

慢性胃病不同中医证候患者胃黏膜基质金属蛋白酶-7 及金属蛋白酶组织抑制剂-1 的表达

苏玲玲^{1△} 胡 玲¹ 罗 琦¹ 陈 斌² 陈 昀¹ 劳绍贤¹

摘要 目的 观察慢性胃病不同中医证候胃黏膜基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase-7, MMP-7)、金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的表达,并探讨及其与Hp感染的关系。**方法** 临床选取慢性胃病患者 117 例,并招募健康志愿者 11 名。根据中医证候将慢性胃病分为脾胃湿热证组(57 例)、肝胃不和证组(30 例)及脾气虚证组(30 例),健康志愿者为正常对照组。采用美蓝染色和快速尿素酶法检测 Hp 感染情况;常规 HE 染色法观察炎症程度;免疫组织化学方法定性、定位检测 MMP-7 及 TIMP-1 蛋白水平表达。**结果** 脾胃湿热证与肝胃不和证患者 Hp 感染率和感染程度相当,虽均呈略高于脾气虚证趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与脾胃湿热组及脾气虚证组比较,肝胃不和证胃黏膜炎症程度更重($P < 0.05$),脾胃湿热证呈高于脾气虚证患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$);胃黏膜炎症活动度呈脾胃湿热证 > 肝胃不和证 > 脾气虚证,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 Hp 阴性患者比较,脾胃湿热证、肝胃不和证及脾气虚证 Hp 阳性患者胃黏膜炎症活动度更重,脾胃湿热证及脾气虚证 Hp 阳性患者胃黏膜炎症程度更重,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与正常对照组比较,脾胃湿热证、肝胃不和证及脾气虚证患者胃黏膜 TIMP-1 表达水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),脾胃湿热证组 Hp 阴性患者 MMP-7 表达水平升高($P < 0.05$);与脾胃湿热证组 Hp 阴性患者比较,脾胃湿热证组 Hp 阳性患者 MMP-7 表达水平降低($P < 0.05$);与脾气虚证组比较,脾胃湿热证组 TIMP-1 蛋白表达水平降低($P < 0.01$)。胃黏膜炎症程度与 MMP-7 表达呈负相关,与 TIMP-1 表达呈正相关关系($P < 0.01$);Hp 感染程度与胃黏膜 MMP-7 表达未见明显相关性($P > 0.05$),而与胃黏膜 TIMP-1 表达呈正相关($P < 0.05$);其中胃黏膜 MMP-7 表达与 TIMP-1 表达呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 胃黏膜炎症中 MMP-7 相对低水平表达及与 TIMP-1 平衡紊乱,可能是慢性胃病的发病机制之一;其不同证候表达差异对“同病异证”微观研究有一定的阐发,且情绪波动可能也是慢性胃病发病的重要因素。

关键词 慢性胃病;基质金属蛋白酶-7;金属蛋白酶组织抑制剂-1;幽门螺杆菌;中医证候

Expressions of MMP-7 and TIMP-1 in Chronic Stomach Disease Patients with Different Syndromes of Chinese Medicine SU Ling-ling¹, HU Ling¹, LUO Qi¹, CHEN Bin², CHEN Xu¹, and LAO Shao-xian¹ 1 Institute of Gastroenterology, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 2 Endoscopy Lab, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510405)

ABSTRACT Objective To observe the expressions of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in chronic stomach disease patients with different syndromes of Chinese medicine (CM), and their relationships with *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** Totally 117 chronic stomach disease patients were recruited, and 11 healthy volunteers were also recruited. Chronic stomach disease patients were assigned to Pi-Wei dampness-heat syndrome (PWDHS, 57 cases), disharmony of Gan and Wei syndrome (DGWS, 30 cases), and Pi qi deficiency syndrome (PQDS, 30 cases) by syndrome typing. Healthy volunteers were recruited as the healthy control group. Hp infection was detected using methylene blue dyeing and rapid urease test (RUT). The de-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30772689, 81373563)

作者单位:1. 广州中医药大学脾胃研究所(广州 510405); 2. 广州中医药大学第一附属医院内镜室(广州 510405)

通讯作者:胡 玲, Tel: 020-36585110, E-mail: drhuling@163.com

△作者现在福建省漳州市中医院脾胃病科工作(福建 363000)

