

• 论 著 •

血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平变化与胃癌临床病理特征及预后的相关性研究^{*}

余丽丽,王艳波,王 毅

海南省第二人民医院肿瘤内科,海南五指山 572299

摘 要:**目的** 探讨血清富含脯氨酸小蛋白 2A (SPRR2A)、血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1)、白细胞介素-35 (IL-35) 水平变化与胃癌临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2018 年 1 月在该院接受治疗的 130 例胃癌患者作为胃癌组。另外,选取同期于该院体检的健康志愿者 80 例作为对照组。检测并比较两组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平,分析血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 与胃癌临床病理特征的关系。随访 3 年,根据胃癌患者生存或死亡,将其分为预后良好组及预后不良组。应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 对胃癌患者不良预后的预测价值。**结果** 与对照组相比,胃癌组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平明显升高 ($P<0.05$)。不同 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移情况的胃癌患者血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。预后不良组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平与预后良好组相比,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 单独及 3 项联合检测预测胃癌患者不良预后的曲线下面积分别为 0.783、0.811、0.819 和 0.900。多因素 Logistic 回归分析显示,TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移及血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-3 水平升高是胃癌患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平明显升高,其与胃癌患者的 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移及不良预后有关,并对判断胃癌患者的临床预后有较高参考价值。

关键词:富含脯氨酸小蛋白 2A; 血小板内皮细胞黏附分子-1; 白细胞介素-35; 胃癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.016 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1612-05 **文献标志码:**A

Study on the correlation between the changes of serum SPRR2A, PECAM-1, IL-35 and the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer^{*}

YU Lili, WANG Yanbo, WANG Yi

Department of Medical Oncology, the Second People's Hospital of Hainan Province, Wuzhishan, Hainan 572299, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the changes of serum small proline-rich protein 2A (SPRR2A), platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), interleukin-35 (IL-35) and the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer. **Methods** A total of 130 gastric cancer patients who were treated in the hospital from June 2015 to January 2018 were enrolled in the study as gastric cancer group. During the same period, 80 healthy volunteers who underwent healthy examination in the hospital were enrolled as control group. Serum SPRR2A, PECAM-1 and IL-35 levels were detect and compare between the two groups. Analyze the relationship between serum SPRR2A, PECAM-1, IL-35 and clinicopathological characteristics of gastric cancer. The patients were followed up for 3 years, according to the follow-up results (survival or death), the patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group. The ROC curve was used to analyze the predictive value of SPRR2A, PECAM-1 and IL-35 on the prognosis of gastric cancer patients. **Results** Compared with the control group, the levels of serum SPRR2A, PECAM-1 and IL-35 in the gastric cancer group significantly increased ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the serum SPRR2A, PECAM-1, and IL-35 levels of gastric cancer among patients with

^{*} 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200106)。

作者简介:余丽丽,女,主治医师,主要从事消化道肿瘤的相关研究。

different TNM stages, degree of differentiation, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The levels of serum SPRR2A, PECAM-1 and IL-35 in the poor prognosis group were significantly different from those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of serum SPRR2A, PECAM-1, IL-35 and the three combined detection to predict the poor prognosis of gastric cancer patients were 0.783, 0.811, 0.819 and 0.900, respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that TNM stage III + IV, low differentiation, lymph node metastasis, and elevated serum SPRR2A, PECAM-1, and IL-3 were independent risk factors for poor prognosis in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of SPRR2A, PECAM-1 and IL-35 in gastric cancer patients significantly increased, which were related to TNM stage, differentiation degree, lymph node metastasis and the poor prognosis of gastric cancer patients, and had a high reference value for judging the clinical prognosis of gastric cancer patients.

Key words: small proline-rich protein 2A; platelet endothelial cell adhesion molecule-1; interleukin-35; gastric cancer

