

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.22.011

## 血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 联合检测在胃癌 与癌前病变筛查中的临床价值探讨 \*

李雪龙 于剑锋 王燕斌 张东磊 刘 晓

(首都医科大学附属北京朝阳医院消化科 北京 100020)

**摘要 目的:**探讨血清可溶性 CD44 变体 6(sCD44v6)、人类白细胞抗原 -G(HLA-G)、胃泌素 -17(G-17)、幽门螺杆菌 - 免疫球蛋白 G(Hp-IgG)联合检测在胃癌与癌前病变筛查中的临床价值。**方法:**选择 2019 年 2 月至 2022 年 2 月期间首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科收治的 121 例胃癌癌前病变患者(癌前病变组)和 125 例胃癌患者(胃癌组),另选择同期 120 例健康体检者作为对照组,检测并比较三组间血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率。根据 Hp-IgG 阳性情况,将胃癌组进一步分为 Hp-IgG 阳性组与 Hp-IgG 阴性组,比较两组间血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平。应用 Spearman 秩相关分析胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性率的相关性,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 单独鉴别和联合四项指标鉴别胃癌癌前病变与胃癌的价值。**结果:**胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率高于癌前病变组、对照组( $P<0.05$ ),癌前病变组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率高于对照组( $P<0.05$ ),胃癌组中 Hp-IgG 阳性组 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平高于 Hp-IgG 阴性组 ( $P<0.05$ )。胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性率呈正相关( $r_s=0.536, 0.492, 0.512, P<0.05$ )。联合 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 鉴别胃癌癌前病变以及胃癌的曲线下面积为 0.863,高于各指标单独鉴别。**结论:**血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率在胃癌患者与胃癌癌前病变患者中存在明显差异,胃癌患者血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性有关,联合四项指标检测在胃癌与癌前病变筛查中具有较高的临床价值。

**关键词:**胃癌;癌前病变;sCD44v6;HLA-G;G-17;Hp-IgG;筛查

**中图分类号:**735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)22-4258-05

## Discussion on the Clinical Value of Serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG Combined Detection in Screening Gastric Cancer and Precancerous Lesions\*

LI Xue-long, YU Jian-feng, WANG Yan-bin, ZHANG Dong-lei, LIU Xiao

(Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinical value of serum soluble CD44 variant 6 (sCD44v6), human leukocyte antigen G (HLA-G), gastrin-17 (G-17) and Helicobacter pylori immunoglobulin G (Hp-IgG) combined detection in the screening of gastric cancer and precancerous lesions. **Methods:** 121 patients with precancerous lesions of gastric cancer (precancerous lesions group) and 125 patients with gastric cancer (gastric cancer group) who were treated in the Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University from February 2019 to February 2022 were selected, and 120 healthy people in the same period were selected as the control group, the levels of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and the positive rate of Hp-IgG were detected and compared among the three groups. According to the positive status of Hp-IgG, the gastric cancer group was further divided into Hp-IgG positive group and Hp-IgG negative group, the levels of serum sCD44v6, HLA-G and G-17 were compared between the two groups. Spearman rank correlation analysis was conducted to analyze the correlation between serum sCD44v6, HLA-G, G-17 levels and the positive rate of Hp-IgG in patients with gastric cancer, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG alone or in combination in differentiating precancerous lesions and gastric cancer. **Results:** The levels of serum sCD44v6, HLA-G and G-17 and the positive rate of Hp-IgG in gastric cancer group were higher than those in precancerous lesion group and control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum sCD44v6, HLA-G and G-17 and the positive rate of Hp-IgG in precancerous lesion group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The levels of sCD44v6, HLA-G and G-17 in Hp-IgG-positive group were higher than those in Hp-IgG-negative group ( $P<0.05$ ). The levels of serum sCD44v6, HLA-G and G-17 were positively correlated with the positive rate of Hp-IgG in gastric cancer group ( $r_s=0.536, 0.492, 0.512, P<0.05$ ). The area under the curve of combining sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG in the identification of gastric cancer precancerous lesions and gastric cancer was

\* 基金项目:北京市科技计划首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z171100001017054)

作者简介:李雪龙(1990-),男,硕士,住院医师,从事消化系统疾病诊治方向的研究,E-mail: ainilu123@126.com

(收稿日期:2022-06-20 接受日期:2022-07-15)

0.863, which was higher than that of 0.620, 0.672, 0.600 and 0.673 respectively. **Conclusion:** The levels of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and the positive rate of Hp-IgG in patients with gastric cancer are significantly different from those with precancerous lesions of gastric cancer. The levels of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 in patients with gastric cancer were related to the positive rate of Hp-IgG. The combined detection of four indexes has high clinical value in the screening of gastric cancer and precancerous lesions.

