

河北省上消化道恶性肿瘤病因研究及预防

刘言玉¹, 赵连梅², 贺宇彤¹, 单保恩^{1,2}

(1. 河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第四医院科研中心, 河北 石家庄 050011)

摘要: 上消化道癌是全球疾病负担较严重的癌症之一。全球近一半的上消化道癌发病和死亡病例发生在我国, 而河北省是我国上消化道癌高发地区。病因学研究是上消化道癌治疗的重要组成部分。因此, 明确河北省上消化道癌病因与危险因素, 及时采取有针对性的预防措施, 可有效降低食管癌疾病负担。全文回顾了河北省上消化道癌的病因学机制及相应的预防措施研究成果, 为上消化道癌防治策略制定提供系统参考。

关键词: 上消化道癌; 病因学研究; 一级预防; 河北

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)06-0431-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.06.A005

Etiology and Prevention of Upper Gastrointestinal Cancer in Hebei Province

LIU Yan-yu¹, ZHAO Lian-mei², HE Yu-tong¹, SHAN Bao-en^{1,2}

(1. Cancer Institute, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

2. Research Center, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Upper gastrointestinal cancer is one of the most common cancers in the world, nearly half of the new cases and deaths of upper gastrointestinal cancer occur in China, and Hebei Province is a high incidence area of upper gastrointestinal cancer in China. Understanding the etiology, identifying the causes and risk factors are important for prevention and control of upper gastrointestinal cancer to reduce the disease burden. This paper reviews the etiological mechanism and preventive measures of upper gastrointestinal cancer in Hebei Province, to provide reference for the prevention and treatment strategies of upper gastrointestinal cancer.

Key words: upper gastrointestinal cancer; etiological research; primary prevention; Hebei

GLOBOCAN 2020 数据显示, 2020 年中国上消化道癌(包括食管癌和胃癌)新发病例占全球总数的 47.42%, 癌症死亡病例占全球总数的 51.41%^[1]。食管癌和胃癌分别居我国癌症发病的第 4 位和第 6 位; 死亡分别居癌症死亡第 3 位和第 4 位, 疾病负担沉重^[2]。20 世纪 70 年代全国死因调查显示, 河北省是我国食管癌集中高发地区, 发病率和死亡率是全国平均水平的 5~8 倍, 严重威胁着居民的生命健康^[3-5]。随后河北省对上消化道癌高发地区积极采取综合防

控措施, 有效降低了河北省上消化道癌死亡率, 显著减轻了疾病负担。

上消化道癌的发生是多因素、多阶段以及多效应共同作用的, 是环境因素和机体内环境长期作用的结果。环境因素主要涉及化学因素、生物因素、生活习惯以及相关社会因素等, 机体内环境涉及基因水平和蛋白质水平的相关遗传因素。一级预防即病因学预防, 针对已知致癌因素采取必要预防措施, 达到减少癌症发生的目的。病因学治疗是上消化道癌治疗的重要组成部分。本文对上消化道癌的致病因素与河北省上消化道癌病因防治研究进行综述, 以期从病因学角度减少上消化道癌的发生并改善患者的预后, 延长患者的生存。

收稿日期: 2023-02-15; 修回日期: 2023-03-21

基金项目: 河北省自然科学基金京津冀联合基金项目(H2020206644)

通信作者: 贺宇彤, E-mail: heyutong@hebm. edu. cn

单保恩, E-mail: baoenshan@hbydsy. com

1 河北省食管癌病因研究及预防

1.1 河北省食管癌病因研究

前期研究显示,亚硝胺类致癌物与我国食管癌高发存在明确的病因关系,食管癌高发地区饮水中亚硝胺前体物较高。河北省研究团队(以下简称我们团队)研究发现高发区磁县水中硝酸盐氮含量较低发区赤城县高3倍,亚硝酸盐氮含量较低发区高7倍,井水“三氮”含量显著高于国家标准水平^[6]。饮用水中“三氮”含量高,为人体合成致癌物提供了有利条件,可能与食管癌发生及进展存在联系。

我们团队与日本国立癌中心 Yukari Totsuka 教授从2012年开始,通过DNA加合物的综合分析共同研究食管癌高发区致癌因素,发现从大鼠食管致癌物N-亚硝基吡啶(NPIP)衍生的DNA加合物(THP-dG)是食管癌高发区的特征加合物。同时发现高发区居民外周血DNA中THP-dG水平显著高于低发地区居民,提示NPIP可能是高发区食管癌的致病因素^[7]。

