

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220402.2011.013.html\(2022-04-06\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220402.2011.013.html(2022-04-06))

胃癌患者幽门螺杆菌感染与 EGF、EGFR、HER2 表达相关性分析*

王楠^{1,2}, 房玉海², 高雪茹², 姜葵¹

(1. 天津医科大学总医院消化内科 300042; 2. 天津市东丽医院消化内科 300300)

[摘要] **目的** 探讨胃癌患者幽门螺杆菌(Hp)感染与表皮生长因子(EGF)、EGF受体(EGFR)、人EGF受体-2(HER2)表达的关系。**方法** 回顾性分析2019年9月至2021年9月在天津医科大学总医院和天津市东丽医院经病理检查确诊的249例胃癌患者的临床资料。比较Hp阳性与阴性患者临床资料的差异,使用Spearman相关性分析评估Hp感染程度与肿瘤和淋巴结中EGF、EGFR、HER2蛋白表达的相关性。**结果** 249例患者中Hp阳性104例(41.77%),Hp阴性145例(58.23%)。Hp阳性和阴性患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。Hp感染程度与胃癌患者EGF、EGFR、HER2表达无关,差异均无统计学意义($P>0.05$)。肿瘤组织中HER2表达与EGF($r=-0.683$)、EGFR($r=0.461$)、淋巴结中HER2表达($r=0.734$)中度相关。而EGF在肿瘤和淋巴结中的表达均与EGFR表达相关。**结论** 胃癌患者Hp感染与胃癌组织中EGF、EGFR、HER2表达无关。

[关键词] 胃癌;幽门螺杆菌;人表皮生长因子;相关性分析**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2781-04

Correlation between Helicobacter pylori infection and expression of EGF, EGFR and HER2 in patients with gastric cancer*

WANG Nan^{1,2}, FANG Yuhai², GAO Xueru², JIANG Kui¹

(1. Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300042, China; 2. Department of Gastroenterology, Tianjin Dongli Hospital, Tianjin 300300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between Helicobacter pylori (Hp) infection and the expression of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) in the patients with gastric cancer. **Methods** The clinical data of 249 patients with gastric cancer pathologically diagnosed in the General Hospital of Tianjin Medical University and Tianjin Dongli Hospital from September 2019 to September 2021 were analyzed retrospectively. The differences in the clinical data were compared between the patients with Hp positive and negative. The Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between the degree of Hp infection and the expression of EGF, EGFR and HER2 proteins in tumors and lymph nodes. **Results** Among 249 cases, 104 cases (41.77%) were Hp positive and 145 cases (58.24%) were Hp negative. There was no statistically significant difference in the general data between the patients with Hp positive and negative ($P>0.05$). There was no correlation between the degree of Hp infection and the expression of EGF, EGFR and HER2 in the patients with gastric cancer, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The HER2 expression in tumor tissue was moderately correlated with EGF ($r=-0.683$), EGFR ($r=0.461$) and HER2 expression in local lymph nodes ($r=0.734$). The expression of EGF in tumors and lymph nodes was correlated with the level of EGFR. **Conclusion** There is no correlation between Hp infection and the expression of EGF, EGFR and HER2 in gastric cancer tissue of the patients with gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; Helicobacter pylori; human epidermal growth factor; correlation analysis胃癌是我国发病率第二位的肿瘤,每年新发胃癌人数约占全球的40%^[1]。由于目前我国胃癌早期患

