

血清外泌体 MT1-MMP mRNA 在胃癌患者中的表达及其与预后的关系^{*}

林耀庭 王艳良 武晓勇 张振胜 谭义炫

(海南医学院附属儋州市人民医院普通外科, 海南 儋州 571700)

【摘要】 目的 探讨血清外泌体膜 1 型基质金属蛋白酶(MT1-MMP)mRNA 在胃癌患者中的表达及其与预后的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月—2018 年 7 月我院行胃癌切除术的 98 例患者为研究对象。采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)测定患者癌组织、癌旁正常组织中 MT1-MMP mRNA 表达量,分析患者临床病理参数与胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达量的关系;对 98 例患者进行随访,统计术后 3 年内存活率,比较存活亚组($n=62$)与死亡亚组($n=36$)患者入组时的胃癌组织与癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平,运用受试者工作曲线(ROC)分析 MT1-MMP mRNA 表达水平对术后 3 年内存活状态的预测效能。**结果** 98 例患者胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平(0.96 ± 0.12)显著高于癌旁组织(0.80 ± 0.09)($P < 0.05$);患者胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达量与淋巴结转移、浸润程度、TNM 分期有关($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径大小及分化程度无关($P > 0.05$);98 例患者术后 3 年存活亚组入组时的胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平显著高于死亡亚组($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,胃癌组织、癌旁组织 MT1-MMP mRNA 表达水平对患者术后 3 年生存状态的预测效能有一定局限性($AUC = 0.760, 0.691$),胃癌组织与癌旁组织联合检验的预测效能明显高于单一检测($AUC = 0.813$)。**结论** 胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达与肿瘤的淋巴转移、TNM 分期及浸润程度相关,可一定程度上指导预后。

【关键词】 胃癌;实时荧光定量 PCR;膜 1 型基质金属蛋白酶;ROC 曲线

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 07. 011

Expression of serum exosome MT1-MMP mRNA and its relationship with prognosis in patients with gastric cancer

LIN Yaoting, WANG Yanliang, WU Xiaoyong, ZHANG Zhensheng, TAN Yixuan

(Department of General Surgery, Danzhou People's Hospital, Hainan Medical College, Danzhou 571700, Hainan, China)

【Abstract】 Objective To analyze the expression of serum exosome membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) mRNA in patients with gastric cancer and its relationship with prognosis. **Methods** 98 patients who underwent gastric cancer resection in the hospital from March 2016 to July 2018 were selected as the research subjects. RT-PCR was used to determine the expressions of MT1-MMP mRNA in cancer tissues and adjacent normal tissues of patients. The relationship between clinicopathological parameters and expression level of MT1-MMP mRNA in gastric cancer tissues was analyzed. Follow-up was performed on 98 patients, and the survival rate within 3 years after surgery was statistically analyzed. The expression levels of MT1-MMP mRNA in gastric cancer tissues and adjacent tissues of patients in survival subgroup and death subgroup were compared, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive efficiency of MT1-MMP mRNA expression level on survival status within 3 years after surgery. **Results** The expression level of MT1-MMP mRNA with (0.96 ± 0.12) in gastric cancer tissues of 98 patients was obviously higher than (0.80 ± 0.09) in adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression level of MT1-MMP mRNA in gastric cancer tissues of patients was related to the lymph node metastasis, degree of infiltration, and TNM staging ($P < 0.05$), but was not related to gender, age, tumor location, tumor diameter and differentiation degree ($P > 0.05$). Among the 98

基金项目:海南省卫生计生行业科研课题(19A200054)

引用本文:林耀庭,王艳良,武晓勇,等.血清外泌体 MT1-MMP mRNA 在胃癌患者中的表达及其与预后的关系[J].西部医学,2023,35(7):996-1000. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 07. 011

patients, the expression levels of MT1-MMP mRNA in gastric cancer tissues and adjacent tissues of survival subgroup ($n=62$) at 3 years after surgery were markedly higher compared with those in death subgroup ($n=36$) ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the expression level of MT1-MMP mRNA in adjacent tissues had obvious limitations in predicting the survival status at 3 years after surgery ($AUC=0.691$), and the combined detection of gastric cancer tissues and adjacent tissues had good predictive efficiency ($AUC=0.813$). **Conclusion** The expression of MT1-MMP mRNA in gastric cancer tissues is related to the lymph node metastasis, TNM staging and degree of infiltration, and can guide the prognosis to some extent.

