

幽门螺杆菌感染与大肠癌的关系

何敏, 陈文科, 邹兵, 赖广顺, 余光银, 吕国庆

■背景资料

流行病学资料证实, 大肠癌与遗传、环境和生活方式等因素有关, 目前大肠癌的病因尚未完全清楚, 因而探索大肠癌的病因具有重要的临床意义。现已证实, 幽门螺杆菌(*H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌有密切关系, 且被国际癌症机构确定为 I 类致癌原。*H. pylori* 感染能否诱发大肠癌引起了部分学者的研究兴趣。

何敏, 陈文科, 邹兵, 赖广顺, 北京大学深圳医院消化内科 广东省深圳市 518036

余光银, 北京大学深圳医院病理科 广东省深圳市 518036

吕国庆, 北京大学深圳医院胃肠外科 广东省深圳市 518036

何敏, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治与研究工作。

深圳市科技计划基金资助项目, No. 201003067

作者贡献分布: 此课题由陈文科与何敏设计; 研究过程由何敏、陈文科、邹兵、余光银、吕国庆及赖广顺完成; 资料整理和统计由赖广顺完成; 论文写作由何敏与陈文科完成。

通讯作者: 陈文科, 副主任医师, 518036, 广东省深圳市福田区莲花路1120号, 北京大学深圳医院消化内科。

chenwenkedg@126.com

电话: 0755-83923333-3603

收稿日期: 2012-05-18 修回日期: 2012-08-20

接受日期: 2012-09-15 在线出版日期: 2012-10-08

Investigation of relationship between *Helicobacter pylori* infection and risk of colorectal carcinoma

Min He, Wen-Ke Chen, Bing Zou, Guang-Shun Lai, Guang-Yin Yu, Guo-Qing Lv

Min He, Wen-Ke Chen, Bing Zou, Guang-Shun Lai, Department of Gastroenterology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China
Guang-Yin Yu, Department of Pathology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Guo-Qing Lv, Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Correspondence to: Wen-Ke Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China. chenwenkedg@126.com

Received: 2012-05-18 Revised: 2012-08-20

Accepted: 2012-09-15 Published online: 2012-10-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and risk of colorectal carcinoma (CRC).

METHODS: Forty patients with CRC, 40 patients with colorectal adenomatous polyps (CAP), and 40 normal controls were included. Biopsies were taken from colorectal neoplasms in patients with CRC or CAP and from normal colorectal tissue in normal controls. Pathologic diagnosis was made by hematoxylin and eosin (HE) staining. *H. pylori* infection was detected by silver staining.

RESULTS: The detection rate of *H. pylori* infection was 27.5% in patients with CRC, 35.0% in patients with CAP, and 12.5% in normal controls. Although the detection rate of *H. pylori* infection in patients with CRC was higher than those in patients with CAP and normal controls, no statistical significance was observed between them (both $P > 0.05$). The detection rate of *H. pylori* infection in patients with CAP was significantly higher than that in normal controls ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The detection rate of *H. pylori* infection in patients with colorectal neoplasms was higher than that in normal controls, indicating that *H. pylori* infection is a risk factor for colorectal neoplasms.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Colorectal carcinoma; Colorectal adenomatous polyps

He M, Chen WK, Zou B, Lai GS, Yu GY, Lv GQ. Investigation of relationship between *Helicobacter pylori* infection and risk of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(28): 2742-2745

摘要

目的: 检测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)在大肠癌及其癌前病变(腺瘤性息肉)中的感染情况, 探讨*H. pylori*感染与大肠癌发病的关系。

方法: 肠癌组、腺瘤组、对照组各40例。肠癌组和腺瘤组分别在肠癌和腺瘤病变处活检, 对照组正常大肠黏膜处活检。HE染色明确病变的组织病理学诊断, 银染法检测活检黏膜*H. pylori*的感染情况。

结果: 肠癌组*H. pylori*检出率高于对照组, 低于腺瘤组, 但肠癌组与腺瘤组相比($\chi^2 = 0.524$, $P = 0.469$)、肠癌组与对照组相比($\chi^2 = 2.813$, $P = 0.094$)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。腺瘤组*H. pylori*检出率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.591$, $P = 0.018$)。

结论: 大肠癌与大肠腺瘤的*H. pylori*感染率高于正常对照组, *H. pylori*局部感染可能是大肠

■同行评议者

李瑜元, 教授, 广州市第一人民医院内科

肿瘤发病的一个危险因素.

