

• 综 述 •

神经内分泌肿瘤相关生物指标应用的研究进展

罗海静 综述, 赵颖海 审校

(广东医科大学病理系, 广东 湛江 524023)

[摘要] 神经内分泌肿瘤(NENs)起源于神经内分泌细胞,可发生于全身多器官,其生物学行为呈高度异质性,既可为惰性生长,也可为侵袭性生长,甚至早期转移,且不同分级分期 NENs 的生物学特性和预后均有较大差异。因此,该文针对 NENs 的流行现状、最新世界卫生组织分类及重要的生物标志物等研究热点进行综述,旨在为 NENs 的临床规范化诊疗及预后预测提供新进展和新思路。

[关键词] 神经内分泌肿瘤; 生物标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.23.024

中图法分类号:R361+.2

文章编号:1009-5519(2023)23-4073-05

文献标识码:A

Research progress on the application of neuroendocrine tumor related biological indicators

LUO Haijing, ZHAO Yinghai

(Department of Pathology, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China)

[Abstract] Neuroendocrine tumors(NENs) originate from neuroendocrine cells and can occur in multiple organs of the body. The biological behavior of NENs is highly heterogeneous, which can be inert growth, invasive growth, and even early metastasis. The biological characteristics and prognosis of NENs in different grades and stages are quite different. Therefore, this article reviewed the epidemic status of NENs, the latest World Health Organization classification and important biomarkers, aiming to provide new progress and new ideas for clinical standardized diagnosis and prognosis prediction of NENs.

[Key words] Neuroendocrine tumors; Biomarkers; Review

神经内分泌肿瘤(NENs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,具有神经内分泌分化并表达神经内分泌标志物的少见异质性肿瘤。NENs 在人体分布极为广泛,可发生于纯内分泌器官(垂体前叶、甲状旁腺、甲状腺和肾上腺)、纯神经结构(脊柱旁交感神经链、副交感神经节)和具有弥漫性神经内分泌细胞系统的全身多器官(如皮肤、上呼吸道、肺、乳腺、消化、泌尿和生殖器官系统)^[1-2]。本文针对 NENs 的流行现状、最新世界卫生组织(WHO)分类,以及重要的生物标志物等研究热点进行综述,旨在为 NENs 的临床规范化诊疗及预后预测提供新进展和新思路。

1 NENs 的流行现状

近 40 年来全球各地区 NENs 的发病率呈持续上升趋势^[3]。DASARI 等^[4]于 2017 年发表在 JAMA 上的一篇开创性文章中指出,NENs 的发病率已从 1973 年的每 10 万人中的 1.09 上升到 2012 年的每 10 万人中的 6.98,在近 40 年内增幅达 540%。NENs 其中以肺及消化系统 NENs 最为常见,据 SEER 数据库(美国癌症统计流行病学数据库,监测、流行病学和最终结果数据库)显示,胃肠胰腺部位 NENs 的发病率

高达 3.56/10 万人。不少国内外的研究报告指出消化系统 NENs 在不同器官部位的发生率呈现明显差异,一项关于中国胃肠胰腺 NENs 的回顾性流行病学研究^[5],基于中国 23 家单位在 2001—2010 年的统计发现,消化系统 NENs 最常见的发病部位是胰腺(31.5%)和直肠(29.6%),其次是胃贲门(11.6%)和胃体(15.4%)。小肠和结肠 NENs 在所有患者中所占的比例相对较小。

2 NENs 的 WHO 分类现状

2022 年 WHO 内分泌和 NENs 分类,以在特定解剖部位的遗传学证据及临床、流行病学、组织学和预后方面的差异作为支持,将上皮 NENs 分为高分化 NENs 和低分化神经内分泌癌(NECs)^[6]。

不同解剖部位的 NENs 有不同的分类框架。以消化系统和肺为例证,胃肠胰腺 NENs 基于核分裂象数和(或)Ki-67 增殖指数评估的增殖的分级系统严格划分为 G1、G2、G3 级,而 NECs 通常拥有更高的有丝分裂数和(或)Ki-67 标记指数,并根据肿瘤细胞形态分类为小细胞 NECs、大细胞 NECs^[7]。在肺 NENs 中,根据有丝分裂数和(或)Ki-67 标记指数和(或)是

