

伴有肠上皮化生的不同胃黏膜病变中 COX-2 与 NF- κ B p65 表达及与幽门螺杆菌的关系

喻青, 颜美珠, 高振军, 沈曼茹

(复旦大学附属中山医院青浦分院, 上海 201700)

摘要: [目的] 分析伴有肠上皮化生的不同胃黏膜病变中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)与真核细胞核因子 p65(nuclear factor-kappa B p65, NF- κ B p65)表达及与幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)的关系。[方法] 收集胃黏膜活检标本或经胃癌手术获得的伴肠化生标本, 根据病变程度分为 4 组: 慢性萎缩性胃炎组 43 例, 胃黏膜中、重度异型增生组 40 例, 早期胃癌组 37 例和进展期胃癌组 32 例, 收集并检测所有胃黏膜组织的 HE 染色及 COX-2、NF- κ B p65 及 Hp 表达情况。[结果] 慢性萎缩性胃炎组、胃黏膜中重度异型增生组、早期胃癌组和进展期胃癌组的 COX-2 的阳性率分别为 11.6%、30.0%、54.1% 和 78.1% ($\chi^2=38.233, P<0.001$), NF- κ B p65 阳性率分别为 16.3%、35.0%、59.5% 和 84.4% ($\chi^2=38.903, P<0.001$), Hp 阳性率分别为 9.3%、27.5%、51.4% 和 75.0% ($\chi^2=38.234, P<0.001$)。COX-2、NF- κ B p65 蛋白表达均与 Hp 呈正相关 ($r=0.675, P=0.035; r=0.649, P=0.0319$)。[结论] 伴有肠上皮化生的不同胃黏膜病变的胃黏膜 COX-2 与 NF- κ B p65 及 Hp 均有不同程度地表达, 随着胃黏膜病变的加重, 胃黏膜中 COX-2 与 NF- κ B p65 及 Hp 表达增高。

关键词: 肠上皮化生; 胃肿瘤; COX-2; 真核细胞核因子 p65; 幽门螺杆菌

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)02-0117-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B008

Expression of COX-2 and NF- κ B p65 in Gastric Mucosal Lesions and Its Relation to Helicobacter Pylori Infection

YU Qing, YAN Mei-zhu, GAO Zhen-jun, SHEN Man-ru

(Qingpu Campus, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201700, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression of cyclooxygenase-2(COX-2) and nuclear factor-kappa B p65(NF- κ B p65) protein in different gastric mucosal lesions and relation to Helicobacter pylori(Hp) infection. [Methods] The biopsy specimens of gastric mucosa were collected from 43 cases of chronic atrophic gastritis (group A), 40 cases of moderate and severe dysplasia (group B), 37 cases of early gastric cancer(group C) and 32 cases of advanced gastric cancer(group D). The expressions of COX-2 and NF- κ B p65 in gastric mucosa was detected with immunohistochemistry and Western blot. Hp infection was determined by 14C breath test. [Results] The positive expression of COX-2 in groups A, B, C and D was 11.6%, 30.0%, 54.1% and 78.1%, respectively ($\chi^2=38.233, P<0.001$); the positive expression of NF- κ B p65 in 4 groups was 16.3%, 35.0%, 59.5% and 84.4%, respectively ($\chi^2=38.903, P<0.001$); and the positive Hp infection rates in 4 groups were 9.3%, 27.5%, 51.4% and 75.0%, respectively ($\chi^2=38.234, P<0.001$). The expression of COX-2 and NF- κ B p65 protein was positively correlated with Hp infection ($r=0.675, P=0.035; r=0.649, P=0.0319$). [Conclusion] The positive expression rate of COX-2, NF- κ B p65 and Hp infection rate are increased with the aggravation of gastric mucosal lesions.