关键词: 幽门螺杆菌; 结直肠癌; 结直肠腺瘤

何敏, 陈文科, 邹兵, 赖广顺, 余光银, 吕国庆. 幽门螺杆菌感染与大肠癌的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(28): 2742-2745

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2742.asp>

0 引言

大肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一. 近几年来全球大肠癌的发病率呈上升趋势, 发病年龄明显提前. 流行病学资料证实, 大肠癌与遗传、环境和生活方式等因素有关, 目前大肠癌的病因尚未完全清楚, 因而探索大肠癌的病因具有重要临床意义. 现已证实, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌有密切关系, 且被国际研究机构确定为 I 类致癌原. *H. pylori* 感染能否诱发大肠癌引起了部分学者的研究兴趣. 近年来有较多研究发现, 大肠癌或腺瘤性息肉患者的 *H. pylori* 感染率高于其他患者, *H. pylori* 感染可导致大肠癌发病的危险性增加^[1,2]. 然而, 也有研究认为 *H. pylori* 与大肠癌无明显相关性^[3]. 本研究通过银染法研究 *H. pylori* 在大肠癌及其癌前病变 (腺瘤性息肉) 局部感染的情况, 探讨 *H. pylori* 感染与大肠癌生病的关系, 从而为 *H. pylori* 感染是否可通过局部作用诱发大肠癌提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2009-08/2011-09 在北京大学深圳医院行结肠镜检查者 120 例, 其中肠癌组 40 例 (直肠癌 20 例, 结肠癌 20 例), 平均年龄 49.3 岁; 腺瘤组 40 例 (直肠息肉 20 例, 结肠息肉 20 例), 平均年龄 49.3 岁; 对照组 40 例 (结肠镜检查无明显异常病变), 平均年龄 47.5 岁. 排除标准: 结肠镜检查前曾行 *H. pylori* 根除治疗或入组前 4 wk 内有服用抗生素史患者、伴有其他恶性肿瘤疾病 (如食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌等) 患者. 上述共 120 例研究对象肠组织标本均经过 HE 染色观察病变的病理组织学特点明确诊断, 然后应用银染法检测 *H. pylori* 的感染情况.

1.2 方法

1.2.1 组织活检及标本处理: 肠癌组和腺瘤组分别在肠癌和腺瘤病变处多块活检. 对照组 20 例在直肠进行黏膜活检, 20 例在结肠进行黏膜活检. 活检标本取出后迅速投入 40 g/L 甲醛固定,

表 1 肠癌组、腺瘤组及对照组的 *H. pylori* 检出率比较 $n(\%)$

分组	阳性	阴性
肠癌组	11(27.5)	29(72.5)
腺瘤组	14(35.0)	26(65.0)
对照组	5(12.5)	35(87.5)

梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡, 包埋成蜡块.

1.2.2 切片制作及处理: 蜡块连续切片, 切片厚度为 4 μm , 蒸馏水摊片, 捞取组织完整、无皱褶、无刀痕的切片于防脱片上, 65 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱, 烤片 2 h. 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化.

1.2.3 银染步骤: 所用试剂盒购自北京世济合力生物科技有限公司. (1) 取 15 mL 溶剂加入浸银液粉缸, 将脱蜡到水的石蜡切片用蒸馏水涮洗 1 次后放入缸中; 再分别取 5、10 mL 溶剂加入显影液粉 1、2 瓶中. 将以上浸银液及显影液共同置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 温箱中助溶、浸银 (最少 30 min), 完全溶解后取出备用; (2) 将浸银液缸内的液体全部倒掉, 蒸馏水涮洗 2 次; (3) 将显影液 1 中液体倒入显影液 2 中, 快速摇匀后加入到浸银液缸中, 显影 1-5 min (以组织呈现咖啡色为宜); (4) 倒掉浸银液缸中的液体, 自来水涮洗 2 次; (5) 脱水透明封片.