否存在坏死,分化良好的肺 NENs 进一步被分级为 G1 和 G2(目前定义为“典型类癌”和“非典型类癌”),低分化的肺 NECs 分为肺小细胞神经内分泌癌(SC-NEC)和肺大细胞神经内分泌癌(LCNEC)^[6]。

混合神经内分泌-非神经内分泌肿瘤(miNEN)的组织学方面是异质的,并且根据神经内分泌和非神经内分泌成分的各种可能组合而有所不同^[8]。神经内分泌成分的分化程度差异比较大,可以高分化,也可以低分化,其中低分化的神经内分泌成分由 NEC(SCNEC 或 LCNEC 亚型)表示;非神经内分泌成分的形态特征因部位而异,通常反映在相关原发部位的癌中观察到的特征,其中腺癌和鳞状细胞癌是最常见的亚型。

3 应用免疫组织化学指导精准诊断、预测预后、个体化治疗方面的作用

由于 NEN 的高度异质性,且预后依赖于肿瘤等级,NENs 的精准诊断变得愈加重要,同时需要更多的生物标志物来改善患者的预后分类和管理。对于病理工作者,可以使用 NSE、Syn、CgA、CD56、胰岛素瘤相关蛋白 1(INSM1)、生长抑素受体(SSTRs)等免疫组织化学检测来明确神经内分泌分化;p53、视网膜母细胞瘤蛋白 1(Rb1)、死亡结构域相关蛋白(DAXX)、 α 地中海贫血伴智力低下综合征 X 连锁(ATRX)等免疫组织化学检测对分化良好的 NENs-G3 或分化差的 NECs 有重要鉴别意义。此外,结合使用生物标志物和成像方法可以协助诊断、评估治疗的适当性和对治疗的反应^[1]。

近年来,各种靶向药物不断涌现,个体化治疗也不断出现,如肿瘤表达 SSTR2A,患者应用生长抑素类似物(SSAs)长效奥曲肽或兰瑞肽可获益;甲基鸟嘌呤甲基转移酶(MGMT)的免疫组织化学表达或启动子甲基化状态能预测肿瘤对替莫唑胺肿瘤的敏感性。因此,未来纳入基因组和表观遗传生物标志物的前瞻性研究是有必要的,并具有个体化治疗和监测策略的转化潜力。

3.1 INSM1 INSM1 是一种常见的锌指转录因子,具有独特的组织特异性表达模式,其表达仅限于正常的胚胎神经内分泌组织,包括发育中的前脑、后脑、嗅觉上皮、视网膜、小脑、胰腺、胸腺、甲状腺、肾上腺和胃肠道的内分泌细胞,在正常成人组织和大多数非 NENs 中不表达。编码蛋白识别特定的 DNA 靶序列,并下调与神经内分泌细胞分化相关的多个靶基因的表达,对神经内分泌系统的发育起重要调控作用,在早期胰腺内分泌、交感肾上腺谱系及泛神经源前体发育中起着关键作用。此外,INSM1 通过激活 Shh、

PI3K/AKT、MEK/ERK1/2、ADK、p53、cyclin D1、 β -catenin、LSD1 和 N-myc 发挥额外的核活性,助长了 NENs 的发生^[9]。

NENs 细胞通常对神经内分泌分化标志物具有弥漫性和强烈的免疫反应。INSM1 在 NENs 中高水平再表达,已经作为一种新型的 NENs 免疫标志物进入研究专家的视野。近年来的研究表明,商品化的抗 INSM1 单抗能够在多种组织起源的 NENs 中表达,其敏感性和特异性优于现有的神经内分泌标志物^[10-11]。在大多数 NENs 中,特别是在小细胞肺癌(SCLC)中,已证明 INSM1 比其他神经内分泌标志物更敏感,更具有特异性^[12]。因此,INSM1 可以作为 NENs 鉴别诊断中有意义的辅助手段。

