

• 论 著 •

胃癌患者血清和组织 miR-30a 表达与胃泌素及患者临床病理特征的相关性研究^{*}

向进平,周泽伟[△],孙娟

重庆医科大学附属第一医院大足医院/重庆市大足区人民医院消化内科,重庆 402360

摘要:目的 探讨胃癌患者血清和组织中 miR-30a 表达情况与血清胃泌素-17(G-17)及患者临床病理特征的关系。方法 选取 2018 年 3 月至 2019 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院大足医院确诊的 68 例初诊胃腺癌患者作为研究对象,采集血样和胃癌组织、癌旁正常组织标本;另选取同期 30 例健康者血清标本作为对照组。提取血清和组织总 RNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-30a 相对表达量,另外检测血清 G-17 水平。采用双荧光素酶报告基因分析 miR-30a 和胃泌素基因(GAST)的靶向调控关系。结果 GEPIA 数据库和 OncomiR 数据库分析显示,胃癌组织 GAST 表达量较癌旁正常组织升高,差异有统计学意义($P<0.05$),胃癌组织中 miR-30a 表达量低于癌旁正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$),且 GAST 与 miR-30a 表达量呈明显负相关($r=-0.520, P<0.05$)。双荧光素酶报告基因分析显示,miR-30a mimics 和 GAST-3' UTR-WT 共转染,荧光素酶相对表达量降低($P<0.05$)。与健康者血样或相配对的癌旁正常组织比较,胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量[血清:(0.688 ± 0.279) vs. (1.000 ± 0.200), $t=5.524, P<0.05$;胃癌组织:(0.348 ± 0.244) vs. (1.000 ± 0.175), $t=13.211, P<0.05$]明显降低,且与肿瘤直径、TNM 分期、血清癌胚抗原、糖类抗原(CA)19-9、CA 125 水平及幽门螺杆菌感染均有关($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量与血清 G-17 水平呈负相关($r=-0.729, P<0.05$)。结论 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量普遍降低,与血清 G-17 过表达有关,而且 GAST 基因是 miR-30a 潜在的下游靶基因,miR-30a/胃泌素有望成为胃癌治疗的新靶点。

关键词:胃癌; miR-30a; 胃泌素; 病理特征; 生物信息学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.16.004

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2021)16-1935-06

文献标志码:A

Correlation between serum or tissues miR-30a expressions and serum gastrin, clinicopathologic features of patients with gastric cancer^{*}

XIANG Jinping, ZHOU Zewei[△], SUN Juan

Department of Gastroenterology, Dazu Hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the expressions of miR-30a in serum or tissues and the serum gastrin-17 (G-17) level and clinicopathologic features of patients with gastric cancer. **Methods** A total of 68 patients with newly diagnosed gastric adenocarcinoma in Dazu Hospital, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from March 2018 to December 2019 were enrolled into this study and their blood samples and gastric cancer tissues or adjacent tumor tissues were collected. 30 serum samples of healthy people were selected as control group. Total RNA was extracted from serum and tissue samples, and the relative expression of miR-30a was detected by qRT-PCR and serum G-17 were detected. Double luciferase reporter genes were used to analyze the target regulatory relationship between miR-30a and gastrin mRNA (GAST). **Results** Based on the analysis of GEPIA database and OncomiR database, the expression level of GAST in tumor tissues was higher than that in adjacent normal tissues, and the difference was statistically

^{*} 基金项目:重庆市大足区科技计划项目(DZKJ, 2021ACC1018)。

作者简介:向进平,女,主治医师,主要从事消化系统疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zzw1987mine@163.com。

本文引用格式:向进平,周泽伟,孙娟.胃癌患者血清和组织 miR-30a 表达与胃泌素及患者临床病理特征的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(16):1935-1940.

