

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.034

MIF、PRC2 核心基因、p27 在胃癌合并 *Hp* 感染患者病变组织中的表达及其临床意义 *

晏 勇¹ 文黎明¹ 秦佳敏¹ 杨亚玲^{1Δ} 许婷婷²

(四川绵阳四 0 四医院(川北医学院附属第二医院)1 消化内科;2 病理科 四川 绵阳 621000)

摘要 目的:探究巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、多梳抑制复合物 2(PCRC2)核心基因(EZH2)、p27 在胃癌合并 *Hp* 感染患者病变组织中的表达情况及其临床意义。**方法:**选取我院 2017 年 6 月~2019 年 2 月期间接治的 68 例胃癌合并 *Hp* 感染患者作为胃癌合并 *Hp* 感染组,另选取 54 例单纯胃癌患者作为单纯胃癌组,比较两组癌组织与癌旁组织中 MIF、EZH2、p27 表达水平的差异,并对比胃癌合并 *Hp* 感染组不同临床病理特征患者 MIF、EZH2、p27 表达情况,采用 Spearman 相关性分析 MIF、EZH2、p27 与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染及临床病理特征的关联性。对胃癌合并 *Hp* 感染组随访 1 年,统计 1 年生存率,采用 Kaplan-Meier 曲线对胃癌合并 *Hp* 感染组不同 MIF、EZH2、p27 表达患者的生存情况生存分析。**结果:**两组癌组织中 MIF、EZH2 阳性表达率高于癌旁组织, p27 阳性表达率低于癌旁组织,胃癌合并 *Hp* 感染组癌组织、癌旁组织中 MIF、EZH2 高于单纯胃癌组, p27 阳性表达率低于单纯胃癌组($P<0.05$);Spearman 相关性分析, MIF、EZH2 与胃癌合并 *Hp* 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移呈正相关,与分化程度呈负相关, p27 与胃癌合并 *Hp* 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移呈负相关,与分化程度呈正相关($P<0.05$)。**结论:**MIF、EZH2、p27 在胃癌合并 *Hp* 感染患者病变组织中呈异常表达,与 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度密切相关,且 MIF、p27 能为临床预测生存状况提供参考依据。

关键词:胃癌;幽门螺杆菌感染;巨噬细胞移动抑制因子;多梳抑制复合物 2 核心基因;p27;病理特征;生存状况

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)14-2758-06

The Expression and Clinical Significance of MIF, PRC2 Core Genes and p27 in Diseased Tissues of Patients with Gastric Cancer and *Hp* Infection*

YAN Yong¹, WEN Li-ming¹, QIN Jia-min¹, YANG Ya-ling^{1Δ}, XU Ting-ting²

(1 Department of Gastroenterology; 2 Department of pathology, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan, 621000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and clinical significance of macrophage migration inhibitory factor (MIF), enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) of polycomb repressive complex 2 (PRC2), and p27 in diseased tissues of patients with gastric cancer and *Hp* infection. **Methods:** Select our hospital from June 2017 to February 2019 after cure during the period of 68 patients with gastric cancer complicated by *Hp* infection as gastric cancer complicated by *Hp* infection group, the other from 54 cases pure stomach cancer patients as pure gastric cancer group, compared two groups in the tissue adjacent to carcinoma tissues and MIF, EZH2, p27 expression level difference, comparing with stomach cancer merger of *Hp* infection in patients with different clinical pathological features of MIF, EZH2, p27 expression, the Spearman correlation analysis MIF, EZH2 and p27 and cancer of the stomach, the stomach with *Hp* infection and clinical pathologic features of relevance. The group of gastric cancer complicated with *Hp* infection was followed up for 1 year, and the 1-year survival rate was calculated. The survival of patients with different MIF, EZH2 and p27 expressions in the group of gastric cancer complicated with *Hp* infection was analyzed by Kaplan-Meier curve. **Results:** The positive expression rates of MIF and EZH2 in the two groups of cancer tissues were higher than those in the adjacent tissues, and the positive expression rates of p27 were lower than those in the adjacent tissues. MIF and EZH2 in gastric cancer and *Hp* infection group were higher in cancer tissues and adjacent tissues than in simple gastric cancer group, and the positive expression rate of p27 was lower than that in simple gastric cancer group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that MIF and EZH2 were positively correlated with TNM staging and lymph node metastasis in patients with gastric cancer combined with *Hp* infection, and negatively correlated with the degree of differentiation. p27 was negatively correlated with TNM staging and lymph node metastasis in patients with gastric cancer combined with *Hp* infection, and positively correlated with the degree of differentiation ($P<0.05$). After 1 year of follow-up, the 1-year survival rate of gastric cancer combined with *Hp* infection group was 71.21% (47/66). **Conclusion:** MIF, EZH2, and p27 are abnormally expressed in the diseased

