

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.019

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190128.0855.014.html(2019-01-28)

慢性萎缩性胃炎胃黏膜 Runx3 基因及蛋白表达与幽门螺杆菌感染的关系研究*

夏 韬^{1,2}, 丁西平^{1△}, 朱 敏², 王 卫²

(1. 安徽医科大学附属省立医院消化内科, 合肥 230001; 2. 安徽省庐江县人民医院消化内科 231500)

[摘要] **目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染对慢性萎缩性胃炎(CAG)患者胃黏膜 Runx3 表达的影响,以及根除 Hp 后 CAG 患者胃黏膜 Runx3 表达的变化。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月确诊的 CAG 患者 80 例,其中 53 例 Hp 阳性者为观察组,27 例 Hp 阴性者为对照组,比较两组患者 Runx3 mRNA 和蛋白表达水平。观察组所有患者进行根除 Hp 治疗,比较根除 Hp 前后患者胃黏膜 Runx3 mRNA 和蛋白表达的变化。**结果** 观察组 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化阳性率(52.8%)高于对照组(29.6%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.890, P=0.049$)。观察组患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平(0.82 ± 0.22)低于对照组(0.89 ± 0.28),差异无统计学意义($P=0.221$);观察组患者 Runx3 蛋白的表达水平(0.38 ± 0.22)低于对照组(0.50 ± 0.24),差异有统计学意义($t=1.233, P=0.035$)。观察组 53 例患者根除 Hp 治疗后 44 例 Hp 转阴,根除 Hp 后患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白($0.88 \pm 0.22, 0.42 \pm 0.21$)表达较根除前($0.83 \pm 0.23, 0.38 \pm 0.22$)升高,差异均有统计学意义($t=-3.249, -3.166, P=0.002, 0.003$)。**结论** Hp 感染可降低 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 和蛋白的表达,根除 Hp 后 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白表达上调。

[关键词] 胃炎,萎缩性;螺杆菌,幽门;Runx3 基因;根除治疗**[中图分类号]** R573.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0625-05

Relationship between expression of Runx3 gene and protein in gastric mucosa of patients with chronic atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection*

XIA Tao^{1,2}, DING Xiping^{1△}, ZHU Min², WANG Wei²

(1. Department of Gastroenterology, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China; 2. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Lujiang County, Hefei, Anhui 231500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Helicobacter pylori (Hp) infection on Runx3 expression in gastric mucosa of patients with chronic atrophic gastritis (CAG), and observe changes of Runx3 expression in gastric mucosa of patients with CAG after Hp eradication therapy. **Methods** A total of 80 patients diagnosed with CAG from January 2016 to June 2017 were selected, and were divided into the observation group (53 cases with Hp infection) and the control group (27 cases without Hp infection). The Runx3 mRNA and protein expressions of the two groups were compared. All patients in the observation group received Hp eradication therapy, and the expression levels of Runx3 mRNA and protein before and after Hp eradication therapy were compared. **Results** The positive rate of Runx3 gene methylation in gastric mucosa in the observation group (52.8%) was higher than that of the control group (29.6%), there was statistically significant difference ($\chi^2 = 3.890, P=0.049$). The Runx3 mRNA expression level in gastric mucosa in the observation group (0.82 ± 0.22) was lower than that in the control group (0.89 ± 0.28), there was no statistically significant difference ($P=0.221$); the Runx3 protein expression in gastric mucosa in the observation group (0.38 ± 0.22) was also lower than that in the control group (0.50 ± 0.24), there was statistically significant difference ($t=1.233, P=0.035$). After Hp eradication therapy 44 of 53 cases in the observation group turned to Hp-negative. The Runx3 mRNA and protein levels of patients in the observation group after Hp eradication were significantly increased compared with before Hp eradication therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Hp infection can reduce the Runx3 mRNA and protein expression in gastric mucosa of patients with CAG, and the expression levels are up-regulated after Hp eradication.

