

胃癌组织中凋亡抑制基因 Survivin 和 MMP-2 蛋白表达情况及其与 Hp 感染的关系*

唐悦 葛晓明 诸锡奇 单廷

(无锡市第二人民医院普外科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】 目的 探讨胃癌组织中凋亡抑制基因[基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、Survivin]蛋白表达情况及其与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系。方法 以本院 2020 年 5 月—2022 年 5 月收治的行胃癌根治性切除手术的 90 例胃癌患者作为研究对象, 回顾性分析所选患者临床资料, 收集其胃癌组织及癌旁组织。比较胃癌组织和癌旁组织 survivin、MMP-2 蛋白表达情况及 Hp 感染情况、胃癌组织 survivin、MMP-2 阳性表达情况及临床病理特征; 胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染的相关性采用 Pearman 法分析; 组织中 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC)分析。结果 胃癌组织中 survivin、MMP-2 阳性表达率高于癌旁组织($P < 0.05$); 胃癌组织中 Hp 感染阳性多于癌旁组织的 Hp 感染阳性($P < 0.05$)。Survivin、MMP-2 在胃癌组织 Hp 阳性中的表达阳性率明显高于 Hp 阴性($P < 0.05$)。胃癌患者 TNM 分期中, III ~ IV 的 survivin、MMP-2 阳性表达率较 I ~ II 明显增高($P < 0.05$); 分化程度中, 低分化的 survivin、MMP-2 阳性表达率较中高分化明显增高($P < 0.05$); 浸润深度中, 侵犯浆膜的 survivin、MMP-2 阳性表达率较未侵犯浆膜明显增高($P < 0.05$); 有淋巴结转移的 survivin、MMP-2 阳性表达率较无淋巴结转移明显增高($P < 0.05$)。Pearman 相关性分析结果显示, 胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染呈正相关($r = 0.427; 0.484, P < 0.05$)。组织 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测诊断胃癌的 AUC 分别为 0.667、0.639、0.879。联合诊断的 AUC 高于各项单独检测, 且联合检测的敏感度和特异度为 84.40%, 78.90%。结论 胃癌患者组织 Survivin、MMP-2 呈高表达, 且 Survivin、MMP-2 表达可能与肿瘤分期、分化程度、浸润深度及淋巴结转移密切相关; Hp 感染与胃癌组织 Survivin、MMP-2 阳性表达情况呈正相关; 联合检测组织 Survivin、MMP-2 表达有助于评估胃癌且 Hp 阳性患者病情。

【关键词】 胃癌; 凋亡; 基质金属蛋白酶-2; 幽门螺杆菌; Survivin**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.025

Expression of apoptosis suppressor gene survivin and MMP-2 in gastric cancer and their relationship with Hp infection

TANG Yue, GE Xiaoming, ZHU Xiqi, SHAN Ting

(Department of General Surgery, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of apoptosis suppressor gene survivin and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) protein in gastric cancer and their relationship with Helicobacter pylori (Hp) infection. **Methods** Ninety patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy in The Second People's Hospital of Wuxi from May 2020 to May 2022 were retrospectively selected as research objects. Clinical data of the selected patients were analyzed, and gastric cancer tissues and paracancer tissues were collected. The expression of survivin and MMP-2 in gastric and paracancer tissues and Hp infection, the positive expression of survivin and MMP-2 in gastric cancer tissues, and the clinicopathological features were compared. The correlation between the expressions of survivin and MMP-2 and Hp infection in gastric cancer patients was analyzed by Pearman method. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to

基金项目: 无锡市卫生健康委科研项目(J202109)

通讯作者: 单廷, 副主任医师, E-mail: comtmao@hotmail.com

引用本文: 唐悦, 葛晓明, 诸锡奇, 等. 胃癌组织中凋亡抑制基因 Survivin 和 MMP-2 蛋白表达情况及其与 Hp 感染的关系[J]. 西部医学, 2024, 37

