

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.004

结直肠癌组织中 CD133 及 LGR5 蛋白的表达及差异表达基因分析*

周龙翔¹, 饶雷平¹, 俞冬¹, 徐军¹, 吴忠新¹, 疏东升²

1. 上海健康医学院附属上海市第六人民医院金山分院, 上海 201599; 2. 上海市松江区泗泾医院, 上海 201601

摘要:目的 研究结直肠癌组织 CD133 和 LGR5 蛋白以及差异表达基因的表达情况。方法 采用免疫组化法检测正常结直肠、结直肠息肉、结直肠癌组织中 CD133 和 LGR5 蛋白表达水平。采用生物信息学手段分析结直肠癌细胞转录组数据, 进行差异表达基因筛选、GO 分析及 KEGG 分析, 分析 CD133 及 LGR5 基因在结直肠癌、大肠癌及结直肠癌伴肝转移细胞中的表达情况, 以及结直肠癌患者预后生存率。结果 与正常结直肠组织和息肉组织比较, 结直肠癌组织中 CD133 及 LGR5 蛋白的表达均明显升高($P < 0.05$)。分析 GSE2509 数据库的转录组表达谱共筛选到 1 265 个差异表达基因, 其中, 与结肠癌 SW480 细胞系相比, CD133 和 LGR5 基因在强侵袭性的结肠癌 SW620 细胞系中均呈高表达。分析 GSE21510 的转录表达谱, 与正常对照相比, 结直肠癌细胞的 CD133 及 LGR5 基因亦呈高表达。对 GSE72718 数据库的表达谱数据进行分析, 比较原发性结直肠癌细胞以及结直肠癌伴肝转移细胞的表达谱, 其中 CD133 基因差异有统计学意义($P < 0.05$), LGR5 基因差异无统计学意义($P > 0.05$)。对 GSE12945 数据库中结直肠癌肿瘤组织表达谱进行分析, 以及对患者进行生存分析, 发现 CD133 和 LGR5 基因表达水平与结直肠癌患者总体生存率无关($P > 0.05$)。结论 CD133 和 LGR5 蛋白在结直肠癌组织中高表达, 与肿瘤侵袭性相关。

关键词: CD133; LGR5; 结直肠癌; 肿瘤分子标志物

中图分类号: R735.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)20-2924-05

Analysis on expression of CD133 and LGR5 protein and differential expressed genes in colorectal cancer tissues*

ZHOU Longxiang¹, RAO Leiping¹, YU Dong¹, XU Jun¹, WU Zhongxin¹, SHU Dongsheng²

1. Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai

University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201599, China; 2. Songjiang District

Sijing Hospital, Shanghai 201601, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of colorectal cancer tissue CD133, LGR5 protein and differential expressed genes. **Methods** The expression levels of CD133 and LGR5 protein in normal colorectal, colorectal polyps and colorectal cancer tissues were detected by adopting the immunohistochemical method. The transcription group data of colorectal cancer cells were analyzed by adopting the bioinformatic measures, and the differentially expressed gene (DEGs) screening, GO analysis and KEGG analysis were performed. The expression of CD133 and LGR5 gene in the cells of colorectal cancer, colon cancer cells and colorectal cancer complicating liver metastasis and the prognostic survival rate in the patients with colorectal cancer were analyzed. **Results** Compared with the normal colorectal tissue and polyps tissue, the expression of CD133 and LGR5 protein in the colorectal cancer tissues was increased significantly ($P < 0.05$). A total of 1 265 differentially expressed gene were screened out by analyzing the expression spectrum of the transcriptome in the GSE2509 database, in which compared with colorectal cancer cell line SW480, CD133 and LGR5 gene showed high expression in the strong invasive colon cancer cell line SW620. In the transcription expression spectrum analysis of GSE21510, compared with the normal control group, CD133 and LGR5 gene of colorectal cancer cells also showed the high expression. In the expression spectrum data analysis of GSE72718 database, compared with the expression spectrum of primary colorectal cancer cells and colorectal cancer cells complicating liver metastasis, the CD133 gene difference had statistical significance ($P < 0.05$), while the LGR5 gene difference had no statistical significance ($P > 0.05$). The analysis of expression spectrum data in

