

幽门螺旋杆菌与残胃癌发生的研究进展

钟晓刚, 殷舞, 黄顺荣

■背景资料

残胃癌发病呈上升趋势, 其发病机制目前受到关注. 幽门螺旋杆菌感染被认为是残胃癌发生的重要因素之一, 研究较多, 但尚无肯定的结论.

钟晓刚, 殷舞, 黄顺荣, 广西壮族自治区人民医院胃肠外科
广西壮族自治区南宁市 530021

广西卫生厅重点基金资助项目, No. 重200960

作者贡献分布: 钟晓刚与殷舞综述; 黄顺荣审校.

通讯作者: 黄顺荣, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西壮族自治区人民医院. gxcwsszx@163.com

电话: 0771-2186306

收稿日期: 2010-08-04 修回日期: 2010-09-16

接受日期: 2010-09-20 在线出版日期: 2010-10-28

Advances in understanding the relationship between *Helicobacter pylori* infection and pathogenesis of gastric stump cancer

Xiao-Gang Zhong, Wu Yin, Shun-Rong Huang

Xiao-Gang Zhong, Wu Yin, Shun-Rong Huang, Department of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Key Medical Research Project of Health Department of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Chong 200960

Correspondence to: Shun-Rong Huang, Department of Gastrointestinal Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. gxcwsszx@163.com

Received: 2010-08-04 Revised: 2010-09-16

Accepted: 2010-09-20 Published online: 2010-10-28

Abstract

The incidence rate of gastric stump cancer has increased in recent years. The pathogenesis of gastric stump cancer is sophisticated and involves many factors, of which *Helicobacter pylori* infection is regarded as an important one. This article reviews the recent advances in understanding the relationship between *Helicobacter pylori* infection and pathogenesis of gastric stump cancer.

Key Words: Gastric stump cancer; *Helicobacter pylori*; Pathogenesis

Zhong XG, Yin W, Huang SR. Advances in understanding the relationship between *Helicobacter pylori* infection and pathogenesis of gastric stump cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(30): 3200-3203

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

摘要

残胃癌发病率呈上升趋势, 其发生机制与多种因素有关, 其中幽门螺旋杆菌感染被认为是重要因素, 但尚无肯定的结论. 本文就残胃幽门螺旋杆菌感染与残胃癌发生及相关机制作一综述.

关键词: 残胃癌; 幽门螺旋杆菌; 发病机制

钟晓刚, 殷舞, 黄顺荣. 幽门螺旋杆菌与残胃癌发生的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(30): 3200-3203

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3200.asp>

0 引言

残胃癌亦称胃手术后胃癌, 1922年由Balfour首次提出, 是指因胃或十二指肠良性病变而行胃大部切除术5年以上由残胃发生的原发肿瘤, 有人把胃癌手术后10年以上残胃再度发生的癌亦算入其中^[1], 称为广义的残胃癌. 残胃癌的发病率有逐年上升的趋势^[2,3], 国内报道残胃癌约占同期胃癌的0.3%-13.3%, 国外报道为3%-10%^[4]. 文献报道多种因素与残胃癌发生有关, 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染被认为是其中的重要因素. 近年, 随着残胃癌等残胃恶性病变发病率逐年上升, *H.pylori*与残胃疾病关系越来越受到关注, 本文旨在对有关*H.pylori*与残胃癌的发生以及可能的发病机制等研究加以综述.

1 手术因素与残胃*H.pylori*感染及残胃癌的发生

手术与残胃癌发生密切相关, 同时也影响着术后残胃*H.pylori*感染状态: (1)术前疾病可影响残胃癌的发生: 文献[5]报道, 远端胃癌根治术后, 残胃发生癌变的风险比正常人群高4-7倍; 而良性胃十二指肠溃疡行远端胃切除术后20年, 胃癌风险也明显增加. Takeno等^[6]报道良性胃切除术后平均癌变时间为360 mo±33.04 mo, 恶性胃疾患行胃切除术后残胃癌发生平均时间为63 mo±19.16 mo, 明显短于良性病变术后. Seoane等^[7]分析73例良性胃溃疡部分切除术后, 残胃癌

