

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1114.001.html\(2023-01-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1114.001.html(2023-01-30))

炎症免疫反应在解痉多肽表达化生恶性转化中的研究进展*

王海强¹,熊 丽²综述,张 萌²,郑丽红^{3△}审校

(1.黑龙江中医药大学附属第一医院消化二科,哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学,哈尔滨 150040;
3.黑龙江中医药大学附属第四医院消化内科,哈尔滨 150001)

[摘要] 胃癌是全球发病率和病死率排名前五的癌症之一,其发生发展遵循 Correa's 演进模式,而肠上皮化生(IM)是该演进过程中的癌前状态。近年来研究人员发现了另一化生状态,即解痉多肽表达化生(SPEM),SPEM 在动物模型中的可逆性提示“该化生状态可能是胃黏膜萎缩发生后较 IM 更为早期的事件”,并且与胃癌密切相关。其中,炎症免疫相关细胞因子在 SPEM 向胃癌的转变中发挥着极为重要的作用。该文就具体炎症通路和相关因子在 SPEM 发生发展中的作用研究做一综述。

[关键词] 解痉多肽表达化生;胃癌前病变;炎症免疫反应;上皮化生;综述

[中图法分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1236-06

Research progress on inflammatory immune response in malignant transformation of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia*

WANG Haiqiang¹,XIONG Li²,ZHANG Meng²,ZHENG Lihong^{3△}

(1. Second Department of Gastroenterology, First Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. Department of Gastroenterology, the Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[Abstract] Gastric cancer is one of the top five cancers in global morbidity and mortality, and its occurrence and development follows the Correa's evolution model, while the intestinal metaplasia (IM) is a precancerous state in this process. In recent years, another metaplastic state, spasmolytic polypeptide expression metaplasia (SPEM), has been discovered. The reversibility of SPEM in animal models suggests that this metaplastic state may be an earlier event after gastric mucosal atrophy than IM, and is closely correlated with gastric cancer. Among them, the inflammatory immune-related cytokines play an extremely important role in the transformation of SPEM into gastric cancer. This paper reviews the role of specific inflammatory pathways and factors in the occurrence and development of SPEM.

[Key words] spasmolytic polypeptide expressing metaplasia; precancerous lesion of gastric cancer; inflammatory immune response; epithelial metaplasia; review

胃癌是世界范围内与癌症相关死亡的第三大原因,早期发现和切除是胃癌治疗的主要手段,但临床对胃癌前病变的病理组织进展缺乏有效的认识,胃癌危险人群的筛选方法普遍不足^[1]。胃上皮化生是胃黏膜恶性病变的关键点,其来源于分化的上皮细胞重编码。目前在人类体内存在 2 种化生形式,即肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和解痉多肽表达化生(spasmolytic polypeptide expressing metaplasia,

SPEM)。IM 发生于胃窦部的肠腺癌中,根据变异形态和分泌的黏液蛋白和消化酶不同,可分为“完全型”和“不完全型”。其中,不完全型被认为是化生的最晚期,发展为胃癌的风险最高^[2]。SPEM 是胃黏膜中的再生病变,是慢性炎症过程中肠化生或胃腺瘤的前体^[3]。目前来看,由胃癌前病变发展至胃癌的病理组织演变机制并不十分明确,为探索更为完整的变化规律及寻找到更早期的癌前标志物,本文就炎症免疫反

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81973601);第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)。 作者简介:王海强(1979—),主任医师,硕士,主要从事中西医结合治疗消化系统疾病研究。 △ 通信作者,E-mail:zhlsunshine@126.com。

