

# 外周血总胆汁酸、补体C1q以及体重指数与胆汁反流性胃炎伴肠上皮化生关系的研究

刘静依<sup>1</sup>, 魏朝晗<sup>2</sup>, 张文姣<sup>2</sup>, 解祥军<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

<sup>2</sup>青岛市市立医院消化内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月5日

## 摘要

目的: 评价外周血的总胆汁酸(total bile acid, TBA)、补体C1q (complement C1q)水平以及体重指数(body mass index, BMI)对胆汁反流性胃炎(bile reflux gastritis, BRG)伴有肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的诊断效能。方法: 选取2021年9月至2023年10月期间在青岛市市立医院消化内科住院的BRG患者共200例, 所有患者均行胃镜检查及胃黏膜组织活检, 根据病理结果分为IM发生组(观察组)和IM未发生(对照组)。分别检测两组患者的外周血TBA、补体C1q水平以及体重指数。结果: 观察组外周血TBA、补体C1q水平以及体重指数均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。外周血TBA、补体C1q水平以及体重指数单个项目在BRG伴IM的检测灵敏度为74.0%, 准确度为77.50%; 联合检测三个项目的灵敏度为88.89%、特异度为87.69%、准确度为88.50%。结论: 外周血TBA、补体C1q水平以及体重指数对BRG伴IM及IM不同分型均具有较好诊断效能, 且外周血TBA、补体C1q以及体重指数的侵入性小且方便, 对于协助人群诊断BRG伴IM及IM不同分型具有重要的临床价值。

## 关键词

胆汁反流性胃炎, 总胆汁酸, 补体C1q, 体重指数, 肠化生, 诊断

## Study on the Relationship between Total Bile Acids, Complement C1q and Body Mass Index in Peripheral Blood and Bile Reflux Gastritis with Intestinal Metaplasia

Jingyi Liu<sup>1</sup>, Zhaohan Wei<sup>2</sup>, Wenjiao Zhang<sup>2</sup>, Xiangjun Xie<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 刘静依, 魏朝晗, 张文姣, 解祥军. 外周血总胆汁酸、补体 C1q 以及体重指数与胆汁反流性胃炎伴肠上皮化生关系的研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 71-79. DOI: 10.12677/acm.2024.141010

<sup>1</sup>Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Dec. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 5<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To evaluate the diagnostic efficacy of total bile acid (TBA), complement C1q and body mass index (BMI) in peripheral blood for bile reflux gastritis (BRG) complicated with intestinal metaplasia (IM). **Methods:** A total of 200 BRG patients hospitalized in the Gastroenterology Department of Qingdao Municipal Hospital from September 2021 to October 2023 were selected. All patients underwent gastroscopy and gastric mucosal tissue biopsy, and were divided into the IM occurrence group (observation group) and the IM non-occurrence group (control group) according to the pathological results. The peripheral blood TBA, complement C1q levels and body mass index of the two groups were measured. **Results:** The levels of TBA in peripheral blood, complement C1q and body mass index in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and accuracy of peripheral blood TBA, complement C1q level and body mass index in BRG with IM were 74.0% and 77.50%. The sensitivity, specificity and accuracy of the three items were 88.89%, 87.69% and 88.50%. **Conclusion:** The levels of TBA in peripheral blood, complement C1q and body mass index have good diagnostic efficacy in the diagnosis of BRG with IM and different types of IM, and the invasiveness of TBA in peripheral blood, complement C1q and body mass index is small and convenient, which has important clinical value in assisting the population in diagnosing BRG with IM and different types of IM.