DOI: 10.7661/CJIM.2017.01.0057

gree of inflammation was observed by conventional HE staining. The protein expressions of MMP-7 and TIMP-1 were detected qualitatively and positioningly using immunohistochemical method. Results Patients with PWDHS and patients with DGWS had equivalent *Hp* infection rate and degree. They showed a slightly increasing tendency than patients with PQDS, but with no statistical difference ($P > 0.05$). Compared with PWDHS and PQDS groups, more severe inflammation of mucosa occurred in patients with DGWS ($P < 0.05$). More severe inflammation of mucosa occurred in patients with PWDHS than in those with PQDS, but with no statistical difference ($P > 0.05$). The severity of gastric mucosal inflammatory activity was sequenced from high to low as PWDHS, DGWS, PQDS, all with statistical difference ($P < 0.05$). Compared with *Hp* negative patients, the gastric mucosal inflammatory activity was more severe in *Hp* positive patients with PWDHS, DGWS, PQDS. The gastric mucosal inflammatory activity was more severe in *Hp* positive patients with PWDHS and PQDS ($P < 0.05$). Compared with the healthy control group, the expression level of TIMP-1 in gastric mucosa increased in patients with PWDHS, DGWS, PQDS ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the expression level of MMP-7 increased in *Hp* negative patients with PWDHS ($P < 0.05$). Compared with *Hp* negative patients with PWDHS, the expression level of MMP-7 decreased in *Hp* positive patients with PWDHS ($P < 0.05$). Compared with the PQDS group, the expression level of TIMP-1 decreased in the PWDHS group ($P < 0.01$). The severity of gastric mucosal inflammation was negatively correlated with the expression level of MMP-7, and positively correlated with the expression level of TIMP-1 ($P < 0.01$). *Hp* infection degree was not obviously correlated with the expression level of MMP-7 in gastric mucosa ($P > 0.05$), but positively correlated with the expression level of TIMP-1 in gastric mucosa ($P < 0.05$). Of them, the expression level of MMP-7 in gastric mucosa was positively correlated with the expression level of TIMP-1 in gastric mucosa ($P < 0.01$). Conclusions Comparatively lower expression of MMP-7 in gastric mucosal inflammation and imbalanced expression of TIMP-1 might be two of the pathogeneses of chronic stomach disease. Their various expressions in different CM syndromes might have certain expositions for microscopic research on "different syndromes of the same disease". Emotional fluctuation might also be one of important factors for chronic stomach disease.

KEYWORDS chronic stomach disease; matrix metalloproteinase-7; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; *Helicobacter pylori*; syndrome of Chinese medicine

辨证论治是中医学理论的灵魂所在,证候是疾病微观变化的动态反映。作为蛋白水解酶-基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7),对基底膜和基质的既有修复、塑形,又有降解、扩散的病理生理作用,其活化后的表达在胃黏膜炎症变化中起重要作用^[1,2]。而 MMP-7 天然特异性抑制物-金属蛋白酶组织抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1),也广泛参与胃黏膜炎症反应中^[3]。MMPs-TIMPs 失衡学说已广泛应用在肿瘤、心血管疾病、肺部疾病、骨关节疾病等领域研究,但在慢性胃病中医证候的研究资料尚不丰富。故本试验欲从“审病求因”视角,通过对 MMP-7、TIMP-1 蛋白表达水平检测,探讨慢性胃病不同证候的不同发病机制。

资料与方法

1 诊断标准 慢性胃炎的诊断采用 2006 年《中国慢性胃炎共识意见》诊断标准^[4]。消化性溃疡的诊

断参照《内科学》^[5]的诊断标准。*Hp* 感染诊断标准参照 2007 年于江西庐山会议^[6]。脾胃湿热证、脾气虚证、肝胃不和证的辨证诊断参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)的诊断标准^[7]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合上述诊断要求;年龄 18~60 岁,自愿且能够配合参加,并且均需签订知情同意书。排除标准:近 4 周内使用过抗生素、非甾体类抗炎药、抑酸药、铋剂、 H_2 受体拮抗剂及质子泵抑制剂治疗者;合并严重心、肝、肾、肺系等疾病者;依从性差、不能配合研究者及孕妇、哺乳期妇女等。

