

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.019

综 述

幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤相关性研究进展

陈宇综述 李明, 谭诗云审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82004114)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院消化内科

通信作者: 谭诗云, E-mail: 812328105@qq.com



【摘要】 幽门螺杆菌(*H.pylori*) 定植于胃黏膜,可诱导炎症反应并改变胃内微生物群,进而导致一系列胃部疾病。幽门螺杆菌也被确认为胃癌的感染性病因,另外,越来越多的研究表明,幽门螺杆菌慢性感染可能与不同的胃外疾病有关,包括结直肠肿瘤。文章对幽门螺杆菌感染与结直肠癌和腺瘤的关系的进行综述,为临床诊治及早期预防结直肠肿瘤提供参考。

【关键词】 幽门螺杆菌; 结直肠肿瘤; 致病机制**【中图分类号】** R735.3⁺5 **【文献标识码】** A

Research progress on the relationship between Helicobacter pylori infection and Colorectal tumor Chen Yu, Li Ming, Tan Shiyun. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China
Corresponding author: Tan Shiyun, E-mail: 812328105@qq.com

Founding program: National Nature Science Foundation of China (82004114)

【Abstract】 It is well known that Helicobacter pylori (*H.pylori*) colonizes the gastric mucosa and induces inflammation and alters the gastric microbiota, which in turn leads to cause a range of gastric disorders. Since the identification of *H. pylori* as an infectious cause of gastric cancer, an increasing number of studies have shown that chronic *H. pylori* infection may be associated with different extragastric diseases, including colorectal neoplasms. Further investigation of the relationship between *H. pylori* infection and colorectal cancer and adenoma may provide a reference for clinical diagnosis and treatment and early prevention of colorectal neoplasms.

【Key words】 Helicobacter pylori; Colorectal tumor; Pathogenic mechanism

结直肠癌(colorectal cancer, CRC) 约占全世界年度确诊癌症病例和癌症相关死亡病例的 10%, 总体而言, 结直肠癌的发病率排名第三, 死亡率排名第二。它是女性第二大常见癌症, 男性第三大常见癌症。到 2030 年, 全球结直肠癌的新增病例超过 220 万人, 死亡病例达 110 万人^[1-4]。遗传和环境风险因素在结直肠癌的发展中都起着一定的作用。一些可改变的因素如环境和生活方式会增加患结直肠癌的风险, 如吸烟、过量饮酒、体重增加、摄入红肉和加工肉类。此外, 越来越多的证据表明肠道菌群在结直肠癌的发生中起着重要作用。

幽门螺杆菌感染是慢性胃炎和消化性溃疡的主要原因, 并且在远侧胃腺癌和胃黏膜相关淋巴组织(MALT) 淋巴瘤的发展中具有重要致病作用。除胃和十二指肠疾病以外, 越来越多的流行病学和实验研究表明, 幽门螺杆菌慢性感染可能与不同的胃外疾病有关, 包括结直肠癌及其癌前病变^[5-6]。文章旨在对幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤之间可能的因果关系进行综述。

1 幽门螺杆菌感染与结直肠癌的关系

1.1 幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤潜在联系 Zhao 等^[7] 的一项 meta 分析纳入 14 项幽门螺杆菌感染与结直肠癌风险相关的

病例对照研究, 涉及 1 457 例结直肠癌病例和 2 305 例健康对照。分析表明, 幽门螺杆菌感染可增加结直肠癌的发生风险($OR=1.33$, 95%CI 1.01~1.77)。Zuo 等^[8] 纳入了 47 项研究, 包括 17 416 例结直肠癌和 55 811 例对照组。结果表明总体而言, 幽门螺杆菌感染与结直肠癌风险增加相关($OR=1.70$, 95%CI 1.64~1.76)。Choi 等^[9] 对包括 171 045 例患者在内的 48 项研究进行了评估, 结果表明幽门螺杆菌感染与结直肠腺瘤发生风险($OR=1.49$, 95%CI 1.37~1.62) 明显相关, 也与高危结直肠腺瘤($OR=1.50$, 95%CI 1.28~1.75)、结直肠癌($OR=1.44$, 95%CI 1.26~1.65) 发生的风险升高有关。在 2022 年的一项 meta 分析中, Lu 等^[10] 分析了 17 项研究(5 项病例对照研究和 12 项横断面研究) 包括 322 395 例参与者。也得到了类似结果, 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉的发生独立相关($OR=1.67$, 95%CI 1.24~2.24)。以上结果提示幽门螺杆菌感染可能是结直肠腺瘤及结直肠癌的危险因素之一, 对成人结直肠肿瘤的预防具有重要意义。