(1):133-137. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.025

analyze the diagnostic value of survivin and MMP-2 in the diagnosis of *Hp*-positive gastric cancer. **Results** The survivin and MMP-2 positive expression rates in gastric cancer tissues were higher than those in paracancer tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of Survivin and MMP-2 in *Hp*-positive gastric tissues were significantly higher than *Hp*-negative ones ($P < 0.05$). In patients with gastric cancer, the positive expression rates of survivin and MMP-2 in III ~ IV were significantly higher than those in I ~ II ($P < 0.05$). In the degree of differentiation, survivin and MMP-2 positive expression rates of low-differentiation were significantly higher than those of medium-high differentiation ($P < 0.05$). In the depth of infiltration, the survivin and MMP-2 positive expression rates of patients with serous membrane invasion were significantly higher than those without serous membrane invasion ($P < 0.05$). The survivin and MMP-2 positive expression rates in patients with lymph node metastasis were significantly higher than those without lymph node metastasis ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that survivin and MMP-2 expression in gastric cancer patients were positively correlated with *Hp* infection ($r = 0.427; 0.484, P < 0.05$). The AUCs of survivin and MMP-2 were 0.667, 0.639, and 0.879, respectively. The AUC of combined diagnosis was higher than that of each single test, and the sensitivity and specificity of combined detection were 84.40% and 78.90%. **Conclusion** Survivin and MMP-2 are highly expressed in gastric cancer patients, and they may be closely related to tumor stage, degree of differentiation, depth of invasion, and lymph node metastasis. *Hp* infection is positively correlated with Survivin and MMP-2 positive expression in gastric cancer. Combined detection of Survivin and MMP-2 expression is helpful to evaluate the disease of patients with gastric cancer and *Hp*-positive.

【Key words】 Gastric cancer; Apoptosis; Matrix metalloproteinase-2; Helicobacter pylori; Survivin

胃癌是分子水平高度异质的消化系统恶性肿瘤, 发病率极高^[1], 因临床症状不典型, 发现时一般已到中晚期, 所以临床急需简单有效的早期诊断方法^[2]。胃癌与幽门螺杆菌(*Hp*)感染也密切相关, 研究显示, *Hp*感染或与调控胃癌细胞、增殖有关^[3-4]。Survivin为凋亡蛋白抑制因子家族的重要成员之一, 研究证实Survivin是迄今发现最强的凋亡抑制基因^[5], 其通过抑制细胞凋亡的中心环节半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶的活性而阻断凋亡过程, 因此可作为胃癌的诊断标志物^[6]。基质金属蛋白酶-2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)来源于基质金属蛋白酶家, 为依赖锌的蛋白酶, 可促进肿瘤细胞侵袭、转移等恶性行为, 使病情进一步恶化^[7-8]。但目前关于survivin、MMP-2在胃癌患者组织中的水平变化及其与*Hp*感染的关系尚需进一步探究, 基于此, 本研究旨在探讨胃癌组织中凋亡抑制基因(MMP-2、Survivin)蛋白表达情况及其与*Hp*感染的关系, 为临床对胃癌发展进行早期诊断、评估和治疗提供新的方向, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院2020年5月—2022年5月收治的行胃癌根治性切除手术的90例胃癌患者作为研究对象, 回顾性分析所选患者的临床资料, 收集其胃癌组织及癌旁组织。所选患者男性44例, 女性44例; 年龄25~73岁, 平均(49.72±10.83)岁; 体质指数(BMI)19~24 kg/m², 平均(22.34±0.89) kg/m²; TNM分期^[9]分为两组, 分别为I~II期(32例), III~IV期(58例); 肿瘤大小<5 cm²患者33例, ≥5 cm²患者57例。浸润深度根据侵犯浆膜与否分为侵犯浆膜

和未侵犯浆膜, 例数分别为50例、40例; 分化程度按照中、高分化和低分化分组, 例数分别为39例、51例; 淋巴结转移情况: 发生淋巴结转移与否的例数分别为55例、35例。纳入标准: ①行胃癌根治性切除手术患者均符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[10]中关于胃癌相关标准。②经影像学检查和临床病理证实者。③未接受放疗、化疗、非甾体抗炎药等治疗者。④接受免疫制剂治疗者。⑤患者均未接受根除*Hp*治疗者等。排除标准: ①术前有过抗肿瘤治疗者。②凝血功能异常者。③合并全身感染性疾病者。④心、肝、肾功能不全者。⑤血液系统疾病及自身免疫性疾病者。⑥对造影剂过敏者。⑦不遵医嘱治疗者等。本研究经无锡市第二人民医院医学伦理委员会审核并批准(伦理批号: DJ202109)。

