

早期胃癌患者外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达水平与临床病理特征的相关性研究

王燕云^a, 初丽敏^b, 王 婵^a, 胡美红^a, 杨 晓^b, 贺丽珠^b

(石家庄市第三医院 a. 消化内科; b. 老年病科, 石家庄 050000)

摘要: 目的 探究早期胃癌患者外周血肝肠-钙黏连蛋白-17 (liver-intestine cadherin-17, CDH-17)、菱形结构域蛋白1 (rhombic domain-containing protein 1, RHBDD1) 和微小核糖核酸 (micro RNA, miR)-135 表达水平与临床病理特征的相关性。方法 回顾性选取 2018 年 5 月~2021 年 6 月石家庄市第三医院 105 例早期胃癌患者作为观察组, 另选取同期健康体检者 60 例作为对照组, 以酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 CDH-17 和 RHBDD1 水平, 实时荧光聚合酶链反应 (real-time fluorescence PCR, RT-PCR) 测定 miR-135 表达, 比较两组外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达, 分析外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 与早期胃癌及临床病理特征的关系, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 评价外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 对早期胃癌的诊断价值。结果 与对照组相比, 观察组外周血 CDH-17 (72.41 ± 20.14 pg/ml vs 59.69 ± 14.37 pg/ml), RHBDD1 (374.26 ± 115.74 ng/ml vs 214.37 ± 56.41 ng/ml) 和 miR-135 (3.87 ± 1.26 vs 2.47 ± 0.81) 表达均升高, 差异有统计学意义 ($t=4.304, 10.032, 7.736$, 均 $P < 0.05$); Logistic 回归分析, 结果显示外周血 CDH-17 [OR=11.497, 95%CI=7.415 ~ 17.825], RHBDD1 [OR=13.748, 95%CI=9.827 ~ 19.234] 和 miR-135 [OR=11.654, 95%CI=7.946 ~ 17.991] 表达为早期胃癌独立危险因素 (Wald $\chi^2=38.417, 33.771, 37.877$, 均 $P < 0.05$)。外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达对早期胃癌的诊断价值的 ROC 曲线显示外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达对早期胃癌的诊断价值的 AUC 分别为 0.736, 0.903 和 0.828。应用 Logistic 二元回归拟合, 构建各指标联合诊断的 AUC 为 0.947; 外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达与临床分期、组织学分级有关 ($r=0.625, 0.631, 0.657; -0.633, -0.625, -0.674$, 均 $P < 0.05$)。结论 早期胃癌患者外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达明显上调, 且与临床分期及组织学分级有关。临床可通过检测其水平, 准确诊断早期胃癌, 为临床治疗提供一定依据, 对改善患者预后具有重要意义。

关键词: 早期胃癌; 临床分期; 组织学分级; 肝肠-钙黏连蛋白-17; 菱形结构域蛋白1; 微小核糖核酸-135
中图分类号: R735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-018-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.005

Correlation between the Expression Levels of CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in Peripheral Blood and Clinicopathological Features in Patients with Early Gastric Cancer

WANG Yan-yun^a, CHU Li-min^b, WANG Chan^a, HU Mei-hong^a, YANG Xiao^b, HE Li-zhu^b

(a. Department of Gastroenterology; b. Department of Geriatrics, the Third Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the levels of liver-intestine cadherin-17 (CDH-17), rhombic domain-containing protein 1 (RHBDD1) and miR-135 in peripheral blood and clinicopathological features in patients with early gastric cancer. **Methods** From May 2018 to June 2021, 105 patients with early gastric cancer in the Third Hospital of Shijiazhuang City, were retrospectively selected as the observation group, and 60 patients with healthy physical examination during the same period were selected as the control group. To compare the expressions of CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in peripheral blood of the two groups, analyzed the relationship between CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in peripheral blood and early gastric cancer and clinicopathological characteristics. Drew receiver operating characteristic (ROC) curve, and evaluated peripheral the diagnostic value of blood CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in early gastric cancer. **Results** In the observation group, peripheral blood CDH-17 (72.41 ± 20.14 pg/ml vs 59.69 ± 14.37 pg/ml), RHBDD1 (374.26 ± 115.74 ng/ml vs 214.37 ± 56.41 ng/ml), miR-135

