

非狭窄性斑块在不明原因栓塞性脑卒中的作用

晏玉凤 李 爽 宋小燕 王国栋 王乔树

摘 要 目的 研究非狭窄性斑块在不明原因栓塞性脑卒中(ESUS)发病机制中的作用。**方法** 收集 2018 年 1 月 1 日~12 月 31 日在上海市第一人民医院神经内科住院诊治并完成相关检查的 59 例 ESUS 患者影像学资料,通过 Osirix 软件对患者 HRM-RI 图像序列进行 3D 重组,用 Vessel MASS 软件进行图像分析责任血管中责任斑块与病灶对侧非责任血管中非责任斑块的血管官腔面积、血管面积、斑块面积、斑块负荷、斑块内高信号、斑块表面规则性及血管重构指数和血管狭窄率。**结果** 在 59 例 ESUS 患者颅内血管中发现责任斑块 43 处,非责任斑块 41 处。与非责任斑块比较,责任斑块面积更大($0.73 \pm 0.13\text{mm}^2$ vs $0.04 \pm 0.02\text{mm}^2$, $P=0.000$),斑块负荷更大($0.27 \pm 0.13\text{PB}$ vs $0.21 \pm 0.10\text{PB}$, $P=0.019$),并且责任斑块内高信号比例更高(69.77% vs 46.34% , $P=0.029$)。另外与非责任血管比较,责任血管出现正向重构的比例更高(65.12% vs 41.46% , $P=0.030$)。**结论** ESUS 患者中责任斑块与非责任斑块比较,具有斑块面积及斑块负荷更大、正向重构比例高、斑块内高信号及斑块表面不规则等斑块不稳定性特征,提示非狭窄性动脉粥样硬化斑块可能是 ESUS 患者发病机制中重要的栓子来源。

关键词 非狭窄性动脉粥样硬化斑块 不明原因栓塞性脑卒中 高分辨率血管壁成像

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.010

Role of Nonstenotic Intracranial Atherosclerotic Plaque in Embolic Stroke of Undetermined Source. Yan Yufeng, Li Shuang, Song Xiaoyan, et al. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China

Abstract Objective To investigate the role of nonstenotic (<50%) intracranial atherosclerotic plaque in embolic stroke of undetermined source(ESUS). **Methods** We studied the images of a total of 59 ESUS patients hospitalized in the Department of Neurology in Shanghai General Hospital from January 1, 2018 to December 31, 2018. The vascular area, plaque area, plaque burden, high signal, surface regularity and vascular remodeling index and vascular stenosis rate were analyzed by Vessel MASS software. **Results** There were 43 responsible plaques and 41 non-responsible plaques in 59 patients with ESUS. The plaque area and the plaque burden of the responsible plaque were larger than the non-responsible plaques ($0.73 \pm 0.13\text{mm}^2$ vs $0.04 \pm 0.02\text{mm}^2$, $P=0.000$; $0.27 \pm 0.13\text{PB}$ vs $0.21 \pm 0.10\text{PB}$, $P=0.019$), as well as the proportion of hyperintense plaque (69.77% vs 46.34% , $P=0.029$). In addition, the proportion of positive remodeling of the responsible vessels was higher than that of the non-responsible vessels (65.12% vs 41.46% , $P=0.030$). **Conclusion** Compared with the non-responsible plaque, the plaques in ESUS patients have larger plaque area and plaque burden, higher proportion of positive remodeling and hyperintense plaque and irregular plaque, suggesting that nonstenotic atherosclerotic plaque may be an important emboli source in the pathogenesis of ESUS patients.