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,患者早期症状不明显,就诊时往往已处于肿瘤中晚期,治疗较为困难,术后复发风险较高,严重威胁着患者的生存预后。根治性切除术是目前胃癌的主要治疗方法之一,但部分患者手术疗效欠佳,患者术后复发率及转移率较高,5 年生存率较低^[1]。富含脯氨酸小蛋白 2A (SPRR2A) 可促进细胞迁移及组织修复,与多种恶性肿瘤(如胆管细胞癌^[2]、舌鳞状细胞癌^[3]) 的浸润转移密切相关。血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1) 是血管内皮细胞标志物,其表达升高可促进癌细胞的黏附和浸润,导致癌细胞转移风险的上升,继而影响患者预后^[4]。白细胞介素-35 (IL-35) 是固有免疫反应中的天然抑制因子,其可促进细胞增殖和肿瘤血管生成,并与肿瘤发生进展有关。陈飞儿等^[5]报道,结直肠癌患者血清 IL-35 水平明显升高,其与结直肠癌的发生、发展和预后密切相关。本研究旨在分析血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平在胃癌患者中的变化,并分析其与患者临床病理特征及预后的关系,以期为患者临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2018 年 1 月在本院行胃癌根治术的胃癌患者 130 例作为胃癌组。纳入标准:(1) 经病理学检测确诊为原发性胃癌;(2) 为首次确诊和治疗;(3) 术前未接受放疗、新辅助化疗等抗肿瘤治疗;(4) 年龄 > 18 岁;(5) 签署知情同意书。排除标准:(1) 合并其他脏器恶性肿瘤者;(2) 有严重心、肝、肾、肺等功能不全;(3) 有严重传染性疾病或感染性疾病;(4) 有自身免疫性疾病及血液系统疾病;(5) 临床随访资料不全;(6) 妊娠及哺乳期女性;(7) 无法配合本次研究。胃癌组男性 80 例,女性 50 例;年龄 32~78 岁,平均年龄 (61.94 ± 8.22) 岁;体质指数 (BMI) 为 20~26 kg/m²,平均 BMI (23.75 ± 1.61) kg/m²。同期,另选取本院体检健康志愿者 80 例作为

对照组;男性 40 例,女性 40 例;年龄 35~75 岁,平均年龄 (60.28 ± 7.16) 岁;BMI 为 20~26 kg/m²,平均 BMI (23.49 ± 1.58) kg/m²。两组间性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究方案经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 检测 胃癌组和对照组分别于入院后 12 h 内及体检时空腹抽取静脉血 5 mL,以 4 ℃ 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 15 cm,离心后留取上层血清,置于一 80 ℃ 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平,SPRR2A 检测试剂盒由上海科敏生物科技有限公司提供,PECAM-1 检测试剂盒由上海酶研生物科技有限公司提供,IL-35 检测试剂盒由杭州联科生物技术股份有限公司提供,均按照试剂盒的说明书进行操作。

1.2.2 随访及分组比较 采用门诊复诊或电话等方式对胃癌术后患者进行随访。随访时间为 3 年,前 2 年每 3 个月随访 1 次,以后每 6 个月随访 1 次,随访截至 2021 年 1 月或患者死亡。根据患者随访期间的生存或死亡,将其分为预后良好组 ($n = 101$) 及预后不良组 ($n = 29$)。对两组患者年龄、性别、BMI、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移等情况进行比较。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS20.0 统计软件进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响胃癌患者预后的危险因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线,分析血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 对胃癌预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 胃癌组与对照组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-

35 水平比较 胃癌组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平高于对照组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 胃癌患者血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平与临床病理特征的关系 胃癌患者的血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关($P<0.05$);血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平与患者年龄、性别、肿瘤最大径无关($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同预后组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 比较 胃癌患者预后不良组血清 SPRR2A、PECAM-1、

IL-35 水平与预后良好组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 胃癌组与对照组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SPRR2A (ng/mL)	PECAM-1 (ng/mL)	IL-35 (pg/mL)
对照组	80	7.52±1.98	2.74±1.12	2.35±0.81
胃癌组	130	41.36±10.17*	15.28±4.90*	13.19±3.62*

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 胃癌患者血清中 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 表达与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	SPRR2A(ng/mL)	P_1	PECAM-1(ng/mL)	P_2	IL-35(pg/mL)	P_3
年龄			0.381		0.267		0.194
<60 岁	82	40.55±8.20		14.67±4.25		12.28±4.01	
≥60 岁	48	42.74±13.19		16.32±5.08		14.74±3.95	
性别			0.625		0.511		0.208
男	80	41.08±9.35		15.91±4.67		13.62±4.18	
女	50	41.81±12.26		14.27±3.93		11.96±3.52	
肿瘤最大径			0.075		0.102		0.134
≤5 cm	79	38.75±10.21		13.95±4.14		12.07±3.69	
>5 cm	51	45.40±11.93		17.34±5.86		14.92±5.40	
TNM 分期			<0.001		<0.001		<0.001
I+II 期	45	17.18±4.70		6.83±1.79		5.49±1.36	
III+IV 期	85	54.16±15.24		19.75±4.81		17.27±4.81	
分化程度			<0.001		<0.001		<0.001
低分化	83	52.49±13.81		19.63±5.74		17.10±5.13	
中、高分化	47	21.71±5.03		7.60±2.12		6.28±2.04	
淋巴结转移			<0.001		<0.001		<0.001
有	92	51.90±10.78		19.16±4.53		16.15±4.87	
无	38	15.85±4.14		5.88±1.75		6.03±1.96	

