

• 论 著 •

基于 miR-106b-5p 调控 CCND1 基因研究幽门螺杆菌促进食管癌细胞增殖的功能机制^{*}

沈晓雯, 黄琳玲, 蒋林燕[△], 沈红梅

江苏省南通市第二人民医院检验科, 江苏南通 226001

摘 要:目的 研究幽门螺杆菌(Hp)感染通过 miR-106b-5p/细胞周期蛋白 D1(CCND1)途径促进食管癌细胞增殖的作用机制。方法 收集手术切除的食管癌组织 46 份,检测 Hp 感染情况及 miR-106b-5p、CCND1 的表达水平。培养食管癌 TE-1 细胞株,分别给予不处理、Hp 感染、转染阴性对照(NC)序列、转染 miR-106b-5p 模拟物、转染 NC 序列同时加入 Hp 菌液、转染 miR-106b-5p 模拟物同时加入 Hp 菌液处理,分别作为对照组、Hp 组、miR-NC 组、miR-106b-5p 组、miR-NC+Hp 组、miR-106b-5p+Hp 组,检测细胞增殖情况、细胞周期及 miR-106b-5p、CCND1 的表达水平。结果 Hp 阳性的食管癌组织中 miR-106b-5p 的表达水平低于 Hp 阴性的食管癌组织,CCND1 的表达水平高于 Hp 阴性的食管癌组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。食管癌组织中 miR-106b-5p 与 CCND1 的表达水平呈负相关($r=-0.414, P=0.004$);Hp 组 TE-1 细胞的 A_{490} 水平、细胞周期 S 期及 G2/M 期比例、CCND1 的表达水平高于对照组, G0/G1 期比例及 miR-106b-5p 的表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-106b-5p 组 TE-1 细胞中野生型 CCND1 报告基因的荧光值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);miR-106b-5p+Hp 组 TE-1 细胞的 A_{490} 水平、细胞周期 S 期及 G2/M 期比例、CCND1 的表达水平低于 miR-NC+Hp 组, G0/G1 期比例及 miR-106b-5p 的表达水平高于 miR-NC+Hp 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 Hp 感染食管癌细胞促进细胞增殖、加速细胞周期,这一作用与调控 miR-106b-5p/CCND1 途径有关。

关键词:食管癌; 幽门螺杆菌; 增殖; 细胞周期; miR-106b-5p; 细胞周期蛋白 D1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.011

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2022)21-2607-06

文献标志码:A

Study on the functional mechanism of Helicobacter pylori on promoting the proliferation of esophageal cancer cells based on the regulation of CCND1 gene by miR-106b-5p^{*}

SHEN Xiaowen, HUANG Linling, JIANG Linyan[△], SHEN Hongmei

Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Nantong City, Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract:**Objective** To study the role and mechanism of Helicobacter pylori infection in promoting the proliferation of esophageal cancer cells through miR-106b-5p/cyclin D1 (CCND1) pathway. **Methods** A total of 46 patients resected esophageal cancer tissues were collected, and the Hp infection, the expression levels of miR-106b-5p and CCND1 were detected. The esophageal cancer TE-1 cell was cultured and given no processing, Hp infection, transfected with negative control (NC) sequence, transfected miR-106b-5p mimic, transfected NC sequence and added Hp, transfected miR-106b-5p mimic and added Hp, used as control group, Hp group, miR-NC group, miR-106b-5p group, miR-NC+Hp group, miR-106b-5p+Hp group. The cell proliferation, cell cycle and the expression levels of miR-106b-5p and CCND1 were detected. **Results** The expression level of miR-106b-5p in Hp positive esophageal cancer tissues was lower than that in Hp negative esophageal cancer tissues, but the expression level of CCND1 was higher than that in Hp negative esophageal cancer tissues ($P<0.05$). The expression level of miR-106b-5p correlated negatively with the expression level of CCND1 ($r=-0.414, P=0.004$). The cell A_{490} level, cell cycle S phase, G2/M phase ratio and CCND1 expression level of TE-1 cells in Hp group were higher than those in control group, while the G0/G1 phase ratio and miR-106b-5p expression level were lower than those in control group ($P<0.05$). The fluorescence value of wild-