应在 SPEM 恶性转化中的作用进行综述。

1 SPEM 概述

上皮化生是指正常细胞被来自另一个区域、不同发育阶段或完全不同器官的谱系所替代。化生细胞是许多癌症细胞的前体,传统 IM 的明显特点是存在杯状细胞及吸收系、Paneth 细胞和肠内分泌细胞。IM 是导致胃癌前病变的关键上皮化生,主要由三叶因子 2(trefoil factor 2, TFF2)、黏蛋白 2(mucin 2, Muc2)、TFF3 和黏蛋白 13(mucin 13, Muc13)等标记^[4]。SPEM 是存在于胃癌前病变的第二种不同形式的化生,即幽门上皮化生。研究人员在人体萎缩腺体的基底中发现了表达 TFF2 的细胞(TFF2 通常局限于颈部黏液细胞),随后,研究人员就在鼠模型中发现了 SPEM^[5],由此,TFF2 也成为 SPEM 细胞最早的标志物。之后黏蛋白 6(mucin 6, Muc6)、水通道蛋白 5(aquaporin 5, AQP5)和细胞黏附分子 CD44 变异体 9(CD44v9)等阳性 SPEM 相继被发现^[6-7]。大多数学者认为,SPEM 由壁细胞急性丢失所诱导,随后通过成熟的主细胞进行细胞重编程产生,这一过程涉及细胞结构降解、祖细胞相关基因激活和重新进入细胞周期^[8]。在某些观点中,SPEM 可能在胃黏膜萎缩过程中发展得更早^[9],IM 可能代表着 SPEM 化生谱系的进一步分化,但具体机制尚不清楚。也有学者提出 IM 可能独立于 SPEM,最终导致不同的癌变结局。最近的研究表明,表达 AQP5 的 SPEM 细胞存在于以 TROP2 标记的不完全 IM 腺体基底,但在完全 IM 腺体中不存在^[10-11]。

2 SPEM 细胞的来源

关于 SPEM 细胞的谱系来源,目前仍存在着较大争议,但以主细胞转分化假说和干细胞分化假说为主。主细胞是一种分化的细胞谱系,主细胞亚群在胃体黏膜中起到“储备”干细胞的作用。SPEM 主要细胞标志物 Mist1 能在主细胞中大量表达,且主要通过促进 Rab 蛋白和泛素连接酶的表达来控制主细胞的分泌结构^[12]。使用 DMP-777 诱导试验的早期研究表明,SPEM 细胞含有酶原颗粒(通常在成熟的主细胞中发现)和黏蛋白颗粒(通常在颈部细胞中发现)^[13]。另外,用肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)-BrdU 标记幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染的胃黏膜细胞,观察标记细胞在第 2 次损伤后的变化,BrdU+SPEM 细胞数量与酶原颗粒(enzyme progenitor cells, ZCs)的相对减少基本一致^[14]。胃内因子(gastric intrinsic factor, GIF)是成熟主细胞的特有表达基因,用 GIF-GFP 标记的腺体底部细胞对各种 SPEM 标志物如 GS II、CD44v9、TFF2 和 GIF4 都呈阳性反应,在急性损伤后,部分主细胞可能被重新激活以分化为 SPEM 细胞,这一过程涉及基因转录活性的改变,并伴随着 CD44v9、G II I 的共表达^[15]。转录激活因子 3(activating transcrip-

tion factor 3, ATF3)在正常细胞中表达水平较低,但在损伤或化学毒素等应激条件下表达增加,它可以参与调节炎症基因的表达。CD44 是细胞表面黏附因子的一种,它能与透明质酸、黏多糖、骨桥蛋白等结合,促进肿瘤细胞与宿主基质的黏附等异质性黏附过程。有研究表明,在慢性炎症过程中,ATF3 反向激活溶酶体和自噬蛋白 RABTB 介导,大的酶原颗粒补体被分布广泛的溶酶体和自噬系统激活,含 Muc6 黏液颗粒的特异性 TFF2 被诱导,主细胞上调 CD44v9 以稳定胱氨酸-谷氨酸反向转运体 xCT, xCT 的阻断可以使 Mist1 下调进而破坏主细胞结构,使其重新进入周期^[16-17]。

