

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.024

lncRNA ROR 和 lncRNA ATB 在膀胱癌患者中的表达情况及其临床意义

张立冬¹, 李 辉^{2△}, 李 娟³

(1. 重庆市开州区人民医院泌尿外科 405400; 重庆市开州区妇幼保健院; 2. 医务科; 3. 超声科 405400)

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA ROR(ROR)和长链非编码 RNA ATB(ATB)在膀胱癌患者中的表达情况和临床意义。**方法** 选取在重庆市开州区人民医院泌尿外科住院的 60 例膀胱癌患者和同期 60 例健康者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测膀胱癌患者癌组织、癌旁组织、膀胱癌患者血清和健康者血清中 ROR 和 ATB 表达水平,分析 ROR 和 ATB 表达与患者临床病理特征的关系、两者表达的相关性以及其表达对患者预后的影响。**结果** ROR 在膀胱癌组织中的相对表达量(1.42 ± 0.15)明显高于癌旁组织(0.68 ± 0.08),差异有统计学意义($P < 0.05$);ATB 在膀胱癌组织中的相对表达量(1.52 ± 0.16)明显高于癌旁组织(0.81 ± 0.09),差异有统计学意义($P < 0.05$);ROR 和 ATB 在膀胱癌患者血清中的相对表达量明显高于健康者血清,差异有统计学意义($P < 0.05$)。膀胱癌患者癌组织中 ROR 和 ATB 的表达与血清中的 ROR 和 ATB 的表达间呈正相关($P < 0.05$)。ROR 和 ATB 在膀胱癌患者癌组织和血清表达水平与患者肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者年龄和性别无关($P > 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤大小、病理分级、远处转移、TNM 分期、ROR 高表达和 ATB 高表达是膀胱癌淋巴结转移的独立危险因素。同时,ROR 和 ATB 高表达组 3 年生存率明显低于 ROR 和 ATB 低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ROR 和 ATB 在膀胱癌中均呈高表达,并与部分预后相关指标有关,可能参与了膀胱癌的发生发展。

关键词:膀胱癌; 长链非编码 RNA; 病理特征; 预后

中图分类号:R694

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2103-05

Expression and clinical significance of ROR and ATB in the patients with bladder cancer

ZHANG Lidong¹, LI Hui^{2△}, LI Juan³

(1. Department of Urology Surgery, Kaizhou People's Hospital, Chongqing 405400, China;

2. Department of Medical Services; 3. Department of Ultrasonography, Maternity and Child Health Care Hospital of Kaizhou, Chongqing 405400, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level and clinical significance of long non-coding RNA ROR and ATB in the patients with bladder cancer. **Methods** A total of 60 patients with bladder cancer and 60 healthy people were selected as subjects. Real-time PCR was used to detect the expression of ROR and ATB in cancer tissues, as well as their corresponding adjacent non-tumor tissues, serum of patients with colorectal cancer and healthy people. The relationship between clinic pathological features of bladder cancer patients and the expression level of ROR and ATB were analyzed. **Results** The expression level of ROR in bladder cancer tissues(1.42 ± 0.15) was significantly higher than their corresponding adjacent non-tumor tissues(0.68 ± 0.08 , $P < 0.05$). The expression level of ATB in bladder cancer tissues(1.52 ± 0.16) was significantly higher than their corresponding adjacent non-tumor tissues(0.81 ± 0.09) ($P < 0.05$). Meanwhile, the expression level of ROR and ATB in the serums of bladder cancer patients was significantly higher than healthy human ($P < 0.05$). The expression level of ROR and ATB in the serums of bladder cancer patients was positively correlated with the expression level of ROR and ATB in the cancer tissues of bladder cancer patients ($P < 0.05$). The expression of ROR and ATB in the serums and cancer tissues of bladder cancer patients were correlated with tumor size, pathological grading, lymphatic metastasis, distant metastasis and clinical stages ($P < 0.05$), but not significantly correlated with age ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis demonstrated tumor size, pathological grading, lymphatic metastasis, distant metastasis, clinical stages, ROR high expression and ATB high expression were independent factors of lymphatic metastasis. Meanwhile, the three-year survival in ROR and ATB high expression were lower significantly than ROR and ATB low expression. **Conclusion** ROR and ATB are high expression in bladder cancer, which correlated with part prognostic factor, and they may be associated with the occurrence and development of bladder cancer.

