



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.008  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.008  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(4):449-457.

· 基础研究 ·

## CCDC34 在胃肠道间质瘤中的表达及其与血管生成的关系

支小飞, 陈思俊, 华如衡, 朱建伟

(南通大学附属医院 普通外科, 江苏 南通 226001)

### 摘要

**背景与目的:** 卷曲螺旋结构域 (CCDC) 家族蛋白具有重要生物学功能, 其中成员 CCDC34 在多种癌中过表达, 参与肿瘤血管生成, 但其在胃肠道间质瘤 (GIST) 中的表达与作用尚未见报道。本研究探讨 GIST 组织中 CCDC34 的表达及其与血管生成的关系。

**方法:** 用免疫组化法检测 84 例 GIST 组织标本及 30 例正常胃肠道黏膜组织标本中 CCDC34 的表达与微血管密度 (MVD) (以 CD34 标记), 分析 CCDC34 表达与 GIST 患者临床病理特征及 MVD 计数的关系; 用慢病毒转染方法分别将 CCDC34 过表达载体与 CCDC34 干扰载体转染人 GIST 细胞系 GIST882, 建立 CCDC34 过表达 GIST882 细胞或 CCDC34 干扰 GIST882 细胞; 将 60 只裸鼠随机均分为 3 组, 分别皮下注射无处理的 GIST882 细胞 (模型组)、CCDC34 过表达 GIST882 细胞 (过表达组)、CCDC34 干扰 GIST882 细胞 (干扰组), 建立移植瘤模型。3 周后处死各组裸鼠, 采用免疫组化法检测各组移植瘤组织 MVD, Western blot 法检测各组移植瘤组织 PI3K、p-Akt、VEGF-C 蛋白的表达。

**结果:** CCDC34 在 GIST 组织中的阳性表达率明显高于正常胃肠道黏膜组织 (90.16% vs. 27.5%,  $\chi^2=10.295$ ,  $P=0.001$ )。CCDC34 表达与患者性别、年龄、肿瘤部位等无关 (均  $P>0.05$ ), 而与肿瘤的危险度分级、肿瘤大小、肿瘤细胞核分裂象和局部侵犯、坏死及转移明显有关 (均  $P<0.05$ ); CCDC34 蛋白表达与 MVD 计数呈明显正相关 ( $r=0.695$ ,  $P<0.001$ )。与模型组比较, 过表达组移植瘤组织 MVD 及 PI3K、p-Akt、VEGF-C 蛋白表达明显升高, 而干扰组以上指标则呈明显的反向变化 (均  $P<0.05$ )。

**结论:** CCDC34 在 GIST 中表达升高, CCDC34 过表达可以促进的血管生成, 从而致 GIST 进展, 其机制与激活 PI3K/Akt 信号通路有关, 故该通路可望成为 GIST 治疗的新靶点。

### 关键词

胃肠道间质肿瘤; 卷曲螺旋结构域蛋白 34; 新生血管化, 病理性  
中图分类号: R735

## CCDC34 expression and its relationship with angiogenesis in gastrointestinal stromal tumors

ZHI Xiaofei, CHEN Sijun, HUA Ruheng, ZHU Jianwei

(Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

### Abstract

**Background and Aims:** The family of coiled-coil domain-containing (CCDC) protein is of great biological significance, and its member CCDC34 is found to be overexpressed in various cancers and involved in tumor angiogenesis. However, its expression and function in gastrointestinal stromal tumors (GIST) have not been

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81702369)。

**收稿日期:** 2019-11-19; **修订日期:** 2020-03-21。

**作者简介:** 支小飞, 南通大学附属医院主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的基础及临床方面的研究。

**通信作者:** 支小飞, Email: zxf6739@163.com

reported yet. This study was conducted to examine the CCDC34 expression and its relationship with angiogenesis in GIST.

**Methods:** The CCDC34 expressions and the microvascular density (MVD) counts (labeled with CD34) in 84 specimens of GIST tissues and 30 specimens of normal gastrointestinal mucosal tissue were detected by immunohistochemical staining. The relationship between CCDC34 expression and clinicopathologic features of GIST patients as well as the MVD count were analyzed. Human GIST cells were transfected with CCDC34 overexpression vectors or CCDC34 interference vectors to establish CCDC34 overexpression and CCDC34 interference GIST882 cells through lentiviral transfection technique. Sixty nude mice were equally randomized into 3 groups, and were subcutaneously injected with untreated GIST882 cells (model group), CCDC34 overexpression GIST882 cells (overexpression group) and CCDC34 interference GIST882 cells (interference group) to create the tumor xenograft models. All nude mice were sacrificed 3 week later, the MVD counts and the protein expressions of PI3K, p-Akt, and VEGF-C in the tumor xenografts were determined by immunohistochemical staining and Western blot analysis, respectively.