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目, 编号: 211461103。

作者简介: 王燕云 (1975-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 消化道肿瘤及内镜下治疗, E-mail: luchuanjunshd@163.com。

(3.87 ± 1.26 vs 2.47 ± 0.81) expression was higher than the control group, the differences were statistically significant ($t=4.304$, 10.032 , 7.736 , all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the expression of CDH-17[OR=11.497, 95% CI=7.415 ~ 17.825], RHBDD1[OR=13.748, 95% CI=9.827 ~ 19.234] and miR-135[OR=11.654, 95% CI=7.946 ~ 17.991] in peripheral blood were independent risk factors for early gastric cancer (Wald $\chi^2=38.417$, 33.771 , 37.877 , all $P < 0.05$). The ROC curve of the diagnostic value of peripheral blood CDH-17, RHBDD1 and miR-135 expression for early gastric cancer showed that the AUC of the peripheral blood CDH-17, RHBDD1 and miR-135 expression for the diagnostic value of early gastric cancer was 0.736, 0.903 and 0.828, respectively. Logistic binary regression fitting to construct the AUC of each index combined diagnosis showed that the combined AUC of each index was 0.947. The expression of CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in peripheral blood was related to clinical stage and histological grade ($r=0.625$, 0.631 , 0.657 ; -0.633 , -0.625 , -0.674 , all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of CDH-17, RHBDD1 and miR-135 in the peripheral blood of patients with early gastric cancer was significantly up-regulated, and was related to clinical staging and histological grading. The clinical level can be detected to accurately diagnose early gastric cancer, which can provide a basis for clinical treatment and improve patients. The prognosis is of great significance.

Keywords: early gastric cancer; clinical staging; histological grade; CDH-17; RHBDD1; miR-135

胃癌为消化系统常见恶性肿瘤,是全球第4大常见恶性肿瘤,其病死率仅次于肺癌,位居恶性肿瘤相关病死率第二位^[1-3]。近年来,胃癌发病率明显增长,且发病人群逐渐趋于年轻化^[4-5],因此,早期及时准确诊断胃癌尤为关键。研究显示,早期胃癌患者肝肠-钙黏连蛋白-17(liver-intestine cadherin-17, CDH-17)有明显变化,其可通过介导细胞外基质降解、重塑参与肿瘤发生、发展^[6]。菱形结构域蛋白1(rhombic domain protein 1, RHBDD1)作为新近发现可能参与细胞生长的蛋白,有研究指出,其在消化系统恶性肿瘤中含量明显升高,与恶性肿瘤发病有关^[7]。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)作为一种内源性非编码小分子RNA,在细胞增殖、分化及凋亡中发挥重要作用,可能参与胃癌发生及发展^[8-9]。基于此,本研究分析外周血CDH-17, RHBDD1, miR-135诊断早期胃癌的价值及与临床病理特征的关系,为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究经医院伦理委员会审核批准,回顾性选取2018年5月~2021年6月石家庄市第三医院105例早期胃癌患者作为观察组,其中男性62例,女性43例,年龄35~78(56.51 ± 10.71)岁;纳入标准:①早期胃癌患者均经胃镜、穿刺组织活检确诊,并为初诊患者;②临床资料详细完整。排除标准:①并发心脑血管疾病者;②伴有血液系统疾病者;③凝血功能异常,长期接受免疫抑制剂或糖皮质激素治疗者;④并发肝肾功能障碍者。另选取同期健康体检者60例作为对照组,其中男性35例,女性25例,年龄33~75(54.12 ± 10.45)岁。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。两组年龄、性别等资料相比,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 CDH-17, RHBDD1试剂盒(芬