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(18PJ397)

作者简介:晏勇(1987-),男,硕士,主治医师,研究方向:消化道肿瘤的内镜诊治,电话:15983677937

Δ 通讯作者:杨亚玲(1974-),女,本科,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤的内镜诊治

(收稿日期:2021-01-05 接受日期:2021-01-28)

tissues of patients with gastric cancer and *Hp* infection, and are closely related to TNM staging, lymph node metastasis, and degree of differentiation. MIF and p27 can provide reference for clinical prediction of survival status.

Key words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori* infection; Macrophage migration inhibitory factor; Polycomb repressive complex 2; p27; Pathological characteristics; Survival status

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

Article ID: 1673-6273(2021)14-2758-06

前言

胃癌是临床常见恶性肿瘤,据统计,其发生率在消化道恶性肿瘤中占据首位,严重威胁患者生命安全^[1,2]。世界卫生组织(World health organization,WHO)指出,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)是人类胃癌的 I 类致癌原,与胃癌发生、进展密切相关,但其作用机理尚未明确^[3,4]。研究表明,巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)参与 *Hp* 相关胃炎发生过程,呈高表达状态,可能增加癌变风险^[5]。果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2(Enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2)是多梳抑制复合物 2(Polycomb repressive complex 2, PRC2)核心成分,具有组蛋白甲基转移酶活性,促进肿瘤发生发展^[6]。p27 属于细胞周期负性调控因子,被认为是一种抑癌基因^[7]。故推测

上述指标与胃癌合并 *Hp* 感染有关,但仍缺乏循证依据。为此,本研究尝试探究 MIF、EZH2、p27 在胃癌合并 *Hp* 感染患者病变组织中的表达情况及其临床意义。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从我院 2017 年 6 月~2019 年 2 月期间接治的胃癌合并 *Hp* 感染患者中选取 68 例纳入胃癌合并 *Hp* 感染组,选取 54 例同期就治治疗的单纯胃癌患者作为单纯胃癌组。两组年龄、性别、Lauren 分型、TNM 分期、肿瘤大小、浸润深度、分化程度、淋巴结转移等差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性,见表 1。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 均经影像学检查、病理检查证实为胃癌;均

表 1 两组一般资料
Table 1 General information of the two groups

Data	Gastric cancer combined with <i>Hp</i> infection group (n=68)	Simple gastric cancer group (n=54)	t/χ^2	P
Age (years)	37~76(61.18±5.29)	36~75(60.71±4.88)	0.504	0.615
Gender				
Male	35(51.47)	28(51.85)	0.002	0.967
Female	33(48.53)	26(48.15)		
Tumor size (cm)	2.5~6.5(5.23±0.40)	3.0~6.6(5.31±0.47)	1.015	0.312
Lauren classification				
Intestinal type	27(39.71)	20(37.04)	0.265	0.791
Diffuse type	36(52.94)	30(55.56)		
Mixed type	5(7.35)	4(7.41)		
TNM staging				
Stage	37(54.41)	28(51.85)	0.079	0.778
Stage	31(45.59)	26(48.15)		
Depth of infiltration				
Submucosa	12(17.65)	9(16.67)	0.006	0.996
Muscularis	15(22.06)	12(22.22)		
Serosa	36(52.94)	30(55.56)		
Extraserosal layer	5(7.35)	3(5.56)		
Differentiation degree				
Low differentiation	38(55.88)	28(51.85)	0.471	0.638
Medium differentiation	18(26.47)	15(27.78)		
High differentiation	12(17.65)	11(20.37)		
Lymph node metastasis				
Yes	43(63.24)	33(61.11)	0.058	0.810
No	25(36.76)	21(38.89)		

