

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.023

幽门螺杆菌感染性胃癌组织中 cyclinD1、MMP-9 的表达及其临床意义*

朱文景¹ 李智雄¹ 安乃瑞² 张凯光¹ 高明太^{3Δ}

(1 兰州大学第一临床医学院病理实验室 甘肃 兰州 730000; 2 武汉大学中南医院检验科 湖北 武汉 430071;

3 兰州大学第一医院外科 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的:探讨幽门螺杆菌(HP)感染性胃癌组织中细胞周期蛋白 D1(cyclinD1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达及其临床意义。**方法:**选取 2016 年 12 月到 2018 年 6 月期间在兰州大学第一医院接受治疗的胃癌患者 80 例,收集其手术切除的病理组织。采用 C-14 呼气试验和改良 Giemsa 染色检测患者 HP 感染的情况,采用免疫组化法检测胃癌组织中 cyclinD1、MMP-9 表达情况。分析 HP 感染、cyclinD1、MMP-9 表达与胃癌患者临床病理特征的关系,并分析胃癌患者 HP 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达的相关性。**结果:**80 例胃癌患者 HP 感染阳性 56 例(70.00%),阴性 24 例(30.00%)。有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 HP 感染阳性率高于无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者 ($P<0.05$)。80 例胃癌患者 cyclinD1 阳性表达 45 例(56.25%),阴性表达 35 例(43.75%),MMP-9 阳性表达 65 例(81.25%),阴性表达 15 例(18.75%),TNM 临床分期为 III+IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 cyclinD1、MMP-9 阳性表达率明显高于 TNM 临床分期为 I+II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者 ($P<0.05$)。HP 感染阳性患者的 cyclinD1 阳性表达率和 MMP-9 阳性表达率均明显高于 HP 感染阴性患者 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,胃癌患者 HP 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达均呈正相关 ($P<0.05$)。**结论:**胃癌患者的 HP 感染情况与淋巴结转移、浸润深度有关,cyclinD1 和 MMP-9 的表达与 TNM 临床分期、分化程度、淋巴结转移、浸润深度有关,且胃癌患者 HP 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达均呈正相关。

关键词:胃癌;幽门螺杆菌;细胞周期蛋白 D1;基质金属蛋白酶-9;临床意义**中图分类号:**R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1103-04Expression and Clinical Significance of CyclinD1 and Matrix Metalloproteinase-9 in *Helicobacter Pylori* Infected Gastric Carcinoma*ZHU Wen-jing¹, LI Zhi-xiong¹, AN Nai-ru², ZHANG Kai-guang¹, GAO Ming-tai^{3Δ}

(1 Pathology Laboratory, The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

2 Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071, China;

3 Department of Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of cyclinD1 and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in *helicobacter pylori* (HP) infected gastric carcinoma and its clinical significance. **Methods:** 80 patients with gastric cancer who were treated in Lanzhou University First Hospital from December 2016 to June 2018 were selected and their pathological tissues were collected. C-14 breath test and modified Giemsa staining were used to detect the status of HP infection. Immunohistochemistry was used to detect the expression of cyclinD1 and MMP-9 in gastric cancer tissues. The relationship between HP infection and cyclinD1, MMP-9 expression and clinicopathological features of patients with gastric cancer was analyzed. The correlation between HP infection and cyclinD1, MMP-9 expression in patients with gastric cancer was analyzed. **Results:** In 80 patients with gastric cancer, 56 cases were positive for HP infection (70.00%) and 24 cases were negative (30.00%). The positive rate of HP infection in gastric cancer patients with lymph node metastasis and depth of invasion with T3+T4 was higher than that in gastric cancer patients without lymph node metastasis and depth of invasion with T1+T2 ($P<0.05$). In 80 patients with gastric cancer, 45 cases were positive for cyclinD1 expression (56.25%), 35 cases were negative expression (43.75%), 65 cases were positive for MMP-9 expression (81.25%), 15 cases were negative expression (18.75%). The positive expression rates of cyclinD1 and MMP-9 in gastric cancer patients with TNM stage for III+IV stage, low differentiation, lymph node metastasis and depth of invasion with T3+T4 were significantly higher than that of TNM stage for I+II stage, moderately high differentiation, no lymph node metastasis and depth of invasion with T1+T2 ($P<0.05$). The positive rate of cyclinD1 and MMP-9 in HP positive group was significantly higher than that in HP negative group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that HP infection was positively correlated with cyclinD1 and MMP-9 expression in patients with gastric cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** HP infection in patients with