Subject words: intestinal metaplasia; gastric cancer; COX-2; eukaryotic nuclear factor p65; Helicobacter pylori

胃黏膜肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 即

通信作者: 喻青, 主治医师, 硕士; 复旦大学附属中山医院青浦分院
医务科, 上海市青浦区公园东路 1158 号 (201700); E-mail:
myuqing2006@163.com

收稿日期: 2019-03-18; **修回日期:** 2019-04-22

胃黏膜特别是胃幽门黏膜的表层及腺体的上皮细胞被肠型上皮细胞代替, 肠上皮化生的细胞来自胃固有腺体颈部的未分化细胞, 肠上皮化生既是胃黏膜病变, 也是胃癌的癌前病变, 肠化生者发生胃癌风险

约为健康人的 20 倍,而肠上皮化生的发生率较高,达 25%^[1-3]。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 是前列腺素合成的限速酶,COX-2 参与了癌症的发生和进展,胃癌组织 COX-2 的表达与癌分化程度紧密关联,胃癌发生的早期 COX-2 即可被检测到,报道证实 COX-2 可上调 NF- κ B p65 激活 NF- κ B p65 后移位于细胞核内,诱导基因进行转录^[4-5]。另有研究显示幽门螺杆菌(helicobacterpylori, Hp)是胃癌的独立危险因素^[6]。基于以上论述,COX-2 与 NF- κ B p65 与 Hp 在肠上皮化生的病变环境汇总可能存在某种关联,且胃癌的发生发展是一个渐进的病变过程,依次为急性胃炎、慢性非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、肠化、上皮内瘤变直至癌变^[7-8]。本研究探讨伴有肠上皮化生的不同胃黏膜病变 COX-2 与 NF- κ B p65 蛋白表达及与 Hp 的关系,为临床防治胃癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院 2013 年 2 月至 2018 年 10 月胃黏膜活检或胃癌手术获得的伴有不同程度的肠化生的标本 152 例,根据病变分为 4 组:慢性萎缩性胃炎组 43 例,胃黏膜中重度异型增生组 40 例,早期胃癌组 37 例和进展期胃癌组 32 例。4 组患者的性别比、体质指数、年龄、吸烟和饮酒等一般情况具有可比性($P>0.05$),见 Table 1。早期胃癌:癌组织浸润仅限于黏膜层和黏膜下层,进展期胃癌:癌组织浸润到黏膜下层,进入肌层或已穿过肌层达浆膜^[8]。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入/排除标准

纳入标准:既往 6 个月内未服用质子泵抑制剂或非甾体类抗炎药者;签署知情同意书;资料齐全者。排除标准:有 Hp 根除史者;合并十二指肠癌、淋

巴瘤、神经内分泌瘤者。

1.3 指标检测

1.3.1 胃黏膜组织 HE 病理检查

将新鲜标本分离一半,经福尔马林固定,石蜡包埋,切片,进行 HE 染色,镜下观察。

1.3.2 免疫组化检测胃黏膜组织中 COX-2 和 NF- κ B p65

将“1.3.1 胃黏膜组织 HE 病理检查”中的标本,经固定,石蜡包埋,切片,染色流程严格按试剂说明书进行。兔抗人 COX-2 多克隆抗体(英国 Abcam 公司),兔抗人 NF- κ B p65 多克隆抗体和 DAB 试剂盒均购自福州迈新公司。COX-2 阳性染色主要位于细胞胞浆, NF- κ B p65 阳性染色主要位于细胞胞浆和(或)胞核。PBS 代替一抗作为阴性对照。取 5 个高倍视野,计数阳性细胞个数并根据百分率进行评分,0 分: $\leq 5\%$ 、1 分: $5\% \sim 25\%$ 、2 分: $25\% \sim 50\%$ 、3 分: $50\% \sim 75\%$ 、4 分: $75\% \sim 100\%$ 。根据着色强度进行评分;0 分=阴性、1 分=浅棕黄、2 分=棕黄、3 分=深棕黄。阳性细胞百分率和着色强度之积为每张切片组织染色结果, >3 分记为阳性(+), ≤ 3 分记为阴性(-)。