* 基金项目:天津市科技计划项目(19ZXDBSY00020)。 作者简介:王楠(1981-),主治医师,硕士,主要从事幽门螺旋杆菌感染及内镜早癌筛查的研究。

者诊断率较低,导致胃癌患者整体 5 年生存率仍不足 50%^[1]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)在胃癌进展中发挥作用,35%~60%的胃癌与 Hp 感染有关^[2-3]。但 Hp 引发肿瘤形成和进展潜在分子机制仍未完全明确^[4],目前 Hp 感染是否能影响与胃癌发生相关蛋白表达也存在争议^[5]。尽管多项研究已表明表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)家族中的 EGF、EGF 受体(EGF receptor, EGFR)、人 EGF 受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在胃癌组织中表达增加,并被认为与胃癌形成和进展有关^[6-8]。但关于 Hp 感染与胃癌组织中 EGF、EGFR、HER2 表达的关系的研究结论仍存在矛盾^[9]。如有研究表明胃癌患者 Hp 感染与 HER2 表达无关^[7],而有文献报道 Hp 感染可诱导胃黏膜 HER2 过表达^[10-11]。本研究探讨了胃癌患者 Hp 感染与 EGF、EGFR、HER2 表达的关系,旨在为今后进一步对胃癌患者的研究和治疗提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 9 月至 2021 年 9 月天津医科大学总医院和天津市东丽医院诊断的 249 例胃癌患者的临床资料。纳入标准:(1)通过手术或内镜下标本病理检查确诊为胃癌;(2)通过组织病理学检查明确为 Hp 感染;(3)未行 Hp 根治治疗或治疗失败。排除标准:(1)既往有化疗史;(2)病理标本过小无法进行病理诊断;(3)合并其他恶性肿瘤。本研究开始前经天津医科大学总医院伦理委员会备案,由于回顾性研究不涉及患者身份信息,本研究获得了伦理委员会的知情同意豁免。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者一般资料包括年龄、性别、肿瘤位置、病理类型、淋巴结浸润情况、泌尿系统侵犯情况、Lauren 分型、美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分、TNM 分期等。收集患者 Hp 感染情况,以及胃癌组织和周边淋巴结中 EGF、EGFR、HER2 表达情况等。

1.2.2 Hp 感染判断方法

首先使用 HE 染色,对于 Hp 阴性组织再使用吉姆萨染色确认 Hp 感染情况,两种方法同为阴性则无 Hp 感染^[12]。根据慢性胃炎悉尼系统对 Hp 感染患者病理组织学的炎症和严重程度进行评估:0-无感染,1-低,2-中等,3-高^[13]。

1.2.3 EGF、EGFR、HER2 表达检测及判断方法

使用荧光原位杂交检测标本中 HER2 表达情况。至少测量 20 个连续肿瘤细胞核中 HER2 基因的平均拷贝数和第 17 号染色体着丝粒(centromeric probe for chromosome 17, CEP17)平均拷贝数。HER2/CEP17 比值大于或等于 2 为 HER2 阳性^[14]。利用免疫组织化学染色半定量评估胃癌组织和周边淋巴结

中 EGF、EGFR、HER2 蛋白表达情况。使用显微镜($\times 400$)计算每个组织切片中至少 500 个肿瘤细胞。肿瘤和转移淋巴结中小于 30%的细胞存在 EGF、EGFR、HER2 表达阴性;肿瘤和转移淋巴结中大于或等于 30%细胞存在 EGF、EGFR、HER2 表达阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,当理论频数小于 5 时采用 Fisher 精确概率法。采用 Spearman 相关性分析评估 Hp 感染程度与肿瘤、淋巴结中 EGF、EGFR、HER2 蛋白表达相关性,并根据相关系数(r)判断相关程度, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关, $|r| 0.5 \sim < 0.8$ 为中度相关; $|r| 0.3 \sim < 0.5$ 为低度相关; $|r| < 0.3$ 为不相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入胃癌患者的 Hp 感染情况

249 例患者中胃癌组织通过手术标本获得 208 份和内镜活检获得 41 份。根据 HE 染色情况, Hp 阳性 86 例, Hp 阴性 163 例。Hp 阴性患者组织切片再使用吉姆萨染色重新识别 Hp 状态后阳性 18 例,阴性 145 例。最终根据组织病理学检查结果, 249 例患者中 Hp 阳性 104 例(41.77%), Hp 阴性 145 例(58.23%)。

