

• 短篇论著 •

血清 G-17、PGRN、TFF3 与 Hp 阳性胃溃疡患者炎症活动度的关系及对治疗后溃疡愈合效果的预测价值*

刘海波, 郭庆波, 王晓蕾, 何庆云, 杨淑霞, 孟凡杰[△]

潍坊市益都中心医院检验科, 山东潍坊 262500

摘要:目的 探讨血清胃泌素-17(G-17)、颗粒蛋白前体(PGRN)、三叶因子 3(TFF3)与幽门螺杆菌(Hp)阳性胃溃疡患者炎症活动度的关系及对治疗后溃疡愈合效果的预测价值。方法 选取 2019 年 9 月 1 日至 2021 年 8 月 30 日该院收治的 Hp 阳性胃溃疡患者 145 例作为溃疡组,另随机纳入该院同期体检健康者 40 例作为对照组,比较两组血清 G-17、PGRN、TFF3 水平。溃疡组患者根据组织病理学检查结果进行炎症活动度分级,比较不同分级患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平。溃疡组采取常规治疗,治疗结束后根据胃溃疡愈合效果分为愈合组和未愈合组,采用多因素 Logistic 回归分析影响治疗后溃疡愈合效果的相关因素,并以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 G-17、PGRN、TFF3 水平对治疗后溃疡愈合效果的预测价值。结果 溃疡组血清 G-17、PGRN、TFF3 水平均高于对照组($P < 0.05$)。炎症活动度重度患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平高于中、轻度患者,且中度患者高于轻度患者($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 G-17、PGRN、TFF3 水平及精神压力均为影响溃疡愈合效果的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 G-17、PGRN、TFF3 及其联合应用预测溃疡愈合效果的曲线下面积分别为 0.752(95%CI:0.581~0.921)、0.683(95%CI:0.415~0.957)、0.704(95%CI:0.425~0.979)、0.845(95%CI:0.741~0.939),联合检测的预测价值更高。结论 血清 G-17、PGRN、TFF3 水平在 Hp 阳性胃溃疡患者中升高,其水平与炎症活动度相关,为影响溃疡愈合效果的危险因素,可辅助预测治疗后溃疡愈合效果,且联合预测价值更高。

关键词:幽门螺杆菌; 胃泌素-17; 颗粒蛋白前体; 三叶因子 3; 胃溃疡; 愈合

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.019

中图法分类号:R573.1

文章编号:1673-4130(2023)18-2274-05

文献标志码:A

胃溃疡是临床常见的消化道慢性系统性疾病,幽门螺杆菌(Hp)感染为其主要病因,此外该病还受饮食、药物、应激精神及遗传等因素影响,胃黏膜在胃酸及胃蛋白酶作用下消化自身最终形成溃疡,可造成上腹部疼痛、出血甚至穿孔,严重影响患者身心健康^[1-2]。胃溃疡的病理变化为各种因素导致炎症及氧化应激增加,破坏胃壁的黏膜屏障,其中 Hp 感染后诱导的胃黏膜慢性炎症是重要因素^[3]。随着质子泵抑制剂的出现, Hp 阳性胃溃疡的治愈率有所提高,但难治性溃疡、溃疡复发及溃疡癌变等仍是临床亟待解决的问题^[4]。因此,有效地监测 Hp 阳性胃溃疡的病情变化并了解影响溃疡愈合的相关因素,制订针对性治疗策略对于提高治疗效果具有重要意义。胃酸分泌过多是造成胃溃疡的直接原因,其分泌水平与胃泌素-17(G-17)水平相关^[5],研究发现,随着溃疡的愈合,患者的血清 G-17 水平下降,说明 G-17 与溃疡的愈合有关^[6]。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种新型的生长因子,参与细胞的生长、肿瘤发生、伤口愈合和炎症反应等机体多种病理、生理进程,研究发现,其水平变化与胃溃疡的临床病理特征及预后有关^[7]。三叶因

