

胃癌中 miR-203 的表达水平及其与临床病理参数和预后的关系

季超, 王梦桥, 黄河

成都市第五人民医院胃肠外科, 四川 成都 611130

摘要: **目的** 检测微小核糖核酸(microRNA, miR)-203 在胃癌组织中的表达水平,探讨其与胃癌患者临床病理参数和预后的关系。**方法** 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)技术检测 86 例胃癌组织及相应癌旁组织中 miR-203 表达水平,分析 miR-203 表达水平对胃癌患者临床病理参数和 3 年总生存率的影响。**结果** miR-203 在胃癌组织中相对表达水平明显低于癌旁组织,差异有统计学意义(0.34 ± 0.06 vs 1.02 ± 0.19 , $P < 0.05$)。miR-203 的表达与胃癌患者肿瘤大小、病理分化程度及 TNM 分期有关(P 均 < 0.01),与患者年龄、性别及淋巴结转移无关(P 均 > 0.05)。Kaplan-Meier 生存分析表明,miR-203 低表达者 3 年生存率显著低于 miR-203 高表达者 3 年生存率(46.38% vs 88.24% , $P < 0.01$)。COX 分析结果表明,miR-203 低表达、TNM 分期高是影响胃癌患者预后的独立危险因素($HR = 0.477$, $95\% CI: 0.298 \sim 0.762$, $P < 0.01$; $HR = 2.503$, $95\% CI: 1.110 \sim 5.644$, $P < 0.01$)。**结论** miR-203 在胃癌组织中低表达,与患者肿瘤大小、病理分化程度、TNM 分期及 3 年生存率有关,是影响胃癌患者预后的独立危险因素。

关键词: 胃癌; 微小核糖核酸-203; 临床病理参数; 3 年生存率; 预后

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0870-05

Expression level of miR-203 in gastric cancer and its associations with clinicopathological parameters and prognosis

Ji Chao, WANG Meng-qiao, HUANG He

Department of Gastrointestinal Surgery, Fifth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 611130, China

Abstract: Objective To detect the expression level of microRNA (miR)-203 in gastric cancer tissue and explore its association with the clinicopathological parameters and prognosis of gastric cancer patients. **Methods** Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect miR-203 expression in gastric cancer tissues and corresponding paracancerous tissues of 86 patients. The influences of miR-203 expression level on the clinicopathological parameters and the 3-year total survival rate of gastric cancer patients were analyzed. **Results** The relative expression level of miR-203 in gastric cancer tissues was significantly lower than that of paracancerous tissues (0.34 ± 0.06 vs 1.02 ± 0.19 , $P < 0.05$). The expression of miR-203 was associated with the size of tumor, the degree of pathological differentiation and TNM staging (all $P < 0.01$) and not associated with the age, sex and lymph node metastasis (all $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year survival rate in patients with low expression of miR-203 was significantly lower than that in patients with high expression of miR-203 (46.38% vs 88.24% , $P < 0.01$). COX analysis showed that miR-203 low expression ($HR = 0.477$, $95\% CI: 0.298 - 0.762$, $P < 0.01$) and high TNM stage ($HR = 2.503$, $95\% CI: 1.110 - 5.644$, $P < 0.01$) were the independent risk factors affecting the prognosis of gastric cancer patients. **Conclusions** The expression level of miR-203 in gastric cancer tissues is low, which is related to the tumor size, pathological differentiation, TNM staging and 3-year survival rate, and it is an independent risk factor influencing prognosis of gastric cancer patients.

Key words: Gastric cancer; MicroRNA-203; Clinicopathological parameters; 3-year survival rate; Prognosis

胃癌是发生于胃部的常见消化道恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别居世界恶性肿瘤的第二位和

