

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.017

胃癌组织长链非编码 RNA HIT000218960 的表达 及其与患者临床病理特征及预后的关系研究*

王慧慧 贾喜凤 王琳琳 郭娜 于伟娜 仝德勇[△]

(中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院肿瘤科 山东烟台 264001)

摘要 目的:探讨胃癌组织长链非编码核糖核酸(lncRNA)HIT000218960 的表达及其与患者临床病理特征及预后的关系。**方法:**选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月于中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院进行手术切除治疗的 103 例胃癌患者及进行胃粘膜活检的健康体检志愿者 62 例, 取其对应组织, 应用逆转录-定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测组织中 lncRNA HIT000218960 及高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)信使 RNA(mRNA)表达, 应用免疫组织化学法检测组织中 HMGA2 阳性表达。分析 lncRNA HIT000218960 表达与胃癌患者临床病理特征的关系。随访 3 年, 应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA HIT000218960 分组患者预后情况, 并应用 Cox 回归分析胃癌患者预后的影响因素。**结果:**胃癌组织中 lncRNA HIT000218960、HMGA2 mRNA 表达水平显著高于正常胃粘膜组织($P<0.05$), HMGA2 蛋白阳性表达率显著高于正常胃粘膜组织($P<0.05$)。胃癌组织中 lncRNA HIT000218960 表达与肿瘤直径、组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移显著相关($P<0.05$)。lncRNA HIT000218960 水平与 HMGA2 mRNA 表达呈正相关($r=0.462, P<0.05$)。lncRNA HIT000218960 低表达组 3 年生存率显著高于 lncRNA HIT000218960 高表达组($P<0.05$)。Cox 回归显示, 肿瘤组织中低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、lncRNA HIT000218960 高表达、HMGA2 mRNA 高表达是胃癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**胃癌组织中存在 lncRNA HIT000218960 异常高表达, 其与胃癌恶性进展及患者预后不良有关。

关键词:胃癌;长链非编码 RNA;高迁移率族蛋白 A2;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)18-3489-05

Expression of Long Chain Non-coding RNA HIT000218960 in Gastric Cancer Tissues and Its Relationship with Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Patients*

WANG Hui-hui, JIA Xi-feng, WANG Lin-lin, GUO Na, YU Wei-na, TONG De-yong[△]

(Department of Oncology, the 970th Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army of China,
Yantai, Shandong, 264001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of long chain non-coding RNA (lncRNA) HIT000218960 in gastric cancer tissues and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients. **Methods:** From January 2018 to June 2019, 103 patients with gastric cancer who underwent surgical resection and 62 health examination volunteers who underwent gastric mucosa biopsy were selected from the 970th Hospital of the Joint Service Support Force of the People's Liberation Army of China, their corresponding tissues were taken. lncRNA HIT000218960 and high mobility group protein A2 (HMGA2) mRNA expression were detected by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and HMGA2 positive expression was detected by immunohistochemistry. The relationship between the lncRNA HIT000218960 expression and the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer were analyzed. After 3 years of follow-up, Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the prognosis of patients in different lncRNA HIT000218960 groups, and Cox regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis of patients with gastric cancer. **Results:** The lncRNA HIT000218960 and HMGA2 mRNA expression levels in gastric cancer tissues were significantly higher than those in normal gastric mucosa tissues ($P<0.05$), and the HMGA2 protein positive expression rate was significantly higher than that in normal gastric mucosa tissues ($P<0.05$). The lncRNA HIT000218960 expression in gastric cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, tissue differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The lncRNA HIT000218960 level was positively correlated with HMGA2 mRNA expression ($r=0.462, P<0.05$). The 3-year survival rate of lncRNA HIT000218960 low expression group was significantly higher than that of lncRNA HIT000218960 high expression group ($P<0.05$). Cox regression showed that moderate and low differentiation of tumor tissue, TNM stage III, lymph node metastasis, lncRNA

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS0845)

作者简介:王慧慧(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤内科,E-mail: wanghh511@126.com

△ 通讯作者:仝德勇(1983-),男,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤诊断与精准治疗,E-mail: tdy107zlzx@163.com

(收稿日期:2023-02-28 接受日期:2023-03-24)

HIT000218960 high expression and HMGA2 mRNA high expression were risk factors for poor prognosis in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion:** The lncRNA HIT000218960 is abnormally high expressed in gastric cancer tissues, which is associated with malignant progression of gastric cancer and poor prognosis of patients.