* 基金项目:甘肃省卫生行业科研资助计划项目(GSWST2015-0116)

作者简介:朱文景(1990-),男,硕士研究生,研究方向:普外科病理学,E-mail: zhuwj16@lzu.edu.cn

Δ 通讯作者:高明太(1963-),男,硕士,主任医师,研究方向:癌组织病理学,E-mail: ldyy6865@163.com

(收稿日期:2019-06-21 接受日期:2019-07-18)

gastric cancer is related to lymph node metastasis and depth of invasion. The expression of cyclinD1 and MMP-9 is related to TNM clinical stage, differentiation, lymph node metastasis and depth of invasion. Moreover, *HP* infection is positively correlated with cyclinD1 and MMP-9 expression in gastric cancer patients.

Key words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Cyclin D1; Matrix metalloproteinase-9; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1103-04

前言

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率,且患者预后差、病死率高^[1-3]。肿瘤细胞的增殖、凋亡在恶性肿瘤的发生、发展中起到关键性的作用,细胞周期蛋白 D(cyclinD)是细胞周期调节中的重要因子,共有 cyclinD1、cyclinD2、cyclinD3 三个亚型,其中 cyclinD1 是 G1 期细胞增殖信号中的重要蛋白,可促进细胞进入 S 期^[4-6]。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一种内源性蛋白水解酶,可降解肿瘤表面的基质和基底膜,从而导致肿瘤细胞向周围组织侵袭和浸润,进而促进恶性肿瘤的发展^[7-9]。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *HP*)感染是胃癌的重要危险因素,有研究显示^[10],*HP* 阳性者的胃癌发生率明显高于 *HP* 阴性者,且清除 *HP* 可以有效的降低胃癌的发生率。虽然有较多研究报道证实了 cyclinD1、MMP-9 的表达与胃癌的发展密切相关^[11,12],但 cyclinD1、MMP-9 与胃癌患者 *HP* 感染的相关研究较少。本研究旨在探讨 *HP* 感染性胃癌组织中 cyclinD1、MMP-9 的表达,并分析胃癌患者 *HP* 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达的相关性,现将研究结果整理报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月到 2018 年 6 月期间在兰州大学第一医院接受治疗的胃癌患者 80 例,收集其手术切除的病理组织。纳入标准:① 所有患者均经病理检查确诊患有胃癌;② 术前均未进行放化疗;③ 入组前 4 周末进行抗 *HP* 治疗;④ 所有入组患者对本次研究均知情同意。排除标准:① 胃癌复发者;② 合并有其他恶性肿瘤者;③ 临床资料不全者;④ 合并有严重器官功能障碍者。80 例胃癌患者中男性 50 例,女性 30 例,年龄 48-73 岁,平均年龄(58.37±7.42)岁, TNM 临床分期: I+II 期 32 例, II-I+IV 期 48 例,分化程度:中高分化 52 例,低分化 28 例,淋巴结转移:有 35 例,无 45 例,浸润深度: T1+T2 37 例, T3+T4 43 例。本研究已通过兰州大学第一医院伦理委员会的批准。