子 3(TFF3)是特定表达于胃肠道中的结构蛋白,其水平变化与胃肠黏膜的损伤、修复、增殖及恶变等病理、生理功能相关^[8],研究认为, TFF3 表达上调能促进溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的愈合,说明 TFF3 的表达变化与炎症性胃溃疡的肠黏膜功能有关^[9]。G-17、PGRN、TFF3 均参与消化道炎症性疾病的发生,其与 Hp 阳性胃溃疡的关系仍需进一步明确。故本研究探讨 Hp 阳性胃溃疡患者血清 G-17、PGRN、TFF3 水平变化与炎症活动度的关系及对治疗后溃疡愈合效果的预测价值,旨在为该疾病的治疗研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月 1 日至 2021 年 8 月 30 日本院收治的 Hp 阳性胃溃疡患者 145 例,作为溃疡组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)》^[10]中胃溃疡的诊断标准;(3)经胃镜、病理学检查确诊为活动性溃疡(溃疡数量 ≤ 2 个,直径 < 20 mm);(4)入组前 1 个月内未使用抗菌药物、抑酸剂、胃黏膜保护剂等相关治疗药物;(5)¹⁴C-尿素呼吸实验(¹⁴C-UBT) ≥ 100 dpm/mmol CO₂为 Hp 阳性;(6)有完整的临床病历资料;(7)对本

* 基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(WT2019ZT563)。

[△] 通信作者, E-mail: qzmfj@163.com。

次研究内容均知情同意,且签署同意书。排除标准:(1)存在溃疡性恶变、癌前病变、食管管反流及其他器官或组织恶性病变;(2)存在免疫系统疾病、血液系统疾病、其他急慢性或严重的器质性疾病;(3)过敏体质及无法正常沟通和交流。溃疡组中,男 79 例,女 66 例;年龄 18~75 岁,平均(46.25±13.09)岁。另随机纳入本院同期体检健康者 40 例为对照组,其中男 23 例,女 17 例;年龄 20~74 岁,平均(47.20±12.52)岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的伦理道德准则,且已获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 G-17、PGRN、TFF3 水平检测

于入院次日清晨获取患者、体检当日获取体检健康者的外周空腹静脉血标本 3 mL 加入抗凝管中,3 500 r/min 离心 10 min(12 cm 半径)获取血清,保存于 -20°C 待检。使用酶联免疫吸附试验检测 G-17、PGRN 水平,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,将试剂盒取出后自然升至 28°C ,包被抗体,配制试剂和标准品,微孔板设置标准孔和待测样本孔,分别添加标准品和待检测样本,甩干微孔板中液体加入配制好的标记抗体工作液,浸泡、冲洗、甩干,加入底物,建立标准曲线,按照试剂盒说明书进行操作,测定波长 450 nm 处的吸光度值,对应标准曲线计算 G-17、PGRN 水平。TFF3 采用免疫比浊法检测,试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司,提前 30 min 从 4°C 冰箱中取出试剂盒、校准品及质控品恢复室温备用,充分混匀复溶的质控品,吸入样品杯后放入质控架检测,以标准品浓度和相对应的吸光度作标准曲线,将样本中的 TFF3 水平分别通过样本的吸光度从标准曲线上读出。

1.2.2 炎症活动度评价

于胃镜检查时取胃黏膜组织 2~3 块送至病理活检观察炎症反应活动度,轻度为炎症细胞局限于黏膜浅层,不超过黏膜层的 $1/3$ ($\leq 1/3$),未侵及腺体上皮;中度为炎症细胞浸润较严重,约达到黏膜层的 $2/3$ ($>1/3$ 且 $\leq 2/3$),侵及腺体上皮;重度为黏膜层有大量炎症细胞浸润,覆盖全部黏膜层($>2/3$),且大量侵袭腺体上皮^[11]。

1.2.3 溃疡愈合效果评价及分组

溃疡组采取常规治疗,于疗程结束后行胃镜检查评价溃疡愈合效果,参照《消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)》^[12],分为活动期(A 期, A1、A2),愈合期(H 期, H1、H2)和瘢痕期(S 期, S1、S2)。痊愈为内镜下检查溃疡病灶瘢痕愈合或无痕迹愈合;显效为溃疡病灶达到愈合期或减轻 2 个级别;有效为溃疡病灶达到愈合期或减轻 1 个级别;无效为内镜下检查无好转。将痊愈、显效患者纳入愈合组,有效和无效患者纳入未愈合组。

1.2.4 一般资料收集

收集所有受试者的一般资料包括性别,年龄,体质量指数(BMI),病灶最大径,吸烟,饮酒,精神压力[压力知觉量表(PSS-14)评分 >43 分^[13]],发病部位(胃体、胃窦、胃角),不良饮食习惯(辛辣刺激或 3 餐无定时),睡眠不足[睡眠状况自评量表(SRSS)评分 >23 分^[14]]及血清 G-17, PGRN, TFF3 水平。

