

子宫内膜癌患者外周血调节性T细胞与肿瘤免疫的相关性*

于丹军¹, 樊静^{2*}, 刘广贤³, 胡月¹, 赵月², 薛丹凤², 孙凤英²

(1. 秦皇岛市第一医院 检验科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 秦皇岛市第四医院 检验科, 河北 秦皇岛 066000; 3. 解放军307医院 肿瘤研究所, 北京 100071)

[摘要] 目的: 研究子宫内膜癌(EC)患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg 和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞(Treg)的百分比(CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4)与 EC 患者血清白介素-10(IL-10)、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)、TGF-β₂水平的相关性,探讨 CD4⁺CD25⁺Treg 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制。方法: 30例确诊的 EC 患者(EC组)及30例健康体检女性(对照组),用流式细胞术分别检测 EC 组手术前后和化疗后及对照组外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4,同时用 ELISA 法检测上述时点2组被检者血清 IL-10、TGF-β₁及 TGF-β₂含量;比较对照组、EC 组手术前外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10 含量,比较 EC 患者手术前、手术后及化疗后外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂及 IL-10 含量,采用 spearman 相关分析法分析 EC 患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4 与手术前血清 IL-10、TGF-β₁及 TGF-β₂含量的相关性。结果: 与对照组比较,EC 组患者手术前外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4、血清 IL-10 的含量均明显升高, TGF-β₂ 含量明显降低($P < 0.01$);与手术前比较,EC 组患者手术后及化疗后 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4、血清 IL-10 和 TGF-β₂ 含量明显降低($P < 0.01$),手术后血清 TGF-β₁ 含量无明显变化($P > 0.05$),而化疗后血清 TGF-β₁ 含量明显降低($P < 0.01$);EC 组患者 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4 与血清 TGF-β₁ 含量存在正相关($r = 0.284, P = 0.049$),CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4 与血清 IL-10 含量存在正相关($r = 0.287, P = 0.047$)。结论: EC 患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 水平上调,可能是肿瘤产生免疫耐受,发生肿瘤免疫逃逸的原因。

[关键词] 子宫内膜肿瘤;调节性T细胞;细胞因子;免疫耐受;流式细胞术

[中图分类号] R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)09-1099-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.09.027

Correlation of Regulatory T Cells with Tumor Immunology in Peripheral Blood of patients with Endometrial Cancer

YU Danjun¹, FAN Jing², LIU Guangxian³, HU Yue¹, ZHAO Yue², XUE Danfeng², SUN Fengying²

(1. Clinical Laboratory, First Hospital of Qinhuangdao City, Qinhuangdao 066000, Hebei, China; 2. Clinical Laboratory, Fourth Hospital of Qinhuangdao city, Qinhuangdao 066000, Hebei, China; 3. Institute of Tumor, 307 Liberation Army Hospital, Beijing 100071, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between two types of regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg) expression in peripheral blood of patients with endometrial cancer (EC) and tumor immunity. **Methods:** 35 patients with EC were selected and 30 healthy female as healthy controls, flow cytometry was used to detect the proportion of CD4⁺CD25⁺

*[基金项目] 秦皇岛市科技局科技支撑计划项目资助(20141A219)

**通信作者 E-mail: qhdjy@126.com

网络出版时间:2016-09-13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160913.2240.006.html>

CD127^{LOW}Treg 和 CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg accounted for CD4⁺T lymphocyte expression in peripheral blood in EC group and healthy controls before and after surgery and chemotherapy; ELISA was used to detect content of IL-10 cytokines, TGF- β_1 and TGF- β_2 in serum with the same specimens. **Results:** The proportion of CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg and CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg accounted for CD4⁺T lymphocyte in peripheral blood in patients and content of IL-10 in serum with EC group were significantly higher than that in healthy controls ($P < 0.01$); the content of TGF- β_1 in serum was no statistically significant different in two groups ($P > 0.05$); The proportion of CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg and CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg accounted for CD4⁺T lymphocyte in peripheral blood in patients and content of IL-10 and TGF- β_2 in serum with endometrial cancer group were significantly decreased after surgery and chemotherapy ($P < 0.01$); there was no statistically significant difference in the content of TGF- β_1 in serum after surgery ($P > 0.05$); the content of TGF- β_1 in serum were significantly decreased after chemotherapy ($P < 0.01$). There was positive correlation between CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg and content of TGF- β_1 ($r = 0.284, P = 0.049$) with EC group; there was positive correlation between CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg accounted for CD4⁺T lymphocyte and the content of IL-10 ($r = 0.287, P = 0.047$). **Conclusion:** The levels of regulatory T cells increased obviously in peripheral blood in patients with EC, this may be the reason for tumor immunological tolerance and tumor immune escape.

