

胃癌与慢性萎缩性胃炎的差异基因与中药治疗的生信分析及系统评价

杨 柳¹, 李 泽¹, 高云霄¹, 郭榆西¹, 郭 彤¹, 李博林^{2*}, 杨 倩², 张 彤³

(1. 河北中医学院研究生院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北中医学院第一附属医院, 河北省中医院脾胃病科, 河北 石家庄 050090; 3. 河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050035)

摘要: **目的** 探究胃癌与慢性萎缩性胃炎的差异基因, 发掘具有潜在治疗作用的中药。**方法** 在 GEO 数据库下载包含慢性萎缩性胃炎与胃癌基因的芯片数据 GSE116312 和 GSE55696, 以 $P < 0.05$ 及 $|\log_2 FC| \geq 1$ 为标准对芯片数据进行筛选, 得到相关差异基因; 通过蛋白互作图的绘制找出关键基因, 富集分析得到关键基因所参与的生物过程和通路; 在本草组鉴中找到作用于关键基因的最高频次中药并做 Meta 分析。**结果** 得出慢性萎缩性胃炎较胃癌低表达的基因 36 个, 高表达的基因 23 个。生物富集分析这些差异基因主要参与转录调控、炎症反应、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、胃酸分泌等方面。*FCER1G*、*FCGR2A*、*FCGR3A*、*MNDA*、*NCF2*、*S100A9*、*AGT*、*SAA1*、*SSTR1*、*VAV3* 等是慢性萎缩性胃炎向胃癌转化的关键基因。本草组鉴分析得出治疗慢性萎缩性胃炎的中药有沙苑子、丹参、甘草, 其中丹参具有活血祛瘀、通行血脉功效, 符合慢性萎缩性胃炎发生发展的病机, 且临床常用于脘腹疼痛、症瘕积聚等疾病的治疗, 故选以丹参为君药的方剂(丹参饮)进行系统评价。经过分析可知丹参饮加减治疗慢性萎缩性胃炎具有确切疗效, 且具备统计学意义。**结论** 该研究发现慢性萎缩性胃炎和胃癌的差异基因主要体现在调控免疫、炎症、细胞增殖与凋亡方面, 为后续临床科研实验提供了思路, 对治疗慢性萎缩性胃炎中药的系统评价为临床用药提供了依据。

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 胃癌; 生信分析; 差异基因; Meta 分析

中图分类号: R966

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)05-1649-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.05.052

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)系指胃黏膜上皮承受反复侵蚀导致固有腺体的减少, 或不伴肠腺化生和(或)假幽门腺化生的一种慢性胃部疾病^[1]。慢性萎缩性胃炎严重影响了患者的生存质量, 且在 1988 年就有研究证实, 慢性萎缩性胃炎有向胃癌转变的风险^[2]。CAG 西医治疗目前缺乏特效药物^[3], 故寻找慢性萎缩性胃炎与胃癌的差异基因, 探索炎症转化的途径, 为特效药物的开发寻找特异性靶点就有着非常重要的意义。近年来, 通过分析二代测序平台的基因探针广泛地应用于疾病预后、靶向新药研发等临床研究中。中药治疗萎缩性胃炎具有优势, 故而研究萎缩性胃炎向胃癌转化的关键基因、寻找出针对慢性萎缩性胃炎的有效中药, 用以指导临床的诊治具有重要意义。本文将分析萎缩性胃炎与胃癌基因探针产生的数据矩阵, 研究慢性萎缩性胃炎与胃癌的差异基因和针对靶点的中药, 通过系统性评价验证该药的临床疗效, 为慢性萎缩性胃炎的中医诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 芯片数据的获取 在 GEO (geneexpressionomnibus)

数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 中下载基因芯片数据 (GSE116312、GSE55696), 2 组芯片数据中包含了慢性萎缩性胃炎、胃癌、胃早期癌、滤泡型胃炎等基因表达矩阵, 选取其中慢性萎缩性胃炎与胃癌作为研究对象, 所有样本均采自病变胃黏膜。