^{*} 基金项目:江苏省南通市卫生和计划生育委员会科研课题青年 A 项(QA2019032)。

作者简介:沈晓雯,女,主管技师,主要从事分子生物学研究。 [△] 通信作者, E-mail:1357669615@qq.com。

type CCND1 reporter gene in TE-1 cells of miR-106b-5p group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The cell A₄₉₀ level, cell cycle S phase and G2/M phase ratio, CCND1 expression level of TE-1 cells in miR-106b-5p+Hp group were lower than those in miR-NC+Hp group, while the G0/G1 phase ratio and miR-106b-5p expression level were higher than those in miR-NC+Hp group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hp infection of esophageal cancer cells promotes cell proliferation and accelerates cell cycle, which relates to the regulation of miR-106b-5p/CCND1 pathway.

Key words: esophageal cancer; Helicobacter pylori; proliferation; cell cycle; miR-106b-5p; cyclin D1

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,早期诊断难度大,容易发生浸润和转移,即使接受较为全面的综合治疗,整体预后仍不佳,很多患者死于局部复发或远处转移^[1-2]。食管癌的发病与遗传因素、环境因素、饮食因素等有关,近些年有学者提出幽门螺杆菌(Hp)感染可能是食管癌发病的危险因素,食管癌患者 Hp 感染率明显高于慢性食管炎患者及食管不典型增生患者,且 Hp 感染与食管癌的恶性程度相关^[3-4]。但目前关于 Hp 感染是否参与食管癌发生、发展尚缺乏细胞实验证据,相关的分子机制也不十分清楚。微小核糖核酸(miR)-106b-5p 在食管癌、胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用,原癌基因细胞周期蛋白 D1(CCND1)是 miR-106-5p 的潜在靶基因之一^[5-7]。一项胃黏膜病变相关的细胞实验证实,Hp 脂多糖对 miR-106b-5p 的表达具有抑制作用,提示 Hp 可能削弱 miR-106b-5p 的抑癌作用,进而参与胃癌或食管癌等恶性肿瘤的发生^[8]。基于此,本研究将以 miR-106b-5p/CCND1 途径为切入点,系统探讨 Hp 感染调控食管癌细胞增殖的作用机制,旨在为深入认识 Hp 感染导致食管癌发病的分子机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 6 月至 2021 年 10 月在本院手术切除的食管癌标本 46 份,标本来源患者中男 28 例,女 18 例;年龄 41~72 岁,平均(62.93±11.44)岁。纳入标准:(1)经病理检查诊断为食管癌;(2)按要求留取组织标本;(3)未接受过放化疗或其他肿瘤相关治疗。排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤病史;(2)合并自身免疫性疾病。本研究获得本院医学伦理委员会批准,取得患者知情同意。

1.2 细胞株及菌株来源 食管癌 TE-1 细胞株(STR 鉴定正确,批号 C6946)及 Hp 标准菌株 NCTC11637(批号 R4601603)均购自美国菌种保藏中心, Hp 菌液的水平为 1×10^8 CFU/mL。

1.3 仪器与试剂 阴性对照(NC)序列及 miR-106b-5p 模拟物(序列:5'-TAGACGTGACAGTCGT-GAAAT-3')均购于吉玛公司(中国),MTS 法细胞活力检测试剂盒购于 Promega 公司(丹麦),miR 提取试剂盒、miR cDNA 第一链合成试剂盒、miR 荧光定量检测试剂盒购于天根生化科技(北京)有限公司,CCND1、 β -actin 特异性一抗购于美国 CST 实业有限公司。

1.4 方法

1.4.1 食管癌 Hp 感染的检测 取食管癌组织、制作石蜡切片,用快速脲酶法和 Warthin-Starry 银染法进行 Hp 检测,两种检测方法均为阳性则判断为 Hp 阳性,反之则为 Hp 阴性。