【Key words】 Gastric cancer; Real-time fluorescent quantitative PCR; Membrane type 1-matrix metalloproteinases; ROC curve

胃癌患者以疼痛、黑便、呕血等为主要症状,还可能出现黄疸、脾肿大等症状^[1-2]。2014 年的一项调查显示,我国胃癌的发病率为 19.51/10 万,是继肺癌、肝癌以外的第 3 大恶性肿瘤^[3]。有研究指出,我国胃癌患者占全球 42%,且进展期胃癌比例高达 70%^[4]。目前关于胃癌的病理机制还需更多临床实验探究。血清外泌体膜 1 型基质金属蛋白酶(Membrane type 1-matrix metalloproteinases, MT1-MMP)属于含 Zn^{2+} 类蛋白水解酶,可降解多种细胞外基质(ECM)成分,利于肿瘤细胞的转移^[5-6]。近年来,关于胃癌患者 MT1-MMP mRNA 表达及预后关系鲜有报道。本研究采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测 98 例患者胃癌组织与癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 的表达,并结合患者的术后 3 年生存率,分析 MT1-MMP 与胃癌发生发展的关系,以期为胃癌的临床治疗寻求新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月—2018 年 7 月我院行胃癌切除术的 98 例患者为研究对象。胃癌切除术中分别取患者的胃癌组织及癌旁正常胃粘膜组织为研究标本,术后进行组织病理验证。纳入标准:①病理组织验证确诊的胃腺癌患者^[7]。②年龄 25~70 岁,首次确诊者。③入组前未进行胃癌化疗治疗或免疫抑制剂治疗者。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①精神异常无法配合研究者。②预计生存周期不足半年者。③患有全身传染性疾病或再生障碍性贫血等血液系统疾病者。④临床资料缺失不全或不同意本研究。脱落标准:中途自主退出研究或随访失访者。98 例胃癌患者中男 60 例,女 38 例,年龄 30~65 岁,平均年龄(48.12 ± 8.57)岁;解剖学部分分为:胃体 29 例,胃窦 46 例,贲门胃底部 23 例;临床分期:Ⅰ~Ⅱ期 23 例,Ⅲ~Ⅳ期 75 例。本研究获医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 研究样本的获取及 cDNA 的合成 胃癌切除术中手术切除大标本 30 min 内,分别切取患者胃癌组

织及癌旁正常组织(距离胃癌切除标本边缘 5 cm 处未发生癌变的正常组织),快速放置液氮中进行样本保留;采用 Trizol 法提取上述组织样本中的总 RNA,运用 NanoDrop2000(美国 Thermofisher)超微量分光光度计检测 RNA 浓度和纯度,以 $OD_{260/280}$ 为 1.7~1.8 表示 RNA 纯度良好;采用 PrimeScriptTM RT reagent Kit with gDNA Eraser(日本 TaKaRa)试剂盒合成 cDNA 文库。

1.2.2 MT1-MMP mRNA 的表达检测 采用荧光定量酶(上海生工)及 RT-PCR 仪(美国, BioRad)进行 PCR 扩增:配制 25.0 μ L 反应体系:目的基因上下游引物各 2.0 μ L, cDNA 模板 2.0 μ L, SYBR Premix(日本 TaKaRa)12.5 μ L, DEPC 水 6.5 μ L;反应参数设置:94 $^{\circ}$ C 变性, 60 $^{\circ}$ C 退火, 72 $^{\circ}$ C 延伸, 共 40 个循环;溶解曲线为 75 $^{\circ}$ C for 60 s, 95 $^{\circ}$ C for 1 s;以 β -actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 MT1-MMP 基因的 mRNA 相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列
Table 1 RT-PCR primers sequences