1.2 *HP* 感染检测

采用 C-14 呼气试验和改良 Giemsa 染色检测患者 *HP* 感染的情况, C-14 呼气试验:检测前患者空腹 6 h 以上,口服 C-14 尿素胶囊,收集 100 mL 呼出气体,采用 C-14 红外线能谱仪进行检测,若其 DOB 值大于 2.5 则为 *HP* 阳性。改良 Giemsa 染色:取适量石蜡切片,常规脱蜡水化,置入 2% 的 Giemsa 染色剂中进行染色, 30 min 后用自来水进行冲洗, 后进行脱水透明处理,树胶封固,在油镜下(×1000)观察 *HP* 感染情况,细菌呈紫红色则为 *HP* 阳性。若 C-14 呼气试验和改良 Giemsa 染色均显示阳性则可认为是 *HP* 阳性, 否则为阴性。

1.3 cyclinD1、MMP-9 表达检测

取适量石蜡切片, 常规脱蜡水化, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min。取 pH=6.0 的柠檬酸盐缓冲液适量采用微波加热至沸腾, 将组织切片置于耐高温塑料切片架上, 放入已沸腾的缓冲液中, 10 min 后取出自然冷却, 蒸馏水冲洗 2 次, 每次 3 min, 之后用 PBS 冲洗 2 次, 每次 3 min。切片滴加 1 滴 3% 的 H₂O₂, 室温下孵育 10 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min。山羊血清常温封闭 1 h, 之后甩干切片上的液体。滴加 cyclinD1、MMP-9 鼠抗人一抗(均购自 Santa Cruz 公司), 低温环境下孵育过夜, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min。滴加 HRP 标记羊抗鼠二抗(均购自 Santa Cruz 公司), 于室温下孵育 60 min, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min。DAB 显色, 苏木素复染, 自来水冲洗, 蓝化, 常规脱水、透明, 中性树脂胶封固, 晾干后高倍镜下(×400)观察。cyclinD1 的染色主要定位于细胞核, 阳性染色呈棕黄色, MMP-9 的染色主要定位于细胞质, 阳性染色为细胞质内出现棕黄色颗粒。根据染色强度和阳性细胞数占肿瘤细胞的百分比进行综合判定, 无染色记 0 分, 淡黄色记 1 分, 棕黄色记 2 分, 棕褐色记 3 分; 阳性细胞数占比 <5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 25%~50% 为 2 分, >50% 为 3 分。计算染色强度得分与阳性细胞数占比得分的乘积, 若乘积总分 0~2 分为阴性, 若 >2 分为阳性。

1.4 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析。计数资料用百分数表示, 采用卡方检验; 两指标的相关性采用 Pearson 相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *HP* 感染和 cyclinD1、MMP-9 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

经检测, 80 例胃癌患者 *HP* 感染阳性 56 例(70.00%), 阴性 24 例(30.00%)。不同年龄、性别、TNM 临床分期、分化程度的胃癌患者的 *HP* 感染阳性率比较无统计学差异($P>0.05$), 有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 *HP* 感染阳性率高于无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者($P<0.05$)。80 例胃癌患者 cyclinD1 阳性表达 45 例(56.25%), 阴性表达 35 例(43.75%), MMP-9 阳性表达 65 例(81.25%), 阴性表达 15 例(18.75%), 不同年龄、性别的胃癌患者的 cyclinD1、MMP-9 阳性表达率比较无统计学差异($P>0.05$), TNM 临床分期为 III+IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 cyclinD1、MMP-9 阳性表达率明显高于 TNM 临床分期为 I+II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同 *HP* 感染胃癌患者 cyclinD1、MMP-9 的表达

HP 感染阳性患者的 cyclinD1 阳性表达率和 MMP-9 阳性表达率均明显高于 *HP* 感染阴性患者($P<0.05$), 见表 2。

表 1 *HP* 感染和 cyclinD1、MMP-9 表达与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]Table 1 Relationship between *HP* infection, cyclinD1 and MMP-9 expression and clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer[n(%)]

