

• 论 著 •

血清 LncRNA MIAT、MMP-2、MMP-9 在胃癌诊断及预后评估中的价值

吴 波¹, 刘伶俐^{1△}, 聂丹文²

(1. 湖北省随州市中医医院检验科, 湖北随州 441300; 2. 湖北省随州市疾病预防控制中心检验科, 湖北随州 441300)

摘 要:目的 探讨血清长链非编码 RNA 心肌梗死转录本 (LncRNA MIAT)、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 在胃癌诊断及预后评估中的价值。**方法** 选取 2014 年 4 月至 2016 年 9 月于随州市中医医院确诊的胃癌患者 120 例为胃癌组, 130 例胃良性疾病患者为良性病变组, 同期体检健康者 120 例为对照组。比较各组 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平; 分析 LncRNA MIAT、MMP-2、MMP-9 水平与胃癌病理特征的关系; 分析 LncRNA、MMP-2、MMP-9 对胃癌的诊断价值、预测价值及对预后的影响。**结果** 胃癌组血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平均高于良性病变组与对照组 ($P < 0.05$)。血清 LncRNA MIAT、MMP-2、MMP-9 水平与肿瘤部位无明显关系 ($P > 0.05$), 与胃癌的 TNM 分期及组织学类型有关 ($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 联合检测诊断胃癌的曲线下面积为 0.937, 灵敏度为 79.9%, 特异度为 94.3%。危险因素分析结果显示, 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 是胃癌发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。生存曲线分析结果显示, 相比低水平 LncRNA MIAT 患者, 高水平 LncRNA MIAT 患者中位生存时间明显缩短 ($P < 0.05$); 相比低水平 MMP-2 患者, 高水平 MMP-2 患者中位生存时间明显缩短 ($P < 0.05$); 相比低水平 MMP-9 患者, 高水平 MMP-9 患者中位生存时间明显缩短 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 在胃癌的诊断及预后评估中具有一定价值。

关键词: 胃癌; 长链非编码 RNA 心肌梗死转录本; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.020

中图法分类号: R735.2

文章编号: 1673-4130(2020)12-1491-05

文献标识码: A

Value of serum LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 in diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer

WU Bo¹, LIU Lingli^{1△}, NIE Danwen²

(1. Department of Clinical Laboratory, Suizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Suizhou, Hubei 441300, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Suizhou Center for Disease Control and Prevention, Suizhou, Hubei 441300, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum long non-coding RNA myocardial infarction associated transcript (LncRNA MIAT), matrix metalloproteinase (MMP) -2 and MMP-9 in the diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer. **Methods** A total of 120 gastric cancer patients diagnosed in Suizhou Traditional Chinese Medicine Hospital from April 2014 to September 2016 were selected as the gastric cancer group, 130 patients with benign gastric diseases were selected as the benign lesion group, and 120 healthy person underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The levels of LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 of each group were compared; the relationship between the levels of LncRNA MIAT, MMP-2, MMP-9 and the pathological characteristics of gastric cancer were analyzed; the diagnostic value, predictive value and the impact on the prognosis of LncRNA MIAT, MMP-2, MMP-9 in gastric cancer were analyzed. **Results** The levels of serum LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer group were higher than those in benign lesion group and control group ($P < 0.05$). Serum LncRNA MIAT, MMP-2, MMP-9 levels had no significant relationship with the tumor site ($P > 0.05$), and were related to the TNM stage and histological type of gastric cancer ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis re-

作者简介: 吴波, 男, 主管技师, 主要从事临床生物化学检验研究。△ **通信作者,** E-mail: guoisour@163.com。

本文引用格式: 吴波, 刘伶俐, 聂丹文. 血清 LncRNA MIAT、MMP-2、MMP-9 在胃癌诊断及预后评估中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1491-1495.

sults showed that the area under the curve of the combined detection of LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 in the diagnosis of gastric cancer was 0.937, the sensitivity was 79.9%, and the specificity was 94.3%. Risk factor analysis results showed that serum LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 were independent risk factors for gastric cancer ($P<0.05$). Survival curve analysis results showed that compared with patients with low LncRNA MIAT levels, the median survival time of patients with high LncRNA MIAT levels was significantly shortened ($P<0.05$); compared with patients with low MMP-2 levels, the median survival time of patients with high MMP-2 levels was significantly shortened ($P<0.05$); compared with patients with low MMP-9 levels, the median survival time of patients with high MMP-9 levels was significantly shortened ($P<0.05$). **Conclusion** Serum LncRNA MIAT, MMP-2 and MMP-9 have certain value in the diagnosis and prognostic evaluation of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; long non-coding RNA myocardial infarction associated transcript; matrix metalloproteinase-2; matrix metalloproteinase-9