第三位^[1]。近年胃癌诊疗技术不断提高,但由于胃癌具有易复发、恶性程度高等特点,患者的 5 年存活

率仍低于 30%^[2]。然而影响胃癌发生和预后的机制尚不完全明确。因此,探讨胃癌的发生、发展机制,寻找有效预测胃癌患者预后的生物标志物,对延长患者生存时间、改善患者预后具有重要临床价值。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)可与靶基因 mRNA 3'非编码区特异性结合,调节基因转录和表达,参与调控细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡等生物学过程,在肿瘤发生、发展中发挥重要作用^[3]。研究发现,miR-203 在非小细胞肺癌组织中表达下调,参与非小细胞肺癌的发生、发展,与非小细胞肺癌患者不良预后有关^[4]。You 等^[5]发现,miR-203 与胃癌细胞对顺铂的化疗敏感性有关。但 miR-203 在胃癌发展中的作用尚不清楚,本研究检测 miR-203 在胃癌组织中的表达水平,探讨其表达与胃癌临床病理特征及预后的关系,以期对胃癌的临床诊疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料与标本来源

收集 2011 年 4 月至 2014 年 4 月在本院确诊并住院治疗,经组织病理学检查确认为胃癌 86 例患者的临床病理资料。男 57 例,女 29 例;年龄 28 ~ 76 (54.5 ± 10.3) 岁;按照 Lauren 分型,肠型 56 例,弥漫型 23 例,混合型 7 例。根据国际抗癌联盟组织(International Union Against Cancer, UICC)修订的胃癌 UICC/美国癌症联合委员会(AJCC)分期标准(第 8 版)进行分期^[6]。纳入标准:(1)经组织病理活检首次确诊为胃癌患者;(2)年龄 21 ~ 79 岁;(3)入院前未接受化疗或放疗等其他治疗;(4)临床分期及病理分化明确;(5)临床病理资料和随访资料完整的患者。排除标准:(1)非首次确诊胃癌;(2)确诊时出现远处转移;(3)有自身免疫性疾病、糖尿病、血液性疾病等;(4)患有其他恶性肿瘤;(5)临床或随访资料不完整者。所有患者均行标准胃癌根治术,于肿瘤离体 30 min 内,收集癌组织标本,并在距病灶约 3 cm 处留取正常黏膜组织作为对照的癌旁组织标本,做好标记,置入 Trizol 试剂中,于 -70 °C 保存。本研究通过本院道德伦理委员会批准,标本的采集和研究过程均符合赫尔辛基宣言,且所有患者均明确本研究内容并签署知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器

Trizol 试剂,反转录试剂盒,均购自美国 Invitrogen 公司;FastStart Universal SYBR Green Master,购自瑞士 Roche 公司;核酸蛋白检测仪,购自德国 Eppendorf 公司;Piko™热循环仪,购自美国 Thermo 公司等。qRT-PCR 引物,上海生工生物公司合成。

1.3 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 miR-203 相

对表达水平 首先采用 Trizol 法提取胃黏膜组织总 RNA,然后采用紫外分光光度仪(BioPhtometer Plus)测定 RNA 浓度及纯度,并采用 RNase free 水将 RNA 稀释到 2 ng/μl,并经过反转录得互补脱氧核糖核酸(cDNA)。应用 Taqman 探针 qRT-PCR 方法,以 U6 为内参,检测 miR-203 的相对表达量。以其为模板对 miR-203 进行扩增。反应体系:SYBR Green Master 5 μl,引物(10 μmol/L)各 0.4 μl,cDNA(50 ng/μl) 1.5 μl,双蒸水(ddH₂O) 2.7 μl。反应条件:95 °C, 90 s;95 °C,30 s;62 °C,30 s;72 °C,20 s;40 个循环。采用 2^{-ΔΔCT} 法对 miR-203 扩增结果进行分析,ΔΔCT = ΔCT(癌组织) - ΔCT(癌旁正常组织),ΔCT = CTmiR-203 - CTU6,ΔCT 值越高表示 miR-203 表达越低。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1 miR-203 及内参 U6 引物序列

miRNA	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-203	TCC GAT GAT CAC CAG GAT	GTG CAG GCT GCA AGG TAG C
U6	TCT CGC TTC GGC AGC ACA	ACT CCT GCT TGC TGA TCC AC

1.4 随访

对所有术后患者进行为期 3 年的门诊复诊或电话随访,每 3 个月 1 次,随访截止时间为 2017 年 4 月 30 日,随访终止事件为患者死亡。本研究随访期间,以月计数生存时间,无患者失访。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行成组 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验,及 Fisher 精确概率法;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,行 Log-rank 检验;采用 COX 回归模型分析影响胃癌患者预后的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-203 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况