1.2 数据的处理 Bioconductor 包是基于 R 语言开发的用于生物信息学分析的众多工具包的集合, 可以快速地进行若干生物信息学相关的分析并将结果可视化。首先对所得数据集进行回归计算, 得出其相对标准差 (NUSE), 并绘制 NUSE 箱线图, 以检验平行试验的一致性。如计算结果具有一致性, 说明芯片质量可信, 可以进行进一步研究。通过数据的合并、规范基因名称、补充缺失值对数据进行预处理, 并应用 Lmfit、eBayes 函数计算出萎缩性胃炎与胃癌的差异基因, 调整 P (adj. P) < 0.05 及 $|\log_2 FC| \geq 1$ 为筛选差异基因的标准, 其中 $\log_2 FC \leq -1$ 说明此类基因在萎缩性胃炎中的表达要低于胃癌中的表达, $\log_2 FC \geq 1$ 说明此类基因在萎缩性胃炎中的表达要高于胃癌中的表达。得出结果即为萎缩性胃炎与胃癌的差异表达基因

收稿日期: 2021-04-17

基金项目: 国家科技部重点研发课题项目 (2018YFC1704100, 2018YFC1704102); 国家中医临床研究基地建设项目 (国中医药办科技函 [2018] 18 号); 河北省省级科技计划资助项目 (21377724D, 21377740D); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2022026)

作者简介: 杨 柳 (1994—), 男, 硕士生, 研究方向为中医脾胃病。Tel: 15231106971, E-mail: 1520842531@qq.com

*** 通信作者:** 李博林 (1986—), 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 从事中医脾胃病临床诊疗及方药干预机制研究。Tel: 13803336419, E-mail: libolin0313@163.com

(differentially expressed genes, DEGs)。运用 gplots 包对所得结果可视化。

1.3 慢性萎缩性胃炎与胃癌 DEGs 的生物富集分析和通路富集分析 将上述所得结果导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncicrf.gov/>), 设置物种为人类, 对慢性萎缩性胃炎的低表达和高表达基因分别进行生物富集分析和通路富集分析。

1.4 慢性萎缩性胃炎与胃癌 DEGs 蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络构建及关键基因分析 将所有差异基因导入 STRING 数据库 (<http://string-db.org/>), 进行蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 分析, 将交互分数大于 0.4 的基因输入 Cytoscape 3.7.2 软件绘制蛋白互作图; 应用软件中的 CytoNCA 工具计算蛋白互作图中的节点, 得出其在图中的作用度值 (Degree)。Degree 值越大, 说明该节点在网络中承担的生物学功能越多, 将 Degree 值 ≥ 2 的基因视为慢性萎缩性胃炎向胃癌转变的关键基因。

1.5 治疗慢性萎缩性胃炎中药分析 将基因名输入 HERB 数据库^[4], 又称本草组鉴 (<http://herb.ac.cn/>), 可得到作用于此基因的中药, 将慢性萎缩性胃炎与胃癌的 DEGs 输入本草组鉴, 以 $P < 0.05$ 为标准进行中药筛选^[5], 将筛选所得的中药进行频次统计, 得出频次最高的 3 味中药。

1.6 中药系统性评价 根据文献的支持程度, 再次遴选出 1 味与该病的治疗最为相关的中药, 采用系统评价的方式对以该药为君药的方剂治疗慢性萎缩性胃炎的效果作进一步的验证。

1.6.1 文献检索 在英文数据库及中文数据库中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CMB), 检索所有以上中药治疗慢性萎缩性胃炎的文献, 选择以该味中药为君药的文献进行系统评价, 所有数据库检索时间均为建库至 2020 年 12 月。

1.6.2 纳入标准 国内外的盲法与非盲法的随机对照试验, 语言仅限于中文与英文。研究对象为慢性萎缩性胃炎, 诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见 (2017 年, 上海)》^[1], 临床表现、内镜及病理检查、实验室检查均提示为慢性萎缩性胃炎, 服药方式为口服, 不限性别、年龄与病程。试验组给予纯中药汤剂加减口服治疗; 对照组给予萎缩性胃炎的常规诊疗手段如吗丁啉、胃复春、质子泵抑制剂等口服治疗。

1.6.3 排除标准 重复文章、经验类、综述类文章、无全文文章及因资料不全无法进行数据提取的文章; 试验设计不严谨、动物实验研究。

1.6.4 数据提取与质量评价 由 2 位研究者分别检索文献, 并根据录入排除标准对检索所得文献进行纳排, 使用标准资料对纳入文献的数据进行提取, 通过第 3 位研究者对所产生的分歧确定共识意见。运用 Jadad 量表对纳入临床试验的方法学质量进行评估^[6], 最低 1 分, 最高 5 分, 1~2 分视为低质量研究, 3~5 分视为高质量研究。采用

