

不同亚型肠上皮化生和胃癌中 CDX2 蛋白的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系*

刘贵生^a, 李文生^b, 郭雪艳^a, 宗伟^a, 齐宗利^c

(陕西省人民医院 a. 消化内科; b. 病理科; c. 中心实验室, 西安 710068)

摘要:目的 探讨不同亚型肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)中尾型同源异型盒基因 2(CDX2)蛋白的表达及其与幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染的关系。方法 应用免疫组化检测 42 例慢性萎缩性胃炎(CAG), 46 例 CAG 伴 IM, 34 例癌旁组织伴 IM, 50 例胃癌中 CDX2 蛋白的表达, 应用 HID-AB 染色将 80 例 IM 分为 I 型 27 例, II 型 23 例, III 型 30 例。应用 HE 染色、快速尿素酶试验和血清 *H. pylori*-IgG 抗体联合检测 *H. pylori* 感染, 将 80 例 IM 分为 *H. pylori* 感染阳性组 46 例和 *H. pylori* 感染阴性组 34 例。结果 I 型、II 型、III 型 IM 各组中 *H. pylori* 阳性率分别为 66.67%, 65.22% 和 43.34%, 各组间比较差异无统计学意义($\chi^2=3.953, P>0.05$), CDX2 蛋白表达阳性率分别为 85.19%, 69.57% 和 36.67%, III 型 IM 组显著低于 I 型、II 型 IM 组($\chi^2=13.899, P<0.001$ 和 $\chi^2=5.638, P=0.018$), I 型、II 型 IM 之间差异无统计学意义($\chi^2=1.766, P=0.184$)。各型 IM 组与胃癌组比较, I 型、II 型 IM 组 CDX2 表达阳性率显著高于胃癌组($\chi^2=14.517, P<0.001$ 和 $\chi^2=5.509, P<0.05$), 而 III 型 IM 组与胃癌组差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P>0.05$)。80 例 IM 中 *H. pylori* 阳性组 CDX2 表达阳性率显著高于 *H. pylori* 阴性组(76.09% vs 44.12%, $\chi^2=8.525, P=0.004$)。不同亚型 IM 间比较, 在 I 型、II 型 IM 中, 不同 *H. pylori* 感染情况下 CDX2 表达阳性率差异无统计学意义, 但 III 型 IM 中 *H. pylori* 阳性组 CDX2 表达阳性率显著高于 *H. pylori* 阴性组($P=0.023$)。胃癌组中不同 *H. pylori* 感染情况下 CDX2 表达阳性率差异无统计学意义。结论 *H. pylori* 感染可能通过影响不同亚型 IM 中 CDX2 的表达, 进而导致 IM 的进展及胃癌的发生。

关键词:肠上皮化生; 幽门螺杆菌; 尾型同源异型盒基因 2

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)02-010-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.003

Expression of CDX2 and Its Relationship with *Helicobacter Pylori* Infection in Different Subtypes of Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer

LIU Gui-sheng^a, LI Wen-sheng^b, GUO Xue-yan^a, ZONG Wei^a, QI Zong-li^c

(a. Department of Gastroenterology; b. Department of Pathology;