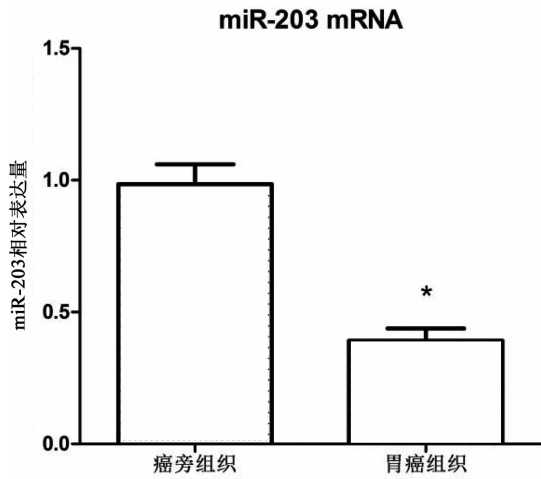
qRT-PCR 结果显示,胃癌组织中 miR-203 的相对表达水平为 0.34 ± 0.06,显著低于癌旁组织中 miR-203 相对表达水平 1.02 ± 0.19,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见图 1。

2.2 胃癌组织中 miR-203 表达水平与患者临床参数的关系

不同年龄、性别及淋巴结转移情况的胃癌患者癌组织 miR-203 表达水平比较,差异均无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。肿瘤直径 < 5 cm 胃癌患者 miR-203 表达水平显著高于肿瘤直径 ≥ 5 cm 患者,差异有统计学意义(*P* < 0.01);高分化胃癌患者 miR-203 表达水平显著高于中低分化患者,差异有统计学意义(*P* < 0.01);T₁ ~ T₂ 期胃癌患者 miR-203 表达水平显著高于 T₃ ~ T₄ 期患者,差异有统计学意义(*P* < 0.01);TNM 分期 I ~ II 期胃癌患者 miR-203 表达水

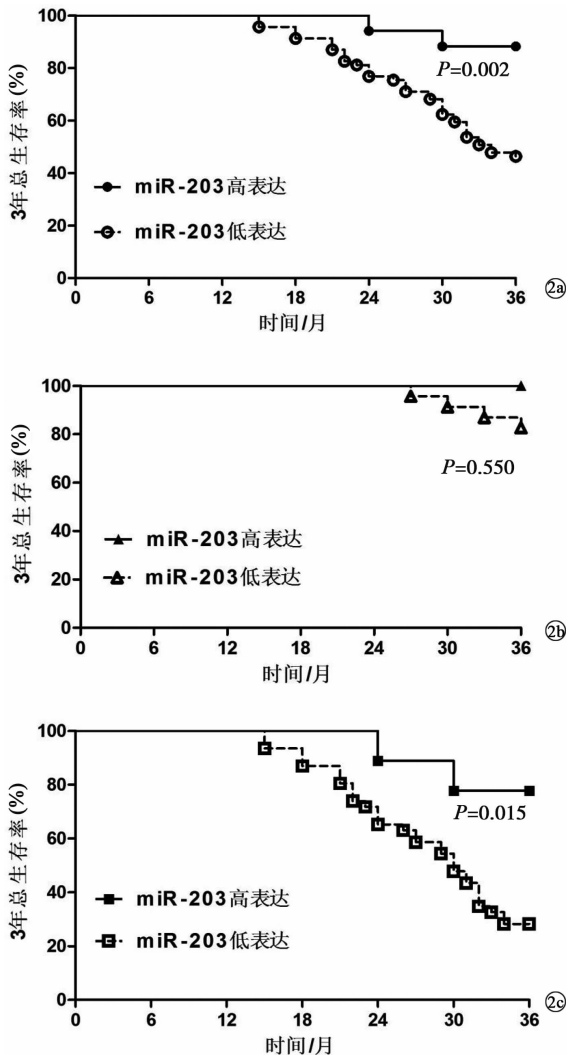
平显著高于 III ~ IV 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 胃癌患者癌组织 miR-203 表达水平与患者预后的关系 以 miR-203 在胃癌患者中位表达水平 0.34



