

生物标志物在神经内分泌肿瘤的表达及临床意义

邢韬格¹, 王一波², 周广玺^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月21日; 录用日期: 2025年3月5日; 发布日期: 2025年3月14日

摘要

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种异质性神经内分泌系统肿瘤,其特点是惰性的生长速率和分泌多种肽激素和生物胺的能力。主要发生在消化道系统,且胃肠胰部位更加多见。目前,胃肠胰NENs (Gastroenteropancreatic-NENs, GEP-NENs)已成为消化系统第二类常见的癌症肿瘤。临床常用的CgA、Syn、CD56、NSE及Ki-67和新兴潜在SSTR2、INSM1和CD200的生物标记物的表达在诊断GEP-NENs方面被不断研究,但在疾病的预测、预后等方面仍有缺陷,随着神经内分泌肿瘤类型不断细化,迫切需要更加准确的生物标记物。因此,深入了解上述标记物与疾病的关系不仅对GEP-NENs的预测、诊断、治疗和预后有着深刻意义,而且为这些难治性肿瘤提供潜在治疗靶点。

关键词

生物标志物, 消化系统, 神经内分泌肿瘤

Expression and Clinical Significance of Biomarker in Neuroendocrine Neoplasms

Taoge Xing¹, Yibo Wang², Guangxi Zhou^{2*}

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 21st, 2025; accepted: Mar. 5th, 2025; published: Mar. 14th, 2025

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are heterogeneous tumors of the neuroendocrine system

*通讯作者。

文章引用: 邢韬格, 王一波, 周广玺. 生物标志物在神经内分泌肿瘤的表达及临床意义[J]. 生物医学, 2025, 15(2): 311-317. DOI: 10.12677/hjbm.2025.152037

characterized by inert growth rates and the ability to secrete multiple peptide hormones and biogenic amines. They occur mainly in the digestive system and are more common in gastroenteropancreatic sites. Currently, gastroenteropancreatic-NENs (GEP-NENs) have become the second most common type of cancerous tumors of the digestive system. The expression of clinically used biomarkers of CgA, Syn, CD56, NSE and Ki-67 and emerging potential SSTR2, INSM1 and CD200 have been continuously investigated in the diagnosis of GEP-NENs. However, they are still defective in the prediction of the disease, prognosis, etc. With the continuous refinement of neuroendocrine tumor types, there is an urgent need to continue with more accurate biomarkers. Therefore, an in-depth understanding of the relationship between the above markers and the disease is not only of profound significance for the prediction, diagnosis, treatment and prognosis of GEP-NENs, but also provides potential therapeutic targets for these refractory tumors.

Keywords

Biomarker, Digestive System, Neuroendocrine Neoplasms

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经内分泌肿瘤(Neuroendocrine neoplasms, NENs)是弥漫性神经内分泌系统产生的异质性肿瘤,其特征在于相对惰性的生长速率和分泌多种肽激素和生物胺的能力[1]。这些肿瘤可见于各种部位,但主要发生在消化系统,其次是呼吸系统。目前,消化系统 NENs 是仅次于结直肠癌的消化道癌症的第二类常见肿瘤[2]。2017 年世界卫生组织将发生于消化系统内分泌器官的神经内分泌肿瘤统称为胃肠胰 NENs (Gastroenteropancreatic-NETs, GEP-NENs), 包括胃肠道 NENs (Gastrointestinal-NENs, GI-NETs)和胰腺 NENs (Pancreatic NENs, pNENs)。由于不同部位的 NENs 病因、临床特征、形态学和基因都大相径庭,需要对不同部位的 NENs 进行具体命名及分级。2022 年世界卫生组织在结合 2018 年神经内分泌肿瘤分类框架和 2019 年消化系统肿瘤分类的基础上,纳入核分裂象计数和 Ki-67 指数,将 GEP-NENs 分为高分化(NENs)和低分化(神经内分泌癌, NEC)两大类[3]。