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研项目(201740234); 上海市金山区科委课题(2014-3-26)。

作者简介: 周龙翔, 男, 副主任医师, 主要从事肠道微生态与肿瘤及微创外科研究。

GSE72718 database and patients survival analysis found expression level of CD133 and LGR5 gene had no relation with the overall survival rate of the patients with colorectal cancer ($P > 0.05$). **Conclusion** CD133 and LGR5 are highly expressed in colorectal cancer tissue, which is correlated with tumor invasiveness.

Key words: CD133; LGR5; colorectal cancer; tumor molecular markers

结直肠癌是全球常见的三大癌症之一,给社会带来巨大的经济损失^[1]。统计数据及资料表明,截至 2012 年,全球有 130 万人被确诊为结直肠癌相关疾病^[2]。结直肠癌的早期临床症状隐匿,目前常用的肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199 等,其灵敏度不高,且对肿瘤的预后评估价值有限,寻找新的结直肠癌肿瘤标志物变得极为迫切。在大肠癌肿瘤细胞中可能存在着少量具有干细胞样特性的肿瘤干细胞,而这些肿瘤干细胞的存在是造成肿瘤耐药性增高和恶性增殖的主要原因。研究表明,CD133、LGR5 蛋白^[3-5]是肿瘤干细胞相关的表面标志物,参与肿瘤的形成、转移、复发和治疗抵抗^[6-7],CD133 和 LGR5 基因及蛋白的阳性表达与胃肠道疾病的发生、发展有关^[8]。本研究采用免疫组化法检测结直肠癌、结直肠息肉及正常结直肠黏膜组织中 CD133 和 LGR5 蛋白的表达,并分析其相关性。同时,本研究采用生物信息学手段分析结直肠癌细胞转录组数据,进行差异表达基因筛选,分析 CD133 及 LGR5 基因表达与结直肠癌伴肝转移、结直肠癌细胞侵袭性及患者生存率的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 结直肠息肉、肿瘤组织和正常结直肠黏膜组织标本均来自上海健康医学院附属上海市第六人民医院金山分院消化内镜室 2014 年 8 月至 2015 年 12 月行结肠镜检查或治疗的患者。共收集结直肠癌组织 13 例(其中男 6 例、女 7 例,中位年龄 64 岁),结直肠息肉组织 12 例(其中男 9 例、女 3 例,中位年龄 62 岁),结肠镜检查且组织病理学检查均为正常的结直肠黏膜组织 12 例(其中男 8 例、女 4 例,中位年龄 58 岁)。

1.2 主要试剂 兔抗人 CD133 多克隆抗体(浓缩型),兔抗人 LGR5 多克隆抗体(浓缩型),二步法抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒,山羊超敏二步法免疫组化检测试剂,免疫组化用磷酸盐缓冲液(PBS),抗原修复液。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化法 采用免疫组化试验和显微镜观察技术,探讨结直肠肿瘤组织中 CD133 及 LGR5 蛋白的表达,所有病理切片均由两名病理学专家独立分析。

1.3.1.1 标本处理 所有标本固定于 10%甲醛中,

石蜡包埋后保存备用。

1.3.1.2 HE 染色 首先将各种类型组织连续切片,进行二甲苯脱蜡、乙醇水合,用苏木素染细胞核 5 min,蒸馏水冲洗,氨水返蓝 1 min 后蒸馏水冲洗,用伊红染细胞质 3 min,蒸馏水冲洗,95%乙醇分化 30 s,最后用二甲苯透明 15~20 min 后封片,在显微镜下观察、摄片。