注: 与癌旁组织比较, * $P < 0.05$ 。

图 1 miR-203 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况



注: 2a: 全部 86 例胃癌患者; 2b: 早期胃癌 31 例患者; 2c: 晚期胃癌 55 例患者。

图 2 胃癌患者癌组织 miR-203 表达水平与患者预后的关系

为分界点, 将胃癌患者分为 miR-203 高表达组 ($n = 69$) 和 miR-203 低表达组 ($n = 17$)。Kaplan-Meier 分析法绘制胃癌患者 3 年生存曲线见图 2。结果显示, miR-203 低表达者 3 年生存率 46.38% (32/69), 显著低于 miR-203 高表达者的 3 年生存率 (88.24%, 15/17), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.641, P < 0.01$)。早期 (I ~ II 期) 胃癌患者中 miR-203 低表达者 3 年生存率 82.61% (19/23), 稍低于 miR-203 高表达者的 3 年生存率 (100.00%, 8/8), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 晚期 (III ~ IV 期) 胃癌患者中 miR-203 低表达者 3 年生存率 28.26% (13/46), 显著低于 miR-203 高表达者的 3 年生存率 (77.78%, 7/9), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.980, P < 0.05$)。

2.4 影响胃癌患者预后的 COX 单因素分析 本研究对各因素赋值如下: 胃癌患者年龄 < 55 为 0, ≥ 55 为 1, 性别男为 0、女为 1, 肿瘤直径 < 5 cm 为 0, ≥ 5 cm 为 1, 病理高分化为 0、中低分化为 1, T1 ~ T2 分期为 0、T3 ~ T4 为 1, 无淋巴结转移为 0、有淋巴结转移为 1, TNM I ~ II 分期为 0、III ~ IV 分期为 1, 纳入影响胃癌患者预后 COX 回归分析模型。单因素分析结果显示, miR-203 低表达、肿瘤直径大、病理分化程度低、T 分期高、TNM 分期高是影响胃癌患者预后的危险因素 (P 均 < 0.01)。见表 3。

2.5 影响胃癌患者预后的 COX 多因素分析 多因素 COX 回归分析发现, miR-203 低表达、TNM 分期高是影响胃癌患者预后的独立危险因素 ($HR = 2.534$,

表 2 胃癌组织中 miR-203 表达水平与患者临床参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

参数	例数	miR-203 表达水平	t 值	P 值
年龄 (岁)				
< 55	50	0.39 ± 0.12	0.762	0.448
≥ 55	36	0.37 ± 0.12		
性别				
男	57	0.39 ± 0.12	1.502	0.137
女	29	0.35 ± 0.11		
肿瘤大小 (cm)				
< 5	32	0.45 ± 0.14	5.007	0.000
≥ 5	54	0.32 ± 0.10		
病理分化				
高分化	35	0.43 ± 0.12	5.298	0.000
中低分化	51	0.31 ± 0.09		
T 分期				
T ₁ ~ T ₂	29	0.44 ± 0.12	3.865	0.000
T ₃ ~ T ₄	57	0.34 ± 0.11		
淋巴结转移				
无	28	0.38 ± 0.12	1.682	0.096
有	58	0.34 ± 0.10		
TNM 分期				
I ~ II	31	0.46 ± 0.15	4.975	0.000
III ~ IV	55	0.32 ± 0.11		

表 3 影响胃癌患者预后 COX 单因素分析

变量	HR	95% CI	P 值
miR-203 表达	0.530	0.373 ~ 0.754	0.000
肿瘤大小	2.416	1.025 ~ 5.681	0.000
病理分化	2.207	1.039 ~ 4.688	0.001
T 分期	2.452	1.211 ~ 4.965	0.000
TNM 分期	3.521	1.698 ~ 7.031	0.000

表 4 影响胃癌患者预后 COX 多因素分析

变量	HR	95% CI	P 值
miR-203 表达	0.477	0.298 ~ 0.762	0.000
肿瘤大小	1.431	0.517 ~ 3.961	0.117
病理分化	1.639	0.431 ~ 6.233	0.109
T 分期	1.971	0.759 ~ 5.118	0.093
TNM 分期	2.503	1.110 ~ 5.644	0.001