由于 NENs 的特殊异质性,使得临床上不得不对其形态分化、分级、肿瘤分期和原发部位等因素进行深入研究,确保诊断和治疗的准确性和有效性。目前,虽有许多生物标志物已被应用于 NENs 的诊断,但经过临床实践的检验,我们仍缺乏一组肿瘤生物标志物对诊断 NENs 的高灵敏度、疾病进展的良好预测和对治疗有着积极响应。分析生物标志物在 GEP-NENs 的表达及临床意义找出共性与个性,可以更好地为患者进行个体化的临床诊断和治疗。因此,本文就针对目前检测 GEP-NENs 的生物标记物作一系统论述,为后续 GEP-NENs 的诊断和治疗提供资料。

2. 生物标志物概述

生物标志物是在肿瘤细胞中产生或由肿瘤细胞诱导并分泌的物质,存在于血液、细胞、组织或体液中,反映肿瘤的存在和生长。通过化学、免疫学以及基因组学等方法可对其进行定量检测,对肿瘤的诊断、疗效和复发的监测、预后的判断具有一定的价值。细胞的恶性转化导致生物标志物的浓度增加,因此临床上多用它们来指示恶性疾病[4]。根据临床诊断的敏感度和特异度,将检测 NENs 的生物标志物分为目前可用的生物标志物和新型潜在的生物标志物。

3. 目前可用的生物标志物

3.1. 嗜铬粒蛋白 A

嗜铬粒蛋白 A (Chromogranin A, CgA) 是粒蛋白家族的亲水性酸性糖蛋白, 与激素和神经肽一起存在于大多数神经内分泌细胞和神经元的分泌颗粒中, 既是各种生物活性肽的前体, 又是调节激素和神经肽的储存和分泌的颗粒形成蛋白[5]。神经内分泌细胞在分泌颗粒胞吐过程中共分泌 CgA 和激素, 因此 CgA 水平用于指示神经内分泌细胞活性。在过去的十余年间, 由于其具有广谱特性, CgA 作为默认的 NENs 生物标志物早已在临床上得到广泛应用。然而目前, 临床上对其作为标记物的应用热情正在减弱, 主要原因有以下几个方面: 首先, 随着对 NENs 的亚型分化不断细化, CgA 主要在分化良好的 NENs 中敏感性较高, 特别是在肠道 NENs 中, 而在低分化 NENs 中敏感性较低; 其次, 特定的临界值、NENs 的原发部位、内分泌相关综合征、疾病扩散、肝转移、萎缩性胃炎和肾衰竭都可能影响 CgA 检测的准确性[6]; 最后, CgA 虽有较高的广谱性和特异性, 但其灵敏度有着一定程度上的低表达, 加之质子泵抑制剂引起的 CgA 假阳性升高[7], 使得 CgA 的临床价值有待商榷。

虽然基于上述三方面导致临床上对 CgA 的热情减退, 但我们仍可得出一个结论, 即 CgA 在 NENs 的诊断中还是具有一定的临床研究意义。同时, 研究人员仍未停止对 CgA 进行不断深入的探究。研究表明在结直肠 NENs 中, CgA 的灵敏度为 64.7%, 特异度为 90.9% [8]; 同时在小肠 NENs 和 pNENs 中发现 CgA 浓度升高的敏感度和特异度分别为 36% 和 82%, 免疫反应性表达阳性和阴性预测值分别为 85% 和 32% [9]; 最新研究表明, CgA 是内镜下或手术切除的直肠 NENs 患者复发风险较高的预后指标[10]。因此, CgA 对 GEP-NENs 的诊断及预后有着重要意义。