1.3.1.3 免疫组化染色 先进行预实验,根据染色效果确定 CD133 和 LGR5 第一抗体最佳水平。染色具体步骤:(1)脱蜡脱水处理。石蜡切片依次放入二甲苯 I、II 中各 10 min,之后放入无水乙醇、95%乙醇、75%乙醇各 5 min,PBS 浸泡 10 min。(2)内源性过氧化物酶活性去除。将玻片置于 3% H_2O_2 溶液 10 min,随后 PBS 洗 3 次。(3)抗原修复。将玻片置入枸橼酸钠缓冲液(SSC, pH6.0),微波炉加热 10 min。随后,冷却至室温后 PBS 冲洗 3 min。(4)加一抗。分别滴加 CD133、LGR5 抗体,然后置于 4 °C 冰箱,孵育 24 h。37 °C 温箱中复温 15 min。用 PBS 冲洗 3 次,各 3 min。(5)加二抗,方法同前。(6)二氨基联苯胺(DAB)显色。用 DAB 溶液进行孵育显色,显微镜下检查染色深浅。(7)苏木素复染细胞核,逆酒精梯度脱水,二甲苯透明,在显微镜下观察后中性胶封,在显微镜下观察、摄片。

1.3.1.4 免疫组化染色读片 在结直肠组织中,CD133 蛋白以细胞膜染色为主,细胞质有少量染色,呈棕黄色为阳性染色;LGR5 蛋白以细胞质染色为主,呈棕黄色为阳性染色。高倍镜下($\times 400$)每张切片随机选择 5 个视野,进行视野内细胞计数,并计算阳性细胞所占比例。细胞无着色为(-); $< 25\%$ 的细胞着色为(+); $25\% \sim 50\%$ 的细胞着色为(++); $> 50\%$ 的细胞着色为(+++)。

1.3.2 生物信息技术分析结直肠癌转录组数据库

1.3.2.1 生物信息数据库 差异表达基因分析所用数据库 1: GSE2509 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE2509>)。差异表达基因分析所用数据库 2: GSE21510 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE21510>)。从中获取癌症组及正常对照组的资料。大肠癌及结直肠癌肝转移表达分析所用数据库 3: GSE72718 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE72718>)。从中获取结直肠

癌组及结直肠癌伴肝转移组的资料。生存曲线分析所用数据库 4: GSE12945 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE12945>)。

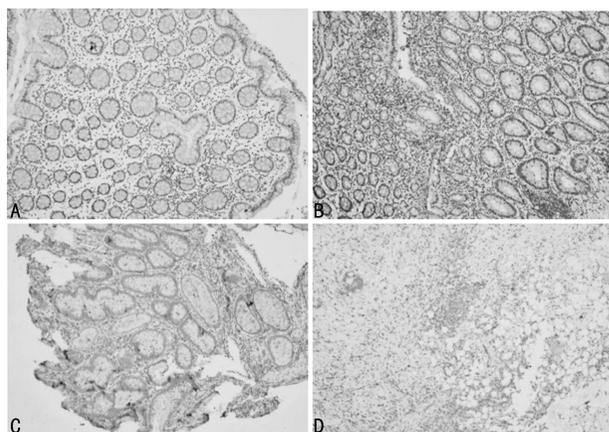
1.3.2.2 分析方法 挑选 GSE2509 转录组数据^[9], 包括 3 例 SW480 细胞系和 3 例 SW620 细胞系转录组表达谱。利用 GEO2R 在线分析及 R 语言包分析, 筛选出差异表达基因, 并对差异有统计学意义的基因进行功能聚类分析(GO 分析和 KEGG 分析)。筛选条件 $|\log_2 \text{Fold Change}| \geq 1, P_{\text{adjust}} < 0.05$ 。然后, 利用 GSE12945 数据库^[10]对 CD133 和 LGR5 基因表达与结直肠癌生存情况之间的关系进行分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 采用 Log-rank 检验进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化分析结直肠相关病理组织中 CD133 蛋白和 LGR5 蛋白表达水平