significant ($P < 0.05$), while the relative expression of miR-30a in gastric cancer tissues was lower than that in adjacent normal tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of GAST negatively correlated with the expression level of miR-30a ($r = -0.520, P < 0.05$). By double luciferase reporter gene analysis, miR-30a mimics and GAST-3'UTR-WT co-transfection could reduce the relative expression of luciferase ($P < 0.05$). The relative expressions of miR-30a in serum or gastric cancer tissues of gastric cancer patients were significantly lower than those in healthy people or paired adjacent normal tissues [serum: (0.688 ± 0.279) vs. (1.000 ± 0.200) , $t = 5.524, P < 0.05$; gastric cancer tissue: (0.348 ± 0.244) vs. (1.000 ± 0.175) , $t = 13.211, P < 0.05$]. The relative expressions of miR-30a in serum or tumor tissues of gastric cancer patients were related to tumor diameter, TNM stage, serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen (CA) 19-9, CA 125 levels and H. pylori infection ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum miR-30a relative expression and serum G-17 level ($r = -0.729, P < 0.05$). **Conclusion** The relative expression of miR-30a in serum and gastric cancer tissues of patients with gastric cancer is relatively low, which is related to the overexpression of serum G-17, and the GAST gene could be a potential downstream target gene of miR-30a, so miR-30a/gastrin axis may become a new target for gastric cancer therapy.

Key words: gastric cancer; miR-30a; gastrin; pathological features; bioinformatics

胃泌素是一种主要由胃窦中的胃泌素表达细胞产生的肽激素,是胃酸输出的重要生理调节因子和胃上皮细胞增殖的调节因子^[1]。循环胃泌素-17(G-17)水平升高常见于萎缩性胃炎引起的高胃泌素血症患者,多与幽门螺杆菌(Hp)持续感染及相关慢性炎症反应有关^[2],易增加胃腺癌和神经内分泌肿瘤的发生风险^[3]。既往有研究证实,胃泌素在胃癌组织中呈高表达,并且与胃癌晚期、淋巴结转移和预后不良有关^[4]。然而,胃泌素影响胃癌发生的潜在分子途径及其调控机制还有待进一步研究。众所周知,微小RNA(miRNAs)控制着大部分基因组的转录或转录后翻译过程,而且具有组织特异性和结构稳定性等特点,是癌症诊断、治疗和预后评估方面最具潜力的生物标志物之一^[5]。本研究采用 Target Scan 预测胃泌素可能是 miR-30a 的候选靶基因之一,基于这一推断,本研究纳入 68 例胃癌患者,通过检测循环血清和胃癌组织标本中 miR-30a 相对表达量,分析与胃泌素、患者临床病理特征的相关性,为寻找胃癌治疗的新靶点提供一定的循证数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经重庆医科大学附属第一医院大足医院伦理委员会批准,获得所有研究对象知情同意后,采集血液标本和组织标本用于研究。选取 2018 年 3 月至 2019 年 12 月重庆医科大学附属第一医院大足医院 68 例胃癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经组织病理学证实为胃腺癌;(2)未接受任何形式的化疗、放疗或靶向治疗等术前治疗;(3)接受根治性或非根治性胃癌切除+淋巴结清

扫手术。排除标准:(1)合并其他同期或既往恶性肿瘤者;(2)被诊断为全身炎症性疾病、肝硬化或慢性肝衰竭,或肾功能异常者。共收集连续的有完整临床资料和肿瘤组织的 68 例胃癌患者,男 45 例,女 23 例,年龄 33~75 岁,平均 (57.56 ± 11.57) 岁。基于美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟分期系统进行 TNM 分期^[6]。另选取 30 例健康者(年龄、性别、体质指数、吸烟史等与胃癌患者相匹配)血样作为对照组,所有血常规和血生化指标均正常。

