

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.013

血清 circRNA、Notch-3 联合胃蛋白酶对胃癌的诊断价值及与分期的相关性*

郭超¹, 杜园¹, 张慧芳², 王辉¹, 马迪³, 王岚⁴, 杨金宝^{5△}

河北省涿州市医院:1. 普外科;2. 内镜中心;3. 妇科;4. 营养科;5. 产科, 河北保定 072570

摘要:目的 探究血清环状 RNA(circRNA)、神经源位点缺口同源蛋白 3(Notch-3)、胃蛋白酶对胃癌的诊断价值及其与胃癌分期的相关性。方法 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月该院收治的 150 例胃癌患者和 150 例胃部良性病变患者分为研究组和良性组。依据胃癌分期将研究组分为Ⅰ期组(36 例)、Ⅱ期组(37 例)、Ⅲ期组(35 例)及Ⅳ期(42 例)组。检测并比较研究组和良性组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达水平;分析不同胃癌分期 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对胃癌的诊断价值;采用 Spearman 相关进行 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶与胃癌分期的相关性分析。结果 研究组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达水平高于良性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平比较,Ⅰ期组 $<$ Ⅱ期组 $<$ Ⅲ期组 $<$ Ⅳ期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独检测胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.802、0.848,低于 3 项指标联合检测的 0.901($Z=10.799, 11.231, 14.492, P<0.05$)。circRNA、Notch-3、胃蛋白酶均与胃癌分期呈正相关($r=0.585, 0.581, 0.645, P<0.05$)。结论 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平在胃癌中均有所升高,且胃癌分期越高,其表达水平越高;circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶均对胃癌有一定诊断价值,其联合检测灵敏度及特异度更高,且 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶与胃癌分期呈正相关。

关键词:环状 RNA; 神经源位点缺口同源蛋白 3; 胃蛋白酶; 胃癌; 诊断价值
中图法分类号:R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)05-0640-05

The diagnostic value of serum circRNA, Notch-3 combined with pepsin in gastric cancer and its correlation with the staging of gastric cancer*

GUO Chao¹, DU Yuan¹, ZHANG Huifang², WANG Hui¹, MA Di³, WANG Lan⁴, YANG Jinbao^{5△}
1. Department of General surgery; 2. Department of Endoscopy Center;
3. Department of Gynaecology; 4. Department of Nutriology; 5. Department of Obstetrical, Zhuozhou City Hospital, Baoding, Hebei 072570, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum circular RNA (circRNA), neurogenic site notch homologous protein 3 (Notch-3) and pepsin in gastric cancer and their correlation with the staging of gastric cancer. **Methods** A total of 150 patients with gastric cancer and 150 patients with benign gastric lesions admitted to this hospital from March 2021 to March 2023 were selected and divided into the study group and the benign group. The study group was divided into stage I group (36 cases), stage II group (37 cases), stage III group (35 cases) and stage IV group (42 cases) according to the stage of gastric cancer. The expression levels of circRNA, Notch-3 and pepsin were detected and compared between the study group and the benign group. The expression levels of circRNA, Notch-3 and pepsin in different stages of gastric cancer were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of circRNA, Notch-3 and pepsin alone and in combination. Spearman correlation was used to analyze the correlation between circRNA, Notch-3 and pepsin and the stage of gastric cancer. **Results** The expression levels of circRNA, Notch-3 and pepsin in the study group were higher than those in the benign group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of circRNA, Notch-3 and pepsin in stage were stage I group $<$ stage II group $<$ stage III group $<$ stage IV group, and the differences were statistically

* 基金项目:2022 年河北省保定市科技计划自筹经费项目(2241ZF396)。
作者简介:郭超,男,主治医师,主要从事普通外科方向研究。 △ 通信作者,E-mail:guochao1223@21cn.com。

significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of single detection of gastric cancer by circRNA, Notch-3 and pepsin were 0.797, 0.802 and 0.848, respectively, which were lower than 0.901 of the combined detection of the 3 indicators ($Z = 10.799, 11.231, 14.492, P < 0.05$). CircRNA, Notch-3 and pepsin were all positively correlated with gastric cancer stage ($r = 0.585, 0.581, 0.645, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of circRNA, Notch-3 and pepsin are all increased in gastric cancer, and their expression levels are increased with the increase of gastric cancer stage. CircRNA, Notch-3 and pepsin all have certain diagnostic value for gastric cancer, while the combined detection has higher sensitivity and specificity, and circRNA, Notch-3 and pepsin are positively correlated with the stage of gastric cancer.

