

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2021 年 3 月 28 日 第 29 卷 第 6 期 (Volume 29 Number 6)



6/2021

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 269 胃癌腹腔冲洗细胞学阳性患者的治疗进展与争议
康文哲, 钟宇新, 马福海, 田艳涛

基础研究

- 274 KLF5通过激活Wnt通路对HpSlyD诱导胃黏膜肠化生作用的影响
季永欣, 王春子, 李雪, 李莉
- 282 异甘草素通过调节Nrf2/HO-1氧化应激通路抑制ROS生成保护阿霉素诱导的药物性胰腺炎
袁晨晨, 朱擎天, 沈沁浩, 许杏萌, 许尧, 杨琦, 李百强, 路国涛, 李维勤

临床研究

- 291 半夏泻心汤加味治疗萎缩性胃炎胃癌前病变的疗效及其对TGF- β 1/Smads信号通路的影响
李莉, 陈俊寅, 胡玲琴, 卢珊珊, 吕秋琼, 尉理梁
- 299 伊立替康辅助FOLFOX化疗方案对结直肠癌患者血清肿瘤标志物及miR-200a、miR-190含量的影响
吴林峰, 郑梦梦, 陈伟克, 肖荣耀

文献综述

- 306 MCs介导的COX2-PGE2-Eps信号通路在IBS内脏高敏感性中的机制研究
马靖, 王凤云, 许琳, 王一帆, 唐旭东
- 312 MSCs-肠道菌群相互调控关系在IBD治疗中的作用
刘爱茹, 杨少鹏, 张晓岚

临床实践

- 319 Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的变化及其临床意义
王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍

消 息

- 273 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
298 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

秧茂盛, 教授, 博士, 吉首大学药学院, 曾研究过癫痫、精神分裂症、儿童自闭症、II型糖尿病等的遗传背景和分子病理机制, 对哮喘、血脂异常、心血管疾病、肠道菌群失调等的病理基础和临床药物治疗也有一定的研究. 曾担任国内外七本杂志编委以及30多本杂志审稿人, 迄今为止, 在国内外学术期刊发表论文108篇(国际论文26篇). 掌握分子生物学、遗传学、药理学、流行病学、医学统计学和循证医学等学科的研究技术.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 29 Number 6 March 28, 2021

EDITORIAL

- 269 Progress and controversy in treatment of gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology
Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, Tian YT

BASIC RESEARCH

- 274 KLF5 promotes HpSlyD induced gastric intestinal metaplasia by activating Wnt/ β -catenin pathway
Ji YX, Wang CZ, Li X, Li L
- 282 Isoliquiritigenin ameliorates doxorubicin-induced acute pancreatitis by inhibiting ROS production via modulation of Nrf2/HO-1 oxidative stress pathway
Yuan CC, Zhu QT, Shen QH, Xu XM, Xu Y, Yang Q, Li BQ, Lu GT, Li WQ

CLINICAL RESEARCH

- 291 Modified Banxia Xiexin decoction for treatment of precancerous lesions of atrophic gastritis: Efficacy and influence on TGF- β 1/Smads signaling pathway
Li Li, Chen JY, Hu LQ, Lu SS, LV QQ, Wei LL
- 299 Effect of irinotecan-assisted FOLFOX chemotherapy regimen on serum levels of tumor markers, miR-200a, and miR-190 in patients with colorectal cancer
Wu LF, Zheng MM, Chen WK, Xiao RG

REVIEW

- 306 Mechanism of mast cell-mediated COX2-PGE2-Eps signaling pathway in visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome
Ma J, Wang FY, Xu L, Wang YF, Tang XD
- 312 Effects of interaction between mesenchymal stem cells and gut microbiota in treatment of inflammatory bowel disease
Liu AR, Yang SP, Zhang XL

CLINICAL PRACTICE

- 319 Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection
Wang Y, Zou XM, Pan QM, Zhong LP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 29 Number 6 March 28, 2021

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Mao-Sheng Yang, Professor, PhD, Jishou University School of Pharmacy, No.120 Renmin South Road, Jishou 416000, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2021

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的变化及其临床意义

王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍

王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 湖州市第三人民医院呼吸消化科 浙江省湖州市 313000

钟丽萍, 湖州市中心医院肿瘤内科 浙江省湖州市 313000

王洋, 主治医师, 研究方向位呼吸消化.