Key words: Gastric cancer; Long chain non-coding RNA; High mobility group protein A2; Clinicopathological characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)18-3489-05

前言

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的第四大原因^[1]。由于胃癌发生较为隐匿,肿瘤生长迅速,其早期检出率较低,大部分患者确诊时已处于中晚期,导致患者临床预后不佳^[2]。因此早期诊断并明确肿瘤的生物学行为对于制定合理的治疗方案具有重要意义。长链非编码核糖核酸(lncRNA)是长度大于200个核苷酸的内源性非编码单链RNA分子,近年来研究发现,lncRNA具有细胞周期调控、剂量补偿效应、细胞分化的表观遗传调控等功能^[3,4]。已有研究表明,lncRNA参与胃癌的发生、发展、肿瘤转移^[5]。lncRNA HIT000218960是近年来新发现的lncRNA分子^[6]。有报道显示,在甲状腺乳头状癌中存在lncRNA HIT000218960的高表达^[7],但关于lncRNA HIT000218960在胃癌中的研究尚少。本研究分析胃癌组织lncRNA HIT000218960的表达及其与患者临床病理特征及预后的关系,以期对胃癌的诊治及预后判断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2019年6月于中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院确诊并经手术切除治疗的胃癌患者103例,纳入标准:(1)所有患者均符合胃癌诊断标准和手术治疗指征^[8];(2)初次诊断,此前未接受放疗、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗;(3)临床资料完整,并完成3年随访。排除标准:(1)

患者同时合并其他恶性肿瘤者;(2)合并严重心脑血管疾病、免疫系统疾病等;(3)慢性病毒感染患者;(4)诊断时肿瘤已发生远处转移,预计生存期小于3个月者。其中男性62例、女性41例,年龄40~73岁,平均年龄(60.33±13.78)岁;组织分化程度:低分化24例、中分化17例、高分化62例;TNM分期:I期27例(IA期11例、IB期16例)、II期43例(IIA期22例、IIB期21例)、III期33例(IIIA期12例、IIIB期13例、IIIC期8例)。同时选择同期我院进行胃粘膜活检的健康体检志愿者62例,男性37人、女性25人,年龄38~72岁,平均年龄(59.22±13.76)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象均对本研究知情同意并签署知情同意书,本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 逆转录 - 定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 取胃癌组织及正常胃粘膜组织在低温条件下研磨,应用使用RNAiso plus(日本宝生物工程株式会社生产)从组织中提取总RNA。使用带有去除基因组脱氧核糖核酸(DNA)的PrimeScript RT试剂盒(日本宝生物工程株式会社生产)制备互补DNA(cDNA),进行lncRNA HIT000218960和HMGA2信使RNA(mRNA)PCR扩增反应,反应体系:cDNA底物1.33 μL, TaqMan 2× Universal PCR Master Mix 10.00 μL, Taq Man MicroRNA assay 1.00 μL, dd H₂O 7.67 μL, 共计20 μL。条件分别为:94℃变性5 s, 55℃退火30 s, 70℃延伸30s, 共循环40次循环,重复3次实验,以β-actin为内参,引物序列见表1,应用2^{-ΔΔC_q}方法计算lncRNA HIT000218960和HMGA2 mRNA的相对表达量。

表1 lncRNA HIT000218960、HMGA2 mRNA及内参β-actin的引物序列
Table 1 lncRNA HIT000218960, HMGA2 mRNA and primer sequences of reference β-actin