不良饮食习惯可以导致食管癌的发生及进展,饮食过烫以及食用速度过快导致热损伤是河北省食管癌高发的重要诱因之一^[8]。同时,由于经济等原因导致营养缺乏,食用高脂食物,经常食用腌菜、泡菜、酸菜等腌制蔬菜及发霉食品等也对食管癌的发生具有重要影响^[9]。

1.2 河北省食管癌病因预防

我们团队针对以上主要危险因素进行宣传健康教育,有针对性地采取措施。对高发区卫生进行提升改建,进行饮用水定期检测并改善饮水设备,减少“三氮”的摄入。改良煤灶器具,加强通风换气,减少多环芳香族化合物的污染。同时,在政府的支持下开展了大面积的饮水改良、施钼肥、改变种植结构、推广核黄素盐等一级预防措施:①饮水改良。在磁县现场,1974年有深井98眼,1984年282眼,1994年452眼,2003年520眼。②施钼肥。1974年蔬菜人均产量40斤,1984年85斤,1994年221斤,2003年668斤,蔬菜产量不断提高。③改变粮食种植结构,20世纪70年代以玉米、红薯为主,目前是小麦、水稻、豆类^[10]。④推广核黄素盐。在政府领导与行业专家的大力支持和帮助下,在食用盐中增加核黄素并进行推广应用。20世纪90年代膳食营养调查和生

化分析表明,磁县的核黄素营养水平仅为供给量标准的53.3%^[11]。因此,从2000年开始河北省对磁县部分居民以核黄素碘盐形式补充核黄素以减少食管癌的发生^[12]。从2000年4月至2012年,已累计销售核黄素强化盐3100t^[10]。

除此之外,致力于调整高风险地区居民生活以及饮食习惯。增加居民维生素A、维生素E、胡萝卜素以及硒等微量元素摄入;改善烫热饮食、喜食用腌晒食品等不良习惯。为提高居民防控意识,河北省利用抗癌宣传周、下乡诊治等多种活动进行科普宣传,编写食管癌防癌、抗癌宣传册,利用多种媒介进行宣教。河北省食管癌的一级预防,将数十年病因学研究成果应用到实际工作中,控制或消除高危因素,普及食管癌防控知识,调动居民积极性,降低食管癌死亡率。

针对食管癌的癌前病变人群,我们团队从中草药中筛选和鉴定出具有临床应用价值的,能诱导细胞分化、逆转癌前病变的单体化合物,获得了国家发明专利,为将上消化道癌防治关口前移提供候选药物。从100多种中药中提取、纯化了理想化合物,如香加皮提取物抑制肿瘤增殖率是顺铂的20倍、羟基喜树碱的15倍;首次从中草药木鳖子乙醇提取物中分离和鉴定出具有抗癌活性的单体化合物对羟基桂皮醛,证实其具有逆转食管癌癌前病变、诱导癌细胞分化、调节免疫功能等作用^[13-14]。我们团队还发现连翘叶乙醇提取物、银莲花提取物、香豆素类和三萜化合物、五味子多糖、淫羊藿苷等中药有效成分具有诱导食管癌细胞凋亡,增加TRAIL敏感性,减轻食管癌放化疗副作用的效果^[15-18]。基于中药方剂配伍机理的中药有效成分配方,可诱导食管癌前病变逆转分化和诱导食管癌细胞向正常细胞方向分化,发挥增效、减毒作用。

2 河北省胃癌病因研究及预防

2.1 河北省胃癌病因研究

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是胃癌发展过程中重要危险因素,WHO 1994年确定Hp是胃第一致癌物,全球超过一半的人口感染了Hp^[19-20]。Hp直接定位于胃上皮细胞,是引起胃疾病的主要病原体。本团队多年来致力于发现Hp致胃癌的发生机制,研究表明,Hp至少部分通过分泌外膜囊泡介

导宿主细胞中的特异性蛋白质组学变化,诱导上皮细胞的致病性^[21]。同时,我们团队发现,在胃癌高发区分离的 *Hp*-400 能够促进炎症因子表达,通过影响胃上皮细胞 GES1 蛋白质组而促进肿瘤发生^[22]。一项 Meta 分析显示,健康个体 *Hp* 的根除治疗可降低 46% 的胃癌发病率和 39% 的胃癌死亡率^[23]。

此外,摄入高盐的食物、喜食腌制蔬菜等不良生活习惯也被证明与胃癌的高发病风险有关^[24-25]。

2.2 河北省胃癌病因预防

我们团队从 2012 年开始进行抗 *Hp* 羊奶和牛奶研发,此项成果有望解决胃癌高发人群病因预防的国际难题。该抗体奶属于优质纯牛奶,营养丰富,维持免疫稳态;针对抗体不产生耐药,没有副作用,是一种安全、有效、可以长期应用的抑制 *Hp* 感染的营养品,可预防胃癌发生。