作者贡献分布: 本文综述由王洋完成; 文献资料查找由邹新梅与潘琴梅共同完成; 王洋与钟丽萍审校.

通讯作者: 潘琴梅, 本科, 主任医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路2088号, 湖州市第三人民医院呼吸消化科. yxq13142021@163.com

收稿日期: 2021-01-07

修回日期: 2021-01-20

接受日期: 2021-03-02

在线出版日期: 2021-03-28

Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection

Yang Wang, Xin-Mei Zou, Qin-Mei Pan, Li-Ping Zhong

Yang Wang, Xin-Mei Zou, Qin-Mei Pan, Department of Respiration and Digestion, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Li-Ping Zhong, Department of Oncology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Qin-Mei Pan, Bachelor, Chief Physician, Department of Respiration and Digestion, Huzhou Third People's Hospital, No. 2088 Tiaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. yxq13142021@163.com

Received: 2021-01-07

Revised: 2021-01-20

Accepted: 2021-03-02

Published online: 2021-03-28

Abstract BACKGROUND

The correlation between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and gastric cancer has been widely recognized in the world. The abnormal expression of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related factors is obvious in gastric cancer patients, suggesting that this pathway is closely related to the occurrence and development of gastric cancer. However, there is also a correlation between the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway and *H. pylori* infection in gastric cancer patients.

AIM

To investigate the clinical significance of changes of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with gastric cancer infected by *H. pylori*.

METHODS

Eighty gastric cancer patients treated at Huzhou Third People's Hospital from October 2017 to October 2020 were selected as a study group, and 50 healthy volunteers were selected as a control group. The expression levels of TLR-4, NF- κ B, and myeloid differentiation factor (MyD88) in PBMCs of gastric cancer patients with different pathological characteristics and *H. pylori* infection status were compared between the two groups, and the correlation between TLR-4, NF- κ B, and MyD88 protein levels and *H. pylori* infection was analyzed.

RESULTS

Compared with the control group, the expression levels of TLR-4, NF- κ B, and MyD88 in the study group were

significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The expression of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related molecules differed significantly in gastric cancer patients with different clinical stages, lymph node metastasis status, and depth of invasion ($P < 0.05$), and TLR4/MyD88/NF- κ B expression differed significantly in different gender and age groups ($P < 0.05$). The expression of TLR-4, NF- κ B, and MyD88 in the *H. pylori* positive group was significantly higher than that of the *H. pylori* negative group ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that *H. pylori* infection was positively correlated with the expression of TLR-4, NF- κ B, and MyD88 ($r = 0.726, 0.684, \text{ and } 0.631, P < 0.01$).

CONCLUSION

The expression levels of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related molecules in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with gastric cancer increase significantly, and are significantly different among groups with different pathological characteristics and parameters. It is speculated that *H. pylori* infection may participate in the occurrence and development of gastric cancer by inducing the abnormal expression of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Gastric cancer; Pathological features; Peripheral blood; Monocytes; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway

Citation: Wang Y, Zou XM, Pan QM, Zhong LP. Clinical significance of changes of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells of gastric cancer patients with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(6): 319-324
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/319.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i6.319>

摘要

背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的相关性已经得到了世界范围内的普遍认可, 而TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关因子在胃癌患者中明显存在异常表达, 因此与胃癌的发生及发展存在密切关系, 但其是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间也存在相关性, 临床相关研究较少, 值得进一步研究。

目的

探究*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的变化及其临床意义。

方法

选取2017-10/2020-10于湖州市第三人民医院收治的80例胃癌患者作为研究组, 另外选择同期来我院进

行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组。比较两组受试者、不同病理特征胃癌患者以及胃癌*H. pylori*感染患者外周血单核细胞中TLR-4、核因子 κ B (NF- κ B)和髓样分化因子(MyD88)蛋白表达水平, 并分析胃癌患者TLR-4、NF- κ B和MyD88蛋白水平与*H. pylori*感染的相关性。

