

肝肠钙黏蛋白在新疆哈萨克族、汉族胃腺癌中的表达及意义

谷翠华, 尚国臣, 李睿, 田书信, 陈卫刚, 郑勇

■背景资料

研究报道, 在新疆, 胃癌的分布特征具有一定的民族差异, 其中哈萨克族胃癌的死亡率最高, 为41.3/10万, 高于同地区居住的汉族和维吾尔族人群, 而且发病率也较高, 因此寻找哈萨克族胃癌发生或高发的因子对哈萨克族胃癌的诊断和治疗具有重要意义。

谷翠华, 尚国臣, 李睿, 田书信, 陈卫刚, 郑勇, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市832000

谷翠华, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文研究设计由郑勇、陈卫刚、李睿及尚国臣完成; 研究过程由谷翠华操作完成; 研究用部分标本由田书信与尚国臣提供; 数据分析由谷翠华完成; 本论文写作由谷翠华与郑勇完成。

通讯作者: 郑勇, 教授, 主任医师, 博士生导师, 国务院“政府特殊津贴”专家, 国家科技支撑计划项目首席科学家, 832002, 新疆维吾尔自治区石河子市北2路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科。zy2850@126.com

收稿日期: 2013-12-24 修回日期: 2014-01-20

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-28

Significance of expression of Li-cadherin in gastric adenocarcinoma in Xinjiang Kazakh and Han patients

Cui-Hua Gu, Guo-Chen Shang, Rui Li, Shu-Xin Tian, Wei-Gang Chen, Yong Zheng

Cui-Hua Gu, Guo-Chen Shang, Rui Li, Shu-Xin Tian, Wei-Gang Chen, Yong Zheng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical School, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Yong Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical School, 32 Xiaoqu Beier Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zy2850@126.com

Received: 2013-12-24 Revised: 2014-01-20

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-28

Abstract

AIM: To investigate the significance of expression of Li-cadherin in gastric adenocarcinoma in Xinjiang Kazakh and Han patients.

METHODS: The mRNA and protein expression of CDH17 was detected by RT-qPCR and immunohistochemistry in 30 gastric adenocarcinoma tissues and 20 normal gastric mucosal tissues from Kazakh patients, as well as 30 gastric adenocarcinoma tissues and 20 normal gastric mucosal tissues from Han patients.

RESULTS: The expression level of CDH17

mRNA was significantly higher in gastric adenocarcinoma than in normal gastric mucosal tissue in Kazakh patients (1.22 ± 0.22 vs 2.37 ± 0.30 , $P < 0.001$). In Kazakh patients, the positive expression rate of CDH17 protein was 70.0% in gastric adenocarcinoma, and 0 in the normal gastric mucosal tissue. No correlation was found between expression of CDH17 protein and sex, age, or tumor differentiation in gastric adenocarcinoma in Kazakh patients. There was no significant difference in the expression of CDH17 in tumor or normal tissues between Kazakh and Han patients.

CONCLUSION: The expression of CDH17 in gastric adenocarcinoma was significantly higher than that in normal gastric mucosal tissues in Kazakh patients, suggesting that CDH17 may play an important role in the occurrence and development of gastric adenocarcinoma in Xinjiang Kazakh patients. There was no significant difference in the expression of CDH17 between Kazakh and Han patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric adenocarcinoma; CDH17; Kazakh; Han

Gu CH, Shang GC, Li R, Tian SX, Chen WG, Zheng Y. Significance of expression of Li-cadherin in gastric adenocarcinoma in Xinjiang Kazakh and Han patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(9): 1280-1284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1280.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1280>

摘要

目的: 探讨肝肠钙黏蛋白(Li-cadherin, CDH17)在新疆哈萨克族、汉族胃腺癌中的表达及意义。

方法: 采用RT-qPCR和免疫组织化学的方法分别检测30例哈萨克族胃腺癌、20例哈萨克族正常胃黏膜组织, 以及相应的30例汉族胃

■同行评议者

刘颖斌, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院

腺癌、20例汉族正常胃黏膜组织中CDH17 mRNA和蛋白的表达情况。

结果: (1)RT-qPCR结果显示哈萨克族正常胃黏膜及哈萨克族胃腺癌组织中CDH17 mRNA的表达量分别为 1.22 ± 0.22 、 2.37 ± 0.30 , 后者较前者明显升高($P < 0.001$); (2)免疫组织化学结果显示CDH17蛋白在哈萨克族胃腺癌中的阳性表达率为70.0%, 而在哈萨克族正常胃黏膜组织中无表达。CDH17蛋白在哈萨克族胃腺癌中的表达与性别、年龄、肿瘤的分化程度无关; (3)CDH17(包括CDH17 mRNA及蛋白)在哈萨克族及汉族胃癌组织中的表达无差异, 在2个民族正常胃黏膜组织中亦如此。

