

# 奥曲肽抑制试验在肢端肥大症中的特征研究及应用

刘建青, 吴可炆, 郭伟红, 何庆

(天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052)

**摘要** 目的:探讨奥曲肽抑制试验(OST)在肢端肥大症中的特征及其对疾病诊治的应用价值。方法:选取2019年12月—2022年12月在天津医科大学总医院内分泌代谢科治疗的28例肢端肥大症患者(其中20例患者已行外科手术且术后病理报告为垂体生长激素瘤)行OST,计算0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16和24h各时间点的生长激素(GH)抑制率,对6例应用生长抑素类似物(SSA)治疗的患者进行随访,分析患者在接受长效SSA治疗前后的GH、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的下降情况,并评估OST在肢端肥大症患者接受长效SSA治疗的预测效果。结果:肢端肥大症患者在实验室生化检查时的GH、IGF-1水平均高于正常范围,行OST期间除了5例患者GH最高抑制率小于50%,其余患者均大于50%,且有12例患者抑制率大于75%。GH抑制率达到最高点时所需平均时间为 $(3.1\pm 1.0)$ h,与患者基础GH水平不存在明显相关性( $r=-0.196, P=0.467$ ),同时抑制率达到最高点时的GH水平与患者基础GH水平无明显相关性( $r=-0.187, P=0.488$ )。接受醋酸奥曲肽微球治疗患者的GH、IGF-1水平均有显著下降,降低率分别为 $(58.58\pm 15.20)\%$ 、 $(35.79\pm 15.69)\%$ ,行OST期间患者GH最高抑制率与接受醋酸奥曲肽微球治疗患者GH抑制率不存在显著性差异( $z=-1.32, P=0.207$ )。结论:OST具有创伤小、不良反应发生率低、操作安全性高、相对经济有效的特征,可指导肢端肥大症患者后续药物治疗,在肢端肥大症的诊疗中有重要参考价值。

**关键词** 奥曲肽抑制试验;肢端肥大症;生长激素

中图分类号 R58

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)03-0250-05

## Characteristics and application of octreotide suppression test in acromegaly

LIU Jianqing, WU Keyang, GUO Weihong, HE Qing

(Department of Endocrinology and Metabolism, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To explore the characteristics of octreotide suppression test (OST) in acromegaly and its application value in disease diagnosis and treatment. **Methods:** A total of 28 patients with acromegaly admitted to the Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital from December 2019 to December 2022 (including 20 patients who underwent surgical treatment and had postoperative pathological reports of pituitary growth hormone tumors) were selected for the octreotide suppression test. The growth hormone (GH) suppression rate at different time points of 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours were calculated. Follow-up was conducted on 6 patients treated with somatostatin analogs (SSA) to analyze the decrease in GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels before and after receiving SSA treatment, and to evaluate the predictive effect of OST on SSA treatment in patients with acromegaly. **Results:** The levels of GH and IGF-1 in patients with acromegaly during laboratory biochemical tests were all higher than the normal range. During OST, except for 5 patients, the highest GH suppression rate was less than 50%, and all other patients were greater than 50%, with 12 patients having suppression rates greater than 75%. The average time required for GH suppression rate to reach its highest point was  $(3.1\pm 1.0)$  hours, and there was no significant correlation with the patients' baseline GH level ( $r=-0.196, P=0.467$ ). At the same time, the GH level with the highest suppression rate was not significantly correlated with the patients' baseline GH level ( $r=-0.187, P=0.488$ ). The levels of GH and IGF-1 in patients receiving treatment with octreotide acetate microspheres significantly decreased, with reduction rates of  $(58.58\pm 15.20)\%$  and  $(35.79\pm 15.69)\%$ , respectively. There was no significant difference in the highest GH suppression rates between patients undergoing OST and those receiving treatment with octreotide acetate microspheres ( $z=-1.32, P=0.207$ ). **Conclusion:** OST has the characteristics of minimal trauma, low incidence of adverse reactions, high operational safety, and relative cost-effectiveness. It can guide the subsequent drug treatment of patients with acromegaly and has important reference value in the diagnosis and treatment of acromegaly.

