

内镜特征对早期胃癌患者内镜黏膜下层剥离术后 溃疡发生风险的预测价值

王维¹ 潘帆帆² 聂伟杰¹

[摘要] 目的:探讨内镜特征对早期胃癌患者内镜黏膜下层剥离术(ESD)后溃疡发生风险的预测价值。
方法:前瞻性选取 2019 年 1 月—2020 年 5 月接受 ESD 治疗的 240 例早期胃癌患者为研究对象,随访观察 12 个月,根据是否发生溃疡分为溃疡组和未发生组。通过多因素分析探求早期胃癌患者 ESD 术后溃疡发生风险的影响因素,并构建早期胃癌 ESD 术后溃疡发生风险列线图预测模型,通过一致性指数(C-index 指数)检验和绘制校正曲线预测模型效能。**结果:**截止末次随访时间 2021 年 6 月 1 日,所有患者均获得随访,其中溃疡发生率为 17.50%(42/240),无溃疡发生率为 82.50%(198/240)。2 组病灶直径、会聚褶皱、黏膜变色、浸润深度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 分析显示,病灶直径($OR=3.558, 95\%CI 1.733\sim7.308$),会聚褶皱($OR=100.811, 95\%CI 20.142\sim504.570$),黏膜变色($OR=16.126, 95\%CI 3.213\sim80.925$)为 ESD 术后溃疡发生的独立危险因素($P<0.05$),浸润深度($OR=0.309, 95\%CI 0.097\sim0.988$)为 ESD 术后溃疡发生的保护因素($P<0.05$)。基于上述因素的溃疡发生风险预测模型,预测早期胃癌患者 ESD 术后溃疡发生的 C-index 为 0.952($95\%CI 0.917\sim0.986$),校正曲线显示实测值与预测值一致性好。**结论:**病灶直径、会聚褶皱、黏膜变色、浸润深度为早期胃癌患者 ESD 术后溃疡发生风险的影响因素,基于内镜特征构建的预测模型具有较高的应用价值。

[关键词] 早期胃癌;内镜黏膜下层剥离术;内镜特征;溃疡

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.02.02

[中图分类号] R473.73 **[文献标志码]** A

The value of endoscopic features in predicting the risk of ulcers after endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer

WANG Wei¹ PAN Fanfan² NIE Weijie¹

(¹Department of Gastroenterology, 3201 Hospital, Hanzhong, 723000, China; ²Department of Pathology, 3201 Hospital)

Corresponding author: WANG Wei, E-mail: 825697248@qq.com

Abstract Objective: To explore the value of endoscopic features in predicting the risk of ulcers after endoscopic submucosal dissection(ESD) in patients with early gastric cancer. **Methods:** A total of 240 patients with early gastric cancer who received ESD treatment in our hospital from January 2019 to May 2020 were selected as the research objects. The patients were followed up for 12 months, and they were divided into ulcer group and non-occurring group according to whether ulcer occurred. Multi-factor analysis was used to explore the influencing factors of the risk of ulcer after ESD in early gastric cancer patients and construct a nomogram of the risk of ulcer after ESD in early gastric cancer. The model performance was predicted by C-index index test and drawing calibration curve. **Results:** As of the last follow-up time on June 1, 2021, all patients were followed up. Among them, the incidence of ulcers was 17.50%(42/240), and the incidence of non-ulcers was 82.50%(198/240). There were significant differences in lesion diameter, convergent folds, mucosal discoloration, and depth of infiltration between the two groups($P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that lesion diameter($OR=3.558, 95\%CI 1.733\sim7.308$), convergent folds($OR=100.811, 95\%CI 20.142\sim504.570$), mucosal discoloration($OR=16.126, 95\%CI 3.213\sim80.925$) were independent risk factors for ulcers after ESD($P<0.05$), and infiltration depth($OR=0.309, 95\%CI 0.097\sim0.988$) was a protective factor for ulcers after ESD($P<0.05$). Based on the above factors, the risk prediction model predicted that the consistency index(C-index) of ulcer occurrence after ESD in early gastric cancer patients was 0.952($95\%CI 0.917\sim0.986$), and the calibration curve showed that the solid-side value was in good agreement with the predicted value. **Conclusion:** The lesion diameter, convergent folds, mucosal discoloration, and depth of infiltration are the influencing factors for the risk of ulcers after ESD in early gastric cancer patients. The prediction model based on endoscopic features has a high application value.