注: P_1 表示 SPRR2A 水平的比较; P_2 表示 PECAM-1 水平的比较; P_3 表示 IL-35 水平的比较。

表 3 不同预后组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SPRR2A (ng/mL)	PECAM-1 (ng/mL)	IL-35 (pg/mL)
预后良好组	101	24.47±5.11	8.35±2.04	9.12±2.15
预后不良组	29	100.18±29.65*	39.42±10.13*	27.36±5.89*

注:与预后良好组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 对胃癌患者不良预后的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 单独及 3 项联合检测用于预测胃癌患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.783、0.811、0.819 和 0.900,见表 4、图 1。

表 4 血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 对胃癌患者不良预后的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	灵敏度	特异度	95%CI
SPRR2A	91.34 ng/mL	0.783	0.714	0.727	0.676~0.890
PECAM-1	35.18 ng/mL	0.811	0.740	0.697	0.717~0.905
IL-35	24.50 pg/mL	0.819	0.687	0.758	0.715~0.919
3 项联合	—	0.900	0.898	0.669	0.825~0.960

注:—表示此项无数据。

2.5 影响胃癌患者临床预后的多因素分析 以 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 作为自变量进行胃癌预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析,结果显示 TNM 分期

Ⅲ+Ⅳ期、低分化、合并淋巴结转移及血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-3 升高是胃癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 影响胃癌患者临床预后的多因素分析

因素	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P
TNM 分期(Ⅰ+Ⅱ期 vs. Ⅲ+Ⅳ期)	0.461	6.329	1.350	1.021~3.547	0.004
分化程度(中、高分化 vs. 低分化)	0.507	4.581	2.019	1.524~5.211	0.039
淋巴结转移(无 vs. 有)	0.389	6.040	1.487	1.136~2.985	0.007
SPRR2A(<91.34 ng/mL vs. ≥91.34 ng/mL)	0.512	10.183	2.160	1.458~5.029	<0.001
PECAM-1(<35.18 ng/mL vs. ≥35.18 ng/mL)	0.435	9.651	1.241	1.013~3.156	<0.001
IL-35(<24.50 pg/mL vs. ≥24.50 pg/mL)	0.279	7.324	1.533	1.279~4.428	0.001

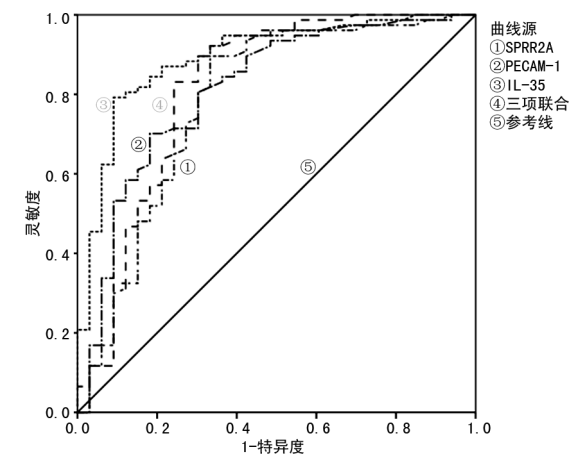


图 1 血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 预测胃癌患者不良预后的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,其具有恶性程度高、易复发、病死率高及预后差等特点。随着人们饮食结构改变及人口老龄化,胃癌发病率逐渐升高,且呈现出年轻化趋势,若不能及时诊断与治疗,将严重影响患者的生命安全及生存质量。近年来,胃癌的治疗方法取得了很大进展,胃癌患者的总体生存率明显改善,但患者预后仍不佳,5 年生存率仅为 20%^[6]。因此,寻找准确评估胃癌患者临床预后生物标志物,对改善患者预后尤为重要。

