

· 短篇论著 ·

410 例患者结直肠腺瘤与幽门螺杆菌感染特征及相关性分析

丁慧 戈之铮 房静远

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是存在于胃黏膜的细菌,其对消化性溃疡、慢性萎缩性胃炎、胃癌等疾病的危害已得到世界公认^[1]。HP 导致的慢性炎症状态可能与肿瘤的发生有着密切的关系,近年来来自于国外的 Meta 分析发现 HP 感染与结肠癌、结肠息肉均有关^[2]。但亦有研究认为 HP 感染与结直肠肿瘤无明显相关性^[3]。本研究对同一时间接受胃镜及结肠镜检查的患者进行分析,探讨结直肠腺瘤与 HP 现症感染的特征及相关性进行分析,为 HP 感染者结直肠肿瘤的治疗及预防提供参考。

一、资料与方法

1.研究对象:连续性收集 2016 年 1 月至 2017 年 3 月间在上海交通大学医学院附属仁济医院内镜中心同时行胃镜及结肠镜检查的患者共 410 例的病例资料(其中结直肠腺瘤者 74 例,正常对照组 336 例)。

排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)病理诊断为非腺瘤性息肉,如增生性息肉、炎性息肉、炎症性肠病(IBD)、结肠黑变病等,以及结直肠多发腺瘤中的家族性腺瘤病、Gardener 综合征、神经胶质瘤息肉综合征者;(4)近 4 周服用过质子泵抑制剂、铋剂、H₂受体拮抗剂、非甾体类抗炎药、糖皮质激素、抗生素等,有其他部位恶性肿瘤病史者,曾行放射、化学疗法及其他针对肿瘤的特殊治疗;(5)曾行 HP 根除治疗者;(6)有胃镜、结肠镜检查禁忌者;(7)既往有胃手术史者。

2.研究方法及诊断标准:病例均同一时间完成胃镜及结肠镜检查,即胃镜检查后立即行结肠镜检查。

HP 现症感染诊断标准:胃镜检查时对胃窦组织进行快速尿素酶试验(RUT)^[4]。快速尿素酶试验由内镜操作医师在内镜直视下用灭菌活检钳取距幽门前 2~3 cm 大弯或小弯处约 0.5 cm×0.5 cm 胃黏膜组织 1 块置入试剂盒后至少 15 min 观察结果。

结直肠腺瘤诊断及分类标准:所有对象进行全结肠镜检查,如有镜下肉眼增生性病灶均取病理活检,根据结肠镜检查、病理检查结果综合诊断及分类。本文进展期腺瘤诊断依

据为结肠镜检查结果提示结直肠息肉样增生且息肉或病变直径>10 mm 者,或病理诊断含有以下两种情况之一者:含有绒毛成分;有重度异型增生或高级别上皮内瘤变^[5]。

3.检查仪器及试剂:胃镜检查使用奥林巴斯公司 GIF-H260 型号,结肠镜检查随机使用奥林巴斯 CF-H260AI 或 CF-XQ290 两种型号。快速尿素酶试验使用上海惠泰医疗科技公司出产的幽门螺杆菌快速诊断试剂盒(尿素酶法)。诊断试剂为快速尿素酶凝胶法。

4.统计学方法:采用 SAS 9.4 软件进行统计学分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验。计数资料以百分率或百分比表示,比较采用独立样本的行列联表的卡方检验,分别检验各亚组与对照组、分组后总体水平与对照组, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.一般资料:结肠镜检查未发现结直肠腺瘤者纳入对照组共 336 例,其中男 162 例、女 174 例,平均(50.19±12.18)岁;HP 阳性者 65 例,感染率 19.34%。结肠镜检查发现息肉样隆起且病理证实为腺瘤者纳入结直肠腺瘤组共 74 例,其中男 44 例、女 30 例,平均(57.78±10.87)岁,与对照组相比,年龄差异有统计学意义($t = -4.91, P < 0.001$),显示年龄越大越容易患结直肠腺瘤,与一般认识及文献相符。腺瘤组 HP 阳性 22 例,感染率 29.73%。比较两组 HP 感染阳性率,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.912, P = 0.048$)。