Key words Nonstenotic atherosclerotic plaques; Embolic stroke of undetermined source; High resolution magnetic resonance vessel wall imaging

脑卒中(stroke)是一种急性起病并伴有神经功能缺损的脑血管疾病,主要包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中两大类,其中前者占 80%。目前急性缺血性脑卒中急性期之后的治疗的关键在于明确病因之后积极进行二级预防。根据急性缺血性脑卒中 TOAST (trial of org in acute stroke treatment)分型,其中约 1/3

患者属于不明原因型(隐源性)脑卒中,尤其是青年脑卒中患者,对于此类人群目前尚无有效的预防及治疗措施。2014 年国际隐源性/不明原因栓塞性脑卒中工作组首次定义不明原因栓塞性脑卒中(embolic stroke of undetermined source, ESUS),即排除心源性栓子来源及颅内外责任血管狭窄 >50% 的非腔隙性缺血性脑卒中^[1]。颈动脉斑块作为脑栓塞的一个来源,根据 TOAST 分型,动脉粥样硬化血管的狭窄程度的测量作为定义高危颈动脉粥样硬化疾病的主要标准,非狭窄性动脉粥样硬化斑块在缺血性脑卒中的重要通常被忽视。既往研究通过颈动脉超声造影发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371304)

作者单位:201620 上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科

通讯作者:王乔树,主任医师,硕士生导师,电子信箱:qwang624@139.com

现在 ESUS 患者中,较大的非狭窄型动脉粥样硬化斑块在梗死灶同侧比对侧更常见,提示非狭窄性斑块在 ESUS 发病中的重要意义,但该研究没有进一步分析非狭窄性斑块的形态特征来研究非狭窄性斑块在 ESUS 发病原因中的作用^[2-5]。

高分辨磁共振成像(high resolution magnetic resonance imaging, HRMRI)是近年来新发展的影像学技术,能够直接清晰地显示颈部及颅内动脉血管管壁形态及斑块特征,在评估斑块稳定性及脑卒中病因分类中起重要作用^[6,7]。目前尚缺乏运用 HRMRI 观察非狭窄性动脉粥样硬化斑块在 ESUS 中作用的研究。因此,本研究运用 HRMRI 技术分析非狭窄性动脉粥样硬化斑块形态及斑块稳定性,探讨非狭窄性斑块在 ESUS 发病机制中的作用,为明确 ESUS 病因机制及二级预防提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:本研究回顾性分析了 2018 年 1 月 1 日~12 月 31 日在上海市第一人民医院神经内科住院诊治并完成相关检查的初发急性缺血性脑卒中患者。入选标准:①发病 7 天内就诊并在发病 2 周内完成头颅磁共振及头颅血管高分辨率磁共振检查;②住院期间完成诊断 ESUS 的必需检查项目,包括头颅 CT 或 MRI、12 导联心电图(ECG)、经胸壁或经食道超声心动图、≥24h 的心脏节律动态监测(Holter)、供应缺血区域的颅内外动脉血管成像(脑血管造影、MRA/CTA、颈部血管彩超和经颅多普勒超声)。排除标准:①非初发缺血性脑卒中;②出血性脑卒中;③未完成诊断 ESUS 必需检查;④患有其他严重系统性疾病者:如肿瘤、感染性疾病、严重贫血,肝脏、肾脏功能不全等。本研究已获上海市第一人民医院医学伦理学委员会批准。

2. ESUS 患者诊断标准及流程:根据 2014 年国际隐性/不明原因栓塞性脑卒中工作组提出的 ESUS 诊断流程包括^[1]:(1)首先通过头颅 CT 或 MRI 检查确诊缺血性脑卒中,并根据梗死区域排除腔隙性脑卒中(腔隙性脑卒中是指皮质下的小梗死或深穿支动脉供血区域的梗死灶,最大直径<2.0cm)。(2)然后排除高位风险的心源性脑栓塞:通过 12 导联心电图及 24h 动态心电图排除阵发性或永久性心房颤动、经胸壁或经食管超声心动图排除可能导致心内血栓来源的心脏疾病如心室内血栓形成、心脏肿瘤、二尖瓣狭窄、风湿性心脏病、心肌炎等。(3)通过脑血管造影、MRA/CTA、颈部血管彩超和经颅多普勒超声排除