结果

与对照组相比较, 研究组TLR-4、NF- κ B、MyD88表达均明显偏高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而不同性别、年龄的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与*H. pylori*感染阴性相比较, *H. pylori*感染阳性TLR-4、NF- κ B、MyD88表达均明显偏高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Pearson检验发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF- κ B、MyD88表达之间有正相关($r = 0.726, 0.684, 0.631, P < 0.01$)。

结论

胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平存在显著差异, 推测*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌感染; 胃癌; 病理特征; 外周血; 单核细胞; TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染被认为是影响胃癌发生、发展的最强危险因素, 而本文综述了*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展, 这为临床治疗提供一定的参考依据。

文献来源: 王洋, 邹新梅, 潘琴梅, 钟丽萍. Hp感染性胃癌患者外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的变化及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2021; 29(6): 319-324

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i6/319.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i6.319>

0 引言

胃癌是目前临床当中较常见、发病率较高的一种恶性肿瘤疾病, 在我国各类恶性肿瘤中发病率居首位^[1]。既往临床试验证实^[2], 诱发胃癌起病的因素较多, 其中幽

门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与其发生及进展密切相关。*H. pylori*可介导CagA基因及对上皮细胞保护层具穿透能力的HtrA的蛋白酶等毒性因子表达和参与激活胃黏膜组织免疫及炎症反应,进一步通过逃避肿瘤免疫以及促使生成新血管等途径对肿瘤细胞的转移、浸润、生长及血管生成等产生驱动作用。然而,整个过程当中所涉及的相关免疫细胞及细胞因子没有完全明确,因此对于*H. pylori*感染性胃癌患者发病机制的深入研究对病情诊断、治疗以及预防均具有重大意义^[3]。近些年研究发现^[4,5],TLR4作为固有免疫系统识别病原相关分子模式的主要受体之一,与*H. pylori*识别和癌前病变密切相关,且其信号通路上的其它重要分子NF- κ B和MyD88也同样被认为参与了癌前病变的发生。然而,现阶段临床对TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路分子变化的研究多集中于免疫及炎症机制中所发挥的作用^[6,7],而关TLR-4、NF- κ B和MyD88分子的这种变化是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间存在相关性尚不明确,为此,本研究通过探讨TLR-4、NF- κ B和MyD88分子在*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞中的表达,以期临床预防和针对性治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-10/2020-10于我院收治的80例胃癌患者作为研究组,纳入标准:(1)均在术后经病理检查确诊为胃癌^[8];(2)半年内未用免疫调节剂进行治疗者;(3)入组前4 wk未进行抗*H. pylori*治疗;(4)血液标本取材前未行放疗、化疗及生物治疗;(5)患者及家属均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:(1)入院前1 mo曾服用过对指标检测结果可能产生影响的药物;(2)正在参与其他医学研究者;(3)临床资料不全,如病理分型不明、临床数据缺失过多等;(4)合并其他恶性肿瘤性疾病;(5)合并相关病毒、细菌和真菌感染者。研究组患者中,男性45例,女性35例;年龄在30-75岁,平均年龄为(49.95 \pm 7.87)岁。另外选择同期来我院进行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组,其中男性27例,女性23例;年龄在31-74岁,平均年龄为(49.87 \pm 7.65)岁。上述对象均未发生病例脱落,两组研究对象基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子检测:患者于入院时、健康体检者入组时次日6:00时空腹抽取外周静脉血2 mL,外周血加入红细胞裂解液200 μ L,3000 r/min、4 $^{\circ}$ C条件进行离心,去除细胞核和少数未破碎的细胞产生的沉淀,随后取上清高速离心获得细胞膜沉淀和含有细胞浆蛋白的上清,然后通过优化的