**Key words** octreotide suppression test; acromegaly; growth hormone

基金项目 天津市科技人才培育项目(RC20126)

作者简介 刘建青(1979-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:内分泌与代谢病;通信作者:何庆, E-mail: heqh69@163.com; 郭伟红, E-mail: guoweihong1222@sina.com。

肢端肥大症是一种罕见的、进展缓慢的,由体内生长激素(growth hormone, GH)分泌过多所导致的内分泌疾病。临床上超过95%的肢端肥大症患者是由于垂体腺瘤分泌过量的GH,刺激肝脏并分泌

大量胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)所致,患者出现典型的肢端肥大症症状和体征,另外还会引起胰岛素抵抗、糖尿病、高血压和血脂异常等代谢性疾病,增加心血管疾病风险,严重影响患者的生活质量和预期寿命<sup>[1-2]</sup>。目前肢端肥大症的发病机制尚未完全明确。研究表明,GH 腺瘤中的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 $\alpha$ 亚基(GNAS)体细胞突变、种系突变,信号分子、蛋白激酶、转化基因过度表达。GNAS 基因突变可以抑制三磷酸鸟苷酶(GTPase)的活性,导致环磷酸腺苷(cAMP)的累积和 GH 的过度合成<sup>[1-4]</sup>。肢端肥大症患病率约为(2.8~13.7)/10 万人,无明显性别差异。肢端肥大症起病隐匿,往往诊断时已延误 4~10 年,通常女性患者的延迟诊断时间比男性更长<sup>[5-8]</sup>。诊断时间的延误可导致肢端肥大症患者症状的加重及治疗难度的进一步增加,因此对肢端肥大症患者的早期诊断、早期评估疾病和早期制定个体化的治疗方案尤为重要。

目前肢端肥大症的临床治疗主要以手术切除垂体肿瘤为主,可快速降低 GH 和 IGF-1 水平,并改善代谢紊乱,恢复正常的葡萄糖稳态和血压水平。另外,药物治疗也发挥了重要的作用,尤其是对术后未完全缓解或存在手术禁忌的患者可选择药物治疗<sup>[9]</sup>。奥曲肽抑制试验(octreotide suppression test, OST)是通过皮下注射奥曲肽,并于注射后在各时间点测定血清 GH 水平,计算其抑制率,以此明确肢端肥大症诊断并指导后续治疗中生长抑素类似物(SSA)的应用。

1988 年,由 Lamberts 等最先提出 OST 可预测肢端肥大症患者应用 SSA 的疗效,可用于评估短效 SSA 的抑制程度,并帮助确定每天的注射次数。该检查方法在国内于 2006 年由协和医院首先提出,目前多家医院及科研机构已有相关报道<sup>[9-11]</sup>。本课题组对 2019 年 12 月—2022 年 12 月在天津医科大学总医院内分泌代谢科接受治疗的 28 例肢端肥大症患者开展了 OST,并探讨 OST 在肢端肥大症诊治中的临床价值。

## 1 对象与方法

1.1 对象 本研究选取 2019 年 12 月—2022 年 12 月天津医科大学总医院内分泌代谢科收治的 28 例肢端肥大症患者(其中 20 例患者已行外科手术治疗且术后病理报告为垂体生长激素瘤)行 OST。女性 15 例(54%),男性 13 例(46%);平均年龄( $46.7 \pm 13.9$ )岁。所有患者行血 GH、IGF-1 水平的测定、垂体增强核磁共振成像(MRI)和胸部 CT 等检查。

肢端肥大症诊断标准如下:(1)血 GH 水平升高

且 IGF-1 水平高于与年龄及性别匹配的正常范围。(2)行口服葡萄糖耐量生长激素(OGTT-GH)抑制试验后 OGTT-GH 谷值 $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ <sup>[12]</sup>。(3)MRI 检查提示鞍区占位。(4)有 GH 和 IGF-1 过度分泌的临床表现。生化缓解指标包括:(1)空腹或随机血 GH 水平下降至 $<1.0 \mu\text{g/L}$ 。(2)血 IGF-1 水平下降至与患者年龄及性别匹配的正常范围。(3)若血 GH $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$ ,要求进一步完善 OGTT-GH 抑制试验,且 OGTT-GH 谷值 $<1.0 \mu\text{g/L}$ 。