[**Key words**] endometrial neoplasms; regulatory T cells; cytokines; immunological tolerance; flow cytometry

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是妇科三大恶性肿瘤之一,有研究发现妇科恶性肿瘤的发生、发展与肿瘤免疫逃逸密切相关^[1]。CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)是一种新型的免疫抑制细胞,能维持机体耐受和免疫稳定的状态,预防自身免疫性疾病,CD4⁺CD25⁺Treg能降低肿瘤免疫治疗的效果,产生免疫抑制,在肿瘤免疫的逃逸中起到重要作用^[2-3]。研究发现,恶性程度越高的EC患者体内CD4⁺CD25⁺Treg细胞越多,患者的预后越差^[4]。因此,推测外周血中CD4⁺CD25⁺Treg可能参与了EC的发生和发展。本研究通过比较EC患者外周血中CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg及CD4⁺CD25⁺foxp3⁺Treg在CD4⁺T淋巴细胞(CD4)中的百分比(CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4)及其与血清中转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、TGF- β_2 和白细胞介素-10(interleukin-10)等细胞因子的相关性,了解CD4⁺CD25⁺Treg在EC的发生及发展中的意义。

1 对象与方法

1.1 对象、试剂及仪器

选择2014年8月~2015年8月经病理确诊的EC患者30例作为EC组,EC患者确诊后均未进

行放化疗、未行激素或者生物免疫治疗,42~75岁,平均(52.3 ± 7.6)岁;中低分化10例,高分化20例;I~II期18例,III~IV期12例。选择同时期的健康女性体检者30例为对照组,33~77岁,平均(50.5 ± 6.7)岁;均未妊娠,排除近期感染和自身免疫性疾病、使用糖皮质激素和非甾体类药物者。两组被检者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获医院伦理委员会批准,所有被检者均签署知情同意书。仪器为Beckman Coulter EP-ICS XL流式细胞仪(购自美国贝克曼公司),试剂有鼠抗人FITC-CD4、PE-CD25、PC5-CD127、同型对照鼠抗人IgG(购自美国贝克曼公司)、Foxp3(Forkhead/winged-helix transcription factor box P3)试剂盒(购自美国ebioscience公司),IL-10、TGF- β_1 及TGF- β_2 试剂盒(购自RapidBio公司)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 EC组于手术前1d、手术后1个月及化疗4个周期后,对照组于体检时采集静脉血8mL,均分3管;两管用EDTA抗凝,分别测定CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4;第3管不抗凝,静置分层,收集血清测定IL-10、TGF- β_1 及TGF- β_2 水平。

1.2.2 CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺

Foxp3⁺Treg/ CD4 检测 采用流式细胞术,取 1. 2. 1 项下 2 管抗凝全血,分别加入鼠抗人 FITC-CD4、PE-CD25、PC5-127 抗体或 PC5-Foxp3 抗体及同型对照,避光孵育 15 min 进行表面染色,固定破膜后加入相应荧光抗体,离心弃上清后上机检测。

1. 2. 3 IL-10、TGF-β₁ 及 TGF-β₂ 的检测 采用 ELISA 法,取 1. 2. 1 项下分离的血清,按照试剂盒说明书的操作步骤检测 IL-10、TGF-β₁ 及 TGF-β₂ 含量。

1. 3 观察指标

比较对照组与 EC 组患者手术前外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW} Treg/ CD4 、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg/ CD4 和血清 TGF-β₁、TGF-β₂ 及 IL-10 含量,比较 EC 患者手术前、手术后及化疗后外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/ CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10 含量,采用 spearman 相关分析法分析 EC 患者外周血 D4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW} Treg/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg/CD4 与手术前血清 TGF-β₁、TGF-β₂ 及 IL-10 含量的相关性。

