doi:10.11659/jjssx.09E021071

·临床研究·

早期胃癌内镜下胃黏膜剥离术完全切除后复发的风险模型构建

陈文妹,毛 苇,孔灿灿,邝继孙,邱敏霞,楼润龙 (海南省人民医院海南医学院附属海南医院消化内科,海南 海口 570300)

[摘 要] **目的** 基于列线图模型预测早期胃癌(EGC)内镜下胃黏膜剥离术(ESD)完全切除后复发的风险。**方法** 选取行ESD完全切除的EGC患者为研究对象。根据患者术后是否复发,将其分为复发组和无复发组。比较2组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病、胃溃疡、幽门螺旋杆菌(Hp)感染、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、阳性淋巴结数、肿瘤部位、手术时间、术中出血量、病灶切除面积。采用*Cox*回归分析确定EGC患者ESD完全切除后复发的独立危险因素,构建列线图预测模型,并绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线评估列线图模型的预测能力,计算曲线下面积(*AUC*)。**结果** 2组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病、胃溃疡、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、肿瘤部位、手术时间、病灶切除面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$),Hp感染、术中出血量、阳性淋巴结数比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。单因素*Cox*回归分析显示,Hp感染阳性、阳性淋巴结数≥3个、术中出血量大是EGC患者ESD完全切除后复发的危险因素;多因素*Cox*回归分析显示,Hp感染阳性、阳性淋巴结数≥3个是EGC患者ESD完全切除后复发的独立预测因素。基于两独立预测因素构建的列线图模型拟合效果良好,校正指数C-index为0.916(95% *CI*:0.882~0.951),*AUC*为0.933(95% *CI*:0.919~0.947)。**结论** Hp感染阳性、阳性淋巴结数≥3个与EGC患者ESD完全切除后复发密切相关。本研究构建的列线图模型可作为预测复发的量化工具,有助于临床制定EGC患者的个体化治疗方案,提高患者预后水平。

[关键词] 早期胃癌;内镜下胃黏膜剥离术;复发;列线图模型

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-09-14

Construction of risk model for recurrence of early gastric carcinoma after complete resection by endoscopic submucosal dissection

CHEN Wen-mei, MAO Wei, KONG Can-can, KUANG Ji-sun, QIU Min-xia, LOU Run-long (Department of Gastroenterology, Hainan General Hospital, Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan 570300, China)

Abstract: Objective To predict the risk of recurrence of early gastric carcinoma (EGC) after complete resection by endoscopic submucosal dissection (ESD) based on the nomogram model. **Methods** EGC patients who underwent complete resection by ESD were selected, and they were divided into the recurrence group and the non-recurrence group according to whether the patients recurred after surgery. The age, gender, BMI, smoking history, complicated with hypertension, complicated with diabetes mellitus, gastric ulcer, infection of Helicobacter

[通信作者] 毛 苇,E-mail:weim@vip.163.com

[14] Zhou ZB, Huang GX, Fu Q, et al. circRNA.33186 contributes to the pathogenesis of osteoarthritis by sponging miR-127-5p[J]. Mol Ther, 2019,27(3):531-541. doi:10.1016/j.ymthe.2019.01.006.

[15] Luo X, Wang J, Wei X, et al. Knockdown of lncRNA MFI2-AS1 inhibits lipopolysaccharide-induced osteoarthritis progression by miR-130a-3p/TCF4[J]. Life Sci, 2020, 240: 117019. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117019.

[16] Xiao J, Wang R, Zhou W, et al. Circular RNA CSNK1G1 promotes the progression of osteoarthritis by targeting the miR-4428/FUT2 axis[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(1): 232-242. doi: 10.3892/ijmm.2020.4772.

[17] Liang HF, Zhang XZ, Liu BG, et al. Circular RNA circ-ABCB10 promotes breast cancer proliferation and progression through sponging miR-1271[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(7): 1566-1576. doi: 10.2147/346.S238513.

[18] Huang YK, Su YF, Lieu AS, et al. MiR-1271 regulates glioblastoma cell proliferation and invasion by directly targeting the CAMKK2 gene [J]. Neurosci Lett, 2020, 737: 135289. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135289.

[19] Shen S, Wu Y, Chen J, et al. CircSERPINE2 protects against osteoarthritis by targeting miR-1271 and ETS-related gene[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 826-836. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214786.

