

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220413.1551.019.html\(2022-04-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220413.1551.019.html(2022-04-14))

高毒力幽门螺杆菌感染对结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素表达及预后的影响*

庄肇朦, 陈 怡, 余炳取, 张益光[△]

(浙江中医药大学附属温州中西医结合医院消化内科, 浙江温州 325000)

[摘要] **目的** 检测结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素水平及高毒力幽门螺杆菌(Hp)感染情况,探讨高毒力 Hp 感染与胃泌素、胃动素水平及预后的相关性。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2020 年 5 月该院收治的结直肠腺瘤患者 209 例作为研究对象,根据高毒力 Hp 感染情况分为高毒力 Hp 阴性组(113 例)和高毒力 Hp 阳性组(96 例)。检测两组患者高毒力 Hp 感染情况;采用酶联免疫吸附测定法检测血清胃泌素水平;采用放射免疫法检测血清胃动素水平;分析高毒力 Hp 阳性患者血清胃泌素与胃动素水平的相关性;分析结直肠腺瘤患者预后的影响因素。**结果** 高毒力 Hp 阳性组患者肿瘤多发、肿瘤最大径大于或等于 0.5 cm、进展期腺瘤、预后不良者比例均大于高毒力 Hp 阴性组,血清胃泌素水平高于高毒力 Hp 阴性组,胃动素水平低于高毒力 Hp 阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);高毒力 Hp 阳性患者血清胃泌素与胃动素水平呈负相关($r = -0.513$, $P < 0.05$);高毒力 Hp 阳性、胃泌素水平高是影响患者发生不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 高毒力 Hp 感染可能通过影响胃泌素、胃动素表达水平对结直肠腺瘤发挥作用,影响患者预后,提示高毒力 Hp 阳性患者应及时进行结肠镜检查,尽早预防和治疗。

[关键词] 结直肠腺瘤;高毒力幽门螺杆菌感染;血清;胃泌素;胃动素;预后**[中图分类号]** R574**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2203-05

Effect of high virulent *Helicobacter pylori* infection on serum gastrin and motilin expressions and prognosis in patients with colorectal adenoma*

ZHUANG Zhaomeng, CHEN Yi, YU Bingqu, ZHANG Yiguang[△]

(Department of Gastroenterology, Affiliated Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[Abstract] **Objective** To detect the levels of serum gastrin, motilin and high-virulence Hp infection in the patients with colorectal adenoma, and to explore the correlation between high-virulence Hp infection with gastrin and motilin levels and prognosis. **Methods** A total of 209 patients with colorectal adenoma hospitalized and treated in this hospital from October 2017 to May 2020 were selected as the study subjects and divided into the high-virulence Hp negative group (113 cases) and high-virulence Hp positive group (96 cases) according to the high-virulence Hp infection situation. The high-virulence Hp was detected; the level of serum gastrin was detected by ELISA; the level of serum motilin was measured by the radioimmunoassay; the correlation between serum gastrin and motilin levels in the patients with high-virulence Hp positive was analyzed; and the prognostic influencing factors of colorectal adenomas were analyzed. **Results** The proportions of the patients with multiple tumors, largest tumor diameter ≥ 0.5 cm, advanced adenoma and poor prognosis in the high-virulence Hp positive group were significantly greater than those in the high-virulence Hp negative group ($P < 0.05$); the level of serum gastrin in the high-virulence Hp positive group was significantly higher than that in the high-virulence Hp negative group, and the motilin level was significantly lower than that in the high-virulence Hp negative group ($P < 0.05$); the serum gastrin in the patients with high-virulent Hp positive was negatively correlated motilin level ($r = -0.513$, $P < 0.05$); the high-virulence Hp positive and gastrin were

* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY629);浙江省温州市科研项目(Y20190609)。 作者简介:庄肇朦(1982-),主治医师,硕士,主要从事消化系统疾病的临床和实验研究。 [△] 通信作者, E-mail: zmandzz@163.com。

the independent risk factors of the poor prognosis occurrence in the patients with colorectal adenoma ($P < 0.05$). **Conclusion** High-virulence Hp infection may play the role in colorectal adenoma and affect the prognosis of the patients by affecting the expression levels of gastrin and motilin, suggesting that the patients with high-virulence Hp positive should conduct the colonoscopic examination in time, prevention and treatment as soon as possible.