1.4.2 细胞培养及干预 TE-1 细胞在含有 10% 胎牛血清的培养基中常规贴壁培养,用 0.25% 胰蛋白酶常规消化,扩增传代后进行分组干预,具体如下:对照组用不含菌株和药物的培养基处理;Hp 组在培养基中加入 Hp 菌液,使细胞与细菌比例达到 1:100;miR-NC 组转染 NC 序列;miR-106b-5p 组转染 miR-106b-5p 模拟物;miR-NC+Hp 组转染 NC 序列的同时在培养基中加入 Hp 菌液(细胞与细菌比例为 1:100);miR-106b-5p+Hp 组转染 miR-106b-5p 模拟物的同时加入 Hp 菌液(细胞与细菌比例为 1:100)。每组均连续干预 24 h,设置 5 次重复。

1.4.3 MTS 法检测细胞活力 TE-1 细胞接种在 96 孔培养板内,分组干预 24 h 后采用 MTS 法进行细胞活力的检测,按照试剂盒说明书在每个培养孔内加入 20 μ L 检测液,继续培养 4 h 后在酶标仪上检测吸光度值(A)₄₉₀。

1.4.4 流式细胞术检测细胞周期 TE-1 细胞接种在培养皿内,分组干预 24 h 后用胰蛋白酶消化收集细胞,取 5×10^5 个细胞与 10 μ L PI 溶液混合,染色后在流式细胞仪上进行细胞周期分析,计算 G0/G1 期、S 期、G2/M 期的比例。

1.4.5 荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测 miR-106b-5p 的表达水平 取食管癌组织及分组干预 24 h 后的 TE-1 细胞,采用 miR 提取试剂盒提取组织及细胞中的 miR,采用 miR cDNA 第一链合成试剂盒将 miR 反转录为 cDNA,采用 miR 荧光定量检测试剂盒对 cDNA 中的 miR-106b-5p 表达水平进行检测,检测的体系参照试剂盒进行配制,分别使用 miR-106b-5p 引物(上游引物序列:5'-TATGCGTAGCTTAGC-TAT-3';下游引物为试剂盒内通用引物)和 U6 引物(上游引物序列:5'-ACTATGCTATATGCTAGCT-3';下游引物序列:5'-TATCGTAGCTAGTATAC-3')。检测程序为 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 34 s,重复 40 个循环,程序结束后生成循环曲线及循环阈值(Ct),以 U6 为内参,代入 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-106b-5p 的表达水平。

1.4.6 免疫印迹法检测 CCND1 表达水平 取食管

癌组织及分组干预 24 h 后的 TE-1 细胞,采用免疫印迹法进行细胞活力的检测,裂解细胞得到蛋白后,将蛋白加入到聚丙烯酰胺凝胶中并按照 Western blot 流程进行电泳、电转膜、封闭、孵育一抗及二抗,最后在凝胶成像系统内显影得到 CCND1、 β -actin 的蛋白条带,扫描条带的灰度值,以 β -actin 为内参,计算 CCND1 的表达水平。

1.4.7 双荧光素酶报告基因实验检测 miR-106b-5p 靶向 CCND1 TE-1 细胞接种在 24 孔培养板内,将 CCND1 的双荧光素酶报告基因转染至细胞内,然后按照 miR-NC 组和 miR-106b-5p 组的干预方式分别转染 NC 序列和 miR-106b-5p 模拟物,48 h 后采用双荧光素酶报告基因检测系统对细胞中的萤火虫荧光活力及海肾荧光活力进行检测,计算报告基因的荧光活力,荧光值=萤火虫荧光活力/海肾荧光活力。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 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,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,两独立样本间比较采用独立样本 *t* 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;两连续变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hp 阳性及阴性的食管癌组织中 miR-106b-5p、CCND1 表达水平的比较 共收集 46 例食管癌患者食管癌组织,其中 Hp 阳性 33 例, Hp 阴性 13 例。Hp 阳性患者与 Hp 阴性患者年龄及性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Hp 阳性患者食管癌组织中 miR-106b-5p 的表达水平低于 Hp 阴性患者, CCND1 的表达水平高于 Hp 阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 Hp 阳性及阴性患者一般资料及食管癌组织中 miR-106b-5p、CCND1 表达水平比较					
Hp 感染情况	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	miR-106b-5p ($\bar{x} \pm s$)	CCND1 ($\bar{x} \pm s$)
Hp 阳性	33	63.22 $\pm$ 12.95	20/13	0.59 $\pm$ 0.15	1.34 $\pm$ 0.26
Hp 阴性	13	62.19 $\pm$ 14.58	8/5	0.84 $\pm$ 0.11	1.15 $\pm$ 0.15
<i>t</i> / χ^2		0.234	0.003	5.444	2.467
<i>P</i>		0.816	0.953	<0.001	0.018

