

## · 综述 ·

## 胃癌的高危可控因素——幽门螺杆菌感染

李梦声<sup>1</sup> 韩中博<sup>2</sup>

**【摘要】**幽门螺杆菌感染是消化道溃疡、胃癌以及其他胃疾病的主要致病因素。全球约50%人口受到感染,且存在明显的地区差异。感染主要是经口-口或粪-口途径,病原体可通过改变胃内环境、介导免疫和产生毒力因子,从而成功定植于强酸环境中并发挥致病作用。尽管大多数幽门螺杆菌阳性患者无明显症状,但感染会导致各种胃肠道疾病的发展,致使胃腺癌的发病率进而升高。抗菌药物和铋剂治疗方案在幽门螺杆菌根治中发挥至关重要的作用,但其耐药率高居不下一直为临床治疗中的巨大挑战,这也间接促进了益生菌疗法和相关疫苗研发的进展。由于流行病学条件的变化、具有治疗意义的耐药模式变化以及病原体根治适应证的更新,幽门螺杆菌的医学管理是一个需要定期重新评估的动态过程。本文概述了幽门螺杆菌感染研究现状、致癌机制和治疗方案,重点强调具有高致病性的细菌毒力因子(以cagA和vacA为主)通过可能存在的机制,影响上皮细胞增殖和凋亡间的平衡从而导致癌症发生,旨在提升对幽门螺杆菌感染的认知和防治水平。

**【关键词】**幽门螺杆菌; 致癌机制; 毒力因子; 根治

**High risk and controllable factor of gastric cancer--*Helicobacter pylori* infection** Li Mengsheng<sup>1</sup>, Han Zhongbo<sup>2</sup>. <sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China; <sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, China  
Corresponding author: Han Zhongbo, Email: drwxinbo@163.com

**【Abstract】***Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the main pathogenic factor of peptic ulcer, gastric cancer and other gastric diseases. About 50% people worldwide were infected, with significant regional differences. *H. pylori* infection mainly through oral-oral or fecal-oral route. Pathogens can successfully colonize in strong acid environment and play a pathogenic role in changing the intragastric environment, mediating immunity and producing virulence factors. Although most *H. pylori* positive patients have no obvious symptoms, the infection will lead to the development of various gastrointestinal diseases, and increases of the incidence of gastric adenocarcinoma. Antibiotics and bismuth agents play a crucial role in the eradication of *H. pylori*, but the high drug resistance rate has been a great challenge in clinical treatment, which also indirectly promoted the development of probiotics therapy and related vaccines. Due to the change of epidemiological conditions, the change of drug resistance patterns with therapeutic significance and the update of the indications for radical treatment of pathogens, the medical management of *H. pylori* is a dynamic process that needs to be re-evaluated regularly. This article summarizes the research status, carcinogenic mechanism and treatment of *H. pylori* infection, and emphasizes the highly pathogenic bacterial virulence factors (mainly including cagA and vacA) affect the balance between epithelial cell proliferation and apoptosis through possible mechanisms which will lead to cancer, in order to improve the understanding and prevention level of *H. pylori* infection.

**【Key words】***Helicobacter pylori*; Carcinogenic mechanism; Toxicity factor; Eradication treatment

胃癌仍是全球常见癌症死亡原因之一,在我国消化道肿瘤中位居前列。胃癌的发生与长期食用熏烤、盐腌食物,吸烟,胃息肉、萎缩性胃炎以及遗传等多种因素有

关。近年来,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染也引起了人们高度重视。幽门螺杆菌感染率因地域、卫生水平以及人口年龄等不同因素而异,口-口和粪-口传播是幽门螺杆菌感染的主要途径,这也解释了家庭成员之间和卫生条件低下地区幽门螺杆菌感染率较高的原因。幽门螺杆菌感染率高的国家和地区胃癌发病率也相应较高。全球范围内,发展中国家幽门螺杆菌感染率远高于发达国家,即越是整体经济落后或文化水平低的地区感染率就越

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.03.001

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. WS2019305)

作者单位: 261053 潍坊市, 潍坊医学院临床医学院<sup>1</sup>; 255036 淄博市, 淄博市中心医院胃肠外科<sup>2</sup>

通信作者: 韩中博, Email: drwxinbo@163.com

高。据1990至2019年幽门螺杆菌感染的流行分析显示,我国幽门螺杆菌感染率高达38%~65%,平均为44.2%<sup>[1]</sup>。

在幽门螺杆菌被发现之前,高酸环境下的胃内一直被认为是无菌状态。为了在这种恶劣环境下成功定植于胃内,细菌通过一系列机制完成这个过程,并通过产生毒力因子和介导免疫系统发挥致癌作用。虽然大多数幽门螺杆菌阳性患者并无明显症状,但有研究发现幽门螺杆菌阳性者胃癌危险性约为阴性者的2.9倍,幽门螺杆菌可通过多种途径引起胃黏膜炎症和损伤,最终导致胃腺癌的发生和发展<sup>[2]</sup>。因此,正确临床管理、明确诊断和有效治疗是改善患者临床结局的重要环节。多种侵入性和非侵入性诊断方法已用于幽门螺杆菌的检测和筛查;抗菌药物仍是治疗首选,但其耐药性是巨大的挑战;益生菌疗法和幽门螺杆菌疫苗的研发尚待进一步研究<sup>[3]</sup>。