由于 INSM1 严格的组织特异性,并在 NENs 中高表达,其调节区域被认为是靶向治疗设计的潜在候选对象^[13]。尽管人们普遍认为,在试图实现有效的肿瘤抑制时,直接靶向转录因子相对困难,但最近的研究表明,在 INSM1 表达的背景下靶向 INSM1 相关信号通路的新策略是有效的^[14]。此外,将针对 NENs 的自杀基因或报道基因与 INSM1 启动子融合可用于 NENs 的有效诊断和治疗^[9]。基于对 INSM1 作为 NENs 特异性生物标志物及其下游信号通路的理解,INSM1 可能成为未来设计新型癌症治疗策略的一大领域。

近年来,有研究发现肺外神经内分泌癌(EPNEC)具有独特的神经内分泌谱系特异性转录谱,且 INSM1 的基因表达降低与侵袭性疾病的特征和较短的总生存期相关^[15]。低 INSM1 基因表达在 EPNEC 中是一种新的潜在不利预后标志物,INSM1 在高级别 NEC 中的潜在预后作用值得在更大的独立系列中进行验证。

3.2 SSTRs SSTRs 属于 G 蛋白偶联受体(GPCR)家族,由 5 种不同亚型的 G 蛋白偶联跨膜受体(SSTR1~5)组成,并作为生长抑素的靶受体发挥生理功能。因此,SSTRs 在介导生长抑素的生物学活性和功能方面起关键作用。

SSTRs 有很多亚型,其中 SSTR2 已经成为诊断和治疗 NENs 的重要靶点^[16-17]。另外,由于 SSAs 和放射性核素的快速发展,基于 SSTRs 的生长抑素受体成像和肽受体放射性核素治疗(PRRT)改变了 NENs 的传统诊断和管理范式。有研究发现,⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT 可准确诊断肺类癌,但原发部位和转移灶 SSTRs 表达程度有差异,提示肿瘤高度的异质性^[18]。此外,⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT 在表达 SSTRs 的胃肠胰腺 NENs 患者的定位、分期和

管理上有重要作用^[19]。

近年来,SSAs 已被广泛用于胃肠胰腺 NENs 的治疗。然而,因为结合的受体结合位点更丰富,SSTR2 拮抗剂(如 JR11)在诊治 NENs 上被报道为较 SSTR2 激动剂(如奥曲肽)更有效^[20]。肽受体 PRRT 为代表的肿瘤靶向放射治疗也成为 NENs 治疗的新热点^[21]。然而,这些疗法的基本要求是肿瘤的 SSTRs 有足够高的表达。SSTRs 的免疫组织化学可以在组织上常规进行,可以为 NENs 的常规诊断和预测提供快速且具有成本效益的方法。

据报道,依赖人眼或采用数字图像分析(DIA)评估 SSTR2 免疫反应性可以作为预测新型 PRRT 效果的方法^[22]。此外,SSTRs 功能成像,例如使用⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT 图像扫描,经常在分期和随访中发现 CT 或 MRI 忽略的额外病变,并提供患者是否适合使用未标记或放射性标记的 SSAs 进行治疗的信息^[23]。还有研究表明,¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTATATE 双示踪显像可以更好地表征肿瘤的异质性,有助于选择受益于治疗的 PRRT 候选人,并评估预后^[24]。总而言之,结合使用 SSTRs 和核医学可以协助诊断、评估治疗的适当性和疗效。

3.3 ATRX/DAXX DAXX 是一种高度特异性的组蛋白伴侣蛋白,选择性引导组蛋白 H3.3 沉积在臂间和端粒异染色质上^[25]。ATRX 是 SWI/SNF 家族中的染色质重塑三磷酸腺苷酶。这 2 种肿瘤抑制基因编码的相关蛋白可以形成复合物,并与组蛋白 H3.3 结合沉积在特定区域,如端粒和着丝粒,并参与凋亡和染色质重塑,对维持体细胞基因组的完整性和稳定性有重要意义。