Indexes	Forward primer	Reverse primer
HIT000218960	5' - CCACCTACCATCTGAC TTTG - 3'	5' - CCACTATTTCCACTGCCTT - 3'
HMGA2	5' - ACCCA GGGGAAGACCCAAA - 3'	5' - CCTCTTGCC GTTTTCTCCA - 3'
β-actin	5' - AGCCCATCCTTCGAGTA CAAA - 3'	5' - TCTTGGTGCATACTGGTGG - 3'

1.2.2 免疫组织化学法 将本研究中保存的胃癌肿瘤组织去除坏死物质,并与正常胃粘膜组织在10%甲醛溶液中固定,石蜡包埋制作成4 μm厚的石蜡切片,进行免疫组织化学染色以检测HMGA2蛋白的表达。将待检测切片依次置于二甲苯I、II中各15 min进行脱蜡;再一次放入100%、95%、90%、85%、75%梯度浓度的乙醇溶液中各2 min水化;PBS缓冲液冲洗3 min;高压抗原修复10 min;再次PBS冲洗3次,每次3 min;滴加3%过氧化氢反应5 min, PBS冲洗3 min,加入山羊血清封闭抗原5 min;滴加山羊抗兔抗HMGA2抗体(英国Abcam公司生

产,浓度为1:500)单,4℃下湿盒孵育8 h,加入反应终止液,再加入山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG) H&L(HRP)(英国Abcam公司生产,浓度为1:2,000 d)二抗,反应2 h;DAB显色,苏木素复染;75%、85%、90%、95%、100%梯度浓度乙醇溶液各2 min脱水,中性树胶封片,并在显微镜下观察结果。以PBS缓冲液替代山羊抗兔抗HMGA2抗体作为阴性对照,以说明书中的图片作为阳性对照。

1.2.3 免疫组织化学法的结果判定^[9] 每张切片在400×下随机进行观察,赋分方法:(1)染色计分:无染色0分,淡黄色1

分, 棕黄色 2 分, 黄褐色 3 分。(2)阳性细胞比例计分: ≤ 5% 0 分, 6~25% 1 分, 26~50% 2 分, 51~75% 3 分, >75% 4 分。两项积分相加和, 总分 ≥ 4 分为阳性, 总分 <4 分为阴性。

1.3 随访及预后观察

所有胃癌患者于出院后随访 3 年, 于 2022 年 6 月 30 日随访截止, 随访方式为门诊复查或电话随访, 随访时间间隔为 3 个月 1 次, 记录患者生存情况。随访终止事件为随访到期或患者死亡。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验。计数资料以例及率表示, 采用 χ^2 检验。应用

Pearson 相关分析数据的相关性。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并应用 Log-rank χ^2 检验分析生存率的差异。应用 Cox 回归模型分析胃癌患者预后的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织与正常胃粘膜组织 lncRNA HIT000218960 及 HMGA2 mRNA 表达情况比较

RT-qPCR 结果显示, 胃癌组织中 lncRNA HIT000218960、HMGA2 mRNA 表达水平显著高于正常胃粘膜组织 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 胃癌组织与正常胃粘膜组织 lncRNA HIT000218960 及 HMGA2 mRNA 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lncRNA HIT000218960 and HMGA2 mRNA expression in gastric cancer tissues and normal gastric mucosa tissues ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	lncRNA HIT000218960	HMGA2 mRNA
Gastric cancer tissues	103	2.32±0.67	2.19±0.72
Normal gastric mucosa tissues	62	1.01±0.11	1.02±0.11
t		15.254	12.691
P		0.000	0.000

2.2 胃癌组织与正常胃粘膜组织 HMGA2 蛋白表达情况比较

免疫组织化学法结果显示, 胃癌组织中 HMGA2 蛋白阳性

表达率显著高于正常胃粘膜组织 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 胃癌组织与正常胃粘膜组织 HMGA2 蛋白表达情况比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of HMGA2 protein expression between gastric cancer tissues and normal gastric mucosa tissues [n(%)]

Groups	n	HMGA2
Gastric cancer tissues	103	73(70.87)
Normal gastric mucosa tissues	62	12(19.35)
χ^2		41.128
P		0.000