1.2 检查方法 患者空腹过夜后,于晨起 6:00~8:00 时取血,测定血 GH 水平,即刻皮下注射奥曲肽 0.1 mg,分别于注射后 0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、16 和 24 h 取血检测 GH 水平,计算各时间点的 GH 抑制率,并记录 GH 水平达到最低点所需时间,对术后的 6 例肢端肥大患者行长效醋酸奥曲肽微球治疗,分析患者治疗前后的 GH、IGF-1 水平下降情况,评估 OST 在肢端肥大患者接受长效 SSA 治疗的预测效果。

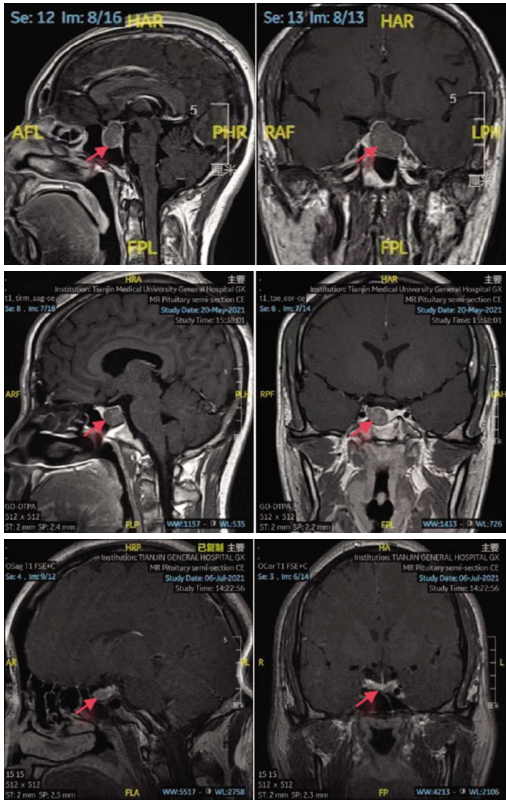
1.3 统计学处理 对患者的临床资料进行分类及数据处理。采用描述性统计分析患者特征,计数资料以构成比表示,计量资料使用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估正态性,若符合正态分布的数据则采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 Spearman 秩相关分析法评估 OST 与基础血清激素水平的相关性,采用 Mann-Whitney U 秩和检验法分析评估 OST 与 SSA 治疗期间 GH 抑制率之间的差异性, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 SPSS27.0 进行统计分析,采用软件 GraphPad Prism 9 绘制 OST 期间 GH 水平变化图像。

## 2 结果

2.1 临床特征 纳入研究且行外科手术的 20 例肢端肥大症患者,实验室生化检查提示 GH 水平升高,中位 GH 水平为 12.3(5.945, 23.675) ng/mL。IGF-1 水平也高于匹配的正常范围,为 711(543.5, 907.0) ng/mL。垂体前叶的其他激素水平保持在正常范围内。

影像学显示纳入研究的患者中大多数为大腺瘤患者(14 例,70%),腺瘤直径为 16.5(11.875, 22.250) mm(图 1)。11 例(55%)具有侵袭性,其中 6 例(54.5%)为海绵窦侵犯(表 1)。

组织学结果显示,2 例(10%)患者为单纯性 GH 腺瘤,其余为多激素肿瘤,且 18 例(90%)患者均为垂体 GH/催乳素细胞性腺瘤。Ki-67 指数大多较低,17 例患者 $<1\%$ 。免疫组织学检查显示 GH 阳性 20 例(100%),其他生化指标催乳素阳性 18 例(90%)、促甲状腺激素阳性 13 例(65%)(表 1)。