## Keywords

**Bile Reflux Gastritis, Total Bile Acids, Complement C1q, Body Mass Index, Intestinal Metaplasia, Diagnosis**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胆汁反流性胃炎(Bile reflux gastritis, BRG)作为一种消化系统常见病,可表现为上腹饱胀、腹痛、反酸、烧心、恶心、呕吐、消化不良等临床症状,主要由于过量胆汁反流入胃所引起。肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)是一种癌前组织病理学改变,其定义为胃柱状细胞被肠道形态的细胞替代,其特征是存在含黏蛋白的杯状细胞、Paneth 细胞和吸收细胞,导致胃黏膜上皮正常,周围腺体被肠上皮和腺体替代[1]。IM 作为胃癌癌前病变,一直以来都是国内外研究的热点领域,而且越来越多的研究表明胆汁反流可能诱发 IM,并由胃癌前病变进展为胃癌[2] [3]。所以通过及时、高效的诊断,对胃癌预防、控制及临床干预具有重要的指导意义,但目前现代医学 BRG 是否伴有 IM 仍无特殊、有效的诊断方法。因此,本研究分析外周血总胆汁酸(total bile acid, TBA)、补体 C1q (complement C1q)以及体重指数(body mass index, BMI)与 BRG 伴有 IM 的相关性,判断其诊断价值,以期为临床诊治提供参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2023 年 10 月期间在青岛市市立医院消化内科住院的 BRG 患者共 200 例, 所有患者均行胃镜检查及胃黏膜组织活检, 根据病理结果分为 IM 发生组(观察组)和 IM 未发生(对照组)。观察组 135 例中, 又将 45 例 BRG 伴 IM 作为不完全型组, 90 例完全型 IM 作为完全型组。观察组 135 例中男 75 例, 女 60 例; 年龄 34~89 岁, 平均(63.37 ± 9.17)岁。对照组 65 例中男 35 例, 女 30 例; 年龄 27~75 岁, 平均(57.21 ± 11.51)岁。

### 2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: ① 均符合《胃食管反流病基层诊疗指南》[4]中 BRG 伴 IM 的诊断标准; ② BRG 伴有 IM 患者经组织活检显示存在 IM。排除标准: ① 体质敏感经胃镜操作机械性刺激易形成假阳性胆汁反流者; ② 妊娠或哺乳期妇女; ③ 合并有严重心脏、肝、肾或血液系统疾病者; ④ 患精神疾病无法配合者; ⑤ 既往有上消化道手术史; ⑥ 合并免疫系统疾病或其他恶性肿瘤。

### 2.3. 方法

对两组患者采集空腹静脉血 5 mL, 离心 10 min 后得到血浆备用。外周血 TBA 及补体 C1q 的检测使用检测采用贝克曼生化分析仪及原装配套试剂。所有检测均严格按照规程进行操作。BMI 定义与分组: 将收集的患者术后体重(kg)和身高(m)通过公式  $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$  得出 BMI 值, 应用我国 BMI 分组标准进行分组; BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> 为体重过低组; 18.5 kg/m<sup>2</sup> < BMI < 23.9 kg/m<sup>2</sup> 为体重正常组; 24.0 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 26.9 kg/m<sup>2</sup> 为超重组; BMI ≥ 27.0 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖组。

### 2.4. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理分析, 计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用例数或百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以活检病理结果为金标准, 采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析 BRG 伴 IM 的诊断结果, 并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料统计

两组患者一般资料比较, 观察组与对照组在年龄、性别、烟酒史、饮食因素(咖啡、饮茶)方面差异无统计学意义(P > 0.05), 具有可比性。结果见(表 1)。

Table 1. Comparison of general data between the two groups  
表 1. 两组患者一般资料比较

临床资料	观察组(n = 135)	对照组(n = 65)	$\chi^2/t$	P 值	
年龄(岁)	63.37 ± 9.17	57.21 ± 11.51	3.368	0.173	
性别[n (%)]	男	75 (55.56)	35 (53.85)	0.052	0.880
	女	60 (44.44)	30 (46.15)		
吸烟史[n (%)]	41 (30.37)	17 (26.15)	0.379	0.619	

续表

饮酒史[n (%)]	29 (21.48)	11 (16.92)	0.570	0.572
饮浓茶( $\geq 3$ 次/周) [n (%)]	36 (26.67)	13 (20.00)	1.054	0.381
饮咖啡( $\geq 3$ 次/周) [n (%)]	40 (29.62)	14 (21.54)	1.457	0.240

### 3.2. 检测指标在各组中的结果比较

经比较, 两组间外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见(表 2)。

**Table 2.** The results of the two groups of patients were compared in each group

**表 2.** 两组患者检测指标在各组中的结果比较

组别	观察组(n = 135)	对照组(n = 65)	$\chi^2/t$	P 值
TBA (umol/L)	10.65 $\pm$ 2.18	7.72 $\pm$ 1.80	0.024	<0.001
补体 C1q (mg/L)	152.50 $\pm$ 32.39	187.99 $\pm$ 25.62	0.222	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.55 $\pm$ 3.76	22.46 $\pm$ 2.97	4.450	<0.001