2.3 lncRNA HIT000218960 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

以胃癌患者胃癌组织中 lncRNA HIT000218960 表达的中位数为标准, 将其分为 lncRNA HIT000218960 高表达组 (n=59) 和低表达组 (n=44)。经过分析, 胃癌组织中 lncRNA HIT000218960 表达与患者性别、年龄无显著相关性 ($P > 0.05$), 与肿瘤直径、组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移显著相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 胃癌组织中 lncRNA HIT000218960 水平与 HMGA2 mRNA 表达的相关性

Pearson 相关分析显示胃癌组织中 lncRNA HIT000218960 水平与 HMGA2 mRNA 表达呈正相关 ($r=0.462, P=0.008$)。

2.5 lncRNA HIT000218960 表达与胃癌患者预后的关系

至随访截止, 103 例胃癌患者失访 6 例, 予以剔除, 剩余 97 例患者死亡 32 例, 存活 65 例, 总体生存率为 67.01%(65/97)。其中 lncRNA HIT000218960 低表达组 3 年生存率为 79.55% (35/44); lncRNA HIT000218960 高表达组 3 年生存率为 50.85% (30/59)。绘制生存曲线, Kaplan-Meier 法分析显示

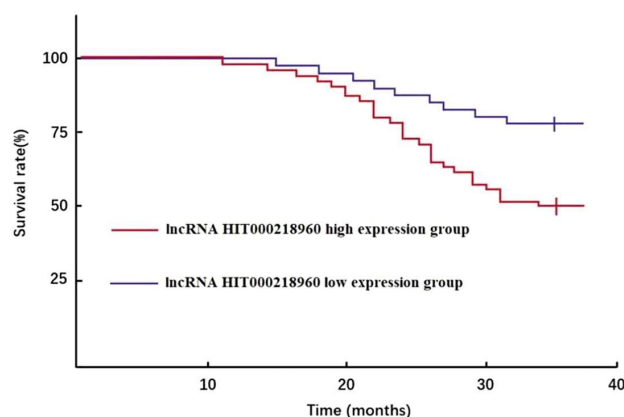


图 1 lncRNA HIT000218960 低表达组与 lncRNA HIT000218960 高表达组生存曲线

Fig.1 Survival curve of lncRNA HIT000218960 low expression group and lncRNA HIT000218960 high expression group

lncRNA HIT000218960 低表达组 3 年生存率显著高于 lncRNA HIT000218960 高表达组 (Log-rank $\chi^2=9.013, P=0.006$)。见图 1。

2.6 胃癌患者预后相关因素的 Cox 回归模型分析

以本研究中胃癌患者为样本, 以患者预后为因变量(赋值:

死亡=1,存活=0),以临床病理特征指标为自变量进行赋值:性别(男=0,女=1)、年龄(<60岁=0,≥60岁=1)、肿瘤直径(<3cm=0,≥3cm=1)、组织分化程度(高分化=0,中低分化=1)、TNM分期(I~II期=0,III期=1)、淋巴结转移(否=0,是=1)、lncRNA HIT000218960(低表达=0,高表达=1)、HMGA2

mRNA(低表达=0,高表达=1),建立Cox回归分析模型,结果显示,肿瘤组织中低分化、TNM分期III期、淋巴结转移、lncRNA HIT000218960高表达、HMGA2 mRNA高表达是胃癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表5。

表4 lncRNA HIT000218960表达与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

Table 4 Relationship between lncRNA HIT000218960 expression and clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer [n(%)]

Clinicopathological characteristics	n	lncRNA HIT000218960		χ^2	P
		High expression group(n=59)	Low expression group(n=44)		
Gender				0.044	0.834
Male	62	35(59.32)	27(61.36)		
Female	41	24(40.68)	17(38.64)		
Age				1.417	0.234
<60 years	40	20(33.90)	20(45.45)		
≥ 60 years	63	39(66.10)	24(54.55)		
Tumor diameter				5.515	0.019
<3 cm	36	15(25.42)	21(47.73)		
≥ 3 cm	67	44(74.58)	23(52.27)		
Tissue differentiation degree				6.719	0.035
Low differentiation	24	19(28.81)	5(11.36)		
Moderate differentiation	17	10(16.65)	7(15.91)		
Highly differentiation	62	30(50.85)	32(72.73)		
TNM stage				26.050	0.000
I stage	27	8(13.56)	27(61.36)		
II stage	43	25(42.37)	10(22.73)		
III stage	33	26(44.07)	7(15.91)		
Lymph node metastasis				9.931	0.002
Yes	75	50(84.75)	25(56.82)		
No	28	9(15.25)	19(43.18)		