[Key words] colorectal adenoma; high-virulence Helicobacter pylori infection; serum; gastrin; motilin; prognosis

结直肠腺瘤是结直肠癌患者最重要的癌前病变,结直肠腺瘤相关危险因子的研究、早期诊断和早期治疗对降低结直肠癌患者死亡风险具有重要意义^[1]。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)主要存在于胃黏膜,与胃溃疡、慢性胃炎、胃癌均密切相关^[2]。Hp 分为 I 型高毒力株和 II 型低毒力株,高毒力株表达空泡毒素 A (vacuolating cytotoxin A, VacA) 和细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin associated gene, CagA), 高毒力 Hp 对各种胃部疾病的危害尤其严重^[3]。近年来,有研究表明, Hp 感染有可能通过胃泌素血症及其他作用机制对结直肠腺瘤患者产生诱发效果^[4]。胃泌素主要由胃窦及十二指肠近端黏膜中的细胞分泌,可促进胃窦收缩、消化道黏膜再生、胃酸分泌等^[5]。胃动素由小肠中的细胞分泌,可刺激上消化道生理性肌电活动和机械运动^[6]。有研究表明,胃泌素、胃动素均与结直肠癌的发生、发展及预后密切相关,且 Hp 感染可能影响二者水平变化^[7-8];但目前并未见关于高毒力 Hp 感染对结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素表达及预后影响的研究。因此,本研究探讨高毒力 Hp 感染对结直肠腺瘤患者预后及血清胃泌素、胃动素表达水平的影响,以期降低患者不良预后发生率,进而有效预防结直肠癌的发生提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2020 年 5 月本院收治的结直肠腺瘤患者 209 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合结直肠腺瘤诊断及分类标准,其要点为结肠镜检查中有镜下肉眼增生性病灶均取病理活检,根据病理检查和结肠镜检查结果综合诊断及分类,进展期腺瘤诊断依据为结肠镜检查有结直肠息肉增生且息肉或病变直径大于 10 mm 或病理诊断中含有绒毛成分或有重度异型增生、高级别上皮内瘤变^[9];(2)临床资料完整;(3)无胃镜、结肠镜检查禁忌证;(4)年龄大于 18 岁;(5)自愿参加本研究。排除标准:(1)有炎症性肠病、胃部手术史、家族性腺瘤史者;(2)胃镜检查发现消化性溃疡、萎缩性胃炎、胃癌等疾病者;(3)2 周内口服抑酸剂治疗或 Hp 根除治疗者;(4)妊娠或哺乳期妇女。本研究经本院临床研究伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

胃泌素酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号:CEB224Gu)购自上海恒斐生物科技有限公司,胃动素放射免疫试剂盒(货号:xY-098)购自上海信裕生物科技有限公司, Hp 检测试剂盒(货号:bzsw-006)购自三明市贝真生物科技有限公司,电子结肠镜(型号:CF-XQ290)购自日本奥林巴斯公司,酶标仪(型号:AMR-100)购自杭州奥盛仪器有限公司。

1.2.2 样品采集及保存

检测前 1 d 晚上禁烟、酒,清淡饮食,采集两组患者第 2 天早上空腹静脉血样,室温下静置 30 min, 3 000 r/min 离心 15 min 后收集上层血清,置于 -80°C 保存待测。

1.2.3 高毒力 Hp 感染检测^[10]及分组

胃镜检查时对胃窦组织进行快速尿素酶试验。由内镜操作医师在内镜直视下采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 胃黏膜组织置入试剂盒,15 min 后观察结果。若试剂酚红由黄色变为红色说明 pH 升高,试验结果为阳性,提示活检组织存在 Hp 阳性。将 Hp 阳性患者血清标本经蛋白芯片反应后通过阅读仪对标本中的 VacA、CagA 进行定性检测。VacA、CagA 阳性者为高毒力 Hp 阳性组(96 例),VacA、CagA 阴性者为高毒力 Hp 阴性组(113 例)。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
高毒力 Hp 阴性组	113	57	56	50.24±12.26
高毒力 Hp 阳性组	96	46	50	49.53±13.14
χ^2/t		0.132		0.404
P		0.716		0.687

1.2.4 血清胃泌素、胃动素水平检测

采用 ELISA 法检测两组患者血清胃泌素水平,采用放射免疫法检测两组患者血清胃动素水平。操

作步骤均严格按仪器及试剂盒使用说明书进行。

1.2.5 随访

两组患者出院1年内以电话、门诊、微信等方式进行随访,随访期间出现复发、转移者判定为预后不良。

1.3 统计学处理

采用SPSS23.0统计软件进行数据分析,满足正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson法分析高毒力Hp阳性患者血清胃泌素与胃动素水平的相关性;将结直肠腺瘤患者是否发生不