[Key words] gastritis, atrophic; Helicobacter pylori; Runx3 gene; eradication therapy

* 基金项目:安徽省科技厅公益性技术应用研究(1604f0804018)。 作者简介:夏韬(1981—),副主任医师,在读硕士,主要从事胃癌前病变方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: dingxipingyx@163.com。

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,严重威胁人类的健康。近年来,随着人们良好饮食习惯的形成及幽门螺杆菌(Hp)的根除,胃癌的发病率有所下降,但发病率及病死率仍高居全球前列^[1-2]。据 2015 年中国癌症数据报告,我国胃癌的发病率和病死率在恶性肿瘤中均高居第 2 位^[3]。胃癌发生受多种因素影响,并且是一个多阶段的逐步发展过程。在慢性萎缩性胃炎(CAG)的基础上发生的肠上皮化生和不典型增生等变化被称为胃癌前病变,其是否进一步发展为胃癌还受 Hp 感染、环境和遗传等多因素的影响^[4-5]。Runx3 基因作为目前公认的抑癌基因,近年来研究认为其甲基化与胃癌及 CAG 密切相关^[6]。因此,通过研究 CAG 患者胃黏膜中 Runx3 基因表达与 Hp 感染的关系,对了解二者在 CAG 中的相互影响具有重要意义。本研究使用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)及免疫蛋白印迹法(Western blot)分析了 CAG 患者根除 Hp 前后胃黏膜中 Runx3 基因及蛋白表达的变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于庐江县人民医院及安徽省立医院经胃镜检查及病理证实的 CAG 患者 80 例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 18 岁;(2)首次诊断患者;(3)经胃镜及病理证实为中、重度 CAG;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)自身免疫性胃炎、胃食管反流病、消化道溃疡及消化道出血等消化道其他良性病变患者;(2)消化道恶性肿瘤患者;(3)近期(3 个月)内服用叶酸、维生素 B₁₂ 的患者;(4)有胃部手术史的患者;(5)伴有严重心脑血管病、全身感染性疾病及脏器衰竭的患者;(6)妊娠期、哺乳期或准备受孕的妇女;(7)不愿按要求完成研究或有精神病的患者。本研究经安徽省立医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。根据 Hp 感染情况,将 53 例 Hp 阳性患者作为观察组,将 27 例 Hp 阴性患者作为对照组。两组间性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟及饮酒比例等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:凝胶图像分析仪(珠海黑马医学仪器有限公司),Tprofessional Thermocyc-

ler PCR 仪(美国 Biometra 公司),实时定量 PCR 仪(美国 ABI 公司),紫外分光光度计(日本日立公司),低温高速离心机、电子天平、移液器(德国 Eppendorf 公司)。主要试剂:组织基因组提取试剂盒(天根生化科技有限公司)、Wizard DNA Clean-Up System 试剂(美国 Promega 公司)、PCR 引物(大连宝生物工程有限公司)、甲基化酶 SssI(美国 New England Biolabs 公司),Taq plus PCR Master-Mix、SYBR Green I Mastex、Runx3 小鼠抗人单抗(美国 Santa Cruz 公司),羊抗鼠 IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 试验方法 (1)胃镜检查:纳入者均由固定的内镜医师行胃黏膜取材,根据病变部位选取胃黏膜进行活检病理检查及液氮保存。病理检查由两名病理科医师进行读片确定。(2)诊断:CAG 的诊断参照《中国慢性胃炎共识意见》^[4],包括内镜诊断和病理诊断;确诊以病理诊断为依据。(3)Hp 检验:采用国际公认的金标准 C13 尿素呼气试验。(4)Hp 根治:参照《第 4 次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[7]推荐方案,根治 2 个月复查 C13 尿素呼气试验。(5)Runx3 基因甲基化检测:对提取 DNA 进行亚硫酸氢钠修饰和纯化,然后进行甲基化特异性 PCR(MSP)及电泳分析。(6)Runx3 基因 mRNA 的表达:提取胃镜所取胃黏膜组织 mRNA,反转录合成 cDNA;设标准品校正和去离子水(ddH₂O)代替 DNA 模板的阴性对照,每份样品均同时做 2 个平行复孔进行 qPCR。以 β -actin 为内参,并对所有样品进行均一化处理。(7)Runx3 蛋白表达的测定:提取总蛋白后进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,Runx3 检测条带 44×10^3 ,内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)条带 36×10^3 。Image J 软件分析条带灰度值,目的蛋白相对表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参条带灰度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,同组根除 Hp 前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