结论: (1)CDH17在哈萨克族胃腺癌中的表达显著高于哈萨克族正常胃黏膜组织, 在哈萨克族胃腺癌的发生及发展中可能起重要作用; (2)CDH17在两个民族间的表达无差异。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃腺癌; CDH17; 哈萨克族; 汉族

核心提示: 本研究应用实时荧光定量PCR和免疫组织化学的方法检测了肝肠钙黏蛋白(Li-cadherin, CDH17)在哈萨克族胃腺癌中的表达, 并设置了哈萨克族正常胃黏膜组织为对照, 结果CDH17在哈萨克族胃腺癌中的表达明显高于哈萨克族正常胃黏膜组织, 提示CDH17的高表达参与了哈萨克族胃腺癌的发生, 可作为诊断哈萨克族胃癌的分子标志物; CDH17在哈萨克族及汉族之间的表达无差异, 提示CDH17可能不是哈萨克族胃癌高发的相关因素。

谷翠华, 尚国臣, 李睿, 田书信, 陈卫刚, 郑勇. 肝肠钙黏蛋白在新疆哈萨克族、汉族胃腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(9): 1280-1284 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1280.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1280>

0 引言

胃癌是世界范围内的第4大常见肿瘤, 其死亡率居癌症死亡率的第2位^[1]。据报道, 在新疆胃癌的分布特征具有一定的民族差异, 其中哈萨克族胃癌的死亡率为41.3/10万, 高于同地区的汉族和维吾尔族人群(18.5/10万, 14.2/10万), 而且发病率也较高^[2], 但是具体原因与机制尚不清楚, 因此探索哈萨克族胃癌发生及高发的因素成为本课题组研究的重点。肝肠钙黏蛋白(Li-cadherin, CDH17)属于黏附分子成员之一, 他依

赖 Ca^{2+} 具有介导细胞间黏附的功能^[3,4]。研究证实, CDH17的异常表达参与了多种肿瘤的发生发展, 如肝癌、结直肠癌、胆管癌、胰腺癌、胃癌等^[5-8]。目前CDH17与新疆哈萨克族胃癌的关系尚未见报道, 本实验采用RT-qPCR和免疫组织化学的方法检测了CDH17在哈萨克族胃癌中的表达, 探讨其在哈萨克族胃癌发生中的作用, 并与同地区汉族胃癌的表达情况进行了比较, 旨在为哈萨克族胃癌的诊断、治疗以及高发原因提供一定的理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 收集石河子大学医学院第一附属医院2012-09/2013-08胃癌患者手术切除标本及胃镜活检癌组织标本共60例(其中哈萨克族及汉族胃癌各30例), (胃镜活检)正常胃黏膜组织标本40例(其中哈萨克族及汉族各20例)。所有的诊断经两名病理科医师确诊。胃癌为胃腺癌, 原发性。哈萨克族胃癌患者年龄30-70岁, 中位年龄60岁, 其中男性23例, 女性7例。汉族胃癌患者年龄34-81岁, 中位年龄58.5岁, 其中男性18例, 女性12例。所有病例均未行放疗及其他针对肿瘤的治疗。每个标本采集2份, 其中一份在采集后立即放入液氮冷冻, 再放入-80℃保存备用, 一份置于40 g/L甲醛溶液中以制作石蜡标本。兔抗人CDH17单克隆抗体购自Abcam公司; 二抗由石河子大学免疫组织化学实验室提供; 总RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司; 逆转录试剂盒购自Takara公司; SYBR Green 1荧光染料购自Roche(罗氏)公司。