变情况, 15例诊断残胃癌, 癌变率20.5%, 诊断残胃癌平均为术后32(14-48)年, 残胃癌中*H.pylori*感染100%, 明显高于未癌变组, 表明*H.pylori*感染和残胃癌变相关。(2)手术方式影响残胃癌发生: Takeno等^[6]报道胃行B I 术后平均癌变时间为84 mo \pm 26.67 mo, B II 术后残胃癌发生平均时间为276 mo \pm 44.26 mo, 但由于该组病例含有第1次手术为胃癌患者, 因此对癌变时间影响大, 不能准确判断术式对癌变的影响。但不同的手术方式后, 残胃*H.pylori*感染状态不同, Nakagawara等^[8]研究认为, 胃部分切除术后, 间置空肠、Roux-en-Y、B I、B II 术后, 胆汁反流发生率分别为7%、28%、59%、88%, 而*H.pylori*感染阳性率为28%、29%、60%、73%, 残胃炎在B I、B II 术后明显与*H.pylori*感染有关, 认为术后反流有利于*H.pylori*在残胃的存活。Osugi等^[9]研究发现, Roux-en-Y、B I、B II 术后, 胆汁反流发生率分别为23.9%、40.4%、73.4%, 残胃炎发生率为33%、76%、100%, 但残胃炎发生与*H.pylori*感染无关, 而与胆汁反流相关。部分研究认为, 胃远端切除术后残胃*H.pylori*感染率随着年龄和术后时间逐渐下降, 因此残胃中*H.pylori*感染与残胃癌发生是否密切相关, 尚无完全一致的结论。

2 残胃*H.pylori*感染与残胃癌相关致病机制

2.1 *H.pylori*感染对胃黏膜细胞增殖的影响 Scotiniotis等^[10]研究认为从正常胃黏膜到萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生, 以致最终发展成胃癌, 胃黏膜细胞增殖动力学表现为依次递增。慢性胃炎中*H.pylori*感染导致增殖和凋亡均增加, 在肠上皮化生中以增殖增加为主, 细胞凋亡无明显改变, 这是*H.pylori*感染相关的重要癌变机制之一。而研究证实, 细胞增殖加速, 增加DNA受损机会, 这是人类细胞癌变的基本机制。残胃中由于胆汁反流和*H.pylori*感染, 加重残胃炎炎症和组织学改变, *H.pylori*感染者慢性炎症评分、炎症活性、胃黏膜的萎缩和肠化明显比未感染者严重^[11]。Giuliani等^[12]认为*H.pylori*感染者胃黏膜肠化是阴性者4倍, *H.pylori*感染与残胃病变的发展存在因果关系。Leivonen等^[13]检测残胃中Ki-67增殖指数, 认为*H.pylori*感染与残胃增殖指数明确相关, 胆汁反流有协同作用, 增加了致癌风险。

2.2 *H.pylori*感染与胃黏膜的氧化损伤 *H.pylori*感染后其蛋白酶、脂酶产物能降解胃黏液屏障, 尿素酶水解尿素产生的NH₃破坏细胞间紧密连

接从而破坏胃黏膜屏障, 产生OH⁻可直接对胃黏膜上皮细胞产生毒性作用, 而摄入的细菌抗原能促进炎症反应产生, 内源性致癌物质也不断增加。*H.pylori*感染后胃内抗坏血酸浓度显著降低, 使之对自由基的清除能力下降^[14]。*H.pylori*阳性者胃黏膜NO合成酶显著升高, 导致降解产生大量氮氧化物, 具有亚硝基化作用, 另外产生过氧亚硝酸根离子, 能降解产生OH⁻; 并且活性氧代谢产物有致癌作用, 氧化损伤可以导致DNA突变, 是自由基作用的结果。上述作用导致胃液中自由基浓度及活性在*H.pylori*感染阳性者比阴性者显著升高, 导致黏膜损伤引起DNA突变^[15]。同时Mashimo等^[16]研究认为, *H.pylori*感染者外周血中活性氧分子明显增加, 根除*H.pylori*感染则下降。Fukuhara等^[17]对残胃中胃炎及氧化应激研究中发现, 远端胃切除术后*H.pylori*感染者胃炎活动度悉尼评分及8-羟基脱氧鸟嘌呤(8-hydroxy-desoxyguanosine, 8-OHdG)均明显高于无*H.pylori*感染者, 认为*H.pylori*导致胃炎及氧化应激, 从而与残胃致癌密切相关。