膜蛋白抽提试剂(Abbkine Scientific Co., Ltd., 货号:KTP3005)从沉淀中抽提获取膜蛋白。采用Partec流式细胞术测定患者外周血单核细胞中TLR-4、NF- κ B和MyD88蛋白的表达情况,检测仪器为德国Partec公司生产的CyFlow[®] Cube8流式细胞仪。主要试剂为藻红蛋白标记的TLR-4单克隆抗体(上海康朗生物科技有限公司,货号:k1753Bo21)、别藻青蛋白标记的NF- κ B单克隆抗体(上海泽叶生物科技有限公司,货号:ZYR824Ra01)、MyD88多克隆抗体(美国Cedarlane公司,货号:CLAS05-056)及其相应的同型对照抗体。所有操作均根据试剂说明书进行。

1.2.2 *H. pylori*抗体的定性检测:采用C-14呼气试验和改良Giemsa染色判定所纳入胃癌者*H. pylori*感染的情况,改良Giemsa染色:取适量石蜡切片,厚度4 μ m,10%的福尔马林进行固定,常规脱水及石蜡包埋处理置入2%的Giemsa染色剂中进行染色,在油镜下($\times 1000$)观察,胃小凹及腺腔有“S”形分布的红色颗粒则为*H. pylori*阳性。C-14呼气试验:餐后3 h以上或者空腹进行检查,患者服用检测胶囊之后,收集100 mL呼出气体,采用C-14红外线能谱仪(德国费雪分析仪器公司产品)进行判定,若其DOB值大于2.5则为*H. pylori*阳性。若C-14呼气试验和改良Giemsa染色两种方法中任一实验结果显示为阳性的判定为*H. pylori*感染阳性,两种方法均为阴性的则判定为阴性。

统计学处理 利用SPSS 20.0软件分析,计量资料经正态性检验符合正态性分布,以mean \pm SD表示。进行两两比较时采用Dunnett-*t*检验,组间各指标比较采用单因素方差分析。计数资料采用率(%)表示,应用 χ^2 检验分析。胃癌患者*H. pylori*感染与TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达之间的相关性采用Pearson相关性分析。

2 结果

2.1 两组TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子比较与对照组相比较,研究组TLR-4、NF- κ B、MyD88表达均明显偏高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同病理特征胃癌患者TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达比较胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);而不同性别、年龄的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 胃癌*H. pylori*感染患者TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子比较与*H. pylori*感染阴性相比较,*H. pylori*感染阳性TLR-4、NF- κ B、MyD88表达均明显偏高,差

表 1 两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较(mean ± SD, %)

组别	TLR-4	NF-κB	MyD88
研究组(<i>n</i> = 80)	6.60 ± 2.34	6.64 ± 2.40	15.60 ± 5.69
对照组(<i>n</i> = 50)	0.95 ± 0.27	0.90 ± 0.22	9.69 ± 2.29
<i>t</i>	21.370	21.249	8.279
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

表 2 两组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子比较(mean ± SD, %)

因素	例数	TLR-4	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	NF-κB	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	MyD88	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别									0.965	0.336
男	45	6.78 ± 2.50	0.768	0.444	6.83 ± 2.52	0.827	0.409	16.07 ± 6.09		
女	35	6.49 ± 2.27			6.51 ± 2.37			15.18 ± 5.57		
年龄									0.730	0.467
≥60岁	33	6.75 ± 2.51	0.607	0.545	6.80 ± 2.49	0.727	0.468	15.93 ± 6.00		
<60岁	47	6.52 ± 2.28			6.52 ± 2.38			15.26 ± 5.61		
TNM分期									10.001	0.000
I – II期	44	4.58 ± 1.83	8.569	0.000	4.72 ± 1.77	8.063	0.000	9.95 ± 3.11		
III – IV期	36	8.07 ± 3.15			7.93 ± 3.09			19.84 ± 8.28		
淋巴结转移									10.514	0.000
无	28	4.26 ± 1.66	9.448	0.000	4.50 ± 1.70	8.776	0.000	9.61 ± 3.02		
有	52	8.20 ± 3.34			8.09 ± 3.24			20.07 ± 8.37		
浸润深度									7.351	0.000
T1–T2	34	4.73 ± 1.89	7.896	0.000	4.88 ± 1.83	7.333	0.000	10.80 ± 3.39		
T3–T4	46	7.89 ± 3.04			7.74 ± 2.97			17.73 ± 7.72		

异均有统计学意义($P<0.05$). 见表3.