2.2 Hp 阳性和阴性胃癌患者一般资料比较

249 例患者年龄 27~89 岁,其中男 178 例,女 71 例。组织病理学诊断为腺癌 139 例(55.82%),印戒细胞癌 61 例(24.50%),腺癌-印戒细胞混合腺癌 49 例(19.68%)。Hp 阳性和阴性患者年龄、性别、肿瘤位置、病理类型、淋巴结浸润、泌尿系统侵犯情况、Lauren 分型、ECOG 评分、TNM 分期比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 Hp 阳性和阴性患者一般资料

| 项目 | Hp 阳性 ($n=104$) | Hp 阴性 ($n=145$) | t/χ^2 | P |
|--------------------------|----------------------|----------------------|------------|-------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 63.64 \pm 19.16 | 64.74 \pm 18.71 | 0.453 | 0.651 |
| 性别[$n(\%)$] | | | 0.147 | 0.702 |
| 男 | 73(70.19) | 105(72.41) | | |
| 女 | 31(29.81) | 40(27.59) | | |
| 肿瘤中心位置[$n(\%)$] | | | 6.722 | 0.081 |
| 胃底 | 30(28.85) | 46(31.72) | | |
| 胃体 | 18(17.31) | 31(21.38) | | |
| 胃角 | 15(14.42) | 32(22.07) | | |
| 胃窦 | 41(39.42) | 36(24.83) | | |
| 病理类型[$n(\%)$] | | | 2.722 | 0.256 |
| 腺癌 | 54(51.92) | 85(58.62) | | |
| 印戒细胞腺癌 | 31(29.81) | 30(20.69) | | |
| 混合腺癌印戒细胞腺癌 | 19(18.27) | 30(20.69) | | |
| 淋巴结浸润[$n(\%)$] | | | 2.063 | 0.356 |
| 是 | 65(62.50) | 102(70.34) | | |

续表 1 Hp 阳性和阴性患者一般资料

| 项目 | Hp 阳性 (n=104) | Hp 阴性 (n=145) | t/ χ^2 | P |
|-----------------|------------------|------------------|-------------|-------|
| 否 | 21(20.19) | 26(17.93) | | |
| 未知 | 18(17.31) | 17(11.72) | | |
| 泌尿系统侵犯[n(%)] | | | 2.240 | 0.326 |
| 是 | 35(33.65) | 61(42.07) | | |
| 否 | 5(4.81) | 4(2.76) | | |
| 未知 | 64(61.54) | 80(55.17) | | |
| Lauren 分型[n(%)] | | | 2.817 | 0.245 |
| 弥散型 | 25(24.04) | 28(19.31) | | |
| 肠型 | 48(46.15) | 59(40.69) | | |
| 混合型 | 31(29.81) | 58(40.00) | | |
| ECOC 评分[n(%)] | | | 7.099 | 0.069 |
| 0 分 | 28(26.92) | 25(17.24) | | |
| 1 分 | 43(41.35) | 71(48.97) | | |
| 2 分 | 25(24.04) | 27(18.62) | | |
| 3 分 | 8(7.69) | 22(15.17) | | |
| TNM 分期[n(%)] | | | 6.686 | 0.083 |
| I 期 | 19(18.27) | 16(11.03) | | |
| II 期 | 16(15.38) | 13(8.97) | | |
| III 期 | 38(36.54) | 56(38.62) | | |
| IV 期 | 31(29.81) | 60(41.38) | | |

2.3 Hp 感染程度与胃癌 EGF 家族相关蛋白表达的关系

249 例患者 EGF 表达阳性 112 例(44.98%)、EGFR 表达阳性 94 例(37.75%)、HER2 表达阳性 37

例(14.86%)。Hp 感染程度与胃癌患者 EGF、EGFR、HER2 表达均无关,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 Hp 感染与肿瘤、淋巴结 EGF 蛋白的关系

Hp 感染与胃癌患者肿瘤、淋巴结中 EGF、EGFR、HER2 蛋白无关。肿瘤组织中 HER2 蛋白表达与肿瘤组织 EGF、EGFR、局部淋巴结中 HER2 蛋白表达中度相关。肿瘤组织中 EGF 与 EGFR、淋巴结中 EGF 与 EGFR 表达也呈中度相关,见表 3、图 1。