胃癌是对全球公共卫生造成巨大负担的恶性肿瘤之一。据报道,2018 年全球新发胃癌病例约为 1 033 701 例,死亡病例约为 782 685 例^[1]。有研究发现,长链非编码 RNA 心肌梗死转录本(LncRNA MIAT)在多种消化系统肿瘤,如结直肠癌、肝癌等的发生、发展过程中具有重要作用^[2-3]。基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 均属于蛋白水解酶,在肿瘤侵袭、转移中发挥着重要作用^[4-5]。目前,关于 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 在胃癌中的研究较少,故本研究通过探讨 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 水平在胃癌诊断和预后评估中的应用价值,旨在为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2016 年 9 月于随州市中医医院确诊的胃癌患者 120 例为胃癌组,其中男 85 例,女 35 例;年龄 42~76 岁,平均(54.2±8.4)岁;有吸烟史者 73 例;有饮酒史者 94 例;体质指数(BMI)为(25.3±2.1)kg/m²;TNM^[6]分期:I~II 期 74 例,III~IV 期 46 例;肿瘤部位:胃窦部 71 例,胃体部 37 例,胃底部 12 例;组织学类型:管状腺癌 41 例,乳头状腺癌 36 例,黏液腺癌 27 例,印戒细胞癌 16 例。选取同期住院治疗的 130 例胃良性疾病患者为良性病变组,其中男 92 例,女性 38 例;年龄 40~77 岁,平均(55.2±9.1)岁;有吸烟史者 69 例;有饮酒史者 101 例;BMI 为(24.2±1.3)kg/m²;其中胃平滑肌瘤 58 例,胃腺肌瘤 40 例,胃纤维瘤 21 例,胃神经纤维瘤 11 例。选取同期体检健康者 120 例为对照组,其中男 82 例,女 38 例;年龄 45~71 岁,平均(54.8±8.8)岁;有吸烟史者 59 例;有饮酒史者 98 例;BMI 为(24.8±1.5)kg/m²。3 组年龄、性别、吸烟史、饮酒史、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。对 120 例胃癌患者进行为期 50 个月的随访。

1.2 血清 MMP-2 与 MMP-9 水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 MMP-2、MMP-9 水平,采用美国赛默飞世尔公司 Nanodrop ND2000 分析仪检测吸光度。

1.3 血清 LncRNA MIAT 水平检测 提取血清总 RNA,采用实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司 C1000 型)进行检测。采用 Primer Premier5.0 进行 PCR 引物设计,引物合成由北京赛百盛基因技术有限公司提供,LncRNA MIAT 与 GAPDH(内参)引物序列见表 1。采用 2^{-ΔCt} 计算 LncRNA MIAT 的相对表达水平,结果用对数形式表示。

表 1 LncRNA MIAT 和 GAPDH 引物序列	
RNA	引物序列(5'-3')
LncRNA MIAT 上游	CATGTTACAACAGACCAGAA
LncRNA MIAT 下游	ACAGATCCACAGAACATCCAT
GAPDH 上游	AGAAGGCTGGGGCTCATTGT
GAPDH 下游	GCAGGAGGCATTGCTGATGAT

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kolmogorov-Smirnov 进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以 M 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能分析;采用 Logistic 回归进行危险因素分析;采用 Kaplan-Meier 法进行生存曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平比较 各组血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

其中,胃癌组血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平均高于良性病变组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平与胃癌病理特征的关系 血清 LncRNA MIAT、MMP-2、MMP-9 水平与肿瘤部位无明显关系($P>0.05$),而与胃癌的 TNM 分期及组织学类型有关($P<0.05$),血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平在 TNM III~IV 期和印戒细胞癌患者中增高最为明显。见表 3。

2.3 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 单独及联合检测诊断胃癌的效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 LncRNA MIAT 单独检测诊断胃癌的曲线

下面积(AUC)为 0.887,高于 MMP-2 和 MMP-9 单独检测。LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 联合检测的 AUC(0.937)高于各项指标单独检测,灵敏度为 79.9%,特异度为 94.3%。见图 1、表 4。