1.3.3 Western blot 检测检测胃黏膜组织中 COX-2 和 NF- κ B p65

将新鲜标本的另外一半置于无菌冻存管中液氮保存,加入含 1 mmol/L-1PMSF 的 RIPA 裂解液匀浆并提取总蛋白,将蛋白转印至 PVDF 膜上,5% 的脱脂奶粉 37℃ 振荡封闭 1 h,加入一抗 [COX-2 (1:1 500)、NF- κ B p65(1:3000)、 β -actin(1:5000)] 4℃ 过夜,洗膜,加二抗(1:7500),37℃ 振荡孵育 1h,加发光液,曝光显影,晾干,扫描,统计灰度值计算 COX-2 和 NF- κ B p65 的相对表达量。

1.3.4 ¹⁴C-呼气试验

患者空腹,口服 1 粒尿素胶囊,饮用 20ml 凉开水,30min 后向含 CO₂ 吸收剂瓶吹气并持续 3min,采用 ¹⁴C 呼气仪器测试 Hp 阳性情况。

Table 1 Comparison of general conditions between 4 groups

Groups	n	Male: Female	Body mass index(kg/m ²)	Age(years)	Smoke	Drink
Chronic atrophic gastritis group	43	21:22	21.5 $\pm$ 1.6	43.6 $\pm$ 5.4	17	20
Middle and severe dysplasia in the gastric mucosa	40	19:21	21.6 $\pm$ 1.5	43.9 $\pm$ 5.7	15	18
Early gastric cancer group	37	18:19	21.7 $\pm$ 1.9	44.5 $\pm$ 5.4	10	14
Advanced gastric cancer group	32	15:17	21.4 $\pm$ 1.1	46.1 $\pm$ 6.2	11	12
F/χ^2	—	0.039	0.239	1.358	1.540	1.035
P	—	0.998	0.869	0.258	0.673	0.793

Note: Drinking: ≥ 2 times a week, continuous drinking ≥ 1 year; smoking: ≥ 1 smoking per day, continuous smoking time ≥ 6 months.

1.4 统计学处理

数据分析采用统计学软件 SPSS19.0, COX-2 与 NF- κ B p65 蛋白表达等计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”表示并行单因素方差分析, 组间两两数据比较采用 LSD 检验, 计数资料以例数和/或百分比(%)表示并行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者胃黏膜的病理情况

慢性萎缩性胃炎组:胃黏膜细胞排列基本整齐, 柱状上皮细胞核位于基底部, 细胞质色浅。胃黏膜中重度异型增生组:细胞核染色加重、增大异型, 增生活跃, 形态不规则, 存在复层现象, 间质有淋巴细胞浸润等异型增生表现。早期胃癌组:皱襞紊乱, 炎性细胞浸润, 间质充血水肿, 胃实质与间质分界清晰, 黏膜可见肠上皮化生。进展期胃癌组:皱襞紊乱, 大量炎性细胞浸润, 间质血管丰富, 实质与间质分界不清, 黏膜肠上皮化生。见 Figure 1。

2.2 4 组患者胃黏膜中 COX-2 和 NF- κ B p65 表达情况

4 组患者胃黏膜中 COX-2 和 NF- κ B p65 表达差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与慢性萎缩性胃炎组相比, 胃黏膜中重度异型增生组、早期胃癌组和进展期胃癌组的 COX-2 和 NF- κ B p65 表达明显增高 ($P<0.05$), 与胃黏膜中、重度异型增生组比, 早期胃癌组和进展期胃癌组的

COX-2 和 NF- κ B p65 表达明显增高 ($P<0.05$), 与早期胃癌组比, 进展期胃癌组的 COX-2 和 NF- κ B p65 表达明显增高 ($P<0.05$)。见 Table 2、3, Figure 2~4。

2.3 4 组患者胃黏膜中 Hp 表达

4 组患者胃黏膜的 Hp 阳性表达率差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与慢性萎缩性胃炎组比, 胃黏膜中重度异型增生组、早期胃癌组和进展期胃癌组 Hp 阳性表达率明显增高 ($P<0.05$), 与胃黏膜中、重度异型增生组比, 早期胃癌组和进展期胃癌组的 Hp 阳性表达明显增高 ($P<0.05$), 与早期胃癌组比, 进展期胃癌组的 Hp 阳性表达明显增高 ($P<0.05$)。见 Table 4。