良预后作为因变量,以高毒力Hp阳性、胃泌素水平、胃动素水平、肿瘤数目、肿瘤最大径、肿瘤病理类型为自变量,采用单因素和多因素Cox回归模型分析结直肠腺瘤患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高毒力Hp感染与临床特征的关系

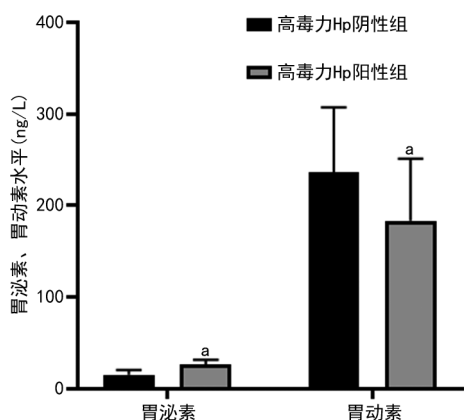
高毒力Hp阳性组患者肿瘤多发、肿瘤最大径大于或等于0.5cm、进展期腺瘤者比例均大于高毒力Hp阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 高毒力Hp感染与临床特征的关系[n(%)]

组别	n	肿瘤数目		肿瘤最大径(cm)		肿瘤病理类型	
		单发	多发	<0.5	≥0.5	非进展期腺瘤	进展期腺瘤
高毒力Hp阴性组	113	68(60.18)	45(39.82)	67(59.29)	46(40.71)	68(60.18)	45(39.82)
高毒力Hp阳性组	96	40(41.67)	56(58.33)	38(39.58)	58(60.42)	36(37.50)	60(62.50)
χ^2		7.122		8.065		10.677	
P		0.008		0.005		0.001	

2.2 两组患者血清胃泌素、胃动素水平比较

高毒力Hp阳性组患者血清胃泌素水平高于高毒力Hp阴性组,胃动素水平低于高毒力Hp阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。



^a: $P < 0.05$,与高毒力Hp阴性组比较。

图1 两组患者血清胃泌素、胃动素水平比较

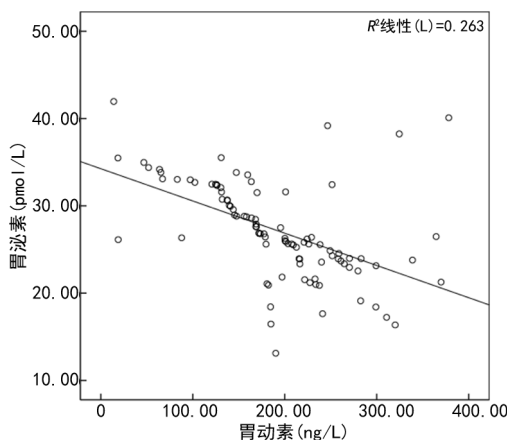


图2 高毒力Hp阳性患者血清胃泌素与胃动素水平相关性分析

表3 高毒力Hp感染与患者预后的相关性[n(%)]

组别	n	预后良好	预后不良
高毒力Hp阴性组	113	73(64.60)	40(35.40)
高毒力Hp阳性组	96	35(36.46)	61(63.54)

2.3 高毒力Hp阳性患者血清胃泌素与胃动素水平的相关性

高毒力Hp阳性患者血清胃泌素与胃动素水平呈负相关($r = -0.513, P < 0.05$)。见图2。

2.4 高毒力Hp感染与患者预后的相关性

高毒力Hp阳性组患者中预后不良者比例大于高毒力Hp阴性组,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.463, P = 0.001$)。见表3。

2.5 影响结直肠腺瘤患者预后的单因素和多因素Cox回归模型分析

单因素Cox回归模型分析结果显示,高毒力Hp阳性、胃泌素水平高、胃动素水平低、肿瘤病理类型为进展期腺瘤是影响结直肠腺瘤患者发生不良预后的危险因素($P < 0.05$);多因素Cox回归模型分析结果显示,高毒力Hp阳性、胃泌素水平高是影响结直肠腺瘤患者发生不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表 4 影响结直肠腺瘤患者预后的单因素和多因素 Cox 回归模型分析

影响因素	单因素 Cox 回归模型分析			多因素 Cox 回归模型分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
高毒力 Hp 阳性	1.951	1.258~3.026	0.001	2.157	1.565~2.973	0.004
胃泌素	1.937	1.324~2.833	0.003	2.245	1.674~3.012	0.008
胃动素	1.862	1.124~3.083	0.010	1.464	0.752~2.851	0.062
肿瘤多发	1.290	0.529~3.146	0.052			
肿瘤最大径	1.347	0.616~2.947	0.079			
进展期腺瘤	1.847	1.289~2.647	0.002	1.502	0.821~2.749	0.057