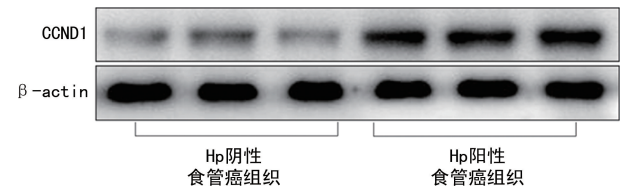
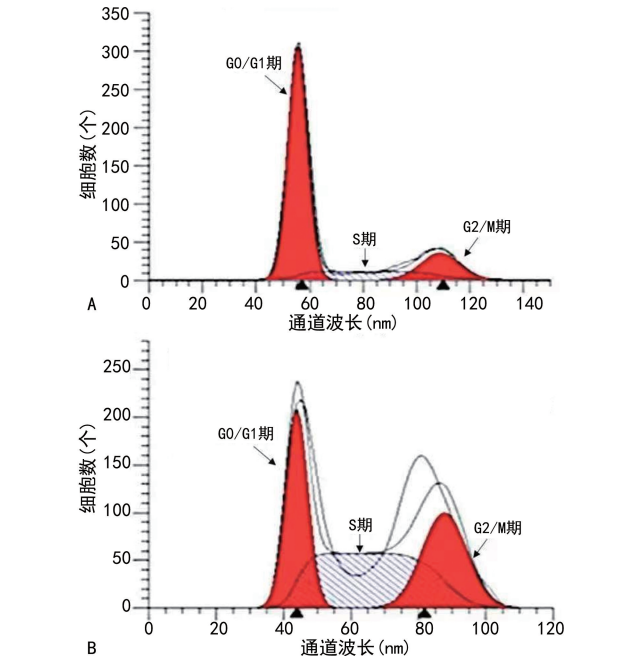


图 1 Hp 阳性及阴性的食管癌组织中 CCND1 的免疫印迹图

2.2 食管癌组织中 miR-106b-5p 与 CCND1 表达水平的相关分析 Pearson 相关分析结果显示,食管癌组织中 miR-106b-5p 的表达水平与 CCND1 的表达水平呈负相关($r = -0.414, P = 0.004$)。

2.3 Hp 感染对 TE-1 细胞增殖及细胞周期的影响 Hp 组的 A_{490} 水平及 S 期、G2/M 期比例高于对照组, G0/G1 期比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 2。

表 2 Hp 组与对照组 A_{490} 与细胞周期比例比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	A_{490}	细胞周期比例(%)		
		G0/G1	S 期	G2/M 期
Hp 组	1.10 $\pm$ 0.15	30.68 $\pm$ 5.52	29.35 $\pm$ 4.09	39.98 $\pm$ 6.11
对照组	0.62 $\pm$ 0.09	71.45 $\pm$ 9.95	15.45 $\pm$ 2.22	13.10 $\pm$ 1.85
<i>t</i>	6.136	8.012	6.680	9.415
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A 为对照组;B 为 Hp 组。
图 2 Hp 组与对照组细胞周期分布的流式细胞检测图

2.4 Hp 感染对 TE-1 细胞中 miR-106b-5p、CCND1 表达水平的影响 Hp 组 TE-1 细胞中 miR-106b-5p 的表达水平低于对照组, CCND1 的表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 Hp 组与对照组 TE-1 细胞中 miR-106b-5p、CCND1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)		
组别	miR-106b-5p	CCND1
Hp 组	0.62 $\pm$ 0.08	0.59 $\pm$ 0.08
对照组	1.00 $\pm$ 0.12	0.31 $\pm$ 0.05
<i>t</i>	5.892	6.637
<i>P</i>	<0.001	<0.001