经快速尿素酶证实 *Hp* 阳性或阴性;均为首次确诊,未接受任何抗肿瘤、抗菌治疗;临床资料完整;患者及家属均知情,签订知情承诺书。

1.2.2 排除标准 合并其他恶性肿瘤者;参与本研究前 2 周存在使用抗菌药物治疗史者;妊娠期、哺乳期女性;伴有消化道出血者;合并慢性胃炎、胃穿孔、胃出血等其他胃部疾病者;伴有严重感染性疾病者。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 分别取胃癌、胃癌合并 *Hp* 患者手术切除的癌组织以及距癌组织病灶 5 cm 处癌旁组织作为研究标本,经 10% 中性甲醛固定,按常规标准石蜡包埋、制片。石蜡切片脱蜡至水,采用微波修复抗原(10 min),采用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,使用过氧化氢(3%)孵育 20 min,在 37℃ 条件下使用山羊血清封闭 30 min,洗涤并加入 MIF 抗体(1:120)、兔抗人 EZH2 抗体(1:200)、鼠抗人单克隆 p27 抗体,4℃ 过夜。PBS 洗涤后,分别滴加二抗工作液,于温箱中孵育 30 min,滴加辣根过氧化物酶标记链酶卵白素,孵育 30 min,DAB 显色,终止反应。以已知 MIF、EZH2、p27 阳性作为阳性对照,PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.3.2 结果判读方法 由 2 名经验丰富的病理医生独立阅片和判读,随机选取 5 个高倍镜视野($\times 400$),MIF 以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性,EZH2 以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性,p27 以细胞核与细胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性,计算阳性细胞百分比,0 分:阳性细胞百分比 $\leq 25\%$;1 分:26%~50%;2 分:51%~75%;3 分: $> 75\%$;染色强度计分,0 分:无显色;1 分:浅棕黄色;2 分:棕黄色;3 分:棕褐色。将两项分值相加, ≥ 3 分为阳性, < 3 分为阴性。

1.4 观察指标

(1)对比胃癌、胃癌合并 *Hp* 两组癌组织与其癌旁组织的 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异;对比胃癌、胃癌合并 *Hp* 两组癌组织的 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异;对比胃癌、胃癌合并 *Hp* 两组癌旁组织的 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异。(2)MIF、EZH2、p27 与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染的相关性。(3)对比胃癌合并 *Hp* 感染组不同临床病理特征患者 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异。(4)MIF、EZH2、p27 与胃癌合并 *Hp* 感染患者临床病理特征的相关性。(5)对胃癌合并 *Hp* 感染组随访 1 年,统计 1 年生存率。(6)胃癌合并 *Hp* 感染组不同 MIF、EZH2、p27 表达患者 1 年生存率。

1.5 统计学方法

数据处理使用 SPSS 22.0 软件包,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,相关性采用 Spearman 分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线分析,Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组癌组织与癌旁组织中 MIF、EZH2、p27 阳性表达率

胃癌、胃癌合并 *Hp* 两组癌组织中 MIF、EZH2 阳性表达率高于胃癌、胃癌合并 *Hp* 的癌旁组织,p27 阳性表达率低于癌旁组织($P < 0.05$);胃癌合并 *Hp* 感染组癌组织中 MIF、EZH2 高于单纯胃癌组癌组织,p27 阳性表达率低于单纯胃癌组癌组织($P < 0.05$);胃癌合并 *Hp* 感染组癌旁组织中的 MIF、EZH2 高于单纯胃癌组癌旁组织,p27 阳性表达率低于单纯胃癌组癌旁组织($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组癌组织与癌旁组织中 MIF、EZH2、p27 阳性表达率[n(%)]

Table 2 The positive expression rate of MIF, EZH2 and p27 in the two groups of cancer tissues and adjacent tissues[n (%)]