注:红色箭头指示的位置为腺瘤

图 1 垂体生长激素细胞性腺瘤影像(MRI 1.5T)

Fig.1 Imaging of pituitary growth hormone cell adenoma (MRI 1.5T)

表 1 20 例肢端肥大症患者的临床和人口学特征

Tab.1 Clinical and demographic characteristics of 20 patients with acromegaly

特征	值
人口学	
性别比(女/男)	11/9
诊断年龄(岁)	46.75±13.40
生化指标	
GH(ng/mL)	12.30(5.95, 23.68)
IGF-1(ng/mL)	711.00(543.50, 907.00)
ACTH(pg/mL)	33.55(18.58, 48.83)
TSH(mmol/mL)	0.96(0.57, 1.87)
PRL(ng/mL)	18.52(9.86, 37.65)
影像学	
大腺瘤/微腺瘤(例)	14/6
最大直径(mm)(n=12)	16.50(11.88, 22.25)
是否存在侵袭性(是/否)	11/9
海绵窦侵犯(是/否)	6/14
组织学	
纯 GH/多激素腺瘤(例)	2/18
SSTR2(+/-)	17/3
GH(+/-)	20/0
TSH(+/-)	13/7
PRL(+/-)	18/2
Ki-67	
<1%	17
1%~2%	2
2%~3%	1

注:GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;ACTH:促肾上腺皮质激素;TSH:促甲状腺激素;PRL:催乳素;SSTR2:2 型生长抑素受体

2.2 OST 期间 GH 水平的变化 术后 20 例肢端肥大症患者中,OST 期间的最低点 GH 值为 1.98(1.34, 3.51) ng/mL,与基线水平 15.40(6.91, 21.08) ng/mL 相比下降了(71.12±26.25)%。除 5 例患者外,其余患者 OST 全程最高抑制率均大于 50%, 其中 12 例抑制率大于 75%。图 2 和图 3 分别绘制了行 OST 期间 20 例患者抑制率和 GH 水平的变化,并展现了其平均水平的完整动态变化以直观反映其变化趋势, GH 在试验开始后的 2 h 内稳定下降 65.8%, 并保持相对稳定直到第 6 小时,而后 GH 水平缓慢回升。过程中抑制率升到最高点所需平均时间为 (3.1±1.0) h,采用 Spearman 秩相关分析评估 OST 与基础血清激素水平的相关性,结果显示 OST 期间抑制率达到最高点需要的时间与患者基础 GH 水平无关( $r=-0.196, P=0.467$ ), 同时抑制率达到最高点的 GH 水平与患者基础 GH 水平无关( $r=-0.187, P=0.488$ )。

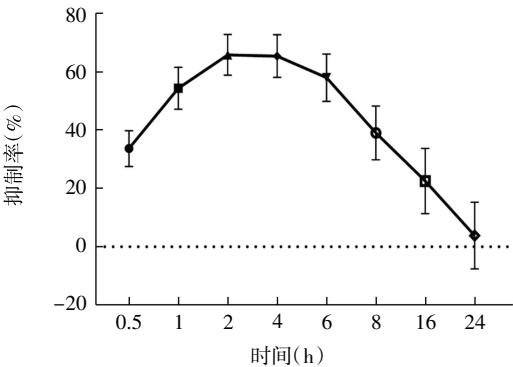
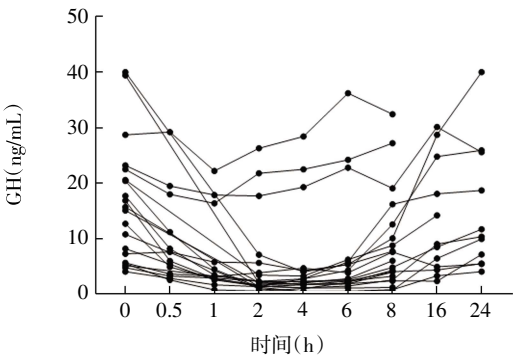


图 2 与基线生长激素水平相比各观测点的抑制率

Fig.2 The suppression rate of each observation point compared with the baseline GH level