3 讨 论

结直肠腺瘤是结直肠癌的癌前病变,其经历腺瘤、腺癌发展序列后进展为结直肠癌^[11]。寻找其相关危险因子有利于及时、有效地制订针对性治疗决策,阻止病情发展为结直肠癌,改善患者预后。Hp 是一种一端有鞭毛的微需氧革兰阴性螺旋状细菌,与胃炎相关疾病、胃癌、结肠癌、结肠息肉等疾病均有关^[12]。有研究表明, Hp 感染可能会增加发生结直肠癌的危险,但其具体机制目前尚不清楚^[13]。本研究 159 例结直肠腺瘤患者中高毒力 Hp 阳性患者 96 例,提示高毒力 Hp 阳性可能与结直肠腺瘤的发生密切相关。

胃泌素是人体十分重要的胃肠激素,主要由胃窦、十二指肠中的 G 细胞和人胰岛的 D 细胞分泌,可参与肠道组织的正常生长和恶性生长,胃泌素对结肠黏膜具有营养作用,同时可刺激肿瘤生长^[14]。本研究结果显示,高毒力 Hp 阳性组患者血清胃泌素水平明显高于高毒力 Hp 阴性组,且高毒力 Hp 阳性、胃泌素水平均是影响结直肠腺瘤患者发生不良预后的独立危险因素,与潘伟^[15]和陈志涛等^[16]研究结果基本一致。推测其可能机制为高毒力 Hp 感染后高毒力 Hp 酶水解尿素产生氨,造成胃内 pH 升高,刺激 G 细胞大量分泌胃泌素,胃泌素水平升高后促进消化道黏膜上皮细胞增生,刺激肿瘤生长,同时造成胃内炎症增加,胃黏膜屏障损害,进而影响结直肠腺瘤患者病情发展,出现不良预后。

胃动素是一种胃肠激素,可促进胃肠动力,通过作用于平滑肌细胞的特异性受体,使平滑肌细胞收缩,进而促进胃部排空,增强胃肠道动力^[17]。本研究结果显示,高毒力 Hp 阳性组患者血清胃动素水平明显低于高毒力 Hp 阴性组,与王文光等^[18]研究中胃动素的变化趋势一致。基于既往研究结果,推测其机制为高毒力 Hp 感染可能与结直肠腺瘤患者血清胃动素表达水平降低有关,其可能机制是高毒力 Hp 感染后通过某些途径间接作用于小肠,使其收缩作用减弱,进一步造成 M 细胞分泌胃动素较少。且本研究相关性分析结果显示,高毒力 Hp 感染可能通过影响

结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素表达水平,进而共同影响患者病情的发展。推测高毒力 Hp 感染后通过同时刺激 G 细胞及 M 细胞,造成胃泌素表达升高,胃动素表达降低,而胃泌素、胃动素通过调控消化道炎症及黏膜上皮细胞增生,影响肿瘤细胞生长,加速病情进展。此外,本研究结果显示,高毒力 Hp 阳性组患者肿瘤多发、肿瘤最大径大于或等于 0.5 cm、进展期腺瘤、预后不良者比例均较高,进一步提示高毒力 Hp 感染可能是结直肠腺瘤患者病情发生、发展及预后不良的危险因素,高毒力 Hp 感染后肿瘤数目和直径增加,同时增加非进展期腺瘤向进展期腺瘤发展的可能性,导致结直肠腺瘤患者发生复发、死亡等不良预后。

综上所述,高毒力 Hp 感染可能通过影响结直肠腺瘤患者血清胃泌素、胃动素表达水平,造成患者预后不良。因此,对有结直肠腺瘤甚至肿瘤高危因素及高毒力 Hp 感染根除困难者建议定期进行结肠镜检查。同时对已有高毒力 Hp 感染的结直肠腺瘤患者建议及时行腺瘤摘除术,预防腺瘤进一步发展为多发、大直径及病理类型风险较高的腺瘤。

参考文献

- [1] SONG J, JIN Z, HAN H, et al. Hormone replacement therapies, oral contraceptives, reproductive factors and colorectal adenoma risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Colorectal Dis*, 2019, 21(7): 748-759.
- [2] 王伟峰, 吕建楠. 幽门螺杆菌感染与不同人群胃肠外疾病的关系[J]. *医学综述*, 2018, 24(6): 92-97.
- [3] 熊萍香, 杨德平, 林智平. 幽门螺杆菌毒力分型在功能性胃肠病患者中的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(14): 3404-3406.
- [4] HU K C, WU M S, CHU C H, et al. Decreased colorectal adenoma risk after helicobacter pylori e-