>50% 的动脉粥样硬化性狭窄。(4)排除一些少见并有确定病因的缺血性脑卒中如偏头痛相关脑卒中、动脉炎、动脉夹层、血管痉挛等,详见图 1。

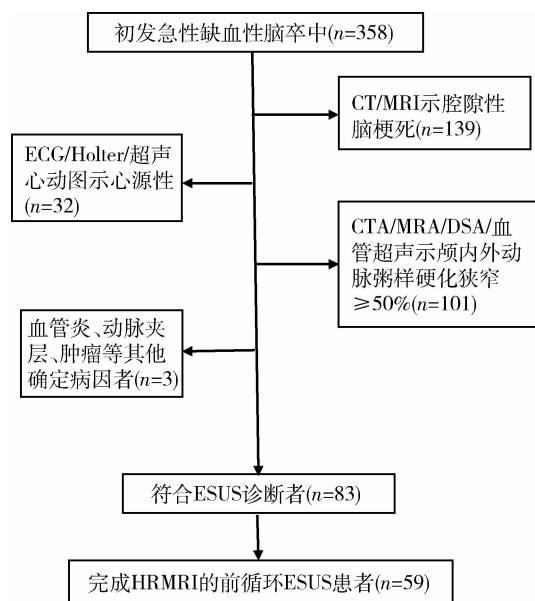


图 1 ESUS 诊断流程

3. 检测方法:收集所有入组患者影像学资料及基础信息。本研究使用 3.0THRMRI 平扫及增强系统,收集 T_1 加权像(T_1WI), T_2 加权像(T_2WI), T_1 压脂序列以及增强序列图像,然后使用 Osirix 软件对图像序列进行 3D 重组,用 Vessel MASS 软件进行图像分析。取颅内血管最狭窄处及邻近正常参考平面的高分辨率图像,责任斑块定义为梗死区域责任血管内的斑块,非责任斑块定义为无症状侧血管内斑块。手动描绘血管官腔内外壁轮廓(图 2A),分别测量最狭窄处及参考平面的官腔面积(lumen area, LA)、血管面积(vascular area, VA),计算管壁面积(wall area, WA) = 血管面积 - 管腔面积;血管狭窄率(stenosis ratio, SR, %) = $(1 - \text{狭窄处管腔面积} / \text{相邻参考处管腔面积}) \times 100\%$;斑块面积(plaque area, PA) = 狭窄处管壁面积 - 参考处管壁面积;斑块负荷(plaque burden, PB) = 斑块面积/血管面积;血管重构指数(remodeling index, RI) = 狭窄处血管面积/参考平面血管面积, $RI > 1.05$ 为正向重构, $RI < 0.95$ 为负向重构;斑块内高信号,以同序列眼外肌信号为参考,高于同序列眼外肌肉信号为高信号,反之为无高信号(图 2B)。以上测量均由两位具有丰富经验的神经影像医生在对患者信息双盲情况下完成,对于存在异议的图像共同商讨后决定。

