

- [34] SHAH S, BROCK EJ, JI K, et al. Ras and Rap1: a tale of two GTPases[J]. Seminars in cancer biology, 2019, 54:29-39.
- [35] LOW HB, ZHANG Y. Regulatory roles of MAPK phosphatases in cancer[J]. Immune Network, 2016, 16(2):85-98.
- [36] 刘红兵, 张皓渝, 林兆博, 等. MAPK 信号通路系统与胃癌研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(3):244-247.
- [37] AIZMAN O, UHLÉN P, LAL M, et al. Ouabain, a steroid hormone that signals with slow calcium oscillations[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(23):13420-13424.
- [38] MCCONKEY DJ, LIN Y, NUTT LK, et al. Cardiac glycosides stimulate Ca^{2+} increases and apoptosis in androgen-independent, metastatic human prostate adenocarcinoma cells[J]. Cancer Research, 2000, 60(14):3807-3812.
- [39] WANG Y, QIU Q, SHEN JJ, et al. Cardiac glycosides induce autophagy in human non-small cell lung cancer cells through regulation of dual signaling pathways[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2012, 44(11):1813-1824.
- [40] ZHANG DM, LIU JS, TANG MK, et al. Bufotalin from *Venenum* Bufonis inhibits growth of multidrug resistant HepG2 cells through G2/M cell cycle arrest and apoptosis[J]. European Journal of Pharmacology, 2012, 692(1/3):19-28.
- [41] LI M, YU X, GUO H, et al. Bufalin exerts antitumor effects by inducing cell cycle arrest and triggering apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. Tumour Biology, 2014, 35(3):2461-2471.
- [42] BIELAWSKI K, WINNICKA K, BIELAWSKA A. Inhibition of DNA topoisomerases I and II, and growth inhibition of breast cancer MCF-7 cells by ouabain, digoxin and proscillaridin A[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2006, 29(7):1493-1497.
- [43] 李新萍, 欧阳建, 周敏. 哇巴因对 T 淋巴细胞白血病 Jurkat 细胞株的作用及机制的初步探讨[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(7):698-701.
- [44] 程中华, 熊文坚, 冯珍, 等. 哇巴因对人食管癌细胞的增殖调控作用及其机制研究[J]. 胃肠病学, 2015, 15(9):523-527.
- (收稿日期:2020-10-15, 修回日期:2020-11-27)

引用本文:陈艳红,谢云霞,刘涛.血清脂肪酸合酶、上皮钙黏素、再生蛋白4水平在早期胃癌中的诊断价值及与淋巴结转移的关系[J].安徽医药,2022,26(2):321-325.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.02.027.