#### 一、幽门螺杆菌感染研究现状

幽门螺杆菌是一种普遍存在的微生物,存在于全球约50%的人群中。1983年,澳大利亚学者Marshall和Warren从慢性胃炎患者的胃黏膜活检标本中首次分离出幽门螺杆菌<sup>[4]</sup>,此次发现是胃十二指肠病学史上的一个里程碑。近20余年研究发现,幽门螺杆菌感染是慢性胃炎、消化性溃疡的重要病因,与胃癌和胃黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤的发病亦有密切关系。

据2015年《京都全球共识报告》<sup>[5]</sup>,无论患者有无症状,幽门螺杆菌感染性胃炎应定义为一种传染病,且在Maastricht V共识中进一步确认<sup>[6]</sup>,其认为任何幽门螺杆菌感染者皆应接受根治治疗。部分支持这一观点的学者认为,幽门螺杆菌根治治疗可有效降低胃癌发生率,还可预防与幽门螺杆菌相关胃肠消化性溃疡和消化不良。而反对者则认为,这一概念超出了幽门螺杆菌感染的根除指征,造成患者的过度治疗,从而增加治疗成本和抗菌药物耐药风险,甚至导致无症状感染者的心理障碍<sup>[7]</sup>。由此引起医学界的广泛争议,双方对各自观点做出大量研究。

幽门螺杆菌最早被发现于溃疡患者体内,是消化性溃疡的主要病原体。在大多学者观点中,幽门螺杆菌感染通常被认为与消化性溃疡、萎缩性胃炎以及胃癌有关。尤其是细胞毒素相关基因A(cytotoxin associated gene A, cagA)阳性菌株定植的感染者,患以上这些疾病的概率大大增加。在西欧地区国家,美国和日本采用根除幽门螺杆菌的方法治疗后,消化性溃疡的发病率有所下降<sup>[8]</sup>,表明卫生条件提升、抗菌药物使用对幽门螺杆菌感染率的控制有显著效果。

消化不良是一种常见的临床症状,需要与多种疾病相鉴别。据统计,每年约25%人群患有消化不良,但绝大多数人并不会因此寻求专业诊疗。除25%患者具有潜在的器质性

病变外,其余则为非溃疡性消化不良。幽门螺杆菌根治能使部分患者症状得到显著改善。一项Meta分析显示,根除幽门螺杆菌对改善消化不良症状有明显益处( $RR = 1.23$ 、 $95\%CI: 1.12 \sim 1.36$ 、 $P < 0.001$ ),但随访需1年以上才能看出疗效,短期随访显示是否根除幽门螺杆菌对改善消化不良症状无显著差异<sup>[9]</sup>。消化不良症状的改善可能与肠道微生物的协调作用相关,不单是根除幽门螺杆菌的原因,心情和生活方式也有助于改善患者症状。

幽门螺杆菌与慢性活动性胃炎和萎缩性胃炎同样密切相关,而两者均为致癌过程的早期阶段。幽门螺杆菌感染与胃腺癌的发生存在显著关联。Sugano等<sup>[10]</sup>对32项已发表的研究进行Meta分析,研究涵盖了31 106例胃癌患者,结论显示接受幽门螺杆菌根治的感染者胃癌发病率显著低于未接受根治的感染者( $OR = 0.46$ 、 $95\%CI: 0.39 \sim 0.55$ 、 $P < 0.001$ )。国际癌症研究机构已将幽门螺杆菌认定为一级致癌物,根除幽门螺杆菌的化学预防作用仅在癌前病变发生之前有效。大多数肠型胃癌起源于萎缩胃黏膜,尽管根除幽门螺杆菌后会降低胃炎发生率,但对萎缩胃黏膜是否有改善作用尚待进一步验证。有研究发现,一旦胃黏膜发生萎缩,根除幽门螺杆菌不足以预防胃癌的发生。日本自2013年推行根除幽门螺杆菌治疗策略,目标是降低胃癌新发率、病死率和相关治疗费用。在之后5年中,每年约150万日本人接受幽门螺杆菌根治(无论有无症状),胃癌死亡人数呈现下降趋势,但是由于人口结构和年龄等因素的影响,该战略效果可能要在2023年以后才会显现<sup>[11]</sup>。

其他学者则认为,虽然幽门螺杆菌被认为是胃病的病原体,但也会对机体产生一些有益影响。然而,这种观点或来自推测,或来自不同文献记载。例如越来越多证据表明,幽门螺杆菌可预防肥胖症和儿童哮喘/过敏症的发展,尽管机制尚未完全明确,但这些疾病确实与短暂菌群失调同时发生。Yap等<sup>[12]</sup>研究发现,根除幽门螺杆菌会影响机体能量和脂质代谢,最终可能导致代谢紊乱。此外,已证实根除幽门螺杆菌可以改变体重指数(body mass index, BMI)。据推测,这是胃黏膜分泌的瘦素和胃饥饿素对食欲和能量消耗的调节<sup>[13]</sup>。