c. Central Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of CDX2 in different subtypes of intestinal metaplasia (IM) and gastric cancer, and its relationship with *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) infection. **Methods** The expressions of CDX2 protein were detected with immunohistochemical method in 42 cases of chronic atrophic gastritis (CAG), 46 cases of CAG with IM, 34 cases of paracancerous IM and 50 cases of gastric cancer. The IM was divided into three subtypes by HID-AB staining: 27 cases of IM I, 23 cases of IM II, and 30 cases of IM III. *H. pylori* infection was detected with one minute rapid urease test, serum *H. pylori* IgG of ELISA method and HE staining in 80 cases of IM, which were divided into 46 cases of *H. pylori*-positive groups and 34 cases of *H. pylori*-negative groups. **Results** The positive rates of *H. pylori* infection in IM I, IM II and IM III were 66.67%, 65.22% and 43.34%, respectively, and there was no significant difference among different subtypes of IM ($\chi^2=3.953, P>0.05$). The positive rates of CDX2 expression in IM I, IM II and IM III were 85.19%, 69.57% and 36.67%, respectively, and IM III were significant lower than IM I, IM II ($\chi^2=13.899, P<0.001$; $\chi^2=5.638, P=0.018$), and there was no significant difference between IM I and IM II. Comparing of different types of IM group and gastric cancer group showed that the positive rates of CDX2 expression in IM I, IM II were significant higher than in gastric cancer group ($\chi^2=14.517, P<0.001$; $\chi^2=5.509, P<0.05$), but there was no significant difference between IM III and gastric cancer group ($\chi^2=0.088, P>0.05$). The positive rates of CDX2 expression in *H. pylori*-positive groups was significant higher than in *H. pylori*-negative groups in all of IM (76.09% vs 44.12%, $\chi^2=8.525, P=0.004$). Comparing between different subtypes of IM showed that the positive rates of CDX2 expression in *H. pylori*-positive groups was significant higher than in *H. pylori*-negative groups in IM III ($P=0.023$), but there was no significant difference between

* 基金项目: 陕西省自然科学基金资助项目(重点项目: No2012JZ4003)。

作者简介: 刘贵生(1969—), 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 胃癌及其癌前病变发病机制, E-mail: liuguish@126.com。

IM I 和 IM II ($P>0.05$). There was also no significant difference of CDX2 expression between *H. pylori*-positive groups and *H. pylori*-negative groups in gastric cancer. **Conclusion** *H. pylori* infection may affect the progression of IM and gastric carcinogenesis by affecting the expression of CDX2 in different subtypes of IM.

Keywords: intestinal metaplasia; *helicobacter pylori*; CDX2

胃癌的发生是由正常胃黏膜-慢性胃炎-萎缩-肠上皮化生(IM)-异型增生-癌变多步骤、逐渐进展的过程,IM作为这一演变进程中重要的中间环节,与胃癌的发生、发展密切相关,尤其是不完全性大肠型IM(Ⅲ型IM)与胃癌的发生关系密切,但关于IM的发生机制并不十分清楚。近年来研究认为幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染所引起的萎缩性胃炎是引起胃黏膜IM的重要原因^[1,2],而根除*H. pylori*治疗后有可能使*H. pylori*感染相关的IM部分消退^[3]。尾型同源异型盒基因2(caudal type homeobox genes 2, CDX2)属肠特异性转录因子,正常情况下仅表达于小肠及结肠上皮细胞,对肠上皮的分化、增殖及肠表型维持有重要作用,近年来研究发现其在IM的发生发展中有重要作用^[4,5]。本研究通过检测不同亚型IM和胃癌中CDX2蛋白的表达,及其与*H. pylori*感染之间的关系,探讨两者在IM发生、进展及胃癌发生中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 陕西省人民医院2012~2015年门诊胃镜活检及部分胃癌切除术后标本172例,胃镜活检患者每例于胃窦部取新鲜胃黏膜3块,其中1块行快速尿素酶试验检测*H. pylori*,另2块95%乙醇固定,石蜡包埋,连续切片制成4张5 μm

切片待检。胃癌切除术后标本每例取新鲜癌组织及癌旁组织(距癌灶边缘2 cm范围内)各1块,行快速尿素酶试验检测*H. pylori*,其余癌组织及癌旁组织95%乙醇固定,石蜡包埋,连续切片制成4张5 μm 切片待检。所有患者均采集血清学标本检测*H. pylori*-IgG抗体。

1.2 材料和仪器 血清*H. pylori*-IgG抗体检测试剂盒购自新加坡MP生物医学亚太私人有限公司,鼠抗人CDX2单克隆抗体购自Santa Cruz Biotechnology公司,辣根过氧化物酶标记的Envisin加强型二抗(抗鼠)购自北京中杉金桥公司,超敏S-P免疫组化检测试剂盒购自北京中山生物制品公司。