1.2 方法

1.2.1 CDH17 mRNA的检测: 采用RT-qPCR法: 首先用TRIzol法提取新鲜组织总的RNA, 采用紫外分光光度法检测RNA浓度和纯度。之后立即按照反转录试剂盒说明书将RNA反转录为cDNA, 进行PCR扩增。引物序列利用Prime5软件设计并由北京华大基因科技公司合成。CDH17上游序列5'-TATCGGGTACAAGTACAAGTGGTG-3', 下游5'-GATGGCAGAAGAACAAGC-3'(139 bp)。内参为 β -actin, 上游5'-ACACTGTGCCCATCTACG-3', 下游5'-TGTCACGCACGATTTC-3'(149 bp)。PCR反应条件为: 95℃预变性30 s、95℃ 10 s、58℃ 30 s、72℃ 30 s共40个循环, 每个样本重复3次。

1.2.2 RT-qPCR结果判定: 以汉族正常胃黏膜组为对照组, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示CDH17 mRNA的相对表

■ 研发前沿

肝肠钙黏蛋白(Li-cadherin, CDH17)的异常表达参与了多种肿瘤的发生、发展, 如肝癌、胰腺癌、结直肠癌、胃癌等, CDH17在这些恶性肿瘤中具体的作用及机制已经成为目前的研究热点及重点。

■ 相关报道

研究显示, CDH17在胃癌中高表达, 参与了胃癌的发生, 并与胃癌的淋巴结转移和预后密切相关。有学者利用RNA干扰技术抑制CDH17在胃癌中的表达, 结果发现, 胃癌的增殖、黏附、转移能力均明显降低。推测CDH17在胃癌的发生、发展中起促癌因子的作用。但是其在胃癌中具体的作用机制还有待进一步研究。

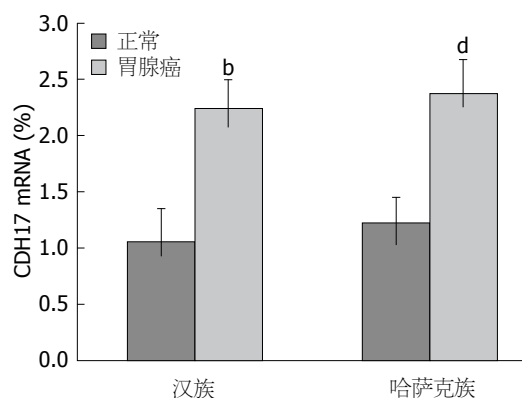


图1 CDH17 mRNA在4组组织中的表达。^b $P < 0.01$ vs 汉族正常胃黏膜组; ^d $P < 0.01$ vs 哈萨克族正常胃黏膜组; CDH17 mRNA在两个民族的正常胃黏膜组织和胃癌组织之间均无统计学差异。CDH17: 肝肠钙黏蛋白。

达量。

1.2.3 CDH17蛋白的检测: 采用免疫组织化学的方法。将固定好的组织石蜡包埋, 后按4 μ m厚连续切片, 烤片, 切片脱蜡至水, 抗原修复(高压法), 3%的 H_2O_2 中阻断内源性过氧化物酶(PBS洗2次), 滴加一抗(1:100)4 $^{\circ}C$ 过夜(PBS洗2次), 滴加二抗(北京中杉)室温孵育(PBS洗2次), DAB显色, 水洗终止显色, 复染细胞核, 分化, 脱水透明, 封固(用PBS替代一抗作为空白对照, 人的正常结肠组织作为阳性对照)。

1.2.4 免疫组织化学结果判定: 细胞膜中出现棕黄色颗粒为阳性细胞。每张切片随机选取10个高倍视野(400倍), 按照显色强度及阳性细胞范围采用半定量积分法评分。评分标准如下: (1) 显色深浅: 深棕色为3分, 棕黄色为2分, 浅黄色为1分, 无着色为0分; (2) 阳性细胞百分率: 未见阳性细胞者计0分, <25%计1分, 25%-75%计2分, >75%计3分。以上2项计分相加为最终评定结果, 0分为阴性(-), 1-2分为弱阳性(+), 3-4分为阳性(++), 5-6分则为强阳性(+++)。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件进行统计学分析, 多个样本均数的比较采用方差分析; 率的比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法($n < 40$)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-qPCR检测 CDH17 mRNA在汉族正常胃黏膜组织、汉族胃腺癌中的表达量分别为 1.05 ± 0.30 , 2.24 ± 0.25 , 两者比较差异具有统计学意义($P = 0.000$)。CDH17 mRNA在哈萨克族胃腺癌中的表达量显著高于哈萨克族正常胃黏膜组