兰百得有限公司);实时荧光定量聚合酶链反应测定miR-135表达试剂盒(英国Abcam公司)。

1.3 方法 入院次日清晨,采集4 ml空腹肘静脉血,其中2 ml置于普通试管内,3 500 r/min高速离心15 min,离心半径为16.5 cm,取上层清液置于干净冻存管内,保存于 -70°C 环境下待检,采用酶联免疫吸附法测定CDH-17和RHBDD1水平;另2 ml提取总RNA待检,以实时荧光定量聚合酶链反应测定miR-135表达,操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 采用统计学软件SPSS21.0处理数据,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较用SNK- Q 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,多组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用Logistic多因素回归模型;相关性分析采用Spearman相关性;诊断价值分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线得到曲线下面积(areas under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血CDH-17, RHBDD1, miR-135表达比较 观察组外周血CDH-17($72.41 \pm 20.14 \text{ pg/ml}$), RHBDD1($374.26 \pm 115.74 \text{ ng/ml}$), miR-135(3.87 ± 1.26)表达均高于对照组($59.69 \pm 14.37 \text{ pg/ml}$, $214.37 \pm 56.41 \text{ ng/ml}$, 2.47 ± 0.81),差异有统计学意义($t=4.304$, 10.032 , 7.736 , 均 $P < 0.05$)。

2.2 外周血CDH-17, RHBDD1, miR-135表达与早期胃癌临床病理特征的关系 见表1。外周血CDH-17, RHBDD1, miR-135表达与早期胃癌患者性别、年龄、病灶位置、病灶直径无关,与临床分期、组织学分级有关($r=0.625$, 0.631 , 0.657 ; -0.633 , -0.625 , -0.674 , 均 $P < 0.05$)。

2.3 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达与早期胃癌关系的 Logistic 回归分析 见表 2。以本研究选取研究对象为因变量（健康体检者 =0, 早期胃癌 =1），将外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-

135 表达作为自变量（均为连续变量，实测值）纳入 Logistic 回归分析，结果显示外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达为早期胃癌独立危险因素（均 $P < 0.05$ ）。

表 1 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达与早期胃癌临床病理特征的关系

类 别		<i>n</i>	CDH-17 (pg/ml)	<i>t</i>	<i>P</i>	RHBDD1 (ng/ml)	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-135	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	男	62	72.49 ± 18.74	0.052	0.959	376.61 ± 114.13	0.262	0.794	3.90 ± 0.75	0.486	0.628
	女	43	72.29 ± 20.31			370.87 ± 105.26			3.83 ± 0.69		
年龄 (岁)	≤ 50	37	71.98 ± 15.69	0.175	0.862	366.43 ± 120.10	0.497	0.620	3.85 ± 0.83	0.169	0.866
	> 50	68	72.64 ± 19.87			378.52 ± 125.83			3.88 ± 0.89		
病灶位置	胃上部	19	73.28 ± 15.41	0.062	0.940	368.58 ± 105.94	0.045	0.956	3.73 ± 1.02	0.253	0.777
	胃中部	13	71.19 ± 12.69			370.15 ± 115.41			3.80 ± 0.94		
	胃下部	73	72.40 ± 17.37			376.47 ± 117.69			3.92 ± 1.15		
病灶直径 (cm) ≤ 3.5	≤ 3.5	63	71.29 ± 20.41	0.717	0.475	369.60 ± 106.83	0.510	0.611	3.80 ± 0.92	0.920	0.360
	> 3.5	42	74.09 ± 18.29			381.25 ± 125.41			3.98 ± 1.07		
临床分期	I 期	45	68.46 ± 10.14	2.946	0.004	300.86 ± 75.36	5.905	< 0.001	3.36 ± 0.75	4.373	< 0.001
	II 期	60	75.37 ± 13.05			429.31 ± 130.41			4.25 ± 1.20		
组织学分级	高分化	24	65.79 ± 9.25	13.444	< 0.001	294.80 ± 69.82	35.083	< 0.001	3.01 ± 0.41	35.083	< 0.001
	中分化	64	73.19 ± 9.87			381.63 ± 93.41			4.06 ± 0.52		
	低分化	17	78.82 ± 10.12			458.69 ± 115.74			4.37 ± 0.69		

表 2 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达与早期胃癌关系的 Logistic 回归分析

类别	β	S.E.	Waldχ ²	OR	95%CI	P
CDH-17	2.442	0.394	38.417	11.497	7.415 ~ 17.825	< 0.05
RHBDD1	2.621	0.451	33.771	13.748	9.827 ~ 19.234	< 0.05
miR-135	2.456	0.399	37.877	11.654	7.946 ~ 17.991	< 0.05