### 3.3. 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数诊断 BRG 伴 GIM 的诊断结果

根据 ROC 曲线结果分析, 外周血 TBA 水平诊断 BRG 伴 IM 的 AUC 为 0.801, 特异性为 88.01%, 敏感度为 76.00%, 截断值为 9.165 umol/L; 补体 C1q 水平诊断 BRG 伴 IM 的 AUC 为 0.836, 特异性为 88.12%, 敏感度为 80.20%, 截断值为 163.63 mg/L; 体重指数诊断 BRG 伴 IM 的 AUC 为 0.722, 特异性为 80.00%, 敏感度为 65.90%, 截断值为 23.49 kg/m<sup>2</sup>。见(表 3、图 1)。

### 3.4. BRG 伴 IM 患者不同分型的外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数比较

不完全型 IM 组的外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数均显著高于完全型 IM 组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见(表 4)。

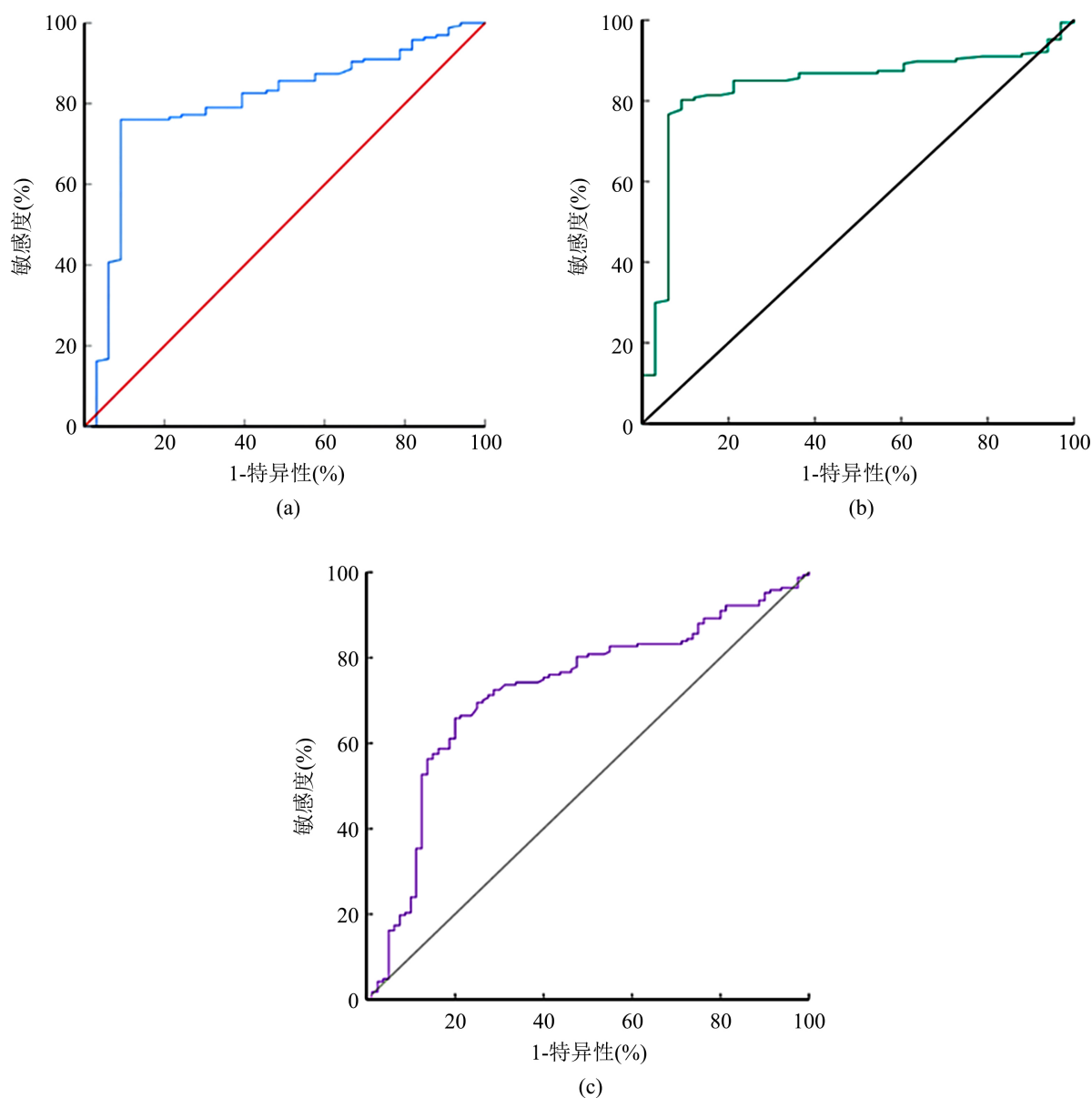
### 3.5. 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的诊断结果