SPRR2A 是 SPRR 基因家族中的成员之一,其可通过信号传导与转录激活因子 3(STAT3)激活酪氨酸激酶受体家族成员-表皮生长因子受体(EGFR)和酪氨酸激酶受体 2(ErbB2)以及上调糖蛋白 130(gp130),促进上皮间质转化(EMT),从而促进肿瘤细胞迁移与侵袭,影响着患者生存预后^[7]。周静等^[8]报道,肺鳞癌组织中 SPRR2A 基因的表达水平明显上调,高表达 SPRR2A 与肺鳞癌患者的预后不良有关。研究发现,与对照组相比,胃癌患者血清 SPRR2A 水平明显升高,其水平升高与患者淋巴结转移和 TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期有关^[9]。PECAM-1 又称 CD31,属于免

疫球蛋白超家族,其在免疫炎症反应、血管生成、细胞迁移和凋亡等过程中起重要作用。同时,PECAM-1 还可调节与肿瘤生长和侵袭相关的肿瘤微环境,并通过 ITGB1-FAK-Akt 信号通路来诱导癌细胞 EMT,并调节肿瘤细胞增殖和转移。研究表明,PECAM-1 水平变化与肿瘤信号通路的激活有关,其能够交错式激活患者体内的癌细胞转录调控因子,提高癌细胞 DNA 的扩增速度^[4]。有研究证实,结直肠癌患者血清 PECAM-1 水平明显升高,PECAM-1 升高与结直肠癌的发病及病情进展密切相关^[10]。CAO 等^[11]报道,PECAM-1 在非小细胞肺癌的病情进展过程中发挥重要作用,PECAM-1 是影响非小细胞肺癌患者生存预后的重要危险因素,也是非小细胞肺癌患者潜在的预后生物标志物。IL-35 属于 IL-12 家族,是由 Treg 细胞分泌的细胞因子,可抑制 T 细胞增殖和分化。在肿瘤微环境中 IL-35 的存在可导致淋巴细胞浸润减少和免疫活性荷瘤宿主的存活率降低,并促进肿瘤生长和转移^[12]。研究发现,高水平的 IL-35 可显著促进前列腺癌细胞的迁移、侵袭和增殖,其与前列腺癌小鼠的肿瘤生长、转移及不良预后密切相关^[13-14]。ZHANG 等^[15]报道,IL-35 表达与肿瘤分化、淋巴结转移及 TNM 分期有关,IL-35 高表达与肺癌患者预后相关。

本研究显示,胃癌组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平升高与胃癌发生密切相关。有研究表明,与癌旁正常胃黏膜组织相比,SPRR2A 在胃癌组织中的表达明显增加,SPRR2A 表达上调可促进胃癌细胞的增殖和迁移^[7]。LI 等^[16]报道,胃癌患者血清 PECAM-1 水平高于对照组,抑制 PECAM-1 表达可降低肿瘤的活性和侵袭性细胞分裂和生长,抑制肿瘤的发展。随着患者 TNM 分期进展、病理分化程度降低和淋巴结转移,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平逐渐升高,

提示血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平可能与胃癌患者病情进展有关,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平越低可能预示肿瘤较高的 TNM 分期、组织低分化和有淋巴结转移。分析原因:SPRR2A 过表达促进癌细胞的增殖及癌组织周围 EMT 形成,进而促进癌细胞的浸润与转移;PECAM-1 的激活也可降解细胞外及血管基膜,产生大量生长因子及基质水介酶,促进肿瘤微血管形成,导致癌细胞增殖与转移的风险增加;IL-35 高表达可进一步影响肿瘤免疫微环境免疫应答,抑制 CD8⁺T 细胞功能,导致癌细胞逃避免疫监视,促使肿瘤微血管形成及 EMT^[13],从而加重患者病情。而肿瘤来源的 IL-35 可增加肿瘤微环境中 CD11b⁺Gr1⁺在骨髓细胞的积累并促进肿瘤血管生成,参与肿瘤进展和转移,导致患者预后不良。研究表明,血清 IL-35 是胃癌患者预后的独立危险因素,高血清 IL-35 水平与胃癌患者的预后不良有关^[17]。本研究还发现,胃癌患者预后不良组血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平与胃癌患者预后状况有一定联系,与既往报道^[16-17]相似。研究发现,淋巴结转移、较高的 TNM 分期是影响胃癌患者预后的危险因素^[18],与本文报道一致。多因素 Logisitic 回归分析显示,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 升高是胃癌患者预后不良的独立危险因素,提示血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 高水平与胃癌患者的不良预后密切相关。ROC 曲线分析显示,血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 单独及 3 项联合检测用于预测胃癌患者不良预后的 AUC 均大于 0.7,其中 3 项联合检测的预测效能最好,说明联合检测血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 对胃癌患者的不良预后有较高的预测价值,进而有助于临床尽早采取有效干预措施,以提高患者生存率。