3.2. 突触素

神经内分泌细胞往往具有一定的分泌特性, 能够产生一系列多肽激素, 除了可以分泌 CgA 还可以分泌突触素(Synaptophysin, Syn)等。Syn 是存在于神经元突触前囊泡膜的糖蛋白, 几乎在所有动物的中枢和周围神经系统的神经终末内均发现有该物质存在。在 NENs 中, Syn 的高表达可能与细胞周期蛋白的异常激活, 促进肿瘤细胞的增殖有关, 在高分化的 NENs 中, Syn 通常呈现弥漫强阳性, 而在低分化 NEC 中, Syn 的表达可能较弱或呈阴性[11]。在胃肠胰中, CgA 和 Syn 多进行联合检测, 研究表明在 267 例 GEP-NENs 中 CgA 和 Syn 免疫反应性表达率分别为 62.2% 和 82.0% [12]。同时研究证实 Syn 被认为是最敏感的标志物, CgA 是最特异的标志物, 临床上多将二者联合用于诊断疾病[13]。

3.3. CD56

神经细胞黏附因子(Neural cell adhesion molecule, NCAM), 简称 CD56, 是一种粘附糖蛋白, 参与神经元粘附、神经突束化、神经突生长等过程, 在自然杀伤细胞、部分 T 淋巴细胞、神经内分泌细胞表面表达, 并且在神经细胞的相互联系中具有重要作用[14]。在神经内分泌分化的恶性肿瘤中, 例如乳腺癌、小细胞肺癌和神经母细胞瘤, CD56 的多唾液酸化形式可以通过激活 Hedgehog 和 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[15]。随着对神经内分泌细胞的不断研究, CD56 作为多肽激素的一类已经加入 CgA 和 Syn 的常用组合, 三种生物标志物已被认可为神经内分泌疾病最初常用的组合。在 GI-NENs 患者中发现, CgA、Syn 和 CD56 的免疫反应性表达率同时高表达的[16]; 最新研究在阑尾 NENs 中也再次验证了三种标志物的高免疫表达性[17]。因此, 作为临床实践上诊断 GEP-NENs 的生物标志物, CgA、Syn 和 CD56 常被联合使用。

3.4. 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)是神经元和神经内分泌组织中存在的主要烯醇

化酶同工酶,是一种酸性蛋白酶。研究人员不仅发现 NSE 在 GEP-NENs 中表达,而且血清中的 NSE 水平可作为预测 GEP-NENs 患者长期生存的一个重要指标, NSE 水平升高与生存率降低显著相关[18]。但由于 NSE 通常在表达分化差的 NENs 有所表达,且 NSE 在可提取的信息方面劣于 CgA [19]。因此目前, NSE 较少用于临床诊断。

3.5. Ki-67 指数

有丝分裂计数、Ki-67 指数和坏死通常用于 NENs 的分级,同时 Ki-67 指数免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)染色对于准确分级分化良好的 NENs 至关重要。虽然有丝分裂计数报告过程可能受到可用于计数的有限面积的影响,且肿瘤内异质性可能影响 Ki-67 在病理标本的最有丝分裂活跃区域中测量的 IHC 确定[20],但仍不可忽视其在诊断上的作用。此外,基于 Ki-67 指数临界值的肿瘤分级已被证明与原发性和转移性 GI-NENs 患者的生存期相关,并且 Ki-67 指数也被认为是 GI-NENs 切除后复发的可行预后标志物[21]。随着对 Ki-67 的不断深入研究,有学者将 Ki-67 和 Syn 结合形成新的生物标志物,即 Ki-Syn。与 Ki-67 指数相比, Ki-Syn 可以排除炎症细胞和杂质上皮细胞的干扰,更加准确地计算增殖肿瘤细胞的数量,这一方法已在 pNENs 诊断中得到实践[22]。

