

Ходоодны хорт хавдар, түүний урьдал эмгэгийн үеийн эдийн биомаркерын судалгаа

Ням-Эрдэнэ Н.¹, Цогзолмаа Ш.¹, Батчимэг Б.¹, Номин-Эрдэнэ Д.¹,
Цэнгүүн Г.¹, Туул Б.², Оюунбилэг Н.², Зоригоо Ш.², Ганчимэг Д.¹,
Мөнхбаяр С.¹, Баасанжав Н.³, Тулгаа Л.¹

¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн

²“Улаанбаатар Сонгдо” Эмнэлэг

³“Ач” Анагаах ухааны их сургууль

Цахим шуудан: nyamerdene.ims@mnums.edu.mn

Abstract

A study of tissue biomarkers in gastric cancer and its precursors

Nyam-Erdene N.¹, Tsogzolmaa Sh.¹, Batchimeg B.¹, Nomin-Erdene D.¹, Tuul B.²,
Oyunbileg N.², Zorigoo Sh.², Ganchimeg D.¹, Munkhbayar S.¹, Baasanjav N.³, Tulgaa L.¹

¹Institute of Medical Sciences

²“Ulaanbaatar Songdo” Hospital

³“Ach” Medical University

Email: nyamerdene.ims@mnums.edu.mn

Background

Specifically, stomach cancer ranks as the fifth leading cause of cancer morbidity and mortality worldwide. Early-stage detection significantly improves survival rates, with over 90% of patients diagnosed at stages I and II living beyond five years. To improve the early detection of gastric cancer, it is necessary to complement the conventional method of endoscopic examination with biomarker analysis. We aimed to compare biomarkers such as pepsinogen C (PGC), matrix metalloproteinase 2 (MMP2), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), and the cell proliferation marker Ki-67 with immunohistochemical analysis.

Purpose

A comparative study and evaluation of biomarkers for the early detection of gastric cancer.

Materials and Methods

The study was conducted using a retrospective cohort design. Research ethics issues were discussed at the meeting of the Medical Ethics Control Committee of the Ministry of Health on October 13, 2023, and permission to start the research was obtained (Resolution No. 23/051). The information was gathered based on the criteria for K29.3, K29.4, K31, and C1 diagnoses according to the international ICD-10 classification, and participants were selected accordingly. Proteins such as PGC, MMP2, MMP9, and Ki-67 were examined using a tissue microarray kit and evaluated through immunohistochemical analysis.

Results

Negative gastric tumor markers PGC, Ki-67, MMP2 and MMP9 were evaluated by immunohistochemical analysis. The mean PGC protein staining values were 6.20 ± 2.61 for chronic superficial gastritis, 5.45 ± 2.47 for atrophic gastritis, 3.61 ± 2.0 for metaplasia, and 3.31 ± 1.75 for gastric cancer, with statistically significant differences between the groups ($P < 0.001$). The mean Ki-67 protein staining values were 0.1 ± 0.4 for chronic superficial gastritis, 0.33 ± 0.55 for atrophic gastritis, 0.09 ± 0.39 for metaplasia, and 2.62 ± 0.78 for gastric cancer, also showing statistically significant differences ($P < 0.001$). The mean MMP2 and MMP9 protein staining values were 0.2 ± 0.76 and 1.2 ± 2.04 , respectively, for chronic superficial gastritis; 0.28 ± 0.52 and 3.28 ± 2.82 for atrophic gastritis; 0.35 ± 1.04 and 1.12 ± 1.45 for metaplasia; and 1.38 ± 2.11 and 5.29 ± 2.51 for gastric cancer, with all differences being statistically significant ($P < 0.001$).

Conclusion: PGC protein, a negative tumor marker, decreases during the transition from a gastric cancer precursor to cancer. MMP2 protein, a marker of cell migration and metastasis, has little diagnostic value, while the expression of MMP9 and the Ki-67 are highly effective in gastric cancer. Immunohistochemical analysis of endoscopic biopsy tissue to detect the negative tumor marker PGC, the positive marker Ki-67, and MMP9 can be used for early detection of gastric cancer.

