

CDH1 受幽门螺杆菌感染调控及其在胃癌组织中表达分析

陈定宇^{1,2}, 何小凤^{1,2}, 程薇^{1,2}, 全欣莹^{1,2}, 张瑜^{1,2}, 赵艳^{1,2}, 王琴容^{1,2}, 周建奖^{1,2}, 谢渊^{1,2}

摘要 目的 探究幽门螺杆菌(*Hp*)对E-钙黏蛋白(CDH1)表达的影响及CDH1在胃癌(GC)组织中的表达情况,为进一步探索CDH1在*Hp*引起胃癌中的作用提供理论基础。方法 用*Hp*灌胃蒙古沙鼠,3、12、24个月分别取其胃组织,进行免疫组化染色检测CDH1的表达;*Hp*感染胃上皮细胞AGS,24h后收集样本,Western blot检测各组CDH1的表达。通过TCGA和Kaplan-Meier Plotter数据库比较胃癌组织和癌旁组织中CDH1的表达差异及CDH1与胃癌的预后分析;通过R语言对CDH1基因进行KEGG富集分析;另收集胃癌组织和癌旁组织标本各10例,免疫组化染色检测CDH1的表达。结果 *Hp*灌胃蒙古沙鼠胃组织免疫组化染色结果显示,*Hp*感染3、12、24个月胃组织CDH1阳性率分别为13.70%、13.20%、22.90%,对照组阳性率分别为0.04%、4.50%、4.77%,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比

较,*Hp*感染AGS细胞组CDH1蛋白表达增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);TCGA胃癌数据库中共收集449例具有临床病理参数的病例及其对应的CDH1 mRNA表达量,癌旁组织中CDH1 mRNA表达水平(76.36 ± 0.48)显著低于胃癌组织中CDH1 mRNA的表达水平(147.59 ± 0.11),差异有统计学意义($P < 0.05$);Kaplan-Meier Plotter数据库分析表明胃癌CDH1高表达时,生存率降低($P < 0.05$);KEGG富集显示CDH1表达与胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、黑色素瘤等肿瘤相关,功能显著富集到细菌侵袭上皮细胞和黏附连接,通路显著富集到Apelin信号通路、Hippo信号通路和Rap1信号通路等;CDH1阳性率在人胃癌组织为76.27%,高于癌旁组织45.68%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 *Hp*感染引起CDH1表达水平升高,可能是*Hp*引起胃癌的原因之一。

关键词 E-钙黏蛋白;幽门螺杆菌;TCGA;Kaplan-Meier Plotter;KEGG;胃癌

中图分类号 R 34

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)03-0412-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.03.014

胃癌是我国第二大常见肿瘤,其病死率高,要降低胃癌的总体病死率,早期发现并及时治疗非常重要^[1]。胃癌的发生发展涉及多个方面,包括宿主因

2021-08-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31960028,31660031);贵州省科技计划项目(编号:黔科合基础[2020]1Z010);贵阳市科技计划项目(编号:筑科合同[2017]30-4)

作者单位:贵州医科大学¹ 地方病与少数民族性疾病教育部重点实验室、² 分子生物学重点实验室,贵阳 550004

作者简介:陈定宇,男,硕士研究生;

谢渊,女,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: 37408126@qq.com

group. The serum TMAO level of rats was determined by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Fecal samples of the control group and HF group were collected for bacterial DNA extraction, and then conducted 16SrDNA high-throughput sequencing. The diversity, relative abundance and different species of intestinal flora were analyzed using the NovoMagic cloud platform. **Results** Compared with the control group, serum TMAO level in HF group significantly increased ($P < 0.05$). Sequencing results of fecal samples in the two groups showed that at the phylum level, the top three bacteria were Firmicutes, Bacteroidetes and Actinobacteria. At the genus level, the top three species were Lactobacillus, *Allobaculum* and *Duchella*. The diversity analysis of the two groups showed that the structure of intestinal flora in HF group was similar to that in control group. The analysis of species differences with the T test showed that the top five bacteria groups with differences between the two groups were *Acidobacteriota*, *Verrucomicrobiota*, *Nitrospirota*, *Methyloirabiolota* and *Crenarchaeota* ($P < 0.05$). There was no significant difference in the comparison of other flora ($P > 0.05$). LEFSE analysis showed that *Lactobacillus murinus*, *Acidobacteriota*, *Bacteria* had significant differences between HF group and control group (LDA absolute value > 4). **Conclusion** The changes of intestinal flora and its metabolites TMAO levels are involved in the occurrence and development of heart failure in rats.