Clinicopathological features		n	HP infection (n=80)		χ^2	P	cyclinD1(n=80)		χ^2	P	MMP-9(n=80)		χ^2	P
			Positive	Nega-			Positive	Nega-			Positive	Nega-		
			56	tive 24			45	tive 35			65	tive 15		
Age	>60 years	36	26 (72.22)	10 (27.78)	0.154	0.695	21 (58.33)	15 (41.67)	0.115	0.734	30 (83.33)	6 (16.67)	0.186	0.666
	60 years	44	30 (68.18)	14 (31.82)			24 (54.55)	20 (45.45)			35 (79.55)	9 (20.45)		
Gender	Male	50	32 (64.00)	18 (36.00)	2.286	0.131	28 (56.00)	22 (44.00)	0.003	0.954	40 (80.00)	10 (20.00)	0.137	0.712
	Female	30	24 (80.00)	6 (20.00)			17 (56.67)	13 (43.33)			25 (83.33)	5 (16.67)		
TNM stage	I+II stage	32	24 (75.00)	8 (25.00)	0.645	0.425	13 (40.63)	19 (59.38)	5.291	0.021	21 (65.63)	11 (34.38)	8.547	0.003
	III+IV stage	48	32 (66.67)	16 (33.33)			32 (66.67)	16 (33.33)			44 (91.67)	4(8.33)		
Degree of differentiation	Moderately high	52	36 (69.23)	16 (30.77)	0.042	0.838	25 (48.08)	27 (51.92)	4.033	0.045	38 (73.08)	14 (26.92)	6.515	0.011
	Low	28	20 (71.43)	8 (28.57)			20 (71.43)	8 (28.57)			27 (96.43)	1(3.57)		
Lymph node metastasis	Yes	35	29 (82.86)	6 (17.14)	4.898	0.027	25 (71.43)	10 (28.57)	5.825	0.016	33 (94.29)	2(5.71)	6.940	0.008
	No	45	27 (60.00)	18 (40.00)			20 (44.44)	25 (55.56)			32 (71.11)	13 (28.89)		
Depth of invasion	T1+T2	37	21 (56.76)	16 (43.24)	5.749	0.016	16 (43.24)	21 (56.76)	4.732	0.030	25 (67.57)	12 (32.43)	8.459	0.004
	T3+T4	43	35 (81.40)	8 (18.60)			29 (67.44)	14 (32.56)			40 (93.02)	3(6.98)		

表 2 胃癌患者 *HP* 感染与 cyclinD1、MMP-9 的表达[n(%)]Table 2 *HP* infection and expression of cyclinD1 and MMP-9 in patients with gastric cancer[n(%)]

Classification of infection	n	cyclinD1 positive	cyclinD1 negative	MMP-9 positive	MMP-9 negative
<i>HP</i> positive infection	56	38 (67.86)	18 (32.14)	51 (91.07)	5 (8.93)
<i>HP</i> negative infection	24	7 (29.17)	17 (70.83)	14 (58.33)	10 (41.67)
χ^2		10.219		9.768	
<i>P</i>		0.001		0.002	

2.3 胃癌患者 *HP* 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达的相关性

Pearson 相关分析显示, 胃癌患者 *HP* 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达均呈正相关($r=0.489, 0.521, P=0.000, 0.000$)。

3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 多发于中老年人, 以腺癌居多^[13-15]。由于胃癌患者早期无明显的特异性症状, 大部分患者在确诊时已到了中晚期, 错过了最佳治疗时机, 手术为

主的综合治疗方式是目前临床治疗胃癌的主要方法, 然而仍有大部分患者在术后出现复发和远处转移, 导致大部分患者预后差, 病死率高^[16-18]。因此探究与胃癌发生、发展有关的标志物具有重要的临床意义。*HP* 感染是引发胃溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃粘膜不典型增生等癌前病变的重要原因^[19-21], 也是胃癌的重要危险因素, 目前世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)已经将 *HP* 列为 I 类致癌因素^[22]。本研究结果显示, 80 例胃癌患者 *HP* 感染阳性 56 例 (70.00%), 阴性 24 例 (30.00%), 这说明