Tissue	Groups	Number of cases	MIF	EZH2	p27
Cancer tissue	Gastric cancer combined with				
	Hp infection group	68	58(85.29) ^a	60(88.24) ^a	10(14.71) ^a
	Simple gastric cancer group	54	29(53.70) ^a	27(50.00) ^a	31(57.41) ^a
	χ^2		14.682	21.508	24.597
	P		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Paracancer	Gastric cancer combined with				
	Hp infection group	68	21(30.88)	20(29.41)	57(83.82)
	Simple gastric cancer group	54	7(12.96)	5(9.26)	54(100.00)
	χ^2		5.465	7.503	7.730
	P		0.019	0.006	0.005

Note: Compared with adjacent tissues in the same group, ^a $P < 0.05$.

2.2 MIF、EZH2、p27 与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染的关系

Spearman 相关性分析,MIF、EZH2 阳性表达与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染呈正相关,p27 阳性表达与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

2.3 胃癌合并 *Hp* 感染组不同临床病理特征患者 MIF、EZH2、p27 阳性表达率

胃癌合并 *Hp* 感染组不同年龄、性别、肿瘤大小、Lauren 分

型、浸润深度患者 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$);不同 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移患者 MIF、EZH2、p27 阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 MIF、EZH2、p27 与胃癌合并 *Hp* 感染患者临床病理特征关联性

Spearman 相关性分析,MIF、EZH2 阳性表达与胃癌合并 *Hp* 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移呈正相关,与分化程度呈

负相关,p27 阳性表达与胃癌合并 *Hp* 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移呈负相关,与分化程度呈正相关($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

Hp 感染首先会引发慢性胃炎,造成胃溃疡、胃萎缩,随着病情进展,严重者可发展为胃癌,相关资料数据统计显示,超过

60%胃癌患者伴有 *Hp* 感染,且其与胃癌病死率呈平行关系^[8,9]。因此,临床普遍认为,及时了解 *Hp* 感染导致胃癌发生的相关机制对及早发现 *Hp* 感染、采取有效措施杀灭 *Hp*、预防和控制胃癌发生具有重要意义^[10,11]。

MIF 是一种多功能细胞因子,多由巨噬细胞、单核细胞、T 细胞分泌,有研究指出,MIF 与慢性胃炎 *Hp* 感染密切相关,主

表 3 MIF、EZH2、p27 与胃癌、胃癌合并 *Hp* 感染的关系

Table 3 The relationship between MIF, EZH2, p27 and gastric cancer, gastric cancer combined with *Hp* infection

Project		MIF	EZH2	p27
Stomach cancer	r	0.614	0.593	-0.620
	P	0.000	0.000	0.000
Gastric cancer with <i>Hp</i> infection	r	0.801	0.746	-0.835
	P	0.000	0.000	0.000

4 胃癌合并 *Hp* 感染组不同临床病理特征患者 MIF、EZH2、p27 阳性表达率[n(%)]

Table 4 MIF, EZH2, and p27 positive expression rates of patients with different clinicopathological characteristics in gastric cancer combined with *Hp* infection group[n (%)]