1.2 幽门螺杆菌相关性胃炎与结直肠肿瘤 Sonnenberg 等^[11] 进行了一项旨在确定幽门螺杆菌相关胃炎和结直肠肿瘤之间

关系的研究。利用美国外科病理报告的国家数据库,作者分析了 156 000 例在同一天接受结肠镜和胃镜检查的患者(平均年龄 58.7 岁,41%为男性)的活检结果。研究表明,幽门螺杆菌相关胃炎患者较非幽门螺杆菌相关胃炎患者更易发生增生性息肉($OR=1.24$,95% CI 1.18~1.30)、腺瘤性息肉($OR=1.52$,95% CI 1.46~1.57)、高危腺瘤($OR=1.80$,95% CI 1.69~1.92)、绒毛状腺瘤或腺瘤伴重度异型增生($OR=1.97$,95% CI 1.82~2.14)和腺癌($OR=2.35$,95% CI 1.98~2.80)。值得注意的是,风险随着结直肠肿瘤的进展阶段和腺瘤的大小和数量的增加而增加。同样地,在一项包含 233 例患者的研究中^[12],统计分析在具有不同胃组织病理学类型的患者中结肠直肠癌的患病率,也得到了类似结果。以上研究揭示了幽门螺杆菌感染和幽门螺杆菌相关胃炎是结肠肿瘤的潜在危险因素。对于幽门螺杆菌相关胃炎患者,及时行消化内镜检查可以早期识别结直肠肿瘤并及时干预其进展。

1.3 幽门螺杆菌相关胃癌前病变与结直肠肿瘤 为了探讨幽门螺杆菌萎缩性胃炎这一癌前病变是否在幽门螺杆菌感染与晚期结肠癌之间的关系中起一定作用, Lee 等^[13]在 6 351 例接受结肠镜筛查的无症状受试者中,研究了血清抗幽门螺杆菌 IgG 抗体阳性并且经内窥镜诊断为萎缩性胃炎,与晚期结肠癌之间的关系。共有 316 例参与者(5.0%)患有晚期结肠癌。结果显示,幽门螺杆菌感染的萎缩性胃炎患者的晚期结肠癌发生率明显高于非萎缩性胃炎患者(7.3% vs. 4.4%, $P<0.001$)。最近的一项大型研究也调查了幽门螺杆菌的存在与结直肠息肉和结直肠癌风险的关系,结果表明,幽门螺杆菌感染患者确诊结直肠肿瘤的概率分别为未感染者的 2.19 倍及 3.05 倍^[14]。此外,研究还发现,在结直肠息肉和结直肠癌患者中萎缩性胃炎或肠化生合并幽门螺杆菌感染的发生率较对照组更高。这些发现重复了 Sonnenberg 的研究,表明幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎和肠化生,增加了患结肠癌的风险,而 *H. pylori* 阴性的胃炎不会^[15]。早期结肠镜检查 and 监测是必要的,以减少幽门螺杆菌感染患者的结肠息肉和结直肠癌的风险。但根除幽门螺杆菌是否可以减少大肠息肉和结直肠癌的发生,还需要进一步的研究。

此外, Sonnenberg 等^[11]的大型病例对照研究支持了胃肠化生与结肠肿瘤风险之间的正相关性。以下情况在有肠化生($n=5 651$)的患者中比无肠化生的患者更常见:结肠腺瘤($OR=1.82$,95% CI 1.71~1.94)、高危腺瘤($OR=2.02$,95% CI 1.82~2.24)和大肠癌($OR=2.55$,95% CI 1.93~3.37)。值得注意的是,晚期胃病变(如胃腺瘤、胃癌或淋巴瘤)与结直肠癌的相关性更强($OR=2.84, 3.18$ 和 4.54)。

