

慢性萎缩性胃炎患者血清 ADAM17 和 CXCL16 表达水平与临床价值研究

张鹏飞, 杨小飞, 许怀利, 张 萌

(陕西中医药大学附属西电集团医院消化内科, 西安 710077)

摘要: **目的** 研究慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 患者血清解整合素金属蛋白酶 17 (ADAM-17) 和 C-X-C 趋化因子配体 16 (CXCL16) 水平及临床价值。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月陕西中医药大学附属西电集团医院因腹部不适等症状收治的 174 例患者, 根据病理活检结果分为 CAG 组 ($n=94$) 和非 CAG 组 ($n=80$)。CAG 组根据严重程度分为轻度组 ($n=27$)、中度组 ($n=30$) 和重度组 ($n=37$)。以 50 例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 ADAM17 和 CXCL16 水平。多因素 Logistic 回归分析 CAG 发生的影响因素, 受试者工作特征曲线分析血清 ADAM17 和 CXCL16 对 CAG 的诊断价值。**结果** CAG 组血清 ADAM17 ($79.25 \pm 9.34\text{ng/L}$), CXCL16 ($4.66 \pm 0.58\mu\text{g/L}$) 水平高于非 CAG 组 ($73.94 \pm 8.26\text{ng/L}$, $4.03 \pm 0.55\mu\text{g/L}$) 和对照组 ($53.04 \pm 7.20\text{ng/L}$, $1.02 \pm 0.35\mu\text{g/L}$), 差异具有统计学意义 ($t=5.794, 24.854; 11.053, 55.497$, 均 $P<0.05$)。重度组 CAG 患者血清 ADAM17 ($87.17 \pm 9.30\text{ng/L}$), CXCL16 ($5.14 \pm 0.51\mu\text{g/L}$) 水平高于轻度组 ($79.12 \pm 9.52\text{ng/L}$, $4.65 \pm 0.57\mu\text{g/L}$) 和中度组 ($68.54 \pm 7.89\text{ng/L}$, $4.02 \pm 0.63\mu\text{g/L}$), 差异具有统计学意义 ($t=11.574, 5.152; 11.065, 4.987$, 均 $P<0.05$)。血清 ADAM17 (OR=1.851, 95%CI: 1.350 ~ 2.522), CXCL16 (OR=1.682, 95%CI: 1.233 ~ 2.296) 是影响 CAG 发生的独立危险因素。血清 ADAM17, CXCL16 联合诊断 CAG 的曲线下面积为 0.912 (95%CI: 0.858 ~ 0.949), 大于单一指标 0.843 (95%CI: 0.801 ~ 0.907), 0.785 (95%CI: 0.722 ~ 0.834), 差异具有统计学意义 ($Z=9.357, 12.894$, 均 $P<0.05$)。**结论** CAG 患者血清 ADAM17, CXCL16 升高, 两者与 CAG 疾病程度有关, 联合检测对 CAG 有较高的预测价值。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 解整合素样金属蛋白酶 17; C-X-C 趋化因子配体 16

中图分类号: R573.32; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-073-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.013

Study on the Expression and Clinical Value of Serum ADAM17 and CXCL16 Levels in Patients with Chronic Atrophic Gastritis

ZHANG Pengfei, YANG Xiaofei, XU Huaili, ZHANG Meng (Department of Gastroenterology, Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710077, China)

