

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.001

乙型肝炎病毒感染者疾病进展程度与宿主 CYP3A5 和 MDR1 基因多态性研究^{*}

杨旭洁, 卢永杰, 陈捷[△], 吴晓娟, 苏真珍, 蔡蓓
(四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨细胞色素 P450(CYP450) 家族 CYP3A5 和人类多药耐药基因(MDR1) C3435T 基因型与乙型肝炎(乙肝)患者病程进展的关系。方法 收集 187 例慢性乙肝、163 例乙肝肝硬化、174 例乙肝肝癌患者外周血标本, 提取 DNA, 采用聚合酶链反应扩增及高分辨熔解曲线(HRM)法对患者的 CYP3A5 和 MDR1 C3435T 基因进行分型。结果 CYP3A5 和 MDR1 C3435T 的等位基因分布频率在慢性乙肝组与乙肝肝硬化组、乙肝肝癌组间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 携带 CYP3A5(6986A>G) A 基因或 MDR1 C3435T 的 T 基因的乙肝患者发生疾病进展的风险较高, 但仍需进一步扩大样本量验证。

关键词: 乙型肝炎; 肝硬化; 肝癌; CYP3A5 基因; MDR1 基因

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0001-04

The association between the progression of hepatitis B patients and the genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1^{*}

YANG Xujie, LU Yongjie, CHEN Jie[△], WU Xiaojuan, SU Zhenzhen, CAI Bei

(Department of Laboratory, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To explore the the progression of hepatitis B patients and the genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1. **Methods** The experimental subjects composed of 187 CHB patients, 163 hepatitis B-related cirrhosis, 174 hepatitis B-related hepatocellular carcinomas. The genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 were analyzed by polymerase chain reaction and high resolution melting. **Results** The genotype of CYP3A5 and MDR1 was different in hepatitis B and disease progress group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** CYP3A5 and MDR1 may be related to progressive risk of HBV infection patients. CYP3A5 G and MDR1 C are protected genes in hepatitis B-infected patients.

Key words: hepatitis B; cirrhosis; hepatocellular carcinomas; CYP3A5; MDR1

据世界卫生组织(WHO)统计,全世界大约有 20 亿以上的人感染了乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV),其中约有 3.6 亿为慢性乙肝,10%~20%可发展为肝硬化,1%~5%可发展为肝癌^[1]。肝脏是人体的代谢器官,一些与药物代谢及转运有关的物质,比如细胞色素氧化酶 P450(CYP450)和 P-糖蛋白(P-gp)如果出现异常,将影响外源性和内源性有害物质的代谢,进而可能影响疾病的发展。CYP450 主要有 CYP1、CYP2、CYP3 家族,其中 CYP3A5 是 CYP 家族中活性最强的酶之一^[2]。P-gp 由多药耐药基因(MDR1)编码,其生理作用是保护细胞免受毒物及代谢产物损害^[3]。宿主遗传背景不同,这些与药物代谢和转运有关的物质也会有差异,这可能会导致宿主的疾病进展不同。本文探讨宿主遗传背景即 CYP3A5 和 MDR1 基因型与乙肝患者病程进展的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2016 年 1—11 月就诊的

HBV 感染患者共 524 例,其中慢性乙肝 187 例(慢性乙肝组),乙肝性肝硬化 163 例(乙肝肝硬化组),乙肝性肝癌 174 例(乙肝肝癌组)。诊断根据《慢性乙型肝炎防治指南》2015 年制订的标准、《乙肝相关肝硬化诊疗规范专家共识 2014》及《美国肝病研究学会指南》在乙肝相关肝癌诊断中的验证及诊断标准^[4]。慢性乙肝组男女比例 17:9,年龄 24~63 岁、中位年龄 43 岁;乙肝肝硬化组男女比例 17:10,年龄 37~70 岁、中位年龄 52 岁;乙肝肝癌组男女比例 27:8,年龄 27~68 岁、中位年龄 48 岁。纳入的研究对象在年龄、性别比方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。临床资料及标本的获取经华西伦理委员会审议通过。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取 采用北京百泰克生物技术有限公司提供的全血基因组 DNA 快速提取试剂盒(离心柱型)提取标本 DNA。收集上述患者外周血标本,取

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81401666)。

作者简介:杨旭洁,女,技师,主要从事临床免疫检验的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: chenjie_wch@163.com。