2.4 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达对早期胃癌的诊断价值 见表 3, 图 1。以观察组为阳性样本, 对照组为阴性样本, 绘制外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达对早期胃癌诊断价值的 ROC 曲线, 结果显示外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达对早期胃癌的诊断价值 AUC 分别为 0.736, 0.903, 0.828, 应用 Logistic 二元回归拟合, 构建各指标联合诊断的 AUC, 结果显示, 各指标联合的 AUC 为 0.947。

3 讨论

胃癌作为一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 早期无典型临床症状, 不易被发现, 患者出现明显临床症状时已至进展期, 导致预后较差, 病死率极高。因此, 找寻可早期筛查胃癌的生物学标志物对改善胃癌患者预后尤为关键。

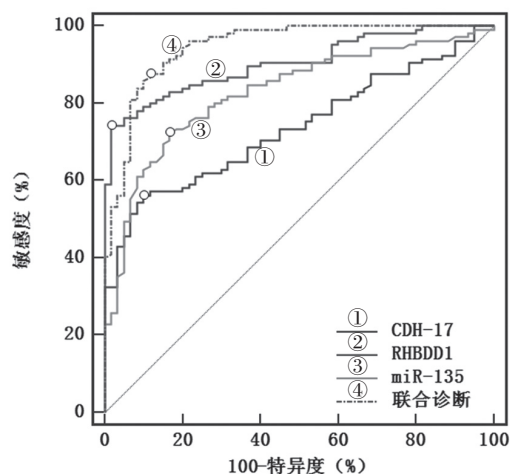


图 1 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达对早期胃癌的诊断 ROC 曲线

表3 外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达对早期胃癌的诊断价值

项 目	AUC	95%CI	Z 统计	P	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
CDH-17	0.736	0.662 ~ 0.810	6.243	< 0.001	> 68.49 pg/ml	56.19	90.00
RHBDD1	0.903	0.859 ~ 0.948	17.840	< 0.001	> 306.21 ng/ml	74.29	98.33
miR-135	0.828	0.765 ~ 0.892	10.145	< 0.001	> 3.26	72.38	83.33
联合诊断	0.947	0.912 ~ 0.981	25.562	< 0.001	-	87.62	88.33

CDH-17 作为近年来新发现的钙黏蛋白超家族新成员,其包含一个高度保守的胞外域与跨膜区,具有独立发挥黏附作用能力^[12]。正常情况下,CDH-17 在人体内仅表达于肝、肠组织中,但在一些病理情况下,如恶性肿瘤发生、发展中,CDH-17 可表达于其他组织^[13-14]。本研究中 CDH-17 在早期胃癌中呈现为高表达状态,与以往经典黏蛋白家族成员在消化系统肿瘤中表达缺失与低表达不同。CDH-17 参与早期胃癌发展分析机制可能为 CDH-17 与肿瘤细胞黏附机制中发挥重要作用的 E-钙黏蛋白在长细胞上定位及功能明显互补,二者之间存在异型反式作用,CDH-17 水平升高,通常会协同 E-钙黏蛋白表达下降,最终致使黏附机制障碍,加速肿瘤发展^[15-16]。

RHBDD1 为 Rhomboid 家族蛋白之一,其包含特殊丝氨酸蛋白酶结构域,是一类可切割单一跨膜蛋白跨膜结构域的丝氨酸蛋白酶^[17]。近年来,国内外研究对其在肿瘤发生及发展中作用进行了积极探讨。相关文献显示,RHBDD1 可能通过介导细胞生长参与乳腺癌、结直肠癌等发病^[18-19]。本研究结果提示 RHBDD1 异常高表达与早期胃癌发病有关,临床可检测其水平,及时指导胃癌防治工作。细胞学研究表明,RHBDD1 通过激活表皮生长因子受体信号通路,促进肿瘤细胞增殖^[20]。本研究中提示 RHBDD1 参与早期胃癌病情进展,充分证实上述观点。

miRNA 是一类广泛存在于真核生物中高度保守的内源性非编码单链 RNA,其通过调控靶基因表达参与细胞增殖、分化、侵袭及凋亡等生物学行为^[21]。近年来,研究表明,miR-135 在多种恶性肿瘤中异常表达,有可能作为恶性肿瘤诊治及预后判断的重要指标^[22-23]。本研究中 miR-135 在早期胃癌患者中异常高表达,推测其可能具有癌基因作用,参与胃癌发生。另有研究表明,miRNA 可能作为一种新的癌基因,在胃癌发病机制中发挥至关重要作用^[24]。此外,本研究发现随临床分期升高,miR-135 表达越高,组织学分级升高,miR-135 表达越低,提示 miR-135 可能参与胃癌发展。本研究提示 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达可作为胃癌诊断的生物学标志物,但本研究样本量较小,且受地区