表5 胃癌患者预后相关因素的Cox回归模型分析

Table 5 Cox regression model analysis of prognostic related factors in patients with gastric cancer

Factors	Single factor analysis			Multifactor analysis		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Moderate and low differentiation of tumor tissue	2.078	1.562~2.513	0.012	1.904	1.412~2.453	0.038
TNM stage III	3.152	2.681~3.619	0.003	3.015	2.558~3.518	0.007
Lymph node metastasis	2.721	2.301~3.164	0.015	2.663	2.231~3.034	0.021
lncRNA HIT000218960 high expression	1.834	1.416~2.286	0.008	1.712	1.342~2.107	0.012
HMGA2 mRNA high expression	1.686	1.301~2.017	0.021	1.523	1.225~1.946	0.032

3 讨论

胃癌是一种起源于胃粘膜上皮细胞的恶性肿瘤,也是消化

系统最常见的恶性肿瘤^[10]。有报道显示,全球每年新增胃癌病例超过95万例,其中50%以上来自东亚,而大部分患者来自我国^[11]。目前胃癌的主要治疗方法包括手术治疗、放疗、化疗及分

靶向治疗等,近年来,随着肿瘤分子生物学的飞速发展,胃癌分子靶向治疗取得了一定效果^[12]。分子靶向治疗是以肿瘤细胞的标志性分子为靶点进行干预,研究胃癌发生、发展有助于寻找新的治疗靶点,提高治疗效果。另一方面由于胃癌发生隐匿,早期缺乏特异性的临床表现,致使大部分患者发现时已处于中晚期,影响了治疗效果,患者术后5年生存率较低^[13]。因此,寻找诊断和评估胃癌患者临床病理特征及预后的生物学标志物对于临床辅助诊断及指导临床治疗具有重要意义。

研究表明,胃癌的发生和发展是一个多阶段发生的复杂过程,涉及基因表达产物的异常改变^[14]。lncRNA HIT000218960是近年来新发现的lncRNA分子,已有研究发现,其在甲状腺癌组织中存在异常高表达,可促进甲状腺细胞异常增殖,并促进肿瘤的侵袭和转移^[7]。本研究发现lncRNA HIT000218960在胃癌组织中高表达,表明lncRNA HIT000218960与胃癌发生有关,lncRNA HIT000218960可能通过表观遗传调控等分子机制促进胃癌的发生。进一步研究发现,胃癌组织中lncRNA HIT000218960表达与肿瘤直径、组织分化程度、TNM分期、淋巴结转移显著相关,随着胃癌肿瘤增大、分化程度降低、TNM分期增加和淋巴结转移情况,lncRNA HIT000218960的表达增加,推测可能是lncRNA HIT000218960促进胃粘膜细胞的异常增殖,导致胃癌肿瘤增大;也可能是lncRNA HIT000218960抑制胃粘膜细胞的分化,导致肿瘤分化程度降低。TNM分期是国际上最为通用的肿瘤分期系统,TNM分期较高的患者肿瘤往往侵犯胃壁程度较大,甚至出现淋巴结转移^[15,16]。lncRNA HIT000218960可能通过表观遗传调控等分子机制影响肿瘤的进展^[7]。本研究结果还显示,在胃癌组织中存在HMGA2 mRNA水平及蛋白阳性率的高表达。HMGA2是近年来新发现的癌基因,研究表明,HMGA2可以通过与染色质结合改变其结构或直接与相关蛋白相互作用以调节其他基因的转录,从而诱导肿瘤形成^[18,19]。本研究发现HMGA2在胃癌组织中高度表达,与钱粒^[20]等报道相符。分析HMGA2可能通过与染色质结合改变其结构或直接与相关蛋白相互作用促进胃癌的发生发展^[21,22]。