Key words: bladder cancer; long non-coding RNA; pathological features; prognosis

膀胱癌为泌尿系统最常见的恶性肿瘤,在欧美国家发病率居男性恶性肿瘤的第4位,而且近年来有发病率增加和年轻化的趋势^[1]。较为明确的两大致病危险因素是吸烟和长期接触工业化学产品,均与患者基因层面的改变有关,其表观和遗传改变都参与了肿瘤的发生、发展^[2]。全基因组表达芯片分析和实时荧光定量PCR(RT-PCR)测定都提示一系列的信号通路在膀胱癌中存在异常的激活,这些通路在细胞分化、增殖、侵袭、转移,以及血管生成有关,而这些通路在不同的膀胱中也存在着异质性^[3]。膀胱癌的发生和发展是一个多因素、多步骤的慢性化的过程^[4]。深入了解膀胱癌的发生机制,将为膀胱癌的预防和治疗提供新的思路。长链非编码RNAs(lncRNAs)是肿瘤研究领域的一个新的成员,现在研究表明其在肿瘤的发生和肿瘤的抑制通路中有潜在的重要作用。研究显示 lncRNA ROR(以下简称 ROR)和 lncRNA ATB(以下简称 ATB)在膀胱癌的发生发展中均具有重要作用^[5-6]。因此,本文为进一步探讨 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者中的表达情况和临床意义,采用 RT-PCR 检测膀胱癌患者癌组织和癌旁组织、膀胱癌患者血清和健康人血清中 ROR 和 ATB 表达水平,分析 ROR 和 ATB 表达与患者临床病理特征的关系、两者表达的相关性以及其表达对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在重庆市开州区人民医院泌尿外科住院的 60 例膀胱癌患者和同期 60 例健康者为研究对象,取肿瘤组织和癌旁组织(距离肿瘤边缘至少 5 cm 的正常膀胱组织),分别抽取患者术前膀胱癌患者血清和健康者血清。60 例膀胱癌患者年龄 36~77 岁,平均(58.2±7.5)岁;男 45 例,女 15 例;TNM 分期:I~II 期 37 例,III~IV 期 23 例,淋巴结转移 19 例。健康者年龄 35~75 岁,平均(57.8±8.1)岁;男 42 例,女 18 例。两组研究对象年龄、性别构成等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 根据美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库中 ROR 和 ATB 的基因序列,通过 Primer Express 2.0 设计扩增产物,引物均由大连宝生物工程公司合成。取患者相应组织标本用肝素抗凝后,分离并计数($5\sim 10$) $\times 10^6$ 细胞与 Trizol 总 RNA 提取液 1 mL 混匀,冻存于 -20 °C 环境中。采用 Trizol 法进一步提取细胞的总 RNA。产物用 20 μ L 的焦碳酸二乙酯(DEPC)水溶解。RNA 完整度检测用电泳法,RNA 水平和纯度的计算则用紫外分光光度计测量。提取 1 μ L 的总 RNA 来构成 10 μ L 反应体系,并参照逆转录试剂盒说明书以进行 cDNA 合成。将 cDNA 用于进一步常规 PCR 扩增。条件:94 °C 预变性 1 min,94 °C,30 s;58 °C,30 s;71 °C,40 s;共 30 个循环,最后 72 °C 延伸 5 min。以 U6 为内参照。

1.3 观察指标 检测膀胱癌患者癌组织、癌旁组织、血清和健康者血清中 ROR 和 ATB 表达情况;分析 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者中组织与血清中表达的相关性,进一步分析膀胱癌患者临床病理特征年龄、肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和临床分期与其癌组织和血清中 ROR 和 ATB 表达水平的关系;分析 ROR 和 ATB 两者表达的相关性以及其表达对患者预后的影响。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关分析 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者中组织与血清中表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线;采用 Logistic 回归分析膀胱癌淋巴结转移的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROR 和 ATB 在膀胱癌组织和血清中的表达 ROR 在膀胱癌组织中的相对表达量(1.42±0.15)明显高于癌旁组织(0.68±0.08),差异有统计学意义($P<0.05$);ATB 在膀胱癌组织中的相对表达量(1.52±0.16)明显高于癌旁组织(0.81±0.09),差异有统计学意义($P<0.05$);ROR 在膀胱癌患者血清中的相对表达量(1.09±0.10)明显高于健康人血清(0.63±0.05),差异有统计学意义($P<0.05$);ATB 在膀胱癌患者血清中的相对表达量(1.32±0.12)明显高于健康人血清(0.71±0.07),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者中组织与血清中表达的相关性 膀胱癌患者组织中 ROR 和 ATB 的表达与血清中的 ROR 和 ATB 的表达间呈正相关($r=0.472$ 、 0.299 , $P<0.05$)。