Key words: Tumor tissue markers, immunohistochemistry, pepsinogen, gastric cancer precursors

Pp. 21-28, Table 1, Figures 3, References 16

Оршил

Хорт хавдраас урьдчилан сэргийлэх, хавдрыг эрт оношлох, өвчтөний амьдрах чадварыг уртасгах нь дэлхий дахинд анагаах ухааны төдийгүй, нийгмийн тулгамдсан асуудлын нэг хэвээр байна. 2020 онд ходоодны хорт хавдрын 1.1 сая орчим шинэ тохиолдол бүртгэгдэж, энэ нь нийт хорт хавдрын тохиолдлын 5.6 хувийг эзэлж байна. Ходоодны хорт хавдраар өвчлөгсдийн нийт шинэ тохиолдол, нас баралтын 75 орчим хувь нь Ази тивд бүртгэгдсэн байна [1]. Монгол улс дэлхийд нийт хорт хавдрын нас баралт, элэг ба ходоодны хорт хавдрын өвчлөл, нас баралтаар тэргүүлж байна. Манай оронд Хавдар судлалын үндэсний төвийн 2022 оны тайланд тусгагдсанаар шинээр бүртгэгдсэн хорт хавдрын 17.2%-ийг

ходоодны хорт хавдар эзэлж байгаа ба үүний 74.3% хожуу шатандаа оношлогджээ. Ходоодны хорт хавдрыг I, II үе шат буюу эрт үед оношилж чадвал 5-аас дээш жил амьдрах чадвар 90% байна гэж судалгаанууд дурьдсан байна. Ходоодны хорт хавдар үүсэх нь олон үе шаттай үйл явц бөгөөд Корреагийн ангиллаар архаг өнгөц үрэвсэл, хатангаршилт үрэвсэл, гэдэсжих метаплази үүсч, эцэст нь хорт хавдарт шилждэг [2-4].

Иймд бид ходоодны хорт хавдар ба түүний урьдал эмгэгийг эрт илрүүлэх, оношилгоог сайжруулах зорилгоор ходоодны хавдрын урьдал эмгэгүүд болон хортхавдрын эдэд PGC (pepsinogen C), MMP2 (matrix metalloproteinase 2), MMP9 (matrix metalloproteinase 9), Ki-67 маркеруудын

илрэлийг иммуногистохимийн шинжилгээний аргаар тодорхойлохыг зорилоо. PGC биомаркер нь аспарагины уураг задлагч фермент бөгөөд пепсин C-ийн урьдал бодис юм. PGC нь голчлон ходоодны гол эсэд нийлэгждэг ба ходоодны хөндийд ялгарч, хоол хүнсний уургийг задлах үүрэгтэй. MMP2, MMP9 уургууд нь эсийн нүүн шилжилт, Ki-67 уураг нь эсийн үржлийг илэрхийлдэг маркерууд юм.

Иммуногистохимийн арга нь эд, эс дэх өвөрмөц эсрэгтөрөгчтэй тусгайлан холбогдох эсрэгбиеийн зарчмыг ашиглан антигенийг илрүүлэх арга ба энэхүү арга нь хорт хавдрын судалгаанд хорт хавдрыг оношлох, үе шатыг тодорхойлоход чухал ач холбогдолтой шинжилгээний арга юм.