4. 新型潜在的生物标志物

4.1. 生长抑素受体 2

生长抑素受体(Somatostatin receptor, SSTR)是 G 蛋白偶联受体家族一员,即 G 蛋白偶联受体,它们主要分为 SSTR 1~5 五种不同受体,这些受体可以用生长抑素肽类似物(DOTATOC/DOTATATE)特异性靶向,其中 SSTR2 是小鼠和人 α 细胞中的主要受体类型。生长抑素合成类似物(Somatostatin synthetic analogs, SSA)可以激活 SSTR (特别是 SSTR2),二者结合后 SSA 抑制过量的激素分泌和细胞增殖,并且可以允许肿瘤的稳定或缩小。首次合成的 SSA,例如奥曲肽与 SSTR2 高亲和力结合。SSA 是目前治疗功能性和非功能性 NENs 的主要药物,通常用作 NENs 患者的一线抗肿瘤治疗[23][24]。肽受体放射性核素治疗(Peptide radioreceptor therapy, PRRT)可特异性靶向 DOTATOC/DOTATATE,最近被开发用于治疗 NENs, PRRT 中的镥 ¹⁷⁷ 及其他放射性同位素为靶向小细胞肺癌、肝细胞癌和乳腺癌等 SSTR2 表达水平相对较低的肿瘤提供了潜在适应症,并提高 G1 至 G3 NENs 范围内的治疗效果[25]。SSTR2 作为肿瘤治疗的靶向分子已被不断深入探究,新的 SSTR2 拮抗剂也正在被开发,但其作为肿瘤的生物标志物作用未等到广泛探究。

研究人员检测了小肠和直肠 NENs 肿瘤病理组织的 SSTR2 的表达,提示 SSTR2 免疫反应性表达率分别为 80%和 66.9% [26] [27];同时在 132 例 GI-NENs 中发现,在正常黏膜中直肠神经内分泌细胞的 SSTR2 免疫反应性表达率显著低于胃和十二指肠中的神经内分泌细胞[28]。SSTR2 通过在 G1、G2NENs 中高表达,而在 100 例 GEP-NENs 中发现, SSTR2 在 G3 的免疫表达率高为 64.3% [29]。由于 SSTR2 在不同部位及分级的 GEP-NENs 表达有明显差异, SSTR2 是否可以作为 GEP-NENs 的一线生物标志物仍需要深入探讨。

4.2. 胰岛素瘤相关蛋白 1

胰岛素瘤相关蛋白 1 (Insulinoma-associated protein 1, INSM1)是一种互补 DNA 结合蛋白,编码 510 个氨基酸的蛋白质,含有 5 个锌指功能结构域。该基因主要表达在神经内分泌组织的细胞中,包括视网膜、胰腺、肾上腺、胸腺、甲状腺、胃肠内分泌组织和小脑等。因为该基因是从一个罕见的人胰岛素瘤这类具有独特的特异性组织分离出来的,所以 INSM1 在神经内分泌细胞分化中起着如此关键的作用,目前可

以作为新的神经内分泌特异性生物标志物和神经内分泌分化的关键调节物出现[30]。

通过荟萃分析发现 INSM1 诊断 GEP-NENs 的敏感度和特异度为 99%和 96% [31]; 在 48 例 GEP-NEN 和 48 例胃肠胰非 NENs 中发现, INSM1、CgA、Syn 和 CD56 的免疫反应性表达率均明显高于胃肠胰非 NENs 中的表达, 可将四种标志物联合检测用于 GEP-NENs 的诊断[32]。随着对 INSM1 的不断深入研究, 越来越多的数据提示 INSM1 的特异性和敏感性均高于临床目前可用的生物标志物。例如, 研究检测了 INSM1 在 30 例 GEP-NENs 中的表达, 结果提示所有原发性和 94%的转移性 GEP-NENs 高表达 INSM1, 同时, INSM1 与 Syn 的敏感度相似, 特异度高于 Syn, 且 INSM1 与 CgA 特异性度相似, 敏感度高于 CgA [33]。

INSM1 不仅在 NENs 中有着高灵敏度和特异性, 而且在 NENs 的预后及治疗中有相应价值。研究证实 INSM1 的高表达与淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期呈正相关, 并可预测患者总体低生存率。细胞实验表明, INSM1 过表达限制顺铂诱导的细胞凋亡, 促进肿瘤的生长, 而二甲双胍可逆转这些作用[34]。因此 INSM1 是目前优选的神经内分泌标志物, 针对 INSM1 开发 NENs 的新型治疗方法是指日可待的。