[20] Todorova K, Metodiev MV, Metodieva G, et al. Micro-RNA-204 participates in TMPRSS2/ERG regulation and androgen receptor reprogramming in prostate cancer[J]. Horm Cancer, 2017, 8(1): 28-48. doi: 10.1007/s12672-016-0279-9.

[21] Moh-Moh-Aung A, Fujisawa M, Ito S, et al. Decreased miR-200b-3p in cancer cells leads to angiogenesis in HCC by enhancing endothelial ERG expression[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10418. doi: 10.1038/s41598-020-67425-4.

[22] Lv YS, Wang C, Li LX, et al. Effects of circRNA_103993 on the proliferation and apoptosis of NSCLC cells through miR-1271/ERG signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(16): 8384-8393. doi: 10.26355/eurrev_202008_22635.

(编辑:贺绍梅)

pylori (Hp), tumor diameter, degree of differentiation, depth of invasion, number of positive lymph nodes, tumor location, operation time, intraoperative blood loss, and lesion resection area for patients in the two groups were compared. The independent risk factors of recurrence after complete resection by ESD in EGC patients were determined by *Cox* regression analysis, the nomogram prediction model was constructed, the *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was drawn to evaluate the predictive ability of the nomogram model, and the *area under the curve* (*AUC*) was calculated. **Results** There was no statistically significant difference in age, gender, BMI, smoking history, complicated with hypertension, complicated with diabetes mellitus, gastric ulcer, tumor diameter, degree of differentiation, depth of invasion, tumor location, operation time or lesion resection area between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in infection of Hp, intraoperative blood loss, and number of positive lymph nodes ($P<0.05$). The univariate *Cox* regression analysis showed that the positive infection of Hp, number of positive lymph nodes >3 and large amount of intraoperative blood loss were the risk factors of recurrence after complete resection by ESD in EGC patients; the multivariate *Cox* regression analysis showed that the positive infection of Hp and number of positive lymph nodes >3 were the independent predictors of recurrence after complete resection by ESD in EGC patients. The nomogram model constructed based on the two independent predictors had good fitting effect, with the C-index of 0.916 (95% *CI*: 0.882 to 0.951) and *AUC* of 0.933 (95% *CI*: 0.919 to 0.947). **Conclusion** Positive infection of Hp, and number of positive lymph nodes >3 are closely related to the recurrence of EGC patients after complete resection by ESD. The nomogram model constructed in this study can be used as a quantitative tool for recurrence prediction, which is helpful for formulating individualized treatment plans for EGC patients, and improving the prognosis of patients.

Keywords: early gastric carcinoma; endoscopic submucosal dissection; recurrence; nomogram model

胃癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一,病死率居所有肿瘤第 2 位,严重影响患者的健康与生活质量[1]。早期胃癌(early gastric carcinoma,EGC)是指胃黏膜或黏膜下层细胞发生癌变的恶性肿瘤,其归类不考虑肿瘤大小及是否发生淋巴结转移[2]。内镜下胃黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)是一种在内镜下将癌变的胃黏膜完整剥离的微创技术,具有创伤小、应激反应轻、并发症少、术后恢复快、复发率低、预后效果好等优点,是目前治疗 EGC 的主要方法之一[3]。有研究发现,ESD 完全切除的预后效果明显优于普通 ESD,但仍有部分患者术后复发,且复发原因尚不清楚[4]。因此,本研究旨在通过筛选 EGC 患者 ESD 完全切除后复发的危险因素,建立可预测复发的列线图模型,以期为 EGC 患者制定更为合理的个性化诊疗方案提供理论参考,并为患者术后复发的防治策略提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 3 月至 2016 年 2 月我院消化内科收治的行 ESD 治疗的 EGC 患者。纳入标准:①年满 18 周岁;②首次行 ESD;③经术后病理检查确诊为 EGC;④符合 ESD 治疗指征;⑤病灶完整切除;⑥临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②存在凝血功能障碍;③ESD 术后行 2 期手术治疗。最终共纳入 308 例患者。本研究经我院医学伦理委员会批准(20091007002)。

1.2 资料收集

收集 EGC 患者的年龄、性别、BMI、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病、胃溃疡、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori,Hp)感染、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、阳性淋巴结数、肿瘤部位、手术时间、术中出血量、病灶切除面积等临床资料。