**Results:** The positive expression rate of CCDC34 in GIST tissue was significantly higher than that in normal gastrointestinal mucosal tissue (90.16% vs. 27.5%,  $\chi^2=10.295$ ,  $P=0.001$ ). The CCDC34 expression was irrelevant to the sex age and tumor site (all  $P>0.05$ ), but was significantly related to tumor risk grade, tumor size, tumor cell mitotic and local invasion, necrosis and metastasis (all  $P<0.05$ ); CCDC34 protein expression was positively correlated with MVD count ( $r=0.695$ ,  $P<0.001$ ). Compared with the model group, the MVD count and protein expressions of PI3K, p-Akt and VEGF-C in the xenograft tissues from overexpression group were significantly increased, while significant opposite changes in above parameters were observed in the xenograft tissues from interference group (all  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** The CCDC34 expression is increased in GIST, and CCDC34 overexpression can promote angiogenesis, and thereby enable GIST progression. The mechanism may be associated with activation of the PI3K/Akt signaling pathway. So, this pathway may become a new target for the treatment of GIST.

#### Key words

Gastrointestinal Stromal Tumors; Coiled-Coil Domain-Containing 34; Neovascularization, Pathologic

**CLC number:** R735

胃肠道间质瘤 (GIST) 是起源于胃肠道肌层的间叶源性肿瘤, 发病率约 1~2/10 000, 约占胃肠道恶性肿瘤 1%~3%<sup>[1]</sup>。手术治疗是目前主要的治疗手段, 但术后仍有 40%~80% 的 GIST 患者出现复发<sup>[2]</sup>。因此, 研究 GIST 发生机制并寻找有效治疗手段迫在眉睫。GIST 发生发展过程极其复杂, 涉及多种分子信号通路参与。

卷曲螺旋结构域蛋白 34 (coiled-coil domain-containing 34, CCDC34) 在 1 例视网膜和视网膜色素上皮联合错构瘤患者中首次发现, 也被称为 NY-REN-41, 包括 373 个氨基酸, 位于 11p14.1 染色体上。目前研究发现, CCDC34 在膀胱癌<sup>[3]</sup>、宫颈癌<sup>[4]</sup>、直肠癌<sup>[5]</sup>和肝癌<sup>[6]</sup>等多种肿瘤中过表达, 促进其细胞增殖和迁移。Hu 等<sup>[7]</sup>在食管鳞状细胞癌中 CCDC34 差异表达水平与 ESCC 组织的淋巴结转移和 TNM 分期显著相关, 且高表达 CCDC34 患者预

后不良。除此之外, 他们还发现 CCDC34 和 VEGF 之间存在明显的相关性。Qi 等<sup>[8]</sup>研究表明在胰腺癌细胞中沉默 CCDC34 后通过抑制 PI3K/Akt 信号通路阻滞肿瘤血管生成等作用。由此可以看出 CCDC34 在肿瘤血管生成中发挥至关重要的作用。然而, CCDC34 在 GIST 中的表达水平和作用尚不清楚, 本研究通过分析 GIST 组织中 CCDC34 的表达和微血管密度 (microvessel density, MVD) 的数量, 并在荷瘤鼠模型上探讨其对 GIST 血管生成的作用及机制, 为临床治疗 GIST, 提供理论参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

收集 2018 年 1 月—2019 年 2 月我院病理科经外科切除的 GIST 组织标本 84 例, 患者年龄 45~79 岁,

平均(55.25±7.21)岁;肿瘤位于胃48例,小肠20例,结直肠8例及胃肠外8例;组织学分型:上皮样细胞型5例,梭形细胞型71例和混合细胞型8例;32例局部侵犯(浸润消化道壁或邻近脏器);31例有坏死,34例转移(盆腹腔转移15例,肝转移5例,淋巴结转移4例);肿瘤最大径0.4~25 cm。另选取30例正常胃肠道黏膜组织作为对照,所有患者年龄46~78岁,平均(54.16±5.12)岁。

## 1.2 实验材料

CCDC34 pcDNA过表达载体(采用的质粒为pLVX-IRES-Hyg)、CCDC34干扰载体(采用pRNAT-u6.2载体),其对应的包装质粒均由广州锐博生物技术公司设计和构建;兔抗CCDC34单克隆抗体、兔抗人CD34单克隆抗体、兔抗人PI3K单克隆抗体、兔抗人p-Akt单克隆抗体、兔抗人VEGF-C单克隆抗体、HRP标记的兔二抗购自英国Abcam公司;蛋白提取试剂盒、BCA试剂盒、DAB免疫组织化学显色试剂盒、发光试剂盒、潮霉素B、遗传霉素购自生工生物工程(上海)股份有限公司;293T和GIST882细胞株购自上海研生实业有限公司。4周龄雄性BALB/c裸鼠,体质量为12~15 g,购买于南京大学模式动物研究所。TransLv™ Lentivirus qPCR Titration Kit购自北京全式金生物技术公司。Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司

## 1.3 免疫组化检测染色及结果判读

**1.3.1 免疫组化检测** 经常规石蜡包埋标本,制备5 μm厚连续切片。3% $H_2O_2$  10 min阻断内源性过氧化物酶,正常家兔血清室温封闭10 min,加入一抗于4℃孵育过夜。次日,PBS冲洗3次,生物素化羊抗兔二抗37℃孵育30 min,PBS冲洗3次,辣根酶标记链酶卵白素37℃孵育45 min,漂洗后DAB显色,苏木素复染封片,中性树脂封片,镜下观察并获得图像。