2.3 *H.pylori*感染与胃液中亚硝基化合物的产生 已知亚硝酸盐和亚硝基化合物能诱导胃癌的发生。研究证实胃内高抗坏血酸能阻止胃癌的产生, 可能与其灭活自由基、清除亚硝酸盐及亚硝基化合物及其抑制肿瘤DNA、RNA、蛋白质的合成有关。研究证实*H.pylori*感染后胃液中抗坏血酸浓度显著低于对照组, 平均下降83.3%, 胃液中抗坏血酸浓度显著下降, 使其对亚硝酸盐及亚硝基化合物的清除减少, 因为胃内抗坏血酸能抑制硝酸盐-亚硝酸盐-亚硝基化合物的形成过程。胃内亚硝酸盐及亚硝基化合物的集聚最终诱导癌变的发生。Guadagni等^[18]研究部分胃切除术后亚硝基化合物(*N*-nitroso compounds, NOC)和pH值变化, 结果发现胃切除组无论是B I 或B II 术式, 其残胃pH值和NOC浓度高于正常胃, NOC浓度和胃病变严重程度以及*H.pylori*感染具有一致性, 因此认为NOC和*H.pylori*感染协同导致残胃癌变。

2.4 *H.pylori*感染与胃黏膜病变中癌基因蛋白表达的关系 研究证明, *p53*基因突变在胃癌发生中起着重要作用, 应用免疫组织化学方法检测胃癌组织中P53蛋白阳性表达率为49.0%-62.5%^[19]。*H.pylori*阳性胃癌及胃黏膜病变组P53阳性表达率及表达强度亦显著高于*H.pylori*阴性组, 提示*H.pylori*感染亦有使野生型P53转变为突变型P53的作用, 导致*p53*基因丧失抑癌活性; 而最近

■研发前沿

*H.pylori*感染被认为是胃癌的致病因素, 而在残胃癌致病中的作用是目前的研究热点。手术因素与残胃*H.pylori*感染及残胃癌的发生相关, 临床研究进展可指导手术方式的改进, 而明确*H.pylori*感染导致残胃癌变机制, 是今后残胃癌的治疗靶点。

■相关报道

Giuliani等认为*H.pylori*感染者胃黏膜肠化是阴性者4倍, *H.pylori*感染与残胃病变的发展存在因果关系。

■应用要点

残胃癌机制的进一步明确对残胃癌的预防和治疗有积极意义,尤其对*H.pylori*感染导致残胃癌变关系的深入研究可以为临床胃癌术后抗*H.pylori*治疗提供循证医学证据。

Wei等^[20]研究认为*H.pylori*活化丝氨酸-苏氨酸激酶(serine/threonine protein kinase, AKT)降解胃黏膜细胞野生型P53,从而具有促进胃黏膜细胞恶性转化的功能。Baas等^[21]通过研究比较了原发胃癌和残胃癌中P53肿瘤抑制途径的作用,认为:原发胃癌和残胃中,P53及P21waf1/cip1表达相似。*H.pylori*感染在原发胃癌高于残胃癌,EB病毒感染在残胃癌中高于原发胃癌中,认为P53在原发和残胃癌中均有作用,但原发和残胃癌发生原因可能不同,*H.pylori*和EB病毒可能分别起作用。

当*ras*和*c-myc*基因活化或突变时,产物蛋白表达增强,持续向细胞内传递增殖信号,刺激细胞无限制增生,最终导致细胞恶性转化。研究发现在胃癌或胃黏膜病变组织中*ras*基因12位密码子点突变者*H.pylori*感染率高于无突变者,且P21蛋白过度表达在*H.pylori*感染组显著高于无*H.pylori*感染组($P<0.01$),提示*H.pylori*感染可能具有致*ras*基因突变的作用^[22]。但van Rees等^[23]研究比较原发胃癌和残胃癌中*k-ras*突变,发现*k-ras*突变在两种疾病中一致,均少见12外显子突变。而*H.pylori*和EB病毒感染率不一致,可能与癌变有关。目前研究尚不一致,有待深入探讨。

Xing等^[24]研究则通过检测IL-8、COX-2、TFF-1表达,发现*H.pylori*感染增加了B I手术后残胃黏膜IL-8表达;COX-2表达在接受B II术式者中表达更高,*H.pylori*感染也导致COX-2表达增加,但无统计学意义。认为IL-8、COX-2可作为炎症标记,也是残胃癌变的风险预测因子,因此*H.pylori*感染可能是致癌因素。