1.2 观察指标与检测方法 ①胃癌组织和癌旁组织survivin、MMP-2蛋白表达情况及*Hp*感染情况比较取胃癌组织、癌旁组织标本进行常规切片, 厚度为4 μm, 在进行脱蜡和抗原修复后进行survivin、MMP-2阳性表达情况检测(免疫组织化学法), 所有抗体均由英国Abcam公司提供, 按照说明书操作步骤进行实验。随机选5个视野(每个视野细胞数需大于100个)对胃癌组织、癌旁组织中survivin、MMP-2蛋白表达情况进行判定, 判定方法: survivin、MMP-2原位杂交染色呈棕黄色颗粒, 阳性定位于细胞质中。根据染色反应深度和阳性细胞数量分别记分(0~3分), 0分(不着色), 1分(浅黄色), 2分(棕黄色), 3分(棕褐色)。阳性细胞的数量: 0分(<10%), 1分(10%~45%), 2分(46%~70%), 3分(>70%)。依据两项指标的积

分数分为 4 级, 1~6 即为阳性(+), 0 分即为阴性(-)^[11]。Hp 检测方法: Hp 感染的确定方法为 W-S 银染法、美兰染色法, W-S 银染法的染色 Hp 呈黑色或棕黑色的杆状; 美兰染色 Hp 为蓝色。两者均阳性为 Hp 阳性, 两者均阴性为 Hp 阴性^[12]。②胃癌组织 survivin、MMP-2 阳性表达情况及临床病理特征比较比较胃癌患者不同性别、年龄、浸润深度、肿瘤大小、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况、肿瘤部位的 survivin、MMP-2 阳性表达情况。③胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染的相关性采用 Pearman 法分析胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染的相关性。④组织中 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值组织 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值采用 ROC 曲线分析。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 计量资料经 K-S 法检验符合正态分布, 以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 $[n(\%)]$, χ^2 检验进行比较。组织 survivin、MMP-2 表达与胃癌患者 Hp 感染的相关性采用 Pearman 相关性分析; 绘制 ROC 曲线, 分析组织 survivin、MMP-2 表达对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织和癌旁组织 survivin、MMP-2 蛋白表达情况及 Hp 感染情况比较 胃癌组织中 survivin、MMP-2 阳性表达率高于癌旁组织(P<0.05); 胃癌组织中 Hp 感染阳性多于癌旁组织的 Hp 感染阳性(P<0.05); Survivin、MMP-2 在胃癌 Hp 阳性中的表达阳性率较 Hp 阴性高(P<0.05)。见表 1。

表 1 胃癌及癌旁组织 survivin、MMP-2 蛋白表达情况及 Hp 感染情况比较 $[n, n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Comparison of survivin and MMP-2 protein expression and Hp infection in gastric cancer and adjacent tissues

组别	n	Survivin		MMP-2	
		(+)	(-)	(+)	(-)
癌旁组织	90	32(35.55)	58(64.44)	30(33.33)	60(66.66)
Hp(+)	55	18(47.27)	37(52.72)	20(36.36)	35(63.63)
Hp(-)	35	14(40.00)	21(60.00)	10(38.57)	25(71.42)
胃癌组织	90	77(85.55) ^①	13(14.44)	73(81.11) ^①	17(18.88)
Hp(+)	67	62(92.53) ^{②③}	5(7.46)	59(88.05) ^{②③}	8(11.94)
Hp(-)	23	15(65.21)	8(34.78)	14(60.86)	9(39.13)