依赖于核分裂象数和(或)Ki-67 增殖指数评估的 WHO 分级提供了与 NENs 分期无关的重要预后信息^[8]。然而,有丝分裂指数和 Ki-67 测定都容易受到采样问题、解释错误的影响,并且可能不能真实反映这些肿瘤的临床行为。越来越多的证据表明 G3 PanNENs 和 PanNECs 是截然不同的肿瘤,在病因、遗传学、治疗和预后上都有所不同,但在缺乏 G1 或 G2 成分的情况下两者在形态上难以区分^[26]。因此,对于这种临界病例,推荐使用 DAXX/ATRX 免疫组织化学法来协助区分和评估。在胰腺 NENs 中,ATRX、DAXX 的缺失通常用于支持 G3 PanNENs 的诊断;反之则诊断为 PanNECs^[8]。

ATRX 和 DAXX 相互作用形成染色质重塑复合物,它们的丢失导致端粒延长(ALT)和染色体不稳定(CIN)。最近有研究发现,ALT 的存在能够独立预测较短的无复发生存期,并与直径小于或等于 2.0 cm

无功能 PanNENs 较低的总生存率相关,而当替代 ALT 或联合 ALT 时,ATRX/DAXX 免疫标记的丢失也观察到类似的结果^[27]。与此一致的是,印度的一项分析 PanNENs 中 ATRX/DAXX 改变的研究表明,ATRX/DAXX 表达缺失是发病机制的晚期事件,与侵袭性表型相关^[28]。基于 DAXX 或 ATRX 基因改变可以直接通过免疫组织化学检测到,DAXX 和 ATRX 免疫组织化学分析可以替代 ALT 状态评估所需劳动强度更高的荧光原位杂交(FISH)技术,纳入到 PanNENs 的预后评估项目中,特别是对于无功能 PanNENs^[8]。

3.4 Rb/p53 Rb、p53 蛋白均属于肿瘤抑制因子,在细胞转化和肿瘤抑制中具有重要作用。Rb 具有独特的细胞谱系特异性作用,对调节神经内分泌细胞命运至关重要。p53 基因分为野生型和突变型 2 种,其中野生型 p53 蛋白极不稳定,并具有反式激活功能和广谱的肿瘤抑制作用。Rb、p53 基因的缺失或突变已被证实是许多肿瘤发生的原因之一,两者相互调节,对 SCLC 的发生发展起重要作用^[29]。

分化良好的 NENs 通常没有 TP53 和 Rb1 基因突变,包括具有高增殖率的 NENs-G3;因此,肿瘤细胞未检测到 p53 蛋白的表达,保留 Rb 蛋白的表达。相比之下,低分化 NENs 经常在 p53 和 Rb1 基因中出现突变,表现为核 Rb 表达缺失和 p53 过表达^[7-8]。与 DAXX 和 ATRX 免疫标记只适用于胰腺 NENs 不同,使用 p53 和 Rb 蛋白作为低分化 NENs 的标记对所有位点都是有效的。因此,推荐使用 Rb、p53 免疫组织化学检测协助鉴别诊断 NENs-G3 和 NECs^[8]。

NENs 的最新分类已将 NENs-G3 定义为与低分化 NECs 不同的实体^[8]。另外,既往很多研究都发现 NENs-G3、LCNEC 和 SCNEC 患者对 EP(足叶乙苷、顺铂)化疗的预后和反应不同,2 个 Ki-67 增殖指数均大于 55%但组织学特征不同的肿瘤对铂基化疗的反应存在差异,这些都提示 PanNENs-G3 患者的治疗选择和分层仍有待完善。