Rstudio 软件的 Meta 包进行数据分析, 分别选取平均差 (meandifference, MD)、相对危险度 (riskratio, RR) 作为连续型变量和二分类变量的疗效分析统计量, 以 95% CI 表示。当 $P > 0.10$, $I^2 \leq 50\%$ 时, 可认为无异质性, 采用固定效应模型分析; 当 $P \leq 0.10$, $I^2 > 50\%$ 时, 认为有异质性, 使用随机效应模型分析并进行亚组分析或敏感性分析^[7]。采用漏斗图进行发表性偏倚的检测, 如具有偏倚, 运用剪补法检验偏倚的影响性^[8]; 如纳入数据不能进行 Meta 分析时, 则行描述性分析。

2 结果

2.1 数据质量检验 下载慢性萎缩性胃炎和胃癌的基因芯片数据 (GSE116312、GSE55696) 后, 运用 R 语言的 fitPLM 函数对数据结果进行回归计算, 并绘制 GSE116312 芯片 NUSE 箱型图, 见图 1。经过检验, 可以看出基因芯片数据 (GSE116312、GSE55696) 质量可靠, 可进行进一步的研究。

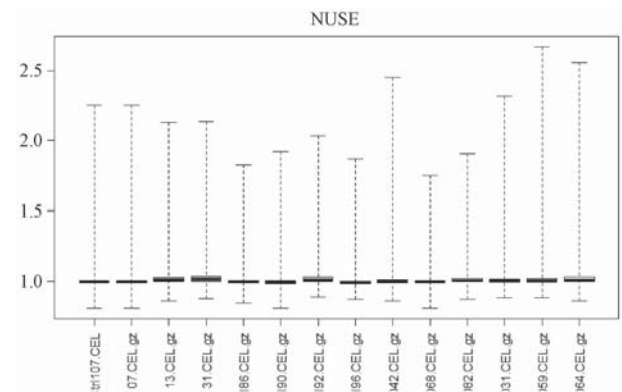


图1 NUSE 箱型图

2.2 差异基因 经过初步筛选后发现, GSE116312 与 GSE55696 中共有的慢性萎缩性胃炎与胃癌的差异基因有 59 个, 其中 36 个基因表达在萎缩性胃炎中低表达, 23 个基因在慢性萎缩性胃炎中高表达, 见图 2。

2.3 慢性萎缩性胃炎与胃癌 DEGs 的 GO 和 KEGG 分析 运用 DAVID 数据库分别对低表达基因及高表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, 结果显示, 下调 DEGs 的 GO 分析可见其生物过程 (biological process, BP) 主要集中在中性粒细胞趋化作用、血小板活化、固有免疫应答、整合素介导的信号通路、MAPK 活性的激活、炎症反应的积极调控等方面; 细胞组成 (cellular component, CC) 主要集中在质膜外侧、质膜、胞外区、胞外外体、膜的组成部分等; 分子功能 (molecular function, MF) 主要表现在 IgG 结合。KEGG 富集发现主要集中在吞噬作用、自然杀伤细胞介导的细胞毒性, 见表 1。上调基因 GO 分析可见 BP 主要集中在消化; CC 主要集中在膜的组成部分、基底外侧质膜、质膜的组成部分; 其 KEGG 富集在胃酸分泌, 见表 2。