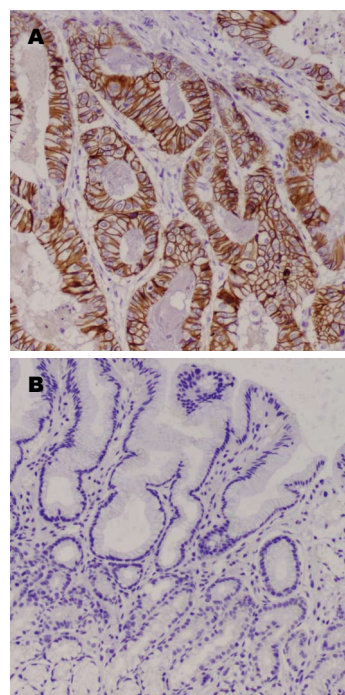


图2 CDH17蛋白的表达(SP $\times 200$)。A: 胃腺癌组织CDH17阳性表达; B: 正常胃黏膜组织CDH17阴性表达。

织(2.37 ± 0.30 vs 1.22 ± 0.22 , $P = 0.000$)。对两个民族的表达情况进行比较, 结果CDH17 mRNA在哈萨克族及汉族正常胃黏膜组织及胃癌组织中的表达均无差异($P = 0.091$, $P = 0.062$, 均 $P > 0.05$)(图1)。

2.2 免疫组织化学检测 CDH17蛋白表达于细胞膜(图2)。CDH17蛋白在哈萨克族及汉族胃腺癌组织中的阳性表达率分别为70.0%(21/30)和63.3%(19/30), 两者比较差异无统计学意义($P = 0.584 > 0.05$)(表1); 而CDH17蛋白在哈萨克族及汉族正常胃黏膜组织中均无表达。

2.3 CDH17蛋白的表达与临床病理特征的关系 CDH17蛋白在哈萨克族胃腺癌中的表达与患者的性别、年龄及肿瘤的分化程度无关(表2)。

3 讨论

CDH17是最近新发现的一种钙黏蛋白, 与以往发现的钙黏蛋白相比, 他最大的不同是其胞外域含有7个钙黏蛋白重复, 而非经典钙黏蛋白的5个, 而且他的胞质区较短少, 仅由约20个氨基酸组成。因此被认为是钙黏蛋白超家族中独特的成员。但是他仍然具有介导细胞间黏附的功能^[9], 对生理情况下胚胎发育的细胞识别、组织分化以及病理状况下肿瘤细胞的迁徙、转移等具有重要的作用。

表 1 肝肠钙黏蛋白在新疆哈萨克族、汉族胃癌中的表达 ($n = 30$)

分组	+	++	+++	阳性率(%)	χ^2 值	P 值
哈萨克族	6	10	5	70.0	0.300	0.584
汉族	10	7	2	63.3		

正常情况下, CDH17仅在人的肠道和胰腺导管上皮细胞表达, 而在正常的胃黏膜组织中表达静止或低表达^[10]。近年来的研究发现, CDH17在胃腺癌中表达上调, 并与胃腺癌的发展、转移密切相关^[11-15]。目前CDH17在胃癌的发生、发展过程中起促癌因子的作用已得到初步的证实, 其可能涉及的分子机制如下: (1) CDH17的上调表达可以激活Wnt信号转导通路, 使 β -catenin在胞质中累积, 并进入细胞核, 与转录因子Tcf形成复合物, 最终上调下游靶基因如*cyclin D1*、*c-myc*的表达, 从而促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡^[16]; (2) CDH17的表达抑制*Rb*基因, 从而使细胞周期调节失控, 导致细胞无限增殖、肿瘤化^[17]; (3) CDH17的表达可以显著增强MMP-2和MMP-9的活性, 使基底膜和细胞外基质降解, 利于肿瘤细胞的浸润、转移^[16]。但是CDH17的结构复杂, 功能多样, 关于他在胃癌发生、进展中具体的作用及可能的机制还需要进一步的研究和证实。