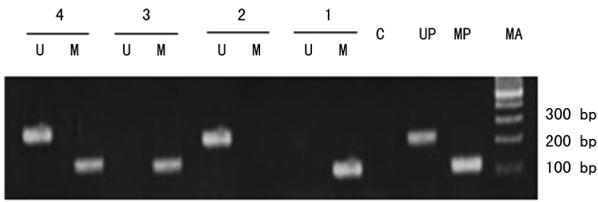
2 结果

2.1 Hp 感染对中、重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基

表 1 两组一般资料比较

| 组别 | <i>n</i> | 男/女(<i>n/n</i>) | 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 吸烟(<i>n</i>) | 饮酒(<i>n</i>) | 中/重度(<i>n/n</i>) |
|---------------------|----------|-------------------|--------------------------|--|----------------|----------------|--------------------|
| 观察组 | 53 | 39/14 | 48.8±8.7 | 24.2±1.39 | 25 | 42 | 38/15 |
| 对照组 | 27 | 20/7 | 47.8±9.1 | 24.3±1.48 | 15 | 20 | 17/10 |
| <i>t</i> / χ^2 | | 0.002 | 0.468 | -0.183 | 0.503 | 0.274 | 0.635 |
| <i>P</i> | | 0.962 | 0.641 | 0.856 | 0.478 | 0.600 | 0.425 |

因甲基化的影响 MSP 法检测 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化情况,见图 1。对照组中 8 例患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化,阳性率为 29.6%(8/27);观察组中 28 例患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化,阳性率为 52.8%(28/53)。两组 Runx3 基因甲基化阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.890, P=0.049$)。



MA: 标记物;MP: 甲基化阳性对照;UP: 非甲基化阳性对照;C: 空白对照;1: 观察组重度 CAG 患者胃黏膜标本;2: 对照组中度 CAG 患者胃黏膜标本;3: 观察组中度 CAG 患者胃黏膜标本;4: 对照组重度 CAG 患者胃黏膜标本

图 1 MSP 法检测 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化

2.2 Hp 感染对中、重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因 mRNA 和蛋白表达的影响 观察组患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平低于对照组,差异无统计学意义($t=1.233, P=0.221$)。亚组分析显示,观察组中度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平低于对照组中度 CAG 患者,差异无统计学意义($t=0.552, P=0.583$);观察组重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平低于对照组重度 CAG 患者,差异有统计学意义($t=2.226, P=0.036$),见表 2。观察组 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平低于对照组,差异有统计学意义($t=2.143, P=0.035$),见图 2。亚组分析显示,观察组中度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平低于 Hp 阴性的对照组中度 CAG 患者,差异无统计学意义($t=1.468, P=0.148$);观察组重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平低于对照组重度 CAG 患者,差异有统计学意义($t=2.240, P=0.035$),见表 2。

表 2 两组 Runx3 mRNA 及蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CAG 分级 | n | Runx3 mRNA | Runx3 蛋白 |
|-----|--------|----|------------|------------|
| 对照组 | 中、重度 | 27 | 0.89±0.28 | 0.50±0.24 |
| | 中度 | 17 | 0.91±0.33 | 0.52±0.27 |
| | 重度 | 10 | 0.87±0.16 | 0.46±0.18 |
| 观察组 | 中、重度 | 53 | 0.82±0.22 | 0.38±0.22* |
| | 中度 | 38 | 0.87±0.22 | 0.41±0.23 |
| | 重度 | 15 | 0.71±0.18* | 0.31±0.16* |

*: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.3 根除 Hp 对中、重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因甲基化、mRNA 及蛋白表达的影响 根除 Hp 治疗后 2 个月复查,观察组 53 例 CAG 患者中 44 例转阴,9 例仍为阳性(中度 CAG 患者 6 例、重度 CAG 患者 3

