

幽门螺杆菌感染与胃癌化疗疗效的关系

王建馗, 张福林

王建馗, 张福林, 延安市人民医院 陕西省延安市 716000
王建馗, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治。
作者贡献分布: 王建馗负责研究的具体实施和数据的整理、分析; 张福林负责研究的总体安排和结果的审核。
通讯作者: 王建馗, 主治医师, 716000, 陕西省延安市七里铺, 延安市人民医院消化内科。 wangjiankui001@126.com
收稿日期: 2014-01-06 修回日期: 2014-02-06
接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-05-08

Helicobacter pylori infection and chemotherapy sensitivity in gastric cancer

Jian-Kui Wang, Fu-Lin Zhang

Jian-Kui Wang, Fu-Lin Zhang, Yan'an People's Hospital Yanan City, Yanan 716000, Shaanxi Province, China
Correspondence to: Jian-Kui Wang, Attending Physician, Yan'an People's Hospital Yanan City, Qilipu, Yanan 716000, Shaanxi Province, China. wangjiankui001@126.com
Received: 2014-01-06 Revised: 2014-02-06
Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-05-08

Abstract

AIM: To investigate the relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and chemotherapy sensitivity in gastric cancer to provide a theoretical basis for *H. pylori* eradication therapy in gastric cancer patients undergoing chemotherapy.

METHODS: Two hundred and forty *H. pylori* positive patients with gastric cancer who did not undergo surgery for various reasons but received chemotherapy in recent five years at our hospital were included in this study. Based on whether to receive *H. pylori* eradication therapy, they were divided into an observation group and a control group. After two cycles of chemotherapy, they were evaluated to analyze the relationship between *H. pylori* infection and chemotherapy sensitivity.

RESULTS: The curative effect was significantly better in the observation group than in the control group. In the observation group, the curative effect was significantly better in the eradicated group than in the non-eradicated group. The

curative effect was better in the non-eradicated group than in the control group, but the difference was not statistically significant.

CONCLUSION: The eradication of *H. pylori* can improve chemotherapy sensitivity in patients with gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *Helicobacter pylori*; Chemotherapy; Curative effect

Wang JK, Zhang FL. *Helicobacter pylori* infection and chemotherapy sensitivity in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(13): 1867-1870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1867.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i13.1867>

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌化疗敏感性的关系, 为胃癌化疗患者是否要进行根除*H. pylori*治疗提供理论依据。

方法: 选取近5年我科被确诊为胃癌且由于各种原因未行手术治疗而选择化疗的*H. pylori*阳性患者240例, 根据是否给予根除*H. pylori*治疗将其分为观察组和对照组, 两个疗程之后对化疗疗效进行评定, 分析*H. pylori*与胃癌化疗敏感性的关系, 寻找其内在规律。

结果: 观察组疗效优于对照组, 差别有统计学意义; 观察组中虽经根除*H. pylori*治疗, 根除组与未被根除组比较, 疗效前者优于后者, 差别有统计学意义; 未被根除组与未给予根除组比较, 疗效后者优于前者, 但差别无统计学意义。

结论: 根除*H. pylori*可提高胃癌化疗的敏感性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 幽门螺杆菌; 化疗; 疗效

■背景资料

胃癌对化疗的敏感性直接关系到患者的预后。诸多研究表明幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌的发生密切相关且与其不良预后有关, 但*H. pylori*与胃癌化疗敏感性的关系国内外的文献报道很少, 故研究根除*H. pylori*与胃癌化疗敏感性的关系有一定的理论和实践意义。

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研发前沿

对 *H. pylori* 阳性的患者进行根除 *H. pylori* 治疗可以提高其化疗疗效, 与前述理论指导相吻合, 故认为根除 *H. pylori* 可提高胃癌化疗的敏感性。

核心提示: 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 可以通过复杂的机制影响胃癌化疗的疗效, 为本研究提供了理论依据。本研究表明对 *H. pylori* 阳性的患者进行根除 *H. pylori* 治疗可以提高其化疗疗效, 与前述理论指导相吻合, 故认为根除 *H. pylori* 可提高胃癌化疗的敏感性。但由于本研究样本量小, 加之影响胃癌化疗敏感性的因素多、机制复杂, 还需要更多、更深入的研究使本研究更具有说服力, 进一步指导临床工作。