2.4 COX-2、NF- κ B p65 蛋白表达与 Hp 的关系

COX-2 与 NF- κ B p65 蛋白表达与 Hp 均呈正相关 ($r=0.675, P=0.035; r=0.649, P=0.0319$)。

3 讨论

肠化生与胃癌发生相关的研究较多, 我们通过检测 COX-2 和 NF- κ B p65 蛋白在伴有肠化生的胃

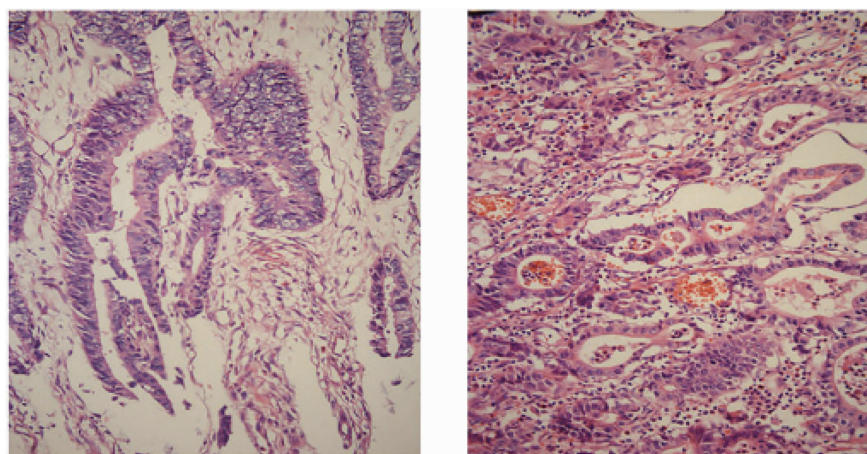


Figure 1 HE staining of early gastric cancer group and advanced gastric cancer group groups($\times 200$)

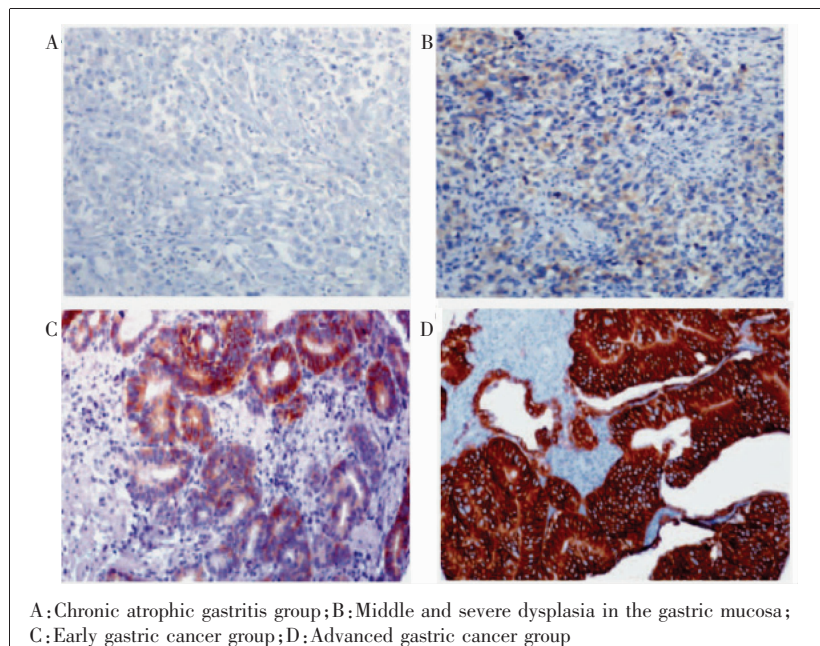
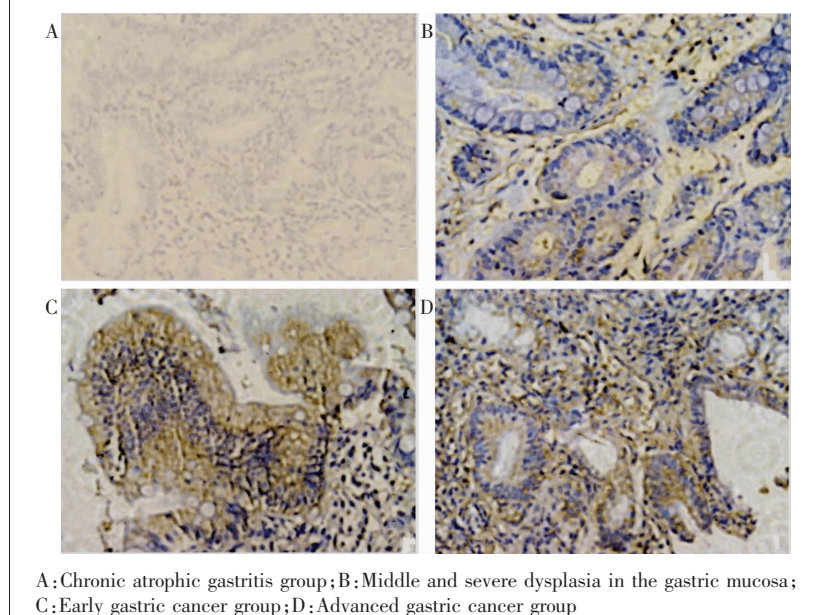
Table 2 Expression of COX-2 and NF- κ B p65 protein of 4 groups