Key words heart failure; microenvironment of intestinal bacteria; trimethylamine oxide; high throughput sequencing

素、环境因素和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)感染,流行病学资料显示 *Hp* 及其特定毒力因子与胃癌的发生相关^[2]。*Hp* 是引起胃炎、消化性溃疡、胃癌和与黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的主要病因之一^[3]。*Hp* 对胃黏膜损伤涉及因素众多,其中其毒素蛋白引起的损伤是一个重要的方面。*Hp* 相关毒素蛋白包括空泡细胞毒素 A (vacuolating cytotoxin, VacA)、细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 等,其中 CagA 是一种亲水性强的、暴露于菌体表面的外膜蛋白^[4-5]。课题组前期经转录组分析发现 CagA 组能引起 E-钙黏蛋白 (epithelial cadherin, CDH1) 表达增高^[6]。CDH1 是一种依赖钙离子的细胞黏附分子,编码 E-钙黏蛋白,主要在细胞黏附和细胞极性中发挥作用^[7]。有研究^[8]发现 CDH1 基因突变可能与弥漫性胃癌的发病有关,是弥漫性胃癌的危险因素和标志之一,而目前 *Hp* 感染对 CDH1 表达的影响及其在胃癌发生中的作用尚不清楚。因此,该研究用 *Hp* 灌胃蒙古沙鼠和 *Hp* 感染人胃上皮细胞分析 *Hp* 对 CDH1 表达的影响,数据库分析 CDH1 在胃癌和癌旁组织中的表达差异、胃癌患者的预后分析及 KEGG 富集分析,检测临床人胃癌组织 CDH1 表达,探究 *Hp* 调控 CDH1 表达在胃癌发生中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 蒙古沙鼠 SPF 级 4~5 周龄雄性蒙古沙鼠 50 只,体质量 60~100 g,购于浙江省实验动物中心,许可证号:SCXK(浙 2003-0001)。在室温 (20±2) °C,湿度 55%~65%,明暗交替,光照适度,通风洁净良好条件下饲养,严格遵守 SPF 级动物管理规定进行饲养和动物实验。

1.1.2 细胞与菌株 人胃上皮细胞 AGS 购于 ATCC 细胞库,由贵州医科大学分子生物学重点实验室保存。*Hp* 国际标准株 NCTC11637 菌株由贵州医科大学分子生物学重点实验室提供。

1.1.3 人胃癌组织与正常组织 人胃癌组织和正常组织由贵州医科大学附属医院病理科提供,并获得贵州医科大学附属医院伦理委员会的批准及患者知情同意。

1.1.4 试剂 兔抗 GAPDH (10494-1-AP) 购自美国 Proteintech 公司;兔抗 CDH1 (20874-1-AP) 购美国

Proteintech 公司;山羊抗兔二抗购自美国 Proteintech 公司;DMEM 培养基和胎牛血清购自美国 Gibco 公司;双抗、胰蛋白酶均购自美国 Hyclone 公司;Western blot 配胶试剂盒、蛋白提取试剂盒购自美国 Proteintech 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人胃上皮细胞 AGS 培养在 DMEM 培养液中 (含 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素),置于 37 °C 含 5% CO₂ 的恒温培养箱内培养,待细胞贴壁生长到密度为 90% 以上时进行传代备用。