HP 感染阳性的患者发生胃癌的概率较高。进一步研究发现,有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 HP 感染阳性率高于无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者。这说明 HP 感染与胃癌患者的淋巴结转移和浸润深度有关,提示 HP 感染可能在胃癌的进展中起到一定的作用。HP 在胃液中可通过引起细胞壁缺陷来增加对宿主细胞的黏附能力,进而导致胃黏膜慢性损伤,目前认为慢性胃炎发展为肠型胃癌的过程中萎缩和肠化是重要的步骤,HP 感染可加重胃黏膜的炎症反应,促进肠化和萎缩,进而加快癌变^[23-25]。

恶性肿瘤具有无限增殖的特点,而细胞增殖周期失控是导致恶性肿瘤无限增殖的重要原因。cyclinD1 是细胞周期调节的重要因子,被认为是一种原癌基因^[26]。MMP-9 是一种依赖金属锌离子的金属酶,具有降解细胞外基质的作用^[27]。本研究结果显示,80 例胃癌患者 cyclinD1 和 MMP-9 阳性表达率较高,且 TNM 临床分期为 III+IV 期、分化程度为低分化、有淋巴结转移、浸润深度为 T3+T4 的胃癌患者的 cyclinD1、MMP-9 阳性表达率明显高于 TNM 临床分期为 I+II 期、分化程度为中高分化、无淋巴结转移、浸润深度为 T1+T2 的胃癌患者,这提示 cyclinD1 和 MMP-9 的表达与胃癌患者的 TNM 临床分期、分化程度、淋巴结转移、浸润深度等临床病理特征有关。在正常情况下 cyclinD1 会在细胞进入 S 期后迅速分解,若 cyclinD1 持续高表达可导致 G1 期缩短,提前进入 S 期,导致细胞增殖失控、紊乱,分裂速度加快,促进恶性肿瘤的发生、发展^[28]。基底膜和细胞外基质是肿瘤细胞在转移过程中的天然屏障,MMP-9 是一类蛋白水解酶,可以降解细胞外基质的大部分成分,可破坏机体抑制肿瘤细胞转移的天然屏障,进而促进肿瘤细胞转移^[29,30]。本研究结果还显示,HP 感染阳性患者的 cyclinD1 阳性表达率和 MMP-9 阳性表达率均明显高于 HP 感染阴性患者,且 Pearson 相关分析显示,胃癌患者 HP 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达均呈正相关,这说明胃癌患者的 cyclinD1、MMP-9 的表达情况与 HP 感染情况有关。这可能是由于 HP 自身及其代谢产物具有潜在的致癌活性,可能引起 cyclinD1 基因易位、扩增和激活,而 HP 感染可能是通过加重胃黏膜的炎症反应来影响 MMP-9 的表达,其具体的作用机制还需要有更深入的研究进行验证。

综上所述,胃癌患者的 HP 感染情况与淋巴结转移、浸润深度有关,cyclinD1 和 MMP-9 的表达与 TNM 临床分期、分化程度、淋巴结转移、浸润深度有关,且胃癌患者 HP 感染与 cyclinD1、MMP-9 表达均呈正相关。HP 感染、cyclinD1 和 MMP-9 的表达在胃癌的发生、发展中具有重要的作用。

参考文献(References)