3 一般资料 117 例为 2011 年 4 月—2012 年 10 月在广州中医药大学第一附属医院内窥镜室收集的慢性胃病(包括慢性胃炎、消化性溃疡)患者,其中脾胃湿热证 57 例,肝胃不和证 30 例,脾气虚证 30 例,并招募健康体检者 11 名作为正常对照组。其中男性 61 例,女性 56 例,平均年龄(40.90 ± 10.08)岁,平均病程(26.91 ± 15.09)年,脾胃湿热证 57 例为脾胃湿热证

组,肝胃不和证 30 例为肝胃不和证组,脾气虚证 30 例为脾气虚证组。正常对照组 11 名,男性 4 名,女性 7 名,平均年龄(36.36±8.84)岁。脾胃湿热证组、肝胃不和证组、脾气虚证组、正常对照组之间性别、年龄及病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。已通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会审核(临床伦理注册号:ChiCTR-OPN-15006990)。

4 主要试剂及仪器 MMP-7 鼠抗人基质金属酶 7 单克隆抗体(0.1 mL,北京中杉金桥生物技术有限公司,批号:12510212);TIMP-1 兔抗人金属蛋白酶组织抑制因子 1 多克隆抗体(0.1 mL,北京中杉金桥生物技术有限公司,批号:1298SA12);Elivision™ plus 鼠\兔试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司,批号:1112089902);幽门螺杆菌试纸(珠海市克迪科技开发有限公司,批号:120403);电子胃镜(Olympus 公司的 GIF-Q260 型);BX50F-3 双目显微镜(德国 LETCA 公司)。

5 胃黏膜标本收集及问卷调查 各受试对象均行电子胃镜检查,并在胃窦距幽门 2~3 cm 处大弯和小弯共钳取胃黏膜组织 2 块,其中 1 块行快速尿素酶检查,1 块立即放入 4%多聚甲醛中固定后包埋待测。所有受试对象均完成临床观察表,由专业人员询问,对临床症状进行评定计分并填写表格。

5 观察指标及方法

5.1 Hp 检测 采用快速尿素酶和美蓝染色检测 Hp。两种方法检测均呈阳性者判断为 Hp 阳性,而均为阴性者判断为 Hp 阴性。

5.2 胃黏膜病理检测 采用常规 HE 染色方法。由 2 位病理专科医师在未知病理诊断下,在同一设定条件下对所有标本胃黏膜的炎症程度和活动度进行分析^[4]。比较各组及各组内 Hp 阳性及阴性患者胃黏膜炎症程度和活动度。

5.3 MMP-7、TIMP-1 蛋白表达检测 采用 Elivision™ plus 二步免疫组织化学标记法,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。胃黏膜上述指标表达染色指数的观察采用北航图像分析系统 3 000 进行病理图像分析。比较各组及各组内 Hp 阳性及阴性患者 MMP-7、TIMP-1 蛋白表达情况。

5.4 相关性分析 对两个或多个具备相关性的变量元素进行分析,从而衡量两个变量因素的相关密切程度。对本试验中胃黏膜炎症程度、Hp 感染程度与 MMP-7、TIMP-1 的相关性进行分析。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组独立样本均

数之间比较采用 t 检验,计数资料采用秩和检验,双变量相关性分析使用 *Pearson* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 不同证型胃黏膜 Hp 感染、炎症程度及活动度情况(表 1-4) 脾胃湿热证与肝胃不和证患者 Hp 感染率和感染程度相当,虽均呈略高于脾气虚证趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。与脾胃湿热组及脾气虚证组比较,肝胃不和证胃黏膜炎症程度更重($P<0.05$),脾胃湿热证呈高于脾气虚证患者,但差异无统计学意义($P>0.05$);胃黏膜炎症活动度呈脾胃湿热证>肝胃不和证>脾气虚证,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 HP 阴性患者比较,脾胃湿热证、肝胃不和证及脾气虚证 Hp 阳性患者胃黏膜炎症活动度更重,脾胃湿热证及脾气虚证 Hp 阳性患者胃黏膜炎症程度更重,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同中医证型各组 Hp 感染情况比较