1.3 统计学处理

以 SPSS26.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验(或校正 t 检验);多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- 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(或校正 χ^2 检验)。以多因素 Logistic 回归分析影响治疗后溃疡愈合的相关因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 G-17、PGRN、TFF3 对治疗后溃疡愈合效果的预测价值。以未愈合组为阳性样本,以愈合组为阴性样本,建立 ROC 曲线预测分析模型。单独应用:各指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,对应计算理论阈值(适当取整)和各项参数,并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。合应用(LogP 模式);以前述 Logistic 回归结果,建立风险评估/预测模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溃疡组与对照组血清 G-17、PGRN、TFF3 水平比较

与对照组比较,溃疡组的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 溃疡组与对照组血清 G-17、PGRN、TFF3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	G-17 (pg/mL)	PGRN (ng/mL)	TFF3 ($\mu\text{g/L}$)
对照组	40	57.65±15.58	152.32±30.12	35.62±6.58
溃疡组	145	92.33±25.33	202.36±42.32	59.26±15.14
<i>t</i>		10.706	8.454	14.486
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 溃疡组不同炎症活动度患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平比较

溃疡组中炎症活动度轻度患者 32 例,中度患者 65 例,重度患者 48 例。炎症活动度重度患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平高于中度和轻度患者($P<0.05$),且炎症活动度中度患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平高于轻度患者($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响治疗后溃疡愈合效果的单因素分析

胃溃疡患者中有 102 例治疗后溃疡愈合(愈合组),43 例治疗后溃疡未愈合(未愈合组)。愈合组与未愈合组的性别、年龄、BMI、饮酒、发病部位、不良饮食习惯、病灶最大径比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),愈合

组与未愈合组吸烟、精神压力、睡眠不足者占比及血清 G-17、PGRN、TFF3 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 溃疡组不同炎症活动度患者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

炎症活动度	<i>n</i>	G-17 (pg/mL)	PGRN (ng/mL)	TFF3 (μg/L)
轻度	32	71.78±21.55	178.05±41.03	48.67±12.81
中度	65	88.56±19.53 ^a	193.36±36.49 ^a	57.43±10.25 ^a
重度	48	111.14±21.70 ^{ab}	230.76±42.47 ^{ab}	68.81±16.64 ^{ab}
<i>F</i>		41.067	19.452	30.652
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度患者比较,^a $P < 0.05$;与中度患者比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 影响治疗后溃疡愈合的多因素 Logistic 回归分析 以本研究资料为样本,以治疗后溃疡愈合情况为应变量,以前述单因素分析(表 3)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量,共 6 个。各变量赋值参见表 4。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。共有 4 个变量被保留入回归方程 ($P < 0.05, OR > 1$)。血清 G-17、PGRN、TFF3 及精神压力均为影响治疗后溃疡愈合效果的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 影响治疗后溃疡愈合效果的单因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

资料	愈合组 ($n=102$)	未愈合组 ($n=43$)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	45.89±12.88	47.10±14.01	0.503	0.616
性别				
男	56(54.90)	23(53.49)	0.024	0.876
女	46(45.10)	20(46.51)		
BMI(kg/m ²)	23.61±1.58	23.40±1.40	0.755	0.451
病灶最大径(mm)	1.32±0.30	1.41±0.41	1.300	0.198
吸烟				
是	21(20.59)	16(37.21)	4.397	0.036
否	81(79.41)	27(62.79)		
饮酒				
是	30(29.41)	18(41.86)	2.117	0.146
否	72(70.59)	25(58.14)		
发病部位				
胃体	12(11.76)	5(11.63)	0.211	0.900
胃窦	56(54.90)	22(51.16)		
胃角	34(33.33)	16(37.21)		
精神压力				
有	30(29.41)	25(58.14)	10.603	0.001
无	72(70.59)	18(41.86)		

续表 3 影响治疗后溃疡愈合效果的单因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

资料	愈合组 ($n=102$)	未愈合组 ($n=43$)	χ^2/t	<i>P</i>
不良饮食习惯				
有	75(73.53)	35(81.40)	1.022	0.312
无	27(26.47)	8(18.60)		
睡眠不足				
有	50(49.02)	32(74.42)	7.492	0.005
无	52(50.98)	11(25.58)		
G-17(pg/mL)	81.15±18.89	118.86±17.75	11.173	<0.001
PGRN(ng/L)	193.29±39.67	223.88±40.03	4.230	<0.001
TFF3(μg/L)	55.65±13.60	67.82±15.33	4.737	<0.001