◇临床医学◇



血清脂肪酸合酶、上皮钙黏素、再生蛋白4水平在早期胃癌中的诊断价值及与淋巴结转移的关系

陈艳红^a, 谢云霞^a, 刘涛^b

作者单位:郑州大学第一附属医院,^a手术部,^b胃肠外科,河南 郑州 450052

摘要: 目的 探讨血清脂肪酸合酶(FAS)、上皮钙黏素(E-cadherin)、再生蛋白4(REG4)水平在早期胃癌中的诊断价值及与淋巴结转移的关系。方法 选取郑州大学第一附属医院2014年1月至2016年8月收治的胃癌病人88例作为观察组,其中淋巴结转移病人35例,无淋巴结转移病人53例,另选取同期胃良性疾病病人80例作为对照组。检测对比两组、有无淋巴结转移病人血清FAS、E-cadherin、REG4水平,分析各血清诊断价值及胃癌淋巴结转移的影响因素。随访3年,比较不同血清FAS、E-cadherin、REG4表达水平病人生存状况。结果 观察组血清FAS[(62.38±20.79)ng/mL比(41.90±13.92)ng/mL]、REG4水平[(5.93±1.97)ng/mL比(3.06±1.00)ng/mL]高于对照组,E-cadherin水平低于对照组[(3.57±1.01)μg/mL比(8.36±2.78)μg/mL]($P<0.001$)。对于早期胃癌的诊断价值而言,E-cadherin AUC(0.793)>REG4(0.747)>FAS(0.735),三指标联合应用的价值更高,其灵敏度和特异度分别为93.18%(82/88)、93.75%(75/80)。有淋巴结转移病人血清FAS、REG4水平高于无淋巴结转移病人,E-cadherin水平低于无淋巴结转移病人($P<0.001$)。低分化、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、黏膜下癌、血清FAS ≥ 62.38 ng/mL、E-cadherin ≤ 3.57 μg/mL、REG4 ≥ 5.93 ng/mL是胃癌淋巴结转移的重要影响因素($P<0.05$)。随访3年,FAS、E-cadherin、REG4高表达组、低表达组生存曲线对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清FAS、E-cadherin、REG4水平可考虑作为诊断胃癌的潜在有效肿瘤标志物,其水平异常表达是胃癌淋巴结转移的独立危险因素。

关键词: 胃肿瘤; 早期诊断; 脂肪酸合酶; 上皮钙黏素; 再生蛋白4; 淋巴结转移

Diagnostic value of serum fatty acid synthase, E-cadherin and REG4 levels in patients with early gastric cancer and their relationship with lymph node metastasis

CHEN Yanhong^a, XIE Yunxia^a, LIU Tao^b

Author Affiliation:^aDepartment of Operation,^bDepartment of Gastrointestinal Surgery,the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou,Henan 450052,China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum fatty acid synthase (FAS), E-cadherin (E-cadherin), and regenerating islet-derived 4 (REG4) levels in patients with early gastric cancer (EGC) and their relationship with lymph node metastasis. **Methods** Eighty-eight patients with EGC who were treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2014 to August 2016 were selected as the observation group, including 35 patients with lymph node metastasis, 53 patients without lymph node metastasis, and 80 patients with early gastric cancer during the same period were selected as the control group. Serum levels of FAS, E-cadherin, and REG4 in patients with and without lymph node metastasis were compared in the two groups, the diagnostic value of each serum and the influencing factors of EGC lymph node metastasis were analyzed. Follow-up for 3 years, the survival status of patients with different serum FAS, E-cadherin, and REG4 levels were compared. **Results** Serum levels of FAS [(62.38±20.79) ng/mL vs. (41.90±13.92) ng/mL] and REG4 [(5.93±1.97) ng/mL vs. (3.06±1.00) ng/mL] in the observation group were higher than those in the control group, and E-cadherin levels were lower than those in the control group [(3.57±1.01) μg/mL vs. (8.36±2.78) μg/mL] ($P<0.001$). For the diagnostic value of early gastric cancer: E-cadherin AUC (0.793) > REG4 (0.747) > FAS (0.735), the combined application of the three indicators had higher value, and its sensitivity and specificity were 93.18% (82/88) and 93.75% (75/80), respectively. Serum FAS and REG4 levels of patients with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis, and E-cadherin levels were lower than those without lymph node metastasis ($P<0.001$). Poorly differentiated, tumor diameter ≥ 5 cm, submucosal cancer, serum FAS ≥ 62.38 ng/mL, E-cadherin ≤ 3.57 μg/mL, REG4 ≥ 5.93 ng/mL were important influencing factors of lymph node metastasis in EGC ($P<0.05$). After 3 years of follow-up, the survival curves of FAS, E-cadherin, and REG4 high expression groups and low expression groups were compared, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum FAS, E-cadherin, and REG4 levels can be considered as potentially effective tumor markers for the diagnosis of EGC, abnormal expression of these levels is an independent risk factor for EGC lymph node metastasis.

