



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.021

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.021>

· 继续教育园地 ·

## 胃息肉与幽门螺杆菌感染关系的研究进展

张益宇 方向明

**[摘要]** 胃息肉是当前消化道息肉疾病中高发的一种息肉,会随着病情进展严重危害人体健康。目前有关胃息肉的具体病因及发病机制尚不清楚,对于胃息肉自然病程也缺少研究。而有研究表明,胃息肉多发生于幽门螺杆菌(Hp)感染损伤的胃黏膜,且根除 Hp 治疗对某些胃息肉疗效显著,阐明胃息肉和 Hp 感染之间的关系具有重要意义。

**[关键词]** 胃息肉; 幽门螺杆菌; 病理类型; 幽门螺杆菌分型

**[中图分类号]** R551.3 **[文献标识码]** A

胃息肉是指突出于胃黏膜上皮的局限性隆起病变。其中部分胃息肉可随着病情进展发生恶变,甚至发展为胃癌,严重影响人体身心健康<sup>[1-2]</sup>。目前有关胃息肉的具体病因及发病机制尚不清楚,有研究表明胃息肉的发病与幽门螺杆菌(Hp)感染存在一定关系<sup>[3-4]</sup>。Hp 是一种革兰阴性杆菌且微需氧,可利用螺旋形的外观和鞭毛结构,使其在胃黏膜上定植,并对胃黏膜造成不同程度的损伤,据统计全球有超过一半的人口有 Hp 感染<sup>[5-6]</sup>。胃息肉与 Hp 感染的关系一直是临床上的热点问题,本文将从不同类型胃息肉与 Hp 感染及不同分型的 Hp 感染与胃息肉的关系进行综述。

### 一、不同病理类型的胃息肉与 Hp 感染的关系

胃镜及病理学检查是胃息肉诊断的“金标准”。按病理分型可将胃息肉分为胃底腺、增生性、炎性及腺瘤性 4 种<sup>[7-8]</sup>,不同类型胃息肉各具特征,与 Hp 感染的关系亦不相同,探讨不同病理分型胃息肉与 Hp 感染之间的关系对胃息肉的防治有着重要意义。

1. 胃底腺息肉:胃底腺息肉以广基半球形息肉样增生多见,好发于胃底与胃体。研究显示,胃底腺息肉患者可表达一种能对抗 Hp 感染的天然溶菌酶素,表明胃底腺息肉可能与 Hp 感染呈负相关<sup>[9]</sup>。Hp 感染不仅与胃底腺息肉的发生呈负相关,且 Hp 根除治疗后,胃底腺息肉的发生风险呈大幅度增加。日本一项研究将胃底腺息肉患者分为 3 组,分别为 Hp 阴性组、Hp 根除组、Hp 持续阳性组,统计并比较 3 组患者胃底腺息肉的发生率,结果有显著差异,分别为 51.9%、12.0% 和 1.7% ( $P < 0.001$ );且在 Hp 根除组中,随着 Hp 根除时间增加,胃底腺息肉发病风险也随之增加<sup>[10]</sup>。胃底腺息肉的本质是胃腺上皮扩张增生, Hp 感染可能使胃底腺扩张呈反方向进展,对胃底腺息肉的发生发展起到了部分抑制作用<sup>[11]</sup>。

2. 胃增生性息肉:胃增生性息肉是胃黏膜及腺颈细胞受损导致的黏膜细胞增生隆起,好发于溃疡周边、吻合口及贲门,与 Hp 感染相关性胃炎关系较为密切<sup>[12-13]</sup>。Hp 根除治疗可使部分增生性息肉发生发展呈减弱趋势,少部分甚至可达到治愈效果<sup>[14]</sup>。韩国一项研究将有 Hp 感染的增生性胃息肉患者随机分为两组,一组行 Hp 根除,另一组则不行 Hp 根除,统计两组患者在内镜随访下增生性息肉的变化,结果显示两组患者的增生性息肉消退程度不同 ( $P < 0.001$ ,增生性息肉消失或体积减小超过一半为消退)<sup>[15]</sup>,其中行 Hp 根除组息肉基本消退,未行 Hp 根除组多数息肉不仅未消退,其中一部分甚至出现进展趋势。我国在《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》中亦建议将增生性息肉纳入根除 Hp 感染的适应证<sup>[16]</sup>。