Зорилго

Ходоодны хорт хавдрыг эрт илрүүлэх биомаркеруудыг харьцуулан судалж үнэлэх

Материал, арга зүй

Судалгааг Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэнгийн Эрдэм шинжилгээний төв лабораторийг түшиглэн ретроспектив судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэсэн. Судалгааны ёс зүйн асуудлыг ЭМЯ-ны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын Хорооны 2023 оны 10 дугаар сарын 13-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан (Тогтоол №23/051). Судалгаанд Улаанбаатар Сонгдо эмнэлгийн Эмгэг судлалын лабораторид хадгалагдаж байсан эдээс доорх оношийн (ICD-10 ангилалд тулгуурлан) дагуу бүлгийн харьцаа 1:1:1:1 байхаар тооцож, бүлэг тус бүр 30 буюу нийт 120 оролцогчийн эдийг шинжлэгдэхүүн болгон авсан. Үүнд:

- Ходоодны салстын өнгөц үрэвсэл
- Ходоодны архаг хатангаршилт үрэвсэл
- Ходоодны салстын гэдэсжих метаплази
- Ходоодны хорт хавдар

Эдийг иммуногистохимийн шинжилгээнд бэлтгэхдээ эдийн бичил шинжилгээний цомог (Tissue Microarray kit) ашиглан бүлэг тус бүрт 30 нийт 120 оролцогчийн эдийг 1 парафин блоконд нэгтгэн суулгав. Ингэхдээ эхлээд 30 оролцогчийн эдийг суулгах блок (Recipient block)-ыг эдийн бичил шинжилгээний цомгийн 2 мм-ийн голчтой 30 нүх бүхий хэвийг ашиглан парафин блокыг цутган бэлтгэсэн. Оролцогчийн эд тус бүрээс 2 мм-ийн хэмжээтэй цоолтуураар эдийг таслан авч, бэлтгэсэн эд суулгах блокондоо байршуулан, бүгдийг нь 1 блоконд суулгав. Шинээр бэлтгэсэн эдийн сорьц бүхий блокоос микротомоор 4 мкм-ийн зузаантайгаар зүсэн, иммуногистохимийн шинжилгээний зориулалтын тавиур шил (coated slide) дээр буулган авч, 580C-д тохируулсан термостатад бэхжүүлэн, эдийн зүслэгийг бэлтгэв.

Эдийг anti-PGC, (Cusabio, CSB-MA112991A0m), anti-Ki-67 (Dako, M7240), MMP-2 (CellSignaling, 4022S), MMP-9 (CellSignaling, 13667S) эсрэгбиеүүдийг ашиглан иммуногистохимийн будгийн аргаар будав. Иммуногистохимийн шинжилгээний үр дүнг оноогоор үнэлэхдээ:

PGC, MMP-2, MMP-9 уургийн илэрцийг үнэлэхдээ эсийн мембран, цитоплазм болон эс хооронд улаан хүрэн өнгийн будалт үзүүлсэн эсийн эзлэх хувь болон өнгөний эрчмээс хамааран сөрөг, сул эерэг, хүчтэй эерэг гэж үнэлэв. Улаан хүрэн өнгийн будалт үзүүлсэн эсийн

эзлэх хувь <5% бол 0, 5-50% бол 1, >50% бол 2; өнгөний эрчим будагдаагүй бол 0, сул бол 1, хүчтэй бол 2 оноо тус тус өгөв. Нэгдсэн үнэлгээг гаргахдаа будагдсан эсийн эзлэх хувь болон өнгөний эрчмийн оноог үржүүлж, 0 оноотой бол сөрөг, 1-4 оноог сул эерэг, 5-7 дунд, >8 оноог хүчтэй эерэг гэж үнэллээ.

Ki-67 уураг нь эсийн бөөм дотор улаан хүрэн өнгө үзүүлнэ. Ki-67 маркерийн эсийн тархалтын хувийг олохдоо Ki-67 эерэг эсийн тоог, нийт хавдрын эсийн тоонд хуваагаад 100-р үржүүлж олно (400х өсгөлтийн зургийг тоолно). Ki-67 тархалтын индексийн илэрхийллийг зөвлөмжийн дагуу бага (Ki-67 ≤15%), дунд (Ki-67:16-30%), их (Ki-67 > 30%) гэж үнэлэв.

Уургийн илэрцийн иммуногистохимийн онооны ялгааг Mann Whitney t-test-

ээр тооцов. GraphPad Prism программ ашиглан статистик боловсруулалтыг хийв.