1. 4 统计学方法

数据采用 SPSS 17. 0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (M) 表示,组间比较采用 t 检验;计量资料用率(百分比)表示,数据比较采用 χ^2 检验或非参数检验,相关性分析采用 spearman 相关分析法,统计量用相关系数(r)表示,以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

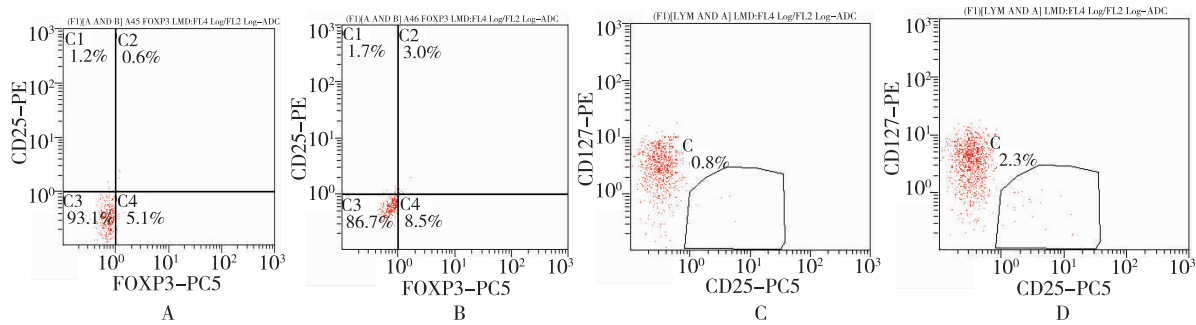
2 结果

2. 1 外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10 含量

与对照组比较,EC 组患者手术前外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/ CD4、血清 IL-10 的含量均明显升高, TGF-β₂ 含量明显降低,差异有统计学意义($P < 0. 01$);TGF-β₁ 含量虽然升高,但差异无统计学意义($P > 0. 05$)。见表 1,图 1。

表 1 对照组与 EC 组手术前外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10 含量
Tab. 1 The expression of Treg in peripheral blood and the content of TGF-β₁ , TGF-β₂ and IL-10 in serum of two groups

指标	对照组	EC 组	P
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{low} Treg/CD4(%)	0. 78 ± 0. 12	1. 87 ± 0. 61	<0. 01
CD4 ⁺ CD25 ⁺ foxp3 ⁺ Treg/CD4(%)	0. 74 ± 0. 14	2. 09 ± 0. 67	<0. 01
TGF-β ₁ (ng/L)	212. 20	334. 70	0. 17
TGF-β ₂ (ng/L)	154. 20	39. 13	<0. 01
IL-10(ng/L)	7. 81	29. 47	<0. 01



注: A、C 为对照组,B、D 为 EC 组

图 1 对照组与 EC 组手术前外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/CD4

Fig. 1 The CD25⁺ foxp3⁺ Treg CD25⁺ CD127^{LOW} Treg accounted for CD4⁺ T lymphocyte ratio in peripheral blood of two groups

2. 2 EC 患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW} Treg/ CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg/CD4 及血清 TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10 含量

与手术前比较,EC 患者手术后及化疗后外周

血 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺/CD4、血清 TGF-β₂、IL-10 含量明显降低,差异有统计学意义($P < 0. 01$);手术后 TGF-β₁ 含量无明显变化($P > 0. 05$),化疗后明显降低($P <$

0.01)。见表2。

表2 EC患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4及血清TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10含量

Tab.2 The proportion of CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}/CD4 and CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4 in peripheral blood in patients with endometrial cancer and the level of TGF-β₁, TGF-β₂ and IL10 in serum

指标	EC 患者		
	手术前	手术后	化疗后
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{LOW} Treg/CD4(%)	1.88 ± 0.62	1.25 ± 0.29 ⁽¹⁾	1.03 ± 0.16 ⁽¹⁾⁽²⁾
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg/CD4(%)	2.09 ± 0.67	1.49 ± 0.46 ⁽¹⁾	0.97 ± 0.36 ⁽¹⁾⁽²⁾
TGF-β ₁ (ng/L)	334.70	199.80	122.40 ⁽¹⁾⁽²⁾
TGF-β ₂ (ng/L)	39.13	30.23 ⁽¹⁾	12.32 ⁽¹⁾⁽²⁾
IL-10 (ng/L)	29.47	10.65 ⁽¹⁾	4.98 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾与手术前比较, $P < 0.01$; ⁽²⁾与手术后比较, $P < 0.01$