**1.3.2 结果判定** 以胞质出现浅黄色至棕褐色者为阳性,染色强度评分标准为基本不着色记0分,浅黄色记1分,棕黄色记2分,棕褐色记3分;阳性细胞所占比例评分标准为:0%记0分,1%~25%记1分,26%~50%记2分,51%~75%记3分,76%~100%记4分。两项指标评分乘积,判定结果如下:阴性为0~3分,4~12分为阳性。以不含

一抗的标本作为阴性对照。

**1.3.3 MVD计数** 肿瘤边缘区微血管计数采用郭黎姣等<sup>[8]</sup>的方法。用CD34标记微血管,先于40倍光镜下选出3个微血管着色最密集的区域,然后在200倍视野下计数微血管。判定结果如下:被抗体染色的细胞或细胞团记为1个微血管,排除管径>8个红细胞直径及汇管区血管。MVD数量为3个视野的均值。

## 1.4 CCDC34干扰/过表达GIST882稳定转染细胞株的建立

**1.4.1 CCDC34过表达GIST882稳定转染细胞株的建立** 具体步骤参照文献<sup>[9]</sup>,将包装质粒1、2和CCDC34 pcDNA过表达载体按照5:3:2比例加入到opti-MEM中混匀,另用转染试剂PEI将opti-MEM预混。室温静置20 min后,将两者混合。缓慢加入293T细胞中。分别于24、48 h收集2次病毒备用,采用TransLv™ Lentivirus qPCR Titration Kit检测慢病毒的滴度。将获得的病毒感染SKOV3细胞(MOI=20),采用潮霉素B进行筛选出CCDC34过表达GIST882稳定转染细胞株。

**1.4.2 CCDC34干扰GIST882稳定转染细胞株的建立** 基本操作如1.4.1。最后采用遗传霉素进行筛选出CCDC34干扰GIST882稳定转染细胞株。

## 1.5 动物造模及分组

将无处理的GIST882及CCDC34干扰/过表达GIST882细胞株于培养基中培养传代后,调整密度为 $1 \times 10^7$ 个/mL,在裸鼠第二乳垫部皮下注射0.2 mL细胞液,建立60只荷瘤鼠,分为模型组(无处理的GIST882细胞)、CCDC34干扰组(CCDC34干扰GIST882细胞)和CCDC34过表达组(CCDC34过表达GIST882细胞),每组各20只。在接种部位乳垫处出现质地较硬,肿瘤结节认为造模成功。3周后处死裸鼠,完整切除肿瘤组织。

## 1.6 Western blot 实验

收集各组细胞/组织裂解,用BCA定量裂解的蛋白,进行SDS-PAGE电泳,转至PVDF膜,用含5%脱脂奶粉封闭。用一抗在室温下孵育2 h、洗膜;用羊抗兔HRP二抗在室温下孵育1 h、洗膜,ECL显影。化学发光系统拍照。

## 1.7 统计学处理

所有的数据均采用SPSS 21.0软件进行分析。

计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态分布的计量资料, 两组比较采用独立样本  $t$  检验, 多组比较采用单因素方差分析; 计数资料用例数 (百分比) [ $n$  (%)] 表示, 组间率的比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Pearson 相关分析法, 检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 GIST 组织和正常胃肠道黏膜组织 CCDC34 表达

免疫组化染色显示, CCDC34 在 GIST 组织中的阳性表达率 (86.90%, 73/84) 明显高于正常胃肠道黏膜组织的 (16.67%, 5/30) ( $\chi^2 = 98.175$ ,  $P = 0.001$ ) (图 1)。