1.2.2 细菌培养 *Hp* 国际标准株 NCTC11637 接种于含有 10% 绵羊血、0.4% *Hp* 选择剂的哥伦比亚血琼脂平板上,置于 37 °C、5% O₂、10% CO₂ 的微需氧环境中培养,细菌接种后 3 d 左右待生长旺盛时,通过接种环将菌收集至含 PBS 的无菌离心管中,5 000 r/min、2 min 离心-重悬 3 次,在分光光度计上确定菌液浓度。

1.2.3 胃癌动物模型的构建 用 *Hp* 国际标准株 NCTC11637 经口接种蒙古沙鼠,间隔 48 h 灌胃一次,每次 1 ml (15×10⁸ 个/ml),共 3 次,连续观察 24 个月。分别选取 *Hp* 感染后 3、12、24 个月 3 个时间点,每个时间点各选取 3 只,组成 *Hp* 感染 3、12、24 个月实验动物组。禁食 24 h、禁水 12 h 后处死实验动物,取出胃组织,平均分为 2 份,1 份 4% 甲醛固定,1 份快速液氮冷冻。以 *Hp* 未感染的蒙古沙鼠各 3 只为对照组。

1.2.4 *Hp* 感染细胞 在哥伦比亚血琼脂培养基上刮下 *Hp*,用分光光度计测量菌的浓度。取胃上皮细胞计数后按 1×10⁶ 个/孔接种 6 孔板,过夜培养使细胞贴壁后,经 MOI 感染复数 40:1 感染细胞,24 h 后收集样品。

1.2.5 免疫组化 石蜡包埋的组织切片置于二甲苯中脱蜡 3 次,每次 10 min,再经乙醇水化脱二甲苯,100% 乙醇作用 3 次,每次 10 min,之后再 90%、70%、50%、30% 乙醇分别作用 3 min,高温高压抗原修复,3% H₂O₂ 冷却 10 min,1×PBS 洗涤切片 10 min,室温孵育一抗 2 h,PBS 洗涤 3 次,每次 10 min,室温孵育二抗 2 h,DAB 显色 1~3 min,PBS 终止显色,苏木精染色 3 min,ddH₂O 终止反应,氨水反蓝 1~2 min,ddH₂O 终止反应,50%、70%、90%、无水乙醇、无水乙醇分别作用 3 min,二甲苯作用 3 次,每次 10 min,封片。

1.2.6 Western blot 检测 CDH1 蛋白的表达 按裂解液试剂盒说明书提取总蛋白,经 BCA 蛋白定量试剂盒定量后进行 SDS-PAGE 电泳 2 h,转膜 2 h,含脱脂奶粉的 $1 \times$ TBST(0.05% Tween 20)溶液室温封闭 2 h,CDH1 一抗($1:5\,000$) $4\,^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, $1 \times$ TBST(0.05% Tween 20)溶液洗膜 3 次,每次 10 min,加入二抗($1:10\,000$)室温孵育 2 h, $1 \times$ TBST(0.05% Tween 20)溶液洗膜 3 次,每次 10 min,化学发光法(ECL)显色,经化学发光成像仪曝光成像,ImageJ 读取灰度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,采用 t 检验进行组间均数比较。验证 H_p 感染 AGS 细胞对 CDH1 调控的影响,采用 t 检验。验证 H_p 感染感染蒙古沙鼠后对 CDH1 调控的影响,采用 χ^2 检验。生存曲线分析采用 Kaplan-Meier 法,并采用 Log-Rank 检验。验证 CDH1 在人胃癌组织及其癌旁组织中的表达情况,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 H_p 感染蒙古沙鼠胃组织 CDH1 的表达 H_p 灌胃蒙古沙鼠,分别选取 H_p 感染后 3、12、24 个月 3