1.2.4 显微镜下观察 *H. pylori*: 阳性对照为胃黏膜银染法 *H. pylori* 阳性片; 阴性对照为胃黏膜银染法 *H. pylori* 阴性片. 光学显微镜下组织细胞的细胞浆为浅黄色或浅灰色, 细胞核呈黑褐色, 组织纤维为黑色至棕黄色, *H. pylori* 呈现细腻而清晰的黑色 S 形、杆状、海鸥状、螺旋状、球状、短棒状, 聚居或散在出现.

统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理, 计数资料的统计描述用率表示, 采用卡方检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

显微镜下观察 *H. pylori* 结果见图 1. 肠癌组、腺瘤组及对照组的 *H. pylori* 检出率分别为 27.5%、35.0%、12.5%. 肠癌组 *H. pylori* 检出率高于对照组, 低于腺瘤组, 但肠癌组与腺瘤组相比 ($\chi^2 = 0.524$, $P = 0.469$)、肠癌组与对照组相比 ($\chi^2 = 2.813$, $P = 0.094$) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$). 腺瘤组 *H. pylori* 检出率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.591$, $P = 0.018$, 表 1, 图 2).

3 讨论

H. pylori 感染与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相

■ 研究前沿

H. pylori 感染与胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关组织淋巴瘤、胃癌等疾病的关系已得到广泛认同. *H. pylori* 感染与大肠癌的发病是否相关一直存在争议.

■相关报道

近年来有较多研究发现, 大肠癌或腺瘤性息肉患者的 *H. pylori* 感染率高于其他患者, *H. pylori* 感染可导致大肠癌发病的危险性增加。然而, 也有研究认为 *H. pylori* 与大肠癌无明显相关性。

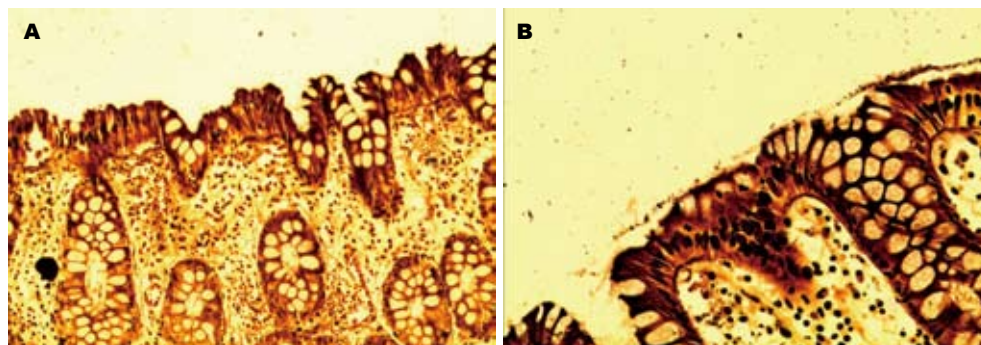


图1 显微镜下观察 *H. pylori* 结果(银染法 $\times 40$)。A: *H. pylori* 阴性肠黏膜; B: *H. pylori* 阳性肠黏膜。

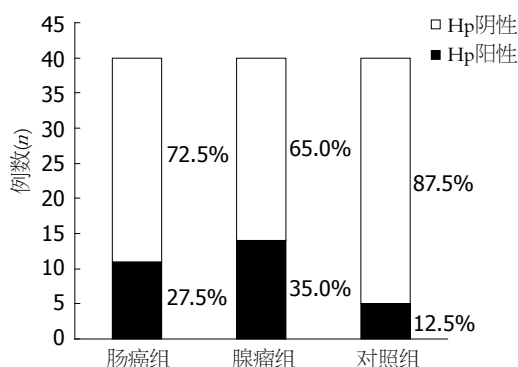


图2 肠癌组、腺瘤组及对照组的 *H. pylori* 检出结果。

关组织淋巴瘤、胃癌等疾病的关系已得到广泛认同。 *H. pylori* 感染与大肠癌的发病是否相关一直存在争议。国内较多研究认为 *H. pylori* 感染可能增加结直肠癌(或结直肠腺瘤)的发病率, 国内的一项荟萃分析结果支持这一论点^[4]。国外多个研究报道, 结直肠癌组(或腺瘤组)患者的 *H. pylori* 感染率较正常对照组出现有统计学意义的升高, 由此推断 *H. pylori* 感染可能是结直肠癌发病的一项危险因素^[5,6]。上述研究大多是采用非侵入性的检测方法(如尿素酶呼气试验、血清 *H. pylori* 抗体)或侵入性方法(活检胃黏膜组织作快速尿素酶试验或特殊染色)针对胃 *H. pylori* 感染情况的研究, 没有直接证据表明 *H. pylori* 定植于肠黏膜。