Abstract: Objective To study the serum levels of ADAM17 and CXCL16 in patients with chronic atrophic gastritis (CAG) and their clinical value. **Methods** A total of 174 patients admitted to Xidian Group Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2020 due to abdominal discomfort and other symptoms were selected. Based on pathological biopsy results, they were divided into CAG group ($n=94$) and non CAG group ($n=80$). The CAG group was divided into mild group ($n=27$), moderate group ($n=30$), and severe group ($n=37$) based on the severity. Meanwhile, 50 healthy examinees were used as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum ADAM17 and CXCL16 levels. Multivariate logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of CAG occurrence, and the diagnostic values of serum ADAM17 and CXCL16 for CAG were analyzed using receiver operating characteristic curves. **Results** The serum levels of ADAM17 ($79.25 \pm 9.34\text{ng/L}$) and CXCL16 ($4.66 \pm 0.58\mu\text{g/L}$) in CAG group were higher than those in non-CAG group ($73.94 \pm 8.26\text{ng/L}$, $4.03 \pm 0.55\mu\text{g/L}$) and control group ($53.04 \pm 7.20\text{ng/L}$, $1.02 \pm 0.35\mu\text{g/L}$), and the differences were statistically significant ($t=5.794, 24.854; 11.053, 55.497$, all $P<0.05$). The serum levels of ADAM17 ($87.17 \pm 9.30\text{ng/L}$) and CXCL16 ($5.14 \pm 0.51\mu\text{g/L}$) in severe CAG patients were higher than those in mild CAG group ($79.12 \pm 9.52\text{ng/L}$, $4.65 \pm 0.57\mu\text{g/L}$)

基金项目: 陕西省科技厅项目 (2021SF-318): 内镜检查联合血清指标检测对慢性萎缩性胃炎的价值。

作者简介: 张鹏飞 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 消化肝病, E-mail: zhangpengfei202303@126.com。

通讯作者: 张萌 (1989-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 消化肝病, E-mail: 449072206@qq.com。

and moderate groups ($68.54 \pm 7.89 \text{ ng/L}$, $4.02 \pm 0.63 \mu\text{g/L}$), and the differences were statistically significant ($t=11.574$, 5.152 ; 11.065 , 4.987 , all $P<0.05$). Serum ADAM17 (OR=1.851, 95%CI: 1.350 ~ 2.522) and CXCL16 (OR=1.682, 95%CI: 1.233 ~ 2.296) were independent risk factors for CAG. The area under the curve of serum ADAM17 and CXCL16 combined diagnosis of CAG was 0.912 (95%CI: 0.858 ~ 0.949), which was larger than the single indicator of 0.843 (95%CI: 0.801 ~ 0.907) and 0.785 (95%CI: 0.722 ~ 0.834), and the differences were statistically significant ($Z=9.357$, 12.894 , all $P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of ADAM17 and CXCL16 were increased in CAG patients, indicating they may be related to the severity of CAG. The combined detection of ADAM17 and CXCL16 has a high predictive value for CAG.

Keywords: chronic atrophic gastritis; adisintegrin and metalloproteases 17; C-X-C chemokine ligand 16

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃癌的癌前病变,可逐渐发展为胃癌,临床上约80%的胃癌患者伴有CAG^[1]。早期诊断和治疗CAG对于胃癌的防治具有重要意义。胃镜下活检是临床上确诊CAG的金标准,但由于胃镜操作的侵入性,给患者造成一定的痛苦,且难以对患者病情进行动态监测^[2]。深入研究CAG的致病机制,寻找能够早期诊断CAG的血清标志物,具有重要意义。解整合素样金属蛋白酶17(adisintegrin and metalloproteases 17, ADAM17)是一种膜锚定蛋白,参与细胞-细胞和细胞-基质相互作用,在受精、肌肉发育和神经发生等多种生物学过程中发挥重要作用^[3]。研究发现,ADAM17能够通过激活表皮生长因子受体,促进胃黏膜过度增殖及炎症性改变,导致肠上皮化生及胃黏膜萎缩^[4]。C-X-C趋化因子配体16(C-X-C chemokine ligand 16, CXCL16)是一种CXC型趋化因子,参与调节细胞增殖、 γ 干扰素应答等多种生物学过程^[5-6]。研究表明,CXCL16能够结合淋巴细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞表面的相应受体,促进免疫细胞趋化至炎症部位,加重炎症反应^[7]。目前CAG患者血清ADAM17, CXCL16表达及临床意义尚不清楚。本研究旨在研究CAG患者血清ADAM17和CXCL16表达水平及对CAG的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月~2020年1月陕西中医药大学附属西电集团医院因腹部不适等症状收治的174例患者,根据病理活检结果分为CAG组($n=94$)和非CAG组($n=80$)。纳入标准:①CAG经胃镜下活检确诊,同时符合《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[1];②临床资料完整;③患者对本研究知情同意,并签署同意书。排除标准:①有胃部手术史;②近一个月接受益生菌、抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、抗生素、抑酸药及胃黏膜保护剂等药物治疗;③并发凝血功能障碍;④并发肝肾等重要脏器功能障碍;⑤并发胃癌或其它恶性肿瘤;⑥妊娠期或哺乳期妇女。CAG组男性50例,女性44例;年龄35~73(42.41 ± 3.91)岁;体质量指数