例)。观察组中 44 例 Hp 转阴 CAG 患者根除 Hp 前有 22 例 Runx3 基因甲基化阳性,根除后 6 例转为阴性。与根除前比较,根除 Hp 后中重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平升高,差异有统计学意义($t=-3.249, P=0.002$);亚组分析显示,与根除前比较,根除 Hp 后中度及重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平升高,差异均有统计学意义($t=-2.460, -2.534, P=0.020, 0.028$),见表 3。与根除前比较,根除 Hp 后中重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平升高,差异有统计学意义($t=-3.166, P=0.003$),见图 3;亚组分析显示,与根除前比较,中度及重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平升高,差异均有统计学意义($t=-2.164, -2.724, P=0.038, 0.020$),见表 3。

表 3 CAG 转阴患者根除 Hp 前后 Runx3 mRNA 及蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | CAG 分级 | n | Runx3 mRNA | Runx3 蛋白 |
|-----|--------|----|------------|------------|
| 根除前 | 中、重度 | 44 | 0.83±0.23 | 0.38±0.22 |
| | 中度 | 32 | 0.87±0.24 | 0.39±0.24 |
| | 重度 | 12 | 0.73±0.17 | 0.35±0.15 |
| 根除后 | 中、重度 | 44 | 0.88±0.22* | 0.42±0.21* |
| | 中度 | 32 | 0.92±0.23* | 0.42±0.22* |
| | 重度 | 12 | 0.79±0.18* | 0.40±0.17* |

*: $P < 0.05$, 与根除前比较

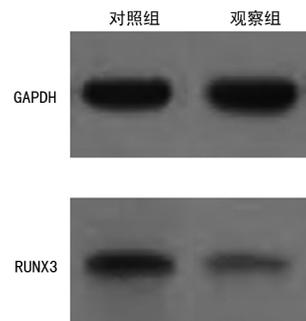


图 2 Western blot 检测 Runx3 蛋白在对照组及观察组 CAG 患者胃黏膜组织中的表达

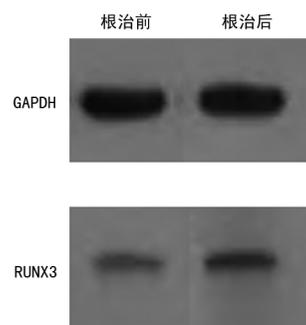


图 3 Western blot 检测 Runx3 蛋白在中重度患者根治前后胃黏膜组织中的表达

3 讨 论

现代医学观点认为,临床多数疾病的发生是由遗

传因素和环境因素共同作用的结果^[8]。如胃癌的发生、发展与遗传学、表观遗传学、Hp 感染及饮食习惯的相关性已得到学术界的公认,而且基因多态性及表观遗传学与 Hp 感染的交互作用研究已有报道^[9-10]。JIA 等^[11]研究显示, Hp 感染所致胃黏膜的慢性炎症可增加患者的遗传基因易感性,能够导致胃黏膜抑癌基因的异常甲基化,在促进胃癌的发生过程中具有重要作用。HONG 等^[12]报道, Hp 感染可通过在胃癌前病变中的炎症反应和低胃酸环境,使伴有白细胞介素-1 β (IL-1 β)基因多态性的患者更易发生胃癌。CAG 的发生、发展亦是基因与环境共同及相互作用的结果。不良环境和 unhealthy 饮食习惯的暴露可通过多种途径影响抑癌基因的表达,包括自身基因多态性及表观遗传学的改变,进而共同促进 CAG 及胃癌的发生、发展。慢性胃炎特别是 CAG 的发生、发展过程受多种因素影响,反复或持续 Hp 感染、不良饮食习惯等均为促进及加重胃黏膜萎缩和肠化生的潜在因素,可导致 CAG 的患病风险增高并增加癌变的可能^[13-15]。