3. 胃炎性息肉:胃炎性息肉是炎性肉芽组织增生所形成,病理上通常表现为不同程度的炎症反应。炎性息肉为胃息肉中 Hp 感染率较高的一种息肉,与 Hp 感染呈正相关<sup>[14]</sup>。有研究报道 Hp 可激活有关金属蛋白酶并释放细胞生长因子,刺激胃上皮细胞的增殖从而生成息肉,同时可诱导胃黏膜细胞产生 IL-1、IL-10 等炎性介质<sup>[17]</sup>,对胃黏膜免疫功能产生抑制作用,使 Hp 持续感染并加速胃炎性息肉的进展。Hp 感染引起的炎症刺激时间长,息肉炎症细胞浸润数量与 Hp 感染时间呈正比,在临床上还可采用 Hp 根除治疗以抑制炎性息肉进展,根除 Hp 不仅可使炎性息肉减小甚至消退,息肉数量上也会有所下降<sup>[18]</sup>,治疗后息肉的复发率也会有所降低。

4. 胃腺瘤性息肉:胃腺瘤性息肉作为临床上最常见的胃肿瘤性息肉,以胃窦部多见,是一种癌前疾病<sup>[1,19]</sup>。腺瘤性息肉的发生常伴萎缩性胃炎及肠上皮化生<sup>[20]</sup>,有进展癌变的可能,更加值得人们关注。大部分的研究显示,腺瘤性息肉与 Hp 感染也呈正相关<sup>[14]</sup>;有研究显示 Hp 根除治疗对某些腺瘤性息肉消退有促进作用, Hp 持续感染是腺瘤性息肉行内镜下切除后反复发作的危险因素<sup>[21]</sup>。有研究发现, Hp 根除治疗可能引起腺瘤性息肉细胞增殖信号的改变<sup>[14]</sup>,使得腺瘤性息肉细胞退化,因此可证明 Hp 感染在胃腺瘤性息肉癌变过程中起到重要作用<sup>[22]</sup>。

综上所述,有 Hp 感染的胃增生性息肉、胃炎性息肉和胃腺

基金项目:武汉市临床医学科研项目面上项目(WX20C14)

作者单位:430081 武汉,武汉科技大学医学院(张益宇);武汉科技大学附属普仁医院消化内科(方向明)

通讯作者:方向明, E-mail:fxmxk@sina.com

瘤性息肉发展均呈逐渐增加趋势,若这三类息肉有 Hp 感染可积极行 Hp 根除治疗,并根据情况行息肉切除治疗<sup>[16,18]</sup>;反之胃底腺息肉则可能与 Hp 感染呈负相关,若有 Hp 感染的胃底腺息肉患者可暂不行 Hp 根除治疗,仅对息肉行内镜切除治疗,息肉切除治疗后无进展再根据胃黏膜情况行 Hp 根除治疗<sup>[11,14]</sup>。

## 二、不同分型的 Hp 感染与胃息肉的关系

Hp 是一种能顽强存活于胃里的细菌,被 WHO 列入一级致癌物,具有传染性强、致病率高等特点,与包括胃息肉在内的多种胃部疾病有关<sup>[23-24]</sup>。Hp 感染患者的症状与预后除与胃息肉不同病理类型有关,还与 Hp 的菌株分型密切相关。

Hp 产生的细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、空泡毒素 A 蛋白(VacA)、尿素酶 A(UreA)和尿素酶 B(UreB)等多种致病毒素是决定其感染临床后果的重要因素。目前临床据菌株分型将 Hp 分为 I 型和 II 型, I 型 Hp 能产生 CagA 和(或) VacA; II 型 Hp 仅产生 UreA 和 UreB,不产生 CagA 和 VacA。不同的致病毒素对胃黏膜致病力不同,可造成感染患者不同的临床结局<sup>[25]</sup>,两种类型 Hp 的致病力存在差异<sup>[26]</sup>。CagA 和 VacA 为主要致病毒素,通过扰乱上皮细胞表型及结构而破坏细胞屏障功能,带来的炎症反应较强,可导致胃黏膜异常,有助于胃息肉的发生发展<sup>[27]</sup>; UreA 和 UreB 为非主要致病毒素,是 Hp 生存的关键酶,通常导致的是胃黏膜的浅表炎症,引起的实质性损害较少。