Key words early gastric cancer; endoscopic submucosal dissection; endoscopic features; ulcer

¹ 三二〇一医院消化内科(陕西汉中,723000)

² 三二〇一医院病理科

通信作者:王维, E-mail:825697248@qq.com

早期胃癌(early gastric cancer, EGC)被定义为癌细胞局限于黏膜或黏膜下层,与淋巴结转移无关^[1],在淋巴结转移可能性可以忽略不计的情况下,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可提供治愈性治疗^[2],且相关指南指出应根据大小、浸润深度、病理分化和溃疡 4 个因素确定将内镜作为治疗方式^[3]。而后的研究对手术标本严格调查后,确立 ESD 为特定 EGC 患者的重要治疗选择,并指出为避免不必要的手术,应慎重选择符合 ESD 标准的患者^[4]。尽管如此,ESD 之前难以确定组织学溃疡的存在^[5],而 EGC 中溃疡的浸润深度和淋巴管浸润密切相关。研究报道称,大部分内镜医师更倾向于将 EGC 中的黏膜破裂视为溃疡,然而根据黏膜破裂确定溃疡的存在可能会导致病变的高估而导致不必要的手术^[6]。此外,在内镜检查中,EGC 的溃疡可能会愈合并可能不存在黏膜破裂,因此确定溃疡的存在对决定治疗方式至关重要^[7]。基于此,笔者团队通过调查基于内镜特征对 EGC 患者 ESD 术后溃疡发生风险的影响因素,并以此构建列线图预测模型,旨在为预防 EGC 患者 ESD 术后溃疡发生提供理论依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:符合 EGC 的诊断标准^[8],经病理学检查确诊;确诊前未接受过放化疗及手术等治疗;符合 ESD 的适应证^[9],绝对适应证:无溃疡形成,局限于黏膜层(cT1a)的直径<2 cm 的分化型肿瘤;无溃疡形成,局限于黏膜层(cT1a)的直径>2 cm 的分化型肿瘤;有溃疡形成,局限于黏膜层(cT1a)的直径≤3 cm 的分化型肿瘤;扩大适应证包括:无溃疡形成,局限于黏膜层(cT1a)的直径≤2 cm 的未分化型肿瘤。

排除标准:合并其他部位肿瘤;有上皮性肿瘤、腺癌和胃腺瘤;无法获得随访者。

1.2 研究方案

1.2.1 研究思路 本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签订知情同意后,入选 2019 年 1 月—2020 年 5 月于我院接受治疗的 240 例 EGC 患者,评价溃疡发生情况。同时根据既往文献报道和临床实际参考,收集患者 ESD 治疗前基线相关资料及内镜下特征,探讨溃疡发生的影响因素,通过 logistic 回归分析筛选溃疡发生的影响因素,构建 EGC 患者 ESD 术后溃疡发生风险列线图预测模型,并验证其预测效能。

1.2.2 ESD 方案 患者全身麻醉,用染色剂对病灶部位进行显色确定范围,并在距离病灶外缘(5.0 mm)进行标记后在外侧黏膜下注射靛胭脂注射液(10 mL:40 mg)5 mL+盐酸肾上腺素注射液(1 mL:1 mg)1.0 mL+10%甘油 90 mL+生理

盐水 100 mL 的混合溶液,确保病灶黏膜充分凸出,标记外侧则用专用手术刀切开处理,并剥离黏膜和切除病灶部位。

1.2.3 资料采集 治疗前收集患者一般资料:年龄、性别、病程、BMI、肿瘤数量、Hp 感染史、胃癌家族史、病灶直径、病变部位、合并疾病、居住地、吸烟史、饮酒史。