1.4 幽门螺杆菌毒力因子与结直肠肿瘤 幽门螺杆菌毒力基因与炎性反应、溃疡、肿瘤等不同性质和程度的疾病的发生、发展密切相关。在幽门螺杆菌导致慢性非萎缩性胃炎并最终发展为胃癌过程中,慢性炎性反应和特定细菌毒力因子的存在,特别是细胞毒素相关基因 A(*CagA*)和空泡毒素 A(*VacA*)的存在,在导致宿主细胞 DNA 损伤和激活维持细胞生存的特定途径方面发挥了基础性作用,最终导致患胃癌的风险增加。为了

评估这种影响是否也存在于结直肠癌中,最近在欧洲^[16-17]和美国^[18]进行了 3 项研究,使用幽门螺杆菌多重血清学检测方法,能够对几种不同的幽门螺杆菌蛋白的血清免疫反应定量。西班牙的 Fernández de Larrea-Baz 等^[16]在一项病例对照研究中分析了 1 488 例 CRC 病例和 2 495 例对照,发现幽门螺杆菌血清阳性和毒力因子 *CagA* 的血清阳性都与更高的 CRC 风险无关。欧洲癌症与营养前瞻性研究(EPIC)队列测量了血清样本中 13 种幽门螺杆菌蛋白的抗体反应^[17],这些样本来自 485 例大肠癌患者和 485 名匹配对照组。其中,富含半胱氨酸的螺杆菌蛋白 C(*HcpC*)($OR=1.66$,95% CI 1.19~2.30)和 *VacA*($OR=1.34$,95% CI 0.99~1.82)与结直肠癌的发病风险相关。在一项来自美国的研究中,对 4 063 例结直肠癌病例和 4 063 例对照的血清样本进行了分析,发现对幽门螺杆菌 *VacA* 的血清学反应与结直肠癌风险的增加有关,特别是对非裔美国人($OR=1.45$,95% CI 1.08~1.95)^[18]。这 2 项研究表明,对不同的幽门螺杆菌毒力因子,主要是 *VacA* 和 *CagA* 的抗体反应与发生结直肠癌的风险增加显著相关,而且这种相关性可能因种族而异。需要进一步的研究来调查这种联系之间的因果关系和所涉及的潜在生物学机制。

2 幽门螺杆菌致结直肠肿瘤潜在机制

2.1 高胃泌素血症 一些研究报道了胃泌素在刺激细胞分裂和抑制细胞凋亡中的作用,表明胃泌素及其衍生物可能促进癌变^[19-20]。胃泌素已被证明在体外对正常或肿瘤结肠细胞具有直接有丝分裂作用,高胃泌素水平可以通过体外和动物模型促进 CRC 细胞的癌变^[21]。幽门螺杆菌感染可能会增加胃泌素的释放,胃泌素作用于肠上皮细胞并刺激 COX-2(环氧化酶-2)的产生,而 COX-2 是 CAC 发生、发展、侵袭和转移的重要参与者^[22-24]。然而,尽管体外和体内的数据似乎都证实了胃泌素及其衍生物的致癌特性,但这种联系在人类中仍未明确。既往有关泌素水平升高与结直肠肿瘤风险相关性的研究中,并未得到相同结论^[25]。此外,由于 PPI 的使用、随访时间的不同以及对酰胺化形式的胃泌素的单独测量,胃泌素水平的差异可能是导致相互矛盾的结果的原因。值得注意的是,有报道表明其他长期高胃泌素血症的人类模型,如使用 PPI 和 Zollinger-Ellison 综合征,对结肠腺瘤或结直肠癌的发展没有影响^[26]。另外还有研究表明,结直肠肿瘤细胞本身就能分泌胃泌素,这种胃泌素可能以自分泌的方式发挥作用^[27]。在这一假设下,在结直肠癌患者中观察到的高胃泌素血症可能是肿瘤细胞分泌胃泌素的附带现象。并且 Bombski 等^[28]在结直肠癌手术切除后观察到了血胃泌素水平的下降。在结直肠癌中,胃泌素受体过度表达,胃泌素结合能力是正常结肠上皮的 10 倍。胃泌素及其受体的表达促进了结直肠腺瘤向癌症的进展^[29-30]。在小鼠中,胃泌素治疗促进了结肠癌细胞的生长和侵袭,降低了氧化应激和细胞凋亡^[31]。