一项日本关于胰腺 NENs-G3 的多中心、回顾性研究发现,2 种不同类别 NENs-G3 和 NECs-G3 对铂类化疗(EP)的反应存在显著差异,且 Rb 缺失与胰腺 NENs-G3 患者对铂类药物的治疗反应相关^[30]。另一项关于大细胞 NECs 分子亚型预测化疗结果的回顾性研究进一步明确 Rb1 突变状态和 Rb1/p16 蛋白表达是化疗反应的预测标志物,可能有助于指导晚期 LCNEC 疾病的治疗决策^[31]。因此,通过下一代测序(NGS)进行的 Rb 和 p53 基因突变分析可以在使用的扩展癌症基因组中进行,Rb 和 p53 的免疫组织化学

可以取代昂贵的基因检测,有效地用于筛选,为病理学家提供有用的诊断提示,并为临床医生提供治疗指导方向。

3.5 MGMT MGMT 是一种高效的 DNA 直接修复酶,能修复 DNA 序列中的 O⁶-甲基鸟嘌呤损伤,是人类细胞中迄今发现的唯一一种修复该损伤的甲基转移酶。MGMT 对基因组的稳定性至关重要,如果 MGMT 异常,不能发挥正常的作用或作用不足,将导致 DNA 中 G:C 配对转换为 A:T 配对,就会导致癌基因的激活和抑癌基因失活,进一步发展引起肿瘤。

不可切除的 NENs 通常对标准治疗方法反应不佳。在一些临床试验中,替莫唑胺在晚期或转移性、侵袭性和低分化 NENs 的治疗中获得了令人鼓舞的结果^[25]。2022 年版中国抗癌协会 NENs 诊治指南中指出,对 Ki-67 增殖指数低于 55% 的 G3 级 NENs 患者,推荐替莫唑胺为主的化疗方案,而对 Ki-67 增殖指数大于或等于 55% 的 G3 级 NENs,可参考 NECs 的化疗方案^[1]。由于 NENs 的高度生物异质性,建立预测替莫唑胺治疗反应的生物标志物对于避免不必要的治疗至关重要。

替莫唑胺是一种烷化剂,能使 DNA 鸟嘌呤 O⁶ 位发生烷基化而产生抗肿瘤活性,从而导致 DNA 错配和肿瘤细胞死亡。在胶质母细胞瘤中,对替莫唑胺反应的预测是基于 MGMT 基因甲基化状态的评估,因为 MGMT 高表达会抵消烷化剂的治疗效果,从而导致化疗耐药^[32]。因此,可以尝试通过检测 MGMT 状态来评估替莫唑胺的活性和疗效。有不少研究发现,甲基化特异性聚合酶链反应(MSP)可能是一种用于评估 MGMT 基因甲基化很有前景的技术,进而预测 NENs 中对替莫唑胺的反应,这需要更多的前瞻性临床试验来进行验证^[33]。

一项通过免疫组织化学检测 MGMT 和错配修复系统(MMR)蛋白在一系列 PanNENs 中的表达实验研究发现,MGMT 低表达 PanNENs 多见于病理分级高、Ki-67 指数高和无功能肿瘤,这提示 MGMT 的表达降低与胰腺 NENs 进展的高风险相关;同时,该研究还观察到, PanNENs 低表达 MGMT 的患者比 PanNENs 高表达 MGMT 的患者无复发生存期更短^[34]。因此,未来 MGMT 的表达可能被认为是了解 PanNENs 生物学行为的一种标记。

4 小 结

目前可用于 NENs 诊断与鉴别诊断、指导治疗及预后评估的生物标志物丰富多样,包括 INSM1、SSTRs、ATRX、DAXX、Rb、p53、MGMT 等,不同器

