

• 论 著 •

慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜组织中 TFF2、miR-181a、RKIP 的表达及相关性研究^{*}

李霞, 杨云, 王慧伟, 王丙信[△]

中国人民解放军陆军第八十一集团军医院消化内科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨三叶因子 2(TFF2)、Raf 激酶抑制蛋白(RKIP)及 miR-181a 在慢性萎缩性胃炎(CAG)患者胃黏膜组织中的表达情况,并对三者间的相关关系进行分析。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月该院收治的 CAG 患者 115 例作为 CAG 组,并招募同期体检健康者 120 例作为健康对照组,采用免疫组化法检测 TFF2 和 RKIP 的表达水平,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-181a 的表达水平,比较两组间 TFF2、RKIP 及 miR-181a 表达水平,比较不同特征 CAG 患者 TFF2、RKIP 及 miR-181a 表达水平,分析三者间的相关关系,并进一步分析影响 CAG 发生的危险因素。**结果** CAG 组有饮酒史、吸烟史比例高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组比较,CAG 组的 TFF2 和 miR-181a 表达水平升高,RKIP 表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同发病部位、幽门螺杆菌(Hp)感染史、胃炎/胃癌家族史、饮食习惯规律情况 CAG 患者间的 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平不同,差异有统计学意义($P<0.05$)。TFF2 表达水平与 miR-181a 表达水平呈正相关($r=0.345, P=0.045$),TFF2、miR-181a 表达水平与 RKIP 表达水平均呈负相关($r=-0.326, P=0.047; r=-0.625, P=0.008$)。Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 50 岁、发病部位以胃窦为主、Hp 感染、有胃炎/胃癌家族史、饮食不规律均为影响 CAG 发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** TFF2、RKIP 表达水平和 miR-181a 表达水平在 CAG 患者的胃黏膜组织中升高,应对年龄 ≥ 50 岁、发病部位以胃窦为主、有 Hp 感染、有胃炎/胃癌家族史、饮食习惯不规律患者加强随访。

关键词:三叶因子 2; miR-181a; Raf 激酶抑制蛋白; 慢性萎缩性胃炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.005

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2022)21-2578-05

文献标志码:A

Expression and correlations of TFF2, miR-181a and RKIP in gastric mucosa tissues of patients with chronic atrophic gastritis^{*}

LI Xia, YANG Yun, WANG Huiwei, WANG Bingxin[△]

Department of Gastroenterology, 81st Group Army Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of intestinal trefoil factor 2 (TFF2), Raf kinase inhibitor protein (RKIP) and miR-181a in gastric mucosa tissues of patients with chronic atrophic gastritis (CAG) and analyze the correlations among them. **Methods** A total of 115 CAG patients admitted to 81st Group Army Hospital of PLA from March 2018 to March 2021 were selected as the CAG group, and 120 healthy people were recruited as the healthy control group. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of TFF2 and RKIPs. The expression levels of miR-181a were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The expression levels of TFF2, RKIP and miR-181a were compared between the two groups. The expression levels of TFF2, RKIP and miR-181a in CAG patients with different characteristics were compared, and the correlations between the three indicators were analyzed. The risk factors of CAG were further analyzed. **Results** The proportion of patients with drinking history and smoking history in CAG group were higher than those in healthy control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with healthy control group, the expression levels of TFF2 and miR-181a in CAG group increased, and the expression levels of RKIP decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of TFF2, RKIP and miR-181a were different in CAG patients with different disease sites, Helico-

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究课题(20201591)。

作者简介:李霞,女,主治医师,主要从事慢性胃炎研究。 [△] 通信作者, E-mail: kg588749@21cn.com。

bacter pylori (Hp) infection history, gastritis/cancer family history and healthy eating habits ($P < 0.05$). The expression level of TFF2 correlated positively with the expression level of miR-181a ($r = 0.345, P = 0.045$), the expression level of TFF2 and miR-181a correlated negatively with the expression level of RKIP ($r = -0.326, P = 0.047; r = -0.625, P = 0.008$). Logistic regression analysis showed that age ≥ 50 years old, gastritis mainly in gastric antrum, Hp infection, gastritis/cancer family history and irregular diet were independent risk factors for CAG ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of TFF2, RKIP and miR-181a increase in the gastric mucosa tissues of CAG patients. Follow-up should be strengthened for patients aged ≥ 50 years, with gastritis mainly in the gastric antrum, Hp infection, gastritis/cancer family history and irregular diet.