(body mass index, BMI) $17.87 \sim 23.15$ (20.45 ± 1.21) kg/m^2 。非CAG组男性45例,女性35例;年龄37~76(43.11 ± 4.21)岁;BMI $18.17 \sim 23.64$ (20.35 ± 1.17) kg/m^2 。选取同期在我院健康体检的50例健康人为对照组,男性26例,女性24例;年龄35~77(43.09 ± 4.26)岁;BMI $18.50 \sim 23.68$ (20.23 ± 1.14) kg/m^2 。三组在性别、年龄及BMI之间比较,差异无统计学意义($F/\chi^2=0.268$, 0.820 , 0.704 , 均 $P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审批同意。

1.2 仪器与试剂 ADAM17 ELISA试剂盒(上海抚生实业公司,货号A102358), CXCL16 ELISA试剂盒(上海臻科生物公司,货号ZK-1787), ST-36W型酶标仪(上海科华生物公司)。

1.3 方法

1.3.1 CAG病情程度评估:所有CAG患者均于胃镜直视下,在胃窦处采集组织标本,常规HE染色,显微镜下观察并对CAG病情程度进行评估^[1]。其中,轻度CAG:慢性炎细胞局限于黏膜浅层,不超过黏膜层1/3;胃固有腺体减少不超过1/3;肠上皮化生区不超过腺体和表面上皮的1/3。中度CAG:慢性炎细胞较为密集,未超过黏膜层2/3;胃固有腺体减少在1/3至2/3之间;肠上皮化生区面积介于1/3至2/3之间。重度CAG:慢性炎细胞占据黏膜全层;胃固有腺体减少超过2/3甚至完全消失;肠上皮化生区超过腺体和表面上皮的2/3。根据胃萎缩分期分级标准分为轻度组($n=27$),中度组($n=30$)和重度组($n=37$)。

1.3.2 血清ADAM17, CXCL16检测:所有研究对象入院24h内,抽取空腹静脉血5ml, $3\,500 \text{ r/min}$ 离心10min,取上层血清。采用酶联免疫吸附法检测血清ADAM17, CXCL16水平,实验步骤按说明书进行。

1.4 统计学分析 采用软件SPSS 23.0分析数据。计数资料以率(%)描述,组间比较用卡方检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较用两独立样本 t 检验。三组间比较用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验。多因素Logistic回归分析CAG发生的影响因素。各指标对

CAG的预测价值采用受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组Hp感染率及血清ADAM17, CXCL16水平比较 见表1。CAG组Hp感染率高于非CAG

组及对照组,差异有统计学意义($\chi^2=10.157$, 7.122 , $P=0.001$, 0.008)。CAG组血清ADAM17, CXCL16水平高于非CAG组及对照组,差异有统计学意义($t=5.794$, 24.854 ; 11.053 , 55.497 , 均 $P=0.000$)。

表1 三组Hp感染率及血清ADAM17, CXCL16水平比较 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

项目	对照组 ($n=50$)	非CAG组 ($n=80$)	CAG组 ($n=94$)	F 或 χ^2	P
Hp感染	25 (50.00)	39(48.75)	68 (72.34)	12.058	0.002
ADAM17 (ng/L)	53.04 ± 7.20	73.94 ± 8.26	79.25 ± 9.34	159.521	0.000
CXCL16 ($\mu\text{g/L}$)	1.02 ± 0.35	4.03 ± 0.5	4.66 ± 0.58	818.332	0.000