2.3 EC患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4与血清TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10含量的相关分析

spearman 相关分析结果显示,EC患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}/CD4与血清TGF-β₁含量存在正相关($r = 0.284$, $P = 0.049$),与TGF-β₂、IL-10无相关性($r = 0.109$ 、 0.092 , $P = 0.300$ 、 0.266);CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4与血清IL-10含量存在正相关($r = 0.287$, $P = 0.047$),与TGF-β₁、TGF-β₂无相关性($r = -0.221$ 、 -0.097 , $P = 0.101$ 、 0.290)。

3 讨论

EC占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%,其发病率近年呈上升趋势,且IV期患者5年生存率仅为5%~23%^[5]。目前,以肿瘤免疫治疗为代表的肿瘤生物治疗已成为继手术、化疗及放疗治疗肿瘤不可缺的新模式,大量研究提示恶性肿瘤患者的免疫系统在肿瘤局部和全身处于耐受或缺陷状态,肿瘤在逃逸机体的免疫机制之后才能进一步恶化^[6]。Treg是具有显著免疫抑制作用的CD4⁺T细胞亚群,对免疫系统功能具有抑制效应,与肿瘤细胞的免疫逃逸与免疫耐受密切相关^[7]。Foxp3是叉头翼状螺旋转录因子的总称,在Treg细胞上特异性表达,可以促进肿瘤的生长、抑制机体抗肿瘤

瘤免疫应答,在Treg的发育和功能上起着重要的作用^[8]。Foxp3是CD4⁺CD25⁺Treg细胞生长发育和调节功能的重要因子,是研究人类CD4⁺CD25⁺Treg细胞最具特异性的细胞分子标志物^[9]。CD127是Treg特异性较高的细胞表面标志物,用CD127筛选的Treg在体外实验显示出特有的抑制活性,能区分效应性T细胞^[10]。CD127为IL-7的受体α链,在Treg细胞表面特异性低表达,与Foxp3表达有很好的相关性,本实验采用CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}与CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺两组抗体共同筛选Treg细胞,结果显示,EC患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4均高于对照组($P < 0.01$),说明经过相应治疗后,CD4⁺CD25⁺Treg数目明显下降,CD4⁺CD25⁺Treg在肿瘤的免疫逃逸中起到了重要的作用。

Treg细胞在肿瘤免疫逃逸中的发挥着重要的作用,分泌抑制性细胞因子如IL-10、转化生长因子-β(TGF-β)等可诱导肿瘤的T细胞耐受,IL-10具有免疫抑制功能,TGF-β能够直接抑制CD8⁺CTLs激活,显著减弱肿瘤免疫的效果^[11-12]。本文中,EC组与对照组血清TGF-β₁、TGF-β₂、IL-10含量相比较,EC组IL-10含量明显高于对照组,TGF-β₂含量明显低于对照组($P < 0.01$),TGF-β₁含量虽有升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);研究还发现EC组手术后和(或)化疗后的TGF-β₁、TGF-β₂和IL-10含量均较手术前明显下降($P < 0.01$),说明EC组织诱导产生的TGF-β和IL-10可能也发挥一部分作用;Mao等^[12]研究发现在恶性肿瘤患者中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg含量明显增加,有研究也证实,卵巢癌患者Treg细胞数量的增加与卵巢癌的进展程度呈正相关^[14-15]。本文相关性分析结果显示,CD4⁺CD25⁺CD127^{LOW}Treg/CD4与TGF-β₁、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg/CD4与IL-10含量之间存在着正相关($P < 0.05$),提示血清中TGF-β₁、IL-10水平变化可间接反映EC的肿瘤免疫进展情况。

综上,EC患者体内CD4⁺CD25⁺Treg细胞明显上调,可能参与了肿瘤的免疫逃逸,其机制可能与IL-10、TGF-β表达上调有关。进一步研究如何调控EC患者体内Treg的表达水平和血清中TGF-β₁、TGF-β₂及IL-10的含量达到精准治疗有望为抗肿瘤免疫治疗提供新的思路。