虽然大量的证据表明 SPEM 来自主细胞的重编码,但有学者提出主细胞并非 SPEM 产生的必要条件,在缺少主细胞的动物模型中仍然可以诱导出 SPEM。Mist1 细胞在静息的峡部干细胞中也有表达,且 Mist1+干细胞增殖潜力比主细胞高 50~100 倍^[18]。另外,干细胞不直接产生主细胞,而是首先在峡部下方产生颈细胞,这些细胞逐渐向下迁移,在颈深区的逐渐分化过程中产生中间主细胞前体。因此,有学者认为主细胞的丧失是短期化生发展的重要机制,而这种短期急性的 SPEM 并不能代表完全的化生,可能仅是主细胞损失后颈部干细胞产生的代偿性再生过程,而真正长期的 SPEM 起源于峡部干细胞^[19]。一部分遗传谱系追踪试验表明,在化生过程中,标记的主细胞数量减少,而颈部谱系出现代偿性的扩展,SPEM 的形成是颈部干细胞的代偿反应取代被消除主细胞的过程^[20]。

3 慢性炎症反应在 SPEM 恶性转化中的相关性

SPEM 发生在损伤早期。采用 Hp 感染诱导 SPEM,在感染后 2 个月可诱导 10~20 个胃窦部发生 SPEM,但 SPEM 可能是一种保护性或修复性的黏膜反应,主要是胃腺体为了重新建立体内平衡而对损伤产生的正常、短暂的代偿性机制,这种反应只有在长期慢性炎症的存在下,才可能发展为肠道化生^[21]。已经有研究人员在再生的胃腺溃疡边缘发现了 SPEM,当黏膜恢复到正常的细胞谱系时 SPEM 消失,这提示 SPEM 在急性损伤的反应中是一种有效的调节机制,可能有助于修复损伤^[22]。

SPEM 的修复机制主要与 CD44v9 和 P38 信号传导相关,P38 是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的下游靶标,可以导致细胞增殖和迁移减少。CD44v9 是胃癌标志物,但在 SPEM 中也有表达。通常情况下,CD44 标记在峡部未分化的细胞,当其受到 Hp 感染后会引发壁细胞萎缩,导致 CD44 阳性细胞与肝细胞生长因子受体(细胞毒素相关蛋白也可与其反应)结合,然后向胃腺基底扩张,稳定 xCT, xCT 调节细胞内还原型谷胱甘肽水平,在胃黏膜损伤修复处抵抗 ROS 的氧化应激反应,促进胃上皮细胞的再生,

并稳定细胞内的氧化还原环境^[23]。另外,在急性损伤中,大量的溶酶体活化有助于减少 ROS 和去除受损的细胞器。然而,在慢性胃损伤的情况下,诱导的黏液、伤口愈合蛋白(如 TFF2)和其他转录改变使重新编程的主细胞被识别为分泌黏液的 SPEM 细胞。这些 SPEM 细胞永远不会恢复,它们在炎症环境中的增殖特性可能会增加其突变的风险^[24]。由分化的细胞重新进入细胞周期,然后增殖和再分化,重复的增殖或分化周期增加了基因突变的机会,从而可能造成胃癌。

4 炎症免疫相关细胞因子对 SPEM 发生的诱导机制

4.1 白细胞介素-33(interleukin, IL-33)/IL-13 信号通路

正常胃黏膜的发育得益于胃上皮细胞分泌的各种细胞因子,壁细胞是一系列关键生长因子的来源。越来越多的证据证明,壁细胞损伤后的细胞因子级联反应是启动化生发育的必需步骤。研究发现,在胃黏膜急性损伤和 SPEM 病变组织中,2 型炎症反应和 2 型固有淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cells, ILC2)增多,ILC2 在修复胃上皮严重损伤中发挥着核心作用,ILC2 的存在能够促进分泌黏蛋白的化生、簇状细胞谱系的扩大、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的浸润和活化^[25]。IL-33/IL-13 信号通路参与的细胞因子级联反应是 SPEM 发生的主要途径。IL-33 属于 IL-1F 家族,在正常胃体中,IL-33 在表面黏液小凹上皮细胞亚群中表达,在壁细胞丢失后,它可以作为储存的警报素被释放,释放的 IL-33 与 IL-33 受体复合物亚单位(suppression of tumorigenicity 2, ST2)结合后招募髓分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,随后刺激 ILC2 产生 Th2 型细胞因子 IL-13 以替代巨噬细胞的激活^[26],并促进簇状细胞的数量扩张。簇状细胞释放的 IL-25 与其受体 IL-17RH1 结合后可以进一步刺激 ILC2 对 IL-13 的分泌^[27]。IL-13 的信号通过由 IL-4 受体(IL-4 receptor accessory, IL-4R α)与 IL-13-R α 1 或 IL-13-R α 2 复合物组成的异源二聚体受体系统传递至主细胞,促进主细胞的转分化^[28]。研究表明,IL-33 能够诱导上调 SPEM 的特定标志物 TFF2,促进 CD163⁺ M2 巨噬细胞在胃黏膜中的浸润,增加 M2 巨噬细胞对上游嗜酸性粒细胞的招募,从而诱导 SPEM 的发生及维持炎症的进展,而嗜酸性粒细胞相关趋化因子 IL-2、IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子与胃癌直接相关^[29]。IL-33 和 IL-13 敲除小鼠显示出 SPEM 发育受阻,并减少了 M2 巨噬细胞浸润和极化。IL-13 的缺乏会抑制胃黏膜损伤小鼠中分泌黏蛋白的化生,若再加入外源性重组 IL-13,又可以恢复 SPEM 的发育^[26,30]。