根据 ROC 曲线结果分析, 外周血 TBA 水平诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的 AUC 为 0.746, 特异性为 77.20%, 敏感度为 71.72%, 截断值为 12.39 umol/L; 补体 C1q 水平诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的 AUC 为 0.772, 特异性为 72.80%, 敏感度为 83.00%, 截断值为 157.50 mg/L; 体重指数诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的 AUC 为 0.798, 特异性为 83.32%, 敏感度为 62.30%, 截断值为 26.41 kg/m<sup>2</sup>。见(表 5、图 2)。

**Table 3.** Results of TBA in peripheral blood, complement C1q levels and body mass index in the diagnosis of BRG with IM

**表 3.** 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数诊断 BRG 伴 IM 的结果

指标	敏感度(%)	特异性(%)	截断值	AUC	95% CI	P 值
外周血 TBA	76.00	88.01	9.165 umol/L	0.801	0.718~0.884	<0.001
补体 C1q	80.20	88.12	163.63 mg/L	0.836	0.765~0.906	<0.001
BMI	65.90	80.00	23.49 kg/m <sup>2</sup>	0.722	0.653~0.791	<0.001



**Figure 1.** ROC curve analysis of peripheral blood TBA, complement C1q levels and body mass index on BRG with GIM. (a) ROC curve of peripheral blood TBA level for BRG with IM; (b) ROC curve of complement C1q level for BRG with IM; (c) ROC curve analysis of body mass index on BRG with IM

**图 1.** 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数对 BRG 伴 IM 的 ROC 曲线分析。(a) 外周血 TBA 水平对 BRG 伴 IM 的 ROC 曲线；(b) 补体 C1q 水平对 BRG 伴 IM 的 ROC 曲线；(c) 体重指数对 BRG 伴 IM 的 ROC 曲线分析

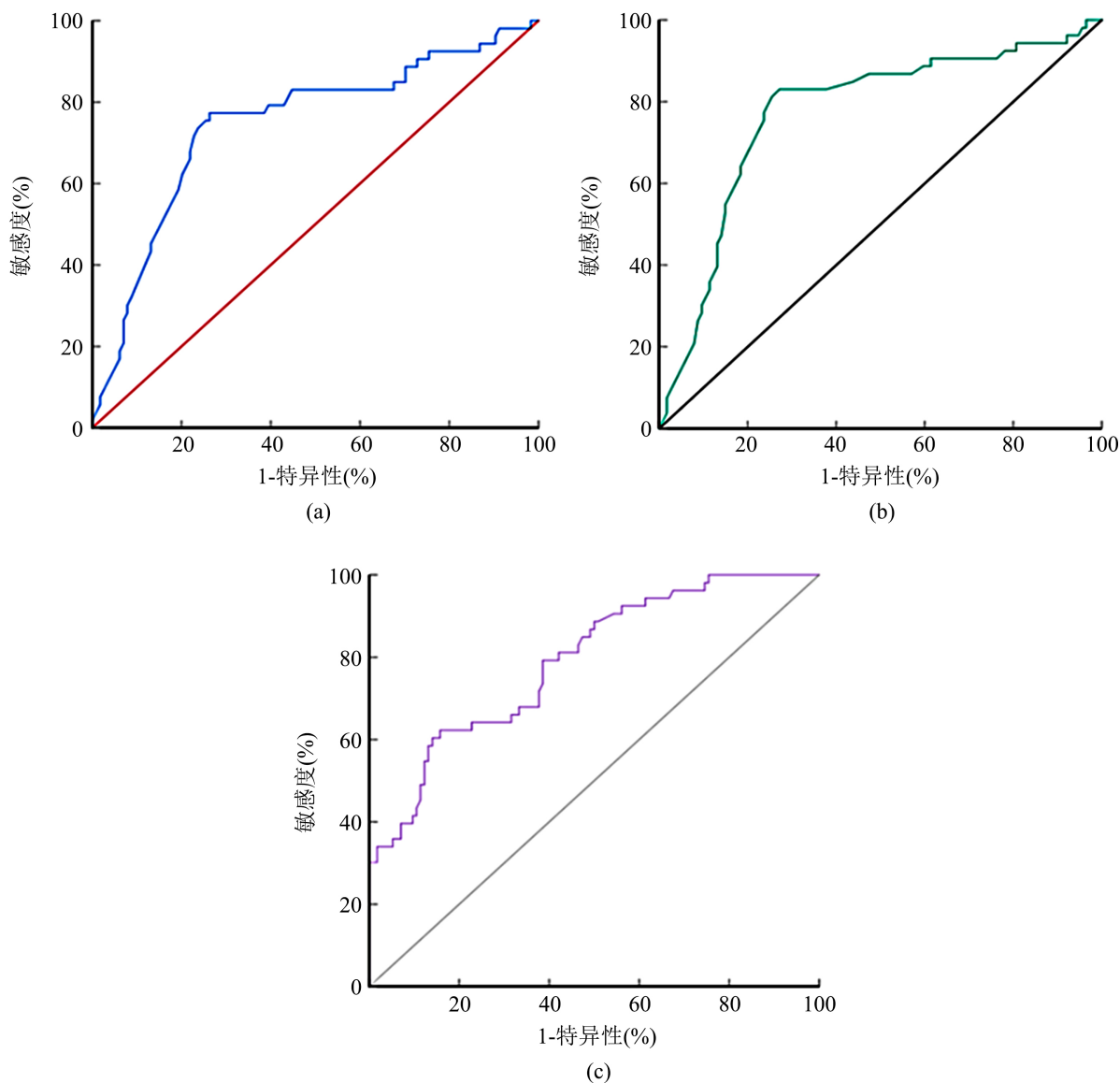
**Table 4.** The results of the two groups of patients with different subtypes of BRG and IM were compared