不少研究表明, I 型 Hp 菌株与胃息肉的发生发展更密切。I 型 Hp 菌株毒性较大,引起的胃黏膜病变更为严重<sup>[28]</sup>,感染这类菌株时间越长,胃黏膜病变越严重,胃息肉的发展更快;而 II 型 Hp 菌株为低毒力菌株,长期感染带来的胃黏膜损害较轻,对胃息肉的影响较小。

国内也有研究提出 I 型 Hp 菌株不管是致病力还是传染力都远超过 II 型 Hp 菌株<sup>[29]</sup>。曾有研究检测胃息肉患者血清 Hp 抗体表达情况,结果显示有 51.32% 的胃息肉患者有 Hp 感染,而有 Hp 感染的胃息肉患者中 I 型 Hp 感染率(81.56%)远高于 II 型 Hp(18.44%)<sup>[30]</sup>。

胃息肉虽一般情况下属于良性病变,但部分息肉也有恶变的可能,如胃腺瘤性息肉就是公认的癌前病变,癌变率为 6% ~ 47%<sup>[19]</sup>;增生性息肉癌变可能约 1%<sup>[31]</sup>;炎性息肉与胃底腺息肉则一般认为无恶变风险<sup>[32]</sup>。Hp 感染在胃息肉恶变过程中扮演重要角色<sup>[18]</sup>, Hp 菌株分型更是决定胃息肉临床结局至关重要的因素。感染 I 型 Hp 的胃腺瘤性息肉患者不仅感染率远高于感染 II 型 Hp 的胃腺瘤性息肉患者,胃黏膜萎缩程度也更严重,癌变的几率也会提高<sup>[33]</sup>,增生性息肉患者感染 I 型 Hp 相较感染 II 型 Hp 更明显<sup>[34]</sup>;炎性息肉与胃黏膜炎症程度关系密切,有研究发现随着胃黏膜炎症的加重, I 型 Hp 感染率会显著提高, II 型 Hp 感染率则无明显变化<sup>[35]</sup>;有研究发现胃底腺息肉的发生与 I 型 Hp 感染呈负相关<sup>[36]</sup>。

Hp 菌株分型有助于 Hp 诊断,对指导 Hp 治疗也有意义<sup>[30]</sup>,胃息肉患者可先行 Hp 抗体分型检测,根据抗体分型结果区分两种分型菌株,再根据 Hp 分型结果与胃息肉的关系,预测胃黏膜病变情况,进一步合理制定 Hp 根除方案,尽可能使胃息肉消失,降低胃息肉内镜切除的风险及费用,减少抗生素耐药率<sup>[37]</sup>。