Key words: intestinal trefoil factor 2; miR-181a; Raf kinase inhibitor protein; chronic atrophic gastritis

慢性萎缩性胃炎(CAG)是一种与幽门螺杆菌(Hp)感染密切相关的疾病,会造成胃黏膜上皮和腺体萎缩,黏膜肌层增厚及肠上皮化生、不典型增生等,同时,作为癌前病变,它最终可能导致胃癌的发生^[1-4]。为此,对CAG的精准诊断有着非常重要的意义。多种生物标志物的表达都与CAG相关,比如,三叶因子2(TFF2)、miR-181a和Raf激酶抑制蛋白(RKIP)等,它们在CAG向胃癌的发展过程中起保护胃黏膜和抑制肿瘤的作用^[5-7]。但是,以往研究仅浅显地对CAG患者的上述生物标志物的表达水平进行了分析,未进行与患者临床特征的关系研究。因此,本研究采用回顾性分析方法,深入研究了TFF2、miR-181a和RKIP在CAG患者胃黏膜组织中的表达,并对3项指标与患者临床特征的关系进行了研究,以期作为CAG的诊疗提供新的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2021年3月于本院进行胃镜检查的115例CAG患者为CAG组,均按《中国慢性胃炎共识意见》^[8]标准,并经过胃镜检查和组织病理活检确诊,其中男60例,女55例。同期在本院进行胃镜检查的体检健康者120例作为健康对照组,其中男63例,女57例。纳入标准:(1)有完善的临床资料;(2)近1个月内未服用过可能会对本研究试验结果产生影响的药物;(3)无胃部相关损伤,适合做胃镜检查;(4)无其他器官及免疫系统功能异常;(5)无任何其他可能会影响试验结果或不适合进行相关试验的因素。排除标准:(1)合并胃黏膜糜烂、胃出血、消化性溃疡等;(2)合并心脑血管或其他器质性疾病;(3)合并胃癌等肿瘤。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 所用仪器主要包括移液器(美国赛默飞公司)、烘箱(德国德菲瑞斯公司)、石蜡切片机(德国徕卡公司)、摊片机(东莞科迪仪器有限公司)、IMS图像分析系统(德国徕卡公司)、光学显微镜(德国徕卡公司)、实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪(美国赛默飞公司)、高压灭菌锅(美国施都凯公

司)、超低温冰箱(青岛海尔公司)、分光光度计(美国赛默飞公司)、高速离心机(美国赛默飞公司)。所用试剂主要包括兔抗人TFF2多克隆抗体(美国SAB公司)、兔抗人RKIP抗体(北京义翘神州科技有限公司)、SP免疫组化试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)、DAB显色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)、1X磷酸盐缓冲液(PBS)缓冲液(北京索莱宝科技有限公司)、Trizol试剂盒(北京酷来博科技有限公司)、RNA提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)、mRNA反转录试剂盒(美国EZBioscience公司)、绿色荧光RNA定量试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)、内参基因U6(湖北百奥斯生物科技有限公司)、miR-181a引物(北京擎科生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 在胃镜检查过程中,采用活检钳采集研究对象的胃黏膜组织标本。

1.3.2 免疫组化法检测TFF2和RKIP的表达水平 取受试者胃黏膜组织后,首先采用PBS冲洗,然后经过多聚甲醛固定、乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、5 μm 切片、贴片、烤片等一系列步骤,制成石蜡切片。随后,严格按照SP免疫组化试剂盒使用说明书进行免疫组化相关试验。每例研究对象选择5个 $\times 400$ 视野,应用IMS图像分析系统采集光密度值,取这5个视野的平均值作为免疫组化法检测结果。