个时间点,每个时间点各选取 3 只,取胃组织 4% 甲醛固定,石蜡包埋并制成切片。胃组织临床病理表型 H_p 感染后 3 个月为固有层及黏膜下层血管扩张,黏膜局部浅表糜烂; H_p 感染后 12 个月为固有层内散在淋巴浆细胞浸润且黏膜糜烂; H_p 感染后 24 个月固有层内散在淋巴浆细胞浸润,部分区域轻度非典型增生且黏膜糜烂。免疫组化检测 H_p 对 CDH1 表达的影响, H_p 感染 3、12、24 个月胃组织 CDH1 阳性率分别为 13.70%、13.20%、22.90%,对照组阳性率分别为 0.04%、4.50%、4.77%,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.039, P < 0.05$),表明 H_p 感染可引起 CDH1 表达增高,且可能与胃部病理表型变化有关。见图 1。

2.2 H_p 感染胃上皮细胞 AGS CDH1 的表达 以 MOI 为 40:1 感染胃上皮细胞细胞 AGS,24 h 后提取蛋白,进行 SDS-PAGE 电泳,Western blot 检测目的蛋白 CDH1 的变化。结果显示,与未感染对照组比较, H_p 感染组 CDH1 蛋白表达增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 TCGA 数据库分析 CDH1 在胃癌和癌旁组织中的差异表达 TCGA 胃癌数据库中共收集 449 例具有临床病理参数的病例及其对应的 CDH1 mRNA

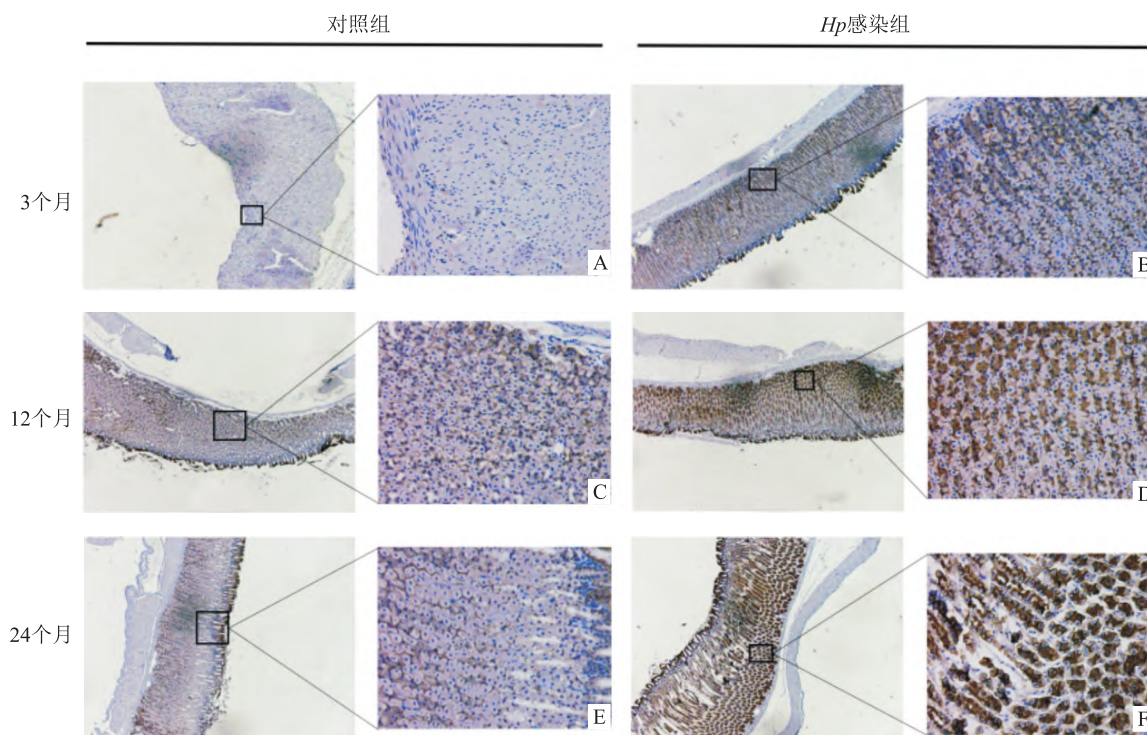


图1 H_p 感染蒙古沙鼠胃组织 CDH1 表达

A、B:CDH1 在 3 个月对照组及 H_p 感染组中的表达($\times 4, \times 20$);C、D:CDH1 在 12 个月对照组及 H_p 感染组中的表达($\times 4, \times 20$);E、F:CDH1 在 24 个月对照组及 H_p 感染组中的表达($\times 4, \times 20$)