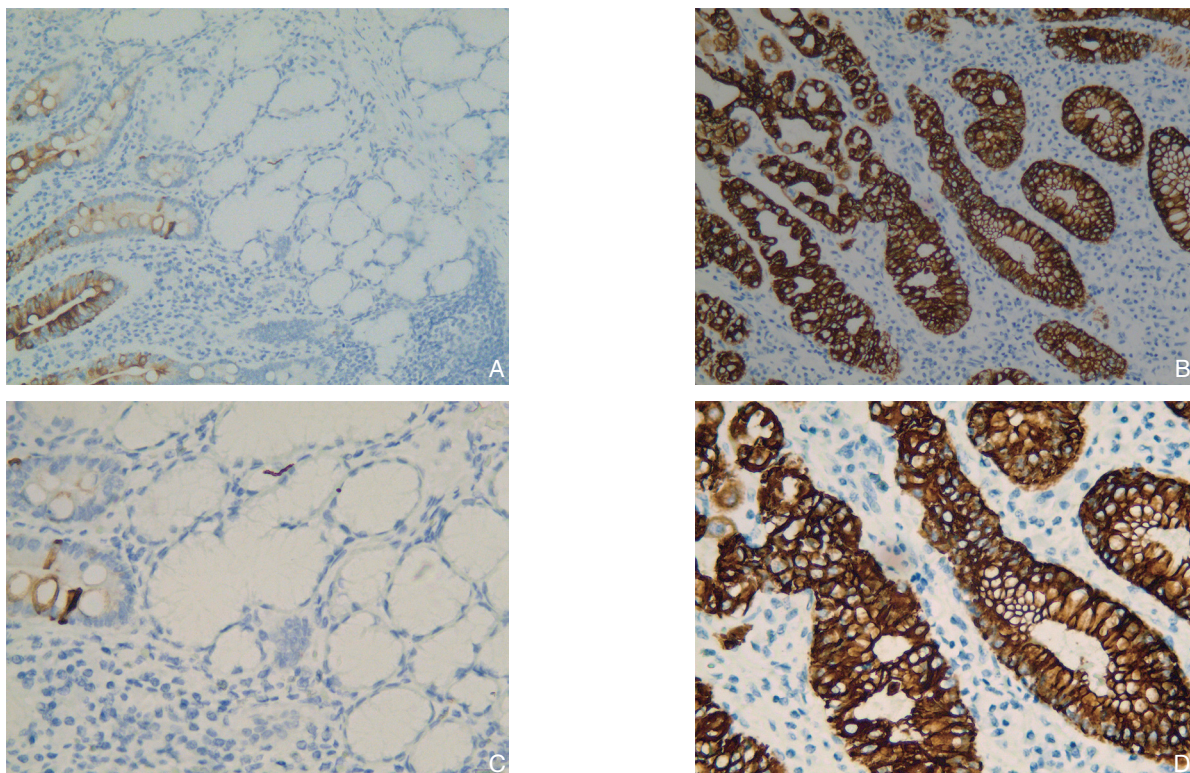


图 1 免疫组化检测 CCDC34 表达 A: 正常胃肠道黏膜组织 ( $\times 100$ ); B: GIST 组织 ( $\times 100$ ); C: 正常胃肠道黏膜组织 ( $\times 200$ ); D: GIST 组织 ( $\times 200$ )

Figure 1 Immunohistochemical staining for CCDC34 expression A: Normal gastrointestinal mucosal tissue ( $\times 100$ ); B: GIST tissue ( $\times 100$ ); C: Normal gastrointestinal mucosal tissue ( $\times 200$ ); D: GIST tissue ( $\times 200$ )

### 2.2 CCDC34 表达与 GIST 患者临床病理特征的关联性

CCDC34 表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型等无关 (均  $P > 0.05$ ), 而与肿瘤的危险度分级、肿瘤大小、肿瘤细胞核分裂象和局部侵犯、坏死和转移有关 (均  $P < 0.05$ ) (表 1)。

### 2.3 GIST 组织中的 CCDC34 与 MVD 计数的相关性

Spearman 相关分析表明, CCDC34 表达

与 MVD 计数呈现明显的正相关性 ( $r = 0.695$ ,  $P < 0.001$ ) (图 2)。

### 2.4 转染效率检测结果

与空白对照组比较, CCDC34 干扰组 GIST882 细胞 CCDC34 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。CCDC34 过表达组 GIST882 细胞 CCDC34 蛋白表达水平明显升高 ( $P < 0.05$ )。CCDC34 的蛋白表达在空白对照组、干扰对照组和过表达对照组无统计学差异 (均  $P > 0.05$ ) (图 3)。

表 1 CCDC34 表达与 GIST 患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of CCDC34 expression with the clinicopathologic characteristics of the GIST patients [n (%)]

参数	n	CCDC34 蛋白表达		$\chi^2$	P	参数	n	CCDC34 蛋白表达		$\chi^2$	P	
		阴性	阳性					阴性	阳性			
性别						危险度						
男	35	31 (88.57)	4 (11.43)	0.411	0.521	高	33	25 (75.76)	8 (24.24)	23.111	0.000	
女	49	42 (85.71)	7 (14.29)			中	25	24 (95.83)	1 (4.17)			
年龄 (岁)					低	15	14 (92.31)	1 (7.69)				
$\geq 60$	38	34 (89.47)	4 (10.53)	极低	11	10 (90.91)	1 (9.09)					
$< 60$	46	39 (84.78)	7 (15.21)	0.707	0.400	局部侵犯						
肿瘤大小 (cm)						有	32	31 (96.88)	1 (3.13)	13.075	0.000	
$< 5$	26	25 (96.15)	1 (3.85)	8.992	0.003	无	52	42 (80.77)	10 (19.23)			
$\geq 5$	58	48 (82.76)	10 (17.24)			转移						
肿瘤部位						有	34	32 (94.12)	2 (5.88)	10.631	0.001	
胃	48	41 (85.42)	7 (14.58)	1.414	0.767	无	50	41 (78.05)	9 (21.95)			
小肠	20	18 (90.00)	2 (10.00)			坏死						
结直肠	8	7 (87.50)	1 (12.50)			有	31	30 (96.77)	1 (3.23)	13.075	0.000	
胃肠外	8	7 (87.50)	1 (12.50)			无	53	43 (81.13)	10 (18.67)			
核分裂象 (/50HPF)												
$< 5$	45	36 (80.00)	9 (20.00)	10.286	0.001							
$\geq 5$	39	37 (94.87)	2 (5.13)									