1.3 方法

1.3.1 HE染色:明确慢性萎缩性胃炎(CAG),CAG伴IM、癌旁IM及胃癌的诊断,并参照Laurén's分类法将胃癌分为肠型或弥漫型。

1.3.2 HID/AB染色:将筛选出的IM灶,参考El-Zimaity等的方法,根据IM黏膜上皮组织学形态和细胞分泌黏液不同,分为3型:完全小肠型(I型)、不完全小肠型(II型)及不完全大肠型(III型)(图1)。

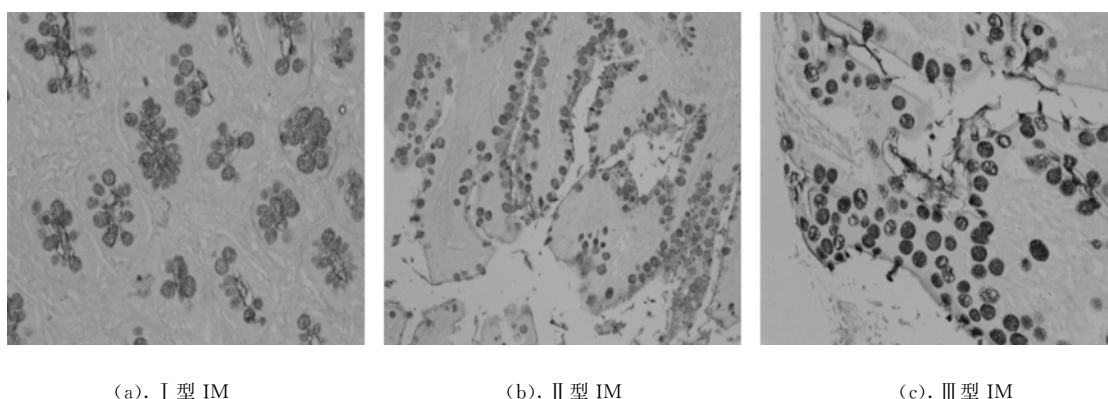


图1 不同亚型IM的分型(HID/AB染色 $\times 200$)

1.3.3 *H. pylori*检测:采用一分钟快速尿素酶试验和血清*H. pylori*-IgG抗体检测,结合HE染色。一分钟快速尿素酶试验呈红色可判断阳性,血清*H. pylori*-IgG抗体采用胶体金法定性检测,严格按试剂盒使用说明书进行操作和结果判断。

结果判断:*H. pylori*最终判定:血清*H. pylori*-IgG抗体阳性,一分钟快速尿素酶试验阳性且HE染色光镜下观察到胃小凹处“S”样弯曲的

H. pylori,判为*H. pylori*阳性;否则为*H. pylori*阴性。

1.3.4 免疫组化染色:检测CDX2蛋白表达,采用超敏SP法,参照试剂盒说明进行操作,一抗稀释度为1:30,孵育条件为4℃过夜,切片抗原预处理为:0.01 mmol/L CB(pH 6.0)高温高压。以正常结肠黏膜为阳性对照,PBS(pH 7.4),代替一抗作为阴性对照。

免疫组化主要评价柱状上皮、杯状细胞及胃癌细胞胞核染色情况。采用半定量计分方法,随机选取5个高倍镜视野计数,按照阳性细胞数占同类细胞数的比例,进行等级划分,根据细胞染色强度和染色细胞所占的比例两者乘积来判定,即染色强度按下列标准评定记分:0分为不着色;1分为浅黄色;2分为棕黄色;3分为棕褐色;染色的阳性细胞占比例按下列标准评定记分:0分为阴性细胞或阳性细胞 $<5\%$;阳性细胞占 $5\% \sim 25\%$ 为1分; $26\% \sim 50\%$ 为2分; $>51\%$ 为3分。细胞染色强度和染色细胞所占的比例两者相乘($A \times B$),将结果分为:0~3分为阴性(-); >3 分为阳性(+).