目前国内关于CDH17与胃癌关系的研究主要集中在汉族人群, 而对CDH17与哈萨克族胃癌的关系知之甚少。本研究检测了CDH17在哈萨克族胃癌中的表达, 结果显示在mRNA和蛋白两个水平上, CDH17在哈萨克族胃腺癌组织中的表达均明显高于哈萨克族正常胃黏膜组织, 提示哈萨克族胃腺癌的发生与CDH17的过表达有关。免疫组织化学结果显示CDH17在哈萨克族胃腺癌中的表达与肿瘤的分化程度无关, 与王宾等^[18]和牛建华等^[19]的研究结果一致。而Park等^[20]的研究证实CDH17是高分化胃腺癌的标志物, CDH17在高分化胃腺癌中的表达明显高于低分化腺癌, 分析造成不同结论的原因可能与实验样本个体差异及数量有关。

作为新疆地区胃癌死亡率最高的民族, 哈萨克族胃癌的发病率也较高, 提示除环境、特殊的饮食因素(哈萨克族的饮食缺乏蔬菜和水果, 而具有民族特色的烤肉、奶渣等食物均为高盐食品)外, 哈萨克族与汉族之间可能存在遗传易感性的差异。本实验对CDH17在2个民族胃癌

表 2 哈萨克族胃癌中肝肠钙黏蛋白的表达与临床病理参数间的关系

临床病理特征	n	CDH17的表达		阳性率(%)	P 值
		阳性	阴性		
性别					1.000
女	7	5	2	71.4	
男	23	16	7	69.6	
年龄(岁)					1.000
≤60	14	10	4	71.4	
>60	16	11	5	68.8	
分化程度					1.000
高-中分化	8	6	2	75.0	
低分化	22	15	7	68.2	

中的表达进行了比较, 结果哈萨克族胃腺癌中CDH17 mRNA及蛋白的表达高于汉族胃癌人群, 但无统计学差异, 在正常胃黏膜组织中亦如此。因此我们推测CDH17可能不是哈萨克族胃癌高发的相关因素。

尽管如此, 值得肯定的是CDH17的高表达与哈萨克族胃腺癌的发生密切相关, 可作为哈萨克族胃癌诊断的一个分子标志物。而且目前针对CDH17靶向治疗胃癌的研究已取得了一定的效果, 因此对CDH17的深入研究将为哈萨克族胃癌的诊断和治疗提供新的方向和基础。

4 参考文献

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 刘玺, 陈卫刚, 李睿, 刘芳, 刘晓燕, 康雪, 马聪, 窦玉琴, 郑勇. 新疆哈萨克族胃癌中Smad4基因启动子的甲基化状态. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1907-1913
- Berndorff D, Gessner R, Kreft B, Schnoy N, Lajous-Petter AM, Loch N, Reutter W, Hortsch M, Tauber R. Liver-intestine cadherin: molecular cloning and characterization of a novel Ca(2+)-dependent cell adhesion molecule expressed in liver and intestine. *J Cell Biol* 1994; 125: 1353-1369 [PMID: 8207063 DOI: 10.1083/jcb.125.6.1353]
- Bartolmäs T, Hirschfeld-Ihlow C, Jonas S, Schaefer M, Geßner R. LI-cadherin cis-dimerizes in the plasma membrane Ca(2+) independently and forms highly dynamic trans-contacts. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3851-3862 [PMID: 22842778 DOI: 10.1007/s00018-012-1053-y]
- Liu LX, Lee NP, Chan VW, Xue W, Zender L, Zhang C, Mao M, Dai H, Wang XL, Xu MZ, Lee TK, Ng IO, Chen Y, Kung HF, Lowe SW, Poon RT, Wang JH, Luk JM. Targeting cadherin-17 inactivates Wnt signaling and inhibits tumor growth in liver carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 1453-1463 [PMID: 19676131 DOI: 10.1002/hep.23143]
- Lee HJ, Nam KT, Park HS, Kim MA, Lafleur BJ, Aburatani H, Yang HK, Kim WH, Goldenring

■创新盘点

哈萨克族是新疆长期居住的少数民族, 其在居住环境、饮食习惯、遗传学背景等方面与同地区的汉族人群尚存在差异。目前尚无CDH17与哈萨克族胃癌发生、发展关系的报道, CDH17在哈萨克族及汉族胃癌中的表达差异也未见报道。

■同行评议

本文设计合理, 逻辑清晰, 数据可信, 对我国少数民族的胃癌研究有一定指导意义.