Key words: circular RNA; neurogenic site notch homologous protein 3; pepsin; gastric cancer; diagnostic value

胃癌现已成为全球范围内因癌症死亡的第 3 大癌,对人类生命及身体健康产生极大威胁,我国胃癌发病率及病死率占全球的 45%^[1-2]。早期胃癌发病较为隐匿,且进展较缓,不易被发现,容易出现漏诊、误诊现象,当患者出现胃癌相关体征时,通常已发展为中晚期,治疗效果及预后较差,不利于患者后续恢复,因此早发现、早治疗是延长患者生存周期的关键^[3-4]。现阶段国内鉴别胃癌常用胃镜检查及病理诊断,这些方法具有较强的可行性,但也存在较大的局限性,胃镜检查较复杂,患者需承担一定的痛苦及风险,且胃镜检查对设备的依赖度较高,患者的配合度较差,对于大规模的胃癌筛查及早期诊断并不适用^[5-6]。部分发达国家开始尝试采用肿瘤血清学指标进行胃癌筛查,该方法具有无创、操作简单等优势,现如今胃癌相关的 DNA、RNA 及蛋白质等肿瘤标志物对胃癌筛查具有重要意义^[7-8]。胃癌患者中血清环状 RNA (circRNA) 是一类共价闭合环状 RNA,具有较强的组织表达特异性,可作为肿瘤检测及诊断的分子标志物;神经源位点缺口同源蛋白 3 (Notch-3) 是一种高度保守的跨膜蛋白质,它与肿瘤诱导细胞的合成及调控具有一定联系,从而进一步影响肿瘤细胞的生长;胃蛋白酶可以反映胃黏膜萎缩程度,在胃癌发生及发展过程中具有重要意义^[9]。但我国关于 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶对胃癌诊断价值的研究较少,基于此,本研究对 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平进行观察,分析三者单独及联合检测在胃癌诊断中的价值及其与胃癌分期的相关性。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月本院收治的 150 例胃癌患者和 150 例胃部良性病变患者分为研究组和良性组。研究组男 62 例,女 88 例;年龄 42~65 岁,平均 (53.16 ± 5.44) 岁;体质量指数 (BMI) 21.16~25.58 kg/m²,平均 (22.52 ± 1.08) kg/m²;农村 57 例,城市 93 例;文化程度:大专及以上 89 例,高中及以下 61 例。良性组男 63 例,女 87 例;年龄 41~66 岁,平均 (53.76 ± 5.17) 岁;BMI 21.22~

25.69 kg/m²,平均 (22.41 ± 1.02) kg/m²;农村 59 例,城市 91 例;文化程度:大专及以上 90 例,高中及以下 60 例。两组年龄、性别、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意。本研究已获得本院医学伦理委员会审批通过 (HK20201125) 并且符合《赫尔辛基宣言》的操作规范与标准。研究组依据美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 7 版胃癌分期指南^[10]分为 I 期组 (36 例)、II 期组 (37 例)、III 期组 (35 例) 及 IV 期组 (42 例) 4 个亚组。纳入标准: (1) 经组织病理学检测确诊为胃癌; (2) 外周血提取前未进行手术、放化疗及免疫治疗; (3) 精神状态正常; (4) 临床病历资料完整; (5) 心、肺、肝、肾等重要器官功能正常。排除标准: (1) 伴有其他恶性肿瘤; (2) 伴有其他严重内科疾病; (3) 伴有其他消化系统疾病; (4) 具有影响本研究药物服用史; (5) 中途退出研究。