研发过程中,我们团队从本地 *Hp* 感染者胃液中分离出 *Hp*,并对分离出的 *Hp* 进行 CAGA 和 VACA 的聚合酶链式反应并全基因组测序。用两株当地代表基因型菌株和 *Hp* 标准菌株制备免疫奶牛的混合疫苗,免疫奶牛生产抗 *Hp* 抗体奶。Ⅱ期临床实验结果显示,饮用抗体牛乳的患者 *Hp* 临床清除率分别为 32.2% 和 42.86%,获国家发明专利并推广应用^[26]。进一步培育 *Hp* 膜抗原蛋白免疫奶牛,其产生抗体奶的抗体滴度、效力和稳定性明显提升,进一步提高了对 *Hp* 清除率,目前正在进行多中心临床前试验和疫苗制备。

我们团队同样对中草药中防治胃癌的成分做了大量研究。研究发现香加皮杠柳苷可能通过增强活化 ERK1/2-EGR1 通路,增强 DR4 和 DR5 的活性,协同 TRAIL 诱导人胃癌细胞凋亡,增强人胃癌细胞对 TRAIL 的敏感性^[27]。

针对不良生活习惯,注重城乡居民癌症防治素养提升,研究评估居民抗癌知识知晓率。采用国家癌症中心和中国健康教育中心统一制定的调查问卷,以分层随机抽样方法在河北省多个县区抽取城乡居民进行上消化道癌防治素养面访调查,了解河北省城乡居民癌症防治素养情况及其影响因素,为今后癌症防治科普内容方案的制定提供了参考依据^[28]。同时在工作中针对癌症防治素养较低的居民制定更具针对性的癌症防治知识宣教策略,从而更加有效地提高居民的上消化道癌防治素养,降低其疾病负担。

3 上消化道癌的一级预防成果及展望

中国 20 岁以上成年人每年有 103.6 万例癌症死亡可归因于潜在可改变的风险因素,占癌症死亡的 45.2%,意味着近一半癌症死亡可通过一级预防来避免^[25]。其作用机制包括不吃霉变食物和陈粮,因霉变食物与陈粮含有黄曲霉素;少吃熏、硝、腌制、油炸食品,因熏制食品含苯并芘,腌制食品含亚硝酸盐,油炸食品含多环芳烃等致癌物;保持健康的生活习惯,包括控制吸烟、不酗酒、不吃硬食、不吃烫食、不蹲食、不偏食、不暴食,多吃新鲜蔬菜、水果;保持心情舒畅,避免忧虑过劳;加强体育锻炼,注意个人卫生;重视与癌症有关的慢性病、传染病的防治;预防 *Hp* 感染等有效措施^[29]。

经过近半个世纪的努力,河北省长年坚持开展人群防治,上消化道癌的发病率和死亡率已有明显的降低,说明河北省上消化道癌的防治取得了一定的成效。2018 年食管癌和胃癌发病率较 2011 年分别下降 62.48% 和 50.45%,死亡率较 1973—1975 年分别下降 83.65% 和 32.39%^[30]。在居民的防癌意识方面,我们团队的调查结果显示,河北省居民对于癌症防治核心知识的总体知晓和认同情况较好,总体知晓率为 79.0%,超过了“健康中国”行动中要求的 70% 的核心知识知晓率,也高于浙江、辽宁、四川等省份的总体知晓率^[31]。

从全国来看,在过去 27 年里,胃癌和食管癌的年龄标准化伤残调整寿命年(disability-adjusted life year, DALY)率下降了一半以上,但胃癌和食管癌的 DALY 仍然排在所有恶性肿瘤前 4 位^[32]。随着近年来多种诊治技术包含手术治疗、放化疗、靶向治疗及免疫治疗在内的多学科肿瘤综合治疗以及近年来新技术及新药物的应用,上消化道癌预后较前有所改善,但生存率仍然很低^[33-34]。

与癌症筛查和治疗相比,一级预防应该是抑制癌症负担增长最具成本效益的方式。当初级预防起作用时,对与癌症有许多重叠的危险因素的其他非传染性慢性疾病,例如心血管疾病和糖尿病等,都能起到积极的保护作用。此外,公共卫生干预措施总是具有积极的、超出目标人口的影响,并影响到没有直接接受干预措施的人口。在多学科综合发展的未来,病因预防也应当得到广泛关注与研究。