基因	引物序列(5'-3')
MT1-MMP	上游: GAGGGCTGCCTACCGACAAGAT
	下游: CCTTCCAGACTTTGATGTTCTTGG
β -actin	上游: AAATCGTGTGCGTGACATTAA
	下游: CTCGTCATACTCCTGCTTG

1.3 观察指标 采用 RT-PCR 检测患者胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 相对表达量;分析患者胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平与患者年龄、肿瘤位置、直径大小等参数的关系;对 98 例患者进行术后随访,统计术后 3 年全因死亡率,比较存活亚组($n=62$)与死亡亚组($n=36$)患者入组时的胃癌组织与癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平;应用 ROC 曲线分析胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平对术后 3 年内生存状态的预测效能。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 20.0 软件分析数据,胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 相对表达量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用重

复测量方差分析,方差齐两两比较采用 LSD-*t* 检验;以敏感度为纵坐标,1-特异度为横坐标,绘制上述 MT1-MMP mRNA 表达对本组患者胃癌术后 3 年内生存状态预测价值分析的 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)及最佳截断值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织与癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达量比较 本研究获取的所有癌旁组织、胃癌组织样本中均可检测到 MT1-MMP 及内参基因 β -actin 的表达,其中胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平(0.96 ± 0.12)显著高于癌旁组织(0.80 ± 0.09),组间比较差异有统计学意义($t = 10.559, P < 0.05$)。

2.2 胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达与患者病理参数的关系 胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平与患者的淋巴结转移、浸润程度、TNM 分期有关($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径大小及分化程度无关($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达与患者病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Relationship between MT1-MMP mRNA expression in gastric cancer tissues and pathological parameters of patients

临床病理参数	<i>n</i>	MT1-MMP mRNA	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别			1.614	0.110
男	60	0.97 ± 0.10		
女	38	0.94 ± 0.07		
年龄(岁)			1.900	0.061
<60	87	0.95 ± 0.19		
≥60	11	1.04 ± 0.27		
肿瘤位置			2.238	0.112
胃体	29	1.01 ± 0.20		
胃窦	46	0.95 ± 0.17		
贲门胃底部	23	0.91 ± 0.14		
肿瘤直径大小(cm)			1.826	0.071
≤5.0	67	0.98 ± 0.17		
>5.0	31	0.91 ± 0.19		
肿瘤分化程度			1.640	0.104
高、中分化	57	0.93 ± 0.17		
低分化	41	0.99 ± 0.19		
浸润程度			4.127	0.001
T1~T2	20	0.88 ± 0.12		
T3~T4	78	0.98 ± 0.09		
淋巴结转移			13.251	0.001
有	18	1.20 ± 0.10		
无	80	0.91 ± 0.08		
TNM 分期			4.010	0.001
I~II 期	23	0.80 ± 0.13		
III~IV 期	75	1.01 ± 0.24		

2.3 存活亚组与死亡亚组入组时 MT1-MMP mRNA 表达量比较 术后 3 年内,98 例患者存活 62 例(63.27%),死亡 36 例(36.73%);存活亚组入组时的

胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平显著高于死亡亚组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 存活亚组与死亡亚组入组时 MT1-MMP mRNA 表达量比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of MT1-MMP mRNA expression level at enrollment between survival subgroup and death subgroup

组别	<i>n</i>	胃癌组织	癌旁组织
存活亚组	62	1.04 ± 0.13	0.84 ± 0.11
死亡亚组	36	0.82 ± 0.10	0.73 ± 0.09
<i>t</i>		8.754	5.089
<i>P</i>		0.001	0.001

2.4 MT1-MMP mRNA 表达量对术后 3 年内生存状态的预测价值分析 以胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平为检验变量,以是否死亡为状态变量,取变量值为 1,绘制 ROC 曲线,胃癌组织与癌旁组织联合检验对患者术后 3 年内存活状态的预测价值明显高于单项检测(AUC = 0.813)。见表 4、图 1。

表 4 MT1-MMP mRNA 表达量对术后 3 年内生存状态的预测价值
Table 4 Analysis of predictive value of MT1-MMP mRNA expression level on survival status within 3 years after surgery