表 4 变量赋值表

变量	代码	指标	赋值
应变量	Y	治疗后溃疡愈合	1=未愈合,0=愈合
自变量	X1	吸烟	1=是,0=否
	X2	精神压力	1=有,0=否
	X3	睡眠不足	1=是,0=否
	X4	G-17	连续数值原型纳入
	X5	PGRN	连续数值原型纳入
	X6	TFF3	连续数值原型纳入

2.5 血清 G-17、PGRN、TFF3 预测治疗后溃疡愈合效果的价值分析 联合检测时以其 $Logit(P/1-P) = 0.051 \times G-17 + 0.027 \times PGRN + 0.062 \times TFF3$ 为联合应用的虚拟概率量指标。分析结果显示,G-17、PGRN、TFF3 单独及联合应用时,曲线下面积(AUC)分别为 0.752(95%CI:0.581~0.921)、0.683(95%CI:0.415~0.957)、0.704(95%CI:0.425~0.979)、0.845(95%CI:0.741~0.939),其中联合应用诊断效能更高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见表 6、图 1。

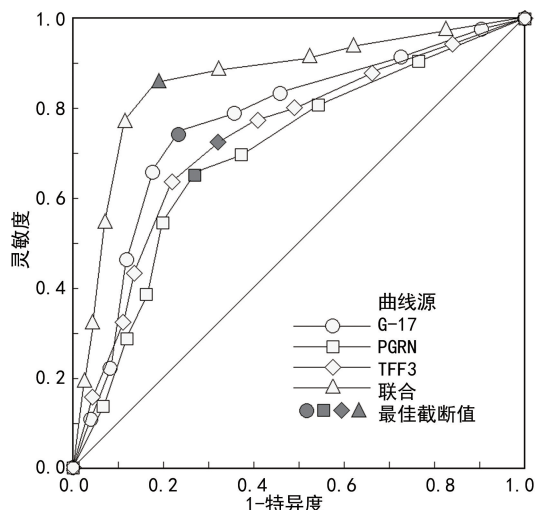


图 1 血清 G-17、PGRN、TFF3 预测溃疡愈合效果的 ROC 曲线

表 5 影响治疗后溃疡愈合的多因素 Logistic 回归分析结果

指标/因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	-0.058	0.026	5.059	0.024	0.944	0.897~0.993
精神压力	0.520	0.200	6.787	0.009	1.682	1.137~2.487
G-17	0.051	0.014	12.533	<0.001	1.052	1.023~1.082
PGRN	0.027	0.011	5.687	0.017	1.027	1.005~1.050
TFF3	0.062	0.022	7.857	0.005	1.064	1.019~1.111

表 6 血清 G-17、PGRN、TFF3 预测治疗后溃疡愈合效果的价值分析

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
G-17	0.752(0.581~0.921)	100 pg/mL	0.744	0.765	0.509	0.759
PGRN	0.683(0.415~0.957)	200 μ g/L	0.651	0.725	0.376	0.703
TFF3	0.704(0.425~0.979)	60 μ g/L	0.721	0.676	0.397	0.690
联合	0.845(0.741~0.939)	14.2*	0.860	0.814	0.674	0.828

注：* 联合应用虚拟指标的阈值系依据该 Logit($P/1-P$)模型(无常数项和精神压力项)计算所得。

3 讨 论

Hp 是被公认的人类消化道致癌物质,感染后能引起胃及肠道的黏膜损伤,并促进溃疡的形成,最终导致癌变^[15-17]。目前,临床针对 Hp 感染引起的胃溃疡主要从抑酸、抗 Hp 感染两个方面进行治疗,随着三联及四联疗法的广泛应用,Hp 阳性胃溃疡的治疗效果有所提高^[18],但仍有部分患者发展为难治性溃疡,愈合效果不佳。胃镜检查是目前评价胃溃疡病情及愈合效果的“金标准”,但属于侵入性操作,多数需要麻醉处理,操作难度大。因此,需要寻找检测方便、可重复性强,能有效反映病情变化的血清标志物以辅助临床评估胃溃疡病情及愈合效果。