1.2 标本采集和处理 胃癌患者在手术前使用静脉穿刺法采集 5 mL 血样,对照组人群使用体检时采集的血样。室温下凝血后,1 500 r/min 离心 15 min,收集上清液,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻待检。对于胃癌患者,在手术过程中获得新鲜组织标本后,立即置于液氮中保存,随后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 长期保存,直至用于 RNA 提取。使用前调取病理组织切片,由重庆医科大学附属第一医院大足医院病理科医师采用盲法复阅,确定为原发性胃腺癌组织,且癌旁正常组织无癌细胞浸润。胃癌患者的基线评估包括详细病史和体格检查,以及血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA125、G-17 水平检测。CEA、CA19-9 和 CA125 的临界值分别为 5 ng/mL、39 U/mL、35 U/mL。

1.3 血清和胃癌组织 RNA 提取及实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-30a 相对表达量 采用 miRCURYTM RNA 分离试剂盒(丹麦 Exiqon 公司)从 200 μL 血清/50 mg 胃癌组织匀浆中分离出包括 miRNA 在内的总 RNA。采用 miRCURY LNATM Universal RT microRNA PCR Kit(丹麦

Exiqon 公司)对 200 ng RNA 进行反转录(42 ℃ 60 min, 95 ℃ 5 min)得到 cDNA。使用 1 μL cDNA 模板配制 PCR 反应体系,在 iQ5 光学实时 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)上完成 PCR:95 ℃ 10 min;95 ℃ 10 s + 60 ℃ 1 min + 72 ℃ 30 s, 40 次循环。小分子 U6 被用作胃癌组织和血清标本数据正常化的内源性控制。用 2^{-ΔΔCt} 法测定胃癌组织与癌旁正常组织、血清标本中 miR-30a 相对表达量。miR-30a: 正向 5'-GCA GCT GCA AAC ATC CGA C-3'和反向 5'-GCG ACT GTA AAC ATC CTC GAC T-3'; U6: 正向 5'-GAG ACG GGA ACG ACA AAC CT-3'和反向 5'-TGG ACG AAG AGG ATT CGC TG-3'。

1.4 生物信息学分析 采用 GEPIA(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, <http://gepia.cancer-pku.cn>)数据库和 OncomiR 数据库(<http://www.oncomir.org>)分析胃泌素基因(GAST)和 miR-30a 在胃癌组织和癌旁正常组织中的表达量,并绘制 Kaplan-Meier 生存曲线。

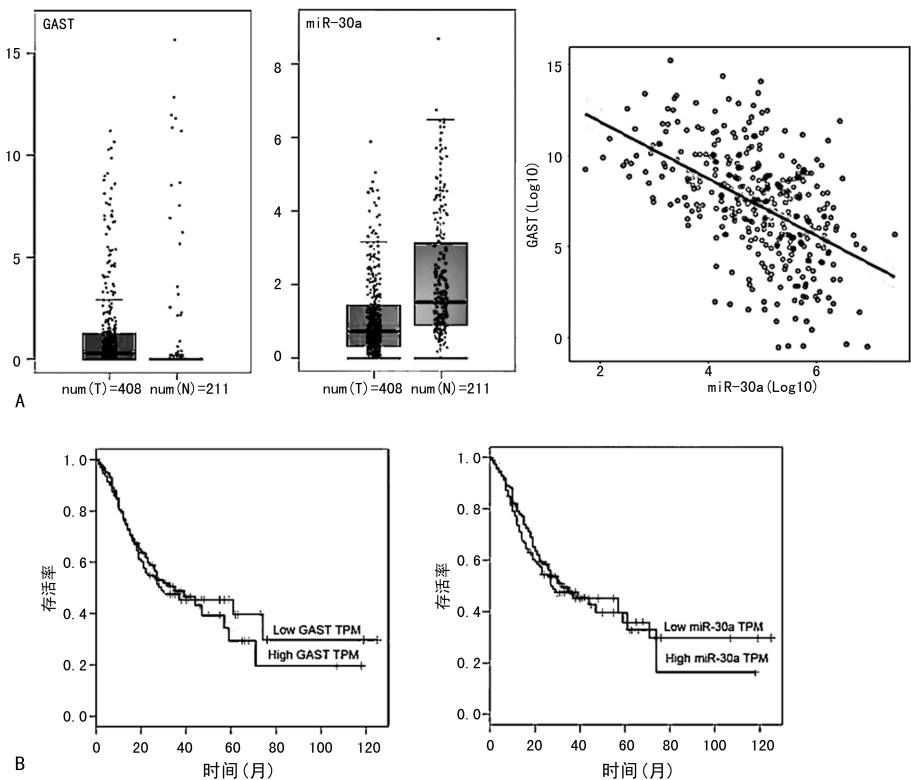
1.5 双荧光素酶报告基因分析 采用 GAST-3' UTR 野生型或突变型和 miR-30a 模拟物的 pLMP 载体共转染 HEK-293 细胞。转染 48 h 后取细胞进行