综上所述,针对上消化道癌病因的治疗是上消化道癌综合治疗的一部分,充分认识上消化道癌致病因素及其机制和对上消化道癌患者预后的影响,对于减少致病因素的暴露、减少上消化道癌发生及改善上消化道癌预后具有重要价值。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1):1-9.
- [3] Cancer Prevention and Control, Ministry of Health and Population. Cancer mortality survey report [M]. 1st ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980:53-70.
- [4] 张国生, 贺宇彤, 侯俊. 河北省 1990 年—1992 年恶性肿瘤死亡的地理分布[J]. 中国肿瘤, 1998, 7(5):21.
Zhang GS, He YT, Hou J. The geographical distribution of cancer death in Hebei Province 1990—1992 [J]. China Cancer, 1998, 7(5):21.
- [5] 陈万青, 张思维, 陈志峰. 中国食管癌胃癌高发区贛门癌流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(12):4-6.
Chen WQ, Zhang SW, Chen ZF. An epidemiologic trend analysis on cardiac cancer in high incidence areas of esophageal cancer and gastric cancer in China [J]. China Cancer, 2008, 17(12):4-6.
- [6] 宋国慧, 李东方. 河北省磁县食管癌早诊早治实践与思考[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(1):39-41.
Song GX, Li DF. Practice of early diagnosis and treatment for esophageal cancer in Cixian, Hebei Province[J]. China Cancer, 2015, 24(1):39-41.
- [7] Totsuka Y, Lin Y, He Y, et al. DNA adductome analysis identifies N-nitrosopiperidine involved in the etiology of esophageal cancer in Cixian, China[J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(8):1515-1527.
- [8] 冉进军, 韩乐飞, 杨晓妍, 等. 食管癌危险饮食因素的 Meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6):644-647.
Ran JJ, Han LF, Yang XY, et al. The risk dietary factors of esophageal carcinoma: a meta-analysis [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2014, 22(6):644-647.
- [9] Navarro Silvera SA, Mayne ST, Gammon MD, et al. Diet and lifestyle factors and risk of subtypes of esophageal and gastric cancers: classification tree analysis [J]. Ann

Epidemiol, 2014, 24(1):50-57.

- [10] 单保恩. 食管癌高发区综合防治研究 [C]// 中国科学技术协会. 第十四届中国科协年会第 17 分会场: 环境危害与健康防护研讨会论文集. 石家庄: 生物医学工程研究, 2012:103-105.
Shan BE. Study on comprehensive prevention and treatment in high-incidence areas of esophageal cancer [C]// China Association for Science and Technology. The 17th Session of the 14th Annual Conference of China Association for Science and Technology: proceedings of seminar on environmental hazards and health protection, shijiazhuang: Journal of Biomedical Engineering Research, 2012:103-105.
- [11] 魏慧娟, 罗贤愁, 李中莺, 等. 食管癌高发区河北磁县农民膳食营养状况调查[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1997:167.
Wei HJ, Luo XC, Li ZQ, et al. Investigation on dietary nutrition status of farmers in Cixian County, Hebei Province, with high incidence of esophageal cancer[M]. Beijing: Military Medical Science Press, 1997:167.
- [12] 贺宇彤, 李烨, 单保恩, 等. 食管癌高发区核黄素强化盐干预效果评价[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(3):2.
He YT, Li Y, Shan BE, et al. Investigation of effect of riboflavin-fortified salt nutrition intervention among a high esophageal cancer incidence population [J]. Chinese Journal of Public Health, 2009, 25(3):2.
- [13] 赵连梅, 艾军, 张倩, 等. 香加皮杠柳苷诱导人食管癌细胞凋亡及其作用机制的研究 [J]. 肿瘤, 2009, 29(11):1025-1030.
Zhao LM, Ai J, Zhang Q, et al. Periplocin(a sort of ethanol from cortex periplocae) induces apoptosis of esophageal carcinoma cells by influencing expression of related genes [J]. Cancer, 2009, 29(11):1025-1030.
- [14] 赵连梅, 韩丽娜, 单保恩, 等. 木鳖子提取物体外抗肿瘤活性的初步研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 22(1):19-23.
Zhao LM, Han LN, Shan BE, et al. Anti-tumor activity of cochinchina momordica seed extract[J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2010, 22(1):19-23.
- [15] 雷秋香, 赵连梅, 颜晰, 等. 连翘叶乙醇提取物对人食管癌细胞增殖抑制作用的研究[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(4):394-399.
Lei QX, Zhao LM, Yan X, et al. Ethanol extract from forsythia suspensa leaf suppresses human esophageal carcinoma cells growth[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 39(4):394-399.
- [16] 赵学涛. 中药多被银莲花提取物抗肿瘤及免疫学调节作用的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.