2.3 ROR 在膀胱癌患者中的表达与其临床特征的关系 结果显示,ROR 在膀胱癌患者组织和血清表达水平与患者肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期有关($P<0.05$),与患者年龄和性别无关($P>0.05$)。见表 1。

2.4 ATB 在膀胱癌患者中的表达与其临床特征的关系 结果显示,ATB 在膀胱癌患者组织和血清表达水平与患者肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期有关($P<0.05$),与患者年龄和性别无关($P>0.05$)。见表 2。

2.5 膀胱癌淋巴结转移与临床病理特征的关系 在膀胱癌患者中,淋巴结转移与年龄和性别无关($P>0.05$);与肿瘤大小、病理分级、远处转移、TNM 分期、ROR 高表达和 ATB 高表达有关($P<0.05$)。见表 3。

2.6 膀胱癌 ROR 和 ATB 在膀胱癌组织中的表达与生存预后的关系 Kaplan-Meier 分析显示,ROR 和 ATB 高表达 3 年生存率(68.33%和 58.33%)明显低于 ROR 和 ATB 低表达组(86.67%和 88.33%),差异有统计学

意义($P < 0.05$)。

表 1 ROR 在膀胱癌患者中的表达与其临床特征的关系

临床病理指标	<i>n</i>	组织中 ROR 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	血清中 ROR 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)							
<60	36	1.44±0.08	1.180	0.123	1.02±0.05	1.289	0.103
≥60	24	1.41±0.07			1.10±0.04		
性别							
男	45	1.43±0.09	0.401	0.690	1.05±0.06	1.235	0.222
女	15	1.42±0.06			1.07±0.03		
肿瘤大小(cm)							
<2	34	1.37±0.08	3.406	0.001	1.04±0.06	4.483	<0.001
≥2	26	1.59±0.06			1.17±0.04		
病理分级							
低分化	21	1.36±0.08	3.105	0.002	1.04±0.05	3.953	<0.001
中高分化	39	1.58±0.07			1.18±0.04		
淋巴结转移							
无	41	1.38±0.08	4.233	<0.001	1.05±0.06	4.350	<0.001
有	19	1.57±0.07			1.17±0.04		
远处转移							
无	44	1.38±0.09	4.339	<0.001	1.06±0.05	5.946	<0.001
有	16	1.56±0.06			1.16±0.03		
TNM 分期							
I~II 期	37	1.37±0.09	5.408	<0.001	1.07±0.06	8.431	<0.001
III~IV 期	23	1.55±0.05			1.15±0.03		

表 2 ATB 在膀胱癌患者中的表达与其临床特征的关系

临床病理指标	<i>n</i>	组织中 ATB 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	血清中 ATB 表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)							
<60	36	1.54±0.08	1.180	0.143	1.34±0.05	1.289	0.103
≥60	24	1.50±0.07			1.30±0.04		
性别							
男	45	1.52±0.09	0.401	0.690	1.31±0.07	1.070	0.289
女	15	1.53±0.06			1.33±0.03		
肿瘤大小(cm)							
<2	34	1.47±0.08	3.406	0.001	1.24±0.06	4.483	<0.001
≥2	26	1.69±0.06			1.37±0.04		
病理分级							
低分化	21	1.46±0.08	3.105	0.003	1.24±0.05	3.953	<0.001
中高分化	39	1.68±0.07			1.38±0.04		
淋巴结转移							
无	41	1.48±0.08	4.233	<0.001	1.25±0.06	4.350	<0.001
有	19	1.67±0.07			1.37±0.04		
远处转移							
无	44	1.48±0.09	4.339	<0.001	1.26±0.05	5.946	<0.001
有	16	1.66±0.06			1.36±0.03		
TNM 分期							
I~II 期	37	1.47±0.09	5.408	<0.001	1.27±0.06	8.431	<0.001
III~IV 期	23	1.65±0.05			1.45±0.03		

表3 膀胱癌淋巴结转移与临床病理特征的多因素 Logistic 回归分析

因素	SE	P	OR	95%CI
年龄	0.110	0.440	1.113	0.932~1.221
性别	0.108	0.493	1.084	0.842~1.194
肿瘤大小	0.436	0.012	1.218	0.825~1.504
病理分级	0.410	0.004	1.101	1.000~1.343
远处转移	0.240	0.013	1.214	1.124~1.663
TNM分期	0.325	0.025	0.915	1.184~1.284
ROR 高表达	0.123	0.012	1.365	1.131~1.551
ATB 高表达	0.316	0.008	1.423	1.237~1.656