Clinicopathological characteristics	Number of cases	MIF positive expression rate	χ^2/P	EZH2 positive expression rate	χ^2/P	p27 positive expression rate	χ^2/P
Age (years)							
≥ 60	37	32(86.49)	0.002/0.762	33(89.19)	0.071/0.790	6(16.22)	0.002/0.968
<60	31	26(83.87)		27(87.10)		4(12.90)	
Gender							
Male	35	29(82.86)	0.059/0.809	31(88.57)	0.083/0.773	5(14.29)	0.059/0.809
Female	33	29(87.88)		29(87.88)		5(15.15)	
Tumor size (cm)							
≥ 5	36	30(83.33)	0.020/0.888	32(88.89)	0.040/0.842	5(13.89)	0.020/0.888
<5	32	28(87.50)		28(87.50)		5(15.63)	
Lauren classification							
Intestinal type	27	22(81.48)	0.796/0.672	23(85.19)	0.977/0.614	4(14.81)	0.131/0.937
Diffuse type	36	32(88.89)		33(91.67)		5(13.89)	
Mixed type	5	4(80.00)		4(80.00)		1(20.00)	
TNM staging							
Stage III~IV	37	35(94.59)	4.089/0.043	36(97.30)	4.648/0.031	1(2.70)	7.342/0.007
Stage I~II	31	23(74.19)		24(77.42)		9(29.03)	
Infiltration depth							
Submucosa	12	10(83.33)	0.855/0.836	11(91.67)	0.513/0.916	2(16.67)	0.190/0.979
Muscle layer	15	12(80.00)		13(86.67)		2(13.33)	
Serosal layer	36	32(88.89)		32(88.89)		5(13.89)	
Extraserosal layer	5	4(80.00)		4(80.00)		1(20.00)	
Differentiation degree							
Low differentiation	38	36(94.74)	6.832/0.033	37(97.37)	8.848/0.012	1(2.63)	22.811/0.000
Medium differentiation	18	14(77.78)		15(83.33)		2(11.11)	
High differentiation	12	8(66.67)		8(66.67)		7(58.33)	
Lymph node metastasis							
Yes	43	42(97.67)	11.733/0.000	43(100.00)	12.664/0.000	2(4.65)	7.373/0.007
No	25	16(64.00)		17(68.00)		8(32.00)	

表 5 MIF、EZH2、p27 与胃癌合并 Hp 感染患者临床病理特征关联性

Table 5 Correlation between MIF, EZH2, p27 and clinicopathological characteristics of gastric cancer patients with Hp infection

Project		MIF	EZH2	p27
TNM staging	r	0.473	0.446	-0.503
	P	0.000	0.000	0.000
Differentiation	r	-0.589	-0.527	0.596
	P	0.000	0.000	0.000
Lymph node metastasis	r	0.607	0.574	-0.611
	P	0.000	0.000	0.000

要是因胃黏膜炎症组织中 Hp 可刺激 T 细胞、巨噬细胞分泌 MIF,促使 MIF 过量表达^[12,13]。Meng W 等^[14]报道证实,与健康志愿者相比,MIF 在胃癌合并 Hp-L 感染患者癌变组织中阳性表达率较高。而本研究发现,胃癌合并 Hp 感染患者癌组织中 MIF 阳性表达率明显高于单纯胃癌组织,胃癌合并 Hp 感染患者癌旁组织中 MIF 阳性表达率明显高于单纯胃癌癌旁组织,胃癌合并 Hp 感染以及单纯胃癌患者癌组织中的 MIF 阳性表达率均明显高于其对应的癌旁组织,MIF 阳性表达与胃癌、胃癌合并 Hp 感染呈正相关,提示 MIF 可能参与胃癌合并 Hp 感染发生过程。分析原因主要在于 Hp 感染后会刺激 MIF 大量释放,对巨噬细胞、单核细胞移动产生抑制,提高巨噬细胞活性、黏附、吞噬及破坏能力,癌变过程中癌细胞会引起巨噬细胞吞噬反应,进一步促使 MIF 分泌增多,两者形成恶性循环,导致正常细胞受到损害,促进细胞发生恶性病变,从而加快胃癌发生进展^[15]。本研究还表明,MIF 阳性表达与胃癌合并 Hp 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度等临床病理特征显著相关,可见其阳性表达影响病理改变,可作为临床评估胃癌合并 Hp 感染发生与病情进展的重要指标。