## 三、小结与展望

胃息肉起病隐匿,早期无明显临床表现,易被忽视。作为消化道息肉疾病中高发的一种息肉,胃息肉的防治与 Hp 根除治疗显得尤为重要。现有研究对于胃息肉特点和特征分析不够全面,如病理谱改变及息肉生长特点与 Hp 感染存在何种关系等均缺乏阐述,现有研究大多只证实胃息肉的发生发展与 Hp 感染关系密切<sup>[38]</sup>,关于胃息肉不同病理类型与 Hp 感染的关系及不同分型 Hp 与胃息肉关系之间的研究较少,还需要大量临床数据进一步明确,这对胃息肉的早期干预及降低恶变的发生率临床意义重大。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] 牛敏, 邓燕红, 周燕, 等. 2012-2019 年宁夏地区胃息肉 1170 例临床及病理特征分析 [J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 853-857.
- [3] Zhang J, Wu Y, Lin YH, et al. Prognostic value of hypoxia-inducible factor-1 alpha and prolyl 4-hydroxylase beta polypeptide over expression in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22): 2381-2391.
- [4] 王凯, 韩怡. 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原与胃息肉相关性研究 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(3): 270-272.
- [5] 贾纯增, 陈锐, 王冠, 等. <sup>13</sup>C-尿素呼气试验数值与幽门螺旋杆菌根除率相关性研究 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(4): 403-404, 406.
- [6] 杨静怡, 魏刚, 廖应英, 等. 不同亚型幽门螺旋杆菌感染与功能性消化不良症状的关系研究 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 845-846.
- [7] Vatansever S, Akpinar Z, Alper E, et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients [J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(2): 117-122.
- [8] Canales J, Valenzuela M, Bravo J, et al. Helicobacter pylori Induced Phosphatidylinositol-3-OH Kinase/mTOR Activation Increases Hypoxia Inducible Factor-1α to Promote Loss of Cyclin D1 and G0/G1 Cell Cycle Arrest in Human Gastric Cells [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 92.
- [9] Fixa B, Vanásek T, Volfová M, et al. Cystic polyposis of the stomach (fundic gland polyps)-relationship to the absence of Helicobacter pylori infection and a therapy with drugs suppressing gastric acidity [J]. Cas Lek Cesk, 2012, 151(4): 196-200.
- [10] Notsu T, Adachi K, Mishihiro T, et al. Fundic gland polyp prevalence according to Helicobacter pylori infection status [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(7): 1158-1162.
- [11] Zhang Y, Weck MN, Schottker B, et al. Gastric parietal cell antibodies, helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in germany [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013, 22(5): 821-826.
- [12] Jeong CY, Kim N, Lee HS, et al. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study [J]. Korean J Gastroenterol, 2019, 74(1): 17-29.
- [13] 骆桂红. 胃息肉患者息肉类型及 Hp 感染分析 [J]. 医药前沿, 2019, 9(7): 58-59.
- [14] 罗攀, 徐扬. 胃息肉与幽门螺杆菌感染的相关性 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(3): 391-395.
- [15] Nam SY, Lee SW, Jeon SW, et al. Helicobacter pylori Eradication Regressed Gastric Hyperplastic Polyp: A Randomized Controlled Trial [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(12): 3652-3659.
- [16] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分) [J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303.
- [17] Mansilla-Vivar R, Serrano CA, Palma C, et al. High Helicobacter pylori Bacterial Load and Low Cytokine Expression Levels Are Associated with Nodular Gastropathy [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(2): 565-575.
- [18] 周政. 胃息肉与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. 医学信息, 2021, 34(21): 91-93.
- [19] ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2015, 82(1): 1-8.
- [20] Haumaier F, Sterlacci W, Vieth M. Histological and molecular classification of gastrointestinal polyps [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(4): 369-379.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.022

· 继续教育园地 ·

# 14-3-3 蛋白影响肿瘤放射敏感性的机制研究进展

徐月辰 汪红艳 王凡

**【摘要】** 14-3-3 蛋白是一组常表达于真核生物中的小分子蛋白质,随着近年来对其功能研究不断加深,相关研究发现其在肿瘤的发生发展及放射敏感性中具有重要意义,其机制可能与 14-3-3 蛋白对 DNA 损伤后修复、细胞周期调控、信号转导等多种途径有关。本文就 14-3-3 蛋白对不同肿瘤放射敏感性的影响进行综述。

**【关键词】** 14-3-3 蛋白; 肿瘤; 放射敏感性

**【中图分类号】** R730 **【文献标识码】** A

14-3-3 蛋白首先在牛脑组织中被发现,其存在于所有真核生物中,尤其在哺乳动物的大脑中高度同源。14-3-3 蛋白家族通过与多种不同的蛋白质配体结合而参与多种生物学活动,其可在肿瘤组织中表达,并调控肿瘤的发生和发展<sup>[1]</sup>。近期研究结果显示,在不同类型的肿瘤中,14-3-3 蛋白过表达会抑制或促进肿瘤的发生发展,甚至在同一类型的肿瘤中,14-3-3 蛋白对肿瘤组织的发生发展及放射敏感性都有不同的影响,同时 14-3-3 蛋白的不同亚型对不同肿瘤的影响也不尽相同<sup>[2-4]</sup>。