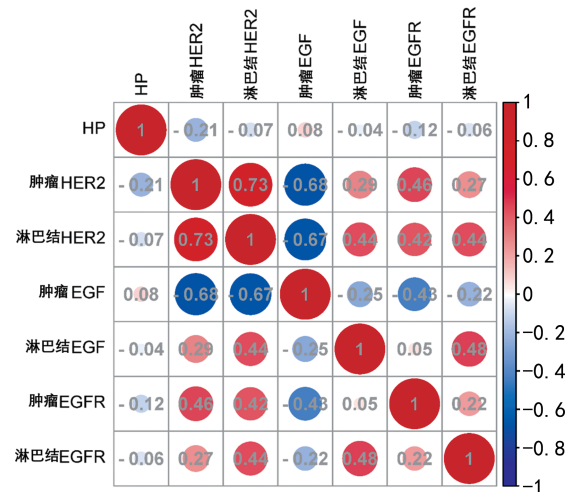


图 1 胃癌患者 Hp 感染与不同位置 EGF 家族相关蛋白相关性热图

表 2 Hp 感染程度与 EGF、EGFR、HER2 表达的相关性[n(%)]

| 项目 | Hp 感染程度 | | | | χ^2 | P |
|------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|-------|
| | 0(n=145) | 1(n=17) | 2(n=35) | 3(n=52) | | |
| HER2 | | | | | 4.460 | 0.216 |
| 阴性 | 129(88.97) | 13(76.47) | 29(82.86) | 41(78.85) | | |
| 阳性 | 16(11.03) | 4(23.53) | 6(17.14) | 11(21.15) | | |
| EGF | | | | | 2.225 | 0.527 |
| 阴性 | 83(57.24) | 9(52.94) | 23(65.71) | 22(42.31) | | |
| 阳性 | 62(42.76) | 8(47.06) | 12(34.29) | 30(57.69) | | |
| EGFR | | | | | 2.330 | 0.507 |
| 阴性 | 88(60.69) | 13(76.47) | 22(62.86) | 30(57.69) | | |
| 阳性 | 57(39.31) | 4(23.53) | 11(31.43) | 22(42.31) | | |

表 3 胃癌 Hp 感染与肿瘤、淋巴结 EGF 家族相关蛋白表达的相关性(r)

| 项目 | Hp | 肿瘤 HER2 | 淋巴结 HER2 | 肿瘤 EGF | 淋巴结 EGF | 肿瘤 EGFR | 淋巴结 EGFR |
|----------|--------|---------|----------|--------|---------|---------|----------|
| Hp | 1.000 | -0.211 | -0.070 | 0.082 | -0.040 | -0.120 | -0.070 |
| 肿瘤 HER2 | -0.211 | 1.000 | 0.734 | -0.680 | 0.291 | 0.461 | 0.267 |
| 淋巴结 HER2 | -0.073 | 0.734 | 1.000 | -0.670 | 0.441 | 0.422 | 0.441 |
| 肿瘤 EGF | 0.082 | -0.683 | -0.670 | 1.000 | -0.250 | -0.431 | -0.224 |
| 淋巴结 EGF | -0.036 | 0.291 | 0.441 | -0.250 | 1.000 | 0.051 | 0.478 |
| 肿瘤 EGFR | -0.115 | 0.461 | 0.422 | -0.431 | 0.051 | 1.000 | 0.221 |
| 淋巴结 EGFR | -0.065 | 0.267 | 0.441 | -0.224 | 0.478 | 0.221 | 1.000 |

3 讨 论

Hp 感染是导致胃癌发生的重要危险因素。在不同地区和人群中,胃癌患者 Hp 感染率为 35%~94%^[2-3,12]。而 Hp 感染根治后可降低患者发生胃癌的风险^[15]。Hp 感染与肠型胃腺癌的发生、发展关系密切, Hp 感染患者胃癌好发于胃窦部位^[1]。本研究比较 Hp 感染患者胃癌发生部位发现其胃癌发生位置均多位于胃窦和胃角, Hp 感染与胃癌发生位置关系不大。目前 Hp 感染导致胃癌过程所涉及的潜在机制仍不清楚。为此,国内外学者长期以来一直致力于研究 Hp 感染与不同肿瘤相关蛋白的关系。尤其是对 EGF、EGFR、HER2 基因及其蛋白的表达水平一直有较高的研究兴趣,但关于 Hp 感染与上述 EGF 家族基因和蛋白表达状态的关系仍缺少具有高等级证据的研究。