表 2 各组血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA MIAT	MMP-2(pg/mL)	MMP-9(pg/mL)
胃癌组	120	12.8±2.0	43.5±4.5	31.4±2.6
良性病变组	130	5.2±1.1 ^a	18.0±2.4 ^a	14.7±1.4 ^a
对照组	120	4.9±1.0 ^a	17.7±2.1 ^a	15.4±1.6 ^a
<i>F</i>		4.847	4.018	3.974
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与胃癌组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 水平与胃癌病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

病理特征	<i>n</i>	LncRNA MIAT			MMP-2			MMP-9		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平(pg/mL)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平(pg/mL)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
肿瘤部位										
胃底	12	12.0±1.1	2.357	0.635	43.9±4.2	1.375	0.664	31.6±2.2	1.237	0.691
胃体	37	12.7±1.2			43.0±4.0			31.2±2.0		
胃窦	71	13.0±1.4			43.7±3.9			31.5±1.9		
TNM 分期										
I ~ II 期	74	9.4±1.3	−7.327	<0.001	42.5±3.9	−2.937	0.003	30.5±1.9	−2.945	0.004
III ~ IV 期	46	18.3±1.9			45.1±4.2			32.8±2.2		
组织学类型										
乳头状腺癌	36	12.0±1.2	4.179	<0.001	43.0±4.0	3.567	0.003	31.4±1.6	3.534	0.001
管状腺癌	41	12.8±1.5			43.1±3.9			31.1±1.9		
黏液腺癌	27	12.2±1.4			41.0±3.8			29.6±1.8		
印戒细胞癌	16	15.6±1.8			49.9±4.2			35.2±2.2		

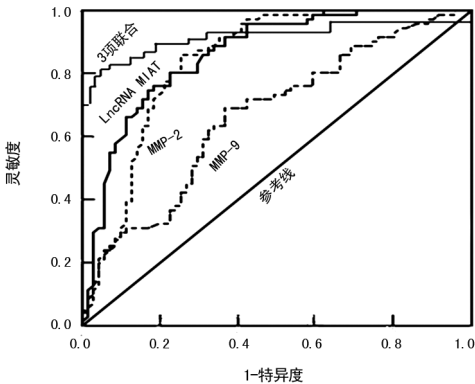


图 1 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 单独及联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线

2.4 危险因素分析 将是否患胃癌作为因变量,血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 水平作为自变量,进行危险因素分析。单因素分析结果显示,血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 是胃癌发生

的危险因素($P<0.05$);多因素分析结果显示,血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 是胃癌发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 单独及联合检测诊断胃癌的效能

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	诊断界值
LncRNA MIAT	0.887	76.2	81.9	9.4
MMP-2	0.854	83.2	72.4	35.6 pg/mL
MMP-9	0.664	68.1	62.4	23.2 pg/mL
3 项联合	0.937	79.9	94.3	—

注:—为无数据。

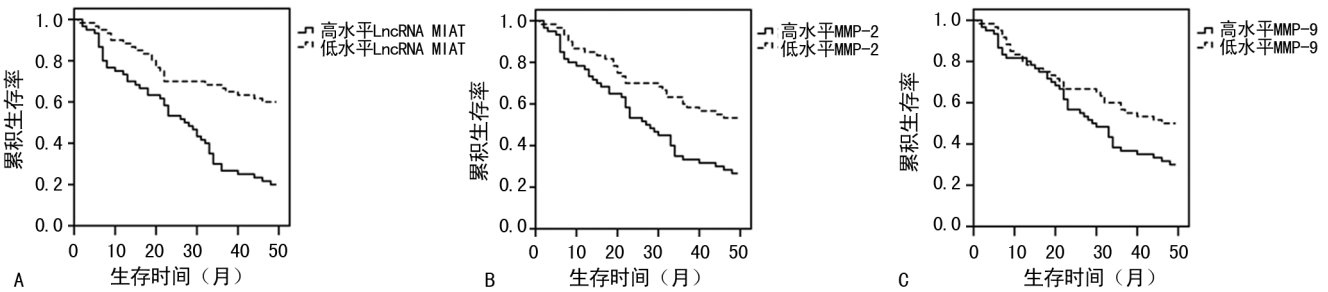
2.5 生存曲线分析 50 个月的随访完成时,120 例胃癌患者中死亡 72 例,无失访。以胃癌患者血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 水平的中位数(LncRNA MIAT 为 13.4, MMP-2 为 42.5 pg/mL, MMP-9 为 33.1 pg/mL)为界值,将 120 例患者分为