部分学者在多项流行病学研究中发现,幽门螺杆菌的存在会降低儿童哮喘/过敏的风险;他们认为,哮喘发病率上升的原因之一是幽门螺杆菌感染率较低以及相应保护性免疫系统的作用,幽门螺杆菌能够识别Toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR2),刺激富含TLR2的树突细胞、巨噬细胞等免疫细胞,启动免疫应答,分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 和IL-18等介质,这些介质在幽门螺杆菌特异性免疫应答中发挥至关重要的作用<sup>[14]</sup>。幽门螺杆菌对机体影响存在种族差异,在一项针对多种族6岁儿童的研究中发现,与幽门螺杆菌阴性儿童相比, cagA阴

性菌株定植儿童患哮喘的风险增加（ $OR = 2.11$ 、 $95\%CI: 1.23 \sim 3.60$ ）， $cagA$ 阳性菌株定植儿童则无显著增加（ $OR = 0.94$ 、 $95\%CI: 1.23 \sim 3.60$ ）；但仅欧洲儿童出现此种情况；此外，只有幽门螺杆菌阴性母亲所产幽门螺杆菌阳性儿童患哮喘的风险增加，由此推测，或许母亲感染可以保护幽门螺杆菌阳性患儿免受哮喘侵害<sup>[15]</sup>。

除了幽门螺杆菌具有潜在的有益影响之外，学者对无差别根治幽门螺杆菌存质疑态度的重要原因之一是积极抗菌药物治疗导致的常用抗菌药物耐药。尼日利亚一项流行病学研究发现，细菌对甲硝唑（99.1%）耐药率很高，其次是常用治疗药物中阿莫西林（33.3%）、克拉霉素（14.4%）和四环素（4.5%）<sup>[16]</sup>。相比之下，印度东北部菌株对左氧氟沙星高度耐药，但对克拉霉素高度敏感<sup>[17]</sup>。一项随机对照研究显示<sup>[18]</sup>，我国抗菌药物耐药同样居高不下，其中克拉霉素为48.8%，甲硝唑为65.7%。因此，因抗菌药物治疗选择差别，抗菌药物敏感性及耐药率因地而异，但也可能部分归因于不同人群的潜在遗传学。

幽门螺杆菌感染在胃癌发生、发展过程中发挥关键作用。为促进我国消化领域医生对根治幽门螺杆菌意义的重视，推动我国胃癌防控工作的进展，国内相关专家于2021年第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识会议中提出，在胃癌发生、发展过程中众多危险因素中，幽门螺杆菌感染为最重要且可干预的，临床中应该把幽门螺杆菌感染根治作为胃癌预防的一级措施，并且对幽门螺杆菌感染根除指征达成新的共识，见表1。

二、幽门螺杆菌感染致胃癌发生的机制

胃癌的发生是一个漫长且复杂的进行性发展过程。胃腺癌发病与胃部幽门螺杆菌感染密不可分。幽门螺杆菌感染到胃癌的发生过程中，炎症介质刺激、上皮细胞凋亡以及基因突变等因素是交替还是伴行发展尚需更多研究证

实，深入研究幽门螺杆菌感染致胃癌机制有利于胃癌的防治，以及为手术治疗提供切实理论依据。

既往观点认为，在胃内强酸环境下，除幽门螺杆菌能定植生存外，几乎无其他细菌可以生存。但无论人体还是动物模型研究均证实幽门螺杆菌感染可以导致胃酸分泌减少、pH值上升和胃黏膜发生萎缩，这为胃内其他细菌的增殖提供了有利条件<sup>[19]</sup>。来自不同研究组和不同人群研究表明，幽门螺杆菌阳性和阴性个体胃内微生物群种类大致相同。但与幽门螺杆菌阴性者相比，阳性患者变形菌的丰度较高，拟杆菌、放线菌和厚壁菌的丰度较低，这可能与幽门螺杆菌感染有关<sup>[20-21]</sup>。2020年，Sung等<sup>[22]</sup>分析了根除幽门螺杆菌之前和之后1年采集的胃活检标本，结果表明根除幽门螺杆菌1年后，胃内微生物多样性增加（ $P < 0.001$ ）。这项研究支持幽门螺杆菌感染导致胃内微环境改变的假设<sup>[23]</sup>。Ferreira等<sup>[24]</sup>回顾性研究54例胃癌患者和81例慢性胃炎患者的胃内微生物群，胃癌患者微生物群特征多样性降低，变形杆菌富集明显，且胃癌患者胃微生物群的功能组成增强了亚硝酸盐还原酶的作用，其促进硝酸盐还原成亚硝酸盐。这些研究证实，胃癌患者胃内不仅菌群失调，更存在具有毒性潜力的微生物菌落。有必要开展一项更大规模的多中心、多种族的前瞻性研究，重点关注胃癌发生各个时期是否存在不同胃内微生物群的变化，验证结果并探索潜在机制。