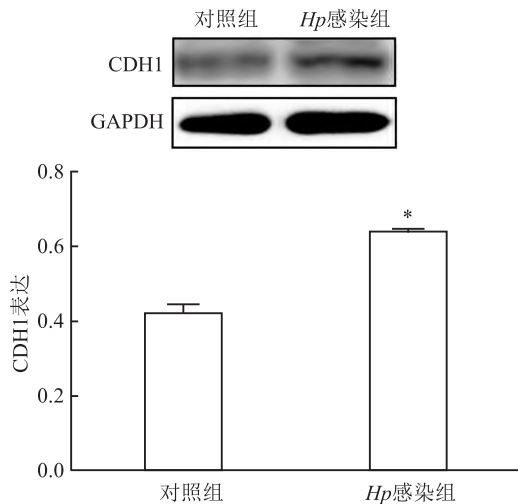


图2 Hp感染胃上皮细胞 AGS CDH1 的表达
与对照组比较: * $P < 0.05$

表达量。生物信息学分析得出,胃癌组标本 CDH1 基因表达量为 (147.59 ± 0.11) , 癌旁组织组的表达量为 (76.36 ± 0.48) , 胃癌组织组表达量高于癌旁组织组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 3。

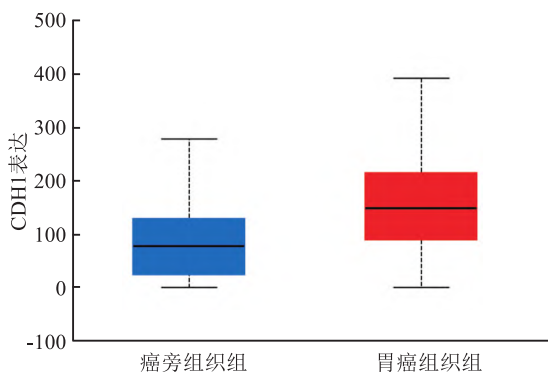


图3 胃癌组织与癌旁组织 CDH1 基因表达

2.4 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 CDH1 表达与生存的相关性 通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行生存分析, 随着在 50、100、150 个月的时间变化, CDH1 高表达相比低表达胃癌患者生存率降低, 表现为 CDH1 高表达胃癌患者低生存, 差异有统计学意义 [$P < 0.05$, $HR (95\% CI) = 1.49 (1.25 \sim 1.77)$]。见图 4。

2.5 CDH1 基因 KEGG 富集分析 通过 R 语言对 CDH1 进行 KEGG 富集分析, 结果 CDH1 表达与胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、黑色素瘤等肿瘤相关, 功能显著富集到细菌侵袭上皮细胞、黏附连接、细胞黏附分子, 通路显著富集到 Apelin 信号通路、