裂解。用双荧光素酶报告者检测系统(美国 Promega 公司)在转染后 48 h 进行报告者检测,并用共转染的肾素荧光素酶对转染效率进行标准化。所有试验至少进行 3 次。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行比较。采用 Pearson 相关分析各项指标之间的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 生物信息学数据库分析 GAST 和 miR-30a 在胃癌组织中的表达量及与预后的关系 GEPIA 数据库分析显示,胃癌组织 GAST 表达量较癌旁正常组织升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05); OncomiR 数据库分析显示,胃癌组织中 miR-30a 表达量低于癌旁正常组织,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。Pearson 相关分析显示, GAST 与 miR-30a 表达量呈明显负相关(*r* = -0.520, *P* < 0.05)。采用上述数据库进一步分析 GAST 和 miR-30a 在胃癌组织中的表达量与生存期的关系,结果发现,高低 GAST 或 miR-30a 表达量患者的生存预后差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见图 1。

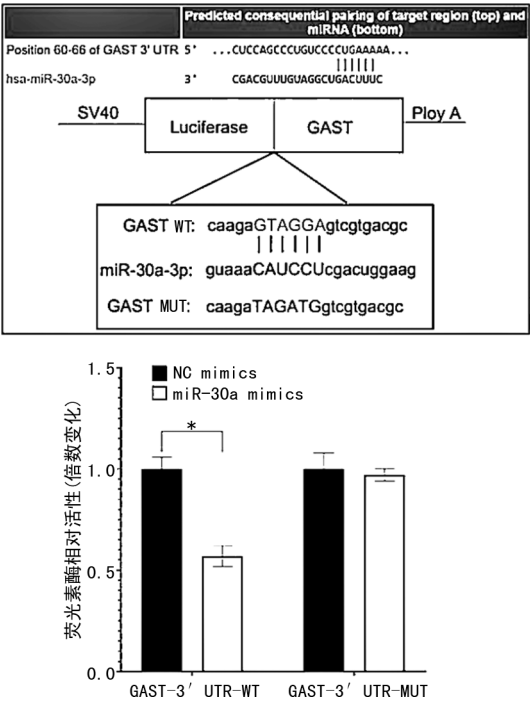


注:A 为 GEPIA 数据库或 OncomiR 数据库分析 GAST 和 miR-30a 在胃癌组织和癌旁正常组织中的表达差异及相关性,T 为胃癌组织,N 为癌旁正常组织;B 为胃癌组织中 GAST 和 miR-30a 不同表达量患者的生存曲线。

图 1 生物信息学数据库分析 GAST 和 miR-30a 在胃癌组织中的表达量及与预后的关系

2.2 双荧光素酶报告基因分析 基于 Target Scan 预测,miR-30a(358~364 nt)含有与 GAST(60~66

nt)靶向结合的互补序列。双荧光素酶报告基因分析结果显示,miR-30a mimics 和 GAST-3'UTR-WT 共转染,荧光素酶相对表达量降低($P<0.05$)。见图 2。