1.3 随访

随访时间自患者行 ESD 治疗结束开始,之后每 3 个月随访一次,每次随访均于医院行内镜检查,若发现可疑病灶,则行病理检查进行诊断,以观察是否复发。随访截止时间为患者复发或随访满 48 个月,根据随访结果将患者分为复发组和无复发组。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 和 R 4.0.2 统计学软件进行数据分析。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *student t* 检验。采用二分类 *Cox* 回归分析筛选复发的预测因素;采用 rms 程序包建立列线图预测模型;采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线对各指标预测复发的能力进行分析,计算曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*);通过校正曲线和偏差校正 C-index 对预测模型进行验证。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 无复发组与复发组临床资料比较

本研究中有 273 例(88.64%)患者未复发,纳入无复发组;35 例(11.36%)患者复发,纳入复发组。2 组年龄、性别、BMI、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病、胃溃疡、肿瘤直径、分化程度、浸润深度、肿瘤部位、手术时间、病灶切除面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$),Hp 感染、术中出血量、阳性淋巴结数比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 EGC 患者 ESD 术后复发的 *Cox* 回归分析

单因素 *Cox* 回归分析显示,Hp 感染阳性、阳性淋巴结数≥3 个、术中出血量大是 EGC 患者 ESD 完全切除后复发的危险因素;多因素 *Cox* 回归分析显示,Hp 感染阳性、阳性淋巴结数≥3 个是 EGC 患者 ESD 完全切除后复发的独立预测因素,见表 2。

表 1 无复发组与复发组临床资料比较

项目		无复发组(n=273)	复发组(n=35)	χ^2/t	P	项目		无复发组(n=273)	复发组(n=35)	χ^2/t	P
年龄/例(%)	<65 岁	142(52.01)	16(45.71)	0.493	0.483	胃溃疡/例(%)	否	242(88.64)	29(82.86)	0.983	0.321
	≥65 岁	131(47.99)	19(54.29)				是	31(11.36)	6(17.14)		
性别/例(%)	男	140(51.28)	18(51.43)	<0.001	0.987	HP 感染/例(%)	阴性	215(78.75)	19(54.29)	10.176	0.001
	女	133(48.72)	17(48.57)				阳性	58(21.25)	16(45.71)		
BMI/例(%)	<24 kg/m^2	145(53.11)	20(57.14)	0.202	0.653	肿瘤直径/例(%)	≤2 cm	125(45.79)	15(42.86)	0.107	0.743
	≥24 kg/m^2	128(46.89)	15(42.86)				>2 cm	148(54.21)	20(57.14)		
吸烟史/例(%)	否	144(52.75)	16(45.71)	0.615	0.433	浸润深度/例(%)	黏膜内	185(67.77)	23(65.71)	0.06	0.807
	是	129(47.25)	19(54.29)				黏膜下	88(32.23)	12(34.29)		
合并高血压/例(%)	否	69(25.27)	9(25.71)	0.003	0.955	阳性淋巴结数/例(%)	<3 个	169(61.90)	8(22.86)	19.352	<0.001
	是	204(74.73)	26(74.29)				≥3 个	104(38.10)	27(77.14)		
合并糖尿病/例(%)	否	52(19.05)	6(17.14)	0.074	0.786	手术时间/min		58.36±12.57	61.33±14.90	1.287	0.199
	是	221(80.95)	29(82.86)			术中出血量/mL		66.39±5.82	69.34±6.11	2.807	0.005
分化程度/例(%)	高分化	137(50.18)	17(48.57)	0.124	0.940	肿瘤部位/例(%)	胃窦	122(44.69)	16(45.71)	0.014	0.993
	中分化	88(32.23)	11(31.43)				胃角	103(37.73)	13(37.14)		
	低分化	48(17.58)	7(20.00)				贲门胃底	48(17.58)	6(17.14)		
病灶切除面积/mm^2		35.16±7.99	33.58±8.03	1.101	0.272						