高、低水平 LncRNA MIAT,高、低水平 MMP-2 和高、低水平 MMP-9 胃癌患者。相比低水平 LncRNA MIAT 患者(中位生存时间 50 个月),高水平 LncRNA MIAT 患者(中位生存时间 27 个月)中位生存时间明显缩短($P<0.05$),Kaplan-Meier 生存曲线见图 2A;相比低水平 MMP-2 患者(中位生存时间 50 个月),高

水平 MMP-2 患者(中位生存时间 28 个月)中位生存时间明显缩短($P<0.05$),Kaplan-Meier 生存曲线见图 2B;相比低水平 MMP-9 患者(中位生存时间 50 个月),高水平 MMP-9 患者(中位生存时间 33 个月)中位生存时间明显缩短($P<0.05$),Kaplan-Meier 生存曲线见图 2C。

表 5 危险因素分析结果

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
LncRNA MIAT	3.147(1.437~5.194)	<0.001	2.956(1.517~4.662)	<0.001
MMP-2	3.012(1.127~4.821)	<0.001	2.540(1.222~3.864)	<0.001
MMP-9	2.182(1.078~3.677)	<0.001	1.820(1.036~2.448)	<0.001



注:A 为 LncRNA MIAT 的 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为 MMP-2 的 Kaplan-Meier 生存曲线;C 为 MMP-9 的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 2 高、低水平血清 MIAT、MMP-2 和 MMP-9 胃癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨 论

LncRNA MIAT 作为肿瘤基因参与多种不同类型肿瘤的发展,尤其在消化道肿瘤发病机制中的研究已取得较大进展。在结直肠癌中,LIU 等^[7]在癌组织、直肠癌 LOVO 和 SW480 细胞系中检测到 LncRNA MIAT 水平较癌旁组织和人正常结肠细胞系 HcoEpic 中的水平均明显增高,机制研究指出,LncRNA MIAT 可通过下调 miRNA-132 促进结直肠癌细胞的增殖、侵袭、转移,并抑制细胞凋亡。在胰腺癌中,LI 等^[8]研究指出,LncRNA MIAT 在胰腺癌组织和胰腺癌细胞系 PATU-8988、BxPC-3、PANC-1、SW1990 和 AsPC-1 中的表达水平较癌旁组织和人正常胰腺导管上皮细胞系 HPDE6-C7 均明显增高,且高表达的 LncRNA MIAT 与胰腺癌的转移和增殖相关。在胃癌中,研究者发现 LncRNA MIAT 可通过 EGFR 信号通路调控细胞的增殖,参与细胞周期阻滞、细胞凋亡、上皮间质转化、细胞迁移和侵袭等过程,其水平在胃癌发生早期即可出现增高趋势^[9-10];另一方面,LncRNA MIAT 水平还可在一定程度上反映肿瘤细胞的增殖活性^[9]。本研究发现,LncRNA MIAT 在胃癌患者血清中的水平高于良性病变组和对照组,且其水平与胃癌的 TNM 分期及组织学类型有关,TNM Ⅲ~Ⅳ期和印戒细胞癌患者的 LncRNA

MIAT 水平升高最为明显,这些发现与 SHA 等^[9]、LI 等^[10]的研究结果一致。此外,LI 等^[10]的研究还提示,LncRNA MIAT 可以促进胃癌细胞的增殖与侵袭,说明高水平的血清 LncRNA MIAT 与胃癌的不良预后相关。

MMP-2、MMP-9 是肿瘤细胞侵袭、转移过程中的两个关键酶,二者的激活可以形成Ⅳ型胶原酶,降解细胞外基质,破坏完整的基底膜,促进肿瘤细胞浸润周围组织,侵入血管和淋巴管,向远处转移^[11-12]。目前,关于 MMP-2、MMP-9 与胃癌的相关研究已取得较大进展。WANG 等^[13]对 94 例胃癌组织标本中 MMP-2、MMP-9 的水平进行检测发现,MMP-2 及 MMP-9 在胃癌组织中的水平均高于癌旁组织,且二者与胃癌的临床分期相关。O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)是重要的肿瘤抑制物,在结直肠癌、食管癌等消化道肿瘤中均有报道^[14-15]。机制研究指出,MGMT 可通过下调 MMP-2 的表达而抑制胃癌的进展^[16]。LU 等^[17]的体外研究发现,高表达 MMP-2、MMP-9 的胃癌细胞可通过 p38MAPK 信号通路增强细胞的侵袭与转移能力,这可能是高水平 MMP-2、MMP-9 预示胃癌不良预后的原因之一。本研究发现,胃癌患者血清 MMP-2、MMP-9 水平高于良性病变组和对照组,且在 TNM Ⅲ~Ⅳ期和印戒细胞癌患