2.1.1 CD133 蛋白在各组织中的表达 通过免疫组化染色, 观察正常结直肠、结直肠息肉、结直肠癌组织中 CD133 蛋白的表达。结果表明, CD133 蛋白在正常结直肠组织中阳性率为 33.3%(4 例), 在结直肠息肉组织中阳性率为 25.0%(3 例)。但是在结直肠癌组织中, 其阳性率高达 76.9%(10 例), 高于正常结直肠组织和结直肠息肉组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

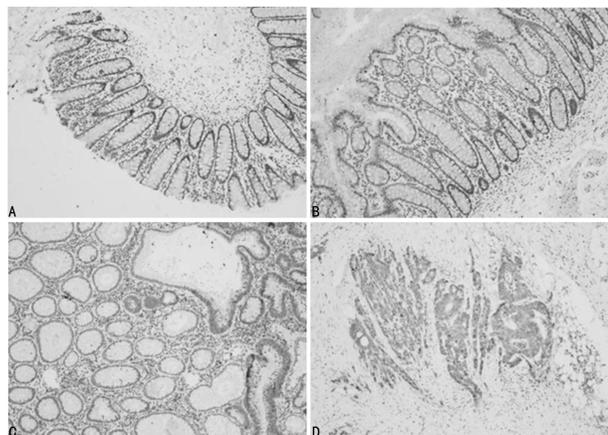


注: A 为正常结肠; B 为正常直肠; C 为结直肠息肉; D 为结直肠癌。

图 1 免疫组化法分析 CD133 蛋白在正常结直肠、结直肠息肉、结直肠癌组织的表达情况

2.1.2 LGR5 蛋白在各组织中的表达 通过免疫组化染色, 观察正常结直肠、结直肠息肉、结直肠癌组织中 LGR5 蛋白的表达。结果表明, LGR5 蛋白在正常结直肠组织中阳性率为 41.6%(5 例), 在结直肠息肉

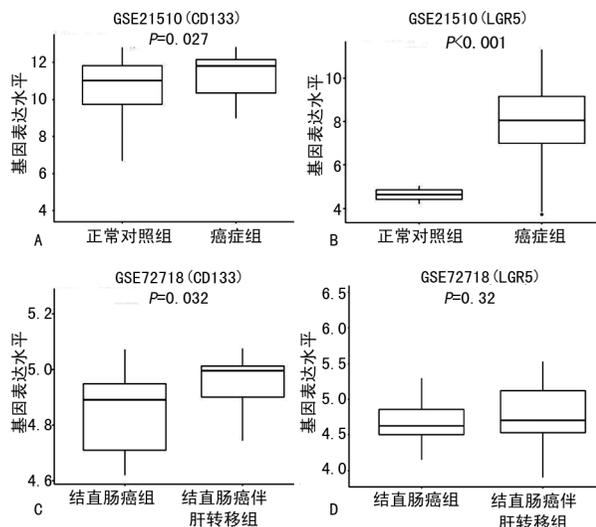
组织中为 50.0%(6 例)。但是在结直肠癌组织中, 其阳性率为 69.2%(9 例), 高于正常结直肠组织、结直肠息肉组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。



注: A 为正常结肠; B 为正常直肠; C 为结直肠息肉; D 为结直肠癌。

图 2 免疫组化法分析 LGR5 蛋白在正常结直肠、结直肠息肉、结直肠癌组织中的表达情况

2.2 信息技术分析、筛选结直肠癌相关的差异表达基因



注: A、B 为 GSE21510 数据库中 CD133 及 LGR5 基因的表达水平比较; C、D 为 GSE72718 数据库中 CD133 及 LGR5 基因的表达水平比较。