Runx3 基因为 Runx 家族的重要成员之一,目前研究表明 Runx3 启动子区 CpG 岛的异常甲基化可直接导致基因静默和表达缺失引起基因和蛋白表达降低,进而导致其抑癌作用的失活^[16-17]。近年有研究发现, Runx3 基因的抑癌作用源于它是转换生长因子- β (TGF- β)信号转导通路中的转录因子,在 Runx 蛋白的参与下,通过 Smad 复合物与靶位点的结合, TGF- β /Smad 复合物才能从细胞质转入细胞核内的功能靶点,发挥调控细胞生长发育、凋亡和恶性转化等作用^[18]。Runx3 基因内含 2 个高度保守的 CpG 岛,其甲基化水平可影响基因表达;当 Runx3 表达失活时,影响 TGF- β 信号通路的转导,可以参与胃癌等多种疾病的发生^[19-21]。CAG 为胃癌的癌前病变,了解胃癌的多个相关因素,如 Hp 及 Runx 基因在 CAG 中的相互作用具有一定的临床意义。黄唯等^[22]的研究已证实, CAG 患者存在 Runx3 基因的表达下调,且 Runx3 基因表达水平降低与 CAG 及胃癌的发生、发展存在一定的相关性。

有研究认为, Runx3 mRNA 及蛋白的表达与 CAG 的严重程度有关,而甲基化可能是导致 Runx3 蛋白表达下调的主要原因^[23-24]。DNA 甲基化主要发生在富含 CpG 岛的启动子区域,通过该区域的甲基化将直接阻碍转录因子与启动子结合,从而使基因不能转录或转录水平降低^[25]。因此,重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 基因及蛋白表达下降可能与 CAG 患者 Runx3 基因高甲基化影响 mRNA 的表达有关。CHOI 等^[26]研究提示,胃癌伴 Hp 感染患者胃黏膜 Runx3 基因的表达水平低于 Hp 阴性者,考虑与 Hp 感染可能诱使 Runx3 基因甲基化,从而导致抑癌基因

Runx3 失活,下调 Runx3 基因的表达。本研究显示,观察组患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白表达水平低于对照组;亚组分析提示,观察组中度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 蛋白表达水平低于对照组中度 CAG 患者,而 mRNA 的表达水平在观察组与对照组中度 CAG 患者间无明显差异;观察组重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白表达水平均低于对照组重度 CAG 患者,与黄唯等^[22]研究结果相似。提示 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白的表达不但与 CAG 的严重程度相关,而且与 Hp 感染密切相关;尤其在重度 CAG 伴 Hp 感染患者中,胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白的表达下降明显。研究结果显示,观察组患者 Runx3 基因甲基化率高于对照组,因此在 CAG 伴 Hp 感染患者尤其是重度 CAG 伴 Hp 感染患者中, Hp 感染可能在原有 Runx3 基因甲基化基础上诱导甲基化进一步加重,引起抑癌基因 Runx3 失活,导致 Runx3 基因及蛋白表达的下调。Runx3 基因及蛋白低表达和 Hp 感染在胃癌发生、发展过程中有协同作用;因此,在 Hp 感染的 CAG 患者中应予以积极根除 Hp 治疗。

本研究显示,在 CAG 伴 Hp 感染患者尤其是重度 CAG 伴 Hp 感染患者中, Hp 感染可能诱导甲基化进一步加重,导致抑癌基因 Runx3 mRNA 及蛋白表达均明显下降。根除 Hp 治疗后 2 个月,中、重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 及蛋白表达水平明显升高;亚组分析显示,中度及重度 CAG 患者胃黏膜 Runx3 mRNA 表达水平均升高;且根除 Hp 治疗后部分 CAG 患者 Runx3 基因甲基化阳性转为阴性。研究结果进一步证实 Hp 感染可能通过诱导甲基化引起抑癌基因 Runx3 失活,导致 Runx3 基因及蛋白低表达;而在根除 Hp 后,可逆转 Hp 感染所致的抑癌基因 Runx3 mRNA 及蛋白表达下降。因此,在对 Hp 感染的 CAG 患者应积极予以根除 Hp 治疗,可以消除 Hp 在 CAG 发展中作用及激活抑癌基因 Runx3 的抑癌作用,其具体调节机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] FERLARY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.