2.4 PPI 网络的构建及关键基因分析 通过 Cytoscape 软件分析得出 PPI 蛋白互作图, 见图 3, 得出慢性萎缩性胃炎与胃癌关键的差异基因为免疫球蛋白 E 高亲和蛋白受体 1G



图3 慢性萎缩性胃炎与胃癌差异基因蛋白互作图

富集分析分类	名称	数目	百分比/%	P 值
GOTERM_BP_DIRECT	neutrophil chemotaxis	5	13.888 89	6.32×10^{-6}
GOTERM_BP_DIRECT	platelet activation	4	11.111 11	0.001 223
GOTERM_BP_DIRECT	innate immune response	5	13.888 89	0.007 719
GOTERM_BP_DIRECT	integrin-mediated signaling pathway	3	8.333 33	0.014 316
GOTERM_BP_DIRECT	activation of MAPK activity	3	8.333 33	0.016 584
GOTERM_BP_DIRECT	Fe-gamma receptor signaling pathway involved in phagocytosis	3	8.333 33	0.022 872
GOTERM_BP_DIRECT	vasodilation	2	5.555 56	0.0255 48
GOTERM_BP_DIRECT	inflammatory response	4	11.111 11	0.032 148
GOTERM_CC_DIRECT	external side of plasma membrane	6	16.666 67	4.39×10^{-5}
GOTERM_CC_DIRECT	plasma membrane	15	41.666 67	0.011 873
GOTERM_CC_DIRECT	extracellular region	8	22.222 22	0.026 777
GOTERM_CC_DIRECT	extracellular exosome	11	30.555 56	0.028 488
GOTERM_CC_DIRECT	integral component of membrane	16	44.444 44	0.035 556
GOTERM_MF_DIRECT	IgG binding	3	8.333 33	1.89×10^{-4}
KEGG_PATHWAY	phagosome	4	11.111 11	0.006 520
KEGG_PATHWAY	tuberculosis	4	11.111 11	0.010 282
KEGG_PATHWAY	leishmaniasis	3	8.333 33	0.014 444
KEGG_PATHWAY	natural killer cell mediated cytotoxicity	3	8.333 33	0.039 663
KEGG_PATHWAY	osteoclast differentiation	3	8.333 33	0.045 130

富集分析分类	名称	数目	百分比/%	<i>P</i> 值
GOTERM_BP_DIRECT	digestion	3	13.043 48	0.002 273
GOTERM_CC_DIRECT	integral component of membrane	12	52.173 91	0.017 134
GOTERM_CC_DIRECT	basolateral plasma membrane	3	13.043 48	0.018 012
GOTERM_CC_DIRECT	integral component of plasma membrane	6	26.086 96	0.019 971
KEGG_PATHWAY	gastric acid secretion	3	13.043 48	0.004 731

表 3 慢性萎缩性胃炎与胃癌差异基因中的关键基因

编号	靶标基因	自由度
1	FCER1G	8
2	FCGR2A	7
3	FCGR3A	7
4	MNDA	7
5	NCF2	7
6	S100A9	5
7	VAV3	4
8	IL2RA	4
9	TNFRSF9	4
10	AGT	4
11	CSF3R	3
12	CD69	3
13	RNASE2	3
14	SAA1	3
15	MUC1	2
16	CLEC7A	2
17	CCND2	2
18	CCKBR	2
19	SSTR1	2

2.5 治疗慢性萎缩性胃炎的相关中药的分析 在本草组鉴 (<http://herb.ac.cn/>) 中经过筛选并统计频次, 发现与

DEGs 作用最密切的前 3 味中药是沙苑子、丹参、甘草, 其中丹参具有活血祛瘀、通行血脉的功效, 在治疗脘腹疼痛、症瘕积聚等疾病时常以此为主药。久病血瘀是慢性萎缩性胃炎发生发展的重要病机, 是胃黏膜萎缩的发生发展乃至恶化的重要因素^[9], 因而选择中药丹参作为研究目标, 采用系统评价的方式作进一步的验证。

2.6 系统评价文献筛选、质量评价及纳入研究的特征 以“丹参”“萎缩性胃炎”“慢性萎缩性胃炎”等关键词在上述数据库中检索, 共有相关文献 464 篇, 通过阅读摘要和题目排除重复文献 96 篇, 排除经验类、综述类等不符合研究目的文献 330 篇, 最终对 38 篇文献进行全文阅读, 其中符合丹参为君药的方剂为丹参饮和复方丹参滴丸。丹参饮出自《时方歌括》, 陈修园称其“治心痛胃脘诸痛多效”, 药物组成精当, 药简力专, 本方中起主要作用的药物为丹参, 因而以丹参饮做系统评价, 最后纳入符合纳排条件的文献共 7 篇^[10-16], 全部为中文文献, 总计 640 例患者, 文献筛选流程及结果见图 4。其中 5 篇文献质量评分为 1 分^[10,12-13,15-16], 1 篇文献为 2 分^[11], 仅有 1 篇为 3 分^[14], 见表 4。7 个随机对照试验 (RCT) 的基本特征见表 5。