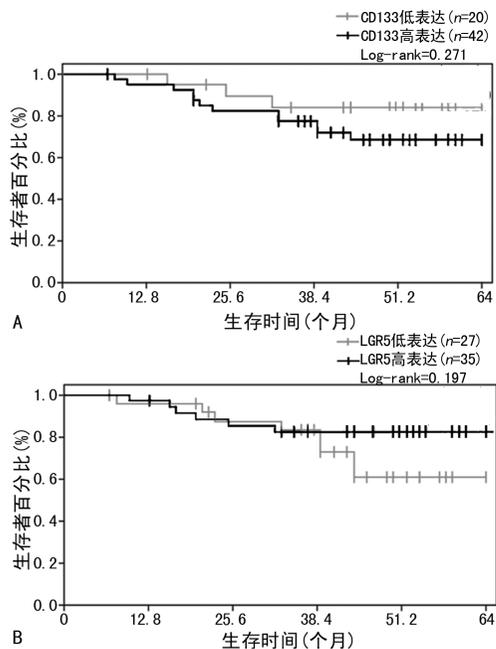
图 3 GES21510、GES72718 数据库中差异表达基因分析

2.2.1 筛选差异表达基因 GSE2509 数据库中筛选出差异表达基因 1 265 个(上调基因 524 个, 下调基因 741 个), 其中显著差异表达的基因有 MICU3、SOX2-OT、ANKRD44、SYCP2、CD133、BPIFB1、HS6ST2、LGR5 等。并以此绘制热图、火山图。然后对 CD133 和 LGR5 基因表达水平进行分析。与初代结肠癌 SW480 细胞系相比, 在强侵袭性的结肠癌 SW620 细胞系中 CD133 和 LGR5 基因 mRNA 表达量均显著升高。此外, 本研究还分析了 GSE21510 与 GSE72718 数据库中骨保护素在人大肠癌中表达及结

直肠癌伴肝转移表达的公共数据,用于支持 GSE2509 数据库结直肠癌 CD133、LGR5 基因表达水平变化的结果,结果发现,GSE21510 数据库中癌症组 CD133 和 LGR5 基因的表达水平均显著高于正常对照组 ($P < 0.05$);GSE72718 数据库中仅有结直肠癌伴肝转移组 CD133 基因的表达水平显著高于结直肠癌组 ($P < 0.05$),而 LGR5 基因的表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

2.2.2 对筛选出的 1 265 个差异表达基因进行 GO 分析和 KEGG 分析 利用 R 语言包进行功能富集分析,GO 分析富集到 MF 通路 180 条,BP 通路 1 673 条,CC 通路 156 条;KEGG 分析中 50 条分子信号通路被显著富集。

2.2.3 CD133 和 LGR5 基因表达水平与结直肠癌患者生存率之间的相关性分析 对 GSE12945 数据库中结直肠癌肿瘤组织表达水平与患者生存率之间的关系进行分析,发现 CD133 和 LGR5 基因 mRNA 表达水平与结直肠癌患者总体生存率无显著相关性 ($P > 0.05$)。见图 4。



注:图中数据来自 GSE12945 数据库;A 为 CD133 基因;B 为 LGR5 基因。

图 4 CD133 和 LGR5 基因表达水平与结直肠癌患者预后生存之间的相关性分析

3 讨 论

目前,结直肠癌肿瘤细胞分子标志物已有许多报道,例如:CD133、CD29、CD44、CD166 (ALCAM)、Ep-CAM、ALDH1A1、ALDH1B1、LGR5 等^[11]。CD133 蛋白是表达于细胞表面的一种跨膜糖蛋白,其生物学功能与结直肠癌肿瘤的形成和发展密切相关,但具体作用及分子机制尚不清楚。ZHAO 等^[12]对 CD133 基因的表达水平进行了分析,发现 CD133 基因高表达与