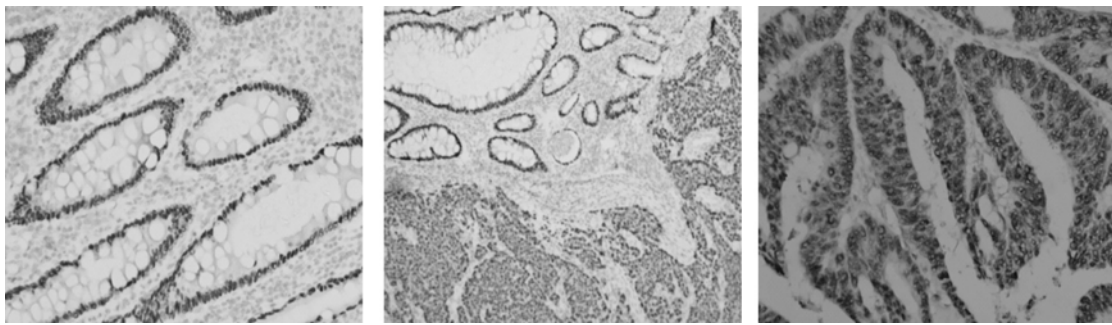
1.4 统计学分析 采用SPSS 11.5软件进行统计学分析,组间比较采用 χ^2 检验及Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组 经HE染色筛选出CAG 42例、CAG

伴IM 46例,癌旁IM 34例,胃癌50例(其中肠型胃癌28例,弥漫型胃癌22例)。经HID-AB染色,将80例IM分为:I型27例,II型23例,III型30例。根据有无 *H. pylori* 感染将80例IM分为 *H. pylori* 感染阳性组46例和 *H. pylori* 感染阴性组34例。

2.2 不同胃黏膜病变中 *H. pylori* 阳性率及CDX2表达阳性率 见表1,图2。*H. pylori* 阳性率在CAG组、CAG伴IM组、癌旁IM组及胃癌组中分别为71.42%,69.57%,41.18%和68.00%,癌旁IM组显著低于其它各组,差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.054, P = 0.008$; $\chi^2 = 6.447, P = 0.011$; $\chi^2 = 5.946, P = 0.015$),CAG组、CAG伴IM组及胃癌组各组之间相互比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.037, P = 0.848$; $\chi^2 = 0.127, P = 0.722$; $\chi^2 = 0.027, P = 0.869$)。



(a). CDX2在CAG伴IM中的表达(SP法 $\times 400$) (b). CDX2在癌旁IM及胃癌中的表达(SP法 $\times 200$) (c). CDX2在胃癌中的表达(SP法 $\times 400$)

图2 CDX2蛋白在不同胃黏膜病变中的表达

CDX2蛋白表达阳性率在CAG组、CAG伴IM组、癌旁IM组及胃癌组中分别为4.77%,73.92%,58.83%和40.00%,CAG组显著低于其它各组($\chi^2 = 43.429, 26.700, 15.578$, 均 $P < 0.001$),CAG伴IM组与癌旁IM组,癌旁IM组

与胃癌组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。胃癌组则显著低于CAG伴IM组($\chi^2 = 11.197, P < 0.01$),弥漫型胃癌组也显著低于肠型胃癌,差异有统计学意义(22.73% vs 53.58%, $\chi^2 = 4.884, P < 0.05$)。

表1 不同胃黏膜病变中 *H. pylori* 阳性率及CDX2表达阳性率

组别	n	<i>H. pylori</i> 阳性数	<i>H. pylori</i> 阳性率(%)	CDX2表达阳性数	CDX2表达阳性率(%)
CAG	42	30	71.42	2	4.76
CAG伴IM	46	32	69.57	34	73.92
癌旁IM	34	14	41.18	20	58.83
胃癌	50	34	68.00	20	40.00
肠型	28	21	75.00	15	53.57
弥漫型	22	13	59.09	5	22.73

2.3 不同亚型IM中 *H. pylori* 阳性率及CDX2蛋白表达阳性率 见表2。I型、II型、III型IM各组中 *H. pylori* 阳性率分别为66.67%,65.22%和43.34%,各组间比较差异无统计学意义($\chi^2 =$