Key words: Stomach neoplasms; Early diagnosis; Fatty acid synthase; E-cadherin; Regenerated protein 4; Lymph node metastasis

调查显示,中国胃癌发病率居恶性肿瘤前4位^[1],因早期症状具有隐匿性,导致多数病人确诊时已处于中晚期,且80.0%病人存在局部淋巴结转移现象,5年生存率仅30%~40%^[2]。胃镜检查在早期胃癌(early gastric cancer, EGC)诊断中具有一定价值,但其属侵入性操作,大部分人对此检查有恐惧心理。近年来,随分子生物学及检测技术进步,血清肿瘤标志物检测因操作简单、费用便宜等优势被逐渐应用于临床实际。脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FAS)作为一种代谢性致癌基因,其表达与肿瘤细胞的分化程度、侵袭及转移等均密切相关^[3]。上皮钙黏素(E-cadherin)作为介导细胞-细胞间黏附的钙依赖性跨膜蛋白,黏附减弱是导致肿瘤发生、进展的关键因素之一^[4]。再生蛋白4(regenerating islet-derived 4, REG4)在结直肠癌、腺瘤中表达显著上升,并与结肠癌的分化程度、分期及淋巴结转移相关^[5],但其在胃癌中鲜有报道。鉴于此,本研究以血清FAS、E-cadherin、REG4水平为观察指标,探讨其在胃癌病人中的诊断价值及与淋巴结转移的关系。具体分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取郑州大学第一附属医院2014年1月至2016年8月收治的早期胃癌病人88例作为观察组,其中男52例,女36例;年龄(55.74±5.18)岁,范围为32~69岁;采用免疫组化法分析淋巴结转移情况:淋巴结转移病人35例,无淋巴结转移病人

53例;另选取同期胃良性疾病病人80例作为对照组,其中男47例,女33例;年龄(56.15±4.79)岁,年龄范围为34~67岁。两组基本资料(年龄、性别)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 (1)观察组均符合以下标准:均经病理诊断、胃镜检查确诊为胃癌;术前临床分期为Ia~Ib期;均接受手术治疗;Karnofsky(KPS)评分 ≥ 70 分;(2)两组临床资料均完整,且病人及近亲属同意与签署承诺书。

1.2.2 排除标准 (1)观察组预计生存时间 <12 个月者;(2)肝肾等重要脏器器质性病变者;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)非原发性胃癌者;(5)凝血机制紊乱或活动性出血者;(6)术前接受放疗、化疗或手术治疗者;(7)认知功能障碍或精神行为异常者。

1.3 观察指标 (1)均于病理确诊前后1周内采集各病人的血清样本并进行检测,分析对比两组血清FAS、E-cadherin、REG4水平。其中血清检测方法为:空腹取3 mL静脉血,离心12 min, 3 000 r/min,分离取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清E-cadherin、REG4、FAS水平,试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

(2)术后随访36个月,方式包括来院复查,电话微信随访及重点病人定期上门随访,获取其疾病情况及生存资料。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件分析处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。此外,通过logistic多因素回归进行影响因素分析。采用ROC曲线进行诊断价值分析。采用Kaplan-Meier生存曲线+log-rank检验进行生存资料分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清FAS、E-cadherin、REG4水平比较 观察组血清FAS、REG4水平高于对照组,E-cadherin水平低于对照组($P<0.001$),见表1。

表1 两组脂肪酸合酶(FAS)、上皮钙黏素(E-cadherin)、再生蛋白4(REG4)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FAS/(ng/mL)	E-cadherin/ (μ g/mL)	REG4/ (ng/mL)
对照组	80	41.90 $\pm$ 13.92	8.36 $\pm$ 2.78	3.06 $\pm$ 1.00
观察组	88	62.38 $\pm$ 20.79	3.57 $\pm$ 1.01	5.93 $\pm$ 1.97
t 值		7.56	14.56	12.06
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清FAS、E-cadherin、REG4对早期胃癌的诊断价值

2.2.1 血清FAS、E-cadherin、REG4指标的单独应用 血清FAS、E-cadherin、REG4三指标对早期胃癌有较高诊断价值,ROC-AUC分别为0.735、0.793、0.747。其中,E-cadherin的灵敏度较高,FAS和REG4的特异度较高。见表2。