TNM 分期、淋巴结转移密切相关。LUKA 等^[8]的研究表明,CD133 基因和蛋白高表达的结直肠癌患者预后差,复发和转移的概率较大。HUANG 等^[13]的 Meta 分析进一步说明了 CD133 蛋白是结直肠癌发展和判断预后的分子标志物,可用于临床检测和靶向治疗,具有重要的潜在应用价值。LGR5 蛋白是位于细胞膜中的一种 G 蛋白偶联受体,其在结直肠癌的发展过程中起着重要作用,然而具体特性和功能尚不清楚^[4-5]。在结直肠癌肿瘤组织中,LGR5 基因的表达水平明显高于对照组的正常黏膜组织,且其表达强度与结直肠癌患者预后密切相关^[5]。KLOSE 等^[14]研究表明,沙利霉素具有抑制结直肠癌的作用,而且 LGR5 基因作为 Wnt/ β -连环蛋白信号通路下游的靶基因之一,参与这一过程。当沙利霉素作用于结直肠癌细胞时,抑制了包括 LGR5 基因在内的 Wnt/ β -连环蛋白信号通路及其下游信号转导,进而起到抗肿瘤作用。因此,CD133 和 LGR5 基因和蛋白均是结直肠癌肿瘤发展及判断预后的重要分子标志物。

肿瘤细胞本身具有异质性和多样性的特征,即使同一种肿瘤细胞也会拥有多个标志物,单一的分子标志物无法满足临床诊断的精确性需求,因此需要选取 2 个及以上分子标志物提高诊断精确度。前人的研究已经表明 CD133 和 LGR5 蛋白均为肿瘤干细胞的分子标志物^[8]。本研究中,笔者分析了结直肠癌分子标志物 CD133 和 LGR5 蛋白表达情况及与肿瘤发展及预后之间的相关性。本研究发现,与正常结直肠组织相比,结直肠癌组织中 CD133 和 LGR5 蛋白阳性率显著升高,结果与前人研究结果一致^[13-14]。同时,本研究挑选 CD133 和 LGR5 基因,与 SW480 细胞系相比,在强侵袭性的 SW620 细胞系中 CD133 和 LGR5 基因 mRNA 表达量均明显升高,这提示 CD133 和 LGR5 基因高表达则肿瘤侵袭性越强。利用 GSE12945 数据库对 CD133 和 LGR5 基因进行生存曲线分析,发现这些基因表达量变化对结直肠癌患者的生存率没有显著影响 ($P > 0.05$),但数据库相关病例数较少,这需要更多临床大样本数据进行分析。笔者推测,结直肠癌的发生、发展是通过多个基因以及相关信号通路共同发挥作用,而非单一基因表达水平变化造成的,同时结直肠癌的治疗措施增多,对患者预后也产生了积极的影响。

本研究结合高通量测序数据库和生物信息技术对结直肠癌发生过程中的分子标志物进行了探讨。首先,采用 GSE2509 数据库筛选差异表达基因,获得差异表达基因 1 265 个。于是,对这 1 265 个差异表达基因进行功能富集分析,其中 GO 分析显著富集到 2 009 条通路,KEGG 分析显著富集到 50 条通路。差

异表达基因主要富集在肿瘤的灶性黏附、转录调控失调、蛋白多糖信号通路中。同时为了验证 GSE2509 数据库得出的推论,本研究又挖掘了另一个大肠癌相关 GE21510 数据库,通过表达量分析发现与正常对照标本相比,CD133 及 LGR5 基因的表达量在癌组织中显著高表达,进一步证明了肿瘤发病与 CD133 及 LGR5 基因高表达之间的相关性。同时本研究还对 GSE72718 数据库进行了分析,结果发现,相对于原发性无转移结直肠癌,CD133 基因水平在结直肠癌伴肝转移中显著升高($P < 0.05$),而 LGR5 基因水平略有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示了 CD133 基因高表达与肿瘤侵袭性之间的相关性。

综上所述,CD133 和 LGR5 基因和蛋白在结直肠癌组织高表达,且与肿瘤侵袭性相关,相关的分子机制需要更深入的研究。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.