1.2 方法 采集所有研究对象 5 mL 外周空腹静脉血,离心 10 min (速度为 3 000 r/min,半径为 10 cm),得到上层血清,置于一 70 ℃ 环境下保存待检。胃癌组织采集:切取所有患者经病理证实的病变组织、肉眼观察距离病变组织 5 cm 的癌旁组织及正常组织,将收集到的组织标本分为两部分,一部分采用 10% 甲醛溶液固定保存,另一部分立即投入液氮冷冻,置于一 80 ℃ 环境下保存。良性病变组织采集:通过传统手术进行胃部分切除,取部分胃部的病灶活组织作为病理活检标本,保存待检,检测方法同胃癌组织。circRNA 检测:依据 Trizol 试剂说明书提取血清总 RNA, RNA 纯度依据紫外分光光度计进行检测,选取吸光度用于后续试验,将 RNA 反转录为互补 DNA (cDNA),反转录试剂盒购自北京启衡星生物科技有限公司,货号为 K1622, Trizol 试剂盒购自美国 ABI 公司,同时采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 方法对所有研究对象的 circRNA 表达水平进行检测,PCR 扩增条件为 95 ℃、15 s, 62 ℃、30 s, 72 ℃、45 s, 45 个循环,采用 2^{-ΔΔCt} 方法对 circRNA 水平进行相对定量。Notch-3 检测:固定标本选用 10% 中性甲醛,对其进行常规脱水、透明

及免疫组化染色等操作,试剂盒购自北京博奥森生物试剂公司,货号为 HB-T2177。采用 qRT-PCR 进行 RNA 提取及反转录为 cDNA,上游引物序列为 5'-CTACGACTGTGTCTGCCAACCTG-3',下游引物序列为 5'-GCTGGAAGCACACTCATTGATCTC-3'。胃蛋白酶检测:采用酶联免疫吸附试验(芬兰 Bio-hit 公司试剂盒,货号为 M20220)对胃蛋白酶水平进行测定。所有操作均由本院经验丰富的 2 名专业医师严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对胃癌的诊断价值;采用 Spearman 相关分析 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶与胃癌分期的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

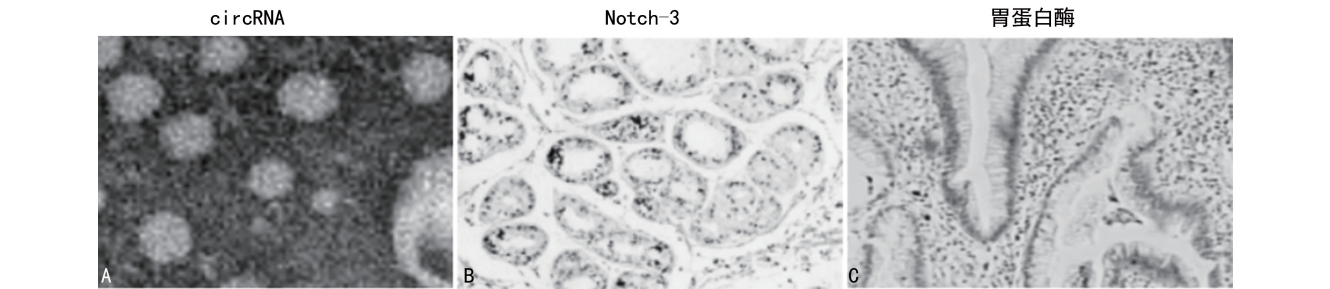
2.1 研究组和良性组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平对比 研究组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达水平较良性组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、图 1~2。

2.2 4 组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平对比 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表达水平比较,Ⅰ期组<Ⅱ期组<Ⅲ期组<Ⅳ期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 研究组和良性组患者 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的 表达水平对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	circRNA	Notch-3	胃蛋白酶($\mu\text{g/L}$)
研究组	150	18.03±4.82	7.43±2.36	147.26±23.46
良性组	150	10.32±2.41	4.65±1.39	116.73±20.18
<i>t</i>		17.523	12.431	12.083
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