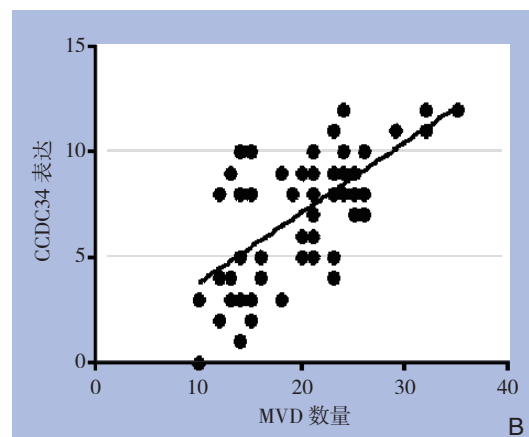
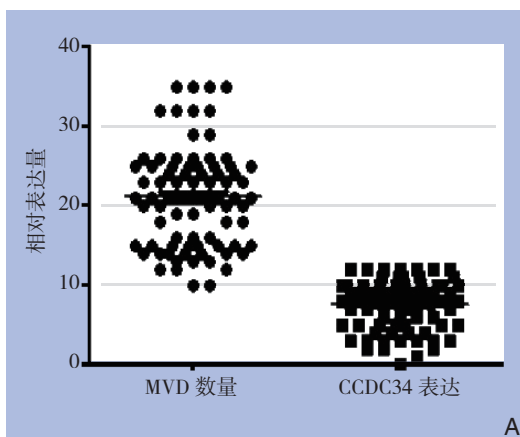


图 2 CCDC34 表达与 MVD 计数的关系 A: 在 GIST 组织 CCDC34 表达量与 MVD 计数值散点图; B: GIST 组织中的 CCDC34 与 MVD 计数之间的相关性散点图

Figure 2 Relationship between CCDC34 expression and MVD count A: Scatter plot of CCDC34 expression levels and MVD counts in GIST tissues; B: Scatter plot of correlation between CCDC34 expression and MVD count in GIST tissues

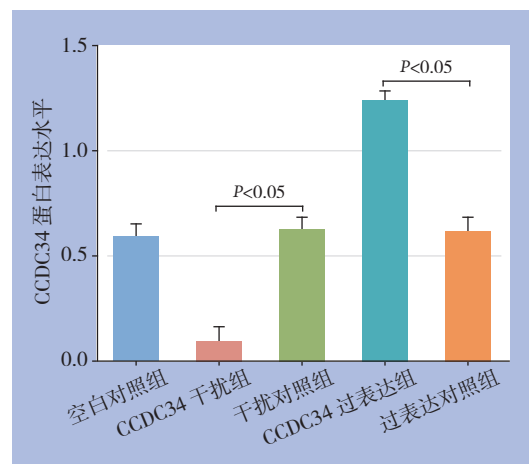
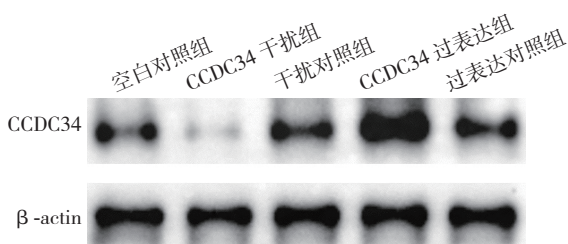


图 3 Western blot 检测转染效率

Figure 3 Transfection efficiency detected by Western blot analysis

## 2.5 各组移植瘤 MVD 计数比较

以 CD34 标记的微血管进行 MVD 计数值分析, 结果显示, 与模型组移植瘤 MVD 计数 ( $18.52 \pm 3.26$ ) 比较, CCDC34 过表达组裸

鼠移植瘤 MVD 计数 ( $29.56 \pm 2.49$ ) 明显增加 ( $t=11.63, P<0.01$ ); CCDC34 干扰组裸鼠移植瘤 MVD 计数 ( $6.21 \pm 1.52$ ) 明显降低 ( $t=14.64, P<0.01$ ) (图4)。

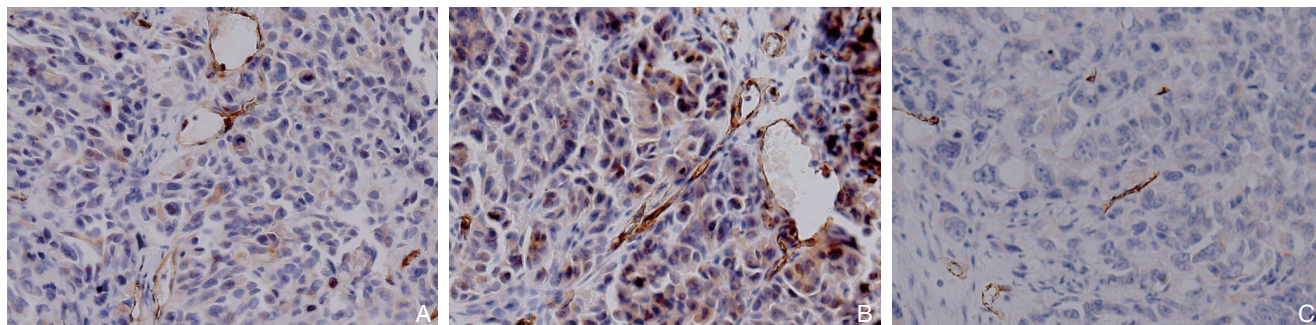


图4 各组移植瘤 MVD 计数检测 ( $\times 200$ ) A: 模型组; B: CCDC34 过表达组; C: CCDC34 干扰组

Figure 4 Detection of MVD counts in the tumor xenografts of each group A: Model group; B: CCDC34 overexpression group; C: CCDC34 interference group