值得注意的是有研究表明HIT000218960在癌细胞中的功能与HMGA2有关,HIT000218960可通过上调HMGA2表达促进癌症细胞增殖和迁移^[23]。本研究结果也显示胃癌组织中lncRNA HIT000218960水平与HMGA2 mRNA表达呈正相关。HIT000218960作为一种lncRNA,并不直接调节细胞的生物学过程,可能只是通过与编码蛋白质的mRNA直接相互作用或与microRNA结合间接调节蛋白质的表达而发挥生物学功能^[24,25]。

为进一步探讨lncRNA HIT000218960在胃癌患者中的表达意义,本研究比较了lncRNA HIT000218960低表达和高表达胃癌患者3年生存率的影响,得出了显著差异,即低表达lncRNA HIT000218960胃癌患者3年生存率更有利。同时Cox分析也显示lncRNA HIT000218960高表达会导致胃癌患者死亡风险增加。这也提示临床上对于接受手术治疗的胃癌患者,如存在组织中lncRNA HIT000218960高表达,应予以重视,并制定合理的治疗方案,以改善患者的预后。

综上所述,胃癌组织中存在lncRNA HIT000218960异常高表达,其表达与胃癌恶性进展及患者预后不良有关,lncRNA HIT000218960可能是胃癌潜在的预后分子标志物。

参考文献(References)

- [1] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012
- [2] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 700-713
- [3] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045
- [4] MacDonald WA, Mann MRW. Long noncoding RNA functionality in imprinted domain regulation[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(8): e1008930
- [5] Ma B, Li Y, Ren Y. Identification of a 6-lncRNA prognostic signature based on microarray re-annotation in gastric cancer [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 335-349
- [6] Bai L, Dong K, Tong D, et al. lncRNA HIT000218960 enhances resistance to 5-fluorouracil by promoting HMGA2 and activating the AKT/mTOR/P70S6K pathway in gastric cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(2): 527
- [7] Li T, Yang XD, Ye CX, et al. Long noncoding RNA HIT000218960 promotes papillary thyroid cancer oncogenesis and tumor progression by upregulating the expression of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) gene[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(2): 224-231
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(8): 56-63
- [9] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 77
- [10] 陈光勇, 黄受方. WHO 消化系统肿瘤分类第5版关于胃癌的解读: 着重对早期胃癌的理解和认识[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(9): 882-885
- [11] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [12] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 264-279
- [13] Li Y, Feng A, Zheng S, et al. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis[J]. *Cancer Control*, 2022, 29(1): 10732748221099227
- [14] Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 763-769
- [15] 李强, 黄思宇, 闵倩, 等. B细胞、CD4+CD25+Treg比例与胃癌患者TNM分期、淋巴结转移的关系及对患者生存时间的预测[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(12): 1467-1470
- [16] 徐惠绵, 王鹏亮, 宫英博. 胃癌TNM分期优化及病理质量控制[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1): 87-91
- [17] Dong K, Bai L, Tong D, Shi X, et al. Long non-coding RNA HIT000218960 is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 694
- [18] Zhang S, Mo Q, Wang X. Oncological role of HMGA2 (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(4): 775-788

菌为主,其次为革兰阳性菌、真菌,主要的革兰阴性菌、革兰阳性菌耐药率高,治疗前需确认主要病原菌的分布情况及药敏结果,根据鉴定和药敏结果确保临床用药的有效性和安全性。此外,影响 SAP 合并 IAI 患者院内死亡的危险因素包括器官障碍数目偏多、血钙偏低、CRP 偏高、APACHE II 评分偏高、膀胱压偏高、PaO₂ 偏低、WBC 偏高,临床应注意相关因素并予以干预。

参考文献(References)