组别	各组 Hp 感染数(例)		合计 (例)	阳性率 (%)
	Hp 阳性	Hp 阴性		
脾胃湿热证	48	9	57	84.2
肝胃不和证	26	4	30	86.7
脾气虚证	24	6	30	80.0

表 2 不同中医证型 Hp 感染程度比较

组别	Hp 感染严重程度(例)				合计 (例)
	无	轻度	中度	重度	
脾胃湿热证	9	30	8	10	57
肝胃不和证	4	16	7	3	30
脾气虚证	6	18	5	1	30

表 3 不同中医证型胃黏膜炎症程度比较 (例)

组别	例数	胃黏膜炎症程度			
		无	轻度	中度	重度
脾胃湿热证	57	6	12	19	20
Hp 阳性	48	5	5	18	20
Hp 阴性	9	1	7	1	0
肝胃不和证	30	0	3	14	13
Hp 阳性	26	0	1	13	12
Hp 阴性	4	0	2	1	1
脾气虚证	30	6	6	11	7
Hp 阳性	24	5	4	9	6
Hp 阴性	6	1	2	2	1
正常对照	11	6	5	0	0

2 胃黏膜 MMP-7、TIMP-1 蛋白表达水平比较(表 5) 慢性胃病胃黏膜 MMP-7 蛋白表达主要定位于胃窦黏膜上皮、固有膜、腺体的胞核,而且在淋巴滤泡不表达;TIMP-1 蛋白表达主要定位于胃窦黏膜上皮、固有

膜及腺体胞浆;而健康受试者 MMP-7、TIMP-1 则主要在固有层、腺体、隐窝腺体胞核、胞浆阳性表达。

表 4 不同中医证型胃黏膜炎症活动度比较 (例)

组别	例数	胃黏膜炎症活动度			
		无	轻度	中度	重度
脾胃湿热证	57	36	7	6	8
Hp 阳性患者	48	28	7	6	7
Hp 阴性患者	9	8	0	0	1
肝胃不和证	30	16	6	2	6
Hp 阳性患者	26	12	6	2	6
Hp 阴性患者	4	4	0	0	0
脾气虚证	30	20	1	3	6
Hp 阳性患者	24	16	1	2	5
Hp 阴性患者	6	4	0	1	1
正常对照	11	11	0	0	0

与正常对照组比较,脾胃湿热证、肝胃不和证及脾气虚证组患者胃黏膜 TIMP-1 表达水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),脾胃湿热证组 Hp 阴性患者 MMP-7 表达水平升高($P < 0.05$);与脾胃湿热证组 Hp 阴性患者比较,脾胃湿热证组 Hp 阳性患者 MMP-7 表达水平降低($P < 0.05$);与脾气虚证组比较,脾胃湿热证组 TIMP-1 蛋白表达水平降低($P < 0.01$)。

表 5 不同中医证型胃黏膜 MMP-7、TIMP-1 表达比较

组别	例数	MMP-7	TIMP-1
脾胃湿热证	57	1.89 ± 0.70	1.59 ± 0.68 *▲
Hp 阳性患者	48	1.79 ± 0.65 [△]	1.60 ± 0.71
Hp 阴性患者	9	2.44 ± 0.73 *	1.56 ± 0.53
肝胃不和证	30	1.90 ± 0.61	1.90 ± 0.55 **
Hp 阳性患者	26	1.88 ± 0.59	1.96 ± 0.53
Hp 阴性患者	4	2.00 ± 0.82	1.50 ± 0.57
脾气虚证	30	2.00 ± 0.69	1.87 ± 0.57 **
Hp 阳性患者	24	1.96 ± 0.69	1.83 ± 0.56
Hp 阴性患者	6	2.17 ± 0.75	2.00 ± 0.63
正常对照	11	1.81 ± 0.60	1.36 ± 0.50

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与脾胃湿热证组 Hp 阴性患者比较,[△] $P < 0.05$;与脾气虚证组比较,▲ $P < 0.01$ 。

3 相关性分析结果比较(表 6) 本试验中胃黏膜炎症程度与 MMP-7 表达呈负相关,与 TIMP-1 表达呈正相关($P < 0.01$);Hp 感染程度与胃黏膜 MMP-7 表达未见明显相关性($P > 0.05$),而与胃黏膜 TIMP-1 表达呈正相关($P < 0.05$);其中胃黏膜 MMP-7 表达与 TIMP-1 表达呈正相关($P < 0.01$)。