## 一、14-3-3 蛋白及其在肿瘤中的意义

14-3-3 蛋白有  $\beta$ 、 $\varepsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\eta$ 、 $\zeta$ 、 $\sigma$  和  $\theta$  七种亚型,包括 48 类 153 种异构体,其分子量约为 25 ~ 30 KD,均存在于人体中并在人体内以某种形式发挥作用<sup>[5]</sup>。14-3-3 蛋白在肿瘤中发挥不可或缺的作用,其可与涉及信号转导、细胞周期控制、细胞内运输/靶向、细胞骨架结构、转录、DNA 复制和细胞凋亡的多种蛋白结合,也可作为癌基因或抑癌基因<sup>[6]</sup>。

14-3-3 蛋白家族在肿瘤中的作用机制以 14-3-3 $\sigma$  蛋白和 14-3-3 $\zeta$  蛋白的研究较多。14-3-3 $\sigma$  蛋白最初被命名为人类乳腺上皮标志物 1(HMEM1),并被鉴定为抑癌基因,其表达下调或缺失可促进恶性肿瘤的发展。现如今 14-3-3 $\sigma$  蛋白已被发现在多种肿瘤(如皮肤癌、口腔鳞癌、原发性膀胱癌、外阴鳞癌、肝细

基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(KJ2016A341);安徽省教学研究项目(2019jyxm0994)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院放疗科

通讯作者:王凡,E-mail:wangfan1965@126.com

- [21] Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109: 60-67.
- [22] Mitsui Y, Miyoshi A, Okamoto K, et al. Different phenotypes of gastric fundic gland polyposis and cancer in patients with familial adenomatous polyposis depending on Helicobacter pylori infection[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6): 1294-1300.
- [23] Vos S, van der Post RS, Brosens LAA. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic[J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(3): 431-452.
- [24] Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17-18): 530-534.
- [25] 邹蕊霞, 褚传莲, 张琳璐, 等. 抗体分型检测对幽门螺杆菌感染的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(14): 65-68.
- [26] Nejati S, Karkhah A, Darvish H, et al. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders[J]. Microb Pathog, 2018, 117: 43-48.
- [27] 袁林, 丁松泽, 张延瑞, 等. 不同类型幽门螺杆菌在慢性胃病中感染情况及对胃泌素-17 和胃蛋白酶原的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(4): 382-385.
- [28] Fischbach W, Malferttheiner P. Helicobacter pylori infection[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(25): 429-436.
- [29] 宫艳艳, 李连香, 归巧娜. 西安地区体检人群幽门螺杆菌感染及分型状况调查[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 116-118, 128.
- [30] 郭金芝, 汤胜君, 王德录, 等. 幽门螺杆菌分型与上消化道疾病及幽

门螺杆菌根除效果的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 128-131.

- [31] Hu HY, Zhang Q, Chen GY, et al. Risk factors and clinical correlates of neoplastic transformation in gastric hyperplastic polyps in Chinese patients[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2582.
- [32] Cao H, Wang B, Zhang Z, et al. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24121 northern Chinese patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(7): 1175-1180.
- [33] Chmiela M, Karwowska Z, Goneiara W, et al. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(9): 1521-1540.
- [34] 庞训雷, 李莉, 王艳红, 等. 不同 Hp 分型增生性胃息肉患者血清 PGI、PGII、G17 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(24): 67-69.
- [35] 邢军奇, 牟寒霜. 慢性胃炎病情严重程度与幽门螺杆菌抗体分型的相关性[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(25): 96-99.
- [36] 苏莎莎, 徐杰. 胃底腺息肉与幽门螺旋杆菌感染的关系[J]. 医学食疗与健康, 2019(21): 2-3.
- [37] 钱冬梅, 马荣, 常晓红. 血清幽门螺杆菌分型测定在幽门螺杆菌相关性上消化道疾病中的价值[J]. 兵团医学, 2018(3): 53-54.
- [38] Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17): 530-534.

(收稿日期: 2022-09-28)

(本文编辑: 高婷)