3.953, $P = 0.139$),CDX2表达阳性率分别为85.19%,69.57%和36.67%,III型IM组显著低于I型、II型($\chi^2 = 13.899, P < 0.001$; $\chi^2 = 5.638, P = 0.018$),而I型与II型IM之间差异无统计学意

义($\chi^2=1.766, P=0.184$)。各型IM组与胃癌组比较, I型、II型IM组CDX2表达阳性率显著高于胃癌组($\chi^2=14.517, P<0.001$; $\chi^2=5.509, P<$

0.05), 而III型IM与胃癌组差异无统计学意义($\chi^2=0.088, P>0.05$)。

表2 不同亚型IM及胃癌中 *H. pylori* 感染及CDX2蛋白的表达

组别	n	<i>H. pylori</i> 阳性数	<i>H. pylori</i> 阳性率(%)	CDX2表达阳性数	CDX2表达阳性率(%)
肠化生	80	46	57.50	50	62.50
I型	27	18	66.67	23	85.19
II型	23	15	65.22	16	69.57
III型	30	13	43.33	11	36.67
胃癌	50	34	68.00	20	40.00

2.4 不同亚型IM中 *H. pylori* 感染与CDX2蛋白表达的关系 80例IM中 *H. pylori* 感染阳性组CDX2表达阳性率显著高于 *H. pylori* 感染阴性组(76.09% vs 44.12%, $\chi^2=8.525, P=0.004$), 其中 *H. pylori* 感染阳性的I型、II型、III型IM组中CDX2表达阳性率分别为88.89%, 73.33%, 61.54%, 而 *H. pylori* 感染阴性的I型、II型、III型IM组中CDX2表达阳性率分别为77.78%, 62.50%, 17.65%。不同亚型IM中比较, 在I型和II型IM中, 不同 *H. pylori* 感染情况下CDX2表达阳性率差异无统计学意义($P>0.05$), 而III型IM中 *H. pylori* 阳性组CDX2表达阳性率显著高于 *H. pylori* 阴性组($P=0.023$)。胃癌组中不同 *H. pylori* 感染情况下CDX2表达阳性率差异无统计学意义($\chi^2=0.061, P>0.05$)。

3 讨论 IM是机体在外界环境刺激下产生的一种适应性反应, 是胃黏膜上皮细胞在分裂增生过程中由于某种因素的作用出现异常分化的结果, 可呈现成熟或不成熟肠上皮结构特点。近年来一些研究发现, *H. pylori* 感染所引起的萎缩性胃炎是引起胃黏膜IM的重要原因, 从 *H. pylori* 感染到IM, 再到胃癌的过程是一个长期慢性感染和炎症反应的过程, IM是长期感染 *H. pylori* 的结果, 异型增生则是IM长期发展的结果^[1]。Haziri等^[6]研究发现71.7%的IM中 *H. pylori* 感染阳性, *H. pylori* 感染所致的持续性慢性胃炎可逐渐进展导致腺体萎缩和IM^[7]。国内闫春晓等^[8]研究发现 *H. pylori* 感染阳性组重度胃炎、IM及异型增生的发生率均较 *H. pylori* 阴性组高。

本研究结果发现, 在IM中 *H. pylori* 感染阳性率为57.50%, 低于Haziri等^[6]的结果, 分析原因可能与本研究中包含一部分癌旁IM, 且癌旁IM主要以III型IM为主, 与正常胃黏膜和CAG黏膜比较, 其细胞生物学特性及周围微环境可能已不适合 *H. pylori* 定植。在I型、II型和III型各型

IM之间, *H. pylori* 感染阳性率也无统计学差异, 提示 *H. pylori* 感染可能在CAG基础上的早期阶段起作用, 即 *H. pylori* 感染可能通过一系列致病因子(如尿素酶、空泡毒素、毒素相关基因蛋白、炎症介质、反应氧代谢产物等)直接或间接的攻击作用造成胃黏膜发生炎性改变, 继而引起胃黏膜上皮细胞出现过度增殖、凋亡等一系列异常的组织病理学改变, 导致胃黏膜上皮细胞表型由胃表型向肠表型转化, 最终导致IM的发生。