2.2 不同病情程度CAG患者血清ADAM17, CXCL16水平比较 见表2。重度组CAG患者血清ADAM17, CXCL16水平高于轻、中度组CAG患者,

差异均有统计学意义($t=11.574$, 5.152 ; 11.065 , 4.987 , 均 $P=0.000$)。

表2 不同病情程度CAG患者血清ADAM17, CXCL16水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度组 ($n=27$)	中度组 ($n=30$)	重度组 ($n=37$)	F	P
ADAM17 (ng/L)	68.54 ± 7.89	79.12 ± 9.52	87.17 ± 9.30	33.495	0.002
CXCL16 ($\mu\text{g/L}$)	4.02 ± 0.63	4.65 ± 0.57	5.14 ± 0.51	159.521	0.000

2.3 影响CAG发生的因素 见表3。以是否发生CAG为因变量(否=0,是=1),以Hp感染、血清ADAM17, CXCL16为自变量,多因素Logistic回

归分析显示, Hp感染、血清ADAM17及CXCL16是CAG发生的独立危险因素。

表3 影响CAG发生的多因素Logistic回归分析

类别	赋值	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Hp感染	阴性=0, 阳性=1	0.643	20.851	0.001	1.902	1.558 ~ 2.510
ADAM17	原值输入	0.616	15.155	0.001	1.851	1.350 ~ 2.522
CXCL16	原值输入	0.520	10.746	0.001	1.682	1.233 ~ 2.296

2.4 血清ADAM17, CXCL16水平对CAG诊断价值 见表4, 图1。血清ADAM17, CXCL16联合诊断CAG的曲线下面积(area under curve,

AUC)大于单独诊断,差异有统计学意义($Z=9.357$, 12.894 , 均 $P=0.000$)。

表4 血清ADAM17, CXCL16水平对CAG诊断价值

项目	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
ADAM17	0.843(0.801 ~ 0.907)	0.602	81.31 ng/L	0.782	0.820
CXCL16	0.785(0.722 ~ 0.834)	0.514	4.79 $\mu\text{g/L}$	0.703	0.811
联合检测	0.912(0.858 ~ 0.949)	0.657	-	0.902	0.755

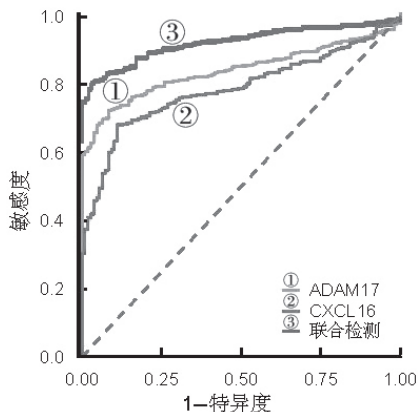


图1 血清ADAM17, CXCL16及联合检测对CAG的诊断效能

3 讨论

慢性萎缩性胃炎(CAG)病程长,容易反复,难以彻底治愈且容易恶变,是消化系统疑难病症之一。CAG的发病机制尚不清楚,目前认为Hp感染是引起CAG的主要原因^[8]。Hp感染定植于胃黏膜并产生毒素,宿主环境及细菌之间相互作用导致大量炎细胞浸润聚集,同时产生大量炎症介质,损伤胃黏膜,导致胃黏膜腺体破坏、萎缩,甚至癌变的发生^[9]。本研究中,CAG组患者Hp感染的阳性率较高,这与杨小乔等^[10]研究报道一致。CAG的临床诊断需要通过胃镜及病理组织学检查确诊,但受到经济及侵入性操作等原因的限制,不能广泛用于