4 参考文献

- [1] Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development [J]. *J Reprod Immunol*, 2015(109):7-16.
 - [2] 樊敏霍. 调节性 T 细胞与肿瘤免疫逃逸相关性及中医药治疗研究进展 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2013(37):826-829.
 - [3] 赵春梅. 外周血调节性 T 细胞表达水平与卵巢上皮癌预后的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014(11):182-184.
 - [4] Zhang W, Hou F, Zhang Y, et al. Changes of Th17/Tc17 and Th17/Treg cells in endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2014(132):599-605.
 - [5] Rodriguez AM, Schmeler KM, Kuo YF. Lack of improvement in survival rates for women under 50 with endometrial cancer, 2000-2011 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016(142):783-793.
 - [6] Tang H, Qiao J, Fu YX. Immunotherapy and tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016(370):85-90.
 - [7] Feng Y, van der Veen J, Shugay M, et al. A mechanism for expansion of regulatory T-cell repertoire and its role in self-tolerance [J]. *Nature*, 2015(528):132-136.
 - [8] Iurchenko NP, Glushchenko NM, Buchynska LG. Comprehensive analysis of intratumoral lymphocytes and FOXP3 expression in tumor cells of endometrial cancer [J]. *Exp Oncol*, 2014(36):262-266.
 - [9] Kubler K, Ayub TH, Weber SK, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in endometrial adenocarcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2014(135):176-183.
 - [10] Perna SK, Pagliara D, Mahendravada A, et al. Interleukin-7 mediates selective expansion of tumor-redirection cytotoxic T lymphocytes (CTLs) without enhancement of regulatory T-cell inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2014(20):131-139.
 - [11] Hadaschik EN, Enk AH. TGF-beta1-induced regulatory T cells [J]. *Hum Immunol*, 2015(76):561-564.
 - [12] 丁爱萍. 调节性 T 细胞在妇科肿瘤发生发展中的作用及其研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012(28):718-720.
 - [13] Mao C, Wang S, Jiang Q, et al. Increased CD4CD25+ FOXP3+ regulatory T Cells in cancer patients from conversion of CD4+ CD25- T cells through tumor-derived factors [J]. *Onkologie*, 2008(31):243-248.
 - [14] Barnett B, Kryczek I, Cheng P, et al. Regulatory T cells in ovarian cancer: biology and therapeutic potential [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2005(54):369-377.
 - [15] Conroy H, Galvin KC, Higgins SC, et al. Gene silencing of TGF-beta1 enhances antitumor immunity induced with a dendritic cell vaccine by reducing tumor-associated regulatory T cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012(61):425-431.
- (2016-05-25 收稿, 2016-08-15 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅
-
- (上接第 1098 页)
- [5] Li P, He C, Sun L, et al. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease [J]. *BMC Clin Pathol*, 2013(13):22.
 - [6] Yang J, Li CX, Dai YY, et al. Expression and significance of trefoil factor 1 protein and serum pepsinogen in benign and malignant gastric ulcers [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013(22):1540-1543.
 - [7] 叶铭坤, 梁景星, 吕婉娴, 等. 胃蛋白酶原检测在胃癌筛查中的应用研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016(7):979-980.
 - [8] Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, et al. Helicobacter Pylori eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal Ulcer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008(11):1666-1671.
 - [9] Arinton IG. Serum gastrin level and pepsinogen I/II ratio as biomarker of Helicobacter pylori chronic gastritis [J]. *Acta Med Indones*, 2010(42):142-146.
 - [10] Pomytkina TE. The serum content of gastrin-17 and pepsinogen-I in patients with duodenal ulcerative disease in occupational contact with nitrogenous compounds [J]. *Klin Lab Diagn*, 2009(11):16-19.
 - [11] 房静远, 刘文忠, 李兆申, 等. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. *胃肠病学*, 2013(1):24-36.
 - [12] 相英花, 杨永耿. 高原地区不同民族萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原水平的变化 [J]. *高原医学杂志*, 2009(3):10-13.
 - [13] 乌日丽其, 许秀举, 李艳华, 等. 蒙古族及汉族胃癌患者血清胃蛋白酶原水平的研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2010(5):530-532.
- (2016-05-25 收稿, 2016-08-29 修回)
中文编辑: 文箫颖; 英文编辑: 赵毅