2.2.2 血清FAS、E-cadherin、REG4指标的联合应用 采用临床实用的综合联合诊断模式:仍使用三指标各自的诊断截断值,三个指标同为阳性或阴性时做阳或阴性诊断,否则进行复测。若复测结果不变,则结合专业实践及医师观点进行诊断并侧重考虑:阳性诊断参考E-cadherin指标(其灵敏度较高),阴性诊断参考FAS和REG4指标(其特异度较高)。结果:以本研究样本实测计算得:三指标的联合应用对早期胃癌的诊断价值:灵敏度和特异度分别为93.18%(82/88)、93.75%(75/80)。显然该联合模式,其诊断效能均比单一指标均有明显提高。

2.3 有无淋巴结转移病人临床特征比较 以观察组为分析样本。有淋巴结转移病人分化程度、肿瘤最大径、浸润深度与无淋巴结转移病人相比,差异

有统计学意义($P<0.001$);两者年龄、性别、肿瘤部位、病理类型差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 有无淋巴结转移病人血清FAS、E-cadherin、REG4水平 以观察组为分析样本,有淋巴结转移病人血清FAS、REG4水平高于无淋巴结转移病人,E-cadherin水平低于无淋巴结转移病人($P<0.001$),见表4。

2.5 早期胃癌淋巴结转移的影响因素 仍以观察组为分析样本,以早期胃癌是否发生淋巴结转移作为因变量(1=发生淋巴结转移,0=否),将分化程度、肿瘤最大径、浸润深度、血清FAS、E-cadherin、REG4作为自变量,建立非条件Logistic回归模型。为提高统计效率并使回归结果清晰,将部分为连续数值的自变量,按观察组均值进行分段(分层),转化成两分类变量。各变量赋值参见表5。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。回归结果显示:分化程度(低分化)、肿瘤最大径(≥ 5 cm)、浸润深度(黏膜下癌)、血清FAS(升高)、E-cadherin(降低)、REG4(升高)均是早期胃癌淋巴结转移的危险影响因素($P<0.05$,OR >1),见表5。

2.6 生存分析 进一步探讨FAS、E-cadherin、REG4三指标对早期胃癌病人预后的关系,对本研究病人随访3年,获取其生存资料,并以观察组FAS、E-cadherin、REG4三指标的均值分别分为对应指标的高表达组和低表达组,建立Kaplan-Meier乘积生存模型,行两组生存率的logrank检验。分析显示:FAS、E-cadherin、REG4高表达组、低表达组的生存资料对比,均差异有统计学意义($\chi^2_1=5.27$, $P_1=0.022$; $\chi^2_2=6.17$, $P_2=0.013$; $\chi^2_3=10.92$, $P_3=0.001$)。

3 讨论

数据表明,我国每年死于胃癌人数约高达17万,而研究发现,早期胃癌病人术后生存率可由30.0%~40.0%提高至80.0%~90.0%^[6]。血清生物学标志物是近年肿瘤诊断常用手段,具有敏感性高、操作便捷等优势,但癌胚抗原、多种糖类抗原等血清标志物仅能反映早期胃癌发病机制中某一方面,故探寻特异性、敏感性更高的早期胃癌血清标志物是当前亟需解决问题。

FAS主要产物为软脂酸,参与合成细胞膜所需的磷脂及肺泡表面活性物质、细胞内信号传导及蛋

表2 血清脂肪酸合酶(FAS)、上皮钙黏素(E-cadherin)、再生蛋白4(REG4)对早期胃癌诊断价值的ROC分析结果

指标	AUC	95%CI	单独检验Z值	P值	截断值	灵敏度/%	特异度/%
FAS	0.735	0.661~0.800	6.176	<0.01	>57.13 ng/mL	52.27	85.00
E-cadherin	0.793	0.724~0.852	8.058	<0.01	$\leq 7.51 \mu$ g/mL	92.05	61.25
REG4	0.747	0.674~0.811	6.500	<0.01	>5.82 ng/mL	51.14	92.75