## 2.6 各组移植瘤组织中 PI3K、p-Akt、VEGF-C 表达

与模型组比较, CCDC34 过表达组移植瘤

组织中 PI3K、p-Akt、VEGF-C 明显增加 (均  $P<0.05$ ); CCDC34 干扰组移植瘤组织中 PI3K、p-Akt、VEGF-C 明显降低 (均  $P<0.05$ ) (图5)。

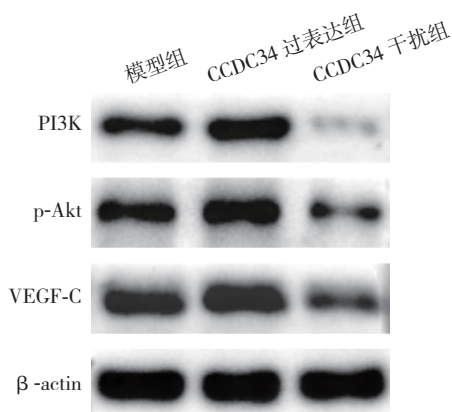
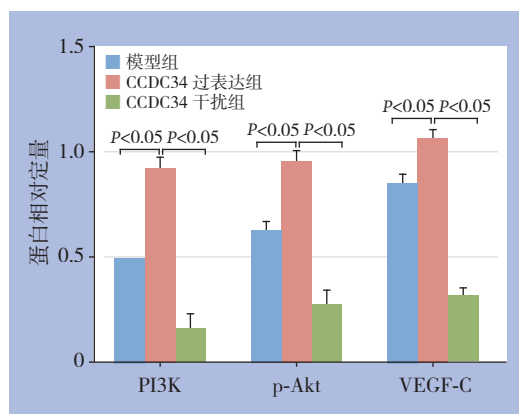


图5 各组移植瘤组织中 PI3K、p-Akt、VEGF-C 表达比较

Figure 5 Comparison of expressions of PI3K, p-Akt and VEGF-C in tumor tissues of each group



## 3 讨论

卷曲螺旋 (coiled-coil) 是一种在蛋白质中鉴定出来的特殊结构基序。该结构基序参与一系列生物学功能, 如细胞分裂, 基因表达调控, 药物传递和膜融合<sup>[10]</sup>。研究<sup>[10-12]</sup>表明, 含有该结构基序的蛋白质在结直肠癌、胰腺癌等多种肿瘤中异常表达, 与肿瘤细胞的迁移, 侵袭和转移密切相关, 有望成为肿瘤侵袭和转移以及临床判断肿瘤治疗预后的新标志物。CCDC34 是卷曲螺旋结构

域 (CCDC) 家族的新成员之一, 是与疾病有关的蛋白质编码基因<sup>[5, 13]</sup>。CCDC34 的临床意义首先在膀胱癌中被探索, 结果表明, CCDC34 在膀胱癌中表达上调, 通过慢病毒介导的 sgRNA 敲低 CCDC34 可以抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移, 并促进细胞周期保持在 G<sub>2</sub>/M 阶段。此外, CCDC34 的敲低显著抑制裸鼠中膀胱肿瘤细胞的生长<sup>[3]</sup>。在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, CCDC34 差异表达水平与 ESCC 组织的淋巴结转移和 TNM 分期显著相关, 且 CCDC34

高表达的患者的总生存率(OS)和无病生存率(DFS)显著低于CCDC34低表达的患者。因此CCDC34表达水平可作为ESCC患者OS和DFS的独立预后因素<sup>[7]</sup>。本研究首次证明CCDC34在GIST患者中与正常胃肠道黏膜组织相比高表达。然后,分析结果显示,CCDC34表达与患者性别、年龄、肿瘤部位、组织学类型等无关,而与肿瘤的危险度分级、肿瘤大小、肿瘤细胞核分裂象和局部侵犯、坏死和转移密切相关。这与张著学等<sup>[14]</sup>和李小红等<sup>[15]</sup>研究结果相似,说明CCDC34有可能参与GIST的侵袭与进展。