此外,据报道,结直肠癌患者体内胃泌素原水平较高,而不是胃泌素^[32]。有研究表明在结肠干细胞和癌细胞中表达的 G 蛋白偶联受体 56 在过度表达人胃泌素原的转基因小鼠中上调。为研究在 hGAS 小鼠结肠中观察到的胃泌素原的作用是否

需要存在其他形式胃泌素, Ottewill 及同事将 hGAS (hg+/+) 与胃泌素敲除 (G-) 小鼠杂交, 以产生表达胃泌素原但不产生鼠类胃泌素 (G-/hg+/+) 的小鼠。而 G-/hg-/-小鼠不表达任何形式的胃泌素。与 G-/hg-/-小鼠相比, G-/hg+/+ 小鼠在 8Gy 辐射 4.5 h 后和 50 mg/kg AOM 处理 24 h 后结肠有丝分裂显著增加。并且在 AOM 处理 5 周后, 与 G-/hg-/-小鼠相比, G-/hg+/+ 小鼠中的结肠异常隐窝病灶也显著增加^[33-34]。这些数据强烈表明胃泌素原不依赖于其他形式的胃泌素的存在对结肠产生影响。关于酰胺化胃泌素与未酰胺化胃泌素对结直肠癌的促进作用, 仍需进一步基础和临床研究证实。综上所述, 关于高胃泌素血症与结直肠癌相关性的研究仍然存在较多分歧, 需要更多的研究来明确当前结果的差异性。

2.2 幽门螺杆菌毒力因子 空泡细胞毒素 A (VacA) 是幽门螺杆菌的一个主要毒力因子。被认为是一种胃癌毒力因子, 据推测除了免疫调节和促炎特性外, 它还能在胃外对细胞空泡化、细胞通透性、干扰细胞通路产生影响^[35-36]。Rassow 等^[37]在一篇研究中指出, VacA 形成氯 (Cl⁻) 通道进入细胞和线粒体膜, VacA 可导致线粒体膜电位丧失、线粒体碎裂、活性氧形成、自噬、细胞死亡和胃癌。由于氯离子通道异常与囊性纤维化有关, 囊性纤维化已知与结直肠癌相关, 从生物学上讲, 幽门螺杆菌的 VacA 毒素可能通过长期改变暴露在毒素下的肠细胞的离子平衡而增加患结肠癌的风险^[38]。

有研究表明, CagA+幽门螺杆菌显著促进胃泌素表达, 进而增加患胃癌的风险^[39]。为了分析 CagA 对 Hp 诱导的胃泌素表达和癌变的影响, Zhang 等^[40]比较了 Hp+CagA+和 Hp+CagA-患者的血清胃泌素表达和肿瘤中增殖相关抗原 Ki-67 的表达, 结果显示两者在 Hp+CagA+患者中均高于 Hp+CagA-患者, 表明 CagA 增强了幽门螺杆菌在 CRA 患者中的致癌作用。这一结果可能有以下几个原因: (1) CagA 能够增强幽门螺杆菌的毒力, 从而间接增强其对胃泌素以及 Ki-67 的上调作用; (2) CagA 也可能直接促进胃泌素的表达, 从而增加 Ki-67 的表达。关于毒性因子 CagA, 它需要细菌和宿主细胞之间的直接接触, 日本的一项研究表明^[41]在 CagA 阳性幽门螺旋杆菌感染个体的血液中可以检测到含有 CagA 的外泌体, 并可能促进多种胃外疾病的发展。由于 CagA 是一种细菌癌蛋白, 因此外泌体介导的 CagA 传递也可能参与胃外肿瘤的发生发展, 这方面的研究还有待进一步深入。