4.2 M2 巨噬细胞

M2 巨噬细胞能引起炎症细胞因子及转录因子的变化,从而促进 SPEM 的发生,也是 IL-33/IL-13 信号通路的重要促动剂。巨噬细胞是一类位于外周血中炎症组织中的白细胞,隶属于免疫细胞中的单核细胞群,根据其功能及炎症细胞因子分泌水平的不同可分为 M1 型和 M2 型,M1 型可以由脂多糖 S、干扰素 γ 激活,主要参与炎症的发生发展,M2 型主要由 IL-4 激活,在伤口愈合及组织修复等进程中起作用^[31],M2 巨噬细胞与 TAM 有相同的特性,且 M2 巨噬细胞是 IL-33 的巨大生产者。有研究者发现,晚期 SPEM 相关的巨噬细胞中 M2 极化相关标志物(Fizz1、Ym1、Klf4 等)比典型的 M1 相关标志物(IL-6、IL-12、一氧化氮合酶)表达有更明显的上调^[26]。

FEHLINGS 等^[32]提出,慢性感染时的外周炎症环境可能由巨噬细胞主导,其中 M2 巨噬细胞可能限制过度炎症,从而有利于慢性炎性反应;Hp 感染的患者中 CD163⁺ 细胞增加,证实了 M2 巨噬细胞能促进 SPEM 进展和肠化生。在经 L653 诱导的 SPEM 小鼠中发现,M2 巨噬细胞标志物(Ym1)呈阳性,采用氯膦酸盐消融掉这些小鼠中的巨噬细胞后,IL-1 β 水平降低,与未处理前比较,SPEM 细胞减少了 4 倍,且 SPEM 中的特异性转录物水平明显下降^[31]。虽然 M2 巨噬细胞在诱导 SPEM 中不是必需的,但仍是促进 SPEM 发展的关键。

4.3 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)

BMP 是最近被发现,且能通过细胞增殖通路促进 TFF2 表达的一种功能蛋白。BMP 属于肿瘤生长因子 β 超家族的一个亚家族^[33],BMP 在细胞内的行为主要由通路限制性 Smad(receptor regulated Smads, R-Smads)介导,BMP 与骨形态发生蛋白受体(bone morphogenetic proteinreceptor, BMPR)结合导致形成 BMPR I 与 BMPR II 型受体二聚,这一事件触发了 Smad1、Smad5 和 Smad8 的磷酸化。在磷酸化过程中,Smad1、Smad5、Smad8 与 Smad4 在一个异源二聚体复合物中结合并转位到细胞核中,激活 BMP 调节基因的转录,实现信号传导^[33-34]。另外,BMP2、BMP4 能够激活 P38/MAPK 及 Notch 信号通路,调节细胞增殖^[35]。BMP 可以抑制胃部炎症的发生,改变胃黏膜化生和异常增生的发展进程。Hp 感染者的胃黏膜显示,BMP2、BMP4 的表达增加^[36]。研究表明,在小鼠胃中转基因表达 BMP 抑制剂会激活顶叶细胞中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK),从而导致壁细胞数量减少,上皮细胞增殖增加,分化的黏液细胞和酶原细胞的表达增多。结果显示,抑制 BMP 信号可能导致酶原细胞分化发生深刻变化,导致胃底腺基底 TFF2 的异常表达,从而促进 SPEM 的发生,但这一过程仍需要更多的研究证明^[37]。