表3 早期胃癌88例有无淋巴结转移病人临床特征/例(%)

资料	例数	有淋巴结转移者(n=35)	无淋巴结转移者(n=53)	χ^2 值	P值
年龄				0.00	0.975
>55岁	58	23(65.71)	35(66.04)		
≤55岁	30	12(34.29)	18(33.96)		
性别				0.09	0.763
男	52	20(57.14)	32(60.38)		
女	36	15(42.86)	21(39.62)		
肿瘤部位				0.20	0.978
胃窦	33	13(37.14)	20(37.74)		
胃体	25	10(28.57)	15(28.30)		
胃底贲门	26	10(28.57)	16(30.19)		
全胃	4	2(5.71)	2(3.77)		
病理类型				0.06	0.970
鳞癌	11	4(11.43)	7(13.21)		
腺癌	72	29(82.86)	43(81.13)		
腺鳞癌	5	2(5.71)	3(5.66)		
分化程度				19.44	0.000
低分化	31	22(62.86)	9(16.98)		
中高分化	57	13(37.14)	44(83.02)		
肿瘤最大径				13.36	0.000
≥5 cm	37	23(65.71)	14(26.42)		
<5 cm	51	12(34.29)	39(73.58)		
浸润深度				17.31	0.000
黏膜内癌	49	10(28.57)	39(73.58)		
黏膜下癌	39	25(71.43)	14(26.42)		

表4 早期胃癌88例有无淋巴结转移病人血清脂肪酸合酶(FAS)、上皮钙黏素(E-cadherin)、再生蛋白4(REG4)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FAS/(ng/mL)	E-cadherin/(μ g/mL)	REG4/(ng/mL)
有淋巴结转移者	35	70.14±16.38	2.96±0.92	6.83±1.15
无淋巴结转移者	53	57.26±13.19	3.97±1.04	5.34±1.01
t值		4.07	4.66	6.41
P值		0.000	0.000	0.000

白质酰化^[7]。国外相关报道指出,FAS表达在肿瘤发生早期阶段、癌前病变形成中发挥重要作用,且≥70.0%早期胃癌病人出现FAS过度表达现象^[8]。本研究结果显示,血清FAS水平在早期胃癌病人中呈

异常高表达状态,并是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素,与Allina等^[9]研究相似。研究也认为,内源性脂肪酸是肿瘤细胞生长的能量、物质来源,而FAS作为脂肪酸合成步骤中的关键酶,能激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K/Akt激酶)信号通路-固醇调节原件结合蛋白(SREBPs)调控途径^[10],提高SREBP-1水平,进而刺激FAS表达增多,抑制早期胃癌肿瘤细胞凋亡,调控细胞周期,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移,形成恶性循环,充分说明FAS参与早期胃癌的发生、侵袭及转移。进一步对比不同血清FAS水平病人3年生存率可知,血清FAS高表达者3年总生存率明显低于低表达者,与税明才、熊标^[11]观点相符,提示FAS有望成为评估早期胃癌生存率的重要血清生物标志物,为临床预后评估提供数据指导。