指标	AUC	Cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	95%CI
胃癌组织	0.760	0.960	72.60	72.20	0.448	0.662~0.857
癌旁组织	0.691	0.805	51.60	80.60	0.322	0.586~0.797
胃癌组织+癌旁组织	0.813	—	79.00	75.00	0.540	0.723~0.904

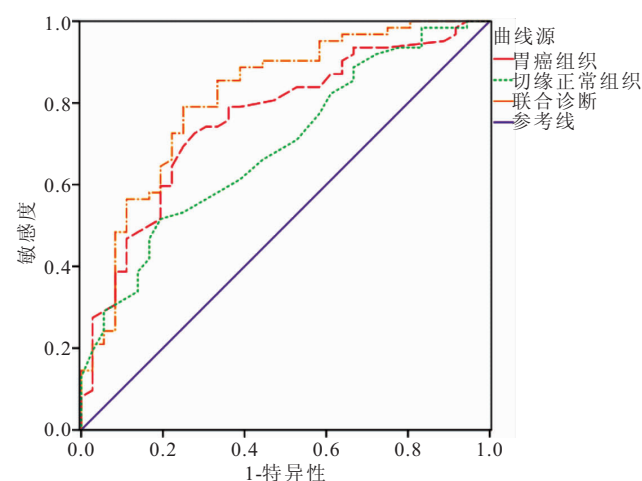


图 1 MT1-MMP mRNA 表达量对术后 3 年内生存状态的预测价值的 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curves of predictive value of MT1-MMP mRNA expression level on survival status within 3 years after surgery

3 讨论

手术是治疗胃癌的重要手段,但如何提高患者的术后生存率仍是目前医学界共同关注的焦点^[8]。研究指出,肿瘤细胞的浸润和转移是决定患者预后的关

键^[9]。基质金属蛋白酶(MMPs)在肿瘤细胞及基质间分子信号交流中发挥重要作用^[10]。MMPs 作为依赖 Zn^{2+} 与 Ca^{2+} 的肽链内肽酶,具有广泛的底物特异性,可降解细胞外基质及基底膜^[11],如纤维结合蛋白、基底膜胶原蛋白等,破坏组织屏障,还可降解骨基质,调控细胞生长、血管发生等反应^[12]。MT1-MMP 为 MMPs 家族中由肿瘤细胞和(或)基质成纤维细胞合成并分泌的一种膜结合蛋白^[13-14]。本研究结果显示,胃癌患者组织中的 MT1-MMP mRNA 表达水平显著高于癌旁组织,与何淑兵等^[15]研究结果相符。

本研究中进一步临床特征分析显示,肿瘤浸润程度、淋巴结转移及 TNM 分期与癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平有关。提示 MT1-MMP 参与肿瘤细胞的迁徙及转移过程^[16]。MT1-MMP 可在细胞膜表面形成三聚体复合物,活化 MMP-1、2、9 等多种 MMPs,特别是活化的 MMP-2 可特异性降解 ECM 中的Ⅳ型胶原成分,有利于肿瘤细胞转移至全身^[17]。同时,MT1-MMP 还具有促进血管新生的作用^[18]。相关研究表明,MT1-MMP 可诱导血管生长因子受体、碱性成纤维细胞生长因子等多种血管生长因子高表达,继而激活 MT1-MMP 转录酶,共同促进血管生成及肿瘤发展^[19-20]。另外,MT1-MMP 还可通过特异性清除补体 C3b、C4b,抑制补体增殖链式反应,实现肿瘤细胞的免疫逃逸,使其可继续生存转移^[21]。余俊青等^[22]研究表明姜黄素可通过降低 MT1-MMP 蛋白表达,调控乳腺癌细胞的增殖,从侧面反映 MT1-MMP 在癌症发生发展中的作用。苗杰等^[23]采用免疫组化法显示,食管胃交界部腺癌组织中 MT1-MMP 表达阳性率显著高于异型增生组和正常组,且组织低/未分化组、浸润深度达浆膜层及有淋巴转移者的表达阳性率显著高于高/中分化、浸润深度未及浆膜层和无淋巴转移者,为本研究提供理论支持。