肿瘤癌基因——HER-2 可编码与 EGFR 密切相关的跨膜糖蛋白。HER2 在调节细胞增殖和分化及与细胞存活相关的其他活动中具有重要作用。胃癌 HER2 过表达比例为 2%~45%,国内相关文献报道为 12%~20%^[14,16]。本研究纳入的胃癌患者中 HER2 阳性者占 14.86%,且 Hp 感染与患者 HER2 表达无关。与本研究结论类似的其他研究人员也发现 Hp 感染与 HER2 蛋白表达无关^[7]。但 SHIM 等^[10]研究表明患者 HER2 表达与 CagA 阳性的 Hp 感染相关。

CagA 蛋白是一种 Hp 细菌毒力因子,通过细菌 IV 型分泌系统递送到胃上皮细胞中^[17]。目前国内大多数研究并未讨论不同毒力 Hp 感染与 HER2 蛋白的关系。因此,今后仍需要大样本研究进一步探讨 HER2 表达与胃癌患者 CagA 阳性和 CagA 阴性 Hp 的关系。

EGF 是由 53 个氨基酸组成的单一多肽,在细胞相互作用中发挥着重要作用。细胞的 EGF 与相邻细胞上 EGFR 之间的协同作用与细胞的迁移、生长,以及肿瘤生长、转移等多种生物学特性的改变密切相关^[18]。在一项经典研究中通过流式细胞分析技术证实 Hp 感染患者 EGF 和 EGFR 蛋白水平加倍, Hp 根除后两种蛋白水平显著降低^[19]。这与 Hp 可能调节胃黏膜中 EGFR 的表达有关,当感染未经治疗时 EGF 和 EGFR 水平升高可能刺激细胞增殖并启动新的增殖过程^[19]。可见根除 Hp 对于胃癌的预防和治疗至关重要。但本研究并未发现 Hp 感染与 EGF、EGFR 的表达相关。造成这种差异的原因可能与 EGF、EGFR 检测方法不同, Hp 基因型和人种差异等均存在潜在关系。但本研究发现肿瘤组织中 HER2 与 EGF、EGFR 和淋巴结中 HER2 表达相关。而 EGF 在肿瘤和淋巴结中的表达均与 EGFR 水平相关。因此,今后也需要更多大样本的研究来阐明 Hp 感染与 EGF 蛋白表达的相关性。

本研究存在一定的不足:(1)部分内镜活检患者

未获得胃癌周围淋巴结组织,对相关性分析结果可能产生一定影响;(2)受研究条件限制,并未分析 Hp 基因型差异对结果的影响;(3)受限于本研究为回顾性研究,未探讨 Hp 感染与不同 EGF 蛋白表达差异对患者长期预后的影响,也未探讨 Hp 根治后对 EGF、EGFR、HER2 表达变化;(4)同样受限于研究性质,本研究并未比较非胃癌患者中 Hp 感染情况与不同 EGF 蛋白表达的差异。因此,今后仍需要进行前瞻性大样本研究探讨上述问题。

综上所述,胃癌患者 Hp 感染与胃癌组织中 EGF、EGFR、HER2 表达无关。肿瘤组织中 HER2 与 EGF、EGFR 和淋巴结中 HER2 表达相关。而 EGF 在肿瘤和淋巴结中的表达均与 EGFR 表达中度相关。今后仍值得进一步探讨不同 Hp 毒力因素与 EGF 家族之间的关系。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1):55-82.
- [2] SANTOS M, DE BRITO B B, DA SILVA F, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(28):4076-4093.
- [3] KUMAR S, METZ D C, ELLENBERG S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of helicobacter pylori infection: a large cohort study[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3):527-536.
- [4] KAKELAR H M, BARZEGARI A, DEHGhani J A, et al. Pathogenicity of helicobacter pylori in cancer development and impacts of vaccination[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(1):23-36.
- [5] MATSUNAGA S, NISHIUMI S, TAGAWA R, et al. Alterations in metabolic pathways in gastric epithelial cells infected with Helicobacter pylori [J]. Microb Pathog, 2018, 124:122-129.
- [6] 高淳, 王志强, 邵俊. 胃癌组织 Her-2 的表达及其临床意义的研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(2):248-251.
- [7] CHENG G, MEI Y, PAN X, et al. Expression of HER2/c-erbB-2, EGFR protein in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. Open Life Sci, 2019, 14:119-125.
- [8] 黄国强, 黄一波, 张海强, 等. 四种常见受体酪氨酸激酶在胃癌中的表达及对预后的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(9):1458-1462. (下转第 2788 页)