1.2.4 内镜下特征 采用 EGC 内镜评估黏膜破裂(无论浸润深度如何,任何黏膜缺损的存在都被视为存在黏膜破裂),病变表面情况(凸起、平坦、凹陷),黏膜变色(病变的任何部分或整个病变的变色与周围黏膜的颜色形成对比,表明颜色变化),会聚褶皱(病变中存在任何向心褶皱表明会聚褶皱),浸润深度(黏膜下、黏膜肌层)。内镜下特征由 2 名内镜主治医师在内镜操作的同时进行观察,操作完成后在不了解患者临床和病理组织学严重程度基础上独立进行内镜评价,若诊断有异议,则由一名高年资主任医师根据原始内镜图像资料最终判定结果。

1.3 随访及溃疡发生标准

随访观察 12 个月,于门诊定期复查,必要时通过微信或电话方式随访,并记录溃疡发生情况。溃疡发生标准:内镜下涉及黏膜下层的黏膜缺损、固有肌层畸形或黏膜下层或更深层的纤维化^[10]。

1.4 质量控制

严格执行纳入标准和排除标准,确保患者资料真实可信,经专门人员收集患者一般资料并核对是否与学生身份信息匹配,对数据进行平行双录入,保证数据输入准确无误。

1.5 统计学处理

采用 Epidate 软件录入数据和 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料先予以正态性检验,正态分布资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异。对所有变量进行共线性诊断且对不存在共线性变量行多因素 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 R 语言建立 ESD 术后溃疡发生风险 Nomogram 图预测模型,用一致性指数(C-index)量化模型预测性能,并进行 Bootstrap 内部验证,绘制校正曲线,评价模型的预测校准度和鉴别效能。

2 结果

2.1 术后溃疡发生情况

截止末次随访时间 2021 年 6 月 1 日,所有患者均获得随访,其中溃疡发生率为 17.50%(42/240),无溃疡发生率为 82.50%(198/240)。

2.2 2 组患者一般资料比较

2 组年龄、性别、病程、BMI、胃癌家族史、Hp 感染史、肿瘤数量、病变部位、合并疾病、居住地、吸

烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而溃疡组病灶直径明显大于未发生组($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较				例(%)
一般资料	溃疡组 (42 例)	未发生组 (198 例)	t/χ^2	P
性别				
男	23(54.76)	120(60.61)	0.491	0.483
女	19(45.24)	78(39.39)		
年龄/岁	48.96±7.96	49.65±8.02	0.510	0.612
BMI	22.03±1.52	22.11±1.48	0.311	0.757
病程/年	2.68±0.86	2.54±0.79	0.972	0.335
Hp 感染史	9(21.43)	32(16.16)	0.679	0.410
胃癌家族史	8(19.05)	26(13.13)	0.997	0.318
病灶直径/cm	4.27±0.74	2.63±0.65	13.314	<0.001
病变部位				
贲门部	3(7.14)	26(13.13)	2.648	0.449
胃体部	10(23.81)	53(26.77)		
胃窦部	22(52.38)	79(39.90)		
胃角部	7(16.67)	40(20.20)		
肿瘤数量				
单发	35(83.33)	172(86.87)	0.365	0.546
多发	7(16.67)	26(13.13)		
合并疾病				
高血压	12(28.57)	65(32.83)	0.288	0.591
糖尿病	10(23.91)	42(21.21)	0.138	0.711
冠心病	8(19.05)	33(16.67)	0.139	0.710
居住地				
农村	28(66.67)	114(57.58)	1.185	0.276
城镇	14(33.33)	84(42.42)		
饮酒史	20(47.62)	75(37.88)	1.375	0.241
吸烟史	19(45.24)	82(41.41)	0.208	0.648

2.3 2 组内镜特征比较

2 组黏膜破裂、病变表面情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而黏膜变色、会聚褶皱、浸润深度比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.4 ESD 术后溃疡发生风险多因素 logistic 回归分析

以是否发生溃疡作为因变量(溃疡发生=1,溃疡未发生=0),将上述差异有统计学意义的变量作

为自变量进行 logistic 回归分析,变量筛选采用逐步法($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.1$)。多因素 logistic 分析显示,病灶直径($OR=3.558, 95\%CI 1.733\sim 7.308$),会聚褶皱($OR=100.811, 95\%CI 20.142\sim 504.570$),黏膜变色($OR=16.126, 95\%CI 3.213\sim 80.925$)为 ESD 术后溃疡发生的独立危险因素($P<0.05$),浸润深度($OR=0.309, 95\%CI 0.097\sim 0.988$)为 ESD 术后溃疡发生的保护因素($P<0.05$),见表 3、4。