注: 与癌旁组织相比, ①P<0.05; 与癌旁组织的 Hp 感染阳性相比, ②P<0.05; 与胃癌组织 Hp 阴性相比, ③P<0.05。

2.2 胃癌组织 survivin、MMP-2 阳性表达情况及临床病理特征比较 胃癌患者性别、年龄、肿瘤部位、肿

瘤大小与胃癌组织 survivin、MMP-2 表达情况无明显关系(P>0.05)。TNM 分期中, III~IV 的 survivin、MMP-2 阳性表达率较 I~II 明显增高(P<0.05); 分化程度中, 低分化的 survivin、MMP-2 阳性表达率较中高分化明显增高(P<0.05); 浸润深度中, 侵犯浆膜的 survivin、MMP-2 阳性表达率较未侵犯浆膜明显增高(P<0.05); 有淋巴结转移的 survivin、MMP-2 阳性表达率较无淋巴结转移明显增高(P<0.05)。见表 2。

表 2 胃癌组织 survivin、MMP-2 阳性表达情况及临床病理特征比较 $[n, n(\times 10^{-2})]$

Table 2 Expression of survivin and MMP-2 in gastric cancer and comparison of clinicopathological features

临床特征	n	Survivin (n=77)	χ^2	P	MMP-2 (n=73)	χ^2	P
年龄(岁)			0.090	0.764		0.073	0.788
≥50	45	38(84.44)			37(82.22)		
<50	45	39(86.67)			36(80.00)		
性别			0.045	0.831		0.499	0.480
男	46	39(84.78)			36(78.26)		
女	44	38(86.36)			37(84.09)		
肿瘤部位			0.319	0.852		0.092	0.954
胃底部	19	16(84.21)			15(78.94)		
胃体部	37	31(83.78)			30(81.08)		
胃窦部	34	30(88.24)			28(82.35)		
肿瘤大小(cm)			0.021	0.885		0.017	0.896
≥5	57	49(85.96)			46(80.70)		
<5	33	28(84.85)			27(81.81)		
TNM 分期			4.477	0.034		4.952	0.026
I~II	32	24(75.00)			22(68.75)		
III~IV	58	53(91.38)			51(87.93)		
浸润深度			6.492	0.011		5.802	0.016
未侵犯浆膜	40	30(75.00)			28(70.00)		
侵犯浆膜	50	47(94.00)			45(90.00)		
分化程度			14.842	0.001		6.340	0.012
低分化	51	50(98.03)			46(90.19)		
中高分化	39	27(69.23)			27(69.23)		
淋巴结转移情况			18.245	0.001		8.862	0.003
有	55	54(98.18)			50(90.90)		
无	35	23(65.71)			23(65.71)		

2.3 胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染的相关性分析 结果显示, 胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染呈正相关($r=0.427; 0.484$, P<0.05)。见表 3。

2.4 组织中 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值绘制 ROC 曲线获得组织 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测诊断胃癌且 Hp 阳性的 AUC 分别为 0.667、0.639、0.879。其中, 联合诊断的 AUC 高于各项单独检测, 且联合检测的敏感度和特异度为 84.40%、78.90%, 诊断价值均较高。见表 4、图 1。

表 3 胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染的相关性

Table 3 Correlation between the expression of survivin and MMP-2 and Hp infection in gastric cancer patients

指标	Hp 感染	
	r	P
survivi	0.427	<0.05
MMP-2	0.484	<0.05

表 4 组织中 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性的诊断价值

Table 4 Value of survivin and MMP-2 expression alone and combined in the diagnosis of Hp-positive gastric cancer

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	截断值	P
survivi	81.10	60.80	0.667	0.593 - 0.735	>0	<0.001
MMP-2	81.18	61.70	0.639	0.824~0.895	>0	<0.001
联合	84.40	78.90	0.879 ^{①②}	0.822~0.923		<0.001