Үр дүн

PGC, MMP-2, MMP-9, Ki-67 маркеруудын будагдсан байдлыг 1-р зурагт харуулав. Зургаас харахад PGC уургийн эсийн мембран, цитоплазм болон эс хооронд улаан хүрэн өнгийн будалт үзүүлсэн эс ходоодны салстын өнгөц үрэвслийн эдэд илүү их байсан ба хатангаршилт үрэвслээс гэдэсжих метаплази цаашлаад ходоодны хорт хавдарт шилжих тусам будагдсан эсийн тоо багасаж байлаа. Харин MMP2, MMP9, Ki-67 уургууд ходоодны өнгөц үрэвслийн эдэд бага будагдсан бол хатангаршилт үрэвслээс гэдэсжих метаплази цаашлаад ходоодны хорт хавдарт шилжих тусам улаан хүрэн өнгөөр будагдсан эсийн тоо ихэссэн харагдаж байна.

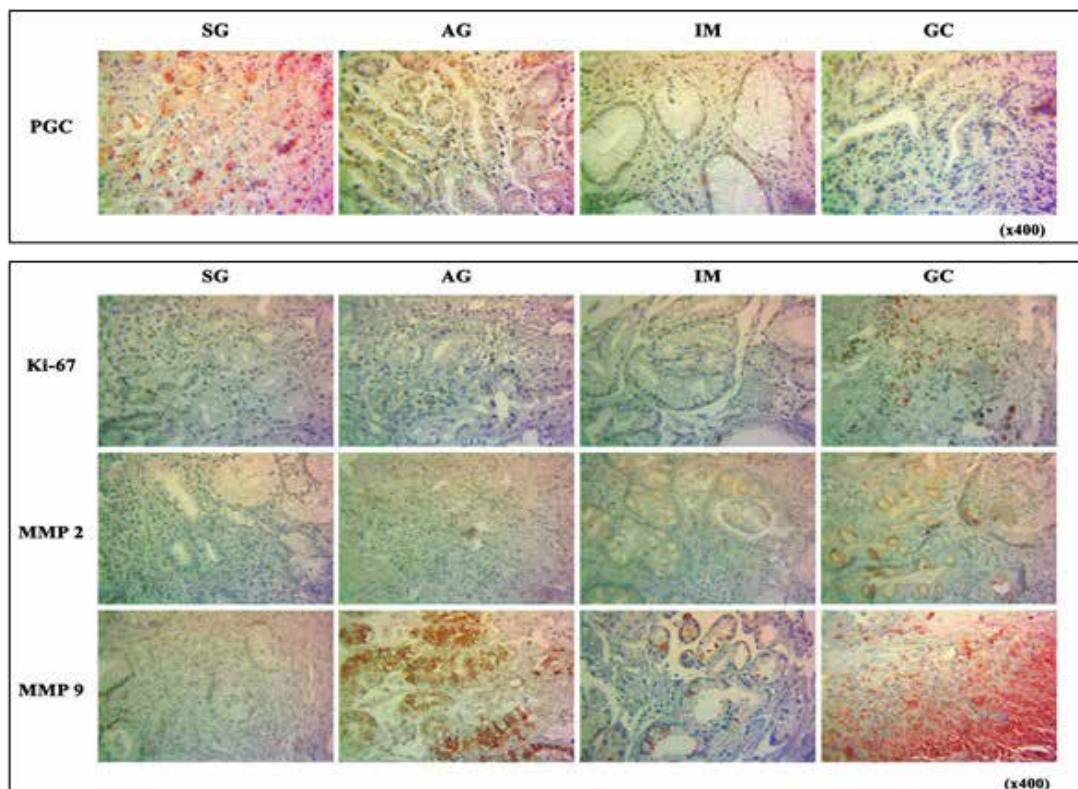


Figure 1. Immunostaining of PGC, MMP2, MMP9, Ki-67 in different gastric disease specimens. SG, superficial gastritis; AG, atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; GC, gastric cancer. Original magnification, 4400.