尾型同源异型盒基因2(CDX2)及其相关蛋白CDX2蛋白是肠特异性转录因子, 控制结肠和小肠上皮分化。CDX2在胃黏膜上皮细胞出现异常分化, 即IM发生发展过程中也起着重要的作用, 一些研究显示在IM中CDX2蛋白呈高表达, 且其高表达是IM所必需的^[4], 在IM基础上发生的胃癌中也呈高表达^[9]。但是引起其表达的因素目前还不十分清楚。本研究结果发现, CDX2在CAG伴IM组、癌旁IM组及胃癌组中表达阳性率分别为73.92%, 58.83%和40.00%, 胃癌组中显著低于CAG伴IM组, 而在CAG伴IM组与癌旁伴IM组, 癌旁IM组与胃癌组之间比较差异无统计学意义。进一步研究显示在所有IM中, CDX2总体表达阳性率为62.50%, 在不同亚型IM之间比较, III型IM中显著低于I型和II型IM, 且III型IM与胃癌组表达阳性率接近, 与癌旁IM组与胃癌组之间比较无统计学差异。分析原因, 这可能与CAG伴IM中主要以I型、II型IM为主, 而癌旁IM主要以III型IM, 即不完全性大肠型IM为主, 在细胞形态及生物学特性上更接近于胃癌有关。

目前多数研究都认为 *H. pylori* 感染是CAG及IM最主要的病因, 而CDX2在胃黏膜上皮细胞出现异常分化, 即胃表型向肠表型的转化, 导致其在肠上皮化生过程中起着重要作用, 但 *H. pylori* 感染如何影响胃黏膜上皮细胞中CDX2的表达, 最终导致IM的发生, 目前并不十分清楚。 *H. pylori*

感染对 CDX2 表达的影响,国内外研究结果也有不一致之处,如 Shiotani 等^[10]研究发现根除 *H. pylori* 可使早期 IM 阶段中的 CDX2 异常表达消失,而近期 Shin 等^[11]研究则认为根除 *H. pylori* 治疗并未显示出对 CDX1, CDX2 表达及 IM 有益。国内王旭光等^[12]研究发现 *H. pylori* 阳性组 CDX2 表达高于 *H. pylori* 阴性组,而肖法嫚等^[13]研究发现 CDX2 蛋白表达主要集中于 *H. pylori* 感染阴性者,但 *H. pylori* 感染阳性者和阴性者 CDX2 表达无统计学差异。本研究结果发现 IM 中 *H. pylori* 感染阳性组 CDX2 表达阳性率显著高于 *H. pylori* 感染阴性组,与王旭光等^[12]的研究结果相一致。进一步比较不同亚型 IM 发现,在 I 型及 II 型 IM 中,不同 *H. pylori* 感染情况下 CDX2 表达阳性率无统计学差异,但在 III 型 IM 中, *H. pylori* 感染阳性组 CDX2 表达阳性率显著高于 *H. pylori* 感染阴性组,提示 *H. pylori* 感染诱导下的 CDX2 表达增加可能是 IM 发生、发展所必需的。同时研究发现在胃癌中,尽管不同 *H. pylori* 感染情况下 CDX2 表达阳性率无统计学差异,但肠型胃癌中 *H. pylori* 感染阳性率及 CDX2 表达阳性率都高于弥漫型胃癌,CDX2 表达阳性率更是有统计学差异,提示 *H. pylori* 感染诱导下的 CDX2 表达增加在 IM 进一步进展为肠型胃癌过程中也有重要作用。近期 Zhang 等^[14]研究也发现胃癌中 CDX2 表达随着 *H. pylori* 感染水平的增加而增加。