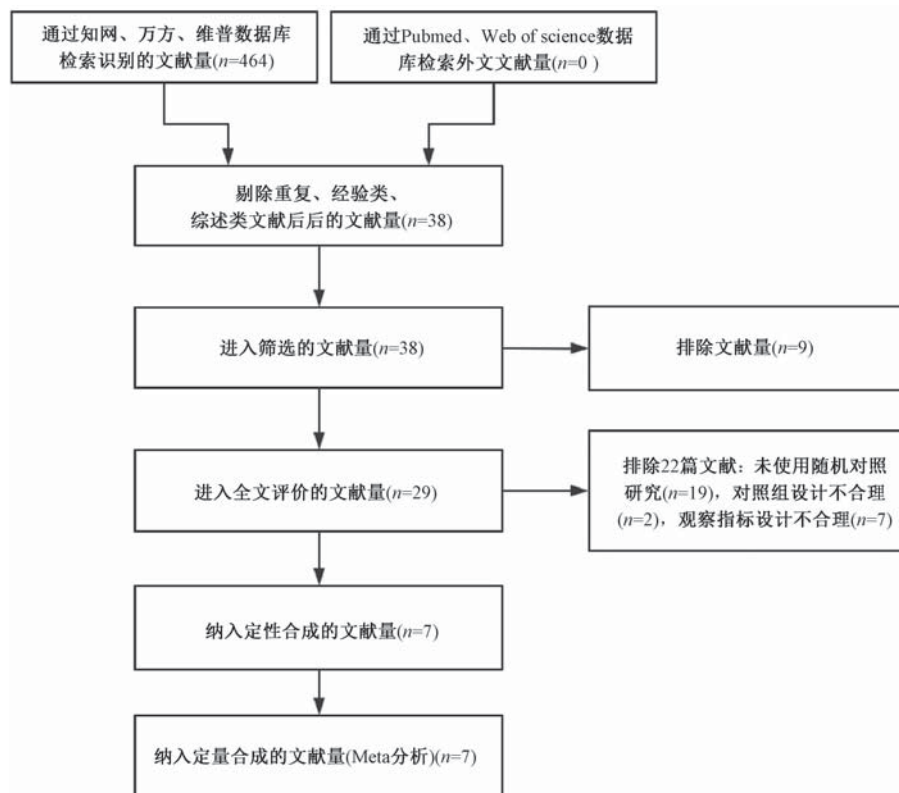


图 4 文献筛选流程

2.7 Meta 分析

2.7.1 临床总有效率 7 个 RCT 皆对临床总有效指标进行了比较, 共有 640 例患者, 其中实验组 322 例, 对照组 318 例。异质性检验分析显示 7 个研究之间具备统计学同质性 ($P=0.39$, $I^2=5\%$), 符合使用固定效应模型的条件。Meta

分析结果显示, 实验组与对照组临床疗效差异具有统计学意义 ($P<0.000\ 01$), 合并相对危险度 (RR) = 1.24, 95% 置信区间为 [1.15, 1.33]。Meta 分析显示可认为丹参饮加减在临床疗效上明显优于对照组, 见图 5。

表 4 纳入文献质量评分

纳入文献	文献年份	随机序列产生	随机化隐藏	盲法	退出或失访	Jadad 研究
赵静等 ^[10]	2014 年	1	0	0	0	1
隋华章等 ^[11]	2011 年	2	0	0	0	2
马秀娥 ^[12]	2015 年	1	0	0	0	1
刘丽等 ^[13]	2017 年	1	0	0	0	1
刘锋 ^[14]	2019 年	2	0	0	1	3
李广琴 ^[15]	2011 年	1	0	0	0	1
樊斗霜 ^[16]	2013 年	1	0	0	0	1

表 5 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量		平均年龄/岁		干预措施		疗程/d	结局指标
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
赵静等 ^[10]	51	51	40.12	40.22	旋覆代赭汤合丹参饮加减	胃复春	28	临床疗效、病理疗效
隋华章等 ^[11]	30	30	56.65±2.78	58.22±2.33	丹参饮合半夏泻心汤	庆大霉素普鲁卡因 VB12 颗粒+莫沙比利	120	临床疗效、病理疗效、Hp 转阴率
马秀娥 ^[12]	110	110	48	48	丹参饮合沙参麦冬汤	吗丁啉	90	临床疗效
刘丽等 ^[13]	25	23	54.8±5.5	51.6±4.8	丹参饮合柴芍六君汤	胃复春	90	临床疗效、病理疗效
刘锋 ^[14]	30	30	48.83±13.14	51.77±13.12	丹参饮合参苓白术散	胃复春	270	临床疗效、症状积分、病理疗效、Hp 转阴率
李广琴 ^[15]	45	45	—	—	丹参饮合良附丸	奥美拉唑肠溶胶囊+阿莫西林胶囊+克拉霉素片+复方雷尼替丁胶囊	90	临床疗效、病理疗效
樊斗霜 ^[16]	32	30	41.78±1.44	41.3±1.24	枳实消痞丸(汤)合丹参饮加减	维酶素片+吗丁啉	30	临床疗效、症状积分、病理积分