限制,还需临床多地区取样,做进一步研究证实。

综上所述,早期胃癌患者外周血 CDH-17, RHBDD1, miR-135 表达明显上调,且与临床分期及组织学分级有关,临床可通过检测其水平,准确诊断早期胃癌,为临床治疗提供一定依据,对改善患者预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] JOHNSTON F M, BECKMAN M. Updates on management of gastric cancer[J]. Current Oncology Reports, 2019, 21(8): 67.
- [2] 王静雷, 杨一兵, 耿云霞, 等. 1990 ~ 2017 年中国胃癌发病、患病及死亡状况趋势分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(5):321-325.
WANG Jinglei, YANG Yibing, GENG Yunxia, et al. Trend analysis of the morbidity, prevalence and mortality of stomach cancer in China from 1990 to 2017 [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2020, 28(5):321-325.
- [3] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [4] 刘亚倩, 汪天培, 颜财旺, 等. 多基因遗传风险评分与胃癌发病年龄的关联分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(6):1092-1096.
LIU Yaqian, WANG Tianpei, YAN Caiwang, et al. Association between polygenic risk score and age at onset of gastric cancer [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(6):1092-1096.
- [5] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 4012.
- [6] 张力, 汤玮, 岳芙蓉, 等. 血清 PG, G-17, CDH-17 在胃癌中的表达及其诊断意义 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(8):1258-1261.
ZHANG Li, TANG Wei, YUE Furong, et al. Expression and significance of serum PG, G-17 and CDH-17 in patients with gastric cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(8):1258-1261.
- [7] 史济华, 徐雪, 崔海梦, 等. 血清菱形结构域蛋白、胃蛋白酶原和癌胚抗原对胃癌的早期诊断价值 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(9):1316-1319.
SHI Jihua, XU Xue, CUI Haimeng, et al. Value of serum RHBDD1, pepsinogen and CEA in the early diagnosis of gastric cancer [J]. Basic and Clinical Medicine, 2019, 39(9):1316-1319.