Hippo 信号通路和 Rap1 信号通路等。见图 5。

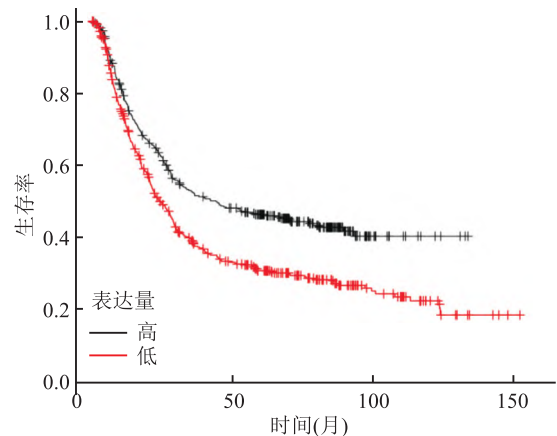


图4 CDH1 基因高、低表达水平的胃癌患者生存率

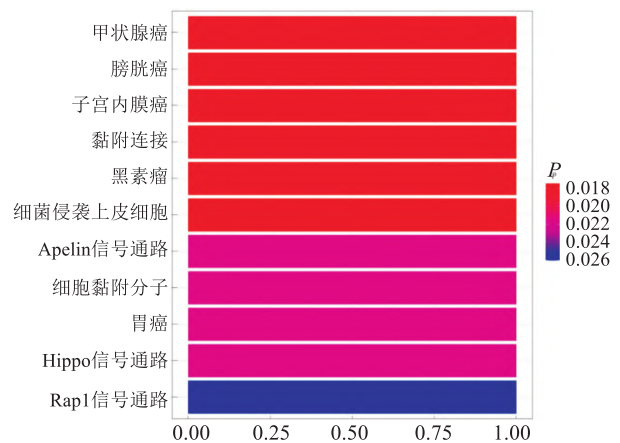


图5 CDH1 基因的 KEGG 富集分析

2.6 CDH1 蛋白在人胃癌组织和癌旁组织中的表达 人胃癌组织和癌旁组织标本各 10 例, 免疫组化染色检测 CDH1 的表达。结果显示, CDH1 阳性率在人胃癌组织为 76.27%, 高于癌旁组织 45.68%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.909, P < 0.01$)。见图 6。

3 讨论

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 大部分胃癌患者为散发病例, 约 10% 的胃癌患者存在家族聚集现象, 可能与遗传、饮食、环境等因素有关。其中, 与遗传因素相关的胃癌即弥漫性胃癌^[9]。弥漫性胃癌以早发性弥漫型胃癌为特征, 病理类型多为印戒细胞癌, 诊治困难且预后差^[10]。在胃癌的发生中, Hp 诱导的慢性炎症被认为是重要的诱因之一, 这也意味着环境因素可诱导细胞发生癌变, 这与遗传因素诱导的可能不同^[9]。目前 Hp 诱导胃黏膜炎

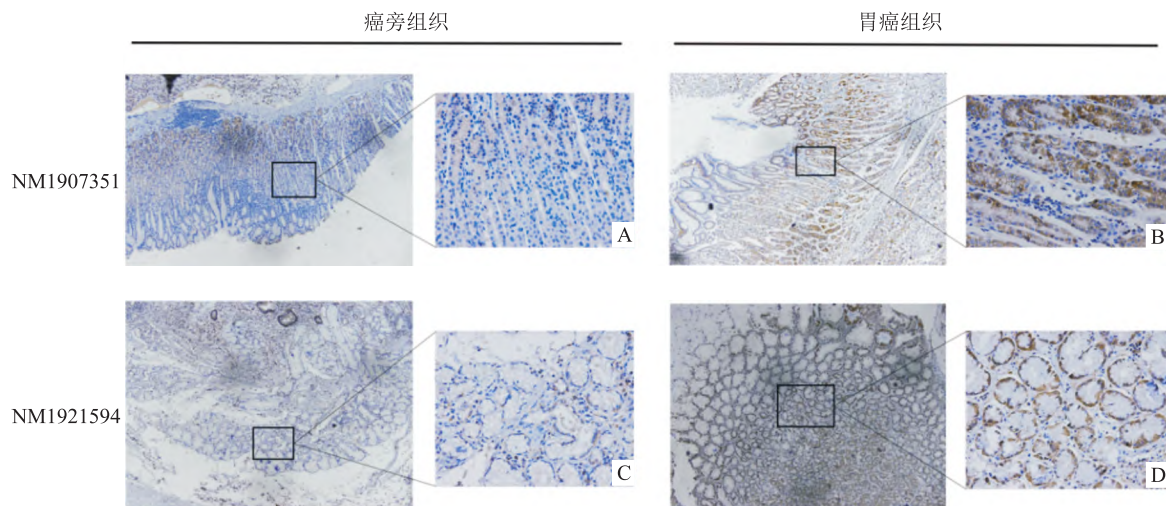


图6 CDH1 在人胃癌组织中的表达

A、B:CDH1 在 NM1907351 临床样本胃癌及癌旁组织中的表达 ($\times 4$ 、 $\times 20$);C、D:CDH1 在 NM1921594 临床样本胃癌及癌旁组织中的表达 ($\times 4$ 、 $\times 20$)