综上所述,胃癌患者血清 SPRR2A、PECAM-1、IL-35 水平明显升高,并与患者肿瘤的 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移等病理特征及预后有关,3 项联合检测对判断胃癌患者的预后情况有较高价值。

参考文献

[1] 黄保荣,刘晓宏,严玲霞,等. 胃癌患者血清 sST2 水平与病理特征的关系及对预后的预测价值[J]. 中国肿瘤外科杂志,2020,12(6):596-599.

[2] SPECHT S, ISSE K, NOZAKI I, et al. SPRR2A expression in cholangiocarcinoma increases local tumor invasiveness but prevents metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2013,30(7):877-890.

[3] FANG Z, ZHANG S, WANG Y, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 modulates metastatic potential of tongue

squamous cell carcinomas partially through the regulation of small proline rich proteins[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):706.

[4] 陈明枝,杨红,王彩红,等. PECAM1 在 NSCLC 老年患者癌组织中的表达及意义[J]. 临床肺科杂志,2019,24(4):614-617.

[5] 陈飞儿,张凤,谈振宇,等. 白细胞介素 35 和白细胞介素 37 与结直肠癌临床病理学特征及预后的相关性研究[J]. 中国癌症杂志,2020,30(6):456-461.

[6] 韩海明,金伟,赵存新,等. 老年胃癌患者胃癌组织中 In-cRNA H19 和 SIRT6 表达及与预后的关系[J]. 中国老年学杂志,2021,41(2):247-251.

[7] 许晓明,董学妍,陈岳明,等. 富含脯氨酸小蛋白 2A 对胃癌细胞增殖和迁移能力的影响[J]. 实用肿瘤杂志,2020,35(6):511-517.

[8] 周静,何杰,李小燕,等. 生物信息学及实验验证分析 SPRR2A 基因在肺鳞癌中的表达和临床意义[J]. 国际呼吸杂志,2021,41(20):1531-1538.

[9] XU X, WEI S, CHEN Y, et al. Serum small proline-rich protein 2A (SPRR2A) is a noninvasive biomarker in gastric cancer[J]. Dis Markers, 2020, 2020:8493796.

[10] 胡力,李传斌. 结直肠癌患者 ZO-1 等生化指标水平及其临床意义[J]. 实用癌症杂志,2018,33(7):1076-1079.

[11] CAO S, WANG Y, LI J, et al. Prognostic implication of the expression level of PECAM-1 in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:587744.

[12] TURNIS M E, SAWANT D V, SZYMCZAK-WORKMAN A L, et al. Interleukin-35 limits anti-tumor immunity[J]. Immunity, 2016, 44(2):316-329.

[13] 何跃,梁晶,文礼红,等. 前列腺癌患者血清 IL-17 和 IL-35 水平表达与临床病理特征以及预后的关系研究[J]. 现代检验医学杂志,2021,36(4):96-100.

[14] ZHU J, WANG Y, LI D, et al. Interleukin-35 promotes progression of prostate cancer and inhibits anti-tumour immunity[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:487.

[15] ZHANG T, NIE J, LIU X, et al. Correlation analysis among the level of IL-35, microvessel density, lymphatic vessel density, and prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(1):389-394.

[16] LI Y, GUO X B, WEI Y H, et al. Serum CXCL13 and PECAM-1 can be used as diagnostic and prognostic markers in elderly patients with gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(1):130-138.

[17] GU J H, WANG X G, WANG L Q, et al. Serum level of interleukin-35 as a potential prognostic factor for gastric cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(1):52-59.

[18] 杨建华,郭晓娟,牛广旭,等. 胃癌患者血清 miR-7、miR-204 表达及其与临床病理特征、预后的关系[J]. 山东医药,2019,59(34):74-77.