- [1] Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, et al. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer[J]. *BJS Open*, 2018, 1(6): 165-174
- [2] Shin YJ, Kim Y, Wen X, et al. Prognostic implications and interaction of L1 methylation and p53 expression statuses in advanced gastric cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 77
- [3] Tan Z, Xie P, Qian H, et al. Clinical analysis of prophylactic cholecystectomy during gastrectomy for gastric cancer patients: a retrospective study of 1753 patients[J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1): 48
- [4] 王斌锋,朱昱,王铖,等. PAK5 和 CyclinD1 在肝细胞肝癌中的表达及预后意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(4): 312-315
- [5] Wang H, Chen X, Chen Y, et al. Antitumor activity of novel chimeric peptides derived from cyclinD/CDK4 and the protein transduction domain 4[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(2): 499-510
- [6] Dozier C, Mazzolini L, Cénac C, et al. CyclinD-CDK4/6 complexes phosphorylate CDC25A and regulate its stability[J]. *Oncogene*, 2017, 36(26): 3781-3788
- [7] Peng Z, Jia J, Gong W, et al. The association of matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphisms with gastric cancer risk: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 99024-99032
- [8] 张静怡,单丽珠,张洁,等. LAPTM4B-35 和 MMP-9 在胃癌中表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(24): 1226-1231
- [9] Fan X, Qi C, Liu X, et al. Regional specificity of matrix metalloproteinase-9 expression in the brain: voxel-level mapping in primary glioblastomas[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(3): 283-289
- [10] 贺华,郑美蓉,汪鑫平,等. HP 感染、miR-191 表达与胃癌的相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(4): 455-457
- [11] 潘理会,李春辉,刘海旺,等. 胃癌组织中 TGF- β 1、Smad2 与 CyclinD1 的表达及其相关性的研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(11): 1481-1483, 1486
- [12] Kang L, Hao X, Tang Y, et al. RABEX-5 overexpression in gastric cancer is correlated with elevated MMP-9 level [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2365-2374
- [13] 聂爱英,梁丽娟,雷超,等. 饮食和生活习惯与胃癌的相关性研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(3): 578-581
- [14] Namikawa T, Ishida N, Yokota K, et al. Early gastric cancer with multiple submucosal heterotopic gastric gland: A case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(6): 583-586
- [15] Kundes MF, Kement M, Yegen F, et al. Effects of clinical factors on quality of life following curative gastrectomy for gastric cancer[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(5): 661-668
- [16] Kwon YH. Long-Term Clinical Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in Korea [J]. *Gut Liver*, 2018, 12(4): 371-372
- [17] Sun L, Zhou P, Hua Q, et al. Effects of blood glucose, blood lipids and blood pressure control on recovery of patients with gastric cancer complicated with metabolic syndrome after radical gastrectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4785-4790
- [18] 张楠楠,邓靖宇. 临床非常见型胃癌的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2): 228-234, 235
- [19] Wang J, Yao Y, Zhang Q, et al. Inflammatory responses induced by *Helicobacter pylori* on the carcinogenesis of gastric epithelial GES 1 cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2200-2210
- [20] Youn Nam S, Park BJ, Nam JH, et al. Association of current *Helicobacter pylori* infection and metabolic factors with gastric cancer in 35,519 subjects: A cross-sectional study [J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(2): 287-296
- [21] Fung C, Tan S, Nakajima M, et al. High-resolution mapping reveals that microniches in the gastric glands control *Helicobacter pylori* colonization of the stomach[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(5): e3000231
- [22] 曾涛,翁永彬,杨宗梅,等. 幽门螺杆菌感染与胃癌患者临床特征和生存状况的关系研究[J]. *癌症进展*, 2016, 14(7): 690-692