表 2 EGC 患者 ESD 术后复发的 *Cox* 回归分析

变量		单因素分析		多因素分析	
		HR(95% *CI*)	*P*	*HR*(95% *CI*)	*P*
年龄	≥65 岁	1.254(0.938~1.571)	0.093		
	<65 岁				
性别	女	0.986(0.802~1.170)	0.218		
	男				
BMI	≥24 kg/m^2	0.873(0.612~1.134)	0.199		
	<24 kg/m^2				
吸烟史	有	1.207(0.835~1.575)	0.264		
	无				
合并高血压	是	1.032(0.855~1.210)	0.147		
	否				
合并糖尿病	是	1.119(0.993~1.245)	0.068		
	否				
胃溃疡	是	1.238(0.985~1.592)	0.395		
	否				
Hp 感染	阳性	2.913(2.182~3.743)	<0.001	2.182(1.761~2.604)	<0.001
	阴性				
肿瘤直径	>2 cm	1.142(0.966~1.319)	0.094		
	≤2 cm				
分化程度	低分化	1.203(0.989~1.415)	0.059		
	中分化	1.079(0.837~1.322)	0.153		
	高分化				
浸润深度	黏膜下	1.127(0.865~1.390)	0.174		
	黏膜内				
阳性淋巴结数	≥3 个	5.236(3.957~6.515)	<0.001	4.892(4.060~5.725)	<0.001
	<3 个				
肿瘤部位	胃角	0.955(0.827~1.083)	0.192		
	贲门胃底	0.941(0.785~1.097)	0.205		
	胃窦				
手术时间		1.297(0.973~1.622)	0.084		
术中出血量		1.534(1.186~1.882)	0.013	1.038(0.858~1.218)	0.207
病灶切除面积		0.916(0.784~1.048)	0.241		

2.3 构建预测 EGC 患者 ESD 术后复发的列线图模型

将多因素 *Cox* 回归分析中的独立预测因素作为预测因子构建列线图模型(图 1),预测 EGC 患者 ESD 术后复发的风险。根据患者的实际情况,定位各预测因素对应的线段于评分标尺上,每个预测因素会获得 1 个分值,将各预测因素的分值相加,所得总分定位于总分轴上,所对应的风险系数可反映 EGC 患者 ESD 术后复发的风险。列线图模型结果显示,阳性淋巴结数≥3 个对 EGC 患者 ESD 术后复发的预测能力比 Hp 感染阳性强。

2.4 列线图模型的准确度评价

对本研究建立的列线图模型的准确度进行评价,其校准图见图 2。校正指数 C-index 为 0.916(95% *CI*:0.882 ~ 0.951),校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,表明列线图模型对 EGC 患者 ESD 术后复发的预测情况与实际情况具有较高的一致性。

2.5 列线图模型的区分度评价

绘制列线图模型预测 EGC 患者 ESD 术后复发的 *ROC* 曲线(图 3),*AUC* 为 0.933(95% *CI*:0.919 ~ 0.947),表明该模型区分度较高。