Groups	n	COX-2		NF- κ B p65	
		Positive(%)	Negative(%)	Positive(%)	Negative(%)
Chronic atrophic gastritis group	43	5(11.6)	38(88.4)	7(16.3)	36(83.7)
Middle and severe dysplasia in the gastric mucosa	40	12(30.0)	28(70.0)	14(35.0)	26(65.0)
Early gastric cancer group	37	20(54.1)	17(45.9)	22(59.5)	15(40.5)
Advanced gastric cancer group	32	25(78.1)	7(21.9)	27(84.4)	5(15.6)
χ^2	—	38.233		38.903	
P	—	<0.001		<0.001	

Table 3 Expression of COX-2 and NF- κ B p65 mRNA in 4 groups

Groups	n	COX-2	NF- κ B p65
Chronic atrophic gastritis group	43	0.5 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.2
Middle and severe dysplasia in the gastric mucosa	40	0.9 $\pm$ 0.3 ^a	0.7 $\pm$ 0.3 ^a
Early gastric cancer group	37	1.2 $\pm$ 0.4 ^{ab}	0.9 $\pm$ 0.4 ^{ab}
Advanced Gastric Cancer Group	32	1.5 $\pm$ 0.5 ^{abc}	1.2 $\pm$ 0.5 ^{abc}
F	—	54.348	33.306
P	—	<0.001	<0.001

Note: Compared with the group of chronic atrophic gastritis, ^a P <0.05; compared with the middle and severe dysplasia in the gastric mucosa, ^b P <0.05; compared with the early gastric cancer group, ^c P <0.05.

**Figure 2 The expression of COX2 in 4 groups(SP, $\times$ 200)****Figure 3 The expression of NF- κ B p65 in 4 groups(SP, $\times$ 200)**

黏膜病变中的表达水平,并评估 COX-2 和 NF- κ B p65 蛋白与 Hp 的关系,便于进一步了解胃癌的病理特点。

近年报道显示,COX-2 作为胃癌发生发展中的危险因素,参与了胃组织癌变的全过程,因此 COX-2 常作为评估胃癌患者预后的关键指标。真核细胞核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在机体的细胞增殖凋亡、炎症及免疫反应等方面起到关键作用,生理状态下, NF- κ B 与其抑制因子(inhibitor of κ B, I κ B)结合为复合体并存在于细胞质,处于相对休眠状态,一旦有外界刺激的作用, I κ B 被磷酸化并在蛋白水解酶的作用下降解,失活的 NF- κ B 被激活,从细胞质进入细胞核,参与启动相关基因的转录和表达的过程^[9-10]。NF- κ B p65 是 NF- κ B 家族的重要成员, NF- κ B p65 具有与特定启动子区固定核苷酸序列结合而启动基因转录的功能,在胃癌前病变的发生进展中扮演重要角色,研究也报道,与正常黏膜上皮细胞相比, NF- κ B p65 在胃癌黏膜上皮细胞胞浆及胞核显著上调,通过下调胃黏膜上皮细胞 NF- κ B p65 表达可达到预防或治疗胃黏膜病变的目的,说明 NF- κ B 异常激活与胃癌的发生、浸润、转移关系密切,可用于评价胃癌恶性程度^[11-13]。COX-2 和 NF- κ B p65 蛋白的关系紧密, NF- κ B p65 亚基的反义寡脱氧核苷酸可同时且直接抑制 NF- κ B p65 及 COX-2 的表达,因此,处于激活状态的 NF- κ B p65 可上调 COX-2 表达,增高的 COX-2 还有助于增加 NF- κ B p65 的表达,因为 COX-2 是启动子含 NF- κ B p65 结合位点的诱生酶^[14-16]。本研究结果显示, COX-2 与 NF- κ B p65 蛋白的阳性表达在不同胃黏膜病变中的表达明显不同,