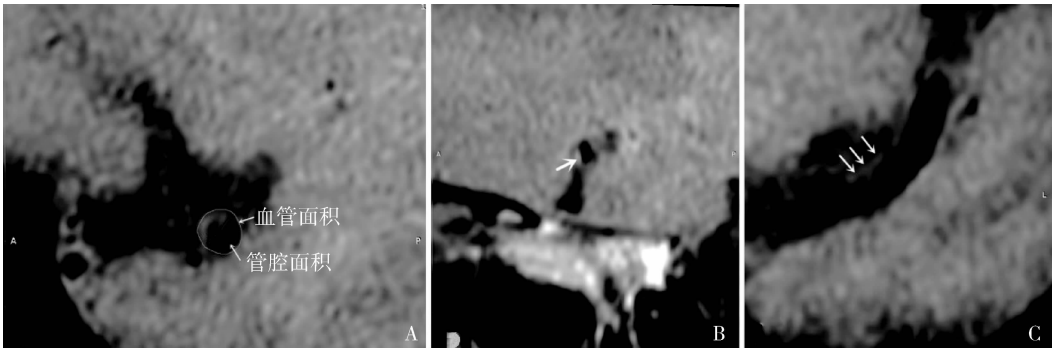


图 2 颅内动脉粥样硬化斑块高分辨率磁共振 3D 重组图像
A. 血管面积及管腔面积测量;B. 斑块内高信号;C. 斑块表面不规则。箭头所示为动脉粥样硬化斑块

4. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料符以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例数及百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基线数据:本研究共入组 59 例完成 HRMRI 检查的前循环 ESUS 患者,患者平均年龄为 63.21 ± 10.85 岁,入院时平均 NIHSS 评分为 4.13 ± 3.47 分,其中男性患者 37 例 (63.83%); 19 例 (32.20%) 患者有吸烟史; 17 例 (28.82%) 患者有饮酒史。此外在患者既往病史中,有高血压病史患者 36 例 (61.02%); 有糖尿病史的患者 20 例 (33.90%), 既往有血脂异常的患者 48 例 (81.36%), 既往有冠心病发作史的患者 3 例 (5.08%), 由此发现 ESUS 患者的危险因素前 3 位分别是血脂异常、男性、高血压。另外,在本研究入组的 59 例 ESUS 患者的双侧前循环血管中发现非狭窄性动脉粥样硬化斑块共 84 处,其中 43 处 (51.19%) 位于责任病灶侧血管内为责任斑块,41 处 (48.81%) 位于责任病灶对侧血管内为非责任斑块。

2. 斑块负荷分析:在 59 例 ESUS 患者颅内血管中发现责任斑块 43 处,占 72.88%,非责任斑块 41 处,占 69.49%。与非责任斑块比较,责任斑块面积更大 ($0.73 \pm 0.13\text{mm}^2$ vs $0.04 \pm 0.02\text{mm}^2$, $P = 0.000$),斑块负荷也更大 ($0.27 \pm 0.13\text{PB}$ vs $0.21 \pm 0.10\text{PB}$, $P = 0.019$),差异有统计学意义,详见表 1。

3. 血管及斑块形态分析:责任血管的狭窄率平均值为 43%,属于轻度狭窄,与病灶对侧血管比较,狭窄程度稍严重 ($43\% \pm 24\%$ vs $39\% \pm 24\%$, $P = 0.436$),但差异无统计学意义。与非责任血管比较,责任血管出现正向重构的比例更高 (65.12% vs 41.46% , $P =$

表 1 责任斑块与非责任斑块负荷比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	非责任斑块 (<i>n</i> = 41)	责任斑块 (<i>n</i> = 43)	<i>P</i>
管腔面积 (mm ²)	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.669
血管面积 (mm ²)	0.17 ± 0.05	0.16 ± 0.06	0.682
斑块面积 (mm ²)	0.04 ± 0.02	0.73 ± 0.13	0.000
斑块负荷 (PB)	0.21 ± 0.10	0.27 ± 0.13	0.019

0.030),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 ESUS 患者中,责任斑块内高信号出现的比例比非责任斑块组更高,分别为 69.77% 和 46.34% ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 血管及斑块形态分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	非责任斑块/血管 (<i>n</i> = 41)	责任斑块/血管 (<i>n</i> = 43)	<i>P</i>
血管狭窄率 (%)	39 ± 24	43 ± 24	0.436
正向重构	17 (41.46)	28 (65.12)	0.030
负向重构	20 (48.78)	12 (27.91)	0.049
斑块内高信号	19 (46.34)	30 (69.77)	0.029
斑块表面不规则	19 (46.34)	29 (67.44)	0.051