2.3 肠道菌群 肠道菌群可能通过调节局部和全身免疫反应间接参与癌症的发生, 这对消化道癌症的发展至关重要^[42]。结直肠癌发病涉及多种机制。其中几种机制, 包括炎症反应、免疫调节、饮食成分的新陈代谢和基因毒素的产生, 与肠道微生物群密切相关^[43]。

幽门螺杆菌相关慢性萎缩性胃炎可导致胃酸分泌减少, 进而引起大肠菌群的变化并导致胃肠道细菌过度生长^[13], 从而改变结肠菌群的微环境。低胃酸影响胃蛋白质的消化, 可导致下段肠道未吸收营养物质增加, 过度生长的细菌对吸收不良的蛋白质进行发酵产生的硫化氢、氨或苯酚等代谢物可能在结直肠癌的发病机制中起到一定作用。一项研究收集了 60 例受试

者的粪便样本, 以评估其菌群组成和幽门螺杆菌感染情况, 结果表明幽门螺杆菌的作用跨越菌群, 可能影响下游胃肠道菌群, 幽门螺杆菌感染者的肠道微生物群中琥珀酸弧菌、肠球菌科有所增加^[44]。此外, 幽门螺杆菌感染个体的肠道微生物群中光滑念珠菌和其他未分类真菌的丰度增加。这些结果将幽门螺杆菌相关的肠道微生物群变化在肠粘膜屏障破坏和早期结直肠癌扩散中可能发挥的作用联系起来。一项研究报告了与未感染的患者相比, 感染幽门螺杆菌的儿童肠道微生物群数量增加, 其中包括变形杆菌、梭状芽胞杆菌、厚壁菌门和普雷沃菌^[45]。先前研究中, 脆弱拟杆菌的增殖、粪肠球菌与肠道肿瘤的联系已被报道。Sobhani 等^[46]在结肠镜检查前提取 179 例患者的粪便细菌 DNA, 包括 60 例结直肠癌患者和 119 例正常结肠镜检查患者, 以分析正常和结肠癌患者的肠道菌群, 结果证实了肠道菌群失调与结肠癌的相关性, 微生物群组成变化可能影响肠黏膜免疫反应。越来越多的证据表明, 胃肠道中的特定细菌和细菌失调可通过损伤 DNA、激活致癌信号通路、产生次级胆汁酸等促肿瘤代谢产物、抑制抗肿瘤免疫而促进胃肠道肿瘤的发生和发展^[47]。已有研究证实, 利用肠道微生物作为结直肠癌生物标志物的可能性, 以及用于结直肠癌预防或治疗的前景^[43]。进一步了解微生物组对启动和促进结直肠癌的影响将推动该领域进入新一代筛查和治疗模式。幽门螺杆菌导致肠道菌群的变化可能为临床预防和治疗结直肠癌提供一个新的角度。

2.4 直接作用 有研究表明, 幽门螺杆菌细胞壁的某些成分本身可能对结直肠上皮细胞具有致癌作用。Kountouras 等^[48]用免疫组织化学染色技术对结直肠癌患者、结直肠腺瘤患者和对照组进行了幽门螺杆菌检测, 发现腺瘤组 (68%) 和结直肠癌组 (84%) 幽门螺杆菌感染率显著高于对照组 (30%)。同样, Kapetanakis 等^[49]报告在息肉 (n=25) 和结直肠癌 (n=50) 样本中分别检测到 64% 和 84% 的幽门螺杆菌感染。由于幽门螺杆菌也会引起结肠黏膜的炎症改变^[21], 根据目前的研究, 有理由进一步推测, 幽门螺杆菌在结肠黏膜诱导的慢性炎症反应过程可能导致腺瘤—轻—中/重度不典型增生—结直肠癌的发展途径。幽门螺杆菌直接作用于结肠上皮是否能够像在胃黏膜中观察到的那样对结肠和直肠产生致癌作用, 还需要进一步研究。