注:GH:生长激素水平

图 3 奥曲肽抑制试验期间患者生长激素水平变化

Fig.3 Changes of GH levels in patients during the OST

2.3 SSA 治疗的相关情况 纳入研究的 20 例患者均已行外科手术治疗,其中 6 例在术后接受了长效 SSA 注射治疗, 本研究中患者所采用的药物为醋酸奥曲肽微球, 治疗后 GH 水平均出现不同程度的下降,除 1 例最高抑制率小于 50%外,其余患者(5 例,

83.3%)GH 均可被抑制到基线水平的 50%以下,且其中 4 例患者的抑制率大于 75%。在 SSA 治疗期间,对这 6 例患者进行随访,评估其对治疗的反应,结果显示与开始醋酸奥曲肽微球治疗前相比,治疗期间患者 GH、IGF-1 水平均显著下降,其中 GH 降低率可达  $(58.58 \pm 15.20)\%$ , IGF-1 降低率也能达到  $(35.79 \pm 15.69)\%$ 。此外,OST 过程中最高抑制率未能达到 50%的 1 例患者用药期间的血清 GH 和 IGF-1 降低率分别为 66.3%、51.2%。采用 Mann-whitney U 秩和检验法分析评估 OST 期间患者 GH 最高抑制率与接受醋酸奥曲肽微球治疗患者的 GH 抑制率差异性,结果显示两组抑制率间的差异没有统计学意义( $z=-1.32, P=0.207$ )。

### 3 讨论

目前对肢端肥大症的诊治共识以手术切除垂体肿瘤方式为主。但药物治疗也发挥了越来越重要的作用,尤其是对术后症状未完全缓解或存在手术禁忌的患者,如麻醉风险高、严重高血压和糖尿病等,通过手术无法完全切除达到生化缓解且压迫症状不明显的患者,可选择药物治疗,但部分患者需根据个体情况,选择更有益的治疗方案<sup>[13-14]</sup>。

SSA 是广泛应用于治疗肢端肥大症的药物,是肢端肥大症管理的基石。目前临床上常用的 SSA 包括第一代的奥曲肽、兰瑞肽、奥曲肽长效制剂及第二代的帕瑞肽。SSA 除了对 GH 的抑制作用外,对其他内分泌激素同样具有抑制效果,可能引起一系列的不良反应,包括胃肠道症状、注射部位反应、胆囊结石、血糖调节紊乱、甲状腺功能异常和窦性心动过缓等,部分患者对 SSA 存在反应不佳或耐药的情况,这部分患者占比可达 1/3<sup>[15-16]</sup>。本研究中应用长效奥曲肽制剂的患者,首次治疗后均未出现相关的不良反应。研究表明 SSA 具有良好的耐受性。临床用药前用以预测 SSA 反应性的因素包括:年龄、性别、GH 水平、肿瘤大小、MRI T2 信号、SSTR 表型和 Ki-67 表达等,但对病理结果有较大的依赖性,上述因素预测力不足,在临床实践中能起到的作用较小<sup>[17]</sup>。因此 OST 还是目前预测 SSA 治疗肢端肥大症疗效最有意义的方法之一,有助于预测 SSA 的长期疗效。

不同的医疗机构所采用的 OST 方案尚未完全统一,国外最早开始使用的奥曲肽剂量为 50~300  $\mu\text{g}$ ,采样时间为 3~10 h,后来经过反复试验大部分时间不超过 6 h。已有研究表明应用该种试验方法,大多数情况下,6 h 的实验时长能够确定 GH 的最低点<sup>[18]</sup>。在国内多家医疗机构较多被应用的方法为与试验