4.3. CD200

CD200 是一种膜结合糖蛋白, 由神经元细胞、内皮细胞、滤泡树突状细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和粒细胞表达, 作为一种免疫检查点分子, CD200 与免疫逃避和癌症进展有关, 特别是通过与其同源受体 CD200R 的相互作用。调控 CD200/CD200R 轴作为一种潜在的癌症免疫治疗策略已引起临床关注, 早期临床试验也证明了这一点[35]。在 391 例来自胃肠胰和呼吸系统的 NENs 中发现, CD200 的免疫反应性表达率为 89%, 其中在 43 例 GEP-NENs 中的表达率为 94% [36]。由于目前临床习惯应用标志物的联合来检测疾病, 从而提高临床诊断的准确度。研究人员通过 INSM1、CD200 和 Syn 联合检测, 将 pNENs 的病理组织与非 pNENs 对比发现, pNENs 诊断的敏感度、特异度和准确度分别为 98.48%、100.00%和 99.21%, 明显高于单项指标的检测结果[37]。目前对 CD200 与 GEP-NENs 的研究仅停留在疾病的诊断, 但 CD200/CD200R 轴作用于其他癌症的治疗已得到证实, 因此, 靶向 CD200/CD200R 轴是否可以治疗 GEP-NENs 有待深入讨论。

5. 小结及展望

NENs 是神经内分泌系统所产生的一种异质性恶性肿瘤, 在过去 30 年中发病率稳步上升, GEP-NENs 的临床诊断及治疗是我们临床工作者不得不密切关注的一个话题。由于基本的生物学和基因组差异, 不同级别和不同原发部位的消化系统 NENs 具有不同的分子特征, 一线肿瘤生物标志物的探究亟须放在中心位置。目前, 临床常用的 CgA、Syn、CD56、NSE 和 Ki-67 生物标记物在灵敏度和特异度上颇有存疑, 潜在的新型生物标志物 SSTR2、INSM1 和 CD200 虽被证实具有高灵敏度和高特异性, 但三者 in GEP-NENs 的预后及治疗上仍待完善。并且目前尚未明确更加高效的生物标志物组合来提高疾病的准确率。因此, 明确上述生物标志物与 GEP-NENs 的关系仍是治疗 GEP-NENs 的重中之重。随着对 GEP-NENs 的深入研究, 期待可以找到更多更准确的生物标志物不仅为 GEP-NENs 的诊断、疗效、复发的监测及预后的判断带来新希望, 而且还可以提供肿瘤新的治疗靶点。

基金项目

国家自然科学基金(82270562), 山东省泰山学者基金(tsqn202103190)。

参考文献

- [1] Cives, M. and Strosberg, J.R. (2018) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: A Cancer Journal for*