**Key words:** Gastric cancer; Precancerous lesions; sCD44v6; HLA-G; G-17; Hp-IgG; Screening

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

**Article ID:** 1673-6273(2022)22-4258-05

## 前言

胃癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,其发展从炎症开始,经过萎缩、肠化生、胃癌前低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变,最后进展为早期胃癌<sup>[1]</sup>。慢性萎缩性胃炎、上皮内瘤变等属于胃癌癌前病变,早期识别胃癌癌前病变,有助于降低胃癌发病率<sup>[2]</sup>。胃癌与癌前病变的筛查方法为普通内镜、磁控胶囊胃镜等,但普通内镜检查患者耐受性差,磁控胶囊胃镜价格昂贵,目前尚缺乏胃癌与癌前病变的血清生物学指标。可溶性CD44 变体 6(sCD44v6)是 CD44 变体 6(CD44v6)的可溶性形式,CD44v6 在胃癌组织中表达上调,且其表达与胃癌分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期有关<sup>[3]</sup>,sCD44v6 或许有作为胃癌癌前病变筛查标志物的潜力<sup>[4]</sup>。人类白细胞抗原 -G(HLA-G)是一种重要的免疫耐受分子,通过与免疫细胞上的受体结合抑制免疫细胞增殖分化,降低免疫毒性和抗肿瘤活性<sup>[5]</sup>,从而促进肿瘤的生长<sup>[6]</sup>。胃泌素 -17(G-17)是胃功能 4 项检查中的一项,是萎缩性胃炎诊断的无创性标志物<sup>[7]</sup>,G-17 还可促使胃肠道上皮细胞增殖、侵袭和迁移,与胃肠道肿瘤发生有关<sup>[8]</sup>。幽门螺杆菌(Hp)感染是胃癌发生的潜在危险因素<sup>[9]</sup>,Hp-免疫球蛋白 G(Hp-IgG)抗体检测可确定 Hp 感染以及严重程度<sup>[10]</sup>。本研究通过探讨 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 联合检测在胃癌与胃癌癌前病变筛查中的临床价值,为临床早期胃癌和胃癌癌前病变筛查提供参考,现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2019 年 2 月至 2022 年 2 月期间首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科收治的 121 例胃癌癌前病变患者(癌前病变组)和 125 例胃癌患者(胃癌组),纳入标准:①接受胃镜以及组织活检;②病理结果完整;③临床资料完整,年龄 50~70 岁。排除标准:① Hp 根治史;②胃镜检查前一个月服用过 H2 受体拮抗剂等抑酸药,胃镜检查前 1 周内服用过胃黏膜保护剂;③一级亲属肿瘤病史、慢性肝病;④近 15 d 内服用过影响血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 水平的药物。其中癌前病变组还需排除既往经病理诊断的胃癌癌前病变者;胃癌组还需排除:①入组前曾确诊胃癌,并接受过治疗;②有胃癌切除手术史者;③合并其它恶性肿瘤;另选择同期在首都医科大学附属北京朝阳医院门诊体检中心体检的 120 例健康志愿者为对照组。癌前病变组:年龄 51~69 岁,平均(58.98±6.09)岁,男 71 例,女 54 例,体质量指数 21~23 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.05±0.68) kg/m<sup>2</sup>;胃癌组:年龄 52~70 岁,平均(57.98±5.43)岁,男 67 例,女 58 例,体质量指数 22~24 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.51±0.73) kg/m<sup>2</sup>;

对照组:年龄 50~68 岁,平均(57.81±5.50)岁,男 64 例,女 56 例,体质量指数 21~24 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.60±0.69) kg/m<sup>2</sup>。三组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),本研究已经获得首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准,受试者均知情同意并签署同意书。