200 μL 放入 1.5 mL 离心管;加入 20 μL 蛋白酶 K(20 mg/mL)溶液,室温放置 15 min(期间颠倒混匀几次);加入 200 μL 结合液 CB,立刻剧烈颠倒轻摇,充分混匀,70 $^{\circ}\text{C}$ 放置 10 min;加入 100 μL 异丙醇(陈旧血加 200 μL 异丙醇),剧烈颠倒轻摇,充分混匀;将上一步所得溶液和絮状沉淀都加入一个吸附柱 VI 中(吸附柱放入收集管中),10 000 r/min 离心 30 s,弃废液;加入 500 μL 抑制物去除液 IR,12 000 r/min 离心 30 s,弃废液;加入 500 μL 漂洗液 WB(已加入无水乙醇的 WB),12 000 r/min 离心 30 s,弃废液;加入 500 μL 漂洗液 WB,12 000 r/min 离心 30 s,弃掉废液;将吸附柱 VI 放回空收集管中,13 000 r/min 离心 2 min。取出吸附柱 VI,放入一个干净的离心管中,在吸附膜的中间部位加 100 μL 洗脱缓冲液 EB(洗脱缓冲液事先在 65~70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中预热),室温放置 3~5 min,12 000 r/min 离心 1 min;将得到的溶液重新加入离心吸附柱中,室温放置 2 min,12 000 r/min 离心 1 min;DNA 分装并放置在-80 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.2 聚合酶链反应(PCR)反应和基因型检测 采用罗氏 MIX 试剂和 Lightcycler480 进行 PCR 扩增和产物的基因型检测。引物序列如下,CYP3A5(6986A>G) 正向:ACC ACC CAG CTT AAC GAA TG,CYP3A5(6986A>G) 反向:TTG TAC GAC ACA CAG CAA CCT;MDR-1(3435C>T) 正向:GCT GAG AAC ATT GCC TAT GGA,MDR-1(3435C>T)反向:GCA TGT ATG TTG GCC TCC TT。反应体系组成:1 μL DNA 标本,0.5 μL 正向引物,0.5 μL 反向引物,1.4 μL 荧光染料(EVA-GREEN),0.5 μL 底物,0.2 μL Taq 酶,2 μL 缓冲液,1 μL 50 mmol/L

MgCl₂。反应条件及过程:先 95 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 15 min,接着完成 95 $^{\circ}\text{C}$ $\times$ 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ $\times$ 15 s,72 $^{\circ}\text{C}$ $\times$ 20 s,共计 50 个循环,接着 95 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 min,40 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 min,65 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 s,最后以 0.01 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ 加热到 95 $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3 统计学处理 用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验中的秩和检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肝功能及凝血指标检测结果 慢性乙肝组与乙肝肝硬化组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、甲胎蛋白(AFP)水平差异无统计学意义($P>0.05$),总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、HBV 脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平差异有统计学意义($P<0.05$);慢性乙肝组与乙肝肝癌组的 TB、ALT、PT、INR、APTT 水平差异无统计学意义($P>0.05$),TP、ALB、DB、AST、ALP、GGT、FIB、AFP、HBV-DNA 水平差异有统计学意义($P<0.05$);乙肝肝硬化组与乙肝肝癌组的 AST、ALP、HBV-DNA 水平差异无统计学意义($P>0.05$),ALB、TB、DB、ALT、GGT、PT、INR、APTT、FIB、AFP 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组肝功能及凝血指标检测结果[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	TP	ALB	TB	DB	ALT
慢性乙肝组	187	72.8(68.4~75.0)	43.2(42.3~46.0)	19.7(11.5~24.8)	5.6(3.5~8.3)	42.0(25~56)
乙肝肝硬化组	163	59.8(52.8~65.6)*	30.0(27.9~33.5)*	29.1(16.8~51.3)*	15.1(7.4~30.8)*	40.0(23~62)
乙肝肝癌组	174	62.1(55.5~67.1)*	33.8(31.1~38.2)*#	18.5(11.9~24.3)#	7.8(5.4~12.8)*#	57.5(35~99)#

组别	<i>n</i>	AST	ALP	GGT	PT	INR
慢性乙肝组	187	35(27~64)	84(62~108)	33(13~64)	13.9(12.4~19.4)	1.27(1.11~1.74)
乙肝肝硬化组	163	51(34~84)	96(70~154)	41(21~95)	13.9(15.7~17.9)	1.39(1.24~1.59)
乙肝肝癌组	174	72(36~113)*	105(83~163)*	68(34~159)*#	12.8(12.2~13.8)#	1.14(1.08~1.23)#