本研究结果显示,溃疡组的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平均高于对照组,且炎症活动度轻、中、重度者的血清 G-17、PGRN、TFF3 水平逐渐升高,说明其水平升高程度与 Hp 阳性胃溃疡患者的炎症活动度有关。胃溃疡主要发生于慢性胃炎患者中,胆汁、胃酸的反流侵蚀胃黏膜造成的炎症反应及 Hp 感染后引起的一系列炎症病理反应是溃疡形成的重要条件^[19]。G-17 是由胃肠 G 细胞分泌的胃肠激素,其具有刺激胃酸和胃蛋白酶原的分泌、促进胃黏膜细胞的增殖、加强胃肠道的蠕动等功能,高水平的 G-17 过度刺激胃酸和胃蛋白酶原,可消化自身黏膜,导致胃溃疡的发生^[20-21]。目前 G-17 水平已被证实与 Hp 感染密切相关^[22]。PGRN 是一种多效性生长因子,在细胞周期、生长、迁移、转化及伤口愈合、肿瘤的发生等方面具有调节作用,其过表达可诱导包括白细胞介素(IL)-8、6、10 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在内的多种炎症细胞因子的分泌^[23-24], AKSOY 等^[25]认为, PGRN 水平在健康者与胃溃疡患者治疗前后存在差异,并可作为胃溃疡愈合的生物标志物,提示 PGRN 水平的变化与胃溃疡的发生、发展及预后有关。TFF3 是 TFF 家族成员,由大肠和小肠的杯状黏液细

胞分泌,具有保护胃肠道黏膜、抗凋亡、增加细胞迁移能力的作用^[26]。动物实验发现,在大鼠胃溃疡模型中 TFF3 的表达升高,能通过激活 NF- κ B 的负调节因子,发挥抗炎作用^[27],且在慢性萎缩性胃炎癌前病变患者中亦存在 TFF3 水平升高的情况^[28],提示 TFF3 水平的升高与病情的变化有关。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,血清 G-17、PGRN、TFF3 水平和精神压力是影响溃疡愈合效果的独立危险因素,且经 ROC 曲线验证,血清 G-17、PGRN、TFF3 均对治疗后溃疡愈合有良好的预测作用,联合预测的价值更高。存在精神压力是影响溃疡愈合效果的独立危险因素,可能是因为患者处于精神压力状态下,导致内分泌功能紊乱,进而削弱机体的免疫功能,影响溃疡愈合。刘东涛等^[29]研究证实,G-17 是导致 Hp 阳性消化性溃疡发生的危险因素,与本研究结果具有同质性,说明 G-17 参与 Hp 阳性胃溃疡的进展。PGRN 多作为炎症性疾病的预后预测指标,TFF3 则是胃癌的预后和诊断生物标志物^[30]。以上结果说明,G-17、PGRN、TFF3 具有胃肠道疾病生物标志物的研究价值。而本研究发现,在溃疡组不同炎症活动度及愈合效果不同患者中存在 G-17、PGRN、TFF3 的水平差异,此结果证实了 G-17、PGRN、TFF3 水平与病情炎症程度有关,其水平越高,患者的炎症反应越严重,治疗难度大,即预后更差,效果不佳。血清 G-17、PGRN、TFF3 分别反映了胃酸的分泌程度、炎症程度及胃黏膜损伤程度 3 个方面,联合预测能更全面地反映病情。

综上所述,血清 G-17、PGRN、TFF3 水平在 Hp 阳性胃溃疡患者中异常升高,且与炎症活动度有关,是影响溃疡愈合的独立危险因素,三者联合检测对治疗后溃疡愈合效果有较高的预测价值,可作为临床辅助判断患者病情和预后的生物标志物。