3 小结与展望

近年来, 基于组织学的大规模研究和相关的荟萃分析都表明了幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤的潜在联系。根据对现有数据的研究分析, 幽门螺杆菌感染/幽门螺杆菌相关性胃炎可能与结直肠腺瘤和/或结直肠癌的风险增加有关。然而, 值得关注的是, 当前研究结果只支持一种统计关系, 其因果关系仍然需要更多研究证据确立。由于通过免疫组织化学或聚合酶链式反应分析检测恶性组织中的病原体并不能证明因果关系, 因此这种细菌可能直接激活结直肠癌发生的可能性仍有待阐明。初步研究表明, 在成功根除幽门螺杆菌后, 结直肠腺瘤率可能会下降。另一方面, 实验数据表明幽门螺杆菌与大肠黏膜之间存在一系列潜在的致癌作用, 包括助于肿瘤形成的毒素和/或激素的释放, 炎症反应的诱导, 肠道微生物群的变化。在

今后 ,仍需要大量高质量临床及基础研究来表明幽门螺杆菌在结直肠肿瘤发生发展过程中的作用。

参考文献

- [1] Bray F ,Ferlay J ,Soerjomataram I ,et al.Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin ,2018 ,68(6) : 394-424.DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Arnold M ,Sierra MS ,Laversanne M ,et al.Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J].Gut ,2017 ,66(4) : 683-691.DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912.
- [3] Brennan CA ,Garrett WS.Gut Microbiota ,inflammation and colorectal cancer[J].Annu Rev Microbiol ,2016 ,70: 395-411.DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095513.
- [4] Malfertheiner P ,Camargo MC ,El-Omar E ,et al.Helicobacter pylori infection[J].Nat Rev Dis Primers ,2023 ,9(1) : 20.DOI: 10.1038/s41572-023-00434-5.
- [5] Gravina AG ,Zagari RM ,De Musis C ,et al.Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review [J].World J Gastroenterol ,2018 ,24(29) : 3204-3221.DOI: 10.3748/wjg.v24.i29.3204.
- [6] Butt J ,Epplein M.Helicobacter pylori and colorectal cancer-A bacterium going abroad [J].PLoS Pathog ,2019 ,15(8) : e1007861.DOI: 10.1371/journal.ppat.1007861.
- [7] Zhao Y ,Wang X ,Wang Y.Helicobacter pylori infection and colorectal carcinoma risk: A meta-analysis [J].J Cancer Res Ther ,2016 ,12(Suppl) : 15-18.DOI: 10.4103/0973-1482.191621.
- [8] Zuo Y ,Jing Z ,Bie M ,et al.Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J].Medicine (Baltimore) ,2020 ,99(37) : e21832.DOI: 10.1097/MD.00000000000021832.
- [9] Choi DS ,Seo SI ,Shin WG ,et al.Risk for colorectal neoplasia in patients with helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis[J].Clin Transl Gastroenterol ,2020 ,11(2) : e00127.DOI: 10.14309/ctg.0000000000000127.
- [10] Lu D ,Wang M ,Ke X ,et al.Association between H. pylori infection and colorectal polyps: A meta-analysis of observational studies [J].Front Med (Lausanne) ,2022 ,8: 706036. DOI: 10.3389/fmed.2021.706036.
- [11] Sonnenberg A ,Genta RM.Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms [J].Am J Gastroenterol ,2013 ,108(2) : 208-215. DOI: 10.1038/ajg.2012.407.
- [12] Qing Y ,Wang M ,Lin YM ,et al.Correlation between Helicobacter pylori-associated gastric diseases and colorectal neoplasia [J].World J Gastroenterol ,2016 ,22(18) : 4576-4584. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4576.
- [13] Lee JY ,Park HW ,Choi JY ,et al.Helicobacter pylori infection with atrophic gastritis is an independent risk factor for advanced colonic neoplasm [J].Gut Liver ,2016 ,10(6) : 902-909. DOI: 10.5009/gnl15340.
- [14] Wang M ,Kong WJ ,Zhang JZ ,et al.Association of Helicobacter pylori infection with colorectal polyps and malignancy in China [J].World J Gastrointest Oncol ,2020 ,12(5) : 582-591. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i5.582.