1.3.3 RT-PCR检测miR-181a表达水平 RT-PCR检测参考LUO等^[9]的方法并进行了适当改动。按Trizol试剂盒的说明书进行RNA的提取,采用紫外分光光度计测定RNA浓度及纯度,严格按照试剂盒说明书内容进行反转录,最终合成cDNA。随后,按照RNA荧光定量试剂盒使用说明书进行RT-PCR。引物序列:miR-181a正向引物为5'-CTCAACTGGTGTCTGTGAGTTCGGAATTCAGTTGAGACTCAC-3',反向引物为5'-ACACTCCAGCTGGGAACATTCAACGCTGTGCG-3'; β -actin正向引物序列为5'-TCGATCGATGCTAGCTAT-3',反向引物为5'-TAGCATAGCTAGCTAGCT-3';产物长度为135 bp。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$

6 min 预变性;95 ℃ 10 s 变性;60 ℃ 15 s 退火;72 ℃ 30 s 延伸;50 个循环。反应完成后,分析熔解曲线,以 β -actin 作为内参照,利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 miR-181a 表达水平。

1.4 观察指标 (1)利用 IMS 图像分析系统采集的 TFF2 和 RKIP 的光密度值;(2)利用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算的 miR-181a 的表达水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组

间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;3 项指标的相关关系采用 Spearman 相关分析;采用 Logistic 回归分析影响 CAG 发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 两组研究对象性别及居住地比例、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。CAG 组有饮酒史、吸烟史比例高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 患者基线资料对比

组别	n	性别[n(%)]		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	饮酒史[n(%)]		吸烟史[n(%)]		居住地[n(%)]	
		男	女		有	无	有	无	农村	城镇
健康对照组	120	63(52.50)	57(47.50)	53.37 $\pm$ 12.92	55(47.50)	65(54.17)	57(54.17)	63(52.50)	64(53.33)	56(46.67)
CAG 组	115	60(52.17)	55(47.83)	52.45 $\pm$ 12.95	78(60.00)	46(40.00)	69(58.16)	43(37.39)	61(53.04)	54(46.96)
χ^2		0.532		0.325	11.563		4.464		0.534	
P		0.960		0.560	0.001		0.031		0.964	

2.2 两组 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平比较 与健康对照组比较,CAG 组的 TFF2 和 miR-181a 表达水平升高,RKIP 表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 不同特征的 CAG 患者 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平比较 不同发病部位、幽门螺杆菌(Hp)感染史、胃炎/胃癌家族史、饮食习惯规律情况 CAG 患者间的 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平不同,差异有统计学意义($P<0.05$)。以胃窦为主的 CAG、全胃 CAG 患者 TFF2 表达水平低于以胃体为主的 CAG 患者($P<0.05$);miR-181a 表达水平在以胃窦为主的 CAG、以胃体为主的 CAG、全胃 CAG 中依次升高($P<0.05$);RKIP 表达水平在以胃窦为主的 CAG、以胃体为主的 CAG、全胃 CAG 中依次降低($P<0.05$)。不同年龄、性别、胃炎/胃癌家族史情况 CAG 患者间 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

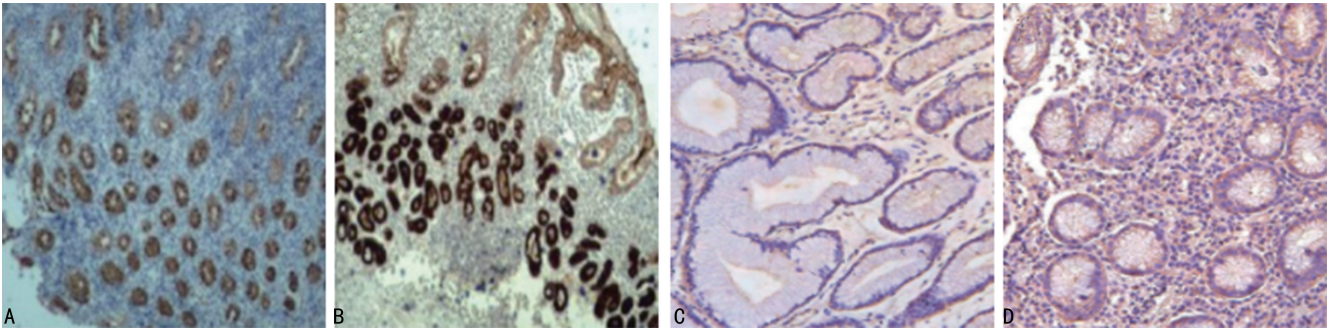
表 2 两组 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TFF2	miR-181a	RKIP
健康对照组	120	0.349 $\pm$ 0.014	1.810 $\pm$ 0.500	0.483 $\pm$ 0.070
CAG 组	115	0.364 $\pm$ 0.016*	2.183 $\pm$ 0.463*	0.285 $\pm$ 0.070*