王建旭, 张福林. 幽门螺杆菌感染与胃癌化疗疗效的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(13): 1867-1870 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1867.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i13.1867>

0 引言

胃癌约占胃恶性肿瘤的95%以上, 其发生、发展是一个多步骤、多因素进行性发展的过程。在正常情况下胃黏膜的增殖和凋亡之间保持着动态平衡。这种平衡的维持有赖于癌基因、抑癌基因及一些生长因子的共同调控。这种平衡一旦破坏, 使胃上皮细胞过度增殖又不能启动凋亡信号, 则可能逐渐发展为胃癌^[1]。化疗是胃癌综合治疗中不可缺少的重要组成部分, 对于无法手术的晚期患者或者手术后的患者, 辅助化疗均可在不同程度上延缓或者预防复发转移, 延长患者的生存时间, 已被广大的临床工作者和患者所接受^[2,3], 故胃癌对化疗的敏感性直接关系到患者的预后。自1982年Barry J. Marshall和J. Robin Warren发现幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 以来^[4], 诸多研究表明 *H. pylori* 与胃癌的发生密切相关且与其不良预后有关, 但 *H. pylori* 与胃癌化疗敏感性的关系国内外的文献报道很少, 故研究根除 *H. pylori* 与胃癌化疗敏感性的关系有一定的理论和实践意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取本院近5年被确诊为胃癌且由于各种原因未行手术治疗而选择化疗的 *H. pylori* 阳性患者240例, 随机分为两组, 每组120例, 均给予化疗, 在此基础上观察组给予根除 *H. pylori* 治疗, 两个疗程后对疗效和 *H. pylori* 是否被根除进行复查, 年龄40-87岁(平均63岁), 以上病例均行胃镜检查并取活检, 经两名有经验的病理医生确诊, 同时行全腹部增强CT检查以明确病变分期。所有入选病例在就诊前无胃手术史, 并除外其他上消化道器质性病变及其他器官严

表1 两组临床病理特征之间的比较

临床病理特征	观察组	对照组	χ^2	P值
性别			0.154	0.794
男	68	71		
女	52	49		
年龄(岁)			0.500	0.572
≥65	82	87		
<65	38	33		
组织学类型			0.729	0.570
腺癌	112	115		
其他	8	5		
分期			0.203	1.000
早期	3	2		
进展期	117	118		
分化程度			0.472	0.583
高、中分化	78	83		
低分化	42	37		

重病变者。各组在性别、年龄、肿瘤组织学类型、分化程度及分期构成上差异无统计学意义 ($P>0.05$)(表1)。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案选: 多西他赛75 mg/m², ivd, 第1天, 氟脲嘧啶750 mg/m², ivd, 第1-5天, 顺铂20 mg/m², ivd, 第1-3天, 并于静点氟脲嘧啶前给予亚叶酸钙200 mg静点以提高前者的疗效, 以上方案情况3-4 wk重复1次。

1.2.2 *H. pylori* 感染的判定: 用¹³C呼气试验和快速尿素酶试验两种方法进行, 均阳性才视为阳性, 复查时仅用¹³C呼气试验进行。

1.2.3 根除 *H. pylori*: 雷贝拉唑肠溶胶囊+胶体果胶铋颗粒+阿莫西林胶囊+克拉霉素分散片, 对青霉素过敏者将阿莫西林胶囊改为左氧氟沙星胶囊, 以上药物剂量均按专家共识推荐剂量使用^[5], 疗程10 d。

1.2.4 疗效判定: 疗效评价根据体格检查、CT检查、肿瘤标志物(包括: 癌胚抗原、铁蛋白、CA19-9)等相关检查结果判断, 有效包括部分缓解(partial remission, PR)和完全缓解(complete remission, CR)。无效包括病变进展(disease progression, DP)和稳定(stable disease, SD)。完全缓解、部分缓解、进展、稳定的定义和判断标准均依据WHO实体瘤疗效评定标准^[6]。PR: 所有可见病变完全消失并至少维持4 wk以上; PR: 肿瘤病灶的最大横径及其最大垂直径的乘积减少50%以上, 维持4 wk以上; MR: 肿瘤病灶的两径乘积缩小25%以上, 但<50%, 无新病灶出现; SD:

表 2 进行过根除且成功根除组与未进行根除组化疗疗效比较

<i>H. pylori</i> 根除情况	化疗疗效		合计	χ^2	P值
	有效	无效			
进行过根除且成功根除组	75	25	100	8.756	0.003
未进行根除组	67	53	120		
合计	142	78	220		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 3 进行过根除且成功根除组与进行过根除但未成功根除组化疗疗效比较

<i>H. pylori</i> 根除情况	化疗疗效		合计	χ^2	P值
	有效	无效			
进行过根除且成功根除组	75	25	100	3.905	0.048
进行过根除但未成功根除组	10	10	20		
合计	85	35	120		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

表 4 未进行根除组与进行过根除但未成功根除组化疗疗效比较

<i>H. pylori</i> 根除情况	化疗疗效		合计	χ^2	P值
	有效	无效			
未进行根除组	67	53	120	0.808	0.0159
进行过根除但未成功根除组	10	10	20		
合计	77	63	140		

H. pylori: 幽门螺杆菌.

肿瘤病灶两径乘积缩小<25%, 或增大<25%, 无新病灶出现; PD: 肿瘤病灶两径乘积增大>25%, 或出现新病灶. 有效例数 = CR例数+PR例数; 无效例数 = SD例数+PD例数.

统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件进行卡方检验(对于样本量小于40或至少有一个格子的理论频数<5的情形进行卡方检验的连续性校正, 对于样本量<40而且有一个格子的理论频数小于5或者样本量<20的情形进行Fisher确切概率检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

进行过根除且成功根除组化疗有效率为75.00%, 未进行根除组化疗有效率为55.83%, 组间比较有效率前者高于后者, $P<0.05$, 差别有统计学意义(表2).

进行过根除且成功根除组化疗有效率为

75.00%, 进行过根除但未成功根除组化疗有效率为50.00%, 组间比较有效率前者高于后者, 差别有统计学意义($P<0.05$)(表3).

未进行根除组化疗有效率为55.83%, 进行过根除但未成功根除组化疗有效率为50.00%, 组间比较有效率前者高于后者. 差别无统计学意义(表4).

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率在我国居恶性肿瘤之首, 治疗方法有: 手术治疗、内镜下治疗、化学治疗、其他治疗, 化疗既可以用于辅助手术治疗, 在术前、术中、术后应用以抑制癌细胞扩散和杀灭残存的癌细胞, 又可以用于不适合手术的胃癌患者. 近年来由于化疗方案的改进使不少患者获益, 从而得到广泛的应用, 但胃癌化疗的疗效直接关系到患者的

■ 相关报道

Christina等发现, Shp2可以在胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的作用下调控mTOR/S6K信号转导通路进而调控细胞生长. 又有研究表明IGF- I受体表达的胃癌患者对FOLFOX4化疗不敏感. 5-FU能诱导细胞凋亡蛋白酶3的活化, 而IGF- I作为IGF- I受体的主要配体, 能与IGF- I受体结合阻断5-FU诱导的细胞凋亡蛋白酶3的活化, 从而抑制肿瘤细胞的凋亡, 其血浆水平能有效反映以5-FU为基础的化疗效果.