注:与 survivin 相比,①P<0.05;与 MMP-2 相比,②P<0.05。

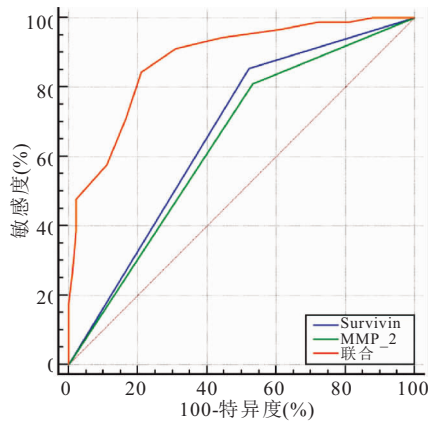


图 1 组织中 survivin、MMP-2 表达单独及联合检测对胃癌且 Hp 阳性诊断价值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of the value of survivin and MMP-2 expression alone and combined detection in the diagnosis of Hp-positive gastric cancer

3 讨论

胃癌为常见的临床恶性肿瘤,其发生、发展由致瘤蛋白的激活、炎症应激、局部微环境、表观遗传机制和宿主遗传易感性共同参与决定的。研究发现, Hp 的慢性感染为主要诱发因素之一^[13-15]。

有研究发现胃癌的凋亡抑制基因与临床病理特征密切相关,肿瘤的淋巴结转移、分化、肿瘤分期、浸润深度等均可影响患者的治疗效果和预后^[16-17]。本研究结果显示,胃癌患者 III~IV 期、低分化、侵犯浆膜、有淋巴结转移的 survivin、MMP-2 阳性表达率分别高于 I~II 期、中高分化、未侵犯浆膜、无淋巴结转移患者。提示 survivin、MMP-2 表达可能与肿瘤分期、分化程度、浸润深度及淋巴结转移密切相关。与既往研究结果一致^[18]。Survivin 属凋亡蛋白抑制因子,是

迄今发现最强的凋亡抑制基因,在胃癌的发生发展中发挥重要作用。研究发现 Survivin 在正常组织中不表达,但肿瘤组织中均存在高阳性率表达^[19-20]。且还能抑制细胞凋亡的中心环节 Caspase 蛋白酶的活性,从而阻断凋亡过程。豆鹏程等^[21]研究发现胃癌组织中的 Survivin 明显高表达,且其在胃癌早期已升高,同时还与胃癌患者的淋巴结转移密切相关。MMP-2 在细胞外基质的降解过程中发挥了重要作用,研究发现 MMP-2 在胃癌患者体内的水平显著升高,可以辅助判断胃癌的侵袭和转移情况^[22]。Hp 感染与胃癌的发生、发展密切相关,且有研究发现,胃癌早期诊断的分子标志物在 Hp 阳性中的表达高于 Hp 阴性^[23]。本研究结果显示,胃癌组织中 survivin、MMP-2 阳性表达率高于癌旁组织; Hp 感染阳性多于癌旁组织的 Hp 感染阴性, Survivin、MMP-2 在胃癌组织 Hp 阳性中的表达阳性率高于 Hp 阴性。Pearman 相关性分析结果显示,胃癌患者组织 survivin、MMP-2 表达与 Hp 感染呈正相关,提示 survivin、MMP-2 在胃癌组织中高表达,且与 Hp 感染共同影响胃癌病变过程,考虑原因可能是: Hp 感染可引起胃部黏膜上皮细胞异常增殖或凋亡,而 survivin、MMP-2 基因控制细胞凋亡抑制作用,当细胞增殖速度超过凋亡速度时, survivin、MMP-2 的凋亡抑制作用也增强,从而加快胃癌的发生发展^[24]。

此外,采用 ROC 曲线对其诊断价值进行了分析,获得组织 Survivin、MMP-2 表达联合诊断胃癌且 Hp 阳性的 AUC 值高于组织 Survivin、MMP-2 单一检测,且联合检测的敏感度和特异度为 84.40%, 78.90%, 诊断价值均较高。分析原因可能为:各指标表达联合检测可从多途径反映胃癌患者癌细胞增殖凋亡和病变情况,可能存在互补效应,使其对胃癌诊断价值更高^[25]。

本研究也存在一定缺陷,如纳入病例较少,统计学结果或有偏倚,后续可通过扩大纳入病例数的方式,更进一步分析胃癌组织中凋亡抑制基因(MMP-2、Survivin)蛋白表达情况及其与 Hp 感染的关系。

4 结论

胃癌发生后组织中凋亡抑制基因 Survivin、MMP-2 呈现高表达,与患者临床病理特征密切相关,且联合检测组织 Survivin、MMP-2 有助于诊断和评估胃癌患者阳性。

【参考文献】

[1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.