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 TFF2、miR-181a 与 RKIP 表达水平之间的相关分析 TFF2 表达水平与 miR-181a 表达水平呈正相关($r=0.345,P=0.045$),TFF2、miR-181a 表达水平与 RKIP 表达水平均呈负相关($r=-0.326,P=0.047;r=-0.625,P=0.008$)。

2.5 Logistic 回归分析影响 CAG 发生的风险因素 Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 50 岁、发病部位以胃窦为主、Hp 感染、有胃炎/胃癌家族史、饮食习惯不规律均为影响 CAG 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。



注:A 为 TFF2 在健康对照组中低表达;B 为 TFF2 在 CAG 组中高表达;C 为 RKIP 在健康对照组中高表达;D 为 RKIP 在 CAG 组中低表达。

图 1 两组 TFF2、RKIP 表达水平(免疫组化法,×200)

表 3 不同特征的 CAG 患者 TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

特征	<i>n</i>	TFF2	miR-181a	RKIP
年龄(岁)				
≥50	42	0.361±0.016	2.06±0.39	0.303±0.076
<50	73	0.366±0.016	2.25±0.49	0.274±0.064
性别				
男	60	0.366±0.016	2.26±0.48	0.274±0.069
女	55	0.363±0.016	2.09±0.43	0.296±0.071
发病部位*				
胃窦	45	0.361±0.018 ^b	2.02±0.47	0.342±0.048
胃体	46	0.367±0.15	2.21±0.37 ^a	0.271±0.047 ^a
全胃	24	0.362±0.015 ^b	2.43±0.51 ^{ab}	0.203±0.043 ^{ab}
Hp 感染史*				
有	69	0.384±0.016	2.234±0.489	0.275±0.066
无	46	0.364±0.016	2.108±0.417	0.299±0.074
胃炎/胃癌家族史*				
有	34	0.369±0.016	2.319±0.485	0.269±0.067
无	81	0.360±0.014	2.062±0.411	0.298±0.071
饮食习惯是否规律*				
是	76	0.363±0.014	2.130±0.388	0.289±0.067
否	39	0.365±0.017	2.229±0.519	0.281±0.074

注:该项目下不同子项目间比较,* $P<0.05$;与以胃窦为主的 CAG 患者比较,^a $P<0.05$;与以胃体为主的 CAG 患者比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 Logistic 回归分析影响 CAG 的风险因素

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ ²	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄(≥50 岁)	0.432	0.191	5.416	1.532(1.079~2.178)	0.019
发病部位(胃窦)	0.517	0.201	7.118	1.669(1.154~2.056)	0.013
Hp 感染(有)	0.658	0.241	7.884	1.920(1.226~3.011)	0.004
胃炎/胃癌家族史(有)	0.607	0.308	4.044	1.826(1.025~3.260)	0.008
饮食习惯规律(否)	0.442	0.166	7.743	1.550(1.130~1.839)	0.018

3 讨 论

CAG 是一种以胃黏膜萎缩等为主要临床特点的胃部疾病,发病机制复杂,与 Hp 感染、免疫、年龄、饮食习惯和遗传因素等息息相关,如不给予适度的关注,易发展成为胃癌,进而危及患者的生命^[9-11]。本研究结果显示,健康对照组和 CAG 组有饮酒史和吸烟史比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示吸烟和饮酒可能是 CAG 发生的影响因素。