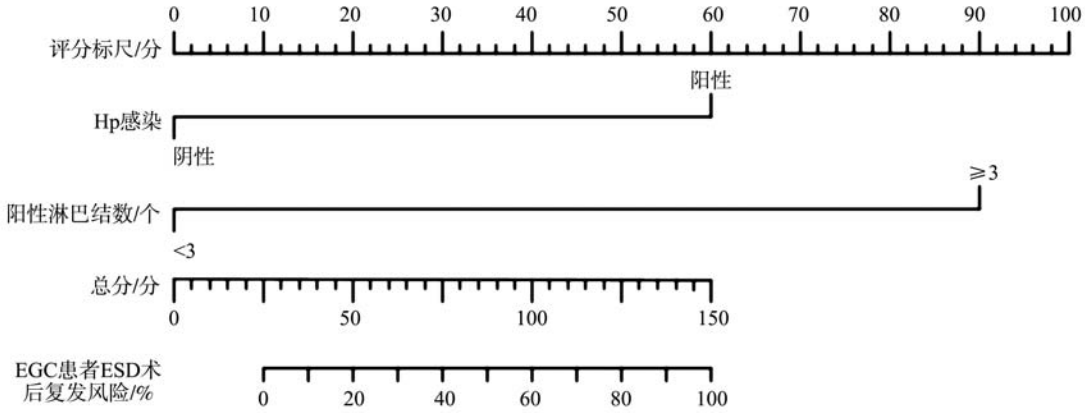


图 1 EGC 患者 ESD 术后复发的列线图模型

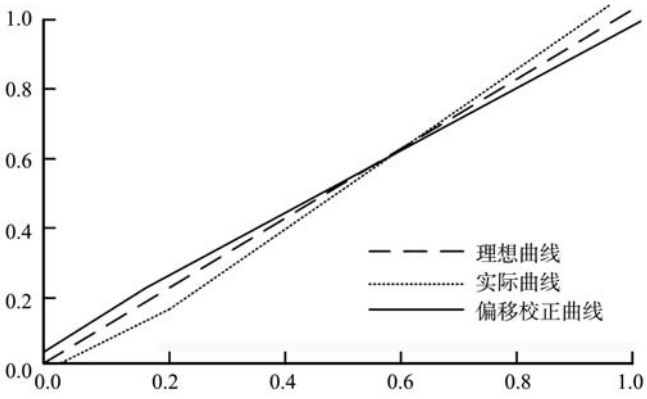


图 2 预测 EGC 患者 ESD 术后复发的列线图模型校准图

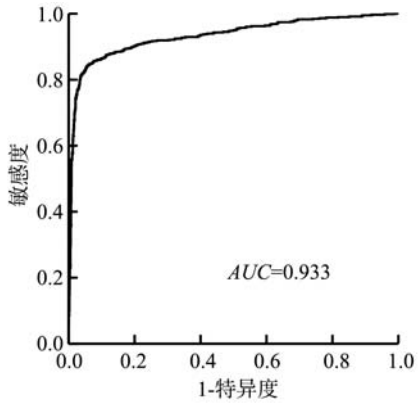


图 3 列线图模型预测 EGC 患者 ESD 术后复发的 *ROC* 曲线

3 讨论

EGC 患者的癌细胞仅浸润至胃黏膜和黏膜下层,因此剥离胃部癌变的黏膜病灶即可达到治疗目的,无需行胃部切除。随着微创内镜手术的不断发展,内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection,EMR)和 ESD 已广泛应用于 EGC 的临床治疗。EMR 是一种较为传统的内镜治疗方法,极易造成癌细胞残留,增加术后复发风险[5]。而 ESD 可用高频电刀和辅助设施将 EGC 的病灶整块剥离,更有利于患者术后恢复,改善预后[6]。

本研究采用列线图模型对 EGC 患者 ESD 术后复发的独立预测因素进行筛选与排序,结果显示,阳性淋巴结数≥3 个的预测能力较强,其次是 Hp 感染阳性。阳性淋巴结的出现表明胃癌已经转移,其数量越多表明转移情况越严重,淋巴系统中遗留潜在癌细胞的可能性越大,胃癌复发的风险越高。此外,存在阳性淋巴结的患者还需进行淋巴结清扫术,其清扫范围与阳性淋巴结数呈正相关,对机体损伤较大,影响患者术后恢复,易增加胃癌复发风险[7]。金灿等[8]认为,阳性淋巴结是 EGC 患者 ESD 术后复发的独立危险因素,且肿瘤直径也与复发密切相关,肿瘤越大,浸润越深,更易发生转移。李韶华等[9]认为,浸润较深和切缘阳性可增加 EGC 患者 ESD 术后复发的风险。本研究结果与以上研究有部分不同,推测造成这种差异的原因是以上两项研究中均存在未能完全切除胃癌病灶的

患者,而本研究患者病灶均完全切除,因此其研究对象病灶切除情况与本研究稍有差别。此外,上述两项研究的预后不良率(27.52%、15.83%)均高于本研究(11.36%),也说明 ESD 完全切除的患者预后更好。有研究显示,Hp 感染阳性是胃癌的独立危险因素[10],也是胃癌患者术后复发的预测因素[11]。本研究显示,Hp 感染阳性是 EGC 患者术后复发的预测因素,推测其导致复发的原因可能为:①Hp 感染可损伤胃黏膜细胞 DNA,使其发生基因突变,从而形成癌细胞[12];②Hp感染相关的慢性炎症可促进胃内活性氧的产生,诱导胃黏膜的氧化应激反应,而 ROS 信号可通过诱导基因突变和激活致癌途径促进肿瘤的发生[13-14];③Hp 感染可通过引发 Hedgehog、Notch 及 Wnt/β-catenin 等信号通路异常促进癌细胞的增殖,抑制癌细胞的凋亡,从而增加胃癌细胞的侵袭和迁移能力,最终导致复发[15-16];④Hp 感染可促使与肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体发生凋亡,增加胃癌复发风险[17]。

本研究亦存在不足之处:①样本量较小,且为单中心研究;②随访时间有限,未能对患者进行长期随访;③未纳入所有潜在相关因素,筛选出的预测因子可能存在遗漏。因此,未来还需在多地区、多中心纳入样本,扩大样本量,延长随访时间,尽可能对更多的相关因素进行分析,以进一步确定 EGC 患者 ESD 术后复发的影响因素。

综上所述,阳性淋巴结数≥3 个和 Hp 感染阳性是 EGC 患者 ESD 术后复发的独立危险因素,基于两者构建的列线图具有较强的预测能力,可有效协助临床制定 EGC 患者的个体化治疗方案,改善患者预后情况。

[参考文献]

[1] Ren CX, Wu CL, Yang CQ, et al. Vitamin C affects G0/G1 cell cycle and autophagy by downregulating of cyclin D1 in gastric carcinoma cells [J]. Biosci Biotech Bioch, 2021, 85(3): 553 - 561. doi: 10.1093/bbb/zbaa040.