2.4 胃癌患者*H. pylori*感染与TLR4/MyD88/NF-κB信号通路相关分子表达之间的相关性 Pearson检验发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF-κB、MyD88表达之间有正相关($r = 0.726, 0.684, 0.631, P<0.01$).

3 讨论

世界卫生组织国际癌症研究机构认为*H. pylori*是导致胃癌发生发展的I类致癌因素, *H. pylori*感染后可引起胃黏膜的炎症反应, 导致细胞发生增殖及凋亡异常, 促进肠化和萎缩, 进而加快“正常胃黏膜-慢性萎缩性胃炎-不典型增生-胃癌”这一癌病进程^[9]. 既往亦有大量临床研究证实^[10-12], 胃癌患者血清及组织中*H. pylori*感染率均高于正常人群, 且其体内相关免疫、炎症因子表达处于异常状态. 因此, 探究与*H. pylori*感染性胃癌发生、发展有关的标志物对于大规模筛查胃癌、早期诊断并及时治疗均具有重要意义^[13].

目前疾病监测手段的不断更新, 更多的血清生物标志物应运而生, 关于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路与结直肠癌^[14]、乳腺癌^[15]和肝癌^[16]等多种恶性肿瘤的关系

研究已有一些报道, 大多专家学者研究发现这些恶性肿瘤患者外周血单核细胞中的TLR-4、MyD88、NF-κB水平均显著升高的现象, 同时还发现这种升高与炎性介质白细胞介素和血管内皮生长因子等呈现正相关, 亦与疾病的严重程度密切相关^[17]. 有研究发现^[18], TLR4和MyD88在大肠癌组织中的含量相较于其癌旁组织中的含量明显偏高, 且与患者的临床病理特征密切相关. 张子杰等^[19]研究显示, 肝细胞癌组织中TLR4通路功能明显增强, 且其高表达可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移. 此类临床报告都直接指明TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在恶性肿瘤发生发展中具有重要作用^[20]. 然而, 现阶段临床关注的焦点最集中在发病率较高的结直肠癌、乳腺癌, 对于TLR4/MyD88/NF-κB信号通路在*H. pylori*感染性胃癌中所扮演角色却鲜有报道. 本研究结果显示, 研究组TLR-4、NF-κB、MyD88表达明显高于对照组, 且*H. pylori*感染阳性者TLR-4、NF-κB、MyD88表达亦高于*H. pylori*感染阴性, 同时胃癌患者不同临床分期、是否出现淋巴结转移和不同浸润深度的TLR-4、NF-κB、MyD88表达比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 这就提示了TLR4/MyD88/NF-κB信号通路激活不仅可能与胃癌

表 3 两组TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子比较(mean \pm SD, %)

组别	TLR-4	NF- κ B	MyD88
<i>H. pylori</i> 感染阴性(<i>n</i> = 46)	5.58 \pm 2.01	5.40 \pm 1.89	12.70 \pm 4.22
<i>H. pylori</i> 感染阳性(<i>n</i> = 34)	7.69 \pm 2.76	7.58 \pm 2.96	17.20 \pm 5.84
<i>t</i>	3.778	3.765	3.817
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

H. pylori: 幽门螺杆菌.

*H. pylori*感染的发生有关, 且与*H. pylori*感染性胃癌患者的临床病理进程密切相关. 另外, 进一步行一元线性回归分析发现, *H. pylori*感染与TLR-4、NF- κ B、MyD88表达之间有正相关($r = 0.726$ 、 0.684 、 0.631 , $P < 0.01$), 提示TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平能够客观反映胃癌患者的*H. pylori*感染情况, 并且可考虑用于评价胃癌的严重程度.