p27 是抑癌基因,属于细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂之一,在结肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用^[16,17]。本研究发现,胃癌合并 Hp 感染患者癌组织中 p27 阳性表达率明显低于单纯胃癌组织,胃癌合并 Hp 感染患者癌旁组织中 p27 阳性表达率明显低于单纯胃癌癌旁组织,胃癌合并 Hp 感染以及单纯胃癌患者癌组织中的 p27 阳性表达率均明显低于其对应的癌旁组织,另外癌组织中 p27 阳性表达与胃癌、胃癌合并 Hp 感染呈现明显负相关关系,与 Hu Guimei 等^[18]研究结果相符,可能是由于 Hp 感染极易导致胃黏膜 p27 表达降低或缺失,从而造成胃黏膜恶性病变。同时,p27 作为调控细胞周期的负性因子,不仅抑制细胞周期-CDK 复合物生物学活性,还可抑制肿瘤发生发展,若其表达降低或缺失,细胞周期-CDK 复合物活性增加,导致细胞增殖加快,而 p27 本身抑癌作用不足,出现无法阻断肿瘤细胞增殖、分裂现象,进而促进癌症发生^[19]。另有文献表明,Hp 感染可能通过影响 p27 表达加快胃癌肿瘤细胞增殖^[20]。在此基础上,本研究显示,p27 阳性表达与胃癌合并 Hp 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移呈负相关,与分化程度呈正相关,提示癌组织中 p27 表达情况可能对胃癌合并 Hp 感染患者病理改变、病情进展产生重要影响,能为临床判断病情提供相关参考依据。

本研究还发现,胃癌合并 Hp 感染患者癌组织中 EZH2 阳

性表达率明显高于单纯胃癌组织,胃癌合并 Hp 感染患者癌旁组织中 EZH2 阳性表达率明显高于单纯胃癌癌旁组织,胃癌合并 Hp 感染以及单纯胃癌患者癌组织中的 EZH2 阳性表达率均明显高于其对应的癌旁组织,MIF 阳性表达与胃癌、胃癌合并 Hp 感染呈正相关,说明 EZH2 与胃癌合并 Hp 感染发生密切相关。PRC2 是一组转录抑制因子,其核心成分 EZH2 基因位于 7q35,可通过对组蛋白进行甲基化修饰,发挥维持下游靶基因沉默作用,能诱导肿瘤疾病发生发展^[21]。同时,临床研究显示,EZH2 在恶性肿瘤中呈明显上调表达,与肿瘤侵袭、转移有密切关系,是预后不良的重要指标^[22,23]。本研究亦发现,EZH2 阳性表达率与胃癌合并 Hp 感染患者 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度等临床病理特征呈现显著相关性。但 ZHANG Ning 等^[24]报道表明,癌组织中 EZH2 与胃癌合并 Hp 感染病理特征无明显相关性,分析原因,可能是由于纳入研究对象个体差异性大、病情不同等因素相关,也可能是因 EZH2 单独存在时不具备组蛋白甲基转移酶活性,需在 PRC2 家族 EED 与 SUZ12 共同参与下构成复合物才能发挥组蛋白甲基转移酶活性,从而导致其在同种恶性肿瘤病变不同患者癌组织中表达情况不一。因此,单独检测癌组织中 EZH2 表达情况虽具有一定价值,但无法做出准确判断,需联合其他指标共同评估。

本研究属于单中心、小样本研究,可能造成数据偏移,需采取多中心、大规模研究作进一步分析,以获取更为可靠的数据支持。

综上所述,MIF、EZH2、p27 在胃癌合并 Hp 感染患者癌组织中呈异常表达状态,与 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度密切相关,其中 MIF、p27 能为临床预测生存状况提供相关参考依据。

参考文献(References)

- [1] Chen Y, Zhang Y, Pan F, et al. Breath Analysis Based on Surface Enhanced Raman Scattering Sensors Distinguishes Early and Advanced Gastric Cancer Patients From Healthy Persons [J]. ACS Nano, 2016, 10(9): 8169-8179
- [2] Zhu T, Zhang R, Dou Y, et al. Correlation of Family History of Gastric Cancer With Helicobacter pylori Infection and Pathological Changes of Gastric Mucosa in Patients With Chronic Gastritis [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2018, 23(1): 42-44
- [3] Cao C, Wang X J, Yin H H, et al. Association between Hp infection and gastric diseases in Han population of Shihezi, Xinjiang [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2018, 25(14): 979-984