注:与 NC mimics 比较, * $P<0.05$ 。

图 2 双荧光素酶报告基因分析 miR-30a 和 GAST 基因的靶向关系

2.3 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达

量 经 qRT-PCR 检测,与健康者血样比较,胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量明显降低[(0.688±0.279) vs. (1.000±0.200), $t=5.524$, $P<0.05$];与癌旁正常组织比较,胃癌组织中 miR-30a 相对表达量明显降低[(0.348±0.244) vs. (1.000±0.175), $t=13.211$, $P<0.05$]。胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量呈正相关($r=0.376$, $P=0.002$)。见图 3。

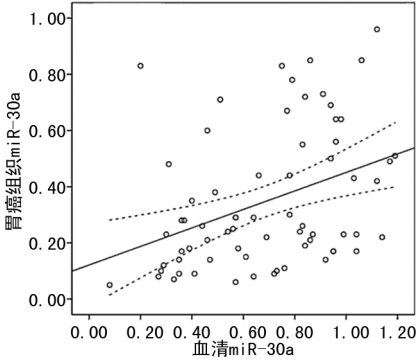


图 3 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量的关系

2.4 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量与临床病理特征的关系 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量与肿瘤最大径、TNM 分期、血清 CEA、CA19-9、CA125 水平及 Hp 感染均有关($P<0.05$)。见表 1。

表 1 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)						
项目	n	血清 miR-30a			胃癌组织 miR-30a	
		相对表达量	t	P	相对表达量	t P
性别			0.486	0.628		0.302 0.764
男	45	0.699±0.284			0.354±0.256	
女	23	0.664±0.274			0.335±0.224	
年龄(岁)			1.821	0.073		0.252 0.802
<60	34	0.748±0.276			0.355±0.205	
≥60	34	0.627±0.272			0.340±0.281	
肿瘤最大径(cm)			2.801	0.007		2.406 0.019
≤5.0	25	0.806±0.268			0.438±0.271	
>5.0	43	0.619±0.264			0.295±0.214	
WHO 病理分级			0.726	0.471		0.979 0.331
高-中分化	40	0.667±0.303			0.372±0.256	
低-未分化	28	0.717±0.242			0.313±0.227	
TNM 分期			6.947	<0.001		4.473 <0.001
I~II 期	41	0.838±0.212			0.443±0.256	
III~IV 期	27	0.459±0.203			0.204±0.131	
淋巴结转移			0.484	0.630		1.622 0.110
无	32	0.705±0.297			0.398±0.240	

续表 1 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	n	血清 miR-30a			胃癌组织 miR-30a		
		相对表达量	t	P	相对表达量	t	P
有	36	0.672±0.265			0.303±0.242		
Lauren 分型			0.795	0.430		0.016	0.987
肠型	40	0.668±0.262			0.348±0.247		
弥漫型	28	0.715±0.204			0.347±0.245		
CEA(ng/mL)			5.095	<0.001		3.330	0.001
≤5	16	0.953±0.239			0.514±0.259		
>5	52	0.606±0.238			0.297±0.218		
CA19-9(U/mL)			3.054	0.003		4.408	<0.001
≤39	28	0.804±0.256			0.486±0.238		
>39	40	0.606±0.268			0.251±0.200		
CA125(U/mL)			4.502	<0.001		6.813	<0.001
≤35	17	0.920±0.211			0.620±0.192		
>35	51	0.610±0.256			0.258±0.189		
Hp 感染			9.127	<0.001		3.122	0.003
否	26	0.950±0.140			0.458±0.259		
是	42	0.525±0.210			0.279±0.210		

2.5 胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量与血清 G-17 水平的关系 Pearson 相关分析显示,胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量与血清 G-17 水平呈负相关($r = -0.729, P < 0.05$)。见图 4。