CAG的体检筛查。传统血清肿瘤标志物如癌胚抗原、糖类抗原19-9等在CAG诊断中的价值有限^[11]。因此,寻找一种新的无创、准确、重复性好的非侵入性诊断CAG的方法,并能够在治疗和预后评估中能够动态监测的血清生物标志物,具有重要临床意义。

解整合素样金属蛋白酶17(ADAM17)又称为肿瘤坏死因子 α 转化酶,具有去整合素和金属蛋白酶的活性。研究发现,在胃癌等多种恶性肿瘤中表达升高,其能够通过降解细胞与细胞间及细胞与细胞外基质之间的连接,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,导致肿瘤进展^[12-13]。本研究中,CAG组血清ADAM17明显升高,提示ADAM17参与促进CAG疾病的发生。CAG患者血清ADAM17表达升高与Hp感染有关,Hp感染能够促进胃黏膜上皮细胞IL-8的分泌产生,进而促进ADAM17的表达,ADAM17能够促进胃黏膜上皮细胞的顶端表面黏蛋白1的N端胞外结构域释放,促进胃黏膜炎症的发生^[14]。此外,有研究表明,Hp能够促进ADAM17蛋白C端T375和S791位点处的磷酸化,诱导胃黏膜上皮细胞中ADAM17的表达及活化,诱导肝素结合表皮生长因子反式激活EGFR,促进CAG的发生^[15]。本研究中,CAG组血清ADAM17水平与CAG严重程度有关,提示ADAM17参与促进CAG疾病的发展过程。研究表明,胃黏膜上皮细胞分泌产生的ADAM17能够诱导巨噬细胞向促炎表型极化(M1型),分泌产生大量IL-6和肿瘤坏死因子 α ,促进胃黏膜组织炎症及肠上皮化生的发生,加重CAG的严重程度^[16]。尚有研究发现,ADAM17能够促进胃黏膜上皮细胞中转化生长因子 α 的产生,通过结合表皮生长因子受体,激活磷脂酰肌醇3激酶通路,加重胃黏膜组织炎症^[4]。本研究中,血清ADAM17升高是影响CAG发生的独立危险因素,提示ADAM17升高参与促进CAG的发生,可能是潜在的CAG治疗靶点。有学者利用帕尔马汀对CAG进行治疗,发现其能够通过抑制ADAM17及肝素结合表皮生长因子样生长因子的表达,抑制促炎细胞因子IL-8及趋化因子CXCL-16的分泌,减轻CD8⁺T细胞的胃黏膜组织炎症浸润,增强宿主防御能力,抑制CAG的疾病进展^[4]。因此,ADAM17表达升高参与促进CAG疾病的发生发展,是潜在的CAG治疗靶点,值得临床关注。

C-X-C趋化因子配体16(CXCL16)基因定位于17号染色体,包括跨膜型和分泌型两种类型,跨膜型CXCL16能够被膜整合素基质金属蛋白酶10和ADAM17降解为分泌型CXCL16,从而分泌到血清中被检测到^[5,17]。研究表明,CXCL16能够

与CD4⁺T淋巴细胞及浆细胞表面的受体CXCR6结合,促进干扰素 γ 等促炎细胞因子的分泌,导致组织中大量中性粒细胞浸润^[18]。本研究中,CAG组血清CXCL16水平升高,且CXCL16水平与CAG严重程度有关,提示CXCL16参与促进CAG疾病的发生发展。分析其原因,CAG中CXCL16的表达上调与Hp感染有关。研究发现,Hp能够诱导的胃黏膜上皮细胞通过细胞外信号调节激酶的活化,促进基质金属蛋白酶10及CXCL16的表达,CXCL16通过招募并促进CD8⁺T细胞侵袭和浸润,导致宿主防御能力受损和Hp黏膜定植增加,加重CAG的疾病严重程度^[19]。此外,有学者报道胃黏膜肠上皮化生组织中B细胞Aim2缺乏,导致CXCL16表达水平增加,胃黏膜中CD8⁺T细胞的浸润和驻留增加,进一步加重肠上皮化生^[20]。本研究中,血清CXCL16升高是CAG发生的独立危险因素,提示CXCL16升高参与促进CAG的发生,是潜在的评估CAG发生的血清生物标志物。研究表明,胃黏膜组织中CXCL16的表达升高促进CD8⁺T淋巴细胞的局部浸润,导致组织中CD4⁺T细胞/CD8⁺T淋巴细胞比值降低,加重胃黏膜局部组织炎症反应,促进CAG的发生^[20]。另外,CXCL16还能够促进内皮细胞和巨噬细胞表达干扰素 γ 等促炎细胞因子,加重胃黏膜组织炎症,局部免疫调节失衡,增加胃癌发生的风险^[21]。