H. pylori 是否可通过定植于大肠黏膜诱发大肠癌的形成呢? 目前在肠组织标本中直接检测 *H. pylori* 的相关研究少见。国内的一项研究比较结直肠腺瘤性息肉组儿童与正常对照组儿童的 *H. pylori* 感染率, 对肠活检标本进行免疫组织化学染色分析, 结果显示2组 *H. pylori* 检出率差异有统计学意义, 提示 *H. pylori* 感染可能是结直肠腺瘤的危险因子之一^[7]。国外的Soylu等^[8]也运用免疫组织化学的方法, 在结直肠腺瘤性息肉标本中检测出 *H. pylori*, 并且发现腺瘤组的 *H. pylori* 感染率比正常对照组要高, 但统计学分

析显示两者无统计学意义差异。上述研究表明 *H. pylori* 可能在肠黏膜上定植, 这为 *H. pylori* 可能是与肠黏膜通过局部作用诱发结直肠癌发生的理论提供了依据。腺瘤性息肉是大肠癌的癌前病变, 本研究通过银染法检测大肠癌、大肠腺瘤性息肉、及正常对照者局部 *H. pylori* 感染的情况, 探讨 *H. pylori* 感染与大肠癌的发病关系。结果显示, 肠癌组、腺瘤组及对照组的 *H. pylori* 检出率分别为27.5%、35.0%、12.5%, 比 van den Biggelaar 等^[7]报道的腺瘤组57.1%、正常对照组22.2%要低。 *H. pylori* 感染存在地区差异, 不同操作者在实验操作及结果判读等方面可能存在误差, 可能是造成两者检出率不同的原因。本研究中, 腺瘤组 *H. pylori* 感染率明显高于对照组, 提示大肠腺瘤的发病与 *H. pylori* 在大肠局部感染可能有一定关系。大肠癌组 *H. pylori* 感染率虽然也高于对照组, 但低于腺瘤组, 与对照组相比无统计学意义。这可能与研究样本量较小, 存在实验偏差, 扩大样本量后可能会达到统计学意义。也可能与大肠癌的发病受包括遗传、环境、生活方式等多因素影响, 腺瘤性息肉作为大肠癌的癌前病变, 但并非所有的腺瘤都会发展成肠癌, *H. pylori* 感染可能只是其中一个促发因子。

4 参考文献

- 1 Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 875-882
- 2 Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 441-450
- 3 宋玉芳, 张妍, 崔彬彬, 田素礼, 李钰, 董新舒, 赵亚双. 幽门螺旋杆菌感染等因素与大肠癌关系的病例对照研究. *现代肿瘤医学* 2007; 15: 1003-1006
- 4 张妍, 高昶, 翟景花. 幽门螺旋杆菌感染与大肠癌关系的 Meta 分析. *中华流行病学杂志* 2009; 30: 73-77
- 5 Oset P, Jasińska A, Szczeniński P, Orszulak-Micha-

- lak D, Talar-Wojnarowska R, Małacka-Panas E. [Analysis of serum gastrin levels in patients with adenomatous polyps of the colon]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 458-461
- 6 Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, Tatsuguchi A, Gudis K, Yokoi K, Tanaka N, Yamashita K, Tajiri T, Ohaki Y, Sakamoto C. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005; 40: 887-893
- 7 van den Biggelaar AH, Pomat WS, Phuanukoonnon S, Michael A, Aho C, Nadal-Sims MA, Devitt CJ, Jacoby PA, Hales BJ, Smith WA, Mitchell T, Wiertsema S, Richmond P, Siba P, Holt PG, Lehmann D. Effect of early carriage of Streptococcus pneumoniae on the development of pneumococcal protein-specific cellular immune responses in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 243-248
- 8 Soylu A, Ozkara S, Alis H, Dolay K, Kalayci M, Yasar N, Kumbasar AB. Immunohistochemical testing for Helicobacter Pylori existence in neoplasms of the colon. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 35

■同行评价

本研究有较好创新性和科学性,但是样本量较少,需要进一步深入研究。

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •**《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标**

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。