**表 4.** 两组患者检测指标在 BRG 伴 IM 患者不同分型中的结果比较

组别	不完全型 GIM 组(n = 45)	完全型 GIM 组(n = 90)	<i>t</i>	P 值
TBA (umol/L)	12.52 ± 0.27	9.78 ± 2.13	9.292	<0.001
补体 C1q (mg/L)	187.35 ± 33.83	136.30 ± 13.40	13.960	0.031
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.23 ± 4.70	24.30 ± 2.33	7.183	0.012

**Table 5.** The results of TBA in peripheral blood, complement C1q and body mass index in the diagnosis of different types of BRG patients with IM**表 5.** 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的结果

指标	敏感度(%)	特异性(%)	截断值	AUC	95% CI	P 值
外周血 TBA	71.72	77.20	12.39 umol/L	0.746	0.662~0.831	<0.001
补体 C1q	83.00	72.80	157.50 mg/L	0.772	0.691~0.852	<0.001
BMI	62.30	83.32	26.41 kg/m <sup>2</sup>	0.798	0.719~0.863	0.027

**Figure 2.** ROC curve analysis of peripheral blood TBA, complement C1q levels and body mass index on different subtypes of BRG patients with IM. (a) ROC curves of peripheral blood TBA level for different subtypes of BRG patients with IM; (b) ROC curves of different subtypes of BRG patients with IM by complement C1q level; (c) ROC curve analysis of body mass index for different subtypes of BRG patients with IM

**图 2.** 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数对 BRG 伴 IM 患者不同分型 ROC 曲线分析。(a) 外周血 TBA 水平对 BRG 伴 IM 患者不同分型的 ROC 曲线；(b) 补体 C1q 水平对 RG 伴 IM 患者不同分型的 ROC 曲线；(c) 体重指数对 BRG 伴 IM 患者不同分型的 ROC 曲线分析

### 3.6. 单项和联合项对照表

外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数单项和 3 项联合检测对 BRG 伴 IM 的诊断价值。见(表 6)。检测数据表明, 联合测定可以起到相互补充的作用, 能有效地提高 BRG 伴 IM 的诊断率。

**Table 6.** Combined detection of peripheral blood TBA, complement C1q levels and body mass index of BRG with IM diagnosis results