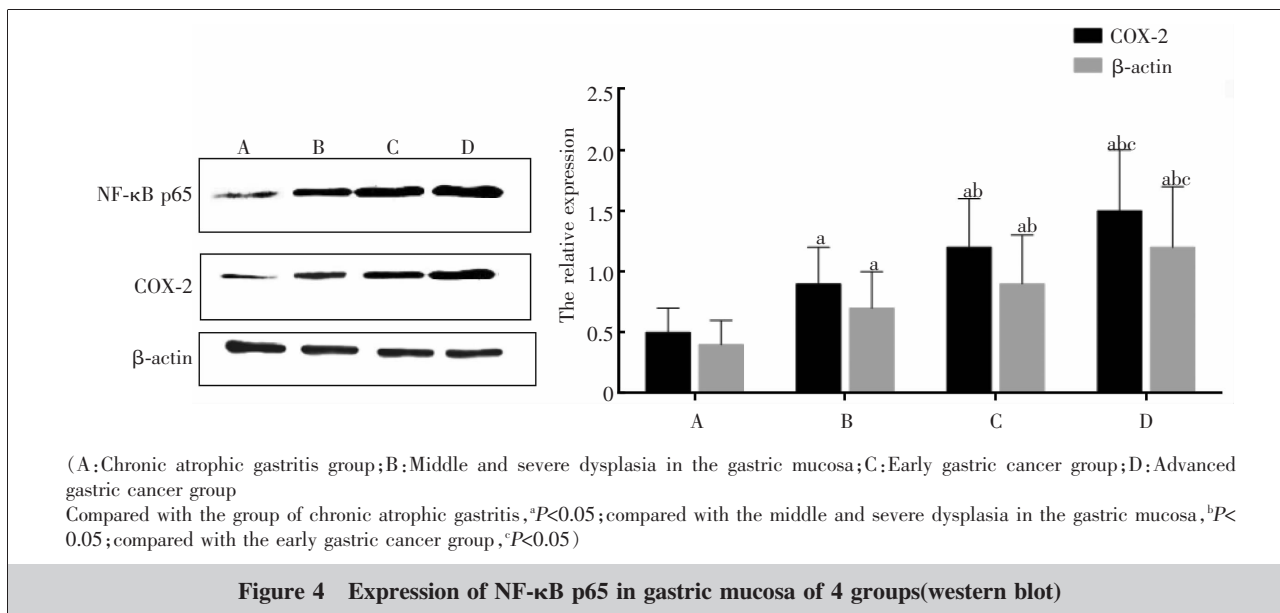


Table 4 The positive rate of Hp in 4 groups

Groups	n	Hp	
		Positive(%)	Negative(%)
Chronic atrophic gastritis group	43	4(9.3)	39(90.7)
Middle and severe dysplasia in the gastric mucosa	40	11(27.5)	29(72.5)
Early gastric cancer group	37	19(51.4)	18(48.6)
Advanced gastric cancer group	32	24(75.0)	8(25.0)
χ^2	—	38.234	
<i>P</i>	—	<0.001	