此前,有研究指出血清外泌体 MT1-MMP 是诊断胃癌的潜在生物标志,其在胃癌患者中的表达较慢性胃炎组、非典型增生组及健康对照组明显提高,对胃癌有良好的诊断效能($AUC = 0.788$, 敏感度为 63.9%, 特异度为 87.1%)^[24]。但关于 MT1-MMP 水平与患者预后状态方面研究较少。本研究对 98 例患者进行术后随访,统计其 3 年内存活率,结果显示,胃癌组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平对患者术后存活状态的预测效能良好($AUC = 0.760$),癌旁组织的预测效能具有一定局限性($AUC = 0.691$),胃癌组织+癌旁组织联合检验的预测效能($AUC = 0.813$)明显高于单一项检测。说明组织中 MT1-MMP mRNA 表达水平可一定程度上反映患者的预后状态,但需结合

其他检查结果综合评估,以提高临床诊断效能^[25]。本研究还存在明显不足:为单中心临床设计,且样本量少,研究结论局限性明显,期待后续进一步完善。

4 结论

MT1-MMP 可能在胃癌的浸润及转移中发挥作用,其表达水平与浸润程度、淋巴转移和 TNM 分期相关。胃癌组织及癌旁组织中 MT1-MMP 表达水平联合检测,对患者预后状况具有一定指导意义,为胃癌的临床诊疗提供了新思路。

【参考文献】

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, *et al.* Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] 王卉卉,张炜宇,李爱英,等. TGF- β 1 通过 JAK2STAT3 信号对胃癌细胞侵袭和转移的影响[J]. *西部医学*, 2022, 34(2): 200-204, 210.
- [3] YANG L, ZHENG R, WANG N, *et al.* Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(3): 291-298.
- [4] 王胤奎,李子禹,陕飞,等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2): 168-174.
- [5] LI B, LOU G, ZHOU J. MT1 MMP promotes the proliferation and invasion of gastric carcinoma cells via regulating vimentin and E cadherin[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2519-2526.
- [6] XIA X D, ALABI A, WANG M, *et al.* Membrane-type I matrix metalloproteinase (MT1-MMP), lipid metabolism, and therapeutic implications[J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(7): 513-526.
- [7] 胡祥. 2014 年第 4 版日本《胃癌治疗指南》更新要旨[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(1): 16-19.
- [8] AJANI J A, LEE J, SANO T, *et al.* Gastric adenocarcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17036.
- [9] 朱小坚,朱正明. 肿瘤微环境在胃癌腹膜转移中的作用及其分子机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(15): 1916-1921.
- [10] JI X, XIE S, JIAO Y, *et al.* MT1-MMP activatable fluorogenic probes with enhanced specificity via high-affinity peptide conjugation for tumor imaging[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(8): 2308-2317.
- [11] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [12] 田德福,吴宏,杨洲明. 基质金属蛋白酶 2、血管内皮生长因子在胆囊癌中的表达及与患者预后的关系[J]. *癌症进展*, 2021, 19(10): 1043-1046, 1075.
- [13] GRAFINGER O R, GORSHTEN G, STIRLING T, *et al.* β 1 integrin-mediated signaling regulates MT1-MMP phosphorylation to promote tumor cell invasion[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(9): jcs239152.
- [14] PLANCHON D, RIOS MORRIS E, GENEST M, *et al.* MT1-MMP targeting to endolysosomes is mediated by upregulation of