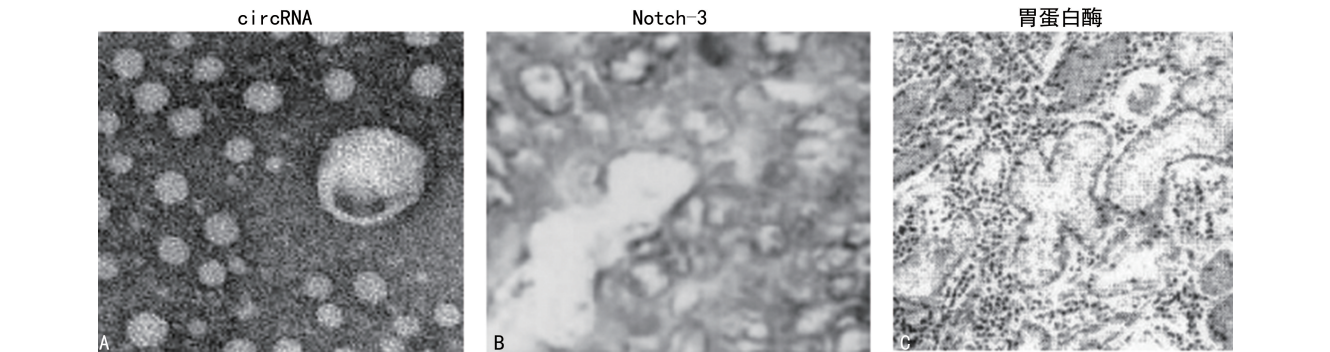
表 2 4 组 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶的表 达水平对比($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	circRNA	Notch-3	胃蛋白酶($\mu\text{g/L}$)
Ⅰ期组	36	13.35±0.13	4.65±0.24	127.45±3.27
Ⅱ期组	37	15.77±0.21 [*]	6.16±0.41 [*]	135.68±3.92 [*]
Ⅲ期组	35	18.79±0.35 ^{*#}	8.09±0.45 ^{*#}	142.56±3.44 ^{*#}
Ⅳ期组	42	22.16±0.66 ^{*#&}	9.12±0.51 ^{*#&}	168.26±2.36 ^{*#&}
<i>F</i>		56.274	45.686	59.613
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ期组比较,^{*} $P < 0.05$;与Ⅱ期组比较,[#] $P < 0.05$;与Ⅲ期组比较,[&] $P < 0.05$ 。



注:A为胃部良性病变组织中 circRNA 的表达;B为胃部良性病变组织中 Notch-3 的表达;C为胃部良性病变组织中胃蛋白酶的表达。

图 1 胃部良性病变组织中 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达



注:A为胃癌组织中 circRNA 的表达;B为胃癌组织中 Notch-3 的表达;C为胃癌组织中胃蛋白酶的表达。

图 2 胃癌组织中 circRNA、Notch-3 及胃蛋白酶表达

2.3 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对 胃癌的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,cir-

cRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独检测胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.802、0.848,低于 3 项指标联合检测的 0.901($Z=10.799,11.231,14.492,P<0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对胃癌的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳截断值
circRNA	0.797(0.747~0.841)	82.00	81.33	0.633	>1.58
Notch-3	0.802(0.753~0.846)	78.67	80.67	0.593	>1.74
胃蛋白酶	0.848(0.802~0.886)	82.00	86.00	0.680	>124.39 μg/L
3 项联合	0.901(0.862~0.933)	87.33	90.67	0.780	—

注:—表示无数据。

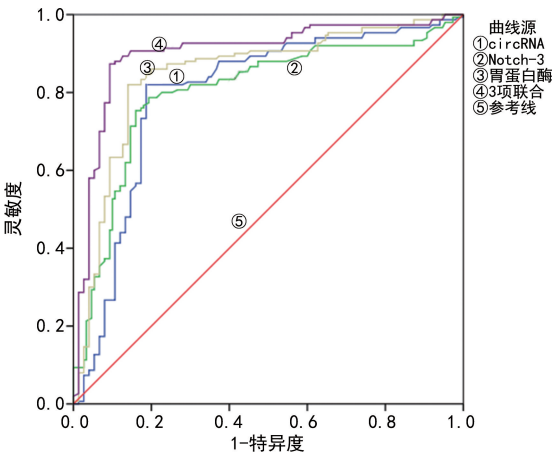


图 3 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线

3 讨 论

我国胃癌发病率呈逐年上升趋势,但现阶段并没有一种很好的方式预防胃癌的发生,临床研究显示,胃癌与遗传、分子标志物、感染及癌前病变等均有一定联系,属于多因素综合作用导致的一种疾病^[11-12]。现如今胃癌发病机制并未统一,分析可能与幽门螺杆菌感染及长期胃部慢性良性疾病等有关,其早期临床表现不明确,容易与其他胃部良性疾病混淆,可能会出现漏诊、误诊现象,若不及时进行干预,则会发展为更加严重的胃癌,提高患者病死率,因此尽早寻找诊断胃癌的灵敏标志物是胃癌患者有效诊治的关键^[13-14]。