### 1.2 方法

入组当天采集空腹肘静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心(3500 r/min,离心 5 min,离心半径 15 cm),分离血清后立即检测,应用酶联免疫吸附法检测血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG, G-17 检测试剂盒购自北京北方生物技术研究所,sCD44v6 检测试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,HLA-G 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,Hp-IgG 检测试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司。以血清 Hp-IgG 滴度 $\geq 10$  U/mL 为 Hp-IgG 阳性。

### 1.3 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 25.00 进行数据分析,计量资料符合正态分布与方差齐性以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析+LSD-t 检验或两组间对比的独立样本 t 检验。计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。应用 Spearman 秩相关分析胃癌患者血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性率的相关性,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 鉴别胃癌癌前病变与胃癌的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组、癌前病变组、对照组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率

胃癌组、癌前病变组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率均高于对照组( $P<0.05$ ),胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率高于癌前病变组( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 胃癌组中 Hp-IgG 阳性组和阴性组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平比较

胃癌组中 Hp-IgG 阳性 103 例,作为 Hp-IgG 阳性组,其余归为 Hp-IgG 阴性组。胃癌组中 Hp-IgG 阳性组 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平高于 Hp-IgG 阴性组( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 胃癌组 Hp-IgG 阳性率与血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平的相关性

胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性率呈正相关( $r_s=0.536, 0.492, 0.512, P<0.05$ )。

### 2.4 血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 鉴别胃癌癌前病变以及胃癌的价值

sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 单独检测鉴别胃癌癌前病

变以及胃癌的曲线下面积为 0.620、0.672、0.600、0.673，以及胃癌的曲线下面积为 0.863，高于各项单独检测，见表 3 和 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 四项联合鉴别胃癌癌前病变 图 1。

表 1 三组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率比较

Table 1 Comparison of levels of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG positive rates in the three groups

| Groups                     | n   | sCD44v6(ng/mL)            | HLA-G(U/mL)               | G-17(pmol/L)             | Hp-IgG positive rates     |
|----------------------------|-----|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Gastric cancer group       | 125 | 97.05±16.09 <sup>ab</sup> | 80.24±10.75 <sup>ab</sup> | 23.05±6.19 <sup>ab</sup> | 103(82.40%) <sup>ab</sup> |
| Precancerous lesions group | 121 | 62.35±10.41 <sup>a</sup>  | 49.35±8.08 <sup>a</sup>   | 15.02±3.59 <sup>a</sup>  | 52(42.98%) <sup>a</sup>   |
| Control group              | 120 | 31.02±8.63                | 42.21±6.29                | 8.05±2.31                | 6(5.00%)                  |
| F/ $\chi^2$                |     | 911.820                   | 2083.785                  | 361.633                  | 148.939                   |
| P                          |     | 0.000                     | 0.000                     | 0.000                    | 0.000                     |

Note: compared with the control group, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . Compared with precancerous lesions group, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

表 2 胃癌组中 Hp-IgG 阳性组和 Hp-IgG 阴性组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum sCD44v6, HLA-G and G-17 between Hp-IgG positive group and Hp-IgG negative group in gastric cancer group( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                | n   | sCD44v6(ng/mL) | HLA-G(U/mL) | G-17(pmol/L) |
|-----------------------|-----|----------------|-------------|--------------|
| Hp-IgG positive group | 103 | 98.65±5.13     | 81.57±4.72  | 23.92±5.03   |
| Hp-IgG negative group | 22  | 89.56±6.04     | 74.01±3.27  | 18.98±1.75   |
| t                     |     | 7.307          | 7.144       | 4.536        |
| P                     |     | 0.000          | 0.000       | 0.000        |