- [15] Salvatori S ,Marafini I ,Laudisi F ,et al.Helicobacter pylori and gastric cancer: Pathogenetic mechanisms [J].Int J Mol Sci ,2023 ,24(3) : 2895.DOI: 10.3390/ijms24032895.
- [16] Fernández de Larrea-Baz N ,Michel A ,Romero B ,et al.Helicobacter pylori antibody reactivities and colorectal cancer risk in a case-control study in Spain [J].Front Microbiol ,2017 ,8: 888. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00888.
- [17] Butt J ,Jenab M ,Pawlita M ,et al.Antibody responses to helicobacter pylori and risk of developing colorectal cancer in a European cohort [J].Cancer Epidemiol Biomarkers Prev ,2020 ,29(7) : 1475-1481. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1545.
- [18] Butt J ,Varga MG ,Blot WJ ,et al.Serologic response to helicobacter pylori proteins associated with risk of colorectal cancer among diverse populations in the United States [J].Gastroenterology ,2019 ,156(1) : 175-186. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.054.
- [19] Duan S ,Rico K ,Merchant JL.Gastrin: From physiology to gastrointestinal malignancies [J].Function (Oxf) ,2021 ,3(1) : zqab062. DOI: 10.1093/function/zqab062.
- [20] Paterson AC ,Macrae FA ,Pizzey C ,et al.Circulating gastrin concentrations in patients at increased risk of developing colorectal carcinoma [J].J Gastroenterol Hepatol ,2014 ,29(3) : 480-486. DOI: 10.1111/jgh.12417.
- [21] Karpiński TM ,Ozarowski M ,Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development [J].Semin Cancer Biol ,2022 ,32(Pt 3) : 420-430. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.01.004.
- [22] Zhao XX ,Liu MH ,Wang RL ,et al.Effect of gender and age on the correlation between helicobacter pylori and colorectal adenomatous polyps in a Chinese urban population: A single center study [J].Gastroenterol Res Pract ,2020 ,2020: 8596038. DOI: 10.1155/2020/8596038.
- [23] Chueca E ,Lanas A ,Piazuelo E.Role of gastrin-peptides in Barrett's and colorectal carcinogenesis [J].World J Gastroenterol ,2012 ,18(45) : 6560-6570. DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6560.
- [24] Selgrad M ,Bornschein J ,Kandulski A ,et al.Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms [J].Int J Cancer ,2014 ,135(5) : 1127-1131. DOI: 10.1002/ijc.28758.
- [25] Luan C ,Liu Z ,Li Y ,Dong T.Association among helicobacter pylori infection ,gastrin level and colorectal cancer in patients aged 50 years and over [J].Pak J Med Sci ,2020 ,36(5) : 899-903. DOI: 10.12669/pjms.36.5.1993.
- [26] Sasaki T ,Mori S ,Kishi S ,et al.Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer [J].Int J Mol Sci ,2020 ,21(11) : 3877. DOI: 10.3390/ijms21113877.
- [27] Singh P ,Dai B ,Wu H ,et al.Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis [J].Curr Opin Gastroenterol ,2000 ,16(1) : 68-77. DOI: 10.1097/00001574-200001000-00013.
- [28] Bombski G ,Gasiorowska A ,Orszulak-Michalak D ,et al.Elevated plasma gastrin ,CEA and CA 19-9 levels decrease after colorectal cancer resection [J].Int J Colorectal Dis ,2003 ,18(2) : 148-152. DOI: 10.1007/s00384-002-0420-9.
- [29] Fujimori S.Progress in elucidating the relationship between Helico-