- [4] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study [J]. Gut, 2018, 67(1): 28-35
- [5] KE Meng, YU Xueqiao, WU Qiong, et al. Association between polymorphism of macrophage migration inhibitory factor gene-173 locus and susceptibility of gastric cancer: A Meta-analysis[J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(12): 2125-2129
- [6] Rainelli B Koumangoye, Thomas Andl, Kenneth J Taubenslag, et al. SOX4 interacts with EZH2 and HDAC3 to suppress microRNA-31 in invasive esophageal cancer cells [J]. Molecular Cancer, 2015, 19(12): 1975-1977
- [7] Chen J, Guo H, Jiang H, et al. A BAP31 intrabody induces gastric cancer cell death by inhibiting p27kip1 proteasome degradation [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 2051-2062
- [8] LIU Y. Histopathological classification and correlation analysis of Hp infection in patients with gastric cancer [J]. J Prac Oncol, 2017, 32(4): 627-628
- [9] Xie Y, Liu L. Analysis of correlation between HP infection and activation of PI3K/Akt pathway in mucosal tissues of gastric cancer and precancerous lesions[J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 5615-5620
- [10] Xin H. Effect of helicobacter pylori L-form infection on proliferation, apoptosis and invasion molecule expression in gastric cancer tissue [J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 25(2): 121-126
- [11] Li Li, Zhu Leilei, Sun Zhumei, et al. Analysis on the distribution of TCM syndromes of chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori* infection and pathological changes of gastric mucosa [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 53(6): 20-23
- [12] CHEN CY, DU HQ, MA L, et al. Relationship between HP-L infection and expression of MIF, MMP9, VEGF [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(24): 3724-3728
- [13] Cotzomi-Ortega I, Rosas-Cruz A, Dalia Ramírez-Ramírez, et al. Autophagy Inhibition Induces the Secretion of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) with Autocrine and Paracrine Effects on the Promotion of Malignancy in Breast Cancer [J]. Biology, 2020, 9(1): 89
- [14] Meng W, Bai B, Sheng L, et al. Role of *Helicobacter Pylori* in Gastric Cancer: Advances and Controversies [J]. Discovery Medicine, 2015, 20(111): 285-93
- [15] Yoon K, Kim N, Park Y, et al. Correlation between macrophage migration inhibitory factor and autophagy in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0211736
- [16] Run L, Haiyan G, Chunyan Y. Expression and Clinical Significance of p27 Protein and Cyclin B1 in Gastric Mucosa in Patients with Chronic Gastritis and Gastric Cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 40(4): 506-509
- [17] Cui R H, Wang M Q, Mao S S, et al. Expression and significance of KAI1/CD82 and p27 in gastric carcinoma[J]. 海南医科大学学报(英文版), 2019, 25(5): 18-21
- [18] Hu Guimei, Ye Guoliang, Qin Lijun. Expression of Stathmin and p27 in gastric cancer and its relationship with *Hp* infection [J]. Journal of Zhejiang Medical Sciences, 2016, 38(17): 1393-1396
- [19] Xiong DD, He RQ, Lan AH, et al. Clinical significances of p27 in digestive tract cancers: a comprehensive analysis on immunohistochemistry staining, published literatures, microarray and RNA-seq data[J]. Oncotarget, 2018, 9(15): 12284-12303
- [20] ST Cao, YI Xiao-Bing, YH Wang, et al. The Correlation between *Helicobacter pylori* infection and the expression of p27, cyclinD1 and MIF proteins in gastric cancer [J]. Journal of Clinical Practice, 2017, 14(5): 154-157
- [21] Li S Q. The relationship between malignant biological molecule expression during the pathological process of gastric cancer and helicobacter pylori infection[J]. 海南医科大学学报(英文版), 2017, 23(8): 118-121
- [22] Jones BA, Varambally S, Arend RC. Histone Methyltransferase EZH2: A Therapeutic Target for Ovarian Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(3): 591-602
- [23] Christofides A, Karantanos T, Bardhan K, et al. Epigenetic regulation of cancer biology and anti-tumor immunity by EZH2 [J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85624-85640
- [24] ZHANG Ning, ZENG Zhi, YAN Liping, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and the expression of PRC2 and H3K27me3 in gastric cancer[J]. Clinical Oncology in China, 2018, 45(13): 667-672