表 2 2 组内镜特征比较				例(%)
内镜特征	溃疡组 (42 例)	未发生组 (198 例)	χ^2	P
黏膜变色				
是	29(69.05)	65(32.83)	19.078	<0.001
否	13(30.95)	133(67.17)		
会聚褶皱				
是	32(76.19)	21(10.61)	83.618	<0.001
否	10(23.81)	177(89.39)		
病变表面情况				
凸起	15(35.71)	62(31.32)	1.595	0.450
平坦	11(26.19)	40(20.20)		
凹陷	16(38.10)	96(48.48)		
黏膜破裂				
是	20(47.62)	79(39.90)	0.852	0.356
否	22(52.38)	119(60.10)		
浸润深度				
黏膜下层	30(71.43)	61(30.81)	24.288	<0.001
黏膜层	12(28.57)	137(69.19)		

表 3 ESD 术后溃疡发生风险 logistic 分析的赋值表		
相关因素	变量	赋值
病灶直径	X1	连续变量,实测值
浸润深度	X2	黏膜层=1,黏膜下层=0
会聚褶皱	X3	是=1,否=0
黏膜变色	X4	是=1,否=0
溃疡是否发生	Y	溃疡发生=1,溃疡未发生=0

2.5 EGC 患者 ESD 术后溃疡发生风险列线图模型的构建与评估

将影响 EGC 患者 ESD 术后溃疡发生风险的独立相关因素纳入列线图模型,预测溃疡发生相关因素的 C-index 为 0.952(95%CI 0.917~0.986),校正曲线显示实测值与预测值一致性好,见图 1、2。

表 4 ESD 术后溃疡发生风险多因素 logistic 回归分析						
相关因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
病灶直径	1.269	0.367	11.949	0.001	3.558	1.733~7.308
浸润深度	-1.173	0.593	3.918	0.048	0.309	0.097~0.988
会聚褶皱	4.613	0.822	31.522	<0.001	100.811	20.142~504.570
黏膜变色	2.780	0.823	11.413	0.001	16.126	3.213~80.925
常量	-8.306	1.502	30.601	<0.001	0	

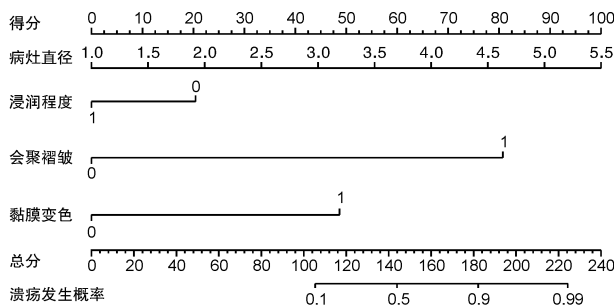


图1 EGC患者ESD术后溃疡发生预测列线图

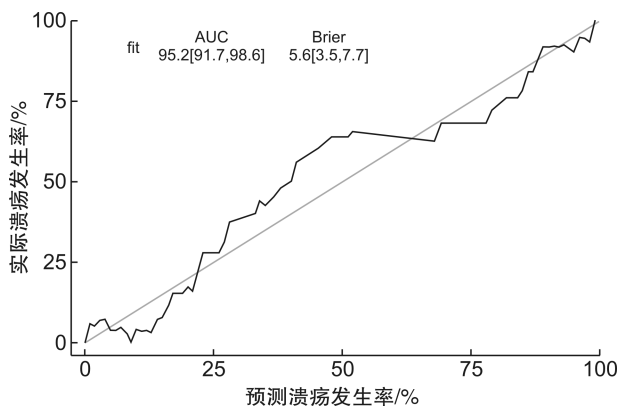


图2 EGC患者ESD术后溃疡发生预测列线图校正曲线

3 讨论

因在治疗前很难通过活检标本评估组织学溃疡,考虑到ESD的经典和扩展标准是基于手术切除后的组织学特征,ESD所展现的内镜特征或可在术前预测溃疡风险。尽管溃疡的组织学表现被认为是EGC治疗决策和ESD可治愈性的重要因素^[11-12],但其也应与活检衍生的瘢痕相区别,虽然黏膜破裂不能单独定义为溃疡,但部分学者认为可将其描述为内镜溃疡,故为避免由于高估溃疡性EGC而导致不必要的手术^[13],对内镜下溃疡的仔细检查和准确评估是必要的。