3 讨论

现代生物学研究表明人类基因组编码蛋白的基因大约只有 20 000 个,仅占人类基因组序列的 2%,但是通过芯片技术,以及全基因组和转录组的测序表明,基因组中至少 90%是被转录的^[7]。有研究发现,人类转录组远比蛋白编码基因以及它们的剪切变体复杂,而显示出大量的反义、重叠的非编码 RNA 的表达。尽管起初怀疑这些表达是转录组的噪声,而最新的证据表明这些基因组中的黑箱可能在细胞中的发育和代谢中发挥重要的作用^[8-9]。lncRNA 现在已经显示其具有一系列的生物学功能,其中的一些功能包括基因组的印记、转录组的调控,这些功能的破坏或失调在肿瘤的发生中起了关键的作用。

lncRNA 具有能够识别互补序列,而这一特定的作用,在 RNA 的转录后加工过程中有重要的意义,这些转录后加工的过程包括剪切、编辑、转运、翻译以及降解^[10-11]。哺乳动物大多数的基因都表达其反义转录物,而这些转录物构成的一类 lncRNA 在调控 RNA 的动力学方面具有较大的优势。新近研究发现,在膀胱癌中 lncRNA-HULC 可以作为一种分子诱饵,或者可以称为 miRNA sponge,而其能够调控隐退 miR-372 的表达,而影响了其靶蛋白 RPKACB 的表达^[12]。膀胱癌中的另一研究表明,转化生长因子-β 可以促进肝细胞中 ATB 的表达,而实验证实 ATB 可以发挥 microRNA sponge 的功能,能够特异性的结合 miR-200 家族,从而抑制了 miR-200 作为抑癌 microRNA 的功能,显著提高了 miR-200 靶基因 CDK9/2 的表达而促进了膀胱癌的转移^[13]。在三阴性乳腺癌中研究发现,ROR 也可以特异性的靶向抑制 miR-145,而提高了 miR-145 负向调控的靶基因 ARF6 的表达,而最终促进了三阴性乳腺癌中细胞的侵袭^[14]。目前,关于 ROR 和 ATB 在膀胱癌发生、发展作用的研究较少。

在本研究中,采用 RT-PCR 对膀胱癌患者癌组织和癌旁组织、膀胱癌患者血清和健康者血清中 ROR 和 ATB 表达水平进行检测,发现 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者癌组织和血清中呈高表达,均明显高于癌旁组织和

健康者血清中的表达($P < 0.05$),也有研究显示 ROR 和 ATB 在肺癌、膀胱癌、甲状腺瘤、多发性骨髓瘤、膀胱癌、胃癌等多种肿瘤中呈异常表达^[15-16]。采用 Pearson 相关性分析显示膀胱癌患者组织中 ROR 和 ATB 的表达与血清中的 ROR 和 ATB 的表达间均呈明显的正相关($P < 0.05$),这进一步说明 ROR 和 ATB 在膀胱癌中呈高表达,也为 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者血液检测成为可能。进一步分析 ROR 和 ATB 表达水平与膀胱癌患者临床预后等相关因素间的关系,结果显示,ROR 和 ATB 在膀胱癌患者组织和血清表达水平与患者肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和临床分期有关($P < 0.05$),与患者年龄和性别无关($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤大小、病理分级、远处转移、TNM 分期、ROR 高表达和 ATB 高表达是膀胱癌淋巴结转移的独立危险因素。这进一步表明高表达 ROR 和 ATB 的膀胱癌侵袭性强和病情易进展。

分析 ROR 和 ATB 和膀胱癌患者的预后关系中,研究结果显示 ROR 和 ATB 高表达 3 年生存率明显低于 ROR 和 ATB 低表达组。这提示 ROR 和 ATB 也是影响膀胱癌患者预后的重要分子。然而,关于 ROR 和 ATB 在膀胱癌发生和发展中的作用机制还了解甚少,其在膀胱癌中的作用机制还有待进一步研究^[17]。

在本研究中 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者组织和血清中呈高表达,可能和 ROR 和 ATB 随着肿瘤的进展而扩增有关,同时 ROR 和 ATB 在膀胱癌患者组织和血清表达水平与患者肿瘤大小、病理分级、淋巴结转移、远处转移和临床分期有关。由此可以推断 ROR 和 ATB 在膀胱癌中与患者临床预后密切相关,同时预后分析也显示,高表达的 ROR 和 ATB 患者 3 年生存率降低,这是其可能成为膀胱癌预后不良的重要分子标记物,为进一步指导膀胱癌的治疗和预后等提供了理论依据。