E-cadherin是上皮间质转化过程中的关键蛋白,其水平下调或缺失,可降低肿瘤细胞间紧密连接,诱导肿瘤细胞向周围组织浸润及远处转移^[12-13]。谭生权等^[14]通过酶联免疫吸附试验检测158例早期胃癌病人、158例体检健康者血清E-cadherin水平,结果显示,血清E-cadherin水平在早期胃癌病人中表达下调,支持本研究观点。E-cadherin缺失可启动胰岛素样生长因子1(IGF1)信号通路,激活 β -catenin,提高癌基因IFITM表达,同时其还能诱导STAT3磷酸化,调控胃癌细胞增殖、凋亡及分化等多个生物过程^[15],有力佐证了血清E-cadherin在胃癌发生、发展中具有一定促进作用。ROC曲线进一步证明,E-cadherin以7.51 μ g/mL为最佳截断值,诊断早期胃癌的AUC最大(0.793)、灵敏度最高(92.05%),提示E-cadherin可作为诊断早期胃癌的敏感性肿瘤标志物,为临床及早检出早期胃癌高危人群提供科学依据。进一步经ROC曲线证明,采用临床常用三指标综合联合应用模式,对早期胃癌诊断效能均较单一指标有明显提高,且灵敏度和特异度分别可达93.18%(82/88)、93.75%(75/80),提示联合检测血清FAS、E-cadherin、REG4水平有助于提高早期胃癌的诊断灵敏度及特异度,为临床鉴别提供

表5 早期胃癌淋巴结转移的影响因素

因素	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%置信区间
低分化	1=低分化,0=高分化	0.679	0.301	5.09	0.024	1.971	1.093 ~ 3.554
肿瘤最大径≥5 cm	1=≥5 cm,0=否	0.614	0.268	5.24	0.022	1.847	1.092 ~ 3.123
黏膜下癌	1=黏膜下癌,0=否	0.783	0.273	8.19	0.004	2.187	1.280 ~ 3.737
FAS	1=≥62.38 ng/mL,0=否	1.015	0.401	6.42	0.011	2.760	1.258 ~ 6.055
E-cadherin	1=≤3.57 μ g/mL,0=否	1.232	0.344	12.86	0.000	3.429	1.749 ~ 6.724
REG4	1=≥5.93 ng/mL,0=否	1.304	0.373	12.21	0.000	3.683	1.772 ~ 7.653

注:FAS为脂肪酸合酶,E-cadherin为上皮钙黏素,REG4为再生蛋白4。

重要依据。

此外,经 K-M 曲线分析得出,血清 E-cadherin 表达下调可增加死亡风险,影响胃癌病人总生存率,说明血清 E-cadherin 在预测胃癌病人预后方面具有一定价值,建议临床监测血清 E-cadherin 水平,有助于延长病人生存时间。

经体外实验发现,肿瘤细胞可通过自分泌或旁分泌将 REG4 转移至胞外,抑制细胞凋亡,推测 REG4 通过抗凋亡机制,发挥促进肿瘤细胞生长、增殖作用^[16]。朱燕、黄淑玲^[17]研究指出,REG4 在早期胃癌病人中出现水平上调趋势,并经 ROC 曲线进一步分析发现,REG4 对早期胃癌的诊断特异性高达 92.75%,表明 REG4 参与早期胃癌的发生、发展,有望成为诊断早期胃癌特异性血清标志物。REG4 表达水平升高,可增强蛋白-1(AP-1)转录因子活性,激活下游靶基因表达,活化 EGFR/AKT/AP-1 信号传导通路,促进 Bcl-2、Bcl-XL 等活性及表达明显增加,有助于加快胃癌病人肿瘤细胞有丝分裂及增殖速度,强化肿瘤侵袭力及抗凋亡能力,进而参与细胞基质降解、异常黏附、肿瘤新生血管形成等多个环节^[18]。通过 Logistic 多因素回归分析显示,血清 REG4 表达上调是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素,与杜琳等^[19-20]研究相似,充分证实血清 REG4 异常高表达可促进早期胃癌病人临床病理特征进展,可作为淋巴结转移胃癌病人不良预后的预测因子。

综上可知,血清 FAS、E-cadherin、REG4 水平可考虑作为诊断早期胃癌的潜在有效肿瘤标志物,其水平异常表达是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素。