Иммуногистохимийн шинжилгээний оноогоор (будагдсан эсийн эзлэх хувь болон өнгөний эрчмийг үржвэр 0-сөрөг, 1-4 сул эерэг, 5-7 дунд, >8 оноог хүчтэй эерэг) PGC уургийн илэрц ходоодны салстын өнгөц үрэвслийн эдийн 40% (12) хүчтэй эерэг, 23.3% (7)

дунд, 36.7% (11) сул эерэг байсан бол гэдэсжих метаплази, ходоодны хорт хавдрын эдийн 16.7-26.7% PGC уураг будагдаагүй буюу сөрөг, 63.3-70% сул эерэг, хүчтэй эерэг илэрсэн тохиолдол байхгүй байна (Хүснэгт 1).

Table 1. Proportion of staining expression of PGC in different gastric diseases specimens

Staining expression	Gastric diseases			
	SG	AG	IM	GC
negative	0 (0%)	1 (3.2%)	8 (26.7%)	5 (16.7%)
weak	11 (36.7%)	19 (61.3%)	21 (70%)	19 (63.3%)
moderate	7 (23.3%)	2 (6.5%)	1 (3.3%)	6 (20%)
strong	12 (40%)	8 (29%)	0 (0%)	0 (0%)

SG, superficial gastritis; AG, atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; GC, gastric cancer

PGC уургийн илэрцийн онооны дундаж утга ходоодны архаг өнгөц үрэвслийн үед 6.20 ± 2.61 , хатангаршилт үрэвслийн үед 5.45 ± 2.47 , гэдэсжих метаплази үед 3.61 ± 2.0 , ходоодны хорт хавдрын үед 3.31 ± 1.75 буюу ходоодны салстын өнгөц үрэвслээс хатангаршилт үрэвсэл, цаашлаад гэдэсжих метаплази, ходоодны хорт хавдар чиглэлд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурч байлаа ($p < 0.001$) (Зураг 2, 3А).

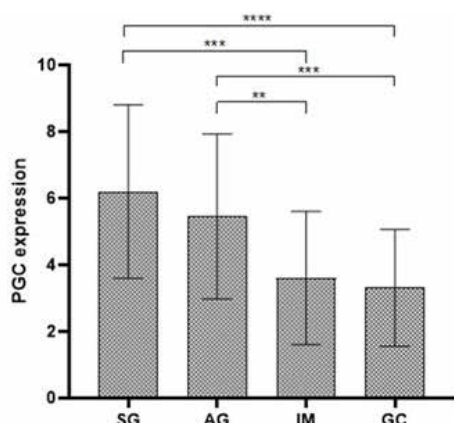


Figure 2. Mean immunohistochemistry score of PGC in different gastric diseases specimens. SG, superficial gastritis; AG, atrophic gastritis; IM, intestinal metaplasia; GC, gastric cancer. Mann-

Whitney tests ($p < 0.01$, *** $p = 0.001$, **** $p < 0.0001$).**

MMP2 болон MMP9 уургийн илэрцийн онооны дундаж утга ходоодны салстын өнгөц үрэвслийн үед 0.2 ± 0.76 , 1.2 ± 2.04 , хатангаршилт үрэвслийн үед 0.28 ± 0.52 , 3.28 ± 2.82 , гэдэсжих метаплази үед 0.35 ± 1.04 , 1.12 ± 1.45 , ходоодны хорт хавдрын үед 1.38 ± 2.11 , 5.29 ± 2.51 тус тус байсан буюу MMP9 уургийн илэрц ходоодны салстын өнгөц үрэвслээс хатангаршилт үрэвсэл, цаашлаад гэдэсжих метаплази, ходоодны хорт хавдар чиглэлд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ихсэж байлаа (Зураг 3В, 3С).