表 3 血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 鉴别胃癌癌前病变以及胃癌的价值

Table 3 Value of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG in differentiating precancerous lesions and gastric cancer

| Factors    | Area under the curve (95%CI) | P     | Sensitivity | Specificity | Jordan index |
|------------|------------------------------|-------|-------------|-------------|--------------|
| sCD44v6    | 0.620(0.542~0.694)           | 0.020 | 0.648       | 0.619       | 0.267        |
| HLA-G      | 0.672(0.5959~0.742)          | 0.001 | 0.656       | 0.643       | 0.299        |
| G-17       | 0.600(0.521~0.675)           | 0.048 | 0.632       | 0.619       | 0.251        |
| Hp-IgG     | 0.673(0.597~0.744)           | 0.001 | 0.680       | 0.667       | 0.347        |
| Unite four | 0.863(0.801~0.911)           | 0.000 | 0.872       | 0.857       | 0.729        |

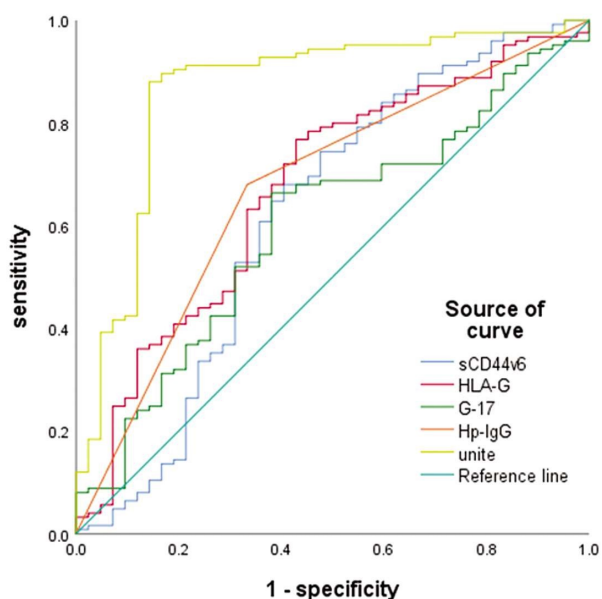


图 1 血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 联合检测鉴别胃癌癌前病变以及胃癌的 ROC 图

Fig. 1 ROC diagram of combined detection of serum sCD44v6, HLA-G, G-17 and Hp-IgG in differentiating precancerous lesions and gastric cancer

### 3 讨论

胃癌的发生是一个多阶段、多因素的过程,由遗传和环境因素间相互作用导致,诱发胃癌的危险因素包括幽门螺杆菌感染、吸烟、大量摄入盐、熏制食品 and 红肉,新鲜水果和蔬菜摄入量低、爱泼斯坦-巴尔病毒感染、长期使用质子抑制剂等<sup>[11,12]</sup>。胃癌的癌前病变在胃癌发病机制中起至关重要的作用,是一类容易发生癌变的胃黏膜病理组织学变化,病理表现为胃黏膜的异型增生和肠上皮化生,多数由慢性萎缩性胃炎引起,慢性萎缩性胃炎癌变几率随着异型增生程度的加重以及时间的延长而增高<sup>[13]</sup>。早期筛查胃癌可早期发现胃癌癌前病变,预防胃癌的发生,改善患者预后,因此,寻找敏感度和特异度较高的生物标志物有助于早期发现胃癌癌前病变,从而提高临床治愈率,改善患者生存。