讨 论

MMP-7 是直接以酶原形式分泌到基质中,需要经过激活物如炎症因子激活后分泌到细胞外才具有活性,其不仅有助于肿瘤细胞的扩散、转移以及肿瘤的血管生长^[8,9],而且有利于病理损伤和生理生长过程中组织的修复和塑形^[10,11]。TIMP-1 是抑制基质金属蛋白酶活性的一组多功能因子家族中的一种;其能与无活性的明胶酶 B 形成可逆性复合物,从而较特异地抑制 MMP-7 活性^[11]。本试验初步发现, Hp 相关胃病胃黏膜 MMP-7 在上皮细胞、固有膜及腺体均有表达;且胃黏膜炎症程度越重,则胃黏膜 MMP-7 在上皮细胞表达程度越重,而在隐窝腺体表达者则其炎症程度均较轻,这可能与细胞迁移及 MMP-7 以酶原形式存在的生物学活性相关。细胞迁移是细胞位置改变的动态过程,在损伤修复和肿瘤细胞浸润转移方面发挥重要作用^[12-14];本试验发现,随着炎症程度加重,胃黏膜 MMP-7 表达部位从隐窝腺体、固有层到上皮不断迁移的动态过程类似于细胞迁移过程,初步提示 MMP-7 保护胃黏膜作用可能与细胞迁移有关,也从一定程度阐释了中医学“邪正相争、正气奋起抗邪”和“正气存内、邪不可干”理论观点的部分内容。同理,动物研究发现 MMP-7 可在 Hp 诱导下出现在迁移细胞前沿起着保护宿主作用^[10]相一致;而且,当疾病进一步发展, MMP-7 可能会过度表达导致胃黏膜的降解从而促进疾病的恶化^[9]。

许多调节 MMPs 基因表达的生长因子和细胞因子,也对 TIMPs 表达有调节作用。动物实验研究发现,炎症聚集可上调 TIMP-1 表达^[3],且 Hp 感染也可诱导 TIMP-1 表达,并可能引起全身各系统 MMPs、TIMPs 的表达异常^[15]。本试验中, Hp 相关胃病胃黏膜 MMP-7 与 TIMP-1 表达呈正相关, Hp 感染程度与 TIMP-1 表达呈正相关却与 MMP-7 未见明显相关性,这与血清 MMP-7 水平与 Hp 感染相关性研究结果一致^[16]。基于 MMP-7、TIMP-1 的生理功能,生理状态下如胃黏膜损伤修复,胃黏膜 MMP-7 蛋白表达水平应该上调,胃黏膜 TIMP-1 蛋白表达则相对不足,从而促进胃黏膜损伤的修复。然而, Hp 相关胃病中胃黏膜

表 6 MMP-7、TIMP-1、Hp 感染、胃黏膜慢性炎症的相关性分析结果

	Hp 感染		胃黏膜慢性炎症		TIMP-1	
	r	P	r	P	r	P
MMP-7	-0.097	0.277	-0.218	0.014	0.241	0.006
TIMP-1	0.179	0.043	0.276	0.002	—	—

MMP-7 和 TIMP-1 表达水平正好相反,且与Hp 感染程度相关性不一致;初步提示,慢性胃病 MMP-7 表达相对不足及其 MMP-7/TIMP-1 平衡紊乱可能是慢性胃病的发病机制之一;此与国外儿童慢性胃病相关研究结果^[17]也相一致。在本研究中,MMP-7 保护胃黏膜作用类似于中医学“正气”范畴,而 TIMP-1 表达与慢性胃病胃黏膜炎症程度、Hp 感染呈正相关,则类似于中医“内邪”范畴。MMP-7、TIMP-1 在脾胃湿热证、肝胃不和证、脾气虚证患者胃黏膜表达的差异,可能一定程度上体现了慢性胃病不同中医证候的发病机制,不仅对于“不同中医证候的形成”有一定影响,同时对于“同病异证”的微观研究也有一定阐发。