者中的增高最为明显,与上述基础研究结果一致^[13,17]。

ROC 曲线分析结果显示,联合 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 检测诊断胃癌的 AUC 为 0.937,特异度达 94.3%,提示 3 项指标联合检测具有较高的临床应用价值。此外,血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 是胃癌发病的独立危险因素,且高水平 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 患者的预后较低水平患者差,提示血清 LncRNA MIAT、MMP-2 与 MMP-9 在胃癌诊断及预后评估中具有重要的临床价值。

4 结 论

综上所述,联合检测血清 LncRNA MIAT、MMP-2 和 MMP-9 对胃癌的诊断、发病风险预测及预后评估均具有重要意义,有望为胃癌的临床诊疗提供新的途径。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] ZHANG Z L, WANG S R, LIU W Q. EMT-related long non-coding RNA in hepatocellular carcinoma: a study with TCGA database [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 1530-1536.
- [3] SUN C, HUANG L, LI Z L, et al. Long non-coding RNA MIAT in development and disease: a new player in an old game[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 23-30.
- [4] ZHAO L, NIU H, LIU Y, et al. LOX inhibition downregulates MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer tissues and cells[J]. J Cancer, 2019, 10(26): 6481-6490.
- [5] YAO Z, YUAN T, WANG H, et al. MMP-2 together with MMP-9 overexpression correlated with lymph node metastasis and poor prognosis in early gastric carcinoma [J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 411-428.
- [6] YEGIN E G, DUMAN D G. Staging of esophageal and gastric cancer in 2014 [J]. Minerva Med, 2014, 105(5): 391-411.
- [7] LIU Z X, WANG H, CAI H W, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes growth and metastasis of colorectal cancer cells through regulation of miR-132/Derlin-1

- pathway[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18(1): 59-67.
- [8] LI T F, LIU J, FU S J. The interaction of long non-coding RNA MIAT and miR-133 play a role in the proliferation and metastasis of pancreatic carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 145-150.
- [9] SHA M, LIN M, WANG J, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes gastric cancer growth and metastasis through regulation of miR-141/DDX5 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 58-64.
- [10] LI Y F, WANG K, WEI Y Z, et al. LncRNA-MIAT regulates cell biological behaviors in gastric cancer through a mechanism involving the miR-29a-3p/HDAC4 axis[J]. Oncol Rep, 2017, 38(6): 3465-3472.
- [11] LI X Z, BAO C Y, MA Z, et al. Perfluorooctanoic acid stimulates ovarian cancer cell migration, invasion via ERK/NF- κ B/MMP-2/-9 pathway[J]. Toxicol Lett, 2018, 294: 44-50.
- [12] JI H Y, LIU N, YIN Y C, et al. Oxytocin inhibits ovarian cancer metastasis by repressing the expression of MMP-2 and VEGF[J]. J Cancer, 2018, 9(8): 1379-1384.
- [13] WANG J, LI Y, QI Y. Effect of glutamine-enriched nutritional support on intestinal mucosal barrier function, MMP-2, MMP-9 and immune function in patients with advanced gastric cancer during perioperative chemotherapy[J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3606-3610.
- [14] WANG S B, HUANG Y H, MU X P, et al. DNA methylation is a common molecular alteration in colorectal cancer cells and culture method has no influence on DNA methylation[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3173-3180.
- [15] ZHANG Y, TONG T. Clinical significance of O-6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase promoter methylation in patients with esophageal carcinoma: a systematic meta-analysis[J]. Dig Dis, 2018, 36(2): 89-97.
- [16] LI C, DENG L, SHEN H, et al. O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase inhibits gastric carcinoma cell migration and invasion by downregulation of matrix metalloproteinase 2[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(9): 1125-1132.
- [17] LU S M, ZHANG Z Q, CHEN M R, et al. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7577-7582.

(收稿日期: 2019-12-09 修回日期: 2020-03-02)