Түүнчлэн Ki-67 уургийн илэрцийн онооны дундаж утга ходоодны архаг өнгөц үрэвслийн үед 0.1 ± 0.4 , хатангаршилт үрэвслийн үед 0.33 ± 0.55 , гэдэсжих метаплази үед 0.09 ± 0.39 , ходоодны хорт хавдрын үед 2.62 ± 0.78 илрэлтэй буюу ходоодны салстын өнгөц үрэвслээс хатангаршилт үрэвсэл, цаашлаад гэдэсжих метаплази, ходоодны хорт хавдар чиглэлд

статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ихэсч байлаа (Зураг 3D).

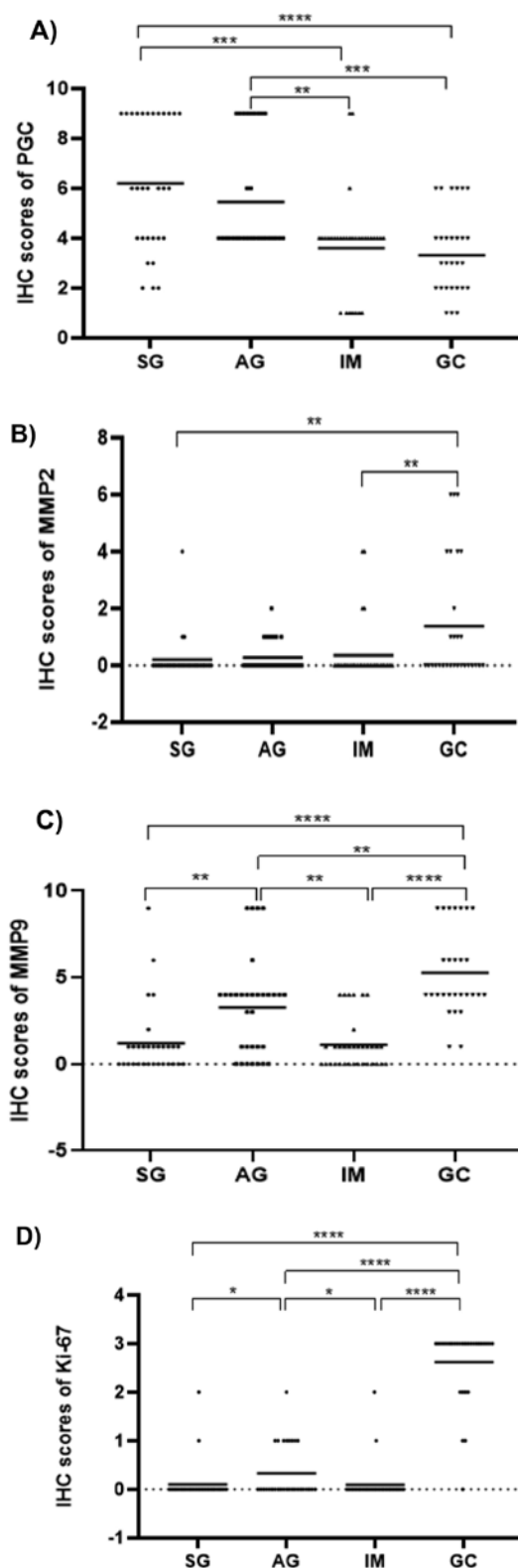


Figure 3. Immunohistochemistry score of A) PGC, B) MMP2, C) MMP9, D) Ki-67 in different gastric diseases specimens. SG, superficial gastritis; AG, atrophic gastritis;

IM, intestinal metaplasia; GC, gastric cancer. Mann-Whitney tests (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).