EGC溃疡的愈合过程与良性溃疡的愈合过程相似,可不借助任何药物治疗而治愈^[14]。一项对内镜图像的研究显示,在没有会聚褶皱的浅黏膜破裂的情况下,诊断准确率为28.2%,在具有融合褶皱而没有黏膜破裂的病理性溃疡性病变中,诊断准确性也很低,只有35.9%^[15]。这是由于内镜医生倾向于将凹陷或黏膜破裂的病变诊断为内镜溃疡,而没有黏膜缺损的会聚褶皱往往会被忽略。随后的一项研究显示,混合型EGC愈合过程中可观察到表面不规则,且部分出现病变组织向心褶皱^[16]。本研究发现,内镜检查中EGC的会聚褶皱与溃疡形成密切相关,认为EGC中的会聚褶皱可能源于愈合过程中先前的溃疡,表明存在组织学溃疡,而溃疡瘢痕的存在会负面影响ESD的结果,这也提示若在内镜下观察到EGC病变有会聚褶皱,则应考虑该病变伴有溃疡瘢痕,可增加术后溃疡的发生

风险,应由熟练的内镜医师处理。

EGC中黏膜变色通常是因癌性黏膜内血管分布的变化引起,既往研究表明,相较于分化的EGC,未分化的EGC黏膜变色更常见^[17],且Kim等^[18]证实,肿瘤表面颜色变化是EGC淋巴结转移的预测因素。然而,目前关于EGC黏膜变色与溃疡形成之间关系的报道相对较少,一项回顾性分析显示,颜色变化($OR = 2.33, 95\% CI 1.14 \sim 4.76$)是预测组织学溃疡的独立因素^[19]。这与本研究结果相符,笔者团队认为,与良性溃疡一样,具有溃疡发生风险EGC中的瘢痕阶段呈现黏膜变色似乎是合理的。

在其他方面,肿瘤病灶直径和浸润深度为溃疡发生的预测因素,这一点已得到证实^[20-21]。肿瘤直径越大则说明治疗时间越久,胃壁黏膜下层的血管与淋巴管分布更为丰富,肿瘤浸润至黏膜下层比黏膜内肿瘤术后溃疡的发生概率更高。另外,本研究采用列线图将复杂的回归方程转换为可视化图形,使预测模型更具有可读性,构建列线图模型显示,上述因素预测EGC患者ESD术后溃疡的发生风险,预测C-index为0.952(95%CI 0.917~0.986),且校正曲线显示实测值与预测值一致性好,进一步说明本研究构建的预测模型具有较好的临床应用价值。

综上所述,病灶直径、会聚褶皱、黏膜变色、浸润深度为EGC患者ESD术后溃疡发生风险的影响因素,基于内镜特征构建的预测模型具有较高的应用价值,临床可根据这些因素,制定合理的治疗方案。但本研究也存在一定不足,首先,本研究为单一中心研究,可能存在选择偏差;其次,样本量相对较少,内镜特征对EGC患者ESD术后溃疡发生的预测价值仍需大样本量、前瞻性、多中心的研究来进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Barreto SG, Windsor JA. Redefining early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(1): 24-37.
- [2] Tao M, Zhou X, Hu M, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(12): e025803.
- [3] Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(7): 673-683.
- [4] Kim Y, Yoon HJ, Kim JH, et al. Effect of histologic differences between biopsy and final resection on treatment outcomes in early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2020, 34(11): 5046-5054.
- [5] Na JE, Lee H, Min YW, et al. Clinical feasibility and oncologic safety of primary endoscopic submucosal dissection for clinical submucosal invasive early gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147