由慢性萎缩性胃炎伴肠化生、胃黏膜中重度异型增生伴肠化生、早期胃癌伴癌旁肠化生和进展期胃癌伴癌旁肠化生的胃病顺序不断增强，佐证了以上报道。

Hp 感染是慢性活动性胃炎的危险因素,同时也参与了胃癌的发生。有报道显示, Hp 对胃癌的病理影响是长期的,长期服用 COX 抑制剂可降低消化道肿瘤的发生率,进一步给予根除 Hp 治疗,不仅可有效降低胃黏膜 COX 表达,还可改善肠上皮化生,本研究结果也证实了上述观点,即胃黏膜 COX-2 表达与 Hp 感染呈正相关,且与胃黏膜病变程度紧密关联。另一方面, Hp 定植于胃黏膜,直接接触胃上皮细胞,可促进胃上皮细胞骨架重组与酪氨酸磷酸化,刺激 NF-κB p65 激活^[17-20],文献也有显示^[21],蒿芩清胆汤对 Hp 相关性胃炎小鼠胃黏膜损伤有明显修复作用,其机制可能与抑制 NF-κB p65 激活有关,进一步提示提示 NF-κB p65 与 Hp 呈正相关关系,与本文结果一致。

综上所述,伴有肠上皮化生的不同胃黏膜病变的胃黏膜中 COX-2 与 NF-κB p65 及 Hp 均有不同程度地表达,随着胃黏膜病变的加重, COX-2 与 NF-κB p65 及 Hp 表达增高。

参考文献:

- [1] Hnatyszyn A, Szalata M, Skrzypczak-Zielinska M, et al. DNA variants in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer[J]. *Adv Med Sci*, 2018, 64(1): 79–84.
- [2] Dang T, Meng X, Modak C, et al. Overexpression of CCN1 in Het1A cells attenuates bile-induced esophageal metaplasia through suppressing non-canonical NFκB activation [J]. *Cytokine*, 2019, 116: 61–69.
- [3] Cui R, Zhou L, Yan X, et al. Clinicopathological features of duodenal bulb biopsies and their relationship with upper gastrointestinal diseases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2019, 40: 40–44.
- [4] Hwang JH, Kumar VR, Kang SY, et al. Effects of flower buds extract of *tussilago farfara* on focal cerebral ischemia in rats and inflammatory response in BV2 microglia [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(11): 844–852.
- [5] Ko EY, Heo SJ, Cho SH, et al. 3-Bromo-5 (ethoxymethyl)-1,2-benzenediol inhibits LPS-induced pro-inflammatory responses by preventing ROS production and downregulating NF-κB in vitro and in a zebrafish model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 98–105.