3 抗*H.pylori*治疗对残胃癌发生的影响

1994年,世界卫生组织国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)将*H.pylori*定为一级致癌物,并且认为*H.pylori*感染与胃癌有关。残胃癌的发生因素和机制复杂,但越来越多的证据也表明,*H.pylori*感染与残胃癌变密切相关。而是否对残胃*H.pylori*感染进行常规的根除治疗,或残胃*H.pylori*持续感染控制能否减少残胃癌变率,尚缺乏相关的报道。2008年日本一项研究表明,早期胃癌行内镜切除术后,预防性根除*H.pylori*,可降低胃癌复发危险。这项多中心开放标签的随机对照临床试验纳入544例患者,并随机分成*H.pylori*根除组与对照组。经3年随访发现,根除*H.pylori*显著降低了异时性胃癌危险^[25]。但对于胃癌行部分胃切除术后是否抗

*H.pylori*治疗会减少残胃癌的发生尚缺乏循证医学证据。

LokhvitskiĀ等^[26]研究观察到胃切除术后39.7%患者持续*H.pylori*感染状态,与胃炎严重程度一致。Akiyama等^[27]研究表明,B I式胃切除术后5年内发生残胃炎主要由*H.pylori*感染所致。Kato等^[28]认为,残胃抗*H.pylori*治疗通过促进pH值正常化,起到保护残胃黏膜的目的,减少癌变的可能。第2届西班牙会议认为胃癌术后残胃可否作为抗*H.pylori*治疗的适应证缺乏可靠的证据支持,但目前早期胃癌内镜术后抗*H.pylori*治疗已成为部分国家专家共识^[29,30]。但众多的研究更倾向认为,残胃抗*H.pylori*治疗可望阻断残胃癌变过程,减少残胃癌发生。

4 结论

越来越多的证据表明*H.pylori*的感染与残胃癌的关系密切,但还缺乏肯定一致的结论;部分研究^[31]认为残胃癌发生机制中EB病毒感染更为重要,也有研究认为残胃胆汁反流因素才是致癌的主要因素,因此*H.pylori*与残胃癌发生关系尚存争议,特别对于胃切除术后残胃的*H.pylori*感染是否需要抗*H.pylori*治疗尚缺乏循证医学证据。但相信随着对残胃癌的关注和相关研究的深入,对*H.pylori*感染在残胃中的作用将更加清楚,对临床早日制定规范、合理的治疗方案,减少残胃癌发生,改善残胃癌患者的预后具有积极的作用。

5 参考文献

- 1 Tanigawa N, Nomura E, Lee SW, Kaminishi M, Sugiyama M, Aikou T, Kitajima M. Current state of gastric stump carcinoma in Japan: based on the results of a nationwide survey. *World J Surg* 2010; 34: 1540-1547
- 2 许东奎, 赵平, 王成峰, 邵永孚, 蔺宏伟, 田艳涛. 残胃癌的临床病理特征与预后分析. *中华肿瘤杂志* 2006; 28: 852-854
- 3 Nunobe S, Ohyama S, Miyata S, Matsuura M, Hiki N, Fukunaga T, Seto Y, Ushijima M, Yamaguchi T. Incidence of gastric cancer in the remnant stomach after proximal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1855-1858
- 4 Ohashi M, Katai H, Fukagawa T, Gotoda T, Sano T, Sasako M. Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 92-95
- 5 Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 133-139
- 6 Takeno S, Noguchi T, Kimura Y, Fujiwara S, Kubo N, Kawahara K. Early and late gastric cancer arising in the remnant stomach after distal gastrectomy. *Eur J*