95% CI 为 1.123 ~ 5.718, $P < 0.01$; HR = 2.503, 95% CI 为 1.110 ~ 5.644, $P < 0.01$ 。见表 4。

3 讨论

胃癌起源于胃黏膜上皮细胞发生恶性病变,具有易复发、易发生远处转移等特点。胃癌早期症状不明显或无特异性,因此多数患者确诊时已发展至晚期。目前,临床多采用以手术为主结合放化疗的手段进行治疗,然而晚期胃癌患者往往出现病灶局部浸润和远处转移,手术清除不彻底,放化疗效果不佳,患者中位生存时间较短,死亡率较高^[7]。因此,探讨胃癌的发病机制,寻找影响胃癌发生发展的关键生物分子,可为胃癌的临床治疗和改善预后提供新思路。

miRNA 含有 18 ~ 25 个核苷酸,是真核生物细胞内一类高度保守的内源性单链非编码 RNA,可与靶基因 mRNA 3' 非编码区特异性结合,调节基因转录和表达,在细胞增殖、细胞分化及细胞凋亡等过程中发挥重要作用^[8]。大量研究表明,miRNAs 与多种疾病的发生有关^[9-11]。肿瘤的发生是一个多因素共同作用的复杂过程,生物体接触致癌物后,某一细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,细胞增殖和凋亡出现异常,引起癌变^[12]。研究发现,miR-203 在卵巢癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织,过表达 miR-203 可促进癌细胞在小鼠体内的转移,缩短小鼠生存时间,提示 miR-203 在卵巢癌中发挥致癌作用^[13]。Muhammad 等^[14]发现,miR-203 在乳腺癌和雌激素受体(ER)阳性乳腺癌细胞系中显著高表达,沉默 miR-203 可抑制乳腺癌细胞增殖能力并抑制乳腺癌细胞中转录激活因子(pSTAT)3、pERK、c-MYC 等致癌基因表达,抑制肿瘤在裸鼠中生长,推测抗 miR-203 可能是治疗 ER 阳性乳腺癌的一种有效策略。此外,To 等^[15]发现,与正常结肠黏膜组织比较,miR-203 在结肠癌组织中的表达水平显著下调,通过

改变 ABCG2 基启动子区的甲基化状态参与结肠癌的发生发展,提示 miR-203 表达下调可能导致结肠癌的发生。郑红等^[16]发现,miR-203 在舌癌组织中显著低表达,其表达与舌癌患者有无淋巴结转移和肿瘤 TNM 分期有关;细胞实验发现,过表达 miR-203 可抑制舌癌细胞株 Tca8113 的增殖及侵袭。Lim 等^[17]研究结果表明,miR-203 通过直接靶向信号素-6A 诱导 YD-38 人口腔癌细胞凋亡,提示其在抗癌治疗中的潜在应用价值。以上研究结果表明,miR-203 在不同肿瘤发生过程中具有抑癌或致癌功能,可作为生物标志物或治疗靶点应用于临床治疗,然而 miR-203 在胃癌发生过程中的作用尚不清楚。本研究对 86 例胃癌组织及相应癌旁组织中 miR-203 表达水平进行检测发现,与癌旁组织比较,miR-203 在胃癌组织中的表达水平显著降低,与 miR-203 在结肠癌、舌癌中的表达模式一致^[15-16],提示 miR-203 低表达可能参与胃癌的发生。进一步分析发现,胃癌组织中 miR-203 的表达水平随着患者肿瘤直径、T 分期、临床 TNM 分期的升高而降低,随着病理分化程度的升高而升高,表明 miR-203 表达与患者肿瘤大小、TNM 分期和病理分化程度有关。提示 miR-203 参与胃癌疾病的发展。