■同行评价

本文研究了*H. pylori*感染与胃癌化疗疗效的关系, 立意有意义, 资料与方法基本合理, 结论有一定临床参考意义。

生存期和生活质量。胃癌的确切病因尚未完全阐明, 1994年WHO属下的国际癌肿研究机构将*H. pylori*列为引起胃癌的第I类致癌原^[7]。之后国内外的许多学者研究认为*H. pylori*在胃癌的发生、发展过程中都起着重要作用, 且与其不良预后有关。细胞毒素相关基因A(cytotoxin-associated gene A)蛋白被认为是*H. pylori*的主要致病因子^[8-10], Higashi等^[11]发现, 作为一种非穿膜型蛋白酪氨酸磷酸酶Shp2可以特异性地结合酪氨酸磷酸化的CagA, 进而活化RAS等信号通路和启动细胞外信号转导通路, 故Shp2介导的磷酸化效应被认为是CagA阳性的*H. pylori*促进胃癌发生的机制之一。Zito等^[12]发现, Shp2可以在胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的作用下调控mTOR/S6K信号转导通路进而调控细胞生长。又有研究表明IGF- I受体表达的胃癌患者对FOLFOX4化疗不敏感^[13]。5-氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)能诱导细胞凋亡蛋白酶3的活化, 而IGF- I作为IGF- I受体的主要配体, 能与IGF- I受体结合阻断5-FU诱导的细胞凋亡蛋白酶3的活化, 从而抑制肿瘤细胞的凋亡^[14], 其血浆水平能有效反映以5-FU为基础的化疗效果。Schwarze等^[15]研究表明可以利用胃癌患者IGF-1R和MRP-1共同表达的水平来预测化疗的疗效和预后情况。

总之, *H. pylori*可以通过复杂的机制影响胃癌化疗的疗效, 为本研究提供了理论依据。本研究表明对*H. pylori*阳性的患者进行根除*H. pylori*治疗可以提高其化疗疗效, 与前述理论指导相吻合, 故认为根除*H. pylori*可提高胃癌化疗的敏感性。但由于本研究样本量小, 加之影响胃癌化疗敏感性的因素多、机制复杂, 还需要更多、更深入的研究使本研究更具有说服力, 进一步指导临床工作。

4 参考文献

1 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 396-401

2 李小平, 郑磊贞. 含替吉奥联合化疗方案用于进展期胃癌的研究进展. 临床肿瘤学杂志 2009; 14: 1048-1051

3 Kobayashi Y, Sugitani S, Oseki K, Iiri T. [A case of meningeal carcinomatosis due to gastric cancer treated with intrathecal chemotherapy]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2011; 108: 1696-1704 [PMID: 21971143]

4 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]

5 成虹, 胡伏莲. “第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识意见会议”纪要. 临床药物治疗杂志 2007; 5: 58-59

6 国家药典委员会. 临床用药须知(化学药和生物制品卷). 北京: 人民卫生出版社, 2005: 674-674

7 王吉耀. 内科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 431-435

8 汪强武, 王启之, 于东红, 燕善军, 周蕾, 吴炎, 田怡, 承泽农. 幽门螺杆菌及其细胞毒素相关蛋白A与胃癌形成的关系及可能机制. 中国组织化学与细胞化学杂志 2013; 22: 260-265

9 黄志刚, 段广才, 唐焕文, 胡利人, 杜进林, 潘海燕. 幽门螺杆菌cagA基因影响胃粘膜上皮细胞肿瘤相关蛋白表达. 中国公共卫生 2010; 26: 881-883

10 邢军明, 黄志刚. 癌蛋白CagA、ERK信号通路胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3363-3368

11 Higashi H, Nakaya A, Tsutsumi R, Yokoyama K, Fujii Y, Ishikawa S, Higuchi M, Takahashi A, Kurashima Y, Teishikata Y, Tanaka S, Azuma T, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA induces Ras-independent morphogenetic response through SHP-2 recruitment and activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 17205-17216 [PMID: 14963045]

12 Zito CI, Qin H, Blenis J, Bennett AM. SHP-2 regulates cell growth by controlling the mTOR/S6 kinase 1 pathway. *J Biol Chem* 2007; 282: 6946-6953 [PMID: 17229738]

13 Ge J, Chen Z, Wu S, Chen J, Li X, Li J, Yin J, Chen Z. Expression levels of insulin-like growth factor-1 and multidrug resistance-associated protein-1 indicate poor prognosis in patients with gastric cancer. *Digestion* 2009; 80: 148-158 [PMID: 19713703]

14 Trakul N, Rosner MR. Modulation of the MAP kinase signaling cascade by Raf kinase inhibitory protein. *Cell Res* 2005; 15: 19-23 [PMID: 15686621]

15 Schwarze CP, Neu S, Beck J, Mavridou K, Ranke MB, Binder G. Influence of IGF-I and cell density on MDR1 expression in the T-lymphoblastoid cell line CCRF-CEM. *Horm Res* 1999; 52: 192-199 [PMID: 10725785]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