- radication; a retrospective cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2018, 68(12): 2105-2223.
- [5] 唐森森, 王志勇. 血清胃蛋白酶原、胃泌素 17 和抗幽门螺杆菌免疫球蛋白 G 对胃癌高危人群的筛查价值[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 768-771.
- [6] ZHAO D, MEYER-GERSPACH A C, DELOOSE E, et al. The motilin agonist erythromycin increases hunger by modulating homeostatic and hedonic brain circuits in healthy women: a randomized, placebo-controlled study [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1819-1835.
- [7] 卢沛林, 尹东亮, 黄妙玲. 腹腔镜下结直肠癌根治术的临床疗效、术后胃肠功能及远期预后探讨[J]. 中国医药科学, 2018, 8(16): 173-175.
- [8] 徐凡莉, 熊倩, 徐志军. 内镜下 RFA 结合基础疗法对慢性隆起糜烂型胃炎患者的效果及胃肠激素水平的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(9): 957-960.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] PARK Y, PARK S J, CHEON J H, et al. Association of family history with cancer recurrence, survival, and the incidence of colorectal adenoma in patients with colorectal cancer[J]. J Cancer Prev, 2019, 24(1): 1-10.
- [12] 窦广仙, 孙光斌, 贾惠娟, 等. 黏膜病变及幽门螺杆菌感染对胃泌素族胃肠激素表达的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20): 3221-3224.
- [13] WANG J L, LIANG X, XU J, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenomas: an updated meta-analysis [J]. Clin lab, 2018, 64(7): 1163-1170.
- [14] MU G, DING Q, LI H, et al. Gastrin stimulates pancreatic cancer cell directional migration by activating the G α 12/13-RhoA-ROCK signaling pathway[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(5): 1-14.
- [15] 潘伟. 幽门螺杆菌感染和胃泌素、环氧合酶-2 与结直肠腺瘤性息肉的相关性[J]. 中国现代医生, 2019, 57(1): 23-27.
- [16] 陈志涛, 王萍, 孙圣斌, 等. 结直肠腺瘤危险因素及幽门螺杆菌感染与腺瘤特征和血清胃泌素水平的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(2): 154-158.
- [17] KITAZAWA T, HARADA R, SAKATA I, et al. A verification study of gastrointestinal motility-stimulating action of guinea-pig motilin using isolated gastrointestinal strips from rabbits and guinea-pigs [J]. Gen Comp Endocrinol, 2019, 274(1): 106-112.
- [18] 王文光, 黎云辉. 功能性消化不良 TRPV1 表达和 HP 感染的关系及意义[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(4): 708-709.

(收稿日期: 2021-12-23 修回日期: 2022-02-16)

(上接第 2202 页)

- [17] 施姝澎, 张玉侠. NICU 母乳喂养策略的研究现状[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(5): 608-613.
- [18] 孙晶晶. NICU 患儿母亲母乳喂养知识调查分析[J]. 全科护理, 2019, 17(6): 751-753.
- [19] 施佳贤, 史薛红, 孙锦霞. 住院经产妇母乳喂养知识与自信心现状调查及影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(9): 1152-1155.
- [20] 辛蕊. 山东省 NICU 护士对住院新生儿母乳喂养知信行现状调查[D]. 延吉: 延边大学, 2020.
- [21] 郭舒文, 林玲玲, 陈文娟, 等. 修改版母乳喂养自我效能表在 NICU 母乳喂养宣教的效果观察[J]. 全科护理, 2020, 18(32): 4434-4437.
- [22] 李娟, 周明妹, 谢芳. 情景模拟式健康教育对初产妇产心理弹性及母乳喂养技能的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2021, 29(5): 662-666.
- [23] 李丹凤, 石彩晓, 宋瑞. 情景模拟教育联合微信平台对 NICU 早产儿住院后经口初乳喂养率影响[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(6): 725-726.
- [24] 郑雨阳. 阶段化情景模拟教育对初产妇分娩结局、母亲角色适应能力与母乳喂养的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 40(2): 277-283.
- [25] 吴琼华. 阶段化情景模拟教育联合多维护理指导对初产妇分娩结局及母乳喂养的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(5): 95-97.

(收稿日期: 2021-12-18 修回日期: 2022-02-22)