官部位 NENs 的分子表达谱具有重要的临床研究价值,要将对 NENs 分子认识的快速进展转化为诊断、预后或预测标记,仍有许多工作要做。值得注意的是,在不久的将来,随着分子检测手段的发展,关键分子在组织样本中的免疫组织化学应用将为 NENs 诊断中的细胞生物学和治疗问题的评估提供有价值且有经济收益的信息。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会. 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)[J]. 中国癌症杂志,2022,32(6):545-580.
- [2] 梁贶,吴文铭,聂勇战,等.《中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)》解读[J]. 协和医学杂志,2023,14(1):94-100.
- [3] CHAUHAN A, KOHN E, DEL RIVERO J. Neuroendocrine tumors-less well known, often misunderstood, and rapidly growing in incidence[J]. JAMA Oncol,2020,6(1):21-22.
- [4] DASARI A, SHEN C, HALPERIN D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the united states[J]. JAMA Oncol, 2017,3(10):1335-1342.
- [5] FAN J H, ZHANG Y Q, SHI S S, et al. A nationwide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china [J]. Oncotarget,2017,8(42):71699-71708.
- [6] GUIDO R, KLIMSTRA D S, ABEDI-ARDEKANI B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal [J]. Mod Pathol,2018,31(12):1770-1786.
- [7] 中华医学会病理学分会消化疾病学组,2020 年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2020 版)[J]. 中华病理学杂志,2021,50(1):14-20.
- [8] WAN X Y, CHEN J, WANG J W, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary adenomas/pituitary neuroendocrine tumors: Clinical practices, controversies, and perspectives[J]. Curr Med Sci,2022,42(6):1111-1118.
- [9] CHEN C, NOTKINS A L, LAN M S. Insulino-

- ma-associated-1: From neuroendocrine tumor marker to cancer therapeutics[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(8):1597-1604.
- [10] 王劲松, 王彬, 苟思琪, 等. INSM1 在胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断中的价值[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(4):407-411.
- [11] 程凯, 章如松, 王璇, 等. 肺神经内分泌肿瘤中 INSM1 的表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(3):258-263.
- [12] 程凯, 梁艳, 饶秋. INSM1: 一种新的神经内分泌肿瘤免疫标记物: INSM1 在临床病理诊断中意义研究进展[J]. *诊断病理学杂志*, 2019, 26(12):860-864.
- [13] MAHALAKSHMI B, BASKARAN R, SHANMUGAVADIVU M, et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1): A potential biomarker and therapeutic target for neuroendocrine tumors[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(3):367-376.
- [14] CHEN C, BRESLIN M B, GUIDRY J J, et al. 5'-Iodotubercidin represses insulinoma-associated-1 expression, decreases cAMP levels, and suppresses human neuroblastoma cell growth[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(14):5456-5465.
- [15] METOVIC J, LA SALVIA A, RAPA I, et al. Molecular subtypes of extra-pulmonary neuroendocrine carcinomas identified by the expression of neuroendocrine lineage-specific transcription factors[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(3):388-399.
- [16] EYCHENNE R, BOUVRY C, BOURGEOIS M, et al. Overview of radiolabeled somatostatin analogs for cancer imaging and therapy[J]. *Molecules*, 2020, 25(17):4012.
- [17] SI Y, KIM S, OU J, et al. Anti-SSTR2 antibody-drug conjugate for neuroendocrine tumor therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(7/8):799-812.
- [18] PARK H, SUBRAMANIAM R M. Diagnosis and treatment of lung neuroendocrine neoplasms: Somatostatin receptor pet imaging and peptide receptor radionuclide therapy[J]. *PET Clin*, 2023, 18(2):223-231.
- [19] KANDATHIL A, SUBRAMANIAM R M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor diagnosis: DOTATATE PET/CT[J]. *PET Clin*, 2023, 18(2):189-200.
- [20] FANI M, NICOLAS G P, WILD D. Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(Suppl 2):61S-66S.
- [21] BASU S, PARGHANE R V, KAMALDEEP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(5):447-464.
- [22] WATANABE H, FUJISHIMA F, KOMOTO I, et al. Somatostatin receptor 2 expression profiles and their correlation with the efficacy of somatostatin analogues in gastrointestinal [J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(3):775.
- [23] FONTI R, PANICO M, PELLEGRINO S, et al. Heterogeneity of SSTR2 expression assessed by ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT using coefficient of variation in patients with neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(10):1509-1514.
- [24] KAEWPUT, C, VINJAMURI S. Role of combined ⁶⁸Ga DOTA-peptides and ¹⁸F FDG PET/CT in the evaluation of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(2):280.
- [25] DE MESTIER L, WALTER T, EVRARD C, et al. Temozolomide alone or combined with capecitabine for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumor[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(1/2):83-91.
- [26] 孟宇. 高级别胃肠胰神经内分泌肿瘤的分子特征[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(14):995.
- [27] HACKENG W M, BROSENS L A A, KIM J Y, et al. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ATRX/DAXX and alternative lengthening of telomeres(ALT) are prognostically independent from ARX/PDX1 expression and tumour size[J]. *Gut*, 2021, 71(5):961-973.
- [28] LACOMBE C, DE RYCKE O, COUVELARD A, et al. Biomarkers of response to etoposide-platinum chemotherapy in patients with grade 3 neuroendocrine neoplasms [J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(4):643.
- [29] TAN H L, SOOD A, RAHIMI(下转第 4083 页)