5 炎症免疫反应介导 SPEM 细胞的基因表达

化生是胃黏膜上皮细胞通过基因转录、细胞表面和组织结构的改变对损伤作出的反应, SPEM 细胞的化生谱系特征是 TFF2 的异位表达, 其转录水平由胃萎缩标志物 GKN3 的表达决定^[38]。不同 SPEM 谱系之间具有转录异质性, 在炎症过程中, SPEM 谱系通过获得肠道转录物, 最终衍生至 SPEM-IC, 而 SPEM-IC 代表了在人类中发现的小鼠肠道化生^[39]。

已知 DMP-777 可诱导无炎症的急性 SPEM, 而 L635 可诱导有明显炎症的 SPEM。与正常小鼠及 DMP777 小鼠比较, L635 小鼠中 Mal2 转录本明显上调^[40]。对 DMP-777 和 L635 诱导的 SPEM 小鼠病理切片进行总 RNA 分离, 然后进行逆转录, 将片段杂交到转基因小鼠中。与正常小鼠黏膜比较, 包括 *vilin1*、*Cftr* 和 *Etv5* 在内的许多转录本均被证实在炎症性 SPEM 中明显上调^[41]。在炎性反应中, 颈部细胞和主细胞主要发挥黏液转录程序的作用, 一项研究比较了急性药物性 SPEM 与炎症性 SPEM 的 UMI 转录本计数, 结果表明两者基因 *Muc6*、*Gif*、*Tff2*、*Cd44*、*Dmbt1* 和 *Gkn3* 的表达水平相似, 但炎症性 SPEM 细胞中使上皮细胞参与免疫应答的炎症基因如 *H2-k1*、*H2-Eb1*、*H2-Ab1*、*Cd74*、*Bpifb1* 和 *B2m* 等的表达水平较高^[38]。BOCKERSTETT 等^[42]在进一步的研究中发现, 颈部细胞可以使炎性反应基因 *Muc6* 表达水平上调, 而主细胞使 *H2-Eb1*、*B2m*、*H2-K1* 等炎性反应基因上调。颈部细胞和主细胞在胃黏膜炎症期间都具有可塑性, 但由于炎性反应基因的不同, 两者主要是通过一个共同的“pre-SPEM”的分化轨迹, 转录分化在 2 个不同的 SPEM 子集中。

6 小结与展望

SPEM 的存在已在大量研究中被证实, 虽然其来源仍不明确, 但目前的研究能够表明 SPEM 能够由胃内或者体内具有分化潜力的细胞化生而来, 且肿瘤微环境的炎症免疫反应对其发生发展起着中心作用。IL-33/IL-13 信号通路、M2 巨噬细胞、BMP 在体内能够诱导 SPEM 的发生并且促进长期慢性炎症的维持, 进而使 SPEM 发生恶性转化。在炎症诱导的小鼠中, SPEM 表达的基因与非炎症小鼠有明显区别, 且不同的炎性反应可以导致胃细胞最终进入不同的 SPEM 亚型, 但具体炎症细胞因子所引起的基因表达差异还有待进一步研究。SPEM 是胃黏膜上皮的一种修复反应, 研究炎性反应在其恶性转化中的靶点, 可以有效减少这一过程的基因编码差错, 进而阻断胃癌前病变的进程。

参考文献

[1] JAFFER A A, THOMAS A D, DAVID J B, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical

practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2):167-192.

[2] GAWRON A J, SHAH S C, ALTAYAR O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia-natural history and clinical outcomes [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):705-731.

[3] BOCKERSTETT K A, LEWIS S A, WOLF K J, et al. Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach [J]. *Gut*, 2020, 69(6):1027-1038.