本研究中,血清ADAM17、CXCL16联合检测对CAG的发生具有较高的预测价值,预测的敏感度和特异度分别为0.902、0.755,提示血清ADAM17、CXCL16联合可以有效评估CAG的发生。临床医生可利用血清ADAM17、CXCL16联合模型对患者CAG的发生风险初步评估,对于高危患者予以积极治疗随访,以降低胃癌的发生,改善患者预后。本研究中,Hp感染是影响CAG发生的独立危险因素。分析其原因,Hp作为一种定植于人胃黏膜上皮中的革兰氏阴性菌,其能够刺激机体产生多种炎性细胞因子,损伤胃黏膜和腺体,导致CAG及胃癌的发生。

综上所述,CAG患者血清ADAM17、CXCL16水平升高,血清ADAM17、CXCL16水平与CAG疾病严重程度有关,是影响CAG发生的独立危险因素。血清ADAM17、CXCL16联合检测对CAG的发生具有较高的预测价值,可能有助于临床医生对CAG进行早期诊断。但本研究也存在不足,目前ADAM17、CXCL16表达对CAG疾病的具体作用机制尚不清楚,有待今后进行深入的机制研究,为CAG及胃癌防治提供理论依据。本研究为回顾性研究,样本量有限,有待今后设计多中心前瞻

性大样本临床实验, 进一步研究血清 ADAM17, CXCL16 在预测 CAG 发生中的临床价值。

参考文献:

- [1] 肖蓉蓉, 孙建斌. 粪便 Hp 抗原检测对慢性萎缩性胃炎辅助诊断及病情评估的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 64-67.
XIAO Rongrong, SUN Jianbin. Value of fecal Hp antigen detection in diagnosis and assessment of chronic atrophic gastritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 64-67.
- [2] SHAH S C, PIAZUELO M B, KUIPERS E J, et al. Aga clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1325-1332.e7.
- [3] TANG Baiyi, GE Jin, WU Yang, et al. The role of Adam17 in inflammation-related atherosclerosis[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2022, 15(6): 1283-1296.
- [4] CHEN Xing, WANG Ruilin, BAO Chunmei, et al. Palmatine ameliorates *Helicobacter pylori*-induced chronic atrophic gastritis by inhibiting MMP-10 through Adam17/EGFR[J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 882: 173267.
- [5] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K, KUPNICKA P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(7): 3490.
- [6] MIR H, KAPUR N, GALES D N, et al. CXCR6-CXCL16 axis promotes breast cancer by inducing oncogenic signaling[J]. Cancers, 2021, 13(14): 3568.
- [7] DI Pilato M, KFURI R, PRUESSMANN J N, et al. CXCR6 positions cytotoxic T cells to receive critical survival signals in the tumor microenvironment[J]. Cell, 2021, 184(17): 4512-4530.
- [8] 顾丹阳, 宫跃敏. 老年慢性萎缩性胃炎患者 Hp 感染、血清 G-17, PG 表达水平变化 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(6): 124-127.
GU Danyang, GONG Yuemin. Significance of Hp infection and serum G-17 and PG expression levels in elderly patients with chronic atrophic gastritis[J]. Journal of Hunan Normal University(Medical Science), 2021, 18(6): 124-127.
- [9] 喻春红, 卢霞洪, 李玲玲, 等. 槲皮素介导 IRF8/IFN- γ 改善 Hp 感染诱导慢性萎缩性胃炎的机制研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(20): 3073-3077.
YU Chunhong, LU Xiayang, LI Lingling, et al. Mechanisms of quercetin-mediated IRF8/IFN- γ in improving chronic atrophic gastritis induced by Hp infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(20): 3073-3077.
- [10] 杨小乔, 梁彪, 叶丽芳, 等. 慢性萎缩性胃炎 Hp 感染患者胃黏膜形态及 IL-34, PLR 水平探讨 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1854-1857, 1861.
YANG Xiaoqiao, LIANG Biao, YE Lifang, et al. Study on gastric mucosal morphology and IL-34 and PLR levels in patients with *Helicobacter pylori* infection in chronic atrophic gastritis[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2021, 13(11): 1854-1857, 1861.
- [11] 于思妙, 李志婷. 血清 CEA, CA199, CA724, 血脂与慢性萎缩性胃炎相关性分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(92): 198-199.
YU Simiao, LI Zhiting. Correlation analysis of serum CEA, CA199, CA724 and serum lipid with chronic atrophic gastritis[J]. World Latest Medical Information, 2019, 19(92): 198-199.
- [12] AMELIMOJARAD M, AMELIMOJARAD M, POURMAHDIAN A. Circular RNA circ_0051620 sponges miR-338-3p and regulates Adam17 to promote the gastric cancer progression[J]. Pathology, Research and Practice, 2022, 233: 153887.
- [13] WANG Kai, XUAN Zixue, LIU Xiaoyan, et al. Immunomodulatory role of metalloproteinase Adam17 in tumor development[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1059376.
- [14] RADZIEJEWSKA I, BORZYM-KLUCZYK M, LESZCZYŃSKA K. Luteolin alters MUC1 extracellular domain, sT antigen, ADAM-17, IL-8, IL-10 and NF- κ B expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric cancer CRL-1739 cells: A preliminary study[J]. Biomedical Reports, 2021, 14(2): 19.
- [15] MCCLURG U L, DANJO K, KING H O, et al. Epithelial cell Adam17 activation by *Helicobacter pylori*: role of Adam17 C-terminus and threonine-735 phosphorylation[J]. Microbes and Infection, 2015, 17(3): 205-214.
- [16] GEBREMARIAM H G, QAZI K R, SOMIAH T, et al. Lactobacillus gasseri suppresses the production of proinflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected macrophages by inhibiting the expression of Adam17[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2326.
- [17] CHEN Yuan, WANG Zhiyi, LI Qian, et al. CXCL16/ERK1/2 pathway regulates human podocytes growth, migration, apoptosis and epithelial mesenchymal transition[J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(6): 212.
- [18] LIU Gongguan, ABAS O, STRICKLAND A B, et al. CXCR6⁺CD4⁺ T cells promote mortality during *Trypanosoma brucei* infection[J]. PLoS Pathogens, 2021, 17(10): e1009968.
- [19] LÜ Yipin, CHENG Ping, ZHANG Jinyu, et al. *Helicobacter pylori*-induced matrix metalloproteinase-10 promotes gastric bacterial colonization and gastritis[J]. Science Advances, 2019, 5(4): eaau6547.
- [20] EL-ZAATARI M, BISHU S, ZHANG Min, et al. Aim2-mediated/IFN- β -independent regulation of gastric metaplastic lesions via CD8⁺ T cells[J]. JCI Insight, 2020, 5(5): 94035.
- [21] HAN Jing, FU Runjia, CHEN Cong, et al. CXCL16 promotes gastric cancer tumorigenesis via Adam10-dependent CXCL16/CXCR6 axis and activates Akt and MAPK signaling pathways[J]. International Journal of Biological Sciences, 2021, 17(11): 2841-2852.

收稿日期: 2023-03-30

修回日期: 2023-10-13