- [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] 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.
- [4] 杨玉霞, 马丽莉, 高燕, 等. Hp 感染与胃癌及胃癌前病变组织 MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10 表达的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(5):721-725.
- [5] 陈国飞, 杨华, 蒋幸新, 等. Survivin mRNA 和 CK19 mRNA 在胃癌患者外周血中的表达及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(7):55-60.
- [6] Helal N S, Omran Z, Aboushousha T, *et al.* Prognostic Significance of p27 and Survivin in *H. pylori* Gastritis and Gastric Cancer[J]. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2021, 22(11):3553-3559.
- [7] 孔晋, 吴文涌, 吴正升, 等. TIMP-4 和 MMP-2 在胃癌中的表达[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(6):965-969.
- [8] 于韦韦, 王海, 张捷苗, 等. 骨桥蛋白, 基质金属蛋白酶 2 和血管内皮生长因子在胃癌组织中的表达及其预后价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2019, 31(6):390-394.
- [9] CSERNI G, CHMIELIK E, CSERNI B, *et al.* The new tnm-based staging of breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 697-703.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 223-225.
- [11] 王德荣, 赵幼安, 丁浩, 等. 胃癌发生过程中凋亡基因 Survivin 与 Fas 表达及其与幽门螺杆菌感染的关系[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022(5):351-354.
- [12] 关新红, 刘婷婷, 蔡倩, 等. Hp 感染与胃癌组织中 P=RC2 和 H3K 27me3 蛋白的相关性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(23):3539-3543.
- [13] TAN Z Y. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 13(25):3537-3541.
- [14] 吴云红, 曹军, 范小勇, 等. Hp 感染对胃癌组织中 TGF- β /Smad 信号通路的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022(14): 2156-2159.
- [15] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 264-279.
- [16] 曹一鑫, 李小琴, 王宏宇, 等. Tensin1 蛋白与胃癌临床病理特征及预后的关系[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6): 612-618.
- [17] 程玉, 刘小超, 薛晶, 等. β -catenin 不同表达定位与胃癌临床病理特征的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019(2):143-146.
- [18] 何新明, 顾霞, 岳永亮, 等. 甲状腺肿物病理特征及 Survivin, HER-2 表达与肿瘤风险相关性研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(15):12-13.
- [19] 岳汶, 王晓军, 马苗苗, 等. 胃癌中 p-Stat3 和 Survivin 表达的病理学意义及术前指标预后模型的建立[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(5):816-822.
- [20] LI Y M, HE W Y, GAO X P, *et al.* Cullin7 induces docetaxel resistance by regulating the protein level of the antiapoptotic protein Survivin in lung adenocarcinoma cells[J]. *Journal of thoracic disease*, 2023, 15(9):5006-5019.
- [21] 豆鹏程, 舒劲, 代禹红, 等. 基于 Survivin 基因干预胃癌组织的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10):60-63.
- [22] 毛玉宁, 柳森森, 巩森森, 等. MMP2 在胃癌侵袭和转移中的作用[J]. *中国实验动物学报*, 2022(1):23-30.
- [23] 沈玲, 朱海超, 杨秀丽, 等. 胃癌患者 Hp 感染后 P73 与 NF-kb 和 SOX2 表达及临床病理特征的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(15):2261-2264.
- [24] 詹晓娟, 吕元博, 翁裕杰, 等. Hp 感染对胃癌组织中 CD44 和凋亡基因 Survivin 与 MMP-9 表达的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022(14):2122-2126.
- [25] 檀碧波, 李勇, 赵群, 等. 胃癌组织中 miR-218 和凋亡相关蛋白 Bcl-2, Bax, xIAP, Survivin mRNA 的表达观察[J]. *山东医药*, 2018, 58(47):20-23.

(收稿日期:2023-09-25; 修回日期:2024-05-27; 编辑:张翰林)