一般来说，炎症反应有助于控制感染性生物体，但幽门螺杆菌完全不同，胃癌主要发生在对幽门螺杆菌炎症反应强烈的个体。幽门螺杆菌通过募集多种炎症细胞（中性粒细胞和淋巴细胞）诱导广泛的急慢性炎症，在消化道溃疡、胃癌前病变及癌症中扮演至关重要的角色<sup>[25]</sup>。Yang等<sup>[26]</sup>研究证实，吴茱萸碱可以抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和核转录因

表1 幽门螺杆菌根除指征

根除指征	推荐强度	共识水平（%）
消化性溃疡（无论是否活动和有无并发症）	强	100
胃黏膜相关组织淋巴瘤	强	100
早期胃癌接受内镜下黏膜剥离术或胃次全切除术者	强	100
有胃癌家族史	强	95
计划长期服用非甾体抗炎药（包括低剂量阿司匹林）	强	98
幽门螺杆菌胃炎	强	91
胃增生性息肉	强	93
幽门螺杆菌相关性消化不良	强	91
长期服用质子泵抑制剂	强	88
不明原因的缺铁性贫血	强	100
原发免疫性血小板减少症	强	100
维生素B12缺乏	强	100
证实幽门螺杆菌感染（无根治抗衡因素）	强	100

子 $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 激活, 这可能导致介导黏膜炎症损伤的IL-8减少。另外, IL-1和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)亦是幽门螺杆菌感染过程中重要的促炎症因子。炎症与免疫间存在动态平衡, 因此, 增加或减少特定的因子以用于幽门螺杆菌根治有待进一步研究<sup>[27]</sup>。幽门螺杆菌感染的严重程度与众多毒力因子[cagA、空泡毒素(vacuolating cytotoxin gene A, vacA)、前炎症外膜蛋白、十二指肠溃疡启动基因A (duodenal ulcer promoting gene A, dupA)、谷酰胺转移酶、脲酶、过氧化氢酶和磷脂酶等]有关, 以上因子不仅参与炎症反应的诱导, 且控制和调节这些反应, 并维持慢性炎症状态。其中cagA和vacA是幽门螺杆菌最重要的毒力因子, 可能是胃癌的始动因素<sup>[28]</sup>。约60%幽门螺杆菌菌株能产生使上皮细胞变性的空泡毒素。

cagA是一种细菌蛋白, 其在改变细胞极性的同时诱导上皮细胞形态的特异性改变, 即“蜂鸟”表型。与胃癌发展的细胞骨架变化也可由该毒力因子触发。cagA基因包含在cag致病岛中, 该区域具有1个与胃癌相关的位点即cag4型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)结构, 这种结构负责将cagA转移到胃上皮细胞中, 磷酸化后上调蛋白酪氨酸磷酸酶2 (src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2) 的活性以诱发恶性肿瘤并干扰宿主细胞信号转导<sup>[29]</sup>。在宿主细胞内, cagA在EPIYA基序(谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸序列)处进行磷酸化, 这是1个可变的cagA的C-末端。EPIYA的4种片段中, EPIYA-A和EPIYA-B见于大多数cagA阳性菌株, 而EPIYA-C和EPIYA-D片段分别与西方和东方菌株相关, 含至少2个C片段或D片段的幽门螺杆菌菌株与较高的癌症发生风险有关<sup>[30]</sup>。此外, Queiroz等<sup>[31]</sup>前瞻性评估了胃癌患者亲属中幽门螺杆菌感染率, 结果证实胃癌患者的一级亲属更频繁地检出含有2个或以上C片段的幽门螺杆菌菌株定植, 这可能有助于增加胃癌的风险。此外, cagA还可能存在的机制: 非磷酸化cagA与上皮钙粘蛋白相互作用, 导致上皮钙粘蛋白和 $\beta$ -连环蛋白复合物解离, 胃癌患者浆膜层和血液中可检测到可溶性的上皮钙粘蛋白, 其浓度升高往往提示肿瘤恶化。 $\beta$ -连环蛋白进入细胞核并与T细胞因子(T-cell factor, TCF)复合。 $\beta$ -连环蛋白/TCF复合物激活编码细胞周期蛋白的基因表达, 从而导致细胞异常增殖<sup>[32]</sup>。非磷酸化cagA还与生长因子受体结合蛋白2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb-2) 相互作用, 并激活细胞增殖的Ras/MEK/ERK (rat sarcoma /MAPK kinase/extracellular signal-regulated kinase) 通路<sup>[33]</sup>。vacA的表达及毒性强弱与vacA基因型和cagA有关, 这是幽门螺杆菌菌株致病性差异的重要原因。其中vacA s1/m1基因型毒素活性最强, 而vacA s2/m2基因型无毒素活性。vacA对宿主细胞具

有多种作用, 包括促进胃上皮细胞质中酸性液泡的形成, 因此使细胞空泡化、改变线粒体膜通透性; 还影响T淋巴细胞活化和增殖抑制以及活化细胞信号转导<sup>[34]</sup>。两者协同作用, 激活细胞异常增殖通路, 导致胃黏膜萎缩、肠上皮化生和异型增生, 这与胃癌的发生密切相关<sup>[35]</sup>。