胃癌是由多因素导致的癌细胞大量增殖及凋亡受到抑制的结果;circRNA 属于共价闭合环状的新型非编码 RNA 分子,随着医疗水平不断进步,circRNA 被发现广泛存在于人体,且在不同病变组织中具有特异性表达^[15]。Notch 属于一种高度保守由基因编码的异二聚体组成的跨膜蛋白质,对细胞分化具有重要意义,由跨膜区、表皮生长因子、富含半胱氨酸样重复序列的胞外区组成。人体中共包含 Notch-1、Notch-2、Notch-3、Notch-4 4 个同源体,其中 Notch-3 可以促

进肿瘤干细胞分化^[16-17]。胃蛋白酶可以间接反映同部位胃黏膜腺体的组织状态及胃黏膜特异性功能酶水平,在胃癌早期诊断及预后中具有重要应用价值^[18-19]。本研究结果显示,研究组 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶表达水平较良性组更高,Ⅳ期组 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶表达水平较Ⅰ期组、Ⅱ期组及Ⅲ期组更高,差异均有统计学意义($P<0.05$),此外 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶表达水平与胃癌分期均呈正相关($r=0.585,0.581,0.645,P<0.05$)。这提示 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶表达水平在不同胃癌分期患者中均有异常表达。其原因可能是 circRNA 具有微小 RNA(miRNA)分子海绵作用,参与 RNA 结合蛋白及多种病理过程,circRNA 表达水平越高,胃癌越严重,且 circRNA 可以影响信使 RNA(mRNA)的稳定性并调节其在细胞内的表达,主要是通过 mRNA 的 3'非翻译区结合完成。胃癌细胞侵袭转移阶段 circRNA 表达水平上升会促进胃癌迁移^[20]。Notch-3 信号转导通路中 Notch-3 受体的基因表达水平与胃癌的发生及发展具有紧密联系,Notch-3 可以在胃癌组织中保持高增殖低分化状态,并且其增殖能力也随胃癌的不断发展而不断提升,胃癌的发生、发展会加速体外转化细胞中 Notch-3 的分泌,并且可以发挥体内异种移植模型的药理作用,进一步加快肿瘤发展^[21-24]。胃蛋白酶表达水平在胃黏膜出现损伤时会发生相应变化,同时可以体现出胃体黏膜泌酸作用,胃黏膜出现损伤后,其表达水平会显著上升,造成肿瘤细胞分化程度较差,成熟细胞功能保留较少,淋巴结转移较多,肿瘤侵袭能力较强,影响患者预后。circRNA、Notch-3、胃蛋白酶表达水平随胃癌加重其表达水平不断升高,与胃癌分期呈正相关。

本研究显示,circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对胃癌具有一定的诊断价值,其中 3 项指标联合检测的诊断的 AUC 更高,为 0.901,这提示 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶均可作为早期筛选胃癌的

生物标志物,3 项指标联合检测的诊断效能更优。

综上所述,circRNA、Notch-3、胃蛋白酶在胃癌及胃癌不同分期中均有异常表达,且 circRNA、Notch-3、胃蛋白酶单独及联合检测对胃癌具有一定诊断价值,3 项指标联合检测的 AUC 更高,可作为临床诊断胃癌的特异性指标。但本研究样本量较少,可能使结果存在一定偏倚,后续还需进行样本量更大的研究为临床诊断胃癌提供参考。

参考文献

[1] 王伟,郑水平,罗琴.长链非编码 RNA-肺腺癌转移相关转录因子 1 联合胃蛋白酶原对早期胃癌的诊断价值[J].安徽医药,2022,26(8):1645-1649.

[2] 杨莉,李晓南,杨晓雪.血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(4):387-391.

[3] CHEN Y,JIA K R,SUN Y,et al. Predicting response to immunotherapy in gastric cancer via multi-dimensional analyses of the tumour immune microenvironment[J]. Nat Commun,2022,13(1):4851.

[4] 杨俭,薛辉,穆素恩,等.微小 RNA-26a 在胃癌患者血清中的表达及其对该病的诊断价值[J].中国医药,2020,15(10):1572-1575.