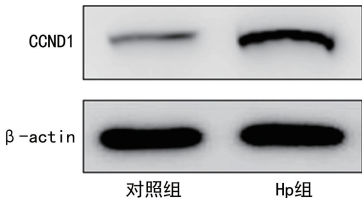


图 3 Hp 组与对照组 TE-1 细胞中 CCND1 的免疫印迹图

2.5 TE-1 细胞中 miR-106b-5p 靶向 CCND1 miR-106b-5p 组 TE-1 细胞中野生型 CCND1 报告基因的荧光值低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。miR-106b-5p 组 TE-1 细胞中突变型 CCND1 报告基因的荧光值与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 miR-106b-5p 组与对照组 CCND1 报告基因
荧光值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	野生型 CCND1 报告 基因的荧光值	突变型 CCND1 报告 基因的荧光值
miR-106b-5p 组	0.51 ± 0.09	0.94 ± 0.15
对照组	0.93 ± 0.11	0.98 ± 0.12
<i>t</i>	6.608	0.466
<i>P</i>	< 0.001	0.654

2.6 过表达 miR-106b-5p 对 Hp 感染 TE-1 细胞中 CCND1 表达的影响 miR-NC+Hp 组 TE-1 细胞中 miR-106b-5p 的表达水平低于 miR-NC 组, CCND1 的表达水平高于 miR-NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); miR-106b-5p+Hp 组 TE-1 细胞中 miR-106b-5p

的表达水平高于 miR-NC+Hp 组, CCND1 的表达水平低于 miR-NC+Hp 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5、图 4。

表 5 miR-NC+Hp 组、miR-NC 组和 miR-106b-5p+Hp 组
miR-106b-5p、CCND1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-106b-5p	CCND1
miR-NC+Hp 组	0.59 ± 0.07	0.65 ± 0.09
miR-NC 组	$1.00 \pm 0.13^*$	$0.35 \pm 0.06^*$
miR-106b-5p+Hp 组	$1.22 \pm 0.15^*$	$0.22 \pm 0.04^*$

注: 与 miR-NC+Hp 组比较, $^* P < 0.05$ 。

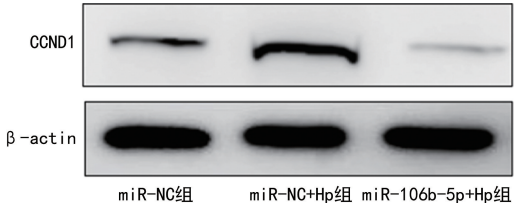


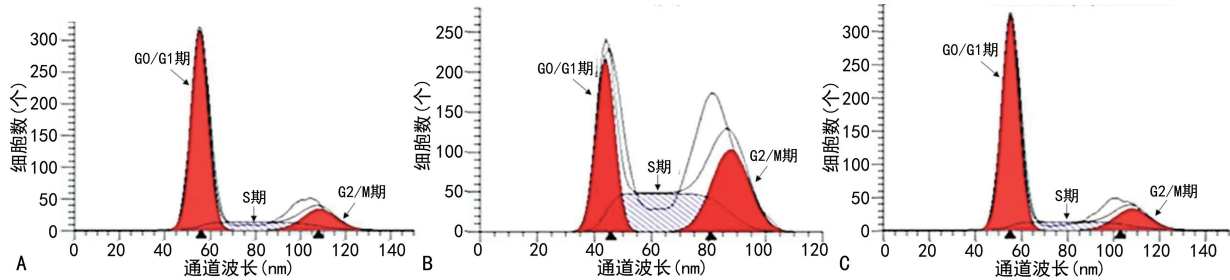
图 4 miR-NC+Hp 组、miR-NC 组和 miR-106b-5p+Hp 组 CCND1 的免疫印迹图

2.7 过表达 miR-106b-5p 对 Hp 感染 TE-1 细胞增殖及细胞周期的影响 miR-NC+Hp 组 TE-1 细胞的 A_{490} 水平及 S 期、G2/M 期比例高于 miR-NC 组, G0/G1 期比例低于 miR-NC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); miR-106b-5p+Hp 组 TE-1 细胞的 A_{490} 水平及 S 期、G2/M 期比例低于 miR-NC+Hp 组, G0/G1 期比例高于 miR-NC+Hp 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6、图 5。