TFF2 是三叶因子家族的一员,三叶因子家族成员还包括 TFF1 和 TFF3。其中,TFF2 可通过在胃部 and 十二指肠等消化器官中进行特异性表达,通过抑制胃酸的分泌,与黏液蛋白结合等降低胃黏膜可能受到的伤害,并与表皮生长因子和转化生长因子协同作用,实现对胃黏膜的保护和修复^[12]。生理情况下,TFF2 主要来自于胃窦并表达于细胞质^[13]。本研究结果显示,TFF2 表达水平在有 Hp 感染史、胃炎/胃癌家族史患者中升高,表明 TFF2 表达水平升高可能伴随着 CAG 的发展进程。同时,以胃窦为主的 CAG

和全胃 CAG 患者的 TFF2 表达水平低于以胃体为主的 CAG 患者($P<0.05$),胃窦部位的功能损伤可能会抑制 TFF2 的表达,从而使胃部逐渐丧失自我保护功能。除此之外,规律的饮食习惯也可对 CAG 产生重要影响,且应减少过热、过咸及辛辣食物的食用。miR-181a 与细胞的多种功能都有联系,比如,在胃炎的发展中,miR-181a 表达水平与多种因素有关,可以作为反映病情的参考指标^[14]。又比如,miR-181a 在癌症的发病机制中,既可以作为癌基因的诱导因素,又可以通过对癌基因进行抑制,从而限制肿瘤的发展^[15-18]。本研究发现,不同发病部位、Hp 感染史、胃炎/胃癌家族史、饮食习惯规律情况的 CAG 患者间 miR-181a 表达水平不同,差异有统计学意义($P<0.05$)。CAG 是发生胃癌的前兆,因此,miR-181a 的表达水平升高很可能预示着患者癌症风险的逐步增大。RKIP 是一种小分子保守蛋白,能够调节信号通路,对 ERK 信号进行负调控^[19]。RKIP 在人体的广泛表达可以有效抑制癌细胞的生长和转移^[20]。TFF2 表达水平与 RKIP 表达水平呈负相关($r=-0.326$, $P=0.047$),表明胃黏膜组织随着病情的恶化,对癌细胞的抑制力也在逐渐降低。miR-181a 的高表达和 RKIP 的低表达,协同增加了 CAG 向胃癌转变的风险。

许多研究者对上述生物标志物在 CAG 中的表达水平进行了相关研究,例如,XU 等^[21]、FOX 等^[22]及文娜等^[12]发现,TFF2 在 CAG 组织中的表达水平明

显升高,且其表达水平与胃癌前病变的病理严重程度密切相关。许辰等^[14]探究了 miR-181a 的表达水平与 CAG 患者的病情及预后之间的关系,发现 miR-181a 在 CAG 组织中的表达水平上调,且其表达水平与患者肠化生等临床病理参数及预后相关。吴红艳等^[23]发现 CAG 患者的 RKIP 表达水平降低,RKIP 有望作为 CAG 的一种诊断指标。以上研究结果发现,TFF2、RKIP、miR-181a 表达水平与 CAG 患者的病情关系密切,可作为预测胃癌发生、发展及判断预后的潜在生物标志物。本研究通过 Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 50 岁、发病部位以胃窦为主、Hp 感染、有胃炎/胃癌家族史、饮食习惯不规律均为影响 CAG 发生的独立危险因素($P<0.05$),若患者具有以上因素中的任何一种,均需要对其加强随访,并予以积极治疗,这对促进患者康复并降低癌变风险意义重大。

综上所述,TFF2、RKIP 和 miR-181a 表达水平在 CAG 患者的胃黏膜组织中升高,应对年龄 ≥ 50 岁、发病部位以胃窦为主、有 Hp 感染、有胃炎/胃癌家族史、饮食习惯不规律患者加强随访。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海) [J]. 胃肠病学,2017,11(22):670-687.

[2] LIU S, YIN H, ZHENG S, et al. Differentially expressed mRNAs and their long noncoding rna regulatory network with helicobacter pylori-associated diseases including atrophic gastritis and gastric cancer[J]. Biomed Res Int, 2020;3012193.