- [18] 陈军芳,许三林,何伟.思维导图在高职临床专业病理教学中的应用价值[J].重庆医学, 2017, 46(27): 3882-3885
- [19] 巩树伟,刘爱峰,郎爽,等.功能锻炼与常规干预对腰椎术后临床结果影响的荟萃分析[J].中国矫形外科杂志, 2019, 27(5): 434-438
- [20] 张海森.2001-2010 年中外思维导图教育应用研究综述[J].中国电化教育, 2016, 21(8): 120-124
- [21] Yin M, Chen G, Yang J, et al. Hidden blood loss during perioperative period and the influential factors after surgery of thoracolumbar burst fracture: A retrospective case series[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(13): 14983-14984
- [22] Alisauskaitė N, Cizinauskas S, Jeserevicius J, et al. Short- and long-term outcome and magnetic resonance imaging findings after surgical treatment of thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 25 Pugs[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(3): 1376-1383
- [23] Rahyussalim AJ, Wisnubaroto RP, Kurniawati T, et al. Hemorrhagic spinal schwannoma in thoracolumbar area with total paraplegia[J]. Case Rep Med, 2019, 2(2019): 7190739-7190740
- [24] Faruk NA, Mohd-Amin MZ, Awang-Ojep DN, et al. Three level thoracolumbar spondylectomy for recurrent giant cell tumour of the spine: a case report[J]. Malays Orthop J, 2018, 12(3): 50-52
- [25] Bayram S, Akgül T, Altan M, et al. Palliative posterior instrumentation versus corpectomy with cage reconstruction treatment for thoracolumbar pathological fracture [J]. Asian Spine J, 2019, 13 (2): 318-324
- [26] Chen G, Yin M, Liu W, et al. A novel height-adjustable nano-hydroxyapatite/polyamide-66 vertebral body for reconstruction of thoracolumbar structural stability after spinal tumor resection [J]. World Neurosurg, 2019, 2(122): 206-214
- [27] Santaella FJ, Hamamoto Filho PT, et al. Giant thoracolumbar dumbbell ganglioneuroma[J]. Pediatr Neurosurg, 2018, 53(4): 288-289
- [28] Lan ZG, Richard SA, Lei C, et al. Thoracolumbar spinal neurenteric cyst with tethered cord syndrome and extreme cervical lordosis in a child: A case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(16): 489-490
- [29] Chachan S, Bin Abd Razak HR, Loo WL, et al. Extradural hemangioma mimicking a dumbbell nerve sheath tumor in the thoracolumbar spine: Case report[J]. Surg Neurol Int, 2017, 10(8): 244-245
- [30] Ghailane S, Fauquier S, Lepreux S, et al. Malignant triton tumor: Grand Round presentation of a rare aggressive case thoracolumbar spine tumor[J]. Eur Spine J, 2019, 28(6): 1448-1452

(上接第 1106 页)

- [23] Zhu Y, Liu L, Hu L, et al. Effect of *Celastrus orbiculatus* in inhibiting *Helicobacter pylori* induced inflammatory response by regulating epithelial mesenchymal transition and targeting miR-21/PDCD4 signaling pathway in gastric epithelial cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 91
- [24] 贺正希,李斌,黄进,等. HP 感染与胃癌发生部位、分类及分期分析[J].中南医学科学杂志, 2017, 45(3): 276-279
- [25] 吴素江,许小康,黄健,等. 幽门螺杆菌感染与胃癌发生发展相关性研究[J].中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1264-1266
- [26] Kumari S, Puneet, Prasad SB, et al. Cyclin D1 and cyclin E2 are differentially expressed in gastric cancer[J]. Medical Oncology, 2016, 33 (5): 40
- [27] Lu S, Zhang Z, Chen M, et al. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7577-7582
- [28] 李艳丽,辛宇波,武文学,等. RacGAP1 与 Cyclin-D1 在胃癌组织中的表达及意义[J].中国实验诊断学, 2017, 21(12): 2138-2140
- [29] Lian PL, Liu Z, Yang GY, et al. Integrin $\alpha v \beta 6$ and matrix metalloproteinase 9 correlate with survival in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(14): 3852-3859
- [30] 陈晓露,罗昊,吴蓉宜,等. 胃癌合并 Hp-L 感染患者 MIF 和 MMP-9 表达变化及其与血清炎症因子的关系[J]. 重庆医学, 2017, 46(2): 250-253