[4] CAN N, PUYAN F, ALTANER S, et al. Mucins, trefoil factors and pancreatic duodenal homeobox 1 expression in spasmolytic polypeptide expressing metaplasia and intestinal metaplasia adjacent to gastric carcinomas [J]. *Arch Med Sci*, 2013, 16(6):1402-1410.

[5] LEE S H, JANG B, MIN J, et al. Up-regulation of aquaporin 5 defines spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and progression to incomplete intestinal metaplasia [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(1):199-217.

[6] WILLET S G, LEWIS M A, MIAO Z F, et al. Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenesis [J]. *EMBO J*, 2018, 37(7):e98311.

[7] GOLDENRING J R, NOMURA S. Differentiation of the gastric Mucosa III. Animal models of oxyntic atrophy and metaplasia [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291:G999-1004.

[8] GOLDENRING J R. Pyloric metaplasia, pseudo pyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal Mucosa [J]. *J Pathol*, 2018, 245(2):132-137.

[9] RADYK M D, BURCLAFF J, WILLET S G, et al. Metaplastic cells in the stomach arise, independently of stem cells, via dedifferentiation or transdifferentiation of chief cells [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):839-843.

[10] ZUO W, YANG H, LI N, et al. Helicobacter pylori infection activates Wnt/ β -catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by up regulating ASCL1 and AQP5 [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):257.

[11] BURCLAFF J, WILLET S G, SAENZ J B, et al. Proliferation and differentiation of gastric

- Mucous neck and chief cells during homeostasis and injury-induced metaplasia[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):598-609.
- [12] WADA T, ISHIMOTO T, SEISHIMA R, et al. Functional role of CD44v-xCT system in the development of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104:1323-1329.
- [13] BURCLAFF J, MILLS J C. Plasticity of differentiated cells in wound repair and tumorigenesis, part I: stomach and pancreas[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(7):dmm033373.
- [14] NAM K T, O'NEAL R L, COFFEY R J, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) in the gastric oxyntic Mucosa does not arise from Lgr5-expressing cells[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1678-1685.
- [15] CALDWELL B, MEYER A R, WEIS J A, et al. Chief cell plasticity is the origin of metaplasia following acute injury in the stomach Mucosa [J]. *Gut*, 2022, 71(6):1068-1077.
- [16] RADYK M D, SPATZ L B, PENA B L, et al. ATF3 induces RAB7 to govern auto-degradation in paligenosis, a conserved cell plasticity program[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(9):e51806.
- [17] SAENZ J B, VARGAS N, MILLS J C. Tropism for spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia allows helicobacter pylori to expand its intragastric niche[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156:160-174.
- [18] HAYAKAWA Y, FOX J G, WANG T C. Isthmus stem cells are the origins of metaplasia in the gastric corpus[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(1):89-94.
- [19] KINOSHITA H, HAYAKAWA Y, NIU Z, et al. Mature gastric chief cells are not required for the development of metaplasia[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314(5):G583-596.
- [20] HATA M, KINOSHITA H, HAYAKAWA Y, et al. GPR30-expressing gastric chief cells do not dedifferentiate but are eliminated via PDK-dependent cell competition during development of metaplasia [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6):1650-1666.
- [21] SAENZ J B, MILLS J C. Aci and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(5):257-273.
- [22] BOCKERSTETT K A, DIPAOLO R J. Regulation of gastric carcinogenesis by inflammatory cytokines[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 4(1):47-53.
- [23] TEAL E, DUA-AWEREH M, HIRSHORN S T, et al. Role of metaplasia during gastric regeneration[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(6):C947-954.
- [24] BOCKERSTETT K A, OSAKI L H, PETERSEN C P, et al. Interleukin-17A promotes parietal cell atrophy by inducing apoptosis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(4):678-690.
- [25] ERCOLANO G, GOMEZ-CADENA A, DUM AUTHIOZ N, et al. PPAR γ drives IL-33-dependent ILC2 pro-tumoral functions [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2538.
- [26] PETERSEN C P, MEYER A R, SALVO C, et al. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach [J]. *Gut*, 2018, 67(5):805-817.
- [27] MOLTKE J, JI M, LIANG H E, et al. Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2-epithelial response circuit [J]. *Nature*, 2016, 529(7585):221-225.
- [28] SONG X, TRAUB B, SHI J, et al. Possible roles of interleukin-4 and-13 and their receptors in gastric and colon cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):727.
- [29] SALVO C, BUELA K A, PIZARRO T T. Cytokine-mediated regulation of innate lymphoid cell plasticity in gut Mucosal immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:585319.
- [30] MEYER A R, GOLDENRING J R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach[J]. *J Physiol*, 2018, 596(17):3861-3867.
- [31] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1 (LPS⁺) vs. Classically and M2 (LPS⁻) vs. Alternatively Activated Macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1084.
- [32] FEHLINGS M, DROBBE L, MOOS V, et al. Comparative analysis of the interaction of Helicobacter pylori with human dendritic cells, macrophages, and monocytes [J]. *Infect Immun*, 2012, 80:2724-2734.
- [33] LUO K. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways [J]. *Cold*

- Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(1): a022137.
- [34] TODISCO A. Regulation of gastric metaplasia, dysplasia, and neoplasia by bone morphogenetic protein signaling [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(3): 339-347.
- [35] YODTHONG T, KEDJARUNE-LEGGAT U, SMYTHE C, et al. Enhancing activity of pleurotus sajor-caju (Fr.) Sing β -1, 3-Glucan oligosaccharide (Ps-GOS) on proliferation, differentiation, and mineralization of MC3T3-E1 cells through the involvement of BMP-2/Runx2/MAPK/Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 190.
- [36] YE W, TAKABAYASHI H, YANG Y, et al. Regulation of gastric lgr5⁺ VE cell homeostasis by bone morphogenetic protein (BMP) signaling and inflammatory stimuli [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(4): 523-538.
- [37] PETERSEN C P, MILLS J C, GOLDENRING J R. Murine models of gastric corpus preneoplasia [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 3(1): 11-26.
- [38] MENHENIOTT T R, PETERSON A J, O'CONNOR L, et al. A novel gastrokine, Gkn3, marks gastric atrophy and shows evidence of adaptive gene loss in humans [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1823-1835.
- [39] WEIS V G, SOUSA J F, LAFLEUR B J, et al. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression [J]. *Gut*, 2013, 62(9): 1270-1279.
- [40] WEIS V G, PETERSEN C P, MILLS J C, et al. Establishment of novel in vitro mouse chief cell and SPEM cultures identifies MAL2 as a marker of metaplasia in the stomach [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(8): G777-792.
- [41] PETERSEN C P, WEIS V G, NAM K T, et al. Macrophages promote progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia after acute loss of parietal cells [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1727-1738.
- [42] BOCKERSTETT K A, LEWIS S A, NOTO C N, et al. Single-cell transcriptional analyses identify lineage-specific epithelial responses to inflammation and metaplastic development in the gastric corpus [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(6): 2116-2129.

(收稿日期: 2022-12-15 修回日期: 2023-01-26)

(上接第 1235 页)

- [34] D'ERASMO L, STEWARD K, CEFALÙ A B, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(5): 832-841.
- [35] BANERJEE P, CHAN K C, TARABOCCHIA M, et al. Functional analysis of LDLR (Low-Density lipoprotein receptor) variants in patient lymphocytes to assess the effect of evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia patients with a spectrum of LDLR activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2248-2260.
- [36] ADAM R C, MINTAH I J, ALEXA-BRAUN C A, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(9): 1271-1286.
- [37] RAAL F J, ROSENSON R S, REESKAMP L F, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 711-720.
- [38] FU Q, HU L, SHEN T, et al. Recent advances in gene therapy for familial hypercholesterolemia: an update review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6773.
- [39] KAYIKCIOGLU M. LDL apheresis and Lp (a) apheresis: a clinician's perspective [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(4): 15.
- [40] THOMPSON G, PARHOFER K G. Current role of lipoprotein apheresis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(7): 26.
- [41] ZHAO H, LI Y, HE L J, et al. In vivo AAV-CRISPR/Cas9-Mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 67-79.

(收稿日期: 2022-12-15 修回日期: 2023-01-21)