[2] Kim HJ, Maeng CH, Sung JY, et al. Stage Ⅳ Epstein-Barr virus-associated early gastric cancer and comparative analysis of genetic alterations in primary and metastatic tumors[J]. J Nippon Med Sch, 2020, 87(6): 350 - 354. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87 - 608.

[3] Noh CK, Lee E, Lee GH, et al. Risk factor-based optimal endoscopic surveillance intervals after endoscopic submucosal dissection for gastric adenoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 21408. doi: 10.1038/s41598 - 021 - 00969 - 1.

[4] Tao MG, Zhou XB, Hu MQ, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(12): e025803. doi: 10.1136/bmjopen - 2018 - 025803.

[5] Landin MD, Guerrón AD. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection[J]. Surg Clin North Am, 2020, 100(6): 1069 - 1078. doi: 10.1016/j.suc.2020.07.004.

[6] Kobara H, Miyaoka Y, Ikeda Y, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for subepithelial lesions localized within the submucosa, including neuroendocrine tumors: a multicenter prospective study[J]. J Gastrointest Liver, 2020, 29(1): 41 - 49. doi: 10.15403/jgld - 510.

[7] Li H, Zhao LL, Zhang XC, et al. Combination of endoscopic submucosal dissection and laparoscopic sentinel lymph node dissection in early mucinous gastric cancer: role of lymph node metastasis[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(16): 103 - 111. doi: 10.12998/wjcc.v8.i16.3474.

[8] 金 灿,邹传鑫,杨继元. 内镜黏膜下剥离术治疗老年早期胃癌预后的危险因素[J]. 中国临床研究,2020,33(3):374 - 376. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2020.03.021.

[9] 李韶华,谢华红,幺立萍,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌复发及影响因素分析[J]. 临床误诊误治,2019,32(9):58 - 61. doi:10.3969/j.issn.1002 - 3429.2019.09.015.

[10] Xue LJ, Mao XB, Liu XB, et al. Activation of CD3$^+$ T cells by Helicobacter pylori DNA vaccines in potential immunotherapy of gastric carcinoma[J]. Cancer Bio Ther, 2019, 20(6): 866 - 876. doi: 10.1080/15384047.2019.1579957.

[11] Choi Y, Kim N, Yun CY, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication after subtotal gastrectomy on the survival rate of patients with gastric cancer: follow-up for up to 15 years[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(6): 1051 - 1063. doi: 10.1007/s10120 - 020 - 01076 - 2.

[12] Peruhova M, Peshevska-Sekulovska M, Georgieva V, et al. Surveilling Russell body Helicobacter pylori-negative gastritis: a case report and review of literature[J]. World J Gastroentero, 2020, 26(33): 166 - 175. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.5050.

[13] Butcher LD, den Hartog G, Ernst PB, et al. Oxidative stress resulting from Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinogenesis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 3(3): 316 - 322. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.002.

[14] 刘 爽,方昌中,陈文亮. 幽门螺杆菌影响胃癌发生发展的氧化应激机制研究进展[J]. 山东医药,2021,26(1):90 - 93. doi:10.3969/j.issn.1002 - 266X.2021.01.022.

[15] Zhao J, Wen S, Wang X, et al. Helicobacter pylori modulates cyclooxygenase-2 and 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase in gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5519 - 5525. doi: 10.3892/ol.2017.6843.

[16] Song X, Xin N, Wang W, et al. Wnt/β-catenin, an oncogenic pathway targeted by H. pylori in gastric carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35579 - 35588. doi: 10.18632/oncotarget.5758.

[17] Sato C, Hirasawa K, Tateishi Y, et al. Clinicopathological features of early gastric cancers arising in Helicobacter pylori uninfected patients [J]. World J Gastroentero, 2020, 26(20): 159 - 172. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2618.

(编辑:龙小芬)