- [1] Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15275
- [2] Gliem N, Ammer-Hermenau C, Ellenrieder V, et al. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update [J]. *Digestion*, 2021, 102(4): 503-507
- [3] Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(3): 521-535
- [4] 陈晓华, 李代彪, 徐茂雨. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染患者预后的影响因素分析[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(1): 48-51
- [5] 张廷廷, 赵亚丽, 刘华清, 等. 重症急性胰腺炎患者生存质量调查及并发腹腔感染的影响因素分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(22): 4387-4391
- [6] Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023
- [7] 郭丰. 重症急性胰腺炎合并感染的诊断和抗生素使用[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(7): 444-447
- [8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(11): 727-729
- [9] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133-164
- [10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 (第 4 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 163
- [11] Nation Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial Susceptibility testing Document M100-S16 [S]. Wayne, pennsylvania the Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006: 25-78
- [12] Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(7): 532-543
- [13] Jiang X, Shi JY, Wang XY, et al. The impacts of infectious complications on outcomes in acute pancreatitis: a retrospective study [J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 38
- [14] 郭佐铭, 孙备, 白雪巍, 等. 经皮穿刺置管引流在重症急性胰腺炎继发腹腔感染中的应用[J]. *腹部外科*, 2013, 26(3): 158-160
- [15] 何清, 陈燕涛, 钟贵芳, 等. 联合替加环素的抗菌治疗在重症急性胰腺炎多耐药菌腹腔感染中的应用 [J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(1): 59-60
- [16] 阿依江·加马力丁, 王罕红, 马青变. 重症急性胰腺炎肠道菌群变化的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(5): 454-457
- [17] Li XY, He C, Zhu Y, Lu NH. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2187-2193
- [18] 则学英, 安春霞, 刘磊, 等. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染患者血清 Ghrelin、AMS、hs-CRP 的表达水平及预后价值分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 42-49
- [19] Gourd NM, Nikitas N. Multiple Organ Dysfunction Syndrome [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(12): 1564-1575
- [20] Yu S, Wu D, Jin K, et al. Low Serum Ionized Calcium, Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Body Mass Index (BMI) Are Risk Factors for Severe Acute Pancreatitis in Patients with Hypertriglyceridemia Pancreatitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(8): 6097-6103
- [21] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(4): 754
- [22] Liu CN, Chen S, Chen H, et al. Peak urea level, leukocyte count and use of invasive ventilation as risk factors of mortality in acute pancreatitis: A retrospective study[J]. *PLoS One*, 14(5): e0216562
- [23] Pagliari D, Brizi MG, Saviano A, et al. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 771-787
- [24] Xu C, Wang J, Jin X, et al. Establishment of a predictive model for outcomes in patients with severe acute pancreatitis by nucleated red blood cells combined with Charlson complication index and APACHE II score[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(12): 936-941
- [25] 齐晓莹. 膀胱压监测对重症急性胰腺炎患者血气分析及预后的意义[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2019, 41(5): 371-372
- [26] Sehgal IS, Agarwal R, Dhooria S, et al. Risk stratification of acute respiratory distress syndrome using a PaO₂: Fio₂ threshold of 150 mmHg: A retrospective analysis from an Indian intensive care unit[J]. *Lung India*, 2020, 37(6): 473-478
- [22] 周超凡. HMGA2 在胃癌中的表达及意义[D]. 内蒙古: 内蒙古医科大学, 2016
- [23] Sun L, Yu J, Wang P, et al. HIT000218960 promotes gastric cancer cell proliferation and migration through upregulation of HMGA2 expression[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4957-4963
- [24] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661-5667
- [25] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15): 3965-398

(上接第 3493 页)

- [19] Mansoori B, Mohammadi A, Ditzel HJ, et al. HMGA2 as a Critical Regulator in Cancer Development[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(2): 269
- [20] 钱粒, 陆舒旻, 何鑫, 等. PRDX1、HMGA2、FMNL2 在胃癌组织中的表达及与临床病理特征、上皮间充质转化和预后的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(17): 3367-3372
- [21] Tang C, Lei X, Xiong L, et al. HMGA1B/2 transcriptionally activated-POU1F1 facilitates gastric carcinoma metastasis via CXCL12/CXCR4 axis-mediated macrophage polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 422