- Zhao XT. Experimental study on the anti-tumor and immunological modulation effects of traditional Chinese medicine in anemone extract [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2006.
- [17] 刘丽华,刘登湘,马鸣,等. 五味子提取物预防辐射所致免疫损伤的实验研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2012, 24(2): 4.
- Liu LH, Liu DX, Ma M, et al. Schisandra chinensis extract on immune injury by radiation [J]. Carcinogenesis & Teratogenesis & Mutagenesis, 2012, 24(2): 4.
- [18] 纪昕,李伟皓,王崇,等. 淫羊藿苷对食管癌细胞 EC9706 增殖与凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 143–147.
- Ji X, Li WH, Wang C, et al. Effect of icariin on proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells EC9706[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(3): 143–147.
- [19] Alexander RPW. Helicobacter pylori and gastric cancer[J]. Am J Med, 1999, 107(6): 646–647.
- [20] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420–429.
- [21] Wei S, Li X, Wang J, et al. Outer membrane vesicles secreted by Helicobacter pylori transmitting gastric pathogenic virulence factors [J]. ACS Omega, 2022, 7(1): 240–258.
- [22] 魏思思,邓晓晴,王菡,等. 胃癌高发区幽门螺杆菌对胃上皮细胞系 GES1 蛋白质组的影响 [J]. 基础医学与临床, 2020, 40(12): 1619–1625.
- Wei SS, Deng XQ, Wang X, et al. Effect of Helicobacter pylori isolated from the high incidence area of gastric cancer on the proteome of gastric epithelial cell line GES1 [J]. Basic & Clinical Medicine, 2020, 40(12): 1619–1625.
- [23] Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Gut, 2020, 69(12): 2113–2121.
- [24] Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions[J]. J Nutr, 2020, 150(4): 663–671.
- [25] Chen W, Xia C, Zheng R, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(2): e257–e269.
- [26] 赵连梅,魏思思,武一鹏,等. 含幽门螺杆菌特异性抗体牛奶清除幽门螺杆菌效果的临床随机试验 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(2): 274–277.
- Zhao LM, Wei SS, Wu YP, et al. Clearance effect of milk containing anti-Helicobacter pylori specific antibody: a randomized clinical trial[J]. Chinese Journal of Immunology, 2017, 33(2): 274–277.
- [27] 孙佳玮,魏思思,董佩,等. 香加皮杠柳苷联用 TRAIL 对胃癌 SGC-7901 和 MGC-803 细胞的作用及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1076–1080.
- Sun JW, Wei SS, Dong P, et al. Effect of combined treatment of cortex periplocae and TRAIL on gastric cancer SGC-7901 and MGC-803 cells and its mechanism [J]. Chineses Journal of Cancer Biotherapy, 2017, 24(10): 1076–1080.
- [28] 丁高恒,刘玉琴,李博,等. 2018 年中国上消化道癌高发区居民癌症防治核心知识知晓率及其影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(21): 1599–1605.
- Ding GH, Liu YQ, Li B, et al. Investigation and analysis on the awareness rate and influencing factors of cancer prevention and control core knowledge in the high incidence area of upper gastrointestinal cancer in China in 2018[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2021, 28(21): 1599–1605.
- [29] 陈万青,贺宇彤,孙喜斌,等. 上消化道三种恶性肿瘤的危险因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(3): 244–248.
- Chen WQ, He YT, Sun XB, et al. Analysis of risk factors for upper gastrointestinal cancer in China: a multicentric population-based case-control study[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2011, 45(3): 244–248.
- [30] Liang D, Liang S, Jin J, et al. Gastric cancer burden of last 40 years in North China (Hebei Province): a population-based study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(2): e5887.
- [31] 李道娟,刘江惠,梁迪,等. 河北省居民癌症防治核心知识知晓情况调查分析[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(6): 437–444.
- Li DJ, Liu JH, Liang D, et al. Survey on awareness of cancer prevention in residents of Hebei Province [J]. China Cancer, 2021, 30(6): 437–444.
- [32] Sun D, Li H, Cao M, et al. Cancer burden in China: trends, risk factors and prevention [J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(4): 879–895.
- [33] Liu CM, Liang D, Jin J, et al. Research progress on the relationship between zinc deficiency, related microRNAs, and esophageal carcinoma [J]. Thorac Cancer, 2017, 8(6): 549–557.
- [34] Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9: 718–725.