参考文献

- [1] MUZAHEE D. Helicobacter pylori oncogenicity: mechanism, prevention, and risk factors[J]. *Sci World J*, 2020, 2020:3018326.
- [2] 武岳, 刘华一, 祁禹德, 等. 酪酸梭菌活菌胶囊联合四联疗法对幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者血清炎症因子、胃肠激素和胃蛋白酶原亚群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(24):4631-4634.
- [3] HU J, LUO J, ZHANG M, et al. Protective effects of radix sophorae flavescentis carbonisata-based carbon dots against ethanol-induced acute gastric ulcer in rats: anti-inflammatory and antioxidant activities[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16:2461-2475.
- [4] 罗酩, 吴永梅, 李文娟, 等. 四联疗法对幽门螺杆菌相关性胃溃疡的疗效及对胃黏膜形态学的影响[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(10):1698-1699.
- [5] WANG J X, CAO Y P, SU P, et al. Serum gastrin-17 concentration for prediction of upper gastrointestinal tract bleeding risk among peptic ulcer patients[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(35):10948-10955.
- [6] 刘海霞. 胃炎溃疡汤对胃溃疡愈合质量及血清胃泌素的水平的影响[J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(7):62-64.
- [7] 嘉菲, 田洲, 王蕾, 等. 颗粒蛋白前体, E-钙黏附蛋白在良恶性胃溃疡组织中的表达及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(15):50-56.
- [8] NAKOV R, VELIKOVA T, NAKOV V, et al. Trefoil factor 3 is highly predictive of complete mucosal healing independently and in combination with C-reactive protein in patients with ulcerative colitis[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28:169-174.
- [9] RAMADAN R A, ZAKI M A, OODA S A, et al. Comparison of serum trefoil factor-3 to endoscopy in diagnosing Helicobacter pylori associated gastric ulcer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(7):2149-2153.
- [10] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年, 西安)[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(8):508-513.
- [11] 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]. *中华消化杂志*, 2017, 37(11):721-738.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 王垂杰. 消化性溃疡中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9):4089-4093.
- [13] 邓青龙, 胡若瑜, 王继伟, 等. 压力知觉量表应用于癌症生存者的效度和信度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32(1):15-20.
- [14] 李建明. 睡眠状况自评量表[J]. *健康心理学杂志*, 2000, 8(3):353.
- [15] COLLATUZZO G, PELUCCHI C, NEGRI E, et al. Exploring the interactions between Helicobacter pylori (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: a pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(6):1228-1238.
- [16] KRZYSIEK-MACZKA G, TARGOSZ A, SZCZYRK U, et al. Long-term Helicobacter pylori infection switches gastric epithelium reprogramming towards cancer stem cell-related differentiation program in Hp-activated gastric fibroblast-TGF β dependent manner[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10):1519.
- [17] SENCHUKOVA M A. Helicobacter pylori and gastric cancer progression[J]. *Curr Microbiol*, 2022, 79(12):383.
- [18] 易超, 刘海军, 杨双. 清幽益胃汤联合改良四联疗法治疗脾胃湿热型 Hp 感染慢性胃炎患者的临床研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(11):1123-1128.
- [19] 韩广明, 赵炜, 吕迎春. Hp 感染血清学抗体与胃镜下胃溃疡病理特征的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(12):1597-1600.
- [20] 夏芹芹, 张小桑, 张静薇. 胃泌素-17, 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌感染率在不同胃部疾病中的表达差异[J]. *成都医学院学报*, 2020, 15(6):720-724.
- [21] LIU W, SUN Y, YUAN Y. Analysis of serum gastrin-17 and Helicobacter pylori antibody in healthy Chinese population[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12):e23518.
- [22] HUANG R J, PARK S, SHEN J, et al. Pepsinogens and gastrin demonstrate low discrimination for gastric precancerous lesions in a multi-ethnic united states cohort [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4):950-952.
- [23] LIU C, LI J, SHI W, et al. Progranulin regulates inflammation and tumor [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(2):88-102.
- [24] HUANG M, MODESTE E, DAMMER E, et al. Network analysis of the progranulin-deficient mouse brain proteome reveals pathogenic mechanisms shared in human frontotemporal dementia caused by GRN mutations[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):163.
- [25] AKSOY E K, SAPMAZ F, DOĞAN Ö, et al. Can serum progranulin levels be a biomarker following gastric ulcer therapy? [J]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(4):313-321.
- [26] ZHANG C X, WU C T, XIAO L, et al. The diagnostic and clinicopathological value of trefoil factor 3 in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomarkers*, 2021, 26(2):95-102.
- [27] 张江兰, 吴靖芳, 王志勇, 等. 三叶因子 3 在胃溃疡大鼠脾脏不同部位的表达[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2011, 32(3):315-318.
- [28] 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.
- [29] 刘东涛, 李兵, 孙坤. 血清 PG I、GS-17 及 TNF- α 水平与幽门螺杆菌感染消化性溃疡相关性研究[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(3):58-63.
- [30] 张咏梅, 范丽昕, 蔡永清, 等. Nanog、Sox2、TFF3 在肠型胃癌中的表达及其与肠型胃癌预后关系的研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(1):73-76.