有研究发现 Wnt/ β -catenin 信号转导通路在 *H. pylori* Cag A 导致的胃上皮细胞向肠上皮细胞转分化的过程中可能有重要作用,Pilon 等^[15]体外研究显示 Wnt 信号通路是 CDX1 表达的关键调控因子,但关于 *H. pylori* Cag A 如何调控 CDX2 表达则需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Bornschein J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer[J]. Dig Dis, 2014, 32(3): 249-264.
- [2] Jiang JX, Liu Q, Zhao B, et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016 Nov 10, [Epub ahead of print].
- [3] Sánchez Cuén JA, Irineo Cabrales AB, Bernal Magana G, et al. Regression of gastric intestinal metaplasia after the eradication of *Helicobacter pylori* infection in a hospital in Mexico[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2016, 108(12): 770-775.
- [4] 刘贵生, 龚均, 程鹏, 等. 肠特异性转录因子 CDX2 在不同亚型肠化生及胃癌组织中的表达[J]. 癌症, 2006, 25(2): 185-189.
Liu GS, Gong J, Cheng P, et al. Expression of intestine-specific transcription factor CDX2 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2006, 25(2): 185-189.
- [5] 张斌, 时永全. 胃黏膜肠化生调控分子的研究进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2013, 3(3): 157-161.
Zhang B, Shi YQ. Research progress of regulatory molecules involved in intestinal metaplasia of gastric mucosa[J]. Chin J Digest Med Imageol(Electronic Edition), 2013, 3(3): 157-161.
- [6] Haziri A, Juniku-Shkololli A, Gashi Z, et al. *Helicobacter pylori* infection and precancerous lesions of the stomach[J]. Med Arh, 2010, 64(4): 248-249.
- [7] Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade[J]. J Dig Dis, 2012, 13(1): 2-9.
- [8] 闫春晓, 张翠萍, 戴素美. 幽门螺杆菌感染与慢性胃炎相关性[J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(1): 40-42.
Yan CX, Zhang CP, Dai SM. Correlation between *Helicobacter pylori* and chronic gastritis[J]. Medical Journal of Qilu, 2012, 27(1): 40-42.
- [9] 高光, 金仁顺. SP 和 CDX2 表达的胃黏膜上皮化生与胃癌的关系研究[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(4): 291-295.
Gao G, Jin RS. Relationship between SP and CDX2 expressed gastric metaplasia and gastric carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(4): 291-295.
- [10] Shiotani A, Nishi R, Uedo N, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents extension of intestinalization even in the high-risk group for gastric cancer[J]. Digestion, 2010, 81(4): 223-230.
- [11] Shin CM, Kim N, Chang H, et al. Follow-Up study on CDX1 and CDX2 mRNA expression in noncancerous gastric mucosae after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(4): 1051-1059.
- [12] 王旭光, 张忠, 张晔, 等. 不同类型胃黏膜肠上皮化生 CDX2 蛋白的表达及幽门螺杆菌感染对其表达的影响[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(6): 755-757.
Wang XG, Zhang Z, Zhang Y, et al. Expression of CDX2 and its relationship with *Helicobacter Pylori* in different types of intestinal metaplasia of gastric mucosa[J]. Journal of China Medical University, 2008, 37(6): 755-757.
- [13] 肖法嫚, 孙嫻, 田华, 等. CDX2 蛋白在不同亚型肠上皮化生中的表达及其与 *H. pylori* 感染的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2009, 18(6): 550-552.
Xiao FM, Sun Y, Tian H, et al. Expression of CDX2 in different subtypes of intestinal metaplasia and its relation to *H. pylori* infection[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2009, 18(6): 550-552.
- [14] Zhang Y, Wang H, Bi C, et al. Expression of CDX2 in gastric cardia adenocarcinoma and its correlation with *H. pylori* and cell proliferation[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54973-54982.
- [15] Pilon N, Oh K, Sylvestre JR, et al. Wnt signaling is a key mediator of CDX1 expression in vivo[J]. Development, 2007, 134(12): 2315-2323.

收稿日期: 2017-01-04
修回日期: 2017-01-23