参考文献

- [1] BIZHANI F, HASHEMI M, DANESH H, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the PI3K/AKT/mTOR pathway and bladder cancer risk in a sample of Iranian population[J]. EXCLI J, 2018, 17: 3-13.
- [2] JIANG K, CHEN H, TANG K, et al. Puerarin inhibits bladder cancer cell proliferation through the mTOR/p70S6K signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 167-174.
- [3] ORYWAL K, JELSKI W, WEREL T, et al. The Activity of Class I-IV Alcohol Dehydrogenase Isoenzymes and Aldehyde Dehydrogenase in Bladder Cancer Cells[J]. Cancer Invest, 2018, 36(1): 1-7.
- [4] TAN Y G, EU E, LAU K O W, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts worse survival outcomes and advanced tumor staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer[J]. Asian J Urol, 2017, 4(4): 239-246.

- [5] CHEN Y, PENG Y, XU Z, et al. LncROR Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Migration, and Epithelial-Mesenchymal Transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (6): 2399-2410.
- [6] CHEN Y, WEI G, XIA H, et al. Long noncoding RNA-ATB promotes cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1940.
- [7] YANG C, YUAN W, YANG X, et al. Circular RNA circ-ITCH inhibits bladder cancer progression by sponging miR-17/miR-224 and regulating p21, PTEN expression[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):19.
- [8] XIE H, LIAO X, CHEN Z, et al. LncRNA MALAT1 Inhibits Apoptosis and Promotes Invasion by Antagonizing miR-125b in Bladder Cancer Cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8 (18): 3803-3811.
- [9] 余淦, 欧正岳, 陶启业, 等. 长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌发生发展中的分子机制[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(11):1494-1500.
- [10] LI H J, SUN X M, LI Z K, et al. LncRNA UCA1 Promotes Mitochondrial Function of Bladder Cancer via the MiR-195/ARL2 Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (6):2548-2561.
- [11] LUO J, CHEN J, LI H, et al. LncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143/HMGB1 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (5): 5556-5562.
- [12] WANG J, LIU X, WU H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38 (16):5366-5383.
- [13] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5):666-681.
- [14] EADES G, WOLFSON B, ZHANG Y, et al. lincRNA-RoR and miR-145 Regulate Invasion in Triple-Negative Breast Cancer via Targeting ARF6 [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13 (2):330-338.
- [15] QU C H, SUN Q Y, ZHANG F M, et al. Long non-coding RNA ROR is a novel prognosis factor associated with non-small-cell lung cancer progression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18):4087-4091.
- [16] ZHAO T, WU L, LI X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(2):165-173.
- [17] LI C, LU L, FENG B, et al. The lincRNA-ROR/miR-145 axis promotes invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma via induction of epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB2[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4637.

(收稿日期:2018-01-13 修回日期:2018-03-25)

(上接第 2102 页)

- [8] KIM K W, CHOW O, PARIKH K, et al. Peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer, and the role for surgical resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Am J Surg*, 2014, 207(1):78-83.
- [9] YUDINA A, MOONEN C. Ultrasound-induced cell permeabilisation and hyperthermia; strategies for local delivery of compounds with intracellular mode of action. *International journal of hyperthermia*[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(4): 311-319.
- [10] SONG C W, PARK H J, LEE C K, et al. Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment[J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(8):761-767.
- [11] WU H T, PENG K W, JI Z H, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center[J]. *Eur Surg Oncol*, 2016, 42(7):1024-1034.
- [12] YANG Z J, ZHAO B B, LI L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):57.
- [13] DASKALOPOULOU S S, RABI D M, ZARNKE K B, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(5):549-568.
- [14] SUNDSTROM J, ARIMA H, JACKSON R, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C; Effects of blood pressure reduction in mild hypertension; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3):184-191.
- [15] MILLER P E, VAN ELSWYK M, ALEXANDER D D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27 (7):885-896.
- [16] LI L, CHEN W, ZHU Y, et al. Caspase recruitment domain 6 protects against cardiac hypertrophy in response to pressure overload[J]. *Hypertension*, 2014, 64(1):94-102.

(收稿日期:2018-01-11 修回日期:2018-03-23)