4 结论

综上所述, 胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平存在显著差异, 推测*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展. 然而, 本研究也有一定的局限性, 如: (1)未能完全控制药物使用等混杂因素对结果的干扰; (2)纳入病例来源单一, 且缺少预后方面的分析; (3)医院条件有限使得样本量不够充足; 这些都可能是结果的潜在影响因素, 因此, 我们下一步的工作方向是进一步设置高质量的前瞻性实验, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持. 但即便有这些不足之处, 本文数据亦对临床探讨*H. pylori*感染性胃癌发病机制和指导临床工作具有重要意义.

文章亮点

实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和胃癌的发生发展密切相关. *H. pylori*可能通过两个方面引起细胞癌变: 一方面*H. pylori*本身产生的细胞毒素具有致突、致癌作用, 直接作用于感染部位后引起细胞恶变; 另一方面幽门螺旋杆菌感染导致的一个活跃的炎症微环境. TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常参与调控机体内多种炎症反应, 与肿瘤细胞的增殖、调亡等存在密切关系, 提示TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路可能在胃癌发病机制中发挥重要作用.

实验动机

*H. pylori*感染可加重胃黏膜的炎症反应, 促进肠化和萎缩, 进而加快癌变, 同样, 近年来的研究报告也发现, TLR4通过激活MyD88依赖性途径促进上皮修复, 而TLR4介导的修复作用也可能导致肿瘤进展, 但TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路是否与胃癌患者*H. pylori*感染之间也存在相关性, 临床相关研究较少, 值得进一步研究.

实验目标

探讨TLR-4、NF- κ B和MyD88分子在*H. pylori*感染性胃癌患者外周血单核细胞中的表达, 证实其是否可客观反映胃癌患者的*H. pylori*感染情况, 或者可考虑用于评价胃癌的严重程度.

实验方法

选取符合入选标准的80例胃癌患者作为研究组, 另外选择同期来我院进行体检且体检结果合格的50例健康者作为对照组. 比较两组受试者、不同病理特征胃癌患者以及胃癌*H. pylori*感染患者外周血单核细胞中TLR-4、NF- κ B和MyD88蛋白表达水平, 并分析胃癌患者TLR-4、NF- κ B和MyD88蛋白水平与*H. pylori*感染的相关性.

实验结果

胃癌患者外周血单核细胞中的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平均显著升高, 且不同病理特征及参数分组下的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关分子表达水平存在显著差异.

实验结论

*H. pylori*感染可能通过诱发TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路异常表达参与了胃癌的发生及发展, 监测其水平变化对于大规模筛查胃癌、早期诊断并及时治疗均具有重要意义.

展望前景

我们下一步的工作方向可能分为几个方面: (1)在整个研究环节精细控制药物使用等混杂因素对结果的干

扰; (2)对所纳入对象进行有效随访, 探究TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路在胃癌 $H. pylori$ 感染患者预后判断中的应用价值; (3)扩大样本容量并进行多中心取样, 进一步设置高质量的前瞻性实验, 以期对本文实验结果进行进一步的论证与支持。