are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(5):1399-1410.

- [33] DUTTA S, LAI A, SCHOLZ-ROMERO K, et al. Hypoxia induced small extracellular vesicle proteins regulate proinflammatory cytokines and systemic blood pressure in pregnant rats [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2020, 134(6):593-607.
- [34] HARAPAN H, YENI C M. The role of microRNAs on angiogenesis and vascular pressure in preeclampsia: The evidence from systematic review [J]. *Egyptian J Med Hum Genet*, 2015, 16(4):313-325.
- [35] VIGORITO E, KOHLHAAS S, LU D, et al. miR-155: An ancient regulator of the immune system [J]. *Immunol Rev*, 2013, 253(1):146-157.
- [36] LIU D F, LI S M, ZHU Q X, et al. The involvement of miR-155 in blood pressure regulation in pregnant hypertension rat via targeting FOXO3 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20):6591-6598.
- [37] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):721-722.
- [38] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1):9-17.
- [39] 卢健翔, 石瑾秋, 周芸, 等. miR-155 对子痫前期滋养层细胞炎症应答的调控研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(7):742-745.
- [40] 李聪聪, 赵金艳, 吴姣, 等. miR-155 研究进展 [J]. *生物技术通报*, 2018, 34(11):70-82.
- [41] KIM J, LEE K S, KIM J H, et al. Aspirin prevents TNF- α induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: Role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104(1):185-198.
- [42] 吴念轩, 严晨曦, 傅瑶. 外泌体在机体免疫调节中的作用与研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(3):273-277.
- [43] 扎西吉, 咸育婷. 自身免疫性肝病外周血 miR-21、miR-155 表达及其与 Th17、Treg 细胞平衡的关系 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(5):581-586.
- [44] 曹卫平, 甘梦雯, 陈廷美, 等. HELLP 综合征患者实验室参数变化的临床研究 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(13):2172-2177.
- [45] SALOMON C, RICE G E. Role of exosomes in placental homeostasis and pregnancy disorders [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 145:163-179.
- [46] 张展, 王媛媛, 李爱萍, 等. 子痫前期患者胎盘组织中 miR-155 及 CXCR4 的表达及意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9):1167-1171.

(收稿日期:2023-02-25 修回日期:2023-08-18)

(上接第 4077 页)

H A, et al. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):890-903.

- [30] HIJIOKA, S, HOSODA W, MATSUO K, et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: A Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4625-4632.
- [31] DERKS J L, LEBLAY N, THUNNISSEN E, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1):33-42.
- [32] 皇秋莎, 石雪迎. 胰腺神经内分泌肿瘤中 MGMT 的研究进展 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(2):194-197.
- [33] DELLA MONICA R, CUOMO M, VISCONTI R, et al. Evaluation of MGMT gene methylation in neuroendocrine neoplasms [J]. *Oncol Res*, 2022, 28(9):837-845.
- [34] BAN X, MO S, LU Z, et al. Expression and methylation status of MMR and MGMT in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors and potential clinical applications [J]. *Endocrine*, 2022, 77(3):538-545.

(收稿日期:2023-03-21 修回日期:2023-08-23)