当天 3 个特定时间点分别注射奥曲肽 100  $\mu\text{g}$ ,观测时间多为 0~24 h。本项 OST 特征研究所采用的方法为单次注射、注射剂量 100  $\mu\text{g}$ 、试验时长 24 h。根据本次研究结果,在该种 OST 方案下,观测整个 OST 期间患者 GH 抑制率和水平的动态变化,在 OST 试验开始后 2 h 内 GH 稳定下降 65.8%,并保持相对稳定直到第 6 h,抑制率升到最高点所需平均时间为  $(3.1 \pm 1.0)$  h,0~6 h 间的观测结果可以确定试验最高抑制率。根据此研究结果,抑制率达到最高点需要的时间和 GH 水平与患者基础 GH 或 IGF-1 水平不存在明显相关性,因此临床中将 OST 取血时间点调整为给药前及给药后 2、4、6、8、10 h,减少患者取血次数及化验费用,更好的提高患者依从性。根据此研究结果,OST 期间患者 GH 最高抑制率与接受醋酸奥曲肽微球治疗患者的 GH 抑制率间不存在显著性差异,因此 OST 可以作为长效奥曲肽制剂疗效的有效预测方法,对患者来说该方法相对经济、有效。

此外,OST 预测肢端肥大症患者 SSA 疗效的截断值尚未有确切的定论,在已有的多项研究中,GH 最高抑制率的临界值也并不一致<sup>[18]</sup>,对患者是否使用 SSA 尚不清楚,在这一问题上目前尚未达成明确的共识,因此,本研究建议采用传统经验性的 GH 抑制率的临界值作为标准,即 GH 比基线水平下降超过 50%。根据本次研究的结果,抑制率接近临界值的患者在应用 SSA 治疗期间也能获得与其他患者相似的疗效,建议抑制率接近临界值 50%的患者也可应用 SSA,这为肢端肥大症患者提供了尽可能多的 SSA 作为治疗方案的机会。

本研究尚存在一定局限性。首先,由于肢端肥大症的罕见性,纳入研究的样本数量有限。有限的样本量导致 OST 期间各观测点的抑制率及最大抑制率与后续 SSA 治疗肢端肥大症期间的缓解程度之间的相关性分析未见显著的统计学意义,有待进一步扩大样本量进行研究。其次,目前应用 OST 的各个医疗中心所采用的 OST 操作规范各不相同,其他操作规范下的 OST 特征仍有待验证。本研究中未探索 OST 的机制,可能涉及生长抑素受体和多巴胺受体之间的相互作用,值得在后续研究中进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] 吴明俊,尹雨婷,陈园. 肢端肥大症发病机制的研究进展[J]. 中国医药科学,2023,13(20):21-24,40.
- [2] 陆静,陈爱荣,胡泽琳,等. 肢端肥大症与代谢综合征关系的研究进展[J]. 中国医药,2023,18(2):309-312.
- [3] 许双华,何庆,董作亮,等. 肢端肥大症患者糖代谢异常和相关指标分析[J]. 天津医科大学学报,2021,27(2):133-136,194.
- [4] 朱姝月. 肢端肥大症合并代谢综合征的临床特征及影响因素分