Hp 是胃黏膜损伤的主要致病因子,然而印度人胃黏膜 Hp 感染率虽然相对较高,但其胃癌的发病率却低于较其感染率低的国家^[18]。本研究结果初步提示 Hp 感染是慢性胃病发病的重要因素,但并不是唯一因素,情志不畅应该可能也是重要的病理因素之一。另外, Hp 感染与脾胃湿热证和脾气虚证(具体临床中常呈脾虚夹湿状态)患者的关系较肝胃不和证患者更为紧密, Hp 可能类似于中医学“湿邪”,与脾胃湿热证及脾虚证的发病机理存在一定关联,从而从微观角度部分诠释了中医学“湿易困脾”的理论观点。

在慢性胃炎脾胃湿热证相关研究方面,本课题组前期研究表明,NF- κ B 及其下游炎症因子在胃黏膜的过度表达可部分体现慢性胃炎脾胃湿热证“邪正交争”的亢奋状态^[19,20];另有研究提示,NF- κ B 可诱导其下游因子 MMPs 的表达^[21];但本研究结果初步反映出在胃黏膜炎症反应中,MMP-7 呈现相对低水平表达的状态。因此,慢性胃病胃黏膜 NF- κ B 与 MMP-7 之间可能还存在其它的病理机制,有待进一步的研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Kleiner DE, Stetler-stevenson WG. Matrix metalloproteinases and metastasis [J]. Cancer Chemothor Pharmacol, 1999, 43(1): 42.
- [2] Bebb JR, Letley DP, Thomas RJ, et al. *Helicobacter pylori* up-regulates trypsin (MMP-7) in epithelial cells in vivo and in vitro in a dependent manner[J]. Gut, 2003, 52(10): 1408-1413.
- [3] Bodger K, Ahmed S, Pazmany L, et al. Altered gastric corpus expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in human and murine *Helicobacter* infection[J]. J Clin Pathol, 2008, 61(1): 72-78.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16.
- [5] 陆再英, 钟南山主编. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 1:305-312.

- [6] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-659.
- [7] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:361-373.
- [8] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. Cell, 2010, 141(1): 52-67.
- [9] Koskensalo S, Mrena J, Wiksten JP, et al. MMP-7 over-expression is an independent prognostic marker in gastric cancer[J]. Tumor Biol, 2010, 31(3): 149-155.
- [10] Ogden SR, Noto JM, Allen SS, et al. Matrix metalloproteinase-7 and premalignant host responses in *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 30-35.
- [11] Alexandra MJ Langers, Hein W Verspaget, Daniel W Hommes, et al. Single-nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastrointestinal cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2011, 3(6): 79-98.
- [12] Ausprunk DH, Folkman J. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis [J]. Microvasc Res, 1977, 14(1): 53-65.
- [13] Han VK, D'Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus[J]. Science, 1987, 236(3): 193-197.
- [14] Guvakova MA. Insulin-like growth factors control cell migration in health and disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(5): 890-909.
- [15] Rautelin HI, Oksanen AM, Veijola LI, et al. Enhanced systemic matrix metalloproteinase response in *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Ann Med, 2009, 41(3): 8-15.
- [16] Rautelin HI, Oksanen AM, Veijola LI, et al. Enhanced systemic matrix metalloproteinase response in *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Ann Med, 2009, 41(3): 208-215.
- [17] Rautelin H, Tervahartiala T, Lauhio A, et al. Assessment of systemic matrix metalloproteinase and their regulator response in children with *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2010, 70(7): 2-6.
- [18] 陈鸿程, 杨兵. 幽门螺杆菌感染的流行病学研究进展[J]. 临床医药实践, 2014, 23(12): 942-944.
- [19] 梁嘉恺, 胡玲, 郑晓凤, 等. 慢性胃炎脾胃湿热证与外周血 Th1/Th2 平衡的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 322-324.
- [20] 胡玲, 郑晓凤, 鄢雪辉, 等. 不同证型慢性胃炎患者外周血淋巴细胞 HSP 70、NF- κ B 的表达研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1188-1191.
- [21] Tang Z, Yang L, Xue R, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in anterior cruciate ligament and medial collateral ligament fibroblasts after a mechanical injury: involvement of the p65 subunit of NF-kappaB [J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(5): 709-716.

(收稿:2016-01-08 修回:2016-11-01)