症机制尚未完全明了,可能机制包括 *Hp* 定植引起的炎症、*Hp* 毒素引起的炎症等,但其致癌机制尚不清楚^[4]。研究^[11]发现,弥漫性胃癌家族病例的基因分析提示,CDH1 在多位点均易发生高频突变,是弥漫性胃癌的危险因素和标志之一。而 *Hp* 感染与 CDH1 表达及胃癌之间的关系鲜有研究。本研究通过免疫组化检测发现,*Hp* 灌胃组与对照组比较,3、12、24 个月 3 个时间点蒙古沙鼠胃组织 CDH1 表达量升高;*Hp* 感染胃上皮细胞后,通过 Western blot 检测发现,与对照组比较,*Hp* 感染组 CDH1 蛋白表达量上升,以上结果表明 *Hp* 可上调 CDH1 表达。有研究^[12]发现,CDH1 与多种上皮来源的恶性肿瘤的发生、发展、侵袭转移密切相关,且在多种上皮性肿瘤组织中均发现其异常表达。多数肿瘤都存在至少一个癌变驱动基因,CDH1 种系突变便是弥漫性胃癌形成的重要驱动基因^[13]。因此,本研究通过 TCGA 数据库和 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析发现胃癌组织组相比癌旁组织组 CDH1 表达水平高,CDH1 的高表达对胃癌患者低生存呈正相关;通过 KEGG 富集分析发现,CDH1 表达与胃癌、细菌侵袭上皮细胞等相关;免疫组化实验发现,人胃癌组织相比癌旁正常组织 CDH1 表达水平高,表明 CDH1 与胃癌发生可能呈正相关,提示 CDH1 在 *Hp* 相关性胃癌中有着重要作用。

综上所述,CDH1 表达量在蒙古沙鼠 *Hp* 灌胃组明显高于对照组,在 *Hp* 感染 AGS 细胞组高于对照组;生物信息学分析 CDH1 基因在胃癌组织中高表

达,CDH1 基因高表达与胃癌不良预后呈正相关,KEGG 富集得出 CDH1 与胃癌和细菌侵袭上皮细胞等相关;临床人胃癌组织 CDH1 表达量高于癌旁正常组织,表明 *Hp* 感染引起的 CDH1 高表达可能在 *Hp* 相关性胃癌发生中具有重要的作用,结果为进一步探索 *Hp* 引起胃癌发生的机制和靶向治疗提供理论支持。

参考文献

- [1] 蒋兴旺,闫强,张尚鑫,等.胃癌组织中 NEDD4L 的表达及其临床意义[J].安徽医科大学学报,2019,54(1):107-11.
- [2] De Brito B B, Da Silva F A F, Soares A S, et al. Pathogenesis and clinical management of helicobacter pylori gastric infection[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(37):5578-89.
- [3] 缪丹,王丽,迟鸿堃,等.幽门螺杆菌诊断的最新进展[J].中国微生态学杂志,2020,32(8):988-92.
- [4] Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, et al. Host pathogen interactions in helicobacter pylori related gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(9):1521-40.
- [5] Takahashi-Kanemitsu A, Knight C T, Hatakeyama M. Molecular anatomy and pathogenic actions of helicobacter pylori cagA that underpin gastric carcinogenesis[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(1):50-63.
- [6] Chen D, Li C, Zhao Y, et al. Bioinformatics analysis for the identification of differentially expressed genes and related signaling pathways in h. pylori-CagA transfected gastric cancer cells[J]. Peer J, 2021, 9:e11203.
- [7] 杨亮,迪力夏提·金斯汗,赵倩,等.乳腺浸润性导管癌中 CDH1 基因甲基化状态及其临床意义[J].重庆医学,2018,47(16):59-63.
- [8] Hu M N, Hu S H, Zhang X W, et al. Overview on new progress of hereditary diffuse gastric cancer with CDH1 variants[J]. Tumori,