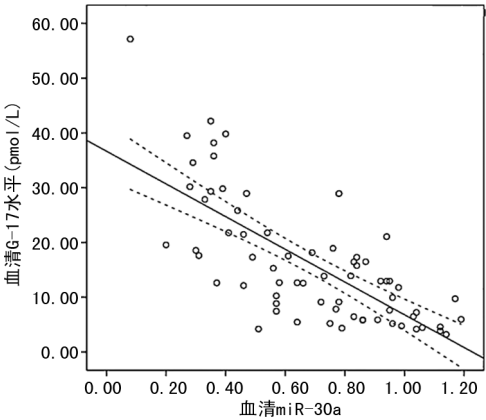


图 4 胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量与血清 G-17 水平的相关性

3 讨 论

miRNAs 作为一类内源性非蛋白编码的小分子 RNA,大约 30% 的人类基因组具有转录后调控作用,其依赖于互补的 RNA-RNA 结合抑制翻译,增加切割或诱导靶基因的降解等。由于 miRNAs 控制着基因组的很大一部分,它们的表达模式具有组织特异性,并且在许多恶性肿瘤中呈表达失调状态,因此,miR-NAs 有可能成为癌症诊断和治疗的重要靶点。

在既往研究中,LI 等^[7]构建了差异 miRNAs/

mRNA 表达谱,并鉴定了 12 种基因因其网络化程度高而被认为是中心基因,包括 miR-29c、miR-30a、miR-335、miR-101 等,其中 miR-30a 可能在 hub 基因调控中发挥重要作用。本研究首先通过生物信息学数据库检索及 qRT-PCR 对 68 例胃癌患者血清标本、组织标本进行检测,证实胃癌患者血清中 miR-30a 相对表达量低于健康对照者,同时,胃癌组织中 miR-30a 的相对表达量亦低于癌旁正常组织,说明 miR-30a 在胃癌的发生过程中属于功能性基因。通过分析血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量与胃癌患者临床病理特征的关系,证实肿瘤最大径>5.0 cm、TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、血清肿瘤标志物异常升高者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量明显降低,说明 miR-30a 在胃癌进展中扮演着抑癌基因的角色。miR-30a 是许多类型癌症中最有潜力的抑癌基因之一,它可以通过不同的靶基因抑制癌细胞的生长、迁移和侵袭。YU 等^[8]的研究证实,上调 miR-30a 表达可以靶向抑制成纤维细胞活化蛋白 a 活化,进而抑制胃癌转移。LIU 等^[9]研究证实,miR-30a-5p 通过直接靶向胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)抑制胃癌细胞 AGS、HGC27、BGC823、SGC7901 等的生长和转移。因此,miR-30a-5p/IGF-1R 轴可能是胃癌治疗的潜在靶点。

本研究发现,胃癌患者有 Hp 感染者血清和胃癌组织 miR-30a 相对表达量低于无 Hp 感染者。LIU 等^[10]通过体内试验构建 miR-30a 基因敲除小鼠模型,

与 Hp 感染的野生型小鼠比较, Hp 感染的 miR-30a 基因敲除小鼠表现出慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎、非典型增生及其他癌前病变或腺癌表现的发病率明显增加, 并通过影响癌基因的表达促进肿瘤发展。上述结果说明, miR-30a 对于 Hp 感染者胃癌细胞的生长有一定的抑制作用。Hp 持续感染和相关慢性炎症引起的慢性胃萎缩与胃癌的发生密切相关, 而胃腺萎缩可以促进胃泌素大量分泌。MURPHY 等^[11]通过几十年的随访数据证实, 高胃泌素血症患者人群胃癌的发病风险大大增加。因此, 众多学者普遍认为胃泌素是一种致癌生长因子, 在结直肠^[12]、胃^[13]、肝脏^[14]等器官的癌症进展中起重要作用。陈远等^[15]研究证实, 血清 G-17 在胃癌患者中呈高表达, 并且与胃癌晚期、淋巴结转移和预后不良有关; GAST 基因的异常表达受转录后水平环境因素的影响, 如 Hp 感染。