Хэлцэмж

Бид энэхүү судалгаагаар ходоодны хорт хавдар болон ходоодны үрэвсэл, хатангаршилт эмгэгийн үеийн эдэд ходоодны гол эсэд нийлэгждэг PGC уураг, эсийн нүүн шилжилтийн уураг MMP2, MMP9 болон эсийн үржлийн маркер болох Ki-67 уургуудын илрэлийг иммуногистохимийн аргаар тодорхойлж, харьцуулан судаллаа. Бидний судалгааны үр дүнд PGC уургийн илэрцийн дундаж утга ходоодны салстын өнгөц үрэвслийн эдэд 6.20 ± 2.61 , хатангаршилт үрэвслийн эдэд 5.45 ± 2.47 , гэдэсжих метаплази үед 3.61 ± 2.0 , ходоодны хорт хавдрын үед 3.31 ± 1.75 илрэлтэй байсан ба бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай гарсан нь Shixuan Shen нарын 2017 онд хийгдсэн ходоодны хавдрын үеийн PGC уургийн илрэлийг тодорхойлсон судалгааны үр дүнтэй дүйж байна [5-9]. 2004 онд Ning PF нар ходоодны янз бүрийн эмгэгийн үед эдэд PGC уургийг иммуногистохимийн аргаар тодорхойлсон бөгөөд эрүүл ходоодны салстад PGC илрэл 100% байсан бол ходоодны хавдрын үед 2-4% хүртэл мэдэгдэхүйц буурсан байжээ [10]. Түүнчлэн бидний судалгаагаар MMP2 болон MMP9 уургийн будагдалтын дундаж утга архаг өнгөц гастриттай бүлэгт 0.2 ± 0.76 , 1.2 ± 2.04 , хатангаршилт гастрит 0.28 ± 0.52 , 3.28 ± 2.82 , метаплази үед 0.35 ± 1.04 , 1.12 ± 1.45 , ходоодны хавдрын үед 1.38 ± 2.11 , 5.29 ± 2.51 илрэлтэй байсан ба эдгээр маркерууд нь ходоодны хорт хавдрын үед ялгарал нь нэмэгдэж байгаа нь 2006 онд Huachuan Zheng нарын хийсэн ходоодны хавдрын үед MMP2 болон MMP9 уургуудын илрэл

ихэссэн судалгааны үр дүнтэй дүйж байна [11]. Clara Luz Sampieri нарын хийсэн MMP2 болон MMP9 уургийн илрэлийг ходоодны янз бүрийн өвчний үед тодорхойлсон судалгааны үр дүнд хэвийн ходоодны салст болон ходоодны хавдрын үеийн илрэл нь хоорондоо эрс ялгаатай гарсан ба харин хэвийн салст болон ходоодны өнгөц үрэвслийн үед илрэлийн ялгаа гараагүй байна [12]. Ki-67 уураг нь эсийн хуваагдлын мөчлөгийн (G1, S, G2, митоз) үе шатад нийлэгждэг бөгөөд хавдрын эсийн олшролын үеийг тодорхойлох чухал ач холбогдолтой байдаг. Бидний судалгааны үр дүнд Ki-67 уургийн илэрц ходоодны салстын өнгөц үрэвслээс хатангаршилт үрэвсэл, гэдэсжих метаплази улмаар ходоодны хорт хавдар ихэсч байгаа нь бусад ходоодны янз бүрийн өвчний үеийн PGC болон бусад маркеруудын илрэлүүдийг судалсан судлаачдын үр дүнтэй дүйж байна [13-16]. Тиймээс бид оношилгооны зорилгоор хийж буй дурангийн биопсийн шинжилгээний эдэд PGC, Ki-67, MMP9 уургуудыг илрүүлэх иммуногистохимийн шинжилгээ хийж, үр дүнг харьцуулан ходоодны хавдрын оношилгоонд ашиглах боломжтой гэж үзэж байна.

Дүгнэлт:

1. Судалгааны үр дүнгээс харахад ходоодны хавдрын урьдал эмгэгээс хорт хавдарт шилжих үед PGC уургийн илэрц буурч байна.
2. Эсийн нүүн шилжилт, үсэрхийллийн маркер болох MMP2 уургийн хувьд оношилгооны ач холбогдол багатай байгаа бол эсийн үржлийн маркер Ki-67, эсийн нүүн шилжилт, үсэрхийллийн маркер MMP9 уургуудын илрэл ходоодны хавдрын үед илэрц хамгийн өндөр байна.