- 析[D]. 山东大学, 2021.
- [5] CAPUTO M, UCCIERO A, MELE C, et al. Use of administrative health databases to estimate incidence and prevalence of acromegaly in Piedmont Region, Italy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(4): 397–402.
- [6] ESPOSITO D, RAGNARSSON O, JOHANSSON G, et al. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(6): 523–531.
- [7] BIAGIO C, EMANUELE G, CATERINA P, et al. Psychological complications in patients with acromegaly: relationships with sex, arthropathy, and quality of life[J]. *Endocrine*, 2022, 77(3): 510–518.
- [8] DAL J S, BENEDIKTE G, ANDERSEN M, et al. Sex differences in acromegaly at diagnosis: a nationwide cohort study and meta-analysis of the literature[J]. *Clin Endocrinol*, 2021, 94(4): 625–635.
- [9] 盛志峰. 肢端肥大症药物治疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(8): 515–516.
- [10] 李冉, 段炼, 潘慧, 等. 奥曲肽敏感试验预测长效生长抑素受体配体治疗垂体 GH 腺瘤的疗效 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(4): 288–293.
- [11] URAI S, YAMAMOTO M, YAMAMOTO N, et al. Newer parameters of the octreotide test in patients with acromegaly[J]. *Pituitary*. 2023, Published online.
- [12] CHIN S, KU C, KIM B, et al. Medical treatment with somatostatin analogues in acromegaly: position statement[J]. *Endocrinol Metab*, 2019, 34(1): 53–62.
- [13] FLESERIU M B, BEVERLY M K, FREDA P U, et al. A pituitary society update to acromegaly management guidelines[J]. *Pituitary*, 2021, 24(1): 1–13.
- [14] 刘洪宇, 徐剑, 梁丹, 等. 长效生长抑素治疗对肢端肥大症术后患者糖脂代谢的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(12): 1111–1114.
- [15] 李一琳, 郭晓鹏, 幸兵. 垂体生长激素腺瘤对生长抑素类似物的耐药机制研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35(6): 846–850.
- [16] GOLA M, BONADONNA S, MAZZIOTTI G, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly: an evolving concept [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 29(1): 86–93.
- [17] POTORAC I, PETROSSIANS P, DALY A, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly[J]. *Endocr-Relat Cancer*, 2016, 23(11): 871–881.
- [18] WANG M, SHEN M, HE W, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly[J]. *Endocr J*, 2016, 63(9): 819–834.

(2023-12-11 收稿)

(上接第 211 页)

- [11] KOVAKA S, ZIMIN A V, PERTEA G M, et al. Transcriptome assembly from long-read RNA-seq alignments with StringTie2 [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 278.
- [12] WU T, HU E, XU S, et al. ClusterProfiler 4.0: a universal enrichment tool for interpreting omics data[J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2(3): 100141.
- [13] GILLESPIE M, JASSAL B, STEPHAN R, et al. The reactome pathway knowledge base 2022[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): 687–692.
- [14] LEE H. Analysis of bisulfite sequencing data using bismark and dmrcaller to identify differentially methylated regions[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2443: 451–463.
- [15] WU H, XU T, FENG H, et al. Detection of differentially methylated regions from whole-genome bisulfite sequencing data without replicates[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(21): e141.
- [16] FISHILEVICH S, NUDEL R, RAPPAPORT N, et al. GeneHancer: genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards[J]. *Database (Oxford)*, 2017, 2017.
- [17] YU G, WANG L G, HE Q Y. ChIPseeker: an R/Bioconductor package for ChIP peak annotation, comparison and visualization[J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(14): 2382–2383.
- [18] CAVALCANTE R G, SARTOR M A. Annotatr: genomic regions in context[J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(15): 2381–2383.
- [19] LI Y, LU F, YIN Y. Applying logistic LASSO regression for the diagnosis of atypical Crohn's disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11340.
- [20] HOADLEY K A, YAU C, HINOUE T, et al. Cell-of-origin patterns dominate the molecular classification of 10,000 tumors from 33 types of cancer[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 291–304.
- [21] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301–1314.
- [22] LEE S, HWANG K S, LEE H J, et al. Aberrant CpG island hypermethylation of multiple genes in colorectal neoplasia[J]. *Lab Invest*, 2004, 84(7): 884–893.
- [23] LICCHESI J D, WESTRA W H, HOOKER C M, et al. Promoter hypermethylation of hallmark cancer genes in atypical adenomatous hyperplasia of the lung[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2570–2578.
- [24] LAKSHMINARASIMHAN R, LIANG G. The role of DNA methylation in cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 945: 151–172.
- [25] WOUTERS J, KALENDER ATAK Z, AERTS S. Decoding transcriptional states in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 43: 82–92.
- [26] LEAL-ESTEBAN L C, FAJAS L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165715.
- [27] LIU Z, SUN Q, WANG X. PLK1, a potential target for cancer therapy[J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(1): 22–32.
- [28] ZIEGLER Y, LAWS M J, SANABRIA GUILLEN V, et al. Suppression of FOXM1 activities and breast cancer growth *in vitro* and *in vivo* by a new class of compounds[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2019, 5: 45.

(2023-11-07 收稿)