前炎症外膜蛋白(outer inflammatory protein, oipA)是幽门螺杆菌的一种外膜蛋白, 通过诱导增强的IL-8来促进黏附和炎症, IL-8水平升高导致黏膜炎症和多型白细胞浸润, 从而导致胃炎和十二指肠溃疡的发生。oipA基因表达决定其在幽门螺杆菌菌株中是否具有功能, 研究证实, oipA mRNA在十二指肠溃疡和胃癌患者体内表达水平较高<sup>[36]</sup>。此外, oipA可能与 $\beta$ -连环蛋白信号的变化、细胞增殖和细胞间连接减少有关。另一种细菌蛋白dupA似乎能提高细菌在高酸环境中的容忍度, 也可能促进胃窦黏膜IL-8产生, dupA除导致十二指肠溃疡的发病率升高, 还被认为是胃癌发展的保护性因素, 但此结论尚存在争议<sup>[37]</sup>。谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)也是幽门螺杆菌产生的一种N-端亲核水解酶, 其激活导致活性氧产生, 与氨一样可阻碍细胞周期正确有序进行、诱导宿主细胞发生凋亡和坏死, 也可抑制T细胞增殖和树突状细胞分化<sup>[38]</sup>。

此外, 幽门螺杆菌产生的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)能够抑制促炎细胞因子的产生<sup>[39]</sup>; 过氧化氢酶可提高吞噬细胞内幽门螺杆菌的存活率, 保护其免受补体介导的杀伤, 诱导炎症反应, 并在支持幽门螺杆菌顺利在胃黏膜内定植。脲酶除对幽门螺杆菌本身具有保护作用外, 还能造成胃黏膜屏障损伤。其通过分解尿素产氨直接发挥细胞毒作用; 另外, 其亦可诱导胃上皮细胞及中性粒细胞表达分泌TNF- $\alpha$ 和IL-6等炎症介质发挥作用。磷脂酶、酯酶生成则对胃黏液层的完整性产生破坏, 降低黏液对上皮细胞的保护。众多毒力因子与宿主的相互作用使幽门螺杆菌在胃黏膜内定植与存活, 导致进一步的免疫逃逸, 诱导癌前病变并最终导致癌症的发生。

维持胃黏膜的完整性需要一个复杂而强大的分子机制, 这种完整性受胃上皮细胞增殖和细胞凋亡之间某种平衡的调节。Gonciarz等<sup>[40]</sup>实验性感染幽门螺杆菌的豚鼠模型研究证实, 幽门螺杆菌感染下定植细菌的可溶性毒力因子可诱导细胞凋亡和氧化应激相关的细胞增殖。然而过度增殖可能会增加癌变风险。不同菌株引起的上皮细胞凋亡的机制可能不尽相同。Vallejo-Flores等<sup>[41]</sup>研究中证实, cagA阳性的幽门螺杆菌激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Ser/Thr protein kinase, AKT)和抑制促凋亡蛋白(Bcl-2 interacting mediator of cell death, BIM), 从而逃避细胞凋亡。而脲酶同样与胃黏膜上皮细胞凋亡呈正相关。多项研究证明, 脲酶可以降低补体调节作用、增加单核细胞和中性粒细胞的趋化性、在与主要组织相容性复合体(major

histocompatibility complex, MHC) 结合后诱导细胞凋亡, 并促炎症介质释放。另外, 脲酶促新生血管的能力也与胃癌发生密切相关<sup>[42]</sup>。

### 三、幽门螺杆菌的根治

幽门螺杆菌根治广泛应用于改善胃黏膜炎症, 促进溃疡愈合, 降低胃癌的发生率和相关病死率。根据国内最新指南, 标准治疗方案仍然是铋剂四联疗法, 即质子泵抑制剂 + 铋剂 + 两种抗菌药物, 疗程为14 d。来自韩国的一项多中心随机对照试验显示, 在意向性治疗(intention to treat, ITT)分析中, 14 d铋剂四联疗法(bismuth quadruple therapy, BQT)的幽门螺杆菌根除率与14 d甲硝唑强化三联疗法(metronidazole intensive triple therapy, MIT)差异无统计学意义, 但在符合研究方案(per-protocol, PP)分析中更高(ITT分析: BQT 80.4% vs. MIT 69.7%:  $P = 0.079$ ; PP分析: BQT 95.1% vs. MIT 76.4%:  $P = 0.001$ ), 不良反应发生率差异无统计学意义。14 d铋剂四联疗法显示了相当可观的疗效, 且更具成本优势<sup>[43]</sup>。虽然铋剂的机制尚不完全明确, 但提高耐药者30%~40%的幽门螺杆菌根治成功率足以保证其首选地位。