- [5] 廖莉莉,杨百京. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎合并幽门螺杆菌感染的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(29):4164-4165.
- [6] ZHAO C, LI P, ZHANG L, et al. An observational study on aberrant methylation of Runx3 with the prognosis in chronic atrophic gastritis patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(20):e3356.
- [7] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10):618-625.
- [8] SONG H, HELD M, SANDIN S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(9):1592-1600.
- [9] HULLAR M A, FU B C. Diet, the gut microbiome, and epigenetics[J]. *Cancer J*, 2014, 20(3):170-175.
- [10] BORNSTEIN J, MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori and gastric cancer[J]. *Dig Dis*, 2014, 32(3):249-264.
- [11] JIA Z F, ZHANG S I, CAO X Y, et al. Interaction between Helicobacter pylori and host genetic variants in gastric carcinogenesis[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(18):2127-2134.
- [12] HONG J B, ZUO W, WANG A J, et al. Helicobacter pylori infection synergistic with IL-1 beta gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(4):298-303.
- [13] CHOOI E Y, CHEN H M, SHEN L, et al. Chronic atrophic gastritis is a progressive disease; analysis of medical reports from Shanghai (1985-2009) [J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(5):318-324.
- [14] NOMURA A, GROVE J S, STEMMEMANN G N, et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(3):627-631.
- [15] GAO Q Y, WANG Z H, CHOOI E Y, et al. A novel model might predict the risk of chronic atrophic gastritis; a multicenter prospective study in China[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5):509-517.
- [16] ZHANG X, HE H, ZHANG X, et al. RUNX3 promoter methylation is associated with hepatocellular carcinoma risk; A meta-analysis[J]. *Cancer Invest*, 2015, 33(4):121-125.
- [17] LOTEM J, LEVANON D, NEGREANU V, et al. Runx3 at the interface of immunity, inflammation and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2):131-143.
- [18] BANGSOW C, RUBINS N, GLUSMAN G, et al. The RUNX3 gene-sequence, structure and regulated expression[J]. *Gene*, 2001, 279(2):221-232.
- [19] LI Q L, ITO K, SAKAKURA C, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer [J]. *Cell*, 2002, 109(1):113-124.
- [20] BARUTCU A R, HONG D, LAJOIE B R, et al. RUNX1 contributes to higher-order chromatin organization and gene regulation in breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016(16):30170-30175.
- [21] LIU G, XIANG T, WU Q F, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 enhances proliferation and invasion via RUNX1 in gastric cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(3):99-107.
- [22] 黄唯, 李啸峰, 王安, 等. 胃癌前病变中 H. pylori 感染下调 RUNX 的表达[J]. 岭南急诊医学杂志, 2010, 15(1):15-17.
- [23] 赵春娜, 肖丽丽, 王倍, 等. 慢性萎缩性胃炎患者 Runx3 基因甲基化水平的研究[J]. 胃肠病学, 2016, 21(8):470-473.
- [24] KANG C, SONG J J, LEE J, et al. Epigenetics; an emerging player in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21):6433-6447.
- [25] PATEL T N, ROY S, RAVI R. Gastric cancer and related epigenetic alterations [J]. *E Cancer Med Sci*, 2017, 17(11):714.
- [26] CHOI J, KIM S G, KIM B G, et al. Helicobacter pylori eradication modulates aberrant CpG island hypermethylation in gastric carcinogenesis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 68(5):253-259.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-11-15)

(上接第 624 页)

- [18] 刘鑫, 李玥, 张智喏, 等. 成人起病的家族性地中海热一例 [J]. 协和医学杂志, 2017, 8(22):316-320.
- [19] 乔巧华, 方力争, 沈凯, 等. 家族性地中海热 1 例报道及文献复习[J]. 全科医学临床与教育, 2014, 12(3):349-350.
- [20] 杨晓萍, 朱云杰. 家族性地中海热患者一例的护理体会 [J]. 解放军护理杂志, 2012, 29(9):51-52.
- [21] 周若雯, 马雄, 陈紫暄, 等. 中国成人家族性地中海热 1 例 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(6):381-383.
- [22] 韩丽芳, 蔡军伟, 颜亮, 等. 中国人 MEFV 基因多态性研究[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(11):1234-1235.
- [23] XU H, YANG J, GAO W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome[J]. *Nature*, 2014, 513(7517):237-241.
- [24] GAO W, YANG J, LIU W, et al. Site-specific phosphorylation and microtubule dynamics control Pyrin inflammasome activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(33):4857-4866.
- [25] OZEN S, DEMIRKAYA E, ERER B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4):644-651.

(收稿日期:2018-08-18 修回日期:2018-11-11)