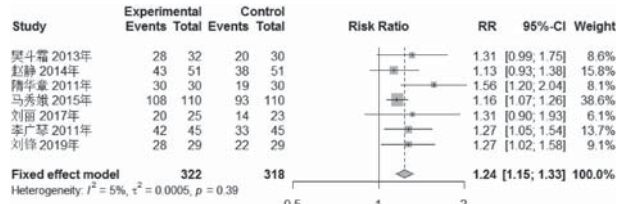


图 5 临床总有效率 Meta 分析

2.7.2 病理疗效 5 个 RCT 对病理疗效进行了比较, 运用 RR、95% 置信区间作为效应量的表达方式。统计显示异质性检验显示, $P=0.45$, $I^2=0\%$, 说明 5 个 RCT 之间异质性较低, 故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 实验组与对照组临床疗效差异具有统计学意义 ($P<0.000\ 01$), 合并 $RR=1.34$, 95% 置信区间为 $[1.15, 1.55]$ 。Meta 分析显示可认为丹参饮加减在病理疗效上明显优于对照组, 见图 6。

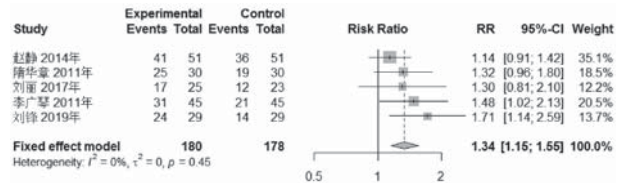


图 6 病理总有效率 Meta 分析

2.7.3 Hp 转阴率 2 个 RCT 均对 Hp 转阴率进行了比较, 共有 79 例患者, 其中实验组 39 例, 对照组 40 例。异质性检验分析显示 2 个研究之间具备统计学同质性 ($P=0.35$,

$I^2=5\%$), 因此采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 实验组与对照组 Hp 转阴率差异不具有统计学意义 ($P=0.157\ 4$), 见图 7。

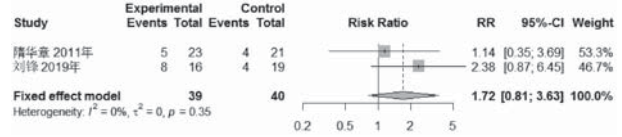


图 7 Hp 转阴率 Meta 分析

2.8 脱落、失访及不良反应 1 个 RCT 报道了脱落和失访情况, 但未提及原因; 7 个 RCT 均未报道不良反应。

2.9 发表偏倚分析 对临床总有效率为效应指标的研究进行倒漏斗图分析, 可见 2 个数据分布在漏斗图左侧, 5 个数据分布在漏斗图的右侧, 说明纳入的文献存在明显的发表偏倚, 见图 8。运用剪补法 trimfill 函数计算缺失值, 将缺失值与原有的结果合并, 显示异质性仍较低 ($I^2=21.7\%$, $P=0.24$), 采用固定效应模型, $RR=1.24$, 95% 置信区间为 $[1.11, 1.25]$ 。数据变化不明显, 说明发表偏倚影响不大, 结果真实性好。

3 讨论

3.1 慢性萎缩性胃炎与胃癌 DEGs 分析 慢性萎缩性胃炎主要与幽门螺杆菌的感染、胆汁反流、免疫因素有关^[17-20]。通过生信分析发现, 慢性萎缩性胃炎与胃癌的差异基因有 59 个, 其中 36 个基因表达下调, 23 个基因表达上调, 关键基因为 *FCER1G*、*FCGR2A*、*FCGR3A*、*MNDA*、*NCF2*、*S100A9*、*ACT*、*SAA1*、*SSTR1*、*VAV3* 等。