表 6 miR-NC+Hp 组、miR-NC 组和 miR-106b-5p+Hp 组 A_{490} 及细胞周期比例比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A_{490}	细胞周期比例 (%)		
		G0/G1 期	S 期	G2/M 期
miR-NC+Hp 组	1.09 ± 0.14	31.37 ± 4.98	30.75 ± 4.41	37.88 ± 5.86
miR-NC 组	$0.59 \pm 0.08^*$	$71.66 \pm 8.38^*$	$12.12 \pm 1.95^*$	$16.22 \pm 2.03^*$
miR-106b-5p+Hp 组	$0.66 \pm 0.07^*$	$71.68 \pm 8.94^*$	$13.10 \pm 2.04^*$	$15.22 \pm 2.09^*$

注: 与 miR-NC+Hp 组比较, $^* P < 0.05$ 。



注: A 为 miR-NC 组; B 为 miR-NC+Hp 组; C 为 miR-106b-5p+Hp 组。

图 5 过表达 miR-106b-5p 对 Hp 感染 TE-1 细胞周期分布影响的流式细胞检测图

3 讨 论

Hp 是一种在胃黏膜内定植的微需氧革兰阴性菌, 国内姜红梅等^[4]和陶茂淮等^[3]通过横断面研究证

实食管癌组织中 Hp 的感染率高于食管炎组织、食管不典型增生组织, 且 Hp 感染与食管癌的恶性程度有关。POLYZOS 等^[9]及 LV 等^[10]的研究结果表明 Hp

感染是食管癌发病的危险因素之一。DOORAKKERS 等^[11]通过队列研究证实根除 Hp 能明显降低食管癌的发病风险。以上结果表明 Hp 感染与食管癌发病有关,但尚缺乏 Hp 感染促进食管癌发生、发展的直接细胞实验证据。

胃癌相关的细胞实验研究结果表明, Hp 感染胃癌细胞或 Hp 脂多糖刺激胃癌细胞均可促进胃癌细胞的增殖、加速胃癌细胞的细胞周期进程^[12-13]。本研究进行了 Hp 感染食管癌 TE-1 细胞的实验,与未感染 Hp 的对照组 TE-1 细胞比较, Hp 组 TE-1 细胞的增殖增强,细胞周期 S 期、G2/M 期比例增加,表明 Hp 感染促进了食管癌细胞的增殖,同时加速了细胞周期进入 S 期和 G2/M 期。在此基础上,本研究继续深入探讨 Hp 感染促进食管癌细胞增殖的分子机制。

CCND1 是调控细胞周期进程的关键蛋白,在食管癌、胃癌、结直肠癌等消化道恶性肿瘤中均呈高表达,且与肿瘤的病理进展、预后不良有关^[14-16]。目前,研究认为具有抑癌作用的 miR-106b-5p 是 CCND1 潜在的上游调控分子,食管癌中 miR-106b-5p 表达降低会削弱其靶向抑制 CCND1 表达的作用,进而使 CCND1 表达增加、细胞周期加速、细胞增殖增强^[15]。本研究在手术切除的食管癌组织中检测了 miR-106b-5p、CCND1 的表达及 Hp 的感染情况,与 Hp 阴性食管癌组织比较, Hp 阳性食管癌组织中 miR-106b-5p 的表达水平降低, CCND1 表达水平增加,且 miR-106b-5p 与 CCND1 的表达呈负相关,表明 Hp 感染可能通过调控 miR-106b-5p/CCND1 途径参与食管癌的发生、发展。因此,本研究在细胞实验中进一步以 miR-106b-5p 靶向调控 CCND1 为基础,探讨 Hp 感染促进食管癌发生、发展的机制。

本研究结果显示,在 Hp 感染的食管癌 TE-1 细胞中 miR-106b-5p 的表达水平降低、CCND1 表达水平增加,与 Hp 感染的食管癌组织中 miR-106b-5p 及 CCND1 的变化趋势一致。同时本研究还通过双荧光素酶报告基因实验证实 miR-106b-5p 组野生型 CCND1 报告基因的荧光值降低,表明 miR-106b-5p 直接靶向调控 CCND1,与食管癌组织中 miR-106b-5p 表达与 CCND1 呈负相关的结果吻合。miR-106b-5p 的抑癌作用已经在多种恶性肿瘤细胞中得到证实^[17-18],本研究进一步探讨了 miR-106b-5p 在 Hp 感染促进食管癌细胞增殖及细胞周期进程中的作用。在 Hp 感染的同时转染 miR-106b-5p 的模拟物,逆转 Hp 抑制 miR-106b-5p 表达的作用后, CCND1 的表达水平降低,细胞增殖减弱,细胞周期 G0/G1 期的比例增加,表明过表达 miR-106b-5p 削弱了 Hp 对食管癌细胞的调控作用,抑制了细胞增殖,使细胞周期停滞于 G0/G1 期并下调 CCND1 的表达水平。这也提示 Hp 感染对食管癌细胞的调控作用与其调节 miR-106b-5p 及 CCND1 的表达有关。