[5] 王晓阳,谢爱敏,郎少磊.血清微小 RNA-200C、微小 RNA-101、肝肠钙黏蛋白和糖类抗原 72-4 联合检测对胃癌的诊断价值[J].安徽医药,2021,25(4):805-809.

[6] 颜玲玲,吴坚芬,顾彬彬,等.血小板与淋巴细胞比值和中性粒细胞与淋巴细胞比值对早期胃癌诊断的预测价值[J].中华消化杂志,2022,42(3):163-170.

[7] 武利萍,韩大正,杨文义,等.超声内镜、多层螺旋 CT 对胃癌患者术前 TNM 分期诊断及与临床病理特征的相关性分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(11):137-139.

[8] YOUNG E,PHILPOTT H,SINGH R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: current evidence and what the future May hold[J]. World J Gastroenterol,2021,27(31):5126-5151.

[9] CHEN J H,CHENG W X,LI J,et al. Notch-1 and notch-3 mediate hypoxia-induced activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. Arthr Rheumatol,2021,73(10):1810-1819.

[10] 黄勤,周晓莉,樊祥山,等.胃贲门癌病理学分期的进步与局限性:解读国际胃癌联合会和美国癌症联合会 2016 年胃癌分期指南[J].中华病理学杂志,2017,46(2):73-75.

[11] JIANG Y M,ZHANG Z C,YUAN Q Y,et al. Predicting peritoneal recurrence and disease-free survival from CT images in gastric cancer with multitask deep learning: a

retrospective study[J]. Lancet Digital Health, 2022, 4(5):e340-e350.

[12] XU Y T,ZHANG P S,ZHANG K D,et al. The application of CA72-4 in the diagnosis,prognosis,and treatment of gastric cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021,1876(2):188634.

[13] 陈馨宁,姜惠琴,杨铁慧,等.血浆 Septin9 基因甲基化状态和水平在胃癌患者诊断和预后评估中的应用价值[J].中国癌症杂志,2023,33(2):162-167.

[14] 吴丹,曹司,黄坤.CDX2、HNF4α、SOX2 蛋白联合检测对幽门螺杆菌感染相关高危胃癌的诊断价值[J].中南医学科学杂志,2021,49(6):695-698.

[15] 郭靓,赵鑫,强雪芹.血浆环状 RNA hsa_circ_0004812 在 HBV 相关性肝癌中的诊断价值[J].中南医学科学杂志, 2021,49(6):659-663.

[16] GUAN E C,XU X G,XUE F X. circ-NOTCH1 acts as a sponge of miR-637 and affects the expression of its target gene apelin to regulate gastric cancer cell growth[J]. Biochem Cell Biol,2020,98(2):164-170.

[17] DULAMEA A O,LUPESCU I C,LUPESCU I G. First report of a pCys194Arg notch 3 mutation in a romanian CADASIL patient with transient ischemic attacks and patent foramen ovale - case report and brief review[J]. Maedica (Bucur),2019,14(3):305-309.

[18] 余海涛,李涛,徐元宏,等.胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体对胃癌筛查的价值探讨[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(3):379-382.

[19] 张琳,张云云.血清胃蛋白酶原联合胃泌素-17 检测对早期胃癌的诊断价值[J].川北医学院学报,2020,35(6):1055-1058.

[20] 高慧洁,郭伟,谢萱虎,等.血浆外泌体 hsa_circ_0064910 在胃癌诊断中的临床应用价值[J].中华检验医学杂志, 2022,45(3):246-251.

[21] ZHANG Y Q,LIANG Y K,WU Y,et al. Notch3 inhibits cell proliferation and tumorigenesis and predicts better prognosis in breast cancer through transactivating PTEN[J]. Cell Death Dis,2021,12(6):502.

[22] HU J,YU J,GAN J,et al. Notch1/2/3/4 are prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer[J]. Aging (Albany NY),2020,12(3):2595-2609.

[23] WU D,ZHANG P,MA J,et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer[J]. Cancer Med,2019, 8(4):1576-1583.

[24] 张映城,矫健鹏,李勇进,等. Notch-1、Notch-3 和 Hes-1 在胃癌中的表达及其临床意义[J].中国现代医学杂志, 2019,29(3):28-32.