**表 6.** 联合检测外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数的 BRG 伴 IM 诊断结果

指标	灵敏度 ( $\chi$ /%)	特异度 ( $\chi$ /%)	准确度 ( $\chi$ /%)	阳性预测值 ( $\chi$ /%)	阴性预测值 ( $\chi$ /%)	阳性 似然比	阴性 似然比
外周血 TBA	70.37	83.08	74.50	89.62	57.45	4.16	0.36
补体 C1q	74.07	84.62	77.50	90.91	61.11	4.82	0.31
BMI	66.67	69.23	67.50	81.82	50.00	2.17	0.48
外周血 TBA + 补体 C1q + BMI	88.89	87.69	88.50	93.75	79.17	7.22	0.17

## 4. 讨论

胃癌是全球第五大恶性肿瘤和第三大致命癌症, 我国的胃癌负担更重, 全球超过 40%的胃癌新发和死亡病例发生在我国。目前, 1988 年 Correa 提出的胃癌的发展模型已被普遍认可, 其进展过程依次为浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、胃癌。有研究表明 IM 患者发生胃癌的风险约为正常健康人群的 6~10 倍[5]。近期研究表明, 胆汁反流引起的胃黏膜慢性炎症是 IM 的重要致病因素。因此进一步确认确诊为 BRG 的患者是否发生黏膜肠上皮化生成了胃癌防控的关键时期。

胆汁酸是胆汁中的主要成分。胆汁在人体具有“肝肠循环”的特点, 正常情况下, 肝细胞以胆固醇为原料, 经过酶促反应合成初级胆汁酸, (即结合型初级胆汁酸), 少部分未吸收入血的结合型初级胆汁酸在肠道细菌酶的作用下生成次级胆汁酸, (即脱氧胆酸、石胆酸、结合型次级胆汁酸)。目前认为胆汁是很重要的致癌因素, 越来越多的证据表明胆汁酸与胃肠道癌有较大的相关性。研究显示, 胆汁酸主要通过参与丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活胃癌中早期生长反应因子 1 的表达, 而胃细胞暴露于胆汁酸高表达中可能促进胃癌的发生、发展[6]。2013 年日本的一项临床研究结果显示高浓度胆汁酸致肠化生的发生率显著高于低浓度组[7], 提示高浓度胆汁酸会增加肠化生的发生率。另一项研究也得出了类似的结果[8]。在本次实验中, 两组 BRG 患者外周血 TBA 比较, 观察组外周血 TBA 显著高于对照组, 且两组患者 ROC 曲线分析显示, 外周血 TBA 的敏感度和特异性均高于 75%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 说明外周血 TBA 增高可能是导致 BRG 的原因, 与既往研究结果一致。目前的临床应用中, 外周血 TBA 的检测方便且创伤小, 而且患者依从性明显升高, 故此检测应予以重视。

补体系统是人体先天免疫力的核心部分, 它们广泛存在于血液、体液及细胞膜表面。C1q 是经典补体途径的引发分子, 当其被激活时, 会导致膜攻击复合物的形成, 从而激活经典的补体途径。然而, 现在人们认识到 C1q 可以发挥与补体激活无关的功能。目前已经有研究提示, C1q 在肿瘤微环境中表达, 并且可以不依赖补体激活的方式促进癌细胞迁移和粘附[9]。有实验证明, C1q 肿瘤相关巨噬细胞通过恶性胸腔积液中的脂肪酸代谢重编程促进免疫抑制, 成为具有巨大潜力的癌症免疫治疗靶点[10]。也有证据表明, C1q 在癌症促进和保护中起着 2 个相反的作用[11][12][13]。例如, 在肺癌、结肠癌、乳腺癌和胰腺癌的基质和血管内皮中检测到 C1q, 表明 C1q 促进肿瘤粘附、迁移和增殖, 而 C1q 在癌症中的矛盾

作用促使科学家相信 C1q 可能对肿瘤进展至关重要, 并且可能是治疗各种恶性肿瘤的候选药物[14]。国外有研究证明, C1q 在恶性胸膜间皮瘤微环境中与透明质酸结合, 促进肿瘤生长[15], 其在恶性肿瘤微环境中的调控作用日益受到关注。在本研究中, ROC 曲线分析显示, 补体 C1q 水平诊断 BRG 伴 GIM 的 AUC 为 0.836, 敏感度为 80.20%, 特异性为 88.12%, 表明了补体 C1q 水平在观察组和对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。但目前补体 C1q 水平与胃癌前病变的关系尚不明确, 相关资料及研究甚少, 还需大量实验深入研究。