组别	<i>n</i>	APTT	FIB	AFP	HBV-DNA
慢性乙肝组	187	32.5(30.5~32.7)	1.67(1.55~1.79)	7.88(3.20~15.1)	1.21E+5(2.92E+4~1.21E+6)
乙肝肝硬化组	163	37.5(32.1~43.0)	1.72(1.2~2.3)	3.83(1.99~8.09)	1.04E+3(1.00E+3~5.80E+4)*
乙肝肝癌组	174	29.7(27.0~33.7)#	3.09(2.42~3.92)*#	64.60(4.67~738.35)*#	1.01E+3(1.00E+3~9.9E+3)*

注:与慢性乙肝组比较,* $P<0.05$;与乙肝肝硬化组比较,# $P<0.05$

2.2 各组间 CYP3A5 基因分布频率 CYP3A5 等位基因 GG、AG、AA 的分布频率分别在慢性乙肝组和乙肝肝硬化组、慢性乙肝组和乙肝肝癌组间的差异有统计学意义($P<0.05$),而乙肝肝硬化组和乙肝肝癌

组的等位基因分布频率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 各组间 MDR1 C3435T 基因分布频率 MDR1 C3435T 的等位基因 CT、CC 分布频率在慢性乙肝组

和乙肝肝硬化组、乙肝肝硬化组和乙肝肝癌组间的差异有统计学意义($P<0.05$),而在慢性乙肝组和乙肝肝癌组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 各组间 CYP3A5 基因分布频率比较[n(%)]				
组别	n	GG	AG	AA
慢性乙肝组	187	104(55.6)	68(36.4)	15(8.02)
乙肝肝硬化组	163	89(54.6)	18(11.0) [△]	56(34.4) [△]
乙肝肝癌组	174	102(58.6)	26(14.9) [△]	46(26.4) [△]

注:与慢性乙肝组比较,△ $P<0.05$

表 3 各组间 MDR1 C3435T 基因分布频率比较[n(%)]				
组别	n	TT	CT	CC
慢性乙肝组	187	50(26.7)	56(29.9)*	81(43.3)*
乙肝肝硬化组	163	29(17.8)	88(54.0)	46(28.2)
乙肝肝癌组	174	37(21.3)	67(38.5)*	70(40.2)*

注:与乙肝肝硬化组相比,* $P<0.05$

3 讨 论

慢性乙肝在我国发病率较高,HBV 感染后部分患者发展为慢性肝炎,并可发展成肝硬化和肝癌,进程不一,药物治疗的反应个体差异亦很大^[5]。已知 HBV 感染后的疾病进展与黄曲霉素、生活方式、环境和遗传等因素有关^[6]。一些与药物代谢及转运有关的物质(如 CYP450 和 P-gp)如果出现异常,将影响外源性和内源性有害物质的代谢,进而影响疾病的发展。环境因素特别是接触黄曲霉素与肝癌的发生密切相关,研究显示,CYP3A5 可代谢黄曲毒素 B1 成为致突变物黄曲毒素 B1-外-8,9-环氧化物^[7],后者是肝细胞癌的主要危险因子。

CYP450 广泛分布于人体各器官组织中,在肝脏中水平最丰富。编码 CYP3A 的基因位于人类第 7 号染色体q21.3-22.1。人类共有 18 个 CYP450 基因家族和 43 个亚家族,涉及多数药物代谢的酶系主要有 CYP1、CYP2、CYP3 家族。其中 CYP3A 亚家族成员作用尤为突出,水平最多、底物谱大,是药物代谢反应中最主要的限速酶^[8]。在 CYP3A 家族主要有 4 种基因亚型参与药物代谢:CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7 及 CYP3A43。其中 CYP3A5 是 CYP4503 A 家族中活性最强的酶之一。CYPs 主要负责内源性底物、外源性物质和许多其他合成化学物质的代谢^[9]。

近年来,大量文献报道 CYP3A5 基因多态性与肿瘤发生有相关性。CYP3A5 催化许多前致癌物转化成终致癌物,被认为在各种癌症易感性中起重要作用。前已述及,CYP3A5 可代谢黄曲毒素成为一种致突变物,这种物质是肝细胞癌的主要危险因子,故 CYP3A5 的遗传多态性可影响个体患肝细胞癌的风险^[10]。