- bacter pylori infection and intestinal diseases [J]. World J Gastroenterol 2021, 27(47): 8040-8046. DOI: 10.3748/wjg.v27.i47.8040.
- [30] Chang J, Liu ZS, Song DF, et al. Cholecystokinin type 2 receptor in colorectal cancer: Diagnostic and therapeutic target [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(9): 2205-2217. DOI: 10.1007/s00432-020-03273-z.
- [31] Sasaki T, Mori S, Kishi S, et al. Effect of proton pump inhibitors on colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3877. DOI: 10.3390/ijms21113877.
- [32] Siddheshwar RK, Gray JC, Kelly SB. Plasma levels of progastrin but not amidated gastrin or glycine extended gastrin are elevated in patients with colorectal carcinoma [J]. Gut, 2001, 48(1): 47-52. DOI: 10.1136/gut.48.1.47.
- [33] Jin G, Sakitani K, Wang H, et al. The G-protein coupled receptor 56, expressed in colonic stem and cancer cells, binds progastrin to promote proliferation and carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 40606-40619. DOI: 10.18632/oncotarget.16506.
- [34] Ottewill PD, Varro A, Dockray GJ, et al. COOH-terminal 26-amino acid residues of progastrin are sufficient for stimulation of mitosis in murine colonic epithelium in vivo [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(3): G541-G549. DOI: 10.1152/ajpgi.00268.2004.
- [35] McClain MS, Beckett AC, Cover TL. Helicobacter pylori vacuolating toxin and gastric cancer [J]. Toxins (Basel), 2017, 9(10): 316. DOI: 10.3390/toxins9100316.
- [36] Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, et al. Helicobacter pylori VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview [J]. Helicobacter, 2019, 24(1): e12544. DOI: 10.1111/hel.12544.
- [37] Rassow J, Meinecke M. Helicobacter pylori VacA: a new perspective on an invasive chloride channel [J]. Microbes Infect, 2012, 14(12): 1026-1033. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.07.002.
- [38] Ponzetto A, Figura N. Colon cancer risk and VacA toxin of Helicobacter pylori [J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2356. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.083.
- [39] Zhang B, Zhang X, Jin M, et al. CagA increases DNA methylation and decreases PTEN expression in human gastric cancer [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 309-319. DOI: 10.3892/mmr.2018.9654.
- [40] Zhang H, Liao Y, Zhang H, et al. Cytotoxin-associated gene A increases carcinogenicity of helicobacter pylori in colorectal adenoma [J]. Int J Biol Markers, 2020, 35(1): 19-25. DOI: 10.1177/1724600819877193.
- [41] Shimoda A, Ueda K, Nishiumi S, et al. Exosomes as nanocarriers for systemic delivery of the Helicobacter pylori virulence factor CagA [J]. Sci Rep, 2016, 6: 18346. DOI: 10.1038/srep18346.
- [42] Velikova T, Krastev B, Lozenov S, et al. Antibiotic-related changes in microbiome: The hidden villain behind colorectal carcinoma immunotherapy failure [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1754. DOI: 10.3390/ijms22041754.
- [43] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(11): 690-704. DOI: 10.1038/s41575-019-0209-8.
- [44] Dash NR, Khoder G, Nada AM, et al. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218274. DOI: 10.1371/journal.pone.0218274.
- [45] Benavides-Ward A, Vasquez-Achaya F, Silva-Caso W, et al. Helicobacter pylori and its relationship with variations of gut microbiota in asymptomatic children between 6 and 12 years [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 468. DOI: 10.1186/s13104-018-3565-5.
- [46] Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16393. DOI: 10.1371/journal.pone.0016393.
- [47] Mima K, Ogino S, Nakagawa S, et al. The role of intestinal bacteria in the development and progression of gastrointestinal tract neoplasms [J]. Surg Oncol, 2017 Dec, 26(4): 368-376. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.07.011.
- [48] Kountouras J, Kapetanakis N, Zavos C, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on colon oncogenesis [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 625-626. DOI: 10.1038/ajg.2013.17.
- [49] Kapetanakis N, Kountouras J, Zavos C, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal carcinoma: pathologic aspects [J]. J Gastrointest Oncol, 2012, 3(4): 377-379. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.041.

(收稿日期: 2023-06-27)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》再次入选 2023 版《中国学术期刊影响因子年报》

近日,由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社有限公司、中国科学文献计量评价研究中心编制出版的《中国学术期刊影响因子年报(自然科学与工程技术 2023 版)》正式发布。经过多项学术指标综合评定,《疑难病杂志》再次入选统计源期刊。影响力指数(CI)为 459.378,在“临床医学综合”学科 127 种期刊中排名第 24 位,位于 Q1 区。本刊 2022 年复合类影响因子为 1.527,5 年影响因子为 1.125。