随着人们的生活水平的不断提高, 饮食上大量摄入高脂肪的食物已经十分常见, 近年研究认为高脂肪饮食与 IM 发生、发展密切相关[16], 肥胖也一直被认为是胃结直肠癌患病的高危因素。研究表明, 使用高脂饮食喂养后的小鼠, 胃黏膜萎缩形态学改变类似于与人类肠道化生相关的形态学改变[17]。近几年也有研究证明, 肥胖与新发萎缩性胃炎和肠上皮化生的风险增加呈正相关, 并且这种关联与肥胖相关的代谢异常无关, 而过度肥胖本身在萎缩性胃炎和肠上皮化生(胃癌的前兆病变)的发病机制中起作用[18]。一项针对于日本人群的队列研究结果表明, BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  的男性患胃癌的风险增加[19]。韩国一项研究结果提示胃黏膜肠上皮化生与 BMI 升高显著相关[20]。本次结果显示, 观察组的 BMI 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其协助诊断 BRG 伴 GIM 的 AUC 为 0.722, 敏感度为 65.90%, 特异性为 80.00%, 说明肥胖参与 BRG 的发生与发展过程, 与既往研究结果相同。

在 HE 染色的切片上, IM 通常可分为完全肠道化类型及胃和肠道混合腺体的不完全类型。完全型 IM (CIM)的特征是胃黏蛋白标志物(MUC1、MUC5AC、MUC6)的丢失和肠道标志物(MUC2)的增加, 而不完全型 IM (IIM)的特征是胃黏蛋白标志物及 MUC2 的增加[21]。本研究中将 IM 按病理类型的不同分为完全型 IM 及不完全型 IM, 结果显示不完全型 IM 组的外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数均显著高于完全 GIM 组。ROC 曲线分析显示, 外周血 TBA 的 AUC 为 0.746, 敏感度为 71.72%, 特异性为 77.20%; 补体 C1q 的 AUC 为 0.772, 敏感度为 83.00%, 特异性为 72.80%; 体重指数的 AUC 为 0.798, 敏感度为 62.30%, 特异性为 83.32%。以上结果提示外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数可辅助诊断 BRG 伴 IM 患者不同分型的效能。但目前 IM 不同分型的发生、发展过程尚不明确, 参与 IM 不同分型的病变过程的相关因素也无相关报道, 故此结果待进一步研究。

本研究结果显示, 外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数单个项目在 BRG 伴 IM 的检测灵敏度为 74.0%, 准确度为 77.50%; 联合检测三个项目的灵敏度为 88.89%、特异度为 87.69%、准确度为 88.50%, 对于单个项目测定, 联合检测外周血 TBA、补体 C1q 水平以及体重指数, BRG 伴 IM 患者的准确度、灵敏度、特异度均高于各个单项检测结果( $P < 0.05$ ), 较高的阳性检出率更有利于 BRG 伴 IM 的诊断, 选择灵敏度高的标志物组合有利于早期确诊并及时根据病人情况制定治疗方案, 同时能有效提高筛查的阳性率。

综上所述, 相对于单项检测, 项目联合检测可明显提高 BRG 伴 IM 筛查的阳性检出率以及鉴别诊断的准确度, 同时具有很高的参考价值, 对于临床具有积极意义。寻找最优的联合检测组合, 同时可以结合单项分析对病人的病情进行综合评价, 更利于对疾病做出更全面的评估, 以至于更好地指导临床。

## 基金项目

青岛市民生科技计划项目(19-6-1-22-nsh)。

## 参考文献

- [1] Shah, S.C., Gupta, S., Li, D., Morgan, D., Mustafa, R.A. and Gawron, A.J. (2020) Spotlight: Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*, **158**, 704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.012>