[3] CHA B S, PARK K S, PARK J S. Signature mRNA markers in extracellular vesicles for the accurate diagnosis of colorectal cancer[J]. J Biologic Engineer, 2020, 14(1): 1-9.

[4] HAN Y, XUE X, JIANG M, et al. LGR5, a relevant marker of cancer stem cells, indicates a poor prognosis in colorectal cancer patients; a Meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(2): 267-273.

[5] WU W, CAO J, JI Z, et al. Co-expression of Lgr5 and CXCR4 characterizes cancer stem-like cells of colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 81144.

[6] DOMINIK K J, HEIN L, KURTH I, et al. Targeting cancer stem cells: promises and challenges[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1): 38-58.

[7] CHANG J C. Cancer stem cells: role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance[J]. Medicine, 2016, 95(1 Suppl 1): S20-S25.

[8] LUKA S, MYKLEBUST M P, LEH S, et al. LGR5 and CD133 as prognostic and predictive markers for fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer[J]. Acta Oncologica, 2016, 55(12): 1-9.

[9] PROVENZANI A, FRONZA R, LORENI F, et al. Global alterations in mRNA polysomal recruitment in a cell model of colorectal cancer progression to metastasis[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(7): 1323-1333.

[10] STAUB E, GROENE J, HEINZE M, et al. An expression module of WIPF1-coexpressed genes identifies patients with favorable prognosis in three tumor types[J]. J Mole Med, 2009, 87(6): 633-644.

[11] GLUMAC P M, LEBEAU A M. The role of CD133 in cancer: a concise review[J]. Clin Translat Med, 2018, 7(1): 18.

[12] ZHAO Y, PENG J, ZHANG E, et al. CD133 expression may be useful as a prognostic indicator in colorectal cancer, a tool for optimizing therapy and supportive evidence for the cancer stem cell hypothesis; a Meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(9): 10023-10036.

[13] HUANG R, MO D, WU J, et al. CD133 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of colorectal cancer patients; an updated Meta-analysis of 37 studies[J]. Medicine, 2018, 97(23): e10446.

[14] KLOSE J, EISSELE J, VOLZ C, et al. Salinomycin inhibits metastatic colorectal cancer growth and interferes with Wnt/ β -catenin signaling in CD133⁺ human colorectal cancer cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 896.

(收稿日期: 2019-12-24 修回日期: 2020-05-20)

(上接第 2923 页)

贲门息肉、胃息肉及十二指肠息肉的关系[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(1): 49-51.

[5] 郭建超, 王颖, 苏连明, 等. 胃泌素 17 在胃癌及癌前疾病中应用进展[J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(5): 807-809.

[6] 王梦兰, 刘珺良, 王艳红, 等. 胃增生性息肉和胃腺癌息肉患者血清胃功能指标及幽门螺杆菌感染情况的分析[J]. 中国综合临床, 2019, 35(5): 459-463.

[7] 陈璐, 汶明琦, 王捷虹, 等. 调胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和前列腺素 E2 的调控作用[J]. 西部中医药, 2019, 32(7): 24-28.

[8] 张杨, 仲光娟, 陈佛来. 胃肠道恶性肿瘤患者肿瘤复发相关因子 PGE2、IL-2 的水平及其与临床特征的关系[J]. 癌

症进展, 2019, 17(3): 341-343.

[9] 王凯斌, 贺伯伟, 徐军, 等. TRAP1、EGF 在食管癌中的表达及其与临床病理的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(8): 983-985.

[10] 王纪传, 戴英增, 王婷婷. 表皮生长因子、雄激素受体和表皮生长因子受体在肝癌组织中的表达及影响因素分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(5): 505-508.

[11] 李嫵嫵, 艾迎春, 朱艳丽. 血清表皮生长因子与胃息肉关系的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(1): 16-17.

[12] 徐华, 陈易, 汤金海, 等. 胃息肉患者检测血清胃蛋白酶原的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(8): 774-776.

(收稿日期: 2020-03-02 修回日期: 2020-06-07)