目前,已有研究<sup>[16-17]</sup>表明血管生成对肿瘤的发生,发展和转移至关重要。抗血管生成药物及其类似物的研发应用,为肿瘤的治疗提供了新的方法<sup>[18-20]</sup>。Qi等<sup>[8]</sup>研究表明在胰腺癌细胞中沉默CCDC34后可通过抑制PI3K/Akt信号通路阻滞肿瘤血管生成等作用。由此可以看出CCDC34参与胰腺癌血管生成。本研究为了确定在GIST中CCDC34蛋白与肿瘤血管生成之间是否存在联系,先分析MVD和CCDC34之间的关系。与MVD计数呈正相关的结果表明,两者具有正相关关系。这与李泓享等<sup>[21]</sup>和范晓杰等<sup>[22]</sup>研究结果相似,提示CCDC34可能通过参与了肿瘤微血管的生成。再通过动物实验发现,与模型组相比,CCDC34干扰组显著降低肿瘤血管生成及PI3K、p-Akt、VEGF-C蛋白表达,而CCDC34过表达组显著提高肿瘤血管生成及PI3K、p-Akt、VEGF-C蛋白表达。本研究与前人研究<sup>[23-24]</sup>结果相似,由此表明,CCDC34调控PI3K/Akt途径参与胃肠道间质瘤的血管生成。其作用机制为:PI3K信号通路激活后使Akt磷酸化为p-Akt,p-Akt激活内皮型一氧化氮合酶使之磷酸化,产生NO刺激血管舒张和血管形成<sup>[25-27]</sup>。此外,p-Akt还可通过磷酸化IKK $\beta$ ,降解I- $\kappa$ B,激活NF- $\kappa$ B,从而促进血管生成因子的表达<sup>[28-29]</sup>。

综上所述,在GIST中过表达CCDC34促进的血管生成,其机制与激活PI3K/Akt信号通路有关,有望成为治疗GIST患者的新靶点。但本研究所得结论只是基于裸鼠动物实验得出,临床中是否具有相同机制还需要进一步探索与研究。

#### 参考文献

[1] Waidhauser J, Bornemann A, Trepel M, et al. Frequency,

localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(30):4261-4277. doi: 10.3748/wjg.v25.i30.4261.

[2] 邱海波,陈功,周志伟. 胃肠间质瘤研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(4):406-411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002.

Qiu HB, Chen G, Zhou ZW. Research progress in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(4):406-411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002.

[3] Gong Y, Qiu W, Ning X, et al. CCDC34 is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation, apoptosis and migration[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28):25856-25867. doi: 10.18632/oncotarget.4624.

[4] Liu LB, Huang J, Zhong JP, et al. High Expression of CCDC34 Is Associated with Poor Survival in Cervical Cancer Patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:8383-8390. doi: 10.12659/MSM.913346.

[5] Geng W, Liang W, Fan Y, et al. Overexpression of CCDC34 in colorectal cancer and its involvement in tumor growth, apoptosis and invasion[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):465-473. doi: 10.3892/mmr.2017.7860.

[6] Lin Z, Qu S, Peng W, et al. Up-Regulated CCDC34 Contributes to the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:51-60. doi: 10.2147/OTT.S237399.

[7] Hu DD, Li PC, He YF, et al. Overexpression of Coiled-Coil Domain-Containing Protein 34 (CCDC34) and its Correlation with Angiogenesis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:698-705. doi: 10.12659/msm.908335.

[8] Qi W, Shao F, Huang Q. Expression of Coiled-Coil Domain Containing 34 (CCDC34) and its Prognostic Significance in Pancreatic Adenocarcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:6012-6018. doi: 10.12659/msm.907951.

[9] 郭黎皎,姜慧娇,韩欢欢,等. 肝泡状棘球蚴组织中HIF-1 $\alpha$ 、VEGFA的表达及对血管生成的作用[J]. *中国人兽共患病学报*, 2019, 35(7):639-646.

Guo LJ, Jiang HJ, Han HH, et al. Expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGFA in hepatic alveolar echinococcosis and its effect on angiogenesis[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2019, 35(7):639-646.

[10] 耿玮,叶智斌,范亚男,等. 结直肠癌组织中卷曲螺旋结构域12蛋白表达与肿瘤生长侵袭的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(24):44-48. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2017.24.009.

Geng W, Ye ZB, Fan YN, et al. Effect of Coiled-coil domain-containing protein 12 on growth and invasion of colorectal cancer tissues[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2017, 27(24):44-48. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2017.24.009.