- [2] 郝海蓉, 任顺平, 吕国泰, 等. 慢性萎缩性胃炎伴胆汁反流患者胆汁反流对肠上皮化生的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6106-6109.
- [3] 柳云婷, 刘敏, 李强, 等. 胃黏膜肠上皮化生研究现状[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(10): 1169-1173.
- [4] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 胃食管反流病基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(7): 635-641.
- [5] Shao, L., Li, P., Ye, J., *et al.* (2018) Risk of Gastric Cancer among Patients with Gastric Intestinal Metaplasia. *International Journal of Cancer*, **143**, 1671-1677. <https://doi.org/10.1002/ijc.31571>
- [6] Lee, S.M., Park, M.S., Park, S.Y., *et al.* (2022) Primary Bile Acid Activates Egr-1 Expression through the MAPK Signaling Pathway in Gastric Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **25**, Article No. 129. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12646>
- [7] Matsuhisa, T., Arakawa, T., Watanabe, T., *et al.* (2013) Relation between Bile Acid Reflux into the Stomach and the Risk of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A Multicenter Study of 2283 Cases. *Digestive Endoscopy*, **25**, 519-525. <https://doi.org/10.1111/den.12030>
- [8] Li, D., Zhang, J., Yao, W.Z., *et al.* (2020) The Relationship between Gastric Cancer, Its Precancerous Lesions and Bile Reflux: A Retrospective Study. *Journal of Digestive Diseases*, **21**, 222-229. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12858>
- [9] Bulla, R., Tripodo, C., Rami, D., *et al.* (2016) C1q Acts in the Tumour Microenvironment as a Cancer-Promoting Factor Independently of Complement Activation. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10346. <https://doi.org/10.1038/ncomms10346>
- [10] Zhang, S., Peng, W., Wang, H., *et al.* (2023) C1q<sup>+</sup> Tumor-Associated Macrophages Contribute to Immunosuppression through Fatty Acid Metabolic Reprogramming in Malignant Pleural Effusion. *The Journal for Immunotherapy of Cancer*, **11**, e007441. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007441>
- [11] Liu, T., Xiang, A., Peng, T., *et al.* (2019) HMGB1-C1q Complexes Regulate Macrophage Function by Switching between Leukotriene and Specialized Proresolving Mediator Biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116**, 23254-23263. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907490116>
- [12] Phuan, P.W., Zhang, H., Asavapanumas, N., *et al.* (2013) C1q-Targeted Monoclonal Antibody Prevents Complement-Dependent Cytotoxicity and Neuropathology in *in Vitro* and Mouse Models of Neuromyelitis Optica. *Acta Neuropathologica*, **125**, 829-840. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1128-3>
- [13] Winchester, R.J., Kunkel, H.G. and Agnello, V. (1971) Occurrence of Gamma-Globulin Complexes in Serum and Joint Fluid of Rheumatoid Arthritis Patients: Use of Monoclonal Rheumatoid Factors as Reagents for Their Demonstration. *Journal of Experimental Medicine*, **134**, 286-295. <https://doi.org/10.1084/jem.134.3.286>
- [14] Hong, Q., Sze, C.I., Lin, S.R., *et al.* (2009) Complement C1q Activates Tumor Suppressor WWOX to Induce Apoptosis in Prostate Cancer Cells. *PLOS ONE*, **4**, e5755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005755>
- [15] Agostinis, C., Videgar, R., Belmonte, B., *et al.* (2017) Complement Protein C1q Binds to Hyaluronic Acid in the Malignant Pleural Mesothelioma Microenvironment and Promotes Tumor Growth. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1559. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01559>
- [16] 钟爽, 罗慧, 施智兰, 等. 胆汁酸、幽门螺旋杆菌等因素诱导尾型同源盒转录因子 2 表达致胃黏膜肠上皮化生研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(6): 771-774.
- [17] Inagaki-Ohara, K., Okamoto, S., Takagi, K., *et al.* (2016) Leptin Receptor Signaling Is Required for High-Fat Diet-Induced Atrophic Gastritis in Mice. *Nutrition & Metabolism (London)*, **13**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0066-1>
- [18] Kim, K., Chang, Y., Ahn, J., *et al.* (2019) Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 789-797. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0733>
- [19] Hirabayashi, M., Inoue, M., Sawada, N., *et al.* (2019) Effect of Body-Mass Index on the Risk of Gastric Cancer: A Population-Based Cohort Study in a Japanese Population. *Cancer Epidemiology*, **63**, Article ID: 101622. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101622>
- [20] Kim, N., Youn, C.H., Kim, A.S., *et al.* (2017) Associations between Body Mass Index and Chronic Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **70**, 81-88. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.70.2.81>
- [21] 钟雅璐, 李国印, 黄卫. 胆汁酸反流诱导肠化生及胃癌的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(10): 1086-1090.