CD44v6 是跨膜糖蛋白 CD44 同种型之一,sCD44v6 是 CD44v6 的可溶性形式,可在外周血清中检测到,CD44v6 通过与透明质酸或骨桥蛋白相互作用或作为表皮生长因子、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子等多种细胞因子的辅助受体,激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶和磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路,参与多细胞生长、凋亡、迁移和血管生成构成,诱导癌症发生和进展<sup>[14-16]</sup>。现有研究显示白细胞介素-6/信号转导和转录激活因子 3 信号通路可上调 CD44v6 表达,促进胃上皮内瘤变、癌变以及侵袭和转移过程<sup>[17]</sup>。HLA-G 是具有免疫调节特性的非经典 HLA I 类分子,其受体白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 1(ILT2)和 2(ILT4)在单核细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、T 细胞、树突细胞等免疫细胞表达,HLA-G 通过与其受体结合抑制免疫细胞增殖分化以及细胞因子分泌,降低其细胞毒性和趋化作用<sup>[18]</sup>,多数研究显示 HLA-G 在恶性肿瘤中表达上调,抑制抗肿瘤免疫反应,介导免疫逃避,促进肿瘤生长<sup>[19-21]</sup>。G-17 是一种由胃窦 G 细胞特异性分泌的蛋白质,在摄食刺激下 G-17 通过激活  $Ca^{2+}$  通道刺激组胺的释放,组胺通过与壁细胞相互作用刺激胃壁表面  $H^+/K^+-ATP$  酶分泌胃酸<sup>[22]</sup>。G-17 分泌增多往往提示胃内炎症和胃黏膜损伤,血清 G-17 水平增高与健康人群患萎缩性胃炎的风险增加有关,反映胃黏膜疾病的进展和严重程度<sup>[23]</sup>。G-17 还可通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路诱导胃癌细胞上皮间质转化、侵袭和迁移<sup>[8]</sup>,在胃肠道癌症中发挥重要作用。Hp 是一种革兰氏阴性细菌,通过口口或粪口途径传播定植于人类胃肠道中,Hp 在胃黏膜中定植可诱导细胞因子的释放,引起全身炎症状态和氧化应激反应,导致慢性、进行性胃黏膜损伤,与消化性溃疡、胃萎缩和胃癌等疾病发生密切相关<sup>[24]</sup>。Hp-IgG 检测阳性提示 Hp 感染,萎缩性胃炎血清 Hp-IgG 阳性率明显增高<sup>[25]</sup>。鉴于 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp 与胃癌、肿瘤免疫反应、萎缩性胃炎的关系,因此选择并检测其在胃癌、胃癌癌前病变以及正常人群的变化,为胃癌和胃癌癌前病变筛查提供依据。

本研究结果显示癌前病变组、胃癌组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平以及 Hp-IgG 阳性率均高于对照组,且胃癌组高于癌前病变组,sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 鉴别胃癌癌前病变以及胃癌的曲线下面积为 0.620、0.672、0.600、0.673,表明血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平增高与胃癌癌前病变以

及胃癌发生均有关,有助于鉴别胃癌癌前病变和胃癌。本研究进一步分析发现 Hp-IgG 阳性组血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平高于 Hp-IgG 阴性组,血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平与 Hp-IgG 阳性率呈正相关,表明 Hp 感染可引起 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平增高。分析原因为 Hp 及其球形感染均可导致胃黏膜 CD44v6 表达增加<sup>[26]</sup>,而 HLA-G 的激活可能通过抑制细胞免疫功能,促进 Hp 感染诱导的胃癌癌前病变进程<sup>[27]</sup>。G-17 分泌增加会刺激 Hp 增殖,导致胃酸分泌减少和高胃泌素血症,进而引起溃疡的形成、胃萎缩和癌变<sup>[28,29]</sup>。本研究将 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 联合鉴别胃癌癌前病变以及胃癌,结果显示联合检测的曲线下面积为 0.863,高于各项单独指标诊断,表明联合检测血清 sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 水平可提高胃癌鉴别效能,对临床早期胃癌诊治提供更可靠信息。随着早期胃癌诊断技术的不断提高以及联合筛查和诊断研究的不断深入,采用血清学指标联合内镜或其它影像学检查或许可进一步提高早期胃癌的筛查效能<sup>[30]</sup>。

综上所述,胃癌患者血清 sCD44v6、HLA-G、G-17 水平和 Hp-IgG 阳性率均高于胃癌癌前病变患者,高水平 sCD44v6、HLA-G、G-17 与 Hp-IgG 阳性有关,sCD44v6、HLA-G、G-17、Hp-IgG 联合鉴别胃癌癌前病变以及胃癌具有较高价值。本研究不足之处在于为单中心研究,样本例数偏少,可能导致统计结果偏倚,仍需进一步扩大样本例数,开展多中心研究证实本结论的可靠性。