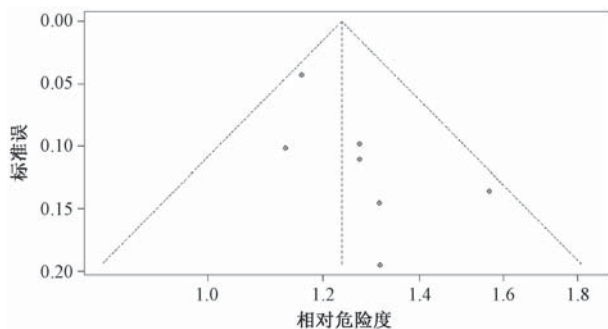


图 8 偏倚分析

AGT 基因编码的血管紧张素原参与肾素-血管紧张素系统 (RAS), 可调节和维持人体内环境的相对稳定^[21]。Sugimoto 等^[22]发现幽门螺杆菌会导致 RAS 成分过度表达, 如血管紧张素 II (Ang II) 受体。Ang II 可以诱导 VEGF-A 的表达, 使细胞过度增殖, 促使胃黏膜细胞的癌变^[23]。血清淀粉样蛋白 A (SAA), 可由 IL-6、TNF- α 刺激肝细胞产生^[24], SAA 受体包括 FPR1-1/ALX、SR-BI、RAGE、TANIS 等^[25-27], SAA 与受体结合可发挥调控白细胞迁移、促进炎症等作用^[26-28]。FCER 与 FCGR 编码的是免疫球蛋白受体 (FcR), 免疫球蛋白识别结合抗原后, 与先天免疫细胞结合, 介导吞噬作用、I 型超敏反应。故 FCER 与 FCGR 与自身免疫性疾病有关, 而免疫反应的改变可能使自身免疫性胃炎向胃癌转变^[29]。幽门螺杆菌感染可以促进 FcR 介导的免疫反应, 间接导致胃黏膜癌变^[30]。SIPRI 编码的类固醇受体共激活因子相互作用蛋白受体位于类固醇受体共刺激因子上, 可以抑制类固醇受体共刺激因子的活性, 阻止类固醇受体进入细胞核, 进而起到抑制转录的作用^[31]。S100A9 编码形成钙卫蛋白^[32], 钙卫蛋白可通过介导 p38 细胞分裂素活化蛋白激酶的磷酸化诱导 NF- κ B 的激活, 从而促进胃癌细胞的迁移和侵袭^[33]。CCND2 属于细胞周期素, 其含量随细胞有丝分裂的不同时期而变化, 可能通过活化周期蛋白依赖激酶调节细胞周期参与细胞的增殖^[34], 从而导致胃癌的发生。

现有研究成果支持生信分析结果, *FCER1G*、*FCGR2A*、*FCGR3A*、*MNDA*、*NCF2*、*S100A9*、*AGT*、*SAA1*、*SSTR1*、*VAV3* 等基因是慢性萎缩性胃炎向胃癌转化的关键分子。

3.2 慢性萎缩性胃炎与胃癌 DEGs 富集信号通路分析 自然杀伤细胞 (NK) 是人体中关键的免疫细胞, 它具有抑癌、调节免疫的作用^[35]。自然杀伤细胞介导的细胞毒性即 NK 细胞通过定向释放溶解颗粒或通过诱导相关受体介导的凋亡来杀死癌细胞^[36]。在胃炎及胃癌组织中均可见 NK 细胞表达, 但胃癌组 NK 细胞的表达要高于慢性胃炎组^[37], 与本文研究结果一致。由于很多治疗癌症的免疫制剂有赖于通过细胞毒性来发挥作用, 因此研究此途径的具体机制具有一定的临床意义。

3.3 治疗慢性萎缩性胃炎相关中药分析 慢性萎缩性胃炎后期常有气滞血瘀^[38]。通过本草组鉴分析结合专业知识可知以丹参为主药的方剂可作用于慢性萎缩性胃炎的关键基

因, 故进行丹参饮加减治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价, 发现丹参饮的临床疗效与病理疗效均高于常规治疗。但也存在诸多问题, ①纳入文献的随机方法未作详细报告、均未使用盲法、报告存在偏倚风险; ②缺乏对患者的随访、病例脱落、临床不良反应的报告; ③文献量较少、Jadad 评分较低。

综上所述, 慢性萎缩性胃炎向胃癌转化过程与 *FCER1G*、*FCGR2A*、*FCGR3A*、*MNDA*、*NCF2*、*S100A9*、*AGT*、*SAA1*、*SSTR1*、*VAV3* 等基因及自然杀伤细胞介导的细胞毒性关系密切, 中药丹参对治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效较好。本研究为疾病的诊断提供了潜在标志物, 为临床选药提供了思路。但由于纳入文献数量较少, 质量较低, 有待今后出现更多高质量循证医学证据后再进行系统评价。

参考文献:

- [1] 张声生, 唐旭东, 黄穗平, 等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (7): 3060-3064.
- [2] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 1988, 48 (13): 3554-3560.
- [3] 魏 玮, 杨 洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (1): 36-40.
- [4] Fang S S, Dong L, Liu L, et al. HERB: a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (D1): D1197-D1206.
- [5] Kong Q, Ma Y, Yu J, et al. Predicted molecular targets and pathways for germalone, curdione, and furanodiene in the treatment of breast cancer using a bioinformatics approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 15543.
- [6] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17 (1): 1-12.
- [7] 杨 娟, 郑青山. Meta 分析的统计学方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10 (11): 1309-1314.
- [8] Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis [J]. *Biometrics*, 2018, 74 (3): 785-794.
- [9] 黄远程, 潘静琳, 黄超原, 等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证型、证素演变规律文献研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60 (20): 1778-1783.
- [10] 赵 静, 刘顺庚. 旋覆代赭汤合丹参饮加减治疗慢性萎缩性胃炎 51 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30 (1): 119-120.
- [11] 隋华章, 张晓莉, 萧 峰. 半夏泻心汤合丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生 60 例分析 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8 (48): 133-134.
- [12] 马秀娥. 沙参麦冬汤合丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (5): 82; 84.
- [13] 刘 丽, 韩远峰, 郭益湘. 柴芍六君汤合丹参饮加减治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33 (2): 123-124.

- [14] 刘 锋. 参苓白术散合丹参饮治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [15] 李广琴. 丹参饮合良附丸加味治疗萎缩性胃炎瘀血阻滞型 45 例[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(15): 1218-1219.
- [16] 樊斗霜. 枳实消痞丸(汤)合丹参饮加味治疗慢性萎缩性胃炎 32 例[J]. 西部中医药, 2013, 26(2): 72-74.
- [17] Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, *et al.* Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia; a multicenter study of 2283 cases[J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(5): 519-525.
- [18] Kashiwagi H. Ulcers and gastritis[J]. *Endoscopy*, 2003, 35(1): 9-14.
- [19] Flores-Luna L, Bravo M M, Kasamatsu E, *et al.* Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American countries with difference gastric cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 64: 101630.
- [20] Coati I, Fassan M, Farinati F, *et al.* Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42): 12179-12189.
- [21] Verhoest G, Dolley-Hitze T, Jouan F, *et al.* Renin-angiotensin system and urological cancers[J]. *Prog Urol*, 2014, 24(2): 73-79.
- [22] Sugimoto M, Yamaoka Y, Shirai N, *et al.* Role of renin-angiotensin system in gastric oncogenesis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(3): 442-451.
- [23] Goswami A M. Computational analyses prioritize and reveal the deleterious nsSNPs in human angiotensinogen gene[J]. *Comput Biol Chem*, 2020, 84: 107199.
- [24] Yap S H, Moshage H J, Hazenberg B P, *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) inhibits interleukin (IL) -1 and/or IL-6 stimulated synthesis of C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) in primary cultures of human hepatocytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1091(3): 405-408.
- [25] Du J L, Sun C K, Lv B, *et al.* Association of SelS mRNA expression in omental adipose tissue with Homa-IR and serum amyloid A in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(13): 1165-1168.
- [26] Baranova I N, Souza A C P, Bocharov A V, *et al.* Human SR-BII mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling *in vitro* and *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175824.
- [27] Sukkar M B, Wood L G, Toozé M, *et al.* Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3): 721-729.
- [28] Ghweil A A, Osman H A, Hassan M H, *et al.* Validity of serum amyloid A and HMGB1 as biomarkers for early diagnosis of gastric cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 117-126.
- [29] Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 377.
- [30] Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8): 2939-2949.
- [31] 秦海荣. SIP 促进生物钟蛋白的磷酸化[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [32] Donato R, Cannon B R, Sorci G, *et al.* Functions of S100 proteins[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 24-57.
- [33] Wu W, Juan W C, Liang C R M Y, *et al.* S100A9, GIF and AAT as potential combinatorial biomarkers in gastric cancer diagnosis and prognosis[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2012, 6(3-4): 152-162.
- [34] Wang W, Medeiros L J. Utility of Cyclin D1 in the diagnostic workup of hematopoietic neoplasms: What can Cyclin D1 do for us? [J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(5): 281-291.
- [35] Marcus A, Gowen B G, Thompson T W, *et al.* Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells[J]. *Adv Immunol*, 2014, 122: 91-128.
- [36] Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6): 1319-1329.
- [37] 程 贵, 蒋敬庭, 鲁常青, 等. 自然杀伤细胞在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1195-1197.
- [38] 黄远程, 黄超原, 梁怀枫, 等. 慢性非萎缩性胃炎与慢性萎缩性胃炎证候、证素分布规律文献研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(16): 1417-1422.