[3] ZHU J Y, ZHAI H H, LI P. Diagnosis and follow-up of chronic atrophic gastritis[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2020,59(1):71-74.

[4] ZHANG Y, LI F, YUAN F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence[J]. Dig Liver Dis, 2020,52(5):566-572.

[5] 沈晓笑. 参枳消萎汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效及对三叶因子 3、胃泌素-17 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(27):3031-3033.

[6] 李修荣, 李军茹. 慢性萎缩性胃炎患者血清 miR-129 和 miR-32 水平与疾病发生风险的关系[J]. 河北医药,2019,41(23):3547-3550.

[7] LIU H, LI P W, YANG W Q, et al. Identification of non-invasive biomarkers for chronic atrophic gastritis from serum exosomal microRNAs[J]. BMC Cancer, 2019,19(1):129.

[8] 房静远, 刘文忠, 李北申, 等. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学,2013,18(1):24-29.

[9] LUO W, LI Y, LUO Z, et al. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with Helicobacter pylori infection and CD4⁺ Th cytokines infiltration[J]. Histol

Histopathol, 2020,35(7):665-672.

[10] KANAI M, TOGO R, OGAWA T, et al. Chronic atrophic gastritis detection with a convolutional neural network considering stomach regions[J]. World J Gastroenterol, 2020,26(25):3650-3659.

[11] BOTEZATU A, BODRUG N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. Med Pharm Rep, 2021,94(1):7-14.

[12] 文娜, 胡运莲. Lgr5、TFF2 在萎缩性胃炎及低级别上皮内瘤变中的表达及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2019,57(12):20-23.

[13] 潘俊娣, 叶斌, 周桃梅, 等. 胃苏颗粒对慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜 TFF2、NF- κ B 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019,29(2):115-117.

[14] 许辰, 高泽立, 张建表, 等. 慢性萎缩性胃炎患者 miR-181a 和 CDX2 表达变化及与预后关系 [J]. 河北医学, 2019,25(11):1782-1786.

[15] 田延锋, 李芳, 张杰, 等. miR-181 及 miR-146 家族在不同甲状腺癌细胞株中的表达及与 BRAFV600E 基因突变的关系[J]. 解放军医药杂志, 2020,32(9):5-8.

[16] 余蕙君, 刘青, 崔胜金, 等. 结直肠癌组织 lncRNA CRNDE、miR-181a 表达变化及其与患者临床病理特征的关系[J]. 山东医药, 2019,1141(19):57-59.

[17] 黄春明, 刘克. 下调 miR-181a-5p 对口腔鳞癌-血管内皮细胞自发融合的影响[J]. 口腔医学研究, 2020,36(8):757-760.

[18] 闫顺朝, 焦昕, 李娜, 等. miR-181a 表达水平与 ER 阳性乳腺癌对内分泌治疗敏感性的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2020,28(4):573-577.

[19] 吴传玲, 刘安琪, 左中夫, 等. Raf-1 激酶抑制蛋白(RKIP)对糖尿病大鼠视网膜神经损伤的保护作用[J]. 眼科新进展, 2020,40(4):323-326.

[20] KANG H, MA D, ZHANG J, et al. microRNA-18a induces epithelial-mesenchymal transition like cancer stem cell phenotype via regulating RKIP pathway in pancreatic cancer[J]. Ann Transl Med, 2020,8(7):433.

[21] XU Q, CHEN M Y, HE C Y, et al. Promoter polymorphisms in trefoil factor 2 and trefoil factor 3 genes and susceptibility to gastric cancer and atrophic gastritis among Chinese population [J]. Gene, 2013,529(1):104-112.

[22] FOX J G, ROGERS A B, WHARY M T, et al. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2-/-C57BL6 x Sv129 Helicobacter pylori-infected mice [J]. Am J Pathol, 2007,171(5):1520-1528.

[23] 吴红艳, 李艳鸽, 尚学彬. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜组织中 RKIP、STAT3 和 CyclinD1 的表达变化及意义[J]. 热带医学杂志, 2019,19(8):991-994.