本试验通过比较慢性乙肝组与乙肝肝硬化组以及乙肝肝癌组的 CYP3A5 基因分布频率,发现慢性乙肝与乙肝肝硬化、乙肝肝癌组基因分布频率不同,慢

性乙肝组的 A 基因分布频率明显低于乙肝肝硬化组和乙肝肝癌组,而 G 基因频率明显高于乙肝肝硬化组和乙肝肝癌组。由于 CYP3A5 与黄曲霉菌代谢有关,同样是感染 HBV 后,含有 CYP3A5 G 基因的人体内的 CYP3A5 不能将黄曲霉菌转化为代谢物形式,进展为肿瘤的危险性相对较小,所以突变型 G 成为保护性基因,而含 A 基因的个体进展为肝硬化或肝癌的危险性较高。

人类 MDR1 位于第 7 号染色体长臂上,含有 28 个外显子,全长为 4.5 kb,含有一个开放读框,编码 1 280 个氨基酸多肽,经糖基化后形成 170×10^3 的膜糖蛋白(P-gp)。研究报道 MDR1 C3435T 与 MDR1 基因的蛋白产物 P-gp 功能密切相关^[11]。近年来研究发现,MDR1 多态性不仅是影响肿瘤患者对化疗药物反应的重要遗传因素,也与患者对疾病的易感性及临床表现有关^[12]。MDR1 C3435T 基因多态性与白血病、结直肠癌、肾细胞癌、乳腺癌、神经胶质瘤、鼻咽癌、胃癌等恶性肿瘤易感性的相关性研究已有报道^[13],在肝癌方面的研究尚少见报道。

本试验通过比较慢性乙肝组与乙肝肝硬化组、乙肝肝癌组的 MDR1 C3435T 基因分布频率,发现 MDR1 C3435T 的等位基因 CT、CC 分布频率在慢性乙肝组和乙肝肝硬化组、乙肝肝硬化组和乙肝肝癌组间的差异有统计学意义($P<0.05$),而在慢性乙肝组和乙肝肝癌组间差异无统计学意义($P>0.05$)。提示药物代谢相关的基因突变可能与 HBV 感染后进展至肝癌的风险有关,而药物转运相关的基因突变虽然与疾病进展有相关性,但本试验未发现 MDR1 C3435T 与肝癌风险有相关性,也不排除由于其他因素(比如性别、年龄等)导致试验结果的不准确,所以尚需做进一步研究。

参考文献

[1] XU W, YU J, WONG V W. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(3): 291-298.

[2] ZHOU J, WEN Q, LI S F, et al. Significant change of cytochrome P450s activities in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50612-50623.

[3] BRAMBILA-TAPIA A J. MDR1(ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications[J]. Rev Invest Clin, 2013, 65(5): 445-454.

[4] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南: 2015 年最新版[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

[5] NOSRATABADI R, ALAVIAN S M, ZARE-BIDAKI M, et al. Innate immunity related pathogen recognition receptors and chronic hepatitis B infection[J]. Mol Immunol, 2017, 90: 64-73.

[6] RAPISARDA V, LORETO C, MALAGUARNERA M, et al. Hepatocellular carcinoma and the risk of occupational exposure[J]. World J Hepatol, 2016, 8(13): (下转第 8 页)

随着疗程的进展,蛋白芯片技术与涂片结果的诊断符合率逐渐增高,但幅度均低于 TB-IGRA。TB-IGRA 与涂片结果的诊断符合率在初治满 3 个月前较低,此后随着疗程的进展,诊断符合率逐渐增高。提示蛋白芯片技术与 TB-IGRA 对结核疗效均有监测价值,初治满 4 个月之前,蛋白芯片技术监测价值高于 TB-IGRA;初治满 4 个月之后,蛋白芯片技术监测价值低于 TB-IGRA。经结果分析,蛋白芯片技术监测疗效,其阳性率下降有一定的滞后性,但在结核病早期与集菌涂片法的诊断符合率较高,表明蛋白芯片技术在抗结核早期监测价值较高,TB-IGRA 的高灵敏度弥补了蛋白芯片技术阳性率低的不足;而在抗结核治疗中、后期,TB-IGRA 与集菌涂片法的诊断符合率较高,其监测价值更高。