5 参考文献

- Fujitani K, Ando M, Sakamaki K, Terashima M, Kawabata R, Ito Y, Yoshikawa T, Kondo M, Kodera Y, Yoshida K. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. *BJs Open* 2017; 1: 165-174 [PMID: 29951619 DOI: 10.1002/bjs.5.26]
- 李斌, 李玉民, 郭继武, 魏育才. 幽门螺杆菌与胃癌相关机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 18: 1083-1089 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i7.1083]
- Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28-35 [PMID: 29089382 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605]
- Kim KH, Jo MS, Suh DS, Yoon MS, Shin DH, Lee JH, Choi KU. Expression and significance of the TLR4/MyD88 signaling pathway in ovarian epithelial cancers. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 193 [PMID: 22985132 DOI: 10.1186/1477-7819-10-193]
- Wang Z, Dong B, Feng Z, Yu S, Bao Y. A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway. *BMC Immunol* 2015; 16: 34 [PMID: 26032186 DOI: 10.1186/s12865-015-0100-5]
- Cong L, Yang S, Zhang Y, Cao J, Fu X. DFMG attenuates the activation of macrophages induced by co-culture with LPC-injured HUVE-12 cells via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Int J Mol Med* 2018; 41: 2619-2628 [PMID: 29484368 DOI: 10.3892/ijmm.2018.3511]
- Jiang N, Xie F, Guo Q, Chen L. The TLR4/MyD88/NF- κ B pathway promotes inflammation in HPV-related cervical cancer cells. *Oncotarget* 2018; 19: 116-118 [DOI: 10.18632/oncotarget.24014]
- 陈锦霞, 单保恩, 李清靖, 刘英姿, 国丽茹, 高立平, 陈伟, 李巧霞. IL-17及其相关分子在胃癌组织中的表达和相关性分析. *肿瘤学杂志* 2019; 42: 203-206 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.06.B009]
- 万晶晶. 胃癌病因学的研究进展. *医学综述* 2019; 20: 2542-2544 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.14.018]
- Liu LP, Sheng XP, Shuai TK, Zhao YX, Li B, Li YM. *Helicobacter pylori* promotes invasion and metastasis of gastric cancer by enhancing heparanase expression. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4565-4577 [PMID: 30386106 DOI: 10.3748/wjg.v24.i40.4565]
- Pormohammad A, Mohtavinejad N, Gholizadeh P, Dabiri H, Salimi Chirani A, Hashemi A, Nasiri MJ. Global estimate of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2019; 234: 1208-1218 [PMID: 30132888 DOI: 10.1002/jcp.27114]
- Hu A, Li L, Hu C, Zhang D, Wang C, Jiang Y, Zhang M, Liang C, Chen W, Bo Q, Zhao Q. Serum Concentrations of 15 Elements Among *Helicobacter Pylori*-Infected Residents from Lujiang County with High Gastric Cancer Risk in Eastern China. *Biol Trace Elem Res* 2018; 186: 21-30 [PMID: 29502251 DOI: 10.1007/s12011-018-1283-4]
- Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AFG. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Adaptive Cellular Mechanisms Involved in Disease Progression. *Front Microbiol* 2018; 9: 5 [PMID: 29403459 DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005]
- Rafa H, Benkhelifa S, AitYounes S, Saoula H, Belhadeef S, Belkhef M, Boukercha A, Toumi R, Soufli I, Moralès O, de Launoit Y, Mahfouf H, Nakmouche M, Delhem N, Touil-Boukoffa C. All-Trans Retinoic Acid Modulates TLR4/NF- κ B Signaling Pathway Targeting TNF- α and Nitric Oxide Synthase 2 Expression in Colonic Mucosa during Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 7353252 [PMID: 28408791 DOI: 10.1155/2017/7353252]
- Rajput S, Boral D, Ran S. Abstract 1700: TLR4 as a novel determinant of paclitaxel response in metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 1700-1700
- Tsakamoto H, Mishra L, Machida K. Alcohol, TLR4-TGF- β antagonism, and liver cancer. *Hepatol Int* 2014; 8 Suppl 2: 408-412 [PMID: 26201318 DOI: 10.1007/s12072-013-9489-1]
- Hassan NF, Nada SA, Hassan A, El-Ansary MR, Al-Shorbagy MY, Abdelsalam RM. Saroglitazar Deactivates the Hepatic LPS/TLR4 Signaling Pathway and Ameliorates Adipocyte Dysfunction in Rats with High-Fat Emulsion/LPS Model-Induced Non-alcoholic Steatohepatitis. *Inflammation* 2019; 42: 1056-1070 [PMID: 30737662 DOI: 10.1007/s10753-019-00967-6]
- Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, Tanahashi T, Yoshimoto K, Bando Y, Kudo E, Shimada M, Sano T. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010; 102: 908-915 [PMID: 20145615 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605558]
- 张子杰, 袁征, 闫振宇. 肝细胞癌组织中TLR4、MyD88、NF- κ B表达量及其与临床病理特征的相关性分析. *中国现代医学杂志* 2017; 13: 515-517 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.04.011]
- Chen CY, Kao CL, Liu CM. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30213077 DOI: 10.3390/ijms19092729]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