讨 论

目前关于 ESUS 的二级预防措施有两项大型临床前瞻性随机对照研究,分别是针对利伐沙班的 NAVIGATE ESUS 研究和针对达比加群的 RE-SPECT ESUS 研究,两项研究结果均表明抗凝药物的二级预防作用并未优于阿司匹林^[8,9]。该阴性结果引发众多研究者对 ESUS 定义提出质疑,认为 ESUS 中栓子来源存在异质性,并提出 ESUS 栓子来源的两个亚组,一种是来源于亚临床心房颤动、心房性心脏病、未识别的心肌梗死、卵圆孔未闭及肿瘤,该亚组可能对抗凝药物有效,另外一种是不可能对抗凝药物无效的栓子来源如非狭窄性动脉粥样硬化斑块及非动脉

粥样硬化型血管炎^[10~14]。因此,本研究应用 HRMRI 分析非狭窄性斑块稳定性来明确其在 ESUS 中的作用具有重要意义。

本研究发现,在 59 例 ESUS 患者的双侧血管中,位于病灶同侧责任血管中的责任斑块有 43 处,占 72.88%,而在梗死灶对侧血管中发现非责任斑块 41 处,占 69.49%,这表明非狭窄性斑块在 ESUS 患者中具有较高的发生率,这与先前研究结果一致^[15,16]。血脂异常及高血压已被证实是动脉粥样硬化斑块形成及导致斑块不稳定的危险因素。有研究表明,过高的低密度脂蛋白可通过氧化应激促进动脉粥样硬化斑块的发生、发展,低密度脂蛋白浓度每升高 1mmol/L,患不稳定性斑块的风险将增加 46%^[17]。本研究结果显示,ESUS 发生的危险因素前 3 位分别是血脂异常、男性、高血压,提示不稳定性的非狭窄动脉粥样硬化斑块可能是导致 ESUS 发病的重要原因。

既往多项研究结果显示,相对于血管内膜中层厚度及血管狭窄程度,斑块负荷大小与斑块不稳定性密切相关,更具有预测心血管事件发生的价值,并且是缺血性脑卒中再发的独立相关因子^[18~20]。研究证实,动脉粥样硬化斑块不稳定性的发生主要与较大的脂质核心、薄纤维帽的破裂、斑块内出血及新血管生成等因素密切相关。脂质核心体积越大,则会增加整体斑块负荷,使斑块不稳定性增加,斑块更容易发生破裂,产生动脉-动脉栓塞型栓子,导致急性缺血性脑卒中^[21]。本研究结果显示,相对于非病灶侧的非责任斑块,病灶侧的责任斑块中,斑块面积及斑块负荷更大,提示责任斑块的不稳定性较非责任斑块明显增大,因此笔者推测不稳定的动脉粥样硬化斑块很有可能成为 ESUS 患者发病的重要原因和栓子来源(表 1)。

血管重构是血管发生狭窄后的一种代偿机制,动脉粥样硬化斑块的形成会导致血管狭窄,为代偿血液供应,血管壁出现向外扩张性生长,称为正向重构,血管官腔狭窄程度较轻;当血管壁向管腔内增厚,引起血管官腔明显狭窄时,称为负向重构。根据临床研究结果显示,正向重构多见于后循环椎基底动脉,前循环系统血管则以负向重构多见,并且相对于负向重构,正向重构与斑块易损性相关,更容易导致急性缺血性脑卒中发生^[21,22]。但在本研究结果中发现,前循环系统的 ESUS 患者的责任血管中,发生正向重构的血管比例明显高于发生负向重构及中间重构的血