2.结直肠腺瘤组 HP 感染与腺瘤特点以及分别与对照组比较:结直肠腺瘤组按照腺瘤数目(单发、多发)、腺瘤最大直径、病理类型分组后,与对照组相比,HP 感染与腺瘤数目、腺瘤直径、病理严重程度均呈正序相关,差异有统计学意义(P 值分别为 0.038、0.025、0.029)。但按数目分组及腺瘤最大直径分组后,各亚组分别与对照组比较时,差异无统计学意义(P 值均>0.05)。按病理类型分为非进展期腺瘤及进展期腺瘤后分别与对照组相比,差异均有统计学意义(P 值分别为 0.042、0.047)。腺瘤组内按各亚组组间进行比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)(见表 1)。

讨论 近年来,结直肠癌发病率快速增长,病死率居高不下,全球发病率和病死人数占全部肿瘤第 4 位,我国的发病率为第 3 位^[6]。而大部分的结直肠癌遵循腺瘤-肠癌发展模式,即结直肠腺瘤性息肉,尤其是进展期腺瘤,具有发展成浸润型癌的潜能^[7]。HP 感染与结直肠癌尤其是结直肠腺瘤的相关性也越来越受到国内外学者的关注,但尚无定论。目前大多

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.07.011

作者单位:200001 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院
消化内科 上海市消化疾病研究所

通信作者:房静远,Email:fangjingyuan_new@163.com

表 1 按腺瘤数目、最大径、病理类型分型的结直肠腺瘤患者的幽门螺杆菌(HP)感染情况

分组	例数	HP 感染(例)		HP 感染率 (%)	χ^2 值	P 值
		+	-			
腺瘤数目					1.771 4	0.038 ^a
					0.042 6	0.836 ^b
单发	39	12	27	30.77	2.794 9	0.095 ^c
多发	35	10	25	28.57	1.672 9	0.196 ^c
腺瘤最大直径					2.245 3	0.025 ^a
					1.062 1	0.588 ^b
<0.5 cm	23	5	18	21.74	0.078 6	0.779 ^c
0.5~1.0 cm	28	9	19	32.14	2.613 5	0.106 ^c
>1.0 cm	23	8	15	34.78	3.166 8	0.075 ^c
腺瘤病理类型					2.185 2	0.029 ^a
					0.710 5	0.399 ^b
非进展期腺瘤	49	13	26	26.53	4.150 5	0.042 ^c
进展期腺瘤	25	9	16	36.00	3.960 5	0.047 ^c
对照组	336	65	271	19.30	-	-

注:^a 为分组后与对照组进行正序比较;^b 为组内比较;^c 为各亚组单独与对照组比较

数研究表明 HP 感染可能在结直肠腺瘤、结直肠癌的发生、发展过程中起推动作用^[8-10]。在本研究中,结直肠腺瘤组 HP 感染阳性率高于健康对照组,差异有统计学意义。

1994 年,国际癌症研究机构将 HP 列为胃癌的 I 类致癌因子,HP 感染已经发展为严重危害人们健康的公共卫生问题^[11]。HP 被认为可以上调环氧化酶 2 (Cyclooxygenase 2, COX-2) 及胃泌素水平而引起结直肠肿瘤^[12]。COX-2 是前列腺素和血栓素合成的酶,可以促进血管生成因子释放,激活基质金属蛋白酶,抑制内皮细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖的作用,参与多种肿瘤的发生以及发展过程。大量的研究发现,COX-2 的表达在正常结肠黏膜至结直肠腺瘤,以及结直肠早期癌到进展期的发展过程中呈逐渐上升趋势^[13-14]。COX-2 抑制剂在一定程度上可通过抑制肿瘤细胞的增殖来抑制结直肠癌前病变和结直肠恶性肿瘤;临床试验也发现 COX-2 抑制剂能预防结肠腺瘤的形成^[15-16]。故 HP 上调 COX-2 水平后或促进结直肠肿瘤的发生。另一方面,HP 刺激胃黏膜高分泌胃泌素,而胃泌素刺激壁细胞分泌盐酸,并通过旁分泌、自分泌、神经内分泌等方式增加消化道黏膜的微循环,促进黏膜增殖,对结肠黏膜有营养作用,并能够和胃泌素/胆囊收缩素受体相结合,从而阻断抑癌基因的活化,诱发肿瘤的发生,进一步促进大肠肿瘤的增殖^[17-19]。既往研究表明,HP 感染诱导的高胃泌素血症常伴随胃、结直肠黏膜中 COX-2 蛋白的表达增加^[20]。胃泌素对结肠腺瘤除直接作用外,还可以通过与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)协同诱导 COX-2 的表达,也可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号途径激活 COX-2 的表达^[21-22]。也有研究发现,当结肠腺瘤黏膜中 COX-2、胃泌素共同表达时,Ki-67 表达也有明显增高^[23]。