- flotillins[J]. J Cell Sci, 2018, 131(17): jcs218925.
- [15] 何淑兵,左东明,张文山,等. 胃癌组织中 sfrp5 基因甲基化及 MT1-MMP 表达与胃癌生物学特性的关系[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(1): 62-66.
- [16] SHAVERDASHVILI K, ZHANG K, OSMAN I, *et al.* MT1-MMP dependent repression of the tumor suppressor SPRY4 contributes to MT1-MMP driven melanoma cell motility[J]. Oncotarget, 2015, 6(32): 33512-33522.
- [17] WAN G, LIU Y, ZHU J, *et al.* SLFN5 suppresses cancer cell migration and invasion by inhibiting MT1-MMP expression via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. Cell Signal, 2019, 59: 1-12.
- [18] 翁懿晖. MT1-MMP 在甲状腺乳头状癌中的表达和意义[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [19] FERRARI R, MARTIN G, TAGIT O, *et al.* MT1-MMP directs force-producing proteolytic contacts that drive tumor cell invasion[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4886.
- [20] 马鑫,梁丽. 子宫腺肌病组织中 PEDF、VEGF 及 MT1-MMP、MMP2 的表达关系及其临床意义[J]. 徐州医学院学报, 2019, 39(5): 323-327.
- [21] KNAPINSKA A M, FIELDS G B. The Expanding Role of MT1-MMP in Cancer Progression[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(2): 77.
- [22] 余俊青,姚广裕,胡晓磊,等. 姜黄素通过降低 MT1-MMP 表达抑制乳腺癌细胞的增殖与侵袭[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9): 1394-1396.
- [23] 苗杰,郭秀芳,许欣,等. 食管胃交界部腺癌中 CD151、MT1-MMP 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(3): 260-263.
- [24] DONG Z, SUN X, XU J, *et al.* Serum Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) mRNA Protected by Exosomes as a Potential Biomarker for Gastric Cancer[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7770-7783.
- [25] 朱旭斌,吕翔,董云生,等. 胃腺癌组织 CD151、Cav-1 与 MT1-MMP 的表达及其临床意义[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 384-387.

(收稿日期: 2022-03-03; 修回日期: 2023-04-03; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 995 页)

- [12] 严菲,郭小丽. 痰热清注射液联合利奈唑胺、埃索美拉唑治疗老年胃溃疡合并肺炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20): 4932-4935.
- [13] 车章洪,曾芳. 埃索美拉唑四联疗法治疗 Hp 阳性消化性溃疡疗效及血清炎症因子的关联性研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1382-1386.
- [14] 徐珊珊,程红杰,高岩,等. 脘腹祛痛汤结合埃索美拉唑镁肠溶片治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(10): 976-980.
- [15] RAO W, XIE M, ZANG Y J, *et al.* Chronic atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection status in liver transplant recipients[J]. Transpl Infect Dis, 2021, 23(3): e13513.
- [16] WANG Y K, SHEN L, YUN T, *et al.* Histopathological classification and follow-up analysis of chronic atrophic gastritis[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(16): 3838-3847.
- [17] RODRIGUEZ-CASTRO K I, FRANCESCHI M, MIRAGLIA C, *et al.* Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis[J]. Acta Biomed, 2018, 89(8-S): 100-103.
- [18] KOTELEVETS S M, CHEKH S A. Screening, Monitoring, and Treatment of Precancerous Atrophic Gastritis in the Prospective Study for Seven Years[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(2): 331-336.
- [19] WONG C C, KANG W, XU J, *et al.* Prostaglandin E2 induces DNA hypermethylation in gastric cancer in vitro and in vivo[J]. Theranostics, 2019, 9(21): 6256-6268.
- [20] LOPES C, PEREIRA C, FARINHA M, *et al.* Prostaglandin E2 Pathway Is Dysregulated in Gastric Adenocarcinoma in a Caucasian Population[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7680.
- [21] MOMMERSTEEG M C, SIMOVIC I, YU B, *et al.* Autophagy mediates ER stress and inflammation in Helicobacter pylori-related gastric cancer[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2015238.
- [22] WANG T, HE C. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System [J]. Curr Drug Targets, 2020, 21(3): 213-227.
- [23] 杨会,朱宇麟,王忠慧,等. 缺血再灌注损伤对大鼠肝大部切除后残肝组织 TNF- α /IL-6/STAT-3 信号通路的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(4): 510-514.
- [24] 黄懋敏,董丹丹,亓丹丹,等. 慢性萎缩性胃炎患者 Hp 感染与 TGF- β R II、IL-6 和 TNF- α 的表达研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 751-756.
- [25] 杨静波,赵长普,张娟. 乌梅丸对慢性萎缩性胃炎患者血清炎症指标、免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 158-162.

(收稿日期: 2022-06-13; 修回日期: 2023-05-16; 编辑: 刘灵敏)