管比例,进一步说明了 ESUS 患者责任血管中的非狭窄性斑块具有不稳定性,可能是 ESUS 患者发病的重要原因(表 2)。

另外本研究结果还显示,相对于非责任斑块,责任斑块中高信号斑块比例显著升高(表 2,图 2B)。先前研究证明,斑块内高信号是斑块内出血的标志,而斑块内出血提示高风险斑块,与动脉-动脉栓塞性脑卒中的发生独立相关^[23~25]。并且还有研究指出,表面不规则的动脉粥样硬化斑块更容易发生斑块脱落,生成栓子,促进动脉-动脉栓塞性脑卒中发生,但在本研究结果中发现,责任斑块组中表面不规则斑块较非责任斑块多,但差异无统计学意义(表 2,图 2C)^[26]。

但本研究仍存在不足之处,本研究样本量较小,可能是责任斑块与非责任斑块在斑块表面不规则方面比较,差异无统计学意义的主要原因。另外本研究属于回顾性分析研究,应进一步开展大型前瞻性研究进一步证实非狭窄性动脉粥样硬化斑块在 ESUS 发病机制中的作用。

综上所述,结合本研究结果显示 ESUS 患者中责任斑块具有不稳定性斑块多项特征如斑块面积及斑块负荷大、正向重构比例高、斑块内高信号及斑块表面不规则,均提示非狭窄性动脉粥样硬化斑块可能是 ESUS 患者发病机制中重要的栓子来源。

参考文献

- 1 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(4): 429-438
- 2 Komatsu T, Iguchi Y, Arai A, *et al.* Large but nonstenotic carotid artery plaque in patients with a history of embolic stroke of undetermined source[J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3054-3056
- 3 Coutinho JM, Derkatch S, Potvin AR, *et al.* Nonstenotic carotid plaque on CT angiography in patients with cryptogenic stroke[J]. *Neurology*, 2016, 87(7): 665-672
- 4 Siegler JE, Thon JM, Woo JH, *et al.* Prevalence of nonstenotic carotid plaque in stroke due to atrial fibrillation compared to embolic stroke of undetermined source[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(10): 104289
- 5 Wang Y, Liu X, Wu X, *et al.* Culprit intracranial plaque without substantial stenosis in acute ischemic stroke on vessel wall MRI: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 28(7): 112-121
- 6 Schaafsma JD, Rawal S, Coutinho JM, *et al.* Diagnostic impact of intracranial vessel wall MRI in 205 patients with ischemic stroke or TIA[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(10): 1701-1706
- 7 Arenillas JF, Dieleman N, Bos D. Intracranial arterial wall imaging: techniques, clinical applicability, and future perspectives[J]. *Int J*