提示在腺瘤性息肉组织的生长、分化或癌变过程中,胃泌素可能刺激 COX-2 的表达,并在一定程度上诱发息肉组织细胞恶变。

本研究中,结直肠腺瘤与性别无统计学意义,但年龄与腺瘤的发生有显著性差异。这与其他研究一致^[24]。另外,本研究中结直肠腺瘤患者的腺瘤的位置、最大径、数目、病理分型的 HP 感染率无差异,但按分层分析与对照组相比,均有统计学意义,提示 HP 感染将增加腺瘤进一步发展,例如数目的增加,腺瘤直径的增加,非进展期腺瘤到进展期腺瘤的可能性,这也与其他研究一致^[25]。西方欧美国家虽然结直肠腺瘤基础发病率较我国高,且 HP 人群感染率较我国低,但对两个变量变化的关系探讨的文献亦支持 HP 感染将会增加结直肠腺瘤的发生风险^[26-28]。本研究最大的优势在于,研究对象为同一时间先后进行胃镜及结肠镜检查,无滞后性,HP 现症感染与结直肠腺瘤关系的统计结果较为可靠。据流行病学统计,中国自然人群 HP 平均感染率为 50%~60%,而近年来,对上海市区域性体检人群的调查显示,HP 的检出率为 30%~40%,较数年前有明显下降,但近三年内尚无大范围大样本 HP 感染情况调查相关文献^[29-31]。本研究中对对照组 HP 感染率为 19.34%,腺瘤组 HP 感染率为 29.73%,与近几年的文献基本符合。但本研究仅以快速尿素酶试验作为 HP 感染阳性的诊断标准,有一定的局限性,且 HP 感染率也与既往大规模调查结果有差距。下一步研究,应考虑联合使用呼气试验或胃黏膜组织细菌培养以取得可靠性更高的结果。

综上,HP 感染可促进结直肠腺瘤的发生发展,这可能是通过介导胃促胃液素水平的升高以及 COX-2 的表达上调来实现。因此对于 HP 感染根除困难者,或有结直肠腺瘤甚至

肿瘤高危因素的患者,建议其定期行结肠镜检查。同时,对已有 *HP* 感染的结直肠癌腺瘤患者,建议及时行腺瘤摘除,预防腺瘤进一步发展为多发、大直径以及病理类型上风险较高的腺瘤。