综上所述, Hp 感染食管癌细胞后促进细胞增殖、加速细胞周期,这一作用与调控 miR-106b-5p/CCND1 途径有关。 Hp 感染能够抑制 miR-106b-5p 表达,削弱 miR-106b-5p 对 CCND1 的靶向抑制作用,进而使 CCND1 表达增加、细胞周期加速。

参考文献

- [1] 陈茹,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国食管癌发病和死亡情况分析[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(11): 1094-1097.
- [2] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国食管癌发病状况与趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(9): 703-708.
- [3] 陶茂淮,郭娅莉. 幽门螺杆菌感染与食管癌的关联性探讨[J]. 中国全科医学, 2018, 21(增刊 1): 183-184.
- [4] 姜红梅,刘建光,杨靖,等. 幽门螺杆菌感染与食管鳞癌发生的相关性分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(4): 504-506.
- [5] TAI L, HUANG C J, CHOO K B, et al. Oxidative stress down-regulates miR-20b-5p, miR-106a-5p and E2F1 expression to suppress the G1/S transition of the cell cycle in multipotent stromal cells[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(4): 457-470.
- [6] ZHU Y, ZHANG Y, LI X, et al. Downregulation of miR-106b-3p increases sensitivity to cisplatin in esophageal cancer cells by targeting TGM3[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6): 471.
- [7] HU X, WANG P, QU C, et al. Circular RNA Circ_0000677 promotes cell proliferation by regulating microRNA-106b-5p/CCND1 in non-small cell lung cancer[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 6229-6239.
- [8] YE F, TANG C, SHI W, et al. A MDM2-dependent positive-feedback loop is involved in inhibition of miR-375 and miR-106b induced by Helicobacter pylori lipopolysaccharide[J]. Int J Cancer, 2015, 136(9): 2120-2131.
- [9] POLYZOS S A, ZEGLINAS C, ARTEMAKI F, et al. Helicobacter pylori infection and esophageal adenocarcinoma: a review and a personal view[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(1): 8-13.
- [10] LV J, GUO L, LIU J J, et al. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(18): 2149-2161.
- [11] DOORAKKERS E, LAGERGREN J, SANTONI G, et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. Helicobacter, 2020, 25(3): e12688.
- [12] LI H, XU C X, GONG R J, et al. How does Helicobacter pylori cause gastric cancer through connexins: an opinion review[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(35): 5220-5232.
- [13] 李玉琴,鲁晓岚,敖丽,等. 幽门螺杆菌脂多糖通过调节 MDM2 表达对胃上皮细胞恶性转化的影响[J]. 胃肠病学, 2019, 24(8): 465-470.

MBP 水平升高会增加 DDS 发生风险。基于 BUN、S-100B 蛋白、MBP 水平构建预测模型有助于判断 DDS 风险,指导临床及早制订防治措施。

参考文献

[1] YU Y, LIAO R X, LI Y P, et al. Asymptomatic fluid volume imbalance and peridialysis blood pressure independently predict cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing hemodialysis[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(3):356-358.

[2] SANADA H, YAMAGUCHI K, MIYAKE T. Dialysis disequilibrium syndrome in a patient with acute kidney injury on chronic kidney disease [J]. Cureus, 2021, 13 (6): e15608.

[3] MAH D Y, YIA H J, CHEONG W S. Dialysis disequilibrium syndrome: a preventable fatal acute complication [J]. Med J Malaysia, 2016, 71(2):91-92.

[4] FUJISAKI K, NAKAGAWA K, NAGAE H, et al. Asymptomatic brain edema after hemodialysis initiation in a patient with severe uremia[J]. Case Rep Med, 2017, 2017, 2017:9265315.