由于药物可及性和区域耐药不同, 幽门螺杆菌根治可能难以达到期待的疗效。益生菌疗法逐步得到关注和认可, 即在原有疗法基础上加用益生菌制剂。一项纳入151例受试者研究<sup>[44]</sup>, 比较了单一四联疗法、益生菌联合四联疗法以及益生菌单一疗法的疗效, 结果显示益生菌的联合使用显著改善胃内菌群失调。但意大利一项回顾性却认为, BQT在日常临床实践中根除幽门螺杆菌非常有效且耐受性良好, 而患者幽门螺杆菌根除比例在补充益生菌和不补充益生菌的条件下并无显著差异(94.8% vs. 95.1%)<sup>[45]</sup>。益生菌对这种感染的有益作用可能与免疫学和非免疫学机制有关, 例如物质产生、胃黏膜保护和免疫功能调节。益生菌在幽门螺杆菌根治中的作用尚未得到充分确立, 故需要更多的研究来评估疗效。

目前疫苗开发是一种有前途的替代方案, 目标为预防和控制感染。研究集中在生物信息学的帮助下开发反向疫苗, 优先考虑血型抗原结合黏附素(blood group antigen binding adhesin, babA)、唾液酸结合黏附素(sialic acid binding adhesin, sabA)、柠檬酸铁转运蛋白(ferric citrate transporter, fecA)、vacA和外膜蛋白16(outer membrane protein-16, omp16)等5个抗原表位作为潜在的候选疫苗, 然而这是幽门螺杆菌领域的重大挑战之一<sup>[3]</sup>。我国也进行了一项针对儿童的3期随机对照试验, 研究证实口服重组幽门螺杆菌疫苗对初治儿童安全有效且具有免疫原性, 但需要对其长期效果进行更准确的评估<sup>[46]</sup>。同时纳米疫苗也在探索中, 其具有触发针对幽门螺杆菌感染有效免疫反应的巨大潜力。

幽门螺杆菌感染者通常不需要进行手术干预, 内科保守治疗的出色疗效极大地降低了外科手术数量, 但对于有严重并发症如溃疡发生出血和穿孔, 手术不失为一种很好的治疗手段, 对于癌症患者手术无疑是首选治疗方式。

### 四、结论与展望

胃癌是由幽门螺杆菌感染驱动的复杂疾病。然而, 绝大多数感染幽门螺杆菌者不会遭受感染相关后果。胃癌患病率和严重程度因人群和幽门螺杆菌中不同的遗传因素而异, 这可能是这两个物种间复杂的进化、相互作用的结果。此外, 幽门螺杆菌感染有多重影响, 包括保护性和有害性, 在不同的生命阶段有所不同, 并取决于宿主和幽门螺杆菌遗传因素。因此, 对于不太可能发展为胃癌的早期胃病和具有其他潜在有利因素的个体, 完全根除幽门螺杆菌并不现实。治疗应因人而异, 针对宿主选择更安全、更现实的方法。

然而现阶段面临的问题是: 正常人幽门螺杆菌感染率非常高, 而胃癌的发生与之并不相称, 其中部分胃癌患者幽门螺杆菌感染呈阴性。因此建议人群筛查是否感染幽门螺杆菌并接受适当治疗。随着幽门螺杆菌在微生物学和分子生物学等相关领域的深入研究, 幽门螺杆菌感染导致胃癌发生的具体作用机制将会得到更全面的解读, 从而开辟胃癌防治的新途径。

### 参 考 文 献

- [1] Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(3): 464-470.
- [2] Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands[J]. Gut, 2021, 70(2): 243-250.
- [3] de Brito BB, Da SF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(37): 5578-5589.
- [4] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984, 1(8390): 1311-1315.
- [5] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [6] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30.
- [7] Malnick SD, Melzer E, Attali M, et al. *Helicobacter pylori*: friend or foe?[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27): 8979-8985.
- [8] Hooi J, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and Meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.
- [9] Du LJ, Chen B R, Kim JJ, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(12): 3486-3495.
- [10] Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric

- Cancer,2019,22(3):435-445.
- [11] Uno Y. Prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication: A review from Japan[J]. Cancer Med,2019,8(8):3992-4000.
  - [12] Yap TW, Leow AH, Azmi AN, et al. Global fecal and plasma metabolic dynamics related to *Helicobacter pylori* eradication[J]. Front Microbiol,2017,8:536.
  - [13] Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin[J]. BMC Gastroenterol,2011,11(1):37.
  - [14] Koch KN, Hartung ML, Urban S, et al. Helicobacter urease-induced activation of the TLR2/NLRP3/IL-18 axis protects against asthma[J]. J Clin Invest,2015,125(8):3297-3302.
  - [15] den Hollander WJ, Sonnenschein-van DVA, Holster IL, et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers[J]. Aliment Pharmacol Ther,2016,43(8):933-943.
  - [16] Harrison U, Fowora MA, Seriki AT, et al. *Helicobacter pylori* strains from a Nigerian cohort show divergent antibiotic resistance rates and a uniform pathogenicity profile[J]. PLoS One,2017,12(5):e176454.
  - [17] Mahant S, Sharma AK, Gehlot V, et al. Geographically distinct North-East Indian *Helicobacter pylori* strains are highly sensitive to clarithromycin but are levofloxacin resistant[J]. Indian J Med Microbiol,2019,37(3):337-344.
  - [18] Zhou L, Zhang J, Song Z, et al. Tailored versus triple plus bismuth or concomitant therapy as initial *Helicobacter pylori* treatment: A randomized trial[J]. Helicobacter,2016,21(2):91-99.
  - [19] Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the microbiota and gastric disease development by *Helicobacter pylori*[J]. Curr Top Microbiol Immunol,2017,400:253-275.
  - [20] Chen CC, Liou JM, Lee YC, et al. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota[J]. Gut Microbes,2021,13(1):1-22.
  - [21] Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, et al. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to *Helicobacter pylori* status[J]. Pediatr Infect Dis J,2017,36(2):173-178.
  - [22] Sung J, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Gut,2020,69(9):1572-1580.
  - [23] Baj J, Forma A, Sitarz M, et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment[J]. Cells,2020,10(1):27.
  - [24] Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. Gut,2018,67(2):226-236.
  - [25] Muzahed. *Helicobacter pylori* oncogenicity: mechanism, prevention, and risk factors[J]. Sci World J,2020,2020:3018326.
  - [26] Yang JY, Kim JB, Lee P, et al. Evodiamine inhibits *Helicobacter pylori* growth and *Helicobacter pylori*-induced inflammation[J]. Int J Mol Sci,2021,22(7):3385.
  - [27] Yang H, Hu B. Immunological perspective: *Helicobacter pylori* infection and gastritis[J]. Mediators Inflamm,2022,2022:2944156.
  - [28] Sukri A, Hanafiah A, Mohamad ZN, et al. Epidemiology and role of *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric cancer carcinogenesis[J]. APMIS,2020,128(2):150-161.
  - [29] Suarez G, Romero-Gallo J, Sierra JC, et al. Genetic manipulation of *Helicobacter pylori* virulence function by host carcinogenic phenotypes[J]. Cancer Res,2017,77(9):2401-2412.
  - [30] Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms[J]. Gastroenterology, 2008,135(1):91-99.
  - [31] Queiroz DM, Silva CI, Goncalves MH, et al. Higher frequency of cagA EPIYA-C phosphorylation sites in *H. pylori* strains from first-degree relatives of gastric cancer patients[J]. BMC Gastroenterol,2012,12:107.
  - [32] Li M, Chen T, Wang R, et al. Plant MIR156 regulates intestinal growth in mammals by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2019,317(3):C434-C448.
  - [33] Mimuro H, Suzuki T, Tanaka J, et al. Grb2 is a key mediator of *Helicobacter pylori* CagA protein activities[J]. Mol Cell,2002,10(4):745-755.
  - [34] Chauhan N, Tay A, Marshall BJ, et al. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview[J]. Helicobacter,2019,24(1):e12544.
  - [35] Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Cancer, 2021,52(1):23-30.
  - [36] Sallas ML, Dos SM, Orcini WA, et al. Status (on/off) of oipA gene: their associations with gastritis and gastric cancer and geographic origins[J]. Arch Microbiol,2019,201(1):93-97.
  - [37] Alam J, Sarkar A, Karmakar BC, et al. Novel virulence factor dupA of *Helicobacter pylori* as an important risk determinant for disease manifestation: An overview[J]. World J Gastroenterol,2020,26(32):4739-4752.
  - [38] Ling SS, Khoo LH, Hwang LA, et al. Instrumental role of *Helicobacter pylori*  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in VacA-dependent vacuolation in gastric epithelial cells[J]. PLoS One,2015,10(6):e131460.
  - [39] Kim SH, Lim JW, Kim H. Astaxanthin prevents decreases in superoxide dismutase 2 level and superoxide dismutase activity in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells[J]. J Cancer Prev,2019,24(1):54-58.
  - [40] Gonciarz W, Krupa A, Hinc K, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts[J]. PLoS One,2019,14(8):e220636.
  - [41] Vallejo-Flores G, Torres J, Sandoval-Montes C, et al. *Helicobacter pylori* CagA suppresses apoptosis through activation of AKT in a nontransformed epithelial cell model of glandular acini formation[J]. Biomed Res Int,2015,2015:761501.
  - [42] Schmalstig AA, Benoit SL, Misra SK, et al. Noncatalytic antioxidant role for *Helicobacter pylori* urease[J]. J Bacteriol,2018,200(17):e00124-18.
  - [43] Seo SI, Lim H, Bang CS, et al. Bismuth-based quadruple therapy versus metronidazole-intensified triple therapy as a first-line treatment for clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection: A multicenter randomized controlled trial[J]. Gut Liver,2022,16(5):697-705.
  - [44] Yuan Z, Xiao S, Li S, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, and probiotics intervention on gastric microbiota in young adults[J]. Helicobacter,2021,26(6):e12848.
  - [45] Zagari RM, Romiti A, Ierardi E, et al. The “three-in-one” formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice[J]. Helicobacter,2018,23(4):e12502.
  - [46] Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2015,386(10002):1457-1464.