- JR. Gene expression profiling of metaplastic lineages identifies CDH17 as a prognostic marker in early stage gastric cancer. *Gastroenterology* 2010; 139: 213-225.e3 [PMID: 20398667 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.008]
- 7 Su MC, Yuan RH, Lin CY, Jeng YM. Cadherin-17 is a useful diagnostic marker for adenocarcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2008; 21: 1379-1386 [PMID: 18552820 DOI: 10.1038/modpathol.2008.107]
- 8 Zhang J, Liu QS, Dong WG. Blockade of proliferation and migration of gastric cancer via targeting CDH17 with an artificial microRNA. *Med Oncol* 2011; 28: 494-501 [PMID: 20393816 DOI: 10.1007/s12032-010-9489-0]
- 9 Kreft B, Berndorff D, Böttinger A, Finnemann S, Wedlich D, Hortsch M, Tauber R, Gessner R. LI-cadherin-mediated cell-cell adhesion does not require cytoplasmic interactions. *J Cell Biol* 1997; 136: 1109-1121 [PMID: 9060475 DOI: 10.1083/jcb.136.5.1109]
- 10 Boo YJ, Park JM, Kim J, Chae YS, Min BW, Um JW, Moon HY. L1 expression as a marker for poor prognosis, tumor progression, and short survival in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1703-1711 [PMID: 17211730 DOI: 10.1245/s10434-006-9281-8]
- 11 李曼. 利用基因表达谱芯片筛选胃癌及转移相关差异表达基因的研究. 沈阳: 中国医科大学, 2007
- 12 Wang J, Yu JC, Kang WM, Wang WZ, Liu YQ, Gu P. The predictive effect of cadherin-17 on lymph node micrometastasis in pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1529-1534 [PMID: 22009269 DOI: 10.1245/10434-011-2115-3]
- 13 Ito R, Oue N, Yoshida K, Kunimitsu K, Nakayama H, Nakachi K, Yasui W. Clinicopathological significant and prognostic influence of cadherin-17 expression in gastric cancer. *Virchows Arch* 2005; 447: 717-722 [PMID: 16044349 DOI: 10.1007/s00428-005-0015-2]
- 14 Xu Y, Zhang J, Liu QS, Dong WG. Knockdown of liver-intestine cadherin decreases BGC823 cell invasiveness and metastasis in vivo. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3129-3137 [PMID: 22791949]
- 15 Dong W, Yu Q, Xu Y. Altered expression of a Li-cadherin in gastric cancer and intestinal metaplasia. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 536-542 [PMID: 17226075 DOI: 10.1007/s10620-006-9316-9]
- 16 Liu QS, Zhang J, Liu M, Dong WG. Lentiviral-mediated miRNA against liver-intestine cadherin suppresses tumor growth and invasiveness of human gastric cancer. *Cancer Sci* 2010; 101: 1807-1812 [PMID: 20500517 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01600.x]
- 17 Qiu HB, Zhang LY, Ren C, Zeng ZL, Wu WJ, Luo HY, Zhou ZW, Xu RH. Targeting CDH17 suppresses tumor progression in gastric cancer by down-regulating Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS One* 2013; 8: e56959 [PMID: 23554857 DOI: 10.1371/journal.pone.0056959]
- 18 王宾, 周崇治, 唐华美, 王权, 温玉刚, 于振海. 肝肠钙粘蛋白在胃癌中的表达及其与患者预后的关系. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 714-716
- 19 牛建华, 刘仕琪, 彭心宇, 木拉提, 秦江梅, 曹祝萍. 胃癌及癌前病变中肝肠钙粘蛋白的表达及其意义. *中华普通外科杂志* 2008; 23: 444-446
- 20 Park SS, Kang SH, Park JM, Kim JH, Oh SC, Lee JH, Chae YS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Expression of liver-intestine cadherin and its correlation with lymph node metastasis in gastric cancer: can it predict N stage preoperatively? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 94-99 [PMID: 17063305 DOI: 10.1245/s10434-006-9114-9]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