- (10):3051-3061.
- [6] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer [J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1):3-15.
- [7] Shimozato A, Sasaki M, Ogasawara N, et al. Risk Factors for Delayed Ulcer Healing after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasms [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(4):363-368.
- [8] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7):361-377.
- [9] 所剑. 第5版日本《胃癌治疗指南》更新要点[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(4):402-405.
- [10] 赵恩昊, 李晓波, 曹晖. 2015年日本消化器内视光学会《早期胃癌内镜黏膜切除术和黏膜下剥离术治疗指南》解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(1):79-83.
- [11] Mahmoud M, Holzwanger E, Wassef W. Gastric interventional endoscopy [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(6):461-466.
- [12] Dohi O, Hatta W, Gotoda T, et al. Long-term outcomes after non-curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer according to hospital volumes in Japan: a multicenter propensity-matched analysis [J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(12):4078-4088.
- [13] 刘鑫, 张静, 王晔, 等. 早期胃癌白光内镜下特征分析 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(2):302-306.
- [14] Lee YB, Han J, Cho JH, et al. Clinical outcomes of endoscopic surveillance for gastric ulcers in populations with a high prevalence of gastric cancer [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(5):421-427.
- [15] Park SM, Kim BW, Kim JS, et al. Can Endoscopic Ulcerations in Early Gastric Cancer Be Clearly Defined before Endoscopic Resection? A Survey among Endoscopists [J]. *Clin Endosc*, 2017, 50(5):473-478.
- [16] Shichijo S, Uedo N, Kanesaka T, et al. Long-term outcomes after endoscopic submucosal dissection for differentiated-type early gastric cancer that fulfilled expanded indication criteria: A prospective cohort study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3):664-670.
- [17] Ryu DG, Choi CW, Kang DH, et al. Predictive factors to diagnosis undifferentiated early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(36):e8044.
- [18] Kim SJ, Choi CW, Kang DH, et al. Preoperative predictors of beyond endoscopic submucosal dissection indication or lymphovascular invasion in endoscopic resection for early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(6):2948-2957.
- [19] Lee J, Kim BW, Huh CW, et al. Endoscopic Factors that Can Predict Histological Ulcerations in Early Gastric Cancers [J]. *Clin Endosc*, 2020, 53(3):328-333.
- [20] Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, et al. Undifferentiated-type predominant mixed-type early gastric cancer is a significant risk factor for requiring additional surgeries after endoscopic submucosal dissection [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6748.
- [21] Uzunoglu H, Kaya S. Short-term Prognostic Value of Tumor Diameter in Stage 2 and 3 Gastric Cancer [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 31(3):288-293.
- (收稿日期:2021-12-08)

(上接第84页)

- [18] Fan X, Su Z, Nie S, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Long Dan Xie Gan Tang in insomnia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(99):e19410.
- [19] Ren L, Sun D, Zhou X, et al. Chronic treatment with the modified Longdan Xiegan Tang attenuates olanzapine-induced fatty liver in rats by regulating hepatic de novo lipogenesis and fatty acid beta-oxidation-associated gene expression mediated by SREBP-1c, PPAR-alpha and AMPK-alpha [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 232(5):176-187.
- [20] 张旭艳, 白成, 陈慧群. 血清 PG 及 IL-8 联合检测对慢性胃炎患者胃黏膜损伤程度的评估价值 [J]. *山东医药*, 2019, 59(1):52-54.
- [21] 孙政, 徐宏涛. 胃蛋白酶原, 胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(24):4202-4205.
- [22] Sanaii A, Shirzad H, Haghighian M, et al. Role of Th22 cells in Helicobacter pylori-related gastritis and peptic ulcer diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(6):5703-5712.
- [23] Mosyichuk LM, Tatarchuk OM, Simonova O, et al. Features of cytokine balance with the progression of structural changes in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis [J]. *Gastroenterology*, 2021, 55(2):67-73.
- [24] Cwa C, Lr A, Sc A, et al. Longdan Xiegan Tang attenuates liver injury and hepatic insulin resistance by regulating the angiotensin-converting enzyme 2/Ang(1-7)/Mas axis-mediated anti-inflammatory pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274(5):114072.
- (收稿日期:2021-08-18)