[11] Onodera Y, Takagi K, Miki Y, et al. TACC2 (transforming acidic

- coiled-coil protein 2) in breast carcinoma as a potent prognostic predictor associated with cell proliferation[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8):1973–1982. doi: 10.1002/cam4.736.
- [12] Wang Y, Li J, Xu C, et al. MicroRNA-139-5p Inhibits Cell Proliferation and Invasion by Targeting RHO-Associated Coiled-Coil-Containing Protein Kinase 2 in Ovarian Cancer[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3):411–420. doi: 10.3727/096504017X14974343584989.
- [13] Radulovich N, Leung L, Ibrahimov E, et al. Coiled-coil domain containing 68 (CCDC68) demonstrates a tumor-suppressive role in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2015, 34(32):4238–4247. doi: 10.1038/onc.2014.357.
- [14] 张著学, 杨迎春, 易韦, 等. 胃肠道间质瘤中IMP3的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(19):3092–3095. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.19.020.
- Zhang ZX, Yang YC, Yi W, et al. Expression and significance of insulin like growth factor- II mRNA binding protein3 (IMP3) in gastrointestinal stromal tumors[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2014, 30(19):3092–3095. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.19.020.
- [15] 李小红, 成元华, 郭立新. 胃肠道间质瘤中环氧化酶2及NF- $\kappa$ B的表达[J]. *重庆医学*, 2016, 45(13):1740–1743. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.004.
- Li XH, Cheng YH, Guo LX. Expression of cyclooxygenase 2 and nuclear factor-kappa B in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(13):1740–1743. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.004.
- [16] Wang T, Li W, Huang H, et al. Metastasis-Associated 1 (MTA1) Gene Expression Promotes Angiogenesis in Mouse Xenografts from Human Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:484–491. doi: 10.12659/MSM.912321.
- [17] Tacconi C, Ungaro F, Correale C, et al. Activation of the VEGF-C/VEGFR3 Pathway Induces Tumor Immune Escape in Colorectal Cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(16):4196–4210. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3657.
- [18] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 非小细胞肺癌专家委员会, 非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2019版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(7):401–412. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.07.01.
- Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Vessel Targeted Therapy, Expert Committee on Non-small Cell Lung Cancer, Expert Group on Antiangiogenic Drugs for Non-small Cell Lung Cancer. Chinese Expert Consensus on Antiangiogenic Drugs for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (2019 Edition)[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2019, 22(7):401–412. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.07.01.
- [19] 张艺璇, 陈洁. 抗血管生成靶向药物在胰腺神经内分泌肿瘤治疗中的应用及研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(9):1042–1047. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002.
- Zhang YX, Chen J. Progress of application and research of targeted antiangiogenic drugs in treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(9):1042–1047. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.002.
- [20] 苏建, 曾林祥. 非小细胞肺癌抗血管生成治疗新药:尼达尼布[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(11):653–657. doi:10.14109/j.cnki.xyylc.2019.11.003.
- Su J, Zeng LX. A new anti-angiogenic drug in treatment of non-small cell lung cancer: nintedanib[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2019, 38(11):653–657. doi:10.14109/j.cnki.xyylc.2019.11.003.
- [21] 李泓享, 李琳琳, 刘月华, 等. 食管癌IVIM参数与VEGF和MVD的相关性[J]. *放射学实践*, 2020, 35(3):380–384. doi:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.023.
- Li HX, Li LL, Liu YH, et al. Correlation of IVIM parameters with VEGF and MVD in esophageal cancer[J]. *Radiologic Practice*, 2020, 35(3):380–384. doi:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.023.
- [22] 范晓杰, 王心然, 岳萌, 等. PD-L1在三阴性乳腺癌组织中表达及其与脉管生成的关系[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(11):1229–1234. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.008.
- Fan XJ, Wang XR, Yue M, et al. Expression of PD-L1 in triple negative breast cancer tissues and its relationship with angiogenesis[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2019, 26(11):1229–1234. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.008.
- [23] Hou T, Zhou L, Wang L, et al. Leupaxin Promotes Bladder Cancer Proliferation, Metastasis, and Angiogenesis Through the PI3K/Akt Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6):2250–2260. doi: 10.1159/000491536.
- [24] Liang Z, Chi YJ, Lin GQ, et al. MiRNA-26a promotes angiogenesis in a rat model of cerebral infarction via PI3K/Akt and MAPK/ERK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11):3485–3492. doi: 10.26355/eurev\_201806\_15175.
- [25] 涂业桃, 舒静, 田文林, 等. 下调血管生成素基因表达对膀胱癌移植瘤生长及p-Akt、p-GSK3 $\beta$ 、p-mTOR表达的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(4):501–504.
- Tu YT, Shu J, Tian WL, et al. Effects of down-regulation of human angiogenin on the growth of transplanted bladder cancer and the expression of p-Akt, p-GSK3 $\beta$  and p-mTOR[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2015, 36(4):501–504.
- [26] 史彤彤, 程明月, 张超群, 等. 白藜三醇对人脐静脉内皮细胞血管生成的影响及其可能机制[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(8):643–647. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.08.021.
- Shi TT, Cheng MY, Zhang CQ, et al. Effect of resveratrol on



- angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells with the possible mechanisms[J]. Chinese Circulation Journal, 2014, 29(8):643–647. doi:10.3969/j.issn.1000–3614.2014.08.021.
- [27] Gu HJ, Zuo S, Liu HY, et al. CX3CR1 participates in pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome mice through inhibiting Akt/ERK signaling pathway and regulating NO/NOS release[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(15):6645–6656. doi: 10.26355/eurrev\_201908\_18555.
- [28] Ni Z, Yi J. Oxymatrine induces nasopharyngeal cancer cell death through inhibition of PI3K/Akt and NFκB pathways[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6):9701–9706. doi: 10.3892/mmr.2017.7822.
- [29] Zhang HM, Liu MY, Lu JX, et al. Intracellular acidosis via activation of Akt-Girdin signaling promotes post ischemic angiogenesis during hyperglycemia[J]. Int J Cardiol, 2019, 277:205–211. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.028.
- ( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 支小飞, 陈思俊, 华如衡, 等. CCDC34在胃肠道间质瘤中的表达及其与血管生成的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(4):449–457. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.04.008

Cite this article as: Zhi XF, Chen SJ, Hua RH, et al. CCDC34 expression and its relationship with angiogenesis in gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(4):449–457. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.04.008

## 本刊常用词汇英文缩写表

C- 反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	链霉抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白 - 生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素 / 脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录 - 聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子 - κ B	NF-κ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精 - 伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧酶 -2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		