### 参考文献(References)

- [1] Zhang Y, Wu X, Zhang C, et al. Dissecting expression profiles of gastric precancerous lesions and early gastric cancer to explore crucial molecules in intestinal-type gastric cancer tumorigenesis[J]. J Pathol, 2020, 251(2): 135-146
- [2] Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. Pathologica, 2020, 112(3): 166-185
- [3] 张中超,郭德洋,王耀伟. VGLL4、CD44v6 蛋白在胃癌组织中的表达及其与术后生存的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7): 1062-1066
- [4] 王宏. 腹腔镜胃癌手术腹腔冲洗液中 sICAM-1、sCD44v6 表达的影响及其意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(11): 872-874
- [5] Krijgsman D, Roelands J, Hendrickx W, et al. HLA-G: A New Immune Checkpoint in Cancer?[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4528
- [6] Kluckova K, Durmanova V, Bucova M. Soluble HLA-G, its diagnostic and prognostic value and potential target molecule for future therapy in cancer[J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122(9): 60-617
- [7] Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(7): 657-667
- [8] Li Y, Zhao Y, Li Y, et al. Gastrin-17 induces gastric cancer cell epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. J Physiol Biochem, 2021, 77(1): 93-104
- [9] Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2021, 52(1): 23-30

- [10] 万小勇, 张国新. 血清胃蛋白酶原、幽门螺杆菌 IgG 抗体联合醋酸-靛胭脂染色放大内镜在胃癌早期诊断中的应用 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(11): 1495-1498
- [11] Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, et al. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives [J]. Cancer Med, 2019, 8(13): 6114-6126
- [12] Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors[J]. Acta Biomed, 2018, 89(8-S): 82-87
- [13] Zhang T, Zhang K, Ji K, et al. microRNA-365 inhibits YAP through TLR4-mediated IRF3 phosphorylation and thereby alleviates gastric precancerous lesions[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1): 549
- [14] Xie Z, Gao Y, Ho C, et al. Exosome-delivered CD44v6/C1QBP complex drives pancreatic cancer liver metastasis by promoting fibrotic liver microenvironment[J]. Gut, 2022, 71(3): 568-579
- [15] Wang JL, Su WY, Lin YW, et al. CD44v6 overexpression related to metastasis and poor prognosis of colorectal cancer: A meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 12866-12876
- [16] Pereira C, Ferreira D, Mendes N, et al. Expression of CD44v6-Containing Isoforms Influences Cisplatin Response in Gastric Cancer Cells[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): 858
- [17] Xu YY, Guo M, Yang LQ, et al. Regulation of CD44v6 expression in gastric carcinoma by the IL-6/STAT3 signaling pathway and its clinical significance[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45848-45861
- [18] Attia JVD, Dessens CE, van de Water R, et al. The Molecular and Functional Characteristics of HLA-G and the Interaction with Its Receptors: Where to Intervene for Cancer Immunotherapy? [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8678
- [19] Wuerfel FM, Huebner H, Häberle L, et al. HLA-G and HLA-F protein isoform expression in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15750
- [20] Ullah M, Meziani S, Shah S, et al. Differentiation of cancer cells upregulates HLA G and PD L1[J]. Oncol Rep, 2020, 43(6): 1797-1804
- [21] 刘有, 张晓欢, 苗兰英, 等. HLA-G 在肿瘤组织中表达情况研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2397-2400
- [22] Wang X, Ling L, Li S, et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18): e3599
- [23] Wang R, Chen XZ. Prevalence of atrophic gastritis in south west China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES)[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4523
- [24] Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(28): 4076-4093
- [25] Koivurova OP, Koskela R, Blomster T, et al. Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel? Test[J]. Anticancer Res, 2021, 41(11): 5527-5537
- [26] 张茂修, 刘洋, 孙善会, 等. 幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮细胞对 CD44v6 表达的影响[J]. 中国自然医学杂志, 2006, 8(3): 189-191
- [27] Murdaca G, Calamaro P, Lantieri F, et al. HLA-G expression in gastric carcinoma: clinicopathological correlations and prognostic impact[J]. Virchows Arch, 2018, 473(4): 425-433
- [28] Copps J, Murphy RF, Lovas S. The production and role of gastrin-17 and gastrin-17-gly in gastrointestinal cancers [J]. Protein Pept Lett, 2009, 16(12): 1504-1518
- [29] 茆政, 钱增堃, 应斐, 等. E-Cad、G-17、HER-2 与胃癌术后复发风险的相关性[J]. 检验医学, 2022, 37(1): 41-46
- [30] 郭冬, 曹慧颖, 苑素云. 胃蛋白酶原联合窄带成像胃镜检查对早期胃癌筛查的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(19): 2103-2106