- (8):416-419.
- [16] NIIMI Y, KUPERSMITH M J, AHMAD S, et al. Cortical blindness, transient and otherwise, associated with detachable coil embolization of intracranial aneurysms[J]. *AJNR Am J Neuro-radiol*, 2008, 29(3):603-607.
- [17] SHARP S, STONE J, BEACH R. Contrast agent neurotoxicity presenting as subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurology*, 1999, 52(7):1503-1505.
- [18] VRANCKX P, YSEWIJN T, WILMS G, et al. Acute posterior cerebral circulation syndrome accompanied by serious cardiac rhythm disturbances: a rare but reversible complication following bypass graft angiography[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999, 48(4):397-401.
- [19] SPINA R, SIMON N, MARKUS R, et al. Contrast-induced encephalopathy following cardiac catheterization[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(2):257-268.
- [20] GOLLOL R S, JOSHI D, DAGGUBATI R, et al. Contrast induced neurotoxicity following coronary angiogram with Iohexol in an end stage renal disease patient[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(11):942-945.
- [21] MURUVE D A, STEINMAN T I. Contrast-induced encephalopathy and seizures in a patient with chronic renal insufficiency[J]. *Clin Nephrol*, 1996, 45(6):406-409.
- [22] POTSI S, CHOURMOUZI D, MOUMTZOU-GLOU A, et al. Transient contrast encephalopathy after carotid angiography mimicking diffuse subarachnoid haemorrhage[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(2):445-448.
- [23] LEONG S, FANNING N F. Persistent neurological deficit from iodinated contrast encephalopathy following intracranial aneurysm coiling. A case report and review of the literature [J]. *Interv Neuroradiol*, 2012, 18(1):33-41.
- [24] NAGAMINE Y, HAYASHI T, KAKEHI Y, et al. Contrast-induced encephalopathy after coil embolization of an unruptured internal carotid artery aneurysm[J]. *Intern Med*, 2014, 53(18):2133-2138.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2784 页)

- [9] ADASHEK J J, ARROYO-MARTINEZ Y, MENTA A K, et al. Therapeutic implications of epidermal growth factor receptor (EGFR) in the treatment of metastatic gastric/GEJ cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1312.
- [10] SHIM J H, YOON J H, CHOI S S, et al. The effect of *Helicobacter pylori* CagA on the HER-2 copy number and expression in gastric cancer [J]. *Gene*, 2014, 546(2):288-296.
- [11] 刘凯, 张维汉, 杨昆, 等. 幽门螺杆菌感染与胃癌临床病理特点相关性研究(附 125 例分析)[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(10):974-977.
- [12] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6):346-360.
- [13] 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.
- [14] 《胃癌 HER2 检测指南(2016 版)》专家组. 胃癌 HER2 检测指南(2016 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(8):528-532.
- [15] 李建琦, 程梦华, 陈文习, 等. 根治幽门螺杆菌对早期胃癌内镜诊断的影响[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(12):911-912.
- [16] BAYKARA M, BENEKLI M, EKINCI O, et al. Clinical significance of HER2 overexpression in gastric and gastroesophageal junction cancers[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(9):1565-1571.
- [17] 万秀坤, 刘纯杰. 幽门螺杆菌 CagA 蛋白及其致病机制的研究进展[J]. *微生物学报*, 2016, 56(12):1821-1830.
- [18] ARIENTI C, PIGNATTA S, TESEI A. Epidermal growth factor receptor family and its role in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1308.
- [19] COYLE W J, SEDLACK R E, NEMEC R, et al. Eradication of *helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(10):2885-2889.

(收稿日期:2021-10-13 修回日期:2022-02-17)