(收稿日期: 2023-03-06)

(本文编辑: 孙荣华)

# 胰岛素样生长因子-1与手足口病重症化的相关性研究

闫凯悦<sup>1</sup> 邓慧玲<sup>2</sup> 张玉凤<sup>1</sup> 宋鹤<sup>1</sup> 陈媛<sup>3</sup> 席淼<sup>1,4</sup>

**【摘要】目的** 探讨胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 与手足口病 (HFMD) 患儿重症化的关联性。**方法** 选取西安市儿童医院2020年6月至2022年7月收治住院的HFMD患儿共147例为病例组, 根据《手足口病诊疗指南(2018年版)》, 分为轻症组(99例)和重症组(48例)。选择本院儿童保健科同时期性别、年龄相匹配的健康体检45例儿童为对照组。收集各组儿童血清标本, 采用ELISA方法检测IGF-1及其他实验室指标水平, 并收集各组临床资料, 计量资料采用 $t$ 检验或非参数检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 将可能影响HFMD重症化的指标进行多因素Logistic回归分析, 并绘制受试者工作曲线(ROC)。**结果** 病例组患儿急性期血清IGF-1水平[100.83 (79.12, 127.56) ng/ml]显著低于对照组[133.00 (117.16, 157.85) ng/ml] ( $Z=-5.867$ 、 $P<0.001$ ), HFMD重症组患儿急性期血清IGF-1水平[88.83 (70.97, 100.77) ng/ml]显著低于轻症组[113.09 (85.80, 135.36) ng/ml] ( $Z=-4.484$ 、 $P<0.001$ ), 差异均有统计学意义; 治疗后轻症组患儿恢复期血清IGF-1水平[140.25 (123.45, 154.34) ng/ml]较急性期[113.09 (85.80, 135.36) ng/ml]显著升高 ( $Z=-5.473$ 、 $P<0.001$ ), 重症组患儿恢复期血清IGF-1水平[(120.93  $\pm$  26.96) ng/ml]同样较急性期[(87.24  $\pm$  21.17) ng/ml]显著升高 ( $t=-6.809$ 、 $P=0.025$ ), 差异均有统计学意义; 重症组患儿恢复期血清IGF-1水平[123.25 (98.51, 136.65) ng/ml]仍显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.552$ 、 $P=0.011$ )。重症组与轻症组患儿白细胞计数(WBC)  $> 15 \times 10^9/L$  ( $\chi^2=19.959$ 、 $P<0.001$ )、空腹血糖(GLU)  $> 8.3$  mmol/L ( $\chi^2=22.162$ 、 $P<0.001$ )、热程 ( $Z=-7.872$ 、 $P<0.001$ ) 和出现神经系统症状 ( $\chi^2=21.475$ 、 $P<0.001$ ) 病例占比差异均有统计学意义。ROC分析表明, IGF-1最佳临界值为105.83 ng/ml, 灵敏度和特异度分别为55.6%和87.5%, 曲线下面积为0.728。多因素Logistic回归分析显示, IGF-1  $< 105.83$  ng/ml ( $OR=9.182$ 、95%CI: 2.377~35.465、 $P=0.001$ )、WBC  $> 15 \times 10^9/L$  ( $OR=4.836$ 、95%CI: 1.473~15.871、 $P=0.009$ )、空腹血糖  $> 8.3$  mmol/L ( $OR=22.109$ 、95%CI: 2.736~178.664、 $P=0.004$ ) 和热程 ( $OR=2.413$ 、95%CI: 1.706~3.413、 $P<0.001$ ) 均为HFMD重症化的危险因素。**结论** 血清IGF-1水平与HFMD严重程度相关, 血清IGF-1水平降低为HFMD病情进展的危险因素, IGF-1  $< 105.83$  ng/ml对HFMD重症化有预警价值。

**【关键词】** 手足口病; 胰岛素样生长因子-1; 重症

**Association between insulin like growth factor-1 and severe hand, foot and mouth disease** Yan Kaiyue<sup>1</sup>, Deng Huiling<sup>2</sup>, Zhang Yufeng<sup>1</sup>, Song He<sup>1</sup>, Chen Yuan<sup>3</sup>, Xi Miao<sup>1,4</sup>. <sup>1</sup>Department of Infection 2, <sup>3</sup>Division 1 of Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>2</sup>Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; <sup>4</sup>Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China

Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the association between insulin like growth factor-1 (IGF-1) and severe disease in children with hand, foot and mouth disease (HFMD). **Methods** Total of 147 children with HFMD hospitalized in Xi'an Children's Hospital from June 2020 to July 2022 were selected as HFMD case group, who were divided into mild disease group (99 cases) and severe disease group (48 cases) according to the

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.03.002

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No. 2022ZDLSF01-05); 西安市科技计划项目 (No. 21YXYJ006)

作者单位: 710003 西安市, 西安市儿童医院感染二科<sup>1</sup>、神经内科一病区<sup>3</sup>; 710003 西安市, 西安市中心医院<sup>2</sup>; 710021 西安市, 西安医学院<sup>4</sup>

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com