参考文献

- [1] ZHANG Z, ZHAO J, PANG Q, et al. An in vitro study on the effects of the combination of salinomycin with cisplatin on human gastric cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2):1031-1038.
- [2] 刘健,周丽雅,林三仁,等.基质金属蛋白酶抗体芯片在胃癌诊断中的应用价值研究[J].中华生物医学工程杂志, 2019, 25(3):262-268.
- [3] WU GZ, PAN CX, JIANG D, et al. Clinicopathological significance of Fas and Fas ligand expressions in esophageal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(9):2865-2871.
- [4] KURIOKA K, WATO M, ISEKI T, et al. Differential expression of the epithelial mesenchymal transition factors Snail, Slug, Twist, TGF- β , and E-cadherin in ameloblastoma[J]. Med Mol Morphol, 2017, 50(2):68-75.
- [5] 金军.再生基因蛋白 4 对早期胃癌辅助诊断价值的临床研究[J].实用临床医药杂志, 2016, 20(17):183-184.
- [6] 田敬华,杨金玲,秦杰,等.miR-34 启动子甲基化在胃癌发病过程中的作用研究[J].分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(1):17-21.
- [7] CACAN E. Histone Deacetylase-1-mediated Suppression of FAS in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells [J]. Anticancer Res, 2016, 36(6):2819-2826.
- [8] LIU B, ZHANG Y, FAN Y, et al. Leucine-rich repeat neuronal protein-1 suppresses apoptosis of gastric cancer cells through regulation of Fas/FasL[J]. Cancer Sci, 2019, 110(7):2145-2155.
- [9] ALLINA DO, ANDREEVA YY, ZAVALISHINA LE, et al. Fatty acid synthase in the diagnosis of prostate neoplasms[J]. Arkh Patolo, 2017, 79(2):10-14.
- [10] 魏志平,应荣彪,谢英园,等.胃癌患者血清 FAS、CEA、CA72-4 水平变化及其临床诊断价值[J].中国医师杂志, 2017, 19(9):1358-1360, 1365.
- [11] 税明才,熊林.短程 EOF 方案区域动脉灌注化疗与常规化疗用于进展期胃癌的有效性和安全性评估[J].海南医学院学报, 2016, 22(1):82-85.
- [12] ABOU KHOZAM R, MOLINARI C, SALVI S, et al. Digital PCR identifies changes in CDH1 (E-cadherin) transcription pattern in intestinal-type gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(12):18811-18820.
- [13] CARVALHO S, OLIVEIRA T, BARTELS MF, et al. O-mannosylation and N-glycosylation: Two coordinated mechanisms regulating the tumour suppressor functions of E-cadherin in cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(40):65231-65246.
- [14] 谭生权,张碧涛,孙建华.血清胰岛素样生长因子 1 与上皮钙黏素在胃癌患者中的表达及临床意义[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5):467-470.
- [15] PARK JW, KIM MS, VOON DC, et al. Multi-omics analysis identifies pathways and genes involved in diffuse-type gastric carcinogenesis induced by E-cadherin, p53, and Smad4 loss in mice[J]. Molr Carcinog, 2018, 57(7):947-954.
- [16] SUN S, HU Z, HUANG S, et al. REG4 is an indicator for KRAS mutant lung adenocarcinoma with TTF-1 low expression[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(9):2273-2283.
- [17] 朱燕,黄淑玲.血清 REG4 和 CA19-9 在早期胃癌患者中的表达及其意义[J].医学临床研究, 2018, 35(1):26-29.
- [18] ZHU X, HAN Y, YUAN C, et al. Overexpression of Reg4, alone or combined with MMP-7 overexpression, is predictive of poor prognosis in colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(1):320-328.
- [19] 杜琳,陈颖,张岩.卵巢癌组织中 REG4 与 survivin 的蛋白表达及临床意义[J].现代肿瘤医学, 2019, 27(11):1968-1971.
- [20] 王华,石振旺,王志红.人胃癌 MG7 抗原在胃癌早期诊断中的研究进展[J].安徽医药, 2018, 22(11):2082-2084.

(收稿日期:2019-12-18,修回日期:2020-02-14)