本研究为了进一步明确 miR-30a 在胃癌发生中的作用, 首先通过 Target Scan 生物学软件预测 miR-30a 存在与 GAST mRNA 靶向结合的互补序列, 并且通过荧光素酶报告基因分析证实, 以 GAST 编码序列为靶点的 miR-30a 可以有效地沉默 GAST 的表达。因此, 本研究推断胃泌素在胃癌患者血清中的过度表达可能与 miR-30a 表达下调有关。通过分析胃癌患者血清 miR-30a 相对表达量与 G-17 水平的关系, 证实二者存在明显负相关。根据上述结果推断, 针对 miR-30a/胃泌素研发新的靶向治疗药物可能适合于 Hp 感染引起的胃腺癌的治疗。

综上所述, 胃癌患者血清和胃癌组织中 miR-30a 相对表达量普遍降低, 而且与肿瘤最大径、TNM 分期、血清学肿瘤标志物水平及 Hp 感染均有关; 此外, GAST 是 miR-30a 的潜在靶基因。因此, miR-30a 表达下调可能是胃泌素促进胃癌细胞生长和迁移的重要原因, 为针对 miR-30a/胃泌素研发靶向治疗胃癌的新型药物提供了新的思路。

参考文献

[1] WALDUM H L, REHFELD J F. Gastric cancer and gastrin: on the interaction of *Helicobacter pylori* gastritis and acid inhibitory induced hypergastrinemia[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(9): 1118-1123.

[2] ZAGARI R M, RABITTI S, GREENWOOD D C, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7): 657-667.

[3] 苏壬春, 王俊平. 胃泌素与胃癌发病机制的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(1): 47-49.

[4] 苑萌, 刘海忠, 任剑锋, 等. 幽门螺杆菌、胃蛋白酶原和血清胃泌素-17 诊断及鉴别诊断老年胃癌和胃癌前病变的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(4): 376-379.

[5] NECULA L, MATEI L, DRAGU D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(17): 2029-2044.

[6] LIU J Y, PENG C W, YANG X J, et al. The prognosis role of AJCC/UICC 8(th) edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(1): 292-303.

[7] LI T, GAO X, HAN L, et al. Identification of hub genes with prognostic values in gastric cancer by bioinformatics analysis[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 114.

[8] YU T, GONG L, LI W, et al. MiR-30a suppresses metastasis of gastric adenocarcinoma via targeting FAP α [J]. Cancer Biomark, 2020, 27(4): 471-484.

[9] LIU Y, ZHOU Y, GONG X, et al. MicroRNA-30a-5p inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting insulin-like growth factor 1 receptor[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 173-180.

[10] LIU X, JI Q, ZHANG C, et al. miR-30a acts as a tumor suppressor by double-targeting COX-2 and BCL9 in *H. pylori* gastric cancer models[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7113.

[11] MURPHY G, ABNET C C, CHOO-WOSOB H, et al. Serum gastrin and cholecystokinin are associated with subsequent development of gastric cancer in a prospective cohort of finnish smokers[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(3): 914-923.

[12] 徐乃喜, 赵蕾, 吕杨波, 等. 幽门螺杆菌感染对诱导结直肠癌发生的影响及其机制的动物试验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(17): 2678-2682.

[13] 郑水华. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 在胃癌筛查中的应用[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14): 2097-2099.

[14] MEKO' O J L, XING Y, ZHANG H, et al. Immunopreventive effects against murine H22 hepatocellular carcinoma in vivo by a DNA vaccine targeting a gastrin releasing peptide[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(20): 9039-9043.

[15] 陈远, 乐梅, 孙佩佩. 血清 CA724、CA242 与胃泌素 17 联合检测在评估胃癌患者病情发展中的价值[J]. 现代实用医学, 2019, 31(10): 1336-1338.