近年来,随着放化疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗手段的进步,以及以手术为主的多种综合治疗手段的发展,胃癌的疗效得到很大提高^[18]。虽然胃癌的诊断和治疗方法已取得很大进步,然而其死亡率仍然较高^[19],因此,亟需寻找有效生物标志物来预测胃癌患者预后情况。Song 等^[20]发现,胃癌细胞系中 miR-15a、miR-15b、miR-93 表达下调,miR-27a、miR-106a、miR-664 表达上调;进一步分析发现 miR-106、miR-15a、miR-93 和 miR-664 联合检测可有效预测接受辅助化疗后胃癌患者的总体生存率。Wu 等^[21]发现,miR-125b 在胃癌组织和胃癌细胞系中表达上调,其表达与肿瘤浸润深度、肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期密切相关;且 miR-125b 高表达组 5 年生存率明显低于 miR-125b 低表达组,miR-125b 高表达是胃癌患者不良预后的危险因素。以上研究表明,许多癌症相关的 miRNAs 可作为诊断恶性肿瘤和评估患者预后的新型独立生物标志物。本研究发现,miR-203 低表达者 3 年总生存率显著低于 miR-203 高表达者 3 年总生存率,晚期(III ~ IV 期)胃癌患者中 miR-203 低表达者 3 年总生存率显著低于 miR-203 高表达者 3 年生存率。COX 分析发现,miR-203 低表达、肿瘤直径大、病理分化程度低、T 分期高、TNM 分期高是影响胃癌患者预后的危险因素。多因素 COX 分析发现,miR-203 表达水平低、TNM 分期高是影响胃癌患

者预后的独立危险因素。表明 miR-203 表达情况在预测胃癌患者的预后中有一定作用。

综上所述,miR-203 在胃癌组织中低表达,与胃癌患者肿瘤大小、病理分化程度、TNM 分期及 3 年总生存率有关,推测 miR-203 可作为评估胃癌恶性程度和患者预后的有效生物标志物。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer [J]. *Gut Liver*, 2015, 9(1): 5-17.
- [3] Liu HS, Xio HS. microRNAs as potential biomarkers for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12007-12017.
- [4] Tang R, Zhong T, Dang Y, et al. Association between downexpression of miR-203 and poor prognosis in non-small cell lung cancer patients [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(4): 360-368.
- [5] You HY, Xie XM, Zhang WJ, et al. Berberine modulates cisplatin sensitivity of human gastric cancer cells by upregulation of miR-203 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(8): 857-863.
- [6] In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12): 3683-3691.
- [7] Chen L, Yan Y, Zhu L, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9: 849-867.
- [8] Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, et al. Potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets of microRNAs in human gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 945.
- [9] Song JL, Nigam P, Tektas SS, et al. microRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(7): 1380-1391.
- [10] 丁建, 李季林, 于明琨. microRNA 在星形细胞瘤治疗中的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(3): 414-416.
- [11] 张欣洁, 肖勇梅, 魏青, 等. 外周血 miRNA 表达改变是苯暴露致遗传损伤的潜在生物标志 [J]. *热带医学杂志*, 2016, 16(5): 568-572.
- [12] Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10432-10439.
- [13] Xiao hong Z, Li chun F, Na X, et al. MiR-203 promotes the growth and migration of ovarian cancer cells by enhancing glycolytic pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14989-14997.
- [14] Muhammad N, Bhattacharya S, Steele R, et al. Anti-miR-203 suppresses ER-positive breast cancer growth and stemness by targeting SOCS3 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58595-58605.
- [15] To KK, Leung WW, Ng SS. A novel miR-203-DNMT3b-ABCG2 regulatory pathway predisposing colorectal cancer development [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(2): 464-477.
- [16] 郑红, 张文玲, 林波, 等. miR-203 在舌癌组织中的表达及其对 Tca8113 细胞活力和侵袭的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(10): 1896-1899, 1904.
- [17] Lim HS, Kim CS, Kim JS, et al. Suppression of Oral Carcinoma Oncogenic Activity by microRNA-203 via Down-regulation of SEMA6A [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(10): 5425.
- [18] 宋锦添, 杨建伟, 许春伟. 胃癌分子分型及免疫靶向治疗 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 435-442.
- [19] Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13767-13774.
- [20] Song J, Yin J, Bai Z, et al. The profile of serum microRNAs predicts prognosis for resected gastric cancer patients receiving platinum-based chemotherapy [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(5): 1223-1234.
- [21] Wu JG, Wang JJ, Jiang X, et al. miR-125b promotes cell migration and invasion by targeting PPP1CA-Rb signal pathways in gastric cancer, resulting in a poor prognosis [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(4): 729-739.

收稿日期: 2018-02-02 修回日期: 2018-03-07 编辑: 王国品