- 2020,106(5):346–55.
- [9] 张玉洁,时永全. 遗传性弥漫性胃癌的诊治进展[J]. 胃肠病学,2017,10(4):58–65.
- [10] Stoffel E M. Heritable gastrointestinal cancer syndromes [J]. Gastroenterol Clin North Am,2016,45(3):509–27.
- [11] Benusiglio P R, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: A multicentre study [J]. J Med Genet, 2013, 50(7): 486–9.
- [12] 梁新穎, 蒋树龙. 细胞周期调节因子 Cdh1 与肿瘤关系研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(6): 494–8.
- [13] Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas [J]. Cell, 2018, 173(2): 321–37.

Study on the expression level of CDH1 and Helicobacter pylori-related gastric cancer

Chen Dingyu^{1,2}, He Xiaofeng^{1,2}, Cheng Wei^{1,2}, Quan Xinyin^{1,2}, Zhang Yu^{1,2},
Zhao Yan^{1,2}, Wang Qinrong^{1,2}, Zhou Jianjiang^{1,2}, Xie Yuan^{1,2}

(¹Key Laboratory of Ministry of Education for Endemic and Minority Diseases,

²Key Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

Abstract Objective To explore the effect of Helicobacter pylori (*Hp*) on the expression of E-cadherin (CDH1) and the expression of CDH1 in gastric cancer tissues, so as to provide a theoretical basis for further exploring CDH1 in the role of *Hp* in gastric cancer. **Methods** Mongolian gerbils were gavaged with *Hp*, and their gastric tissues were taken after March, December, and 24 months, and the expression of CDH1 was detected by immunohistochemical staining; *Hp* infected gastric epithelial cells AGS, the samples were collected 24 hours later, and Western blot detected each Group CDH1 expression. TCGA and Kaplan-Meier Plotter databases were used to compare the expression differences of CDH1 in gastric cancer tissues and adjacent tissues and the prognostic analysis of CDH1 and gastric cancer; R language was used to perform KEGG enrichment analysis of CDH1 gene; human gastric cancer tissues were collected from the Department of Pathology of your hospital in 10 cases each of the tissue specimens and adjacent tissues, the expression of CDH1 was detected by immunohistochemical staining. **Results** Immunohistochemical staining results showed that the positive rate of CDH1 was 13.70%, 13.20% and 22.90%, respectively, in the stomach tissues of Mongolian gerbils after *Hp* infection at 3, 12 and 24 months, and 0.04%, 4.50% and 4.77%, respectively, in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The gray values of CDH1 protein expression in *Hp*-infected AGS cells was higher than that in control cells, respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). A total of 449 cases with clinicopathological parameters and their corresponding CDH1 mRNA expression level were collected in TCGA gastric cancer database. The CDH1 mRNA expression level in adjacent tissues (76.36 ± 0.48) was significantly lower than that in gastric cancer tissues (147.59 ± 0.11), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Kaplan-meier Plotter database analysis showed that high expression of CDH1 in gastric cancer decreased the survival rate ($P < 0.05$). KEGG enrichment showed that CDH1 expression was associated with gastric cancer, thyroid cancer, bladder cancer, endometrial cancer, melanoma and other tumors. The function of CDH1 was significantly enriched in bacterial invasion of epithelial cells and adhesion connection, and the pathways were significantly enriched in Apelin signaling pathway, Hippo signaling pathway and Rap1 signaling pathway. The positive rate of CDH1 in human gastric cancer tissues was 76.27%, which was higher than that in para-cancer tissues 45.68%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Hp* infection causes the increase of CDH1 expression level, which may be one of the reasons that *Hp* causes gastric cancer.

Key words CDH1; Helicobacter pylori; TCGA; Kaplan-Meier Plotter; KEGG; gastric cancer