- Clinicians*, **68**, 471-487. <https://doi.org/10.3322/caac.21493>
- [2] Das, S. and Dasari, A. (2021) Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Current Oncology Reports*, **23**, 43.
 - [3] Pavel, M., Öberg, K., Falconi, M., Krenning, E.P., Sundin, A., Perren, A., *et al.* (2020) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **31**, 844-860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
 - [4] Juhlin, C.C. (2021) Second-Generation Neuroendocrine Immunohistochemical Markers: Reflections from Clinical Implementation. *Biology*, **10**, Article No. 874. <https://doi.org/10.3390/biology10090874>
 - [5] Laguerre, F., Anouar, Y. and Montero-Hadjadje, M. (2019) Chromogranin a in the Early Steps of the Neurosecretory Pathway. *IUBMB Life*, **72**, 524-532. <https://doi.org/10.1002/iub.2218>
 - [6] Paik, W. and Lee, K. (2022) Management of Small Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Current Opinion and Controversies. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 251. <https://doi.org/10.3390/jcm12010251>
 - [7] Herrera-Martínez, A.D., Hofland, L.J., Gálvez Moreno, M.A., Castaño, J.P., de Herder, W.W. and Feelders, R.A. (2019) Neuroendocrine Neoplasms: Current and Potential Diagnostic, Predictive and Prognostic Markers. *Endocrine-Related Cancer*, **26**, R157-R179. <https://doi.org/10.1530/erc-18-0354>
 - [8] 王舒敏, 俞飞, 王峰, 瞿卫. 血清嗜铬粒蛋白 A 测定在神经内分泌肿瘤诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(14): 1704-1708.
 - [9] Dam, G., Grønbaek, H., Sorbye, H., Thiis Evensen, E., Paulsson, B., Sundin, A., *et al.* (2019) Prospective Study of Chromogranin a as a Predictor of Progression in Patients with Pancreatic, Small-Intestinal, and Unknown Primary Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, **110**, 217-224. <https://doi.org/10.1159/000503833>
 - [10] Kim, J., Kim, J.Y., Oh, E.H., Yoo, C., Park, I.J., Yang, D., *et al.* (2020) Chromogranin a Expression in Rectal Neuroendocrine Tumors Is Associated with More Aggressive Clinical Behavior and a Poorer Prognosis. *American Journal of Surgical Pathology*, **44**, 1496-1505. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001526>
 - [11] Tomita, T. (2020) Significance of Chromogranin A and Synaptophysin in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Biomolecules and Biomedicine*, **20**, 336-334. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2020.4632>
 - [12] Fan, D., Li, X., Yu, Y., Wang, X., Fang, J. and Huang, C. (2023) Correlation between Clinicopathological Characteristics and the Clinical Prognosis of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Molecular and Clinical Oncology*, **19**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2681>
 - [13] Uhlig, R., Dum, D., Gorbokon, N., Menz, A., Büschek, F., Luebke, A.M., *et al.* (2022) Synaptophysin and Chromogranin a Expression Analysis in Human Tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **555**, Article ID: 111726. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111726>
 - [14] Jacoba, I.M. and Weber, H.C. (2023) Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **30**, 175-180. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000805>
 - [15] Jian, Y., Zhang, L., Gong, L., Ding, M., Sun, X., Yu, X., *et al.* (2023) CD56 Polysialylation Promotes the Tumorigenesis and Progression via the Hedgehog and Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell International*, **23**, Article No. 319. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03165-5>
 - [16] 李佳静, 常伟龙, 刘涛, 陈奎生, 张今, 孙森森. 胃肠道混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤临床病理观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34(2): 122-125.
 - [17] 樊蕊蕊, 高杰, 路名芝. 低级别阑尾黏液性肿瘤伴肺胸膜转移碰撞阑尾神经内分泌肿瘤的临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2024, 31(8): 728-731.
 - [18] Kečkėš, Š., Palaj, J., Waczulíková, I., Dyttert, D., Mojtová, E., Kováč, G., *et al.* (2021) Pretreatment Levels of Chromogranin a and Neuron-Specific Enolase in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *In Vivo*, **35**, 2863-2868. <https://doi.org/10.21873/invivo.12574>
 - [19] Mariën, L., Islam, O., Chhajlani, S., Lybaert, W., Peeters, M., Van Camp, G., *et al.* (2023) The Quest for Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Perspective. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1833-1851. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01147-3>
 - [20] Bellizzi, A.M. (2020) Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Neuroendocrine Neoplasms: What Can Brown Do for You? *Human Pathology*, **96**, 8-33. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002>
 - [21] Lopez-Aguilar, A.G., Ethun, C.G., Postlewait, L.M., Zhelnin, K., Krasinskas, A., El-Rayes, B.F., *et al.* (2017) Redefining the Ki-67 Index Stratification for Low-Grade Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Improving Its Prognostic Value for Recurrence of Disease. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 290-298. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6140-8>
 - [22] Ahn, B., Jung, J.K., Jung, H., Ryu, Y., Kim, Y.W., Song, T.J., *et al.* (2022) Double Ki-67 and Synaptophysin Labeling in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Biopsies. *Pancreatology*, **22**, 427-434. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.03.005>