总体而言,虽然蛋白芯片技术阳性率随治疗的进行、疗程的推进有逐渐下降趋势,但对结核病早期疗效判定存在滞后性;另一方面,结核菌蛋白 LAM、16 000 和 38 000 特异度抗体在血中持续时间较长(9~12 个月),即使结核病已然治愈(阴转治愈或满疗程),蛋白芯片技术仍部分为阳性,即不能同步反映恢复期疗效,所以其对抗结核治疗疗效的监测有参考作用,但价值有限。TB-IGRA 灵敏度和特异度高,阴性基本排除结核,阳性提示患者目前处于结核感染的状态,但是不可区分潜伏和活动,诊断潜伏性结核有一定局限性,阳性结果需要结合临床,单一指标阳性不足以诊断结核病或判定抗结核疗效。且 IGRAs 对试验技术和试验条件要求较高,价格昂贵,操作程序复杂,标本检测时限短,难以实现高通量,因而限制了其中低收入国家的应用^[10]。

综上所述,蛋白芯片技术与 TB-IGRA 各有优缺点,二者结合有良好的互补效应,蛋白芯片技术与 TB-IGRA 联合检测对结核病活动度评估和抗结核疗效监测有较高的临床价值。

参考文献

[1] MESQUITA E D, GIL-SANTANA L, RAMALHO D, et

al. Associations between systemic inflammation, mycobacterial loads in sputum and radiological improvement after treatment initiation in pulmonary TB patients from Brazil: a prospective cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16:368-372.

[2] 陆震宇, 杨明芳, 陈纬. 结核病实验室诊断技术评价及其研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(2):301-304.

[3] 申明莉, 王玉华. SAT 技术用于快速检测肺结核的临床意义[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(9):18-19.

[4] 王静, 刘立宾, 岳永宁, 等. RNA 恒温扩增实时检测技术与荧光定量 PCR 联合检测肺泡灌洗液对痰涂阴性肺结核的快速诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2):300-304.

[5] 王长征, 张平安, 梅冰, 等. γ -干扰素释放试验在肺结核诊断中的应用[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(1):49-52.

[6] 李锋, 卢水华. γ 干扰素释放试验在儿童结核病和潜伏结核感染中的诊断价值[J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(7):732-735.

[7] 张腊红, 洪理泉, 罗贤, 等. 结核分支杆菌相关 IFN- γ 释放试验在结核病诊断及疗效监测中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(6):760-764.

[8] SAHARIA K K, PETROVAS C, FERRANDO-MARTINEZ S, et al. Tuberculosis therapy modifies the cytokine profile, maturation state, and expression of inhibitory molecules on mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ T-Cells[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0158262.

[9] SAUZULLO I, MENGONI F, ERMOCIDA A, et al. Interferon-gamma release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: impact of antituberculous drugs on host immune response[J]. New Microbiologica, 2014, 37(2):153-161.

[10] 中华医学会结核病学分会.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. γ -干扰素释放试验在中国应用的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(10):744-747.

(收稿日期:2017-06-29 修回日期:2017-08-28)

(上接第 3 页)

573-590.

[7] BAHARI A, MEHRZAD J, MAHMOUDI M, et al. Cytochrome P450 isoforms are differently up-regulated in aflatoxin B₁-exposed human lymphocytes and monocytes[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2014, 36(1):1-10.

[8] CHEN H, SHEN Z Y, XU W, et al. Expression of P450 and nuclear receptors in normal and end-stage Chinese livers[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26):8681-8690.

[9] DALY A K. Polymorphic variants of cytochrome P450: relevance to cancer and other diseases[J]. Adv Pharmacol, 2015, 74:85-111.

[10] NIU Y, WU Z, SHEN Q, et al. Hepatitis B virus X protein co-activates pregnane X receptor to induce the cytochrome P450 3A4 enzyme, a potential implication in hepatocarcinogenesis[J]. Dig Liver Dis, 2013, 45(12):1041-

1048.

[11] STANKO G, KAMINSKI M, BOGACZ A, et al. The importance of G2677T/A and C3435T polymorphisms of the MDR1 gene in the aetiology of colorectal cancer[J]. Prz Gastroenterol, 2016, 11(1):35-40.

[12] LI H, WANG B, CHANG C, et al. The roles of variants in human multidrug resistance (MDR1) gene and their haplotypes on antiepileptic drugs response: a meta-analysis of 57 studies[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0122043.

[13] WU D D, ZHANG J X, LI J, et al. Lack of association of the MDR1 C3435T polymorphism with susceptibility to gastric cancer and peptic ulcer: a systemic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7):3021-3027.

(收稿日期:2017-08-01 修回日期:2017-11-06)