- [6] Shen CY, Xu XL, Yang LJ, et al. Identification of narcicla-sine from *Lycoris radiata* (L'Her.) Herb. and its inhibitory effect on LPS-induced inflammatory responses in macrophages[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 125: 605–613.
- [7] Yuan R, Huang L, Du LJ, et al. Dihydrotanshinone ex-hibits an anti-inflammatory effect in vitro and in vivo through blocking TLR4 dimerization [J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 102–114.
- [8] Niu AY, Tian Q, Wang YF. Clinical Value of retrospective analysis of early gastric cancer and advanced gastric cancer[J]. Guide of China Medicine, 2017, 15 (17): 10–11.[牛爱原, 田琪, 王勇飞. 早期胃癌与进展期胃癌回顾分析的临床价值[J]. 中国医药指南, 2017, 15(17): 10–11.]
- [9] Li N, Feng ZZ, Zhao Y, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor combined with octreotide induces apoptosis in human gastric cancer cells [J]. Chinese Journal of Histo-chemistry and Cytochemistry, 2014, 23 (1): 25–30.[李楠, 冯振中, 赵艳, 等. 选择性环氧合酶-2 抑制剂联合奥曲肽诱导人胃癌细胞的凋亡[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2014, 23(1): 25–30.]
- [10] Atatreh N, Youssef AM, Ghattas MA, et al. Anti-inflamma-tory drug approach: Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo [3,4-d]pyrimidine compounds [J]. Bioorg Chem, 2019, 86: 393–400.
- [11] Zhang CF, Dong LP, Xia YH, et al. Downregulation of DEK induces apoptosis by inhibiting NF- κ B signaling pathway in gastric cancer SGC-7901 cells[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2015, 31(7): 1197–1202.[张彩凤, 董良鹏, 夏永华, 等. DEK 表达下调通过抑制胃癌 SGC-7901 细胞中 NF- κ B 信号途径诱导细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(7): 1197–1202.]
- [12] Liu XY, Feng YC. Expression of COX-2 and NF- κ B p65 protein in different gastric mucosal lesions and their rela-tionship [J]. Shaanxi Medical Journal, 2014, 43 (7): 785–786, 789.[刘小玉, 冯义朝. 不同胃黏膜病变中 COX-2 与 NF- κ B p65 蛋白表达及其相互关系研究[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(7): 785–786, 789.]
- [13] Chen L, Yan Y, Chen T, et al. Forsythiaside prevents β -amyloid-induced hippocampal slice injury by upregulating 2-arachidonoylglycerol via cannabinoid receptor 1-depen-dent NF- κ B pathway[J]. Neurochem Int, 2019, 125: 57–66.
- [14] Song C, Hong YH, Park JG, et al. Suppression of Src and Syk in the NF- κ B signaling pathway by *Olea europaea* methanol extract is leading to its anti-inflammatory effects [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 235: 38–46.
- [15] Wan L, Xiong XY, Yin X, et al. Downregulation of NF- κ B/COX-2 by rubescensine a reduces invasion ability of human gastric cancer HGC-27 cells[J]. Chinese Journal of Tropical Medicine, 2017, 17(2) : 135–138.[万磊, 熊晓炎, 尹霞, 等. 冬凌草甲素下调 NF- κ B/COX-2 降低人胃癌 HGC-27 细胞侵袭能力[J]. 中国热带医学, 2017, 17(2): 135–138.]
- [16] Meng Y, Wang T. Predictive value of homologous tran-scription factor 2, cyclooxygenase-2 and nuclear factor- κ B in the progression of gastric cancer patients [J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2016, 33 (1): 37–40.[孟勇, 汪涛. 同源转录因子 2、环氧合酶-2 及核因子- κ B 对胃癌患者病情进展的预测价值 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33 (1): 37–40.]
- [17] Xu WM, He M, Tan YY. Expression and significance of Cyclin D1 and MMP-9 in *Helicobacter pylori*-infected gastric cancer tissues [J/OL]. Journal of Clinical and Ex-perimental Pathology, 2019, (2): 213–215.[徐文敏, 何苗, 谭婧宇. 幽门螺旋杆菌感染性胃癌组织中 Cyclin D1、MMP-9 的表达及意义 [J/OL]. 临床与实验病理学杂志, 2019, (2): 213–215.]
- [18] Zhao YL, Wang Y, Xie Y. Progress in *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal microecology [J/OL]. Journal of Chongqing Medical University, 2019–02–22.[赵汝霖, 汪亚, 谢勇. 幽门螺杆菌感染与胃肠道微生态研究进展 [J/OL]. 重庆医科大学学报, 2019–02–22.]
- [19] Jiang DT, Zhao WB, Chen XT. Study on the effect of stan-dardized treatment of digestive medicine in patients with chronic atrophic gastritis [J]. Journal of Aerospace Medicine, 2018, 29(8): 1008–1009.[蒋德涛, 赵文冰, 陈晓芸. 对慢性萎缩性胃炎患者进行消化内科规范性治疗的效果研究[J]. 航空航天医学杂志, 2018, 29(8): 1008–1009.]
- [20] Tang Y, Liang J, Zhang GA, et al. Study on the relation-ship between upper digestive tract diseases and *Helicobacter pylori* infection in the elderly [J]. Chinese Medicine Guide, 2014, 12(3): 13–14.[汤茵, 梁健, 张国安, 等. 老年人上消化道疾病与幽门螺杆菌感染关系的研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(3): 13–14.]
- [21] Feng YL. Brief introduction of application research of *Artemisia sclerophylla* decoction [J]. Practical Journal of Internal Medicine, 2017, 31(7): 89–90, 93.[冯跃龙. 蒿芩清胆汤应用研究简况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(7): 89–90, 93.]