[5] DALIA T, TUFFAHA A M. Dialysis disequilibrium syndrome leading to sudden brain death in a chronic hemodialysis patient[J]. Hemodial Int, 2018, 22(3):E39-E44.

[6] MISTRY K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2019, 12(1):69-77.

[7] 李月, 郑燎源. 脑胶质瘤患者手术前后血清 S100B、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6):119-123.

[8] RAINA R, DAVENPORT A, WARADY B, et al. Dialysis disequilibrium syndrome (DDS) in pediatric patients on dialysis: systematic review and clinical practice recommendations[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 37:263-274.

[9] 麦林发, 梁琴, 陈夏, 等. 每日序贯透析在尿毒症并心力衰竭诱导透析期的应用分析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(30):4189-4191.

[10] WIRAWAN C, SUMADA I K, YULIANI D, et al. Dialysis disequilibrium syndrome induced seizure following he-

modialysis[J]. Cureus, 2021, 13(9):e17821.

[11] KENNEDY A C, LINTON A L, LUKE R G, et al. The pathogenesis and prevention of cerebral dysfunction during dialysis[J]. Lancet, 1964, 283(7337):790-793.

[12] PETERSON H, SWANSON A G. Acute encephalopathy occurring during hemodialysis. The reverse urea effect[J]. Arch Intern Med, 1964, 113(1):877-880.

[13] BAGSHAW S M, PEETS A D, HAMEED M, et al. Dialysis disequilibrium syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure: a case report[J]. BMC Nephrol, 2004, 5(1):9.

[14] STAHL J L, WHELAN R S, SYMONS J M. Dialysis disequilibrium on CKRT: avoiding the steep slippery slope [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(9):2697-2702.

[15] MONGARDON N, ARNAOUT M, GERI G, et al. Usefulness of early plasma S-100B protein and Neuron-Specific Enolase measurements to identify cerebrovascular etiology of out-of-hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2018, 130(1):61-66.

[16] TANAKA Y, MARUMO T, SHIBUTA H, et al. Serum S100B, brain edema, and hematoma formation in a rat model of collagenase-induced hemorrhagic stroke [J]. Brain Res Bull, 2009, 78(4/5):158-163.

[17] BOHNERT S, WIRTH C, SCHMITZ W, et al. Myelin basic protein and neurofilament H in postmortem cerebrospinal fluid as surrogate markers of fatal traumatic brain injury[J]. Int J Legal Med, 2021, 135(4):1525-1535.

[18] ZHU Y, DENG L, TANG H, et al. Electroacupuncture improves neurobehavioral function and brain injury in rat model of intracerebral hemorrhage[J]. Brain Res Bull, 2017, 131(1):123-132.

[19] 杜洋. 血液透析相关性癫痫的研究进展[D]. 重庆:重庆医科大学, 2018.

[20] 由晓艳. 血液透析失衡综合征的预防和护理研究进展[J]. 中国医药指南, 2019, 17(3):8-9.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-06-20)

(上接第 2611 页)

[14] ALBASRI A M, ELKABLAWY M A, ANSARI I A, et al. Prognostic significance of cyclin D1 over-expression in colorectal cancer; an experience from Madinah, Saudi Arabia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(8):2471-2476.

[15] ZHANG N, ZHANG M, WANG Z, et al. Activated STAT3 could reduce survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma by up-regulating VEGF and cyclin D1 expression[J]. J Cancer, 2020, 11(7):1859-1868.

[16] IBRAHIM H M, ABDELBAR Y A M, MOHAMED S Y, et al. Prognostic value of cyclin D1 and CD44 expression

in gastric adenocarcinoma [J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(3):370-379.

[17] CHEN W, ZHANG K, YANG Y, et al. MEF2A-mediated lncRNA HCP5 inhibits gastric cancer progression via miR-106b-5p/p21 axis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2):623-634.

[18] PAN M, CHEN Q, LU Y, et al. miR-106b-5p regulates the migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting FAT4[J]. Biosci Rep, 2020, 40(11):BSR20200098.

(收稿日期:2022-03-22 修回日期:2022-06-08)