- Surg Oncol* 2006; 32: 1191-1194
- 7 Seoane A, Bessa X, Alameda F, Munné A, Gallen M, Navarro S, O'Callaghan E, Panadès A, Andreu M, Bory F. Role of *Helicobacter pylori* in stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 778-785
 - 8 Nakagawara H, Miwa K, Nakamura S, Hattori T. Duodenogastric reflux sustains *Helicobacter pylori* infection in the gastric stump. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 931-937
 - 9 Osugi H, Fukuhara K, Takada N, Takemura M, Kinoshita H. Reconstructive procedure after distal gastrectomy to prevent remnant gastritis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1215-1218
 - 10 Scotiniotis IA, Rokkas T, Furth EE, Rigas B, Shiff SJ. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis. *Int J Cancer* 2000; 85: 192-200
 - 11 Li XB, Lu H, Chen HM, Chen XY, Ge ZZ. Role of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on inflammation of gastric remnant after distal gastrectomy. *J Dig Dis* 2008; 9: 208-212
 - 12 Giuliani A, Caporale A, Demoro M, Benvenuto E, Scarpini M, Spada S, Angelico F. Gastric cancer precursor lesions and *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy for peptic ulcer. *World J Surg* 2005; 29: 1127-1130
 - 13 Leivonen M, Nordling S, Haglund C. Does *Helicobacter pylori* in the gastric stump increase the cancer risk after certain reconstruction types? *Anticancer Res* 1997; 17: 3893-3896
 - 14 Dovhanj J, Kljaić K, Dodig-Curković K, Curković M, Volarević M, Marjanović K. *Helicobacter pylori*, zinc and iron in oxidative stress-induced injury of gastric mucosa. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 26-30
 - 15 Hahm KB, Lee KJ, Choi SY, Kim JH, Cho SW, Yim H, Park SJ, Chung MH. Possibility of chemoprevention by the eradication of *Helicobacter pylori*: oxidative DNA damage and apoptosis in *H. pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1853-1857
 - 16 Mashimo M, Nishikawa M, Higuchi K, Hirose M, Wei Q, Haque A, Sasaki E, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T, Inoue M. Production of reactive oxygen species in peripheral blood is increased in individuals with *Helicobacter pylori* infection and decreased after its eradication. *Helicobacter* 2006; 11: 266-271
 - 17 Fukuhara K, Osugi H, Takemura M, Lee S, Morimura K, Kishida S, Nishizawa S, Iwasaki H, Gyobu K. *Helicobacter pylori* induces gastritis and oxidative stress after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1484-1486
 - 18 Guadagni S, Pistoia MA, Amicucci G, Leocata P, Ventura L, Ventura T, Chiominto A, Deraco M, Vaglini M. N-nitroso compounds and *Helicobacter pylori* in the gastric remnant. *Tumori* 1999; 85: 108-112
 - 19 Merritt JA, Roth JA, Logothetis CJ. Clinical evaluation of adenoviral-mediated p53 gene transfer: review of INGN 201 studies. *Semin Oncol* 2001; 28: 105-114
 - 20 Wei J, Nagy TA, Vilgelm A, Zaika E, Ogden SR, Romero-Gallo J, Piazuolo MB, Correa P, Washington MK, El-Rifai W, Peek RM, Zaika A. Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2010; 139: 1333-1343
 - 21 Baas IO, van Rees BP, Musler A, Craanen ME, Tytgat GN, van den Berg FM, Offerhaus GJ. *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infection and the p53 tumour suppressor pathway in gastric stump cancer compared with carcinoma in the non-operated stomach. *J Clin Pathol* 1998; 51: 662-666
 - 22 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 107-113
 - 23 van Rees BP, Musler A, Caspers E, Drillenburger P, Craanen ME, Polkowski W, Chibowski D, Offerhaus GJ. K-ras mutations in gastric stump carcinomas and in carcinomas from the non-operated stomach. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2063-2068
 - 24 Xing C, Kato S, Matsukura N, Matsuda N, Xu H, Takashi E, Yamada N, Naito Z, Tajiri T. Interleukin-8, cyclo-oxygenase-2, and trefoil factor family 1 gene expression and their association with *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach. *Surg Today* 2005; 35: 1026-1032
 - 25 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397
 - 26 LohvitskiĀ SV, Darvin VV, Proshin AV, Bashirova ES, Butorov IL. [Evaluation of results of surgical treatment of peptic ulcer associated with *Helicobacter pylori*] *Vestn Khir Im I I Grek* 1998; 157: 18-20
 - 27 Akiyama H, Akao S, Kojima M, Ishikawa H. [The affect of *Helicobacter pylori* and bile acids as the pathogenesis of gastritis of the remnant stomach after distal partial gastrectomy] *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1999; 96: 137-141
 - 28 Kato S, Matsukura N, Matsuda N, Tsuchiya S, Naito Z, Tajiri T. Normalization of pH level and gastric mucosa after eradication of *H. pylori* in the remnant stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 Suppl 2: S258-S261
 - 29 Onoda N, Katsuragi K, Sawada T, Maeda K, Mino A, Ohira M, Ishikawa T, Wakasa K, Hirakawa K. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on the chronic mucosal inflammation of the remnant stomach after distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 515-521
 - 30 Asaka M, Kato M, Takahashi S, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, Uemura N, Murakami K, Satoh K, Sugano K. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010; 15: 1-20
 - 31 Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 570-577

同行评价

本文科学性较好, 为了解残胃癌的发生机制奠定了基础, 有一定的学术价值。

编辑 李薇 电编 李薇