- [8] 文丝雨, 谭文华, 刘巍. microRNA-34a 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(10):1432-1434, 1438.
WEN Siyu, TAN Wenhua, LIU Wei. Research progress of microRNA-34a in malignant tumors [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2020, 33(10):1432-1434, 1438.
- [9] 王向阳, 余涛, 张静, 等. 胃癌胞外体中微小 RNA-374a-5p 的表达及其临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(7):1336-1339.
WANG Xiangyang, YU Tao, ZHANG Jing, et al. Expression and clinical significance of microRNA-374a-5p in exosomes from gastric cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(7):1336-1339.
- [10] KUWADA K, KURODA S, KIKUCHI S, et al. Clinical impact of sarcopenia on Gastric cancer [J]. Anticancer Research, 2019, 39(5): 2241-2249.
- [11] 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国胃癌发病趋势及预测 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 321-326.
YANG Zhixun, ZHENG Rongshou, ZHANG Siwei, et al. Trend and prediction of stomach cancer incidence in China [J]. China Cancer, 2019, 28(5):321-326.
- [12] FUJIWARA K, TSUJI A B, SUDO H, et al. (111)In-labeled anti-cadherin17 antibody D2101 has potential as a noninvasive imaging probe for diagnosing gastric cancer and lymph-node metastasis [J]. Annals of Nuclear Medicine, 2020, 34(1): 13-23.
- [13] 林雅, 林义, 杨幼萍, 等. TTF-1, Napsin A, CDx2, CK20 和 CDH17 在肺肠型腺癌的诊断价值 [J]. 江苏医药, 2020, 46(9): 920-923.
LIN Ya, LIN Yi, YANG Youping, et al. Value of TTF-1, Napsin A, CDx2, CK20, and CDH17 in diagnosis of secondary pulmonary enteric adenocarcinoma [J]. Jiangsu Medical Journal, 2020, 46(9):920-923.
- [14] 韩峥, 黄晓东, 刘蒙, 等. 那可丁通过下调钙黏素 17 及 Wnt3a/ β -catenin 信号通路抑制结肠癌 SW480 细胞迁移 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(10): 1089-1094.
HAN Zheng, HUANG Xiaodong, LIU Meng, et al. Noscapine inhibits migration of colon cancer SW480 cells by down-regulating Wnt3a/ β -catenin signaling pathway and cadherin 17 [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(10):1089-1094.
- [15] 赵宁, 马威. 肝肠钙粘蛋白及肿瘤标志物联合检测对胃癌分期的评估价值及与临床病理特征的关系 [J]. 河北医学, 2019, 25(9):1422-1426.
ZHAO Ning, MA Wei. Assessment value of combined detection of hepatointestinal calcoprotein and tumor markers in staging of gastric cancer and its relationship with clinicopathological features [J]. Hebei Medicine, 2019, 25(9):1422-1426.
- [16] 伍毓强, 乐桂花, 黄文瑜. 胃癌患者 60 例血清及黏膜组织 CK-18, CDH-17, CA724 与 CEA 检测的临床价值 [J]. 福建医药杂志, 2019, 41(1):19-22.
WU Yuqiang, LE Guihua, HUANG Wenyu. Clinic value of cytokeratin-18, cadherin-17, carbohydrate antigen 724 and carcinoembryonic antigen in serum and mucosal tissues for 60 cases of gastric cancer [J]. Fujian Medical Journal, 2019, 41(1):19-22.
- [17] ZHANG Mengmeng, MIAO Fei, HUANG Rong, et al. RHBDD1 promotes colorectal cancer metastasis through the Wnt signaling pathway and its downstream target ZEB1 [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2018, 37(1): 22.
- [18] 居红格, 李峰, 马俊兵, 等. 三阴性乳腺癌中 RHBDD1 和 EGFR 的表达及相关性分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(4):396-400.
JU Hong ge, LI Feng, MA Junbing, et al. Expression of RHBDD1 and EGFR in triple negative breast cancer and their correlation [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 36(4): 396-400.
- [19] MIAO Fei, ZHANG Mengmeng, ZHAO Yuechao, et al. RHBDD1 upregulates EGFR via the AP-1 pathway in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 25251-25260.
- [20] 万佳慧, 王孝锦, 姜世君, 等. 菱形体蛋白的研究进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(1): 98-101.
WAN Jiahui, WANG Xiaojin, JIANG Shijun, et al. Research progress of rhombohedral protein [J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2019, 40(1): 98-101.
- [21] 刘小娟, 孙科. MiR-135b-5p 靶向 KLF4 基因调控胃癌 SGC-7901 细胞生物学行为的研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(6):614-619.
LIU Xiaojuan, SUN Ke. The miR-135b-5p targeting KLF4 gene regulates the biological behavior of gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2019, 28(6):614-619.
- [22] 刘青, 邓慧敏, 周林涛, 等. 卵巢癌患者组织中 miR-135b 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2):32-34.
LIU Qing, DENG Huimin, ZHOU Lintao, et al. Expression and clinical significance of miR-135b in tissues of patients with ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(2):32-34.
- [23] 冯燕枝, 张景臣, 刘薇. 三阴性乳腺癌中 miR-135b, LZTS1 表达水平对评估新辅助化疗疗效的价值 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(4):525-529, 566, 封 2.
FENG Yanzhi, ZHANG Jingchen, LIU Wei. The relationships between the expression of miR-135b, LZTS1 in triple-negative breast cancer and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy [J]. Journal of Tropical Medicine, 2020, 20(4):525-529, 566, F2.
- [24] 田雯, 陈珑, 马艳华, 等. 血清 miR-135 及 miR-601 在胃癌患者中的表达及其诊断价值 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(8):593-598.
TIAN Wen, CHEN Long, MA Yanhua, et al. Expressions of serum miR-135 and miR-601 and their diagnostic value in patients with gastric cancer [J]. China Oncology, 2020, 30(8):593-598.

收稿日期: 2021-08-16

修回日期: 2021-12-22