- Stroke,2019,14(6):564-573
- 8 Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source[J]. N Engl J Med, 2018,378(23):2191-2201
 - 9 Diener HC, Sacco RL, Easton JD, *et al.* Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source [J]. N Engl J Med,2019,380(20):1906-1917
 - 10 Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, *et al.* Prevalence and overlap of potential embolic sources in patients with embolic stroke of undetermined source[J]. J Am Heart Assoc,2019,8(15):e012858
 - 11 Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, *et al.* Tailoring the approach to embolic stroke of undetermined source: a review[J]. JAMA Neurol, 2019,76(7):855-861
 - 12 Leys D, Moulin S. What now for embolic stroke of undetermined source? [J]. Nat Rev Neurol,2018,14(9):512-513
 - 13 Paciarioni M, Kamel H. Do the results of RE-SPECT ESUS call for a revision of the embolic stroke of undetermined source definition? [J]. Stroke,2019,50(4):1032-1033
 - 14 Tirschwell DL, Taylor BL. Is embolic stroke of undetermined source shrinking? [J]. Stroke,2019,50(9):2290-2291
 - 15 Martinez-Majander N, Aarnio K, Pirinen J, *et al.* Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome[J]. Eur J Neurol,2018,25(3):535-541
 - 16 杨红燕. MRI 检测探讨颈动脉粥样硬化与脑梗死之间的关系研究[J]. 中国农村卫生,2019,11(11):42-43
 - 17 Watase H, Canton G, Sun J, *et al.* Four different carotid atherosclerotic behaviors based on luminal stenosis and plaque characteristics in symptomatic patients: an in vivo study [J]. Diagnostics (Basel), 2019,9(4):137
 - 18 Ran Y, Wang Y, Zhu M, *et al.* Higher plaque burden of middle cerebral artery is associated with recurrent ischemic stroke: a quantitative magnetic resonance imaging study[J]. Stroke,2019,51(2):659-662
 - 19 Paraskevas KI, Sillesen HH, Rundek T, *et al.* Carotid intima-media thickness versus carotid plaque burden for predicting cardiovascular risk [J]. Angiology,2019,71(2):108-111
 - 20 Sun J, Zhao XQ, Balu N, *et al.* Carotid plaque lipid content and fibrous cap status predict systemic CV outcomes: the MRI substudy in AIM-HIGH[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2017,10(3):241-249
 - 21 Qiao Y, Anwar Z, Intrapiromkul J, *et al.* Patterns and implications of intracranial arterial remodeling in stroke patients[J]. Stroke,2016,47(2):434-440
 - 22 Zhang DF, Chen YC, Chen H, *et al.* A high-resolution MRI study of relationship between remodeling patterns and ischemic stroke in patients with atherosclerotic middle cerebral artery stenosis [J]. Front Aging Neurosci,2017,9:140
 - 23 Wu F, Ma Q, Song H, *et al.* Differential features of culprit intracranial atherosclerotic lesions: a whole-brain vessel wall imaging study in patients with acute ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc,2018,7(15):e009705
 - 24 Zhu C, Tian X, Degnan AJ, *et al.* Clinical significance of intraplaque hemorrhage in low- and high-grade basilar artery stenosis on high-resolution MRI[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2018,39(7):1286-1292
 - 25 Wu F, Song H, Ma Q, *et al.* Hyperintense plaque on intracranial vessel wall magnetic resonance imaging as a predictor of artery-to-artery embolic infarction[J]. Stroke,2018,49(4):905-911
 - 26 Wu Y, Wu F, Liu Y, *et al.* High-resolution magnetic resonance imaging of cervicocranial artery dissection: imaging features associated with stroke[J]. Stroke,2019,50(11):3101-3107
- (收稿日期:2020-02-11)
(修回日期:2020-03-02)
-
- (接第 61 页)
- 19 Tang L, Chen F, Pang EJ, *et al.* MicroRNA-182 inhibits proliferation through targeting oncogenic ANUB1 in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4):1707-1716
 - 20 Wen L, Cheng F, Zhou Y, *et al.* MiR-26a enhances the sensitivity of gastric cancer cells to cisplatin by targeting NRAS and E2F2[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(5):313-319
 - 21 Zhang J, Hou L, Liang R, *et al.* CircDLST promotes the tumorigenesis and metastasis of gastric cancer by sponging miR-502-5p and activating the NRAS/MEK1/ERK1/2 signaling [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):80
 - 22 Wang YW, Chen X, Gao JW, *et al.* High expression of cAMP-responsive element-binding protein 1 (CREB1) is associated with metastasis, tumor stage and poor outcome in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(12):10646-10657
 - 23 Li MR, Zhu CC, Ling TL, *et al.* FBXW7 expression is associated with prognosis and chemotherapeutic outcome in Chinese patients with gastric adenocarcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):60
 - 24 Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, *et al.* p53-Altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases[J]. Cancer Res, 2009, 69(9):3788-3794
 - 25 Luo J, Yan R, He X, *et al.* SOX2 inhibits cell proliferation and metastasis, promotes apoptotic by downregulating CCND1 and PARP in gastric cancer[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2):639-647
 - 26 Carrasco-Garcia E, Santos JC, Garcia I, *et al.* Paradoxical role of SOX2 in gastric cancer[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(4):701-713
- (收稿日期:2019-12-05)
(修回日期:2019-12-05)