- [23] Rorsman, P. and Huising, M.O. (2018) The Somatostatin-Secreting Pancreatic δ -Cell in Health and Disease. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 404-414. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0020-6>
- [24] Alexander, E.S. and Ziv, E. (2023) Neuroendocrine Tumors: Genomics and Molecular Biomarkers with a Focus on Metastatic Disease. *Cancers*, **15**, Article No. 2249. <https://doi.org/10.3390/cancers15082249>
- [25] Harris, P.E. and Zhernosekov, K. (2022) The Evolution of PRRT for the Treatment of Neuroendocrine Tumors; What Comes Next? *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 941832. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.941832>
- [26] Kim, J.Y., Kim, J., Kim, Y., Yang, D., Yoo, C., Park, I.J., *et al.* (2024) Somatostatin Receptor 2 (SSTR2) Expression Is Associated with Better Clinical Outcome and Prognosis in Rectal Neuroendocrine Tumors. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 4047. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54599-4>
- [27] Papotti, M., Bongiovanni, M., Volante, M., Allia, E., Landolfi, S., Helboe, L., *et al.* (2002) Expression of Somatostatin Receptor Types 1-5 in 81 Cases of Gastrointestinal and Pancreatic Endocrine Tumors: A Correlative Immunohistochemical and Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Analysis. *Virchows Archiv*, **440**, 461-475. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0609-x>
- [28] Watanabe, H., Fujishima, F., Komoto, I., Imamura, M., Hijioka, S., Hara, K., *et al.* (2022) Somatostatin Receptor 2 Expression Profiles and Their Correlation with the Efficacy of Somatostatin Analogues in Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Cancers*, **14**, Article No. 775. <https://doi.org/10.3390/cancers14030775>
- [29] Yu, J., Cao, F., Zhao, X., Xie, Q., Lu, M., Li, J., *et al.* (2021) Correlation and Comparison of Somatostatin Receptor Type 2 Immunohistochemical Scoring Systems with ^{68}Ga -Dotatate Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*, **112**, 358-369. <https://doi.org/10.1159/000517530>
- [30] Chen, C., Notkins, A.L. and Lan, M.S. (2019) Insulinoma-Associated-1: From Neuroendocrine Tumor Marker to Cancer Therapeutics. *Molecular Cancer Research*, **17**, 1597-1604. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-19-0286>
- [31] Zhang, Q., Huang, J., He, Y., Cao, R. and Shu, J. (2021) Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) Is a Superior Marker for the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Meta-Analysis. *Endocrine*, **74**, 61-71. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02754-6>
- [32] 王劲松, 王彬, 苟思琪, 杨路路, 齐琼, 黄文斌. 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.
- [33] González, I., Lu, H., Sninsky, J., Yang, C., Bishnupuri, K., Dieckgraefe, B., *et al.* (2019) Insulinoma-Associated Protein 1 Expression in Primary and Metastatic Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal and Pancreaticobiliary Tracts. *Histopathology*, **75**, 568-577. <https://doi.org/10.1111/his.13899>
- [34] Xu, X., Wang, G., Duan, Y. and Huo, Z. (2022) Prognostic Value and Non-Neuroendocrine Role of INSM1 in Small Cell Lung Cancer. *Pathology—Research and Practice*, **229**, Article ID: 153693. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153693>
- [35] Nip, C., Wang, L. and Liu, C. (2023) CD200/CD200R: Bidirectional Role in Cancer Progression and Immunotherapy. *Biomedicine*, **11**, Article No. 3326. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11123326>
- [36] Love, J.E., Thompson, K., Kilgore, M.R., Westerhoff, M., Murphy, C.E., Papanicolaou-Sengos, A., *et al.* (2017) CD200 Expression in Neuroendocrine Neoplasms. *American Journal of Clinical Pathology*, **148**, 236-242. <https://doi.org/10.1093/ajcp/axx071>
- [37] 都芳鹃, 宫媛, 张梅娟. INSM1、CD200、突触素在胰腺神经内分泌肿瘤诊断中的作用及实用性探讨[J]. 系统医学, 2023, 8(3): 16-19, 39.