Ном зүй

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 28;28(12):1187-1203. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187. PMID: 35431510; PMCID: PMC8968487.
2. Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, Haruma K, Tanaka S, Chayama K. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol*. 2003;38(4):332–8.
3. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Arnold, M.; Rutherford, M.J.; Bardot, A.; Ferlay, J.; Andersson, T.M.L.; Myklebust, T.E.; Tervonen, H.; Thursfield, V.; Ransom, D.; Shack, L.; et al. Progress in Cancer Survival, Mortality, and Incidence in Seven High-Income Countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): A Population-Based Study. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 1493–1505. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
5. Shixuan Shen, Jingyi Jiang and Yuan Yuan. Pepsinogen C expression, regulation and its relationship with cancer. *Shen et al. Cancer Cell Int* (2017) 17:57 DOI 10.1186/s12935-017-0426-6
6. AntunesAA, ReisST, LeiteKR, RealDM, Sousa-Canavez JM, Camara-Lopes LH, Dall'Oglio MF, Srougi M. PGC and PSMA in prostate cancer diagnosis: tissue analysis from biopsy samples.

- Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2013;39(5):649–656. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.06. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Serra C, Vizoso F, Lamelas ML, Rodriguez JC, Gonzalez LO, Merino AM, Baltasar A, Perez-Vazquez MT, Medrano J. Comparative study of two androgen-induced markers (apolipoprotein D and pepsinogen C) in female and male breast carcinoma. Int J Surg Invest. 2000;2(3):183–192. [PubMed] [Google Scholar]
 8. Serra Diaz C, Vizoso F, Rodriguez JC, Merino AM, Gonzalez LO, Baltasar A, Perez-Vazquez MT, Medrano J. Expression of pepsinogen C in gynecomastias and male breast carcinomas. World J Surg. 1999;23(5):439–445. doi: 10.1007/PL00012325. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 9. Rojo JV, Merino AM, Gonzalez LO, Vizoso F. Expression and clinical significance of pepsinogen C in epithelial ovarian carcinomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;104(1):58–63. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00610-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 10. Ning PF, Sun LP, Liu HJ, Yuan Y. Expression of pepsinogen C in gastric cancer and its precursor. Zhonghua yi xue za zhi. 2004;84(10):818–21.
 11. Huachuan zheng, Hiroyuki takahashi, Yoshihiro murai, Zhengguo cui, Kazuhiro nomoto, Hideki niwa, Koichi tsuneyama and Yasuo takano. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. Anticancer Research 26: 3579-3584 (2006)
 12. Clara Luz Sampieri, Sol de la Peca, Mariana Ochoa-Lara, Roberto Zenteno-Cuevas, Kenneth Leyn-Cyrdoba. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human gastric cancer and superficial gastritis. World J Gastroenterol 2010 Mar 28;16(12):1500–1505. doi: 10.3748/wjg.v16.i12.1500
 13. Jiang.J, Shen.S, Dong.N, Liu.J, Xu.Q, Sun.L, & Yuan.Y (2018). Correlation between negative expression of pepsinogen C and a series of phenotypic markers of gastric cancer in different gastric diseases. Cancer medicine, 7(8), 4068–4076. <https://doi.org/10.1002/cam4.1615>
 14. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. Bioorg Med Chem. 2007;15:2223–2268. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 15. Bergin PJ, Raghavan S, Svensson H, et al. Gastric gelatinase B/ matrix metalloproteinase-9 is rapidly increased in Helicobacter felis-induced gastritis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2008;52:88-98. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
 16. Yang CM, Lin CC, Lee IT, et al. Japanese encephalitis virus induces matrix metalloproteinase-9 expression via a ROS/c-Src/PDGFR/PI3K/Akt/MAPKs-dependent AP-1 pathway in rat brain astrocytes. J Neuroinflammation. 2012;9:12. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор Х.Гэрэлээ