参 考 文 献

- [1] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori* [J]. Gastroenterology, 2007, 133 (2) : 659-672. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.026.
- [2] Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, et al. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25 (11) : 1286-1294. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363d3cd.
- [3] Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshimura N, et al. Elevated risk of colorectal adenoma with *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis: a population-based case-control study [J]. Int J Cancer, 2011, 129 (11) : 2704-2711. DOI: 10.1002/ijc.25931.
- [4] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 胃肠病学, 2012, 17 (10) : 618-625. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.10.010.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南 (2014 年, 北京) [J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32 (6) : 341-360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.06.001.
- [6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2) : 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [7] Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer [J]. Pol J Pathol, 2014, 65 (4) : 257-266.
- [8] Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasia: Is there a causal link? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (2) : 649-658. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.649.
- [9] Sonnenberg A, Genta RM. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108 (2) : 208-215. DOI: 10.1038/ajg.2012.407.
- [10] Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, et al. The relationship of *Helicobacter pylori* infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25 (11) : 1286-1294. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363d3cd.
- [11] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291 (2) : 187-194. DOI: 10.1001/jama.291.2.187.
- [12] Sansbury LB, Millikan RC, Schroeder JC, et al. COX-2 polymorphism, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and risk of colon cancer in African Americans (United States) [J]. Cancer Causes Control, 2006, 17 (3) : 257-266. DOI: 10.1007/s10552-005-0417-0.
- [13] Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2002, 45 (1) : 98-103.
- [14] 郑荣娟, 胡爱萍, 李海英, 等. 结肠息肉、结肠癌患者 *HP* 感染与血浆胃泌素-17 及环氧合酶-2 的相关性 [J]. 天津医药, 2012, 40 (7) : 734-735, 后插 3. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2012.07.032.
- [15] Kim SH, Margalit O, Katoh H, et al. CG100649, a novel COX-2 inhibitor, inhibits colorectal adenoma and carcinoma growth in mouse models [J]. Invest New Drugs, 2014, 32 (6) : 1105-1112. DOI: 10.1007/s10637-014-0144-z.
- [16] Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (9) : 17279-17303. DOI: 10.3390/ijms140917279.
- [17] Oset P, Jasińska A, Szcześniak P, et al. Analysis of serum gastrin levels in patients with adenomatous polyps of the colon [J]. Pol Merkuriusz Lekarski, 2009, 26 (155) : 458-461.
- [18] Smith AM, Watson SA. Gastrin and gastrin receptor activation: an early event in the adenoma-carcinoma sequence [J]. Gut, 2000, 47 (6) : 820-824.
- [19] Chueca E, Lanas A, Piazuelo E. Role of gastrin-peptides in Barrett's and colorectal carcinogenesis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18 (45) : 6560-6570. DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6560.
- [20] Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies [J]. Regul Pept, 2000, 93 (1-3) : 13-19.
- [21] Slice LW, Hodikian R, Zhukova E. Gastrin and EGF synergistically induce cyclooxygenase-2 expression in Swiss 3T3 fibroblasts that express the CCK2 receptor [J]. J Cell Physiol, 2003, 196 (3) : 454-463. DOI: 10.1002/jcp.10304.
- [22] Guo YS, Cheng JZ, Jin GF, et al. Gastrin stimulates cyclooxygenase-2 expression in intestinal epithelial cells through multiple signaling pathways. Evidence for involvement of ERK5 kinase and transactivation of the epidermal growth factor receptor [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (50) : 48755-48763. DOI: 10.1074/jbc.M209016200.
- [23] 刘模荣, 赵逵, 王红, 等. 胃泌素和 COX-2 在结肠腺瘤中的表达及意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35 (4) : 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2008.04.010.
- [24] Ding H, Gao QY, Chen HM, et al. People with low serum folate levels have higher risk of colorectal adenoma/advanced colorectal adenoma occurrence and recurrence in China [J]. J Int Med Res, 2016, 44 (4) : 767-778. DOI: 10.1177/0300060516650075.
- [25] 陈镇, 荣亮, 侯慧, 等. 152 例结直肠肿瘤患者幽门螺杆菌感染情况分析 [J]. 中华消化杂志, 2014, 34 (10) : 666-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.003.
- [26] Brim H, Zahaf M, Laiyemo AO, et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans [J]. BMC Cancer, 2014, 14 : 296. DOI: 10.1186/1471-2407-14-296.
- [27] Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. *Helicobacter*

- pylori and colorectal neoplasia: Is there a causal link? [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2): 649-658. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.649.
- [28] Selgrad M, Bomschein J, Kandulski A, et al. *Helicobacter pylori* but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms [J]. Int J Cancer, 2014, 135(5): 1127-1131. DOI: 10.1002/ijc.28758.
- [29] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 265-270. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001.
- [30] 胡玢婕, 赵付菊, 柴子岚, 等. 上海地区幽门螺杆菌的检出率及耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 346-352. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2016.03.017.
- [31] 龚进发, 董媛媛, 张义, 等. 上海市 1960 例船员幽门螺杆菌感染情况分析 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 37(1): 102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.01.022.
- (收稿日期: 2017-12-11)
(本文编辑: 周昊)