛, 赵朝芬, 等. 生物钟基因 BMAL1 及缺氧诱导因子 HIF-1 α 影响鼻咽癌细胞的增殖、迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(3): 371-375.
- [9] ZHANG X, PANT S M, RITCH C C, et al. Cell state dependent effects of Bmal1 on melanoma immunity and tumorigenicity[J]. Nat Com-

- mun, 2024, 15(1): 633.
- [10] CHEN Y B, WANG D D, SONG Y C, et al. Functional polymorphisms in circadian positive feedback loop genes predict postsurgical prognosis of gastric cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(4): 1919-1929.
- [11] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16): 1169-1189.
- [12] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(12): 837-856.
- [13] AROCA-SIENDONES M, MORENO S S, PUENTES P J, et al. Core circadian clock proteins as biomarkers of progression in colorectal cancer[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 967.
- [14] LIU B J, PARK J. Treatment of early gastric cancer[J]. Surg Clin North Am, 2025, 105(1): 55-63.
- [15] ZENG Y, YANG J, ZHANG J W. Early gastric cancer recurrence after endoscopic submucosal dissection: not to be ignored[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(1): 8-12.
- [16] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南(2025 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2025, 42(6): 421-437.
- [17] ZHENG X, XU L. Endoscopic submucosal dissection vs. endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a Meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1702512.
- [18] SAMIDURAI A, XI L, DAS A, et al. Role of phosphodiesterase 1 in the pathophysiology of diseases and potential therapeutic opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2021, 226: 107858.
- [19] ZHAO C G, MO L P, LEI T, et al. miR-5701 promoted apoptosis of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting phosphodiesterase-1B[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(8): 855-863.
- [20] AFSHARI H, NOORI S, SHOKRI B, et al. Co-treatment of naringenin and ketoprofen-RGD suppresses cell proliferation via calmodulin/PDE/cAMP/PKA axis pathway in leukemia and ovarian cancer cells[J]. Iran J Pharm Res, 2023, 22(1): e136131.
- [21] CASTAN A, BADORREY R, DIEZ J A, et al. Debenzylative cycloetherification as a synthetic tool in the diastereoselective synthesis of 3, 6-disubstituted hexahydro-2h-furo [3, 2-b] pyrroles, PDE1 enzyme inhibitors with an antiproliferative effect on melanoma cells[J]. J Org Chem, 2020, 85(9): 5941-5951.
- [22] PRASAD H, MATHEW J K K, VISW-ESWARIAH S S. Receptor guanylyl cyclase C and cyclic GMP in health and disease: perspectives and therapeutic opportunities[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 911459.
- [23] 杨希, 袁琴, 杨兰, 等. PDE1B 表达与胃癌预后和肿瘤微环境的生物信息学分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(6): 1664-1676.
- [24] SCHRADER L A, RONNEKLEIV K S M, HOGENESCH J B, et al. Circadian disruption, clock genes, and metabolic health[J]. J Clin Invest, 2024, 134(14): e170998.
- [25] QU M, ZHANG G X, QU H, et al. Circadian regulator BMAL1: CLOCK promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma by controlling apoptosis and cell cycle[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(2): e2214829120.
- [26] SHAN L, ZHENG W, BAI B, et al. BMAL1 promotes colorectal cancer cell migration and invasion through ERK-and JNK-dependent c-Myc expression[J]. Cancer Med, 2023, 12(4): 4472-4485.
- [27] RODRIGUEZ S C, LOPEZ R A, MARTINEEZ R L, et al. The relationship between clock genes, sirtuin 1, and mitochondrial activity in head and neck squamous cell cancer: effects of melatonin treatment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 15030.
- [28] BERRINO C, OMAR A. Unravelling the mysteries of the sonic hedgehog pathway in cancer stem cells: activity, crosstalk and regulation[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(6): 5397-5419.
- [29] 李泮员, 宣哲, 徐皓, 等. 内镜黏膜下剥离术后行全腹腔镜远端胃切除术和直接行全腹腔镜远端胃切除术治疗早期胃癌的近期疗效[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(5): 519-527.
- [30] 程玉, 郝美玲, 薛晶, 等. 节律因子 BMAL1 通过 SHH 信号转导通路影响胃癌 MGC-803 细胞的增殖[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(9): 661-666.
- [31] 郭恩慧, 成冰, 冯思琦, 等. 生物钟基因 Bmal1 在肿瘤中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(5): 570-575.
- [32] 吕赛华, 张兴. BMAL1 和 miR-552 在胃癌中的表达及其临床价值[J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(5): 296-301.