

• 综 述 •

幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤关系的研究进展

帕提麦·阿卜杜拉, 丁永年[△]

(新疆医科大学第二附属医院消化科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 幽门螺杆菌是全球最常见的细菌感染之一,也是胃癌最强的危险因素,其定植于胃黏膜,诱导炎症反应,改变胃内微生物群,进而导致一系列胃部疾病。目前研究表明,幽门螺杆菌感染与肠道疾病之间具有相关性,其可能影响结直肠肿瘤的发生、发展。该文对幽门螺杆菌与结直肠肿瘤的关系及其致病机制进行了综述,旨在为结直肠肿瘤的预防和早期干预提供新策略。

[关键词] 幽门螺杆菌; 结直肠肿瘤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.046

中图法分类号:R735.35

文章编号:1009-5519(2025)02-0502-04

文献标识码:A

**Research progress on the relationship between *Helicobacter pylori*
infection and colorectal cancer**

PATIMAI · Abudula, DING Yongnian

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang
Medical University, Urumuqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] *Helicobacter pylori* is one of the most common bacterial infections in the world, and it is also the strongest risk factor for gastric cancer. It colonizes the gastric mucosa, induces inflammatory reaction, changes the gastric microbiota, and then leads to a series of gastric diseases. Current studies have shown that there is a correlation between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases, which may affect the occurrence and development of colorectal cancer. The article reviewed the relationship between *Helicobacter pylori* and colorectal cancer and its pathogenesis, aiming to provide new strategies for the prevention and early intervention of colorectal cancer.

[Key words] *Helicobacter pylori*; Colorectal cancer; Review

幽门螺杆菌(*H. pylori*)是一种感染胃黏膜的革兰阴性菌,其有很高的感染率及传染率,在全球范围内人群感染率超过 50%^[1]。幽门螺杆菌是一种微小螺旋状细菌,具有特定的黏附因子,能在胃酸等极其不利的条件下存活。众所周知,幽门螺杆菌感染是一个重大的健康负担,极大部分感染患者没有相应症状或表现出很轻微的非特异性症状,其可能会导致胃十二指肠病变(从轻度胃炎到胃癌),也与一些胃肠道外疾病的发生、发展紧密相关^[2]。幽门螺杆菌与胃癌的关系已得到广泛研究。最近许多研究指出,幽门螺杆菌感染不仅影响胃,还可能影响肠道。

结直肠肿瘤分为良性、恶性 2 种。结直肠腺瘤为良性肿瘤,是从黏膜向肠腔突起形成的隆起性病变,包括直肠腺瘤和结肠腺瘤,是最常见的肠道良性肿瘤,具有恶变倾向,与结直肠癌的发生关系紧密,被认

为是癌前病变^[3]。结直肠癌源于结直肠黏膜上皮,属于极为常见恶性肿瘤,其发病率颇高,对患者心理健康造成了严重影响,往往提示预后不佳。结直肠良性肿瘤及结直肠癌之间的关系紧密,因此无论是良性肿瘤还是恶性肿瘤,都应当引起重视。近几十年来,幽门螺杆菌与结直肠肿瘤之间的联系引起了人们的关注。越来越多的临床和基础实验证据表明,幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤(包括结直肠腺瘤和结直肠癌)的风险呈正相关,其是结直肠肿瘤的危险因素。然而,幽门螺杆菌感染引起风险增加的机制尚未完全明确。首先,幽门螺杆菌在肠道肿瘤中的作用可以为有针对性的筛查策略提供信息。通过检测幽门螺杆菌感染状态,可以早期检测并消灭幽门螺杆菌,这可能有利于减少肠道肿瘤的发生。其次,了解致病机制可以认为考虑幽门螺杆菌感染作为潜在危险因素的新型

[△] 通信作者, E-mail: dynxiaohua@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250103.0831.002\(2025-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250103.0831.002(2025-01-03))

诊断方法铺平道路。本综述旨在对幽门螺杆菌和结直肠肿瘤之间的关系进行全面评估,包括二者关系及幽门螺杆菌潜在的致病机制,揭示幽门螺杆菌在结直肠肿瘤中的作用。

1 幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤的关系

幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤的关系已经研究了许多年。早在 1997 年,一项通过 IgG 抗体检测幽门螺杆菌感染率的小型病例对照研究报告指出,结肠腺瘤患者幽门螺杆菌感染率明显高于匹配的对照组(结肠腺瘤患者组感染率为 71.4%,对照组感染率为 49%, $OR=2.6$),提示结肠肿瘤病变尤其是腺瘤,与幽门螺杆菌感染率增加有关^[4]。另一项队列研究也用血清学方法研究幽门螺杆菌与结直肠癌之间的关系,并得出幽门螺杆菌感染与晚期结直肠癌的风险增加有关的结论^[5]。但这 2 项研究均不能区分幽门螺杆菌现症感染或既往感染。一项研究表明,幽门螺杆菌感染会促进结直肠息肉或结直肠腺瘤的发生风险,尤其是低级别腺瘤、晚期腺瘤、右侧结肠息肉/腺瘤和大结直肠息肉/腺瘤^[6]。不过,此研究为单中心的横断面研究,研究对象可能无法代表广泛的人群,还需要大量的多中心研究来验证上述结论。来自美国的最新、最大规模的基于人群的回顾性研究指出,幽门螺杆菌感染与结直肠癌发生、发展呈独立正相关($OR=1.89$)^[7]。韩国的一项回顾性队列研究发现,幽门螺杆菌感染与结直肠腺瘤及晚期肿瘤的风险显著相关(OR 分别为 1.32 和 1.90)^[8]。一项包括 322 395 例受试者的 17 项观察性研究的荟萃分析指出,幽门螺杆菌感染与腺瘤性息肉($OR=1.71$)、晚期腺瘤性息肉($OR=2.06$)和增生性息肉($OR=1.54$)相关,但与无蒂锯齿状息肉($OR=1.00$)无相关性,提示幽门螺杆菌感染是结直肠息肉的独立危险因素^[9]。ZHANG 等^[10]的研究也证实,幽门螺杆菌感染是结肠腺瘤的独立危险因素。另一项荟萃分析评估了 48 项研究,涉及 171 045 例患者,其中 24 项、8 项和 31 项研究分别报告了幽门螺杆菌相关的腺瘤、晚期腺瘤和癌症风险,结果显示,幽门螺杆菌感染与结直肠腺瘤风险升高相关($OR=1.49, 95\%CI: 1.37\sim 1.62$),与晚期结直肠腺瘤风险增加相关($OR=1.50, 95\%CI: 1.28\sim 1.75$),与结直肠癌发生风险增加有关($OR=1.44, 95\%CI: 1.26\sim 1.65$)^[11]。一项研究使用 Apc 突变小鼠系(Apc+/min 和 Apc+/1638N)作为人类结直肠癌的替代模型时观察到,幽门螺杆菌感染小鼠肿瘤数量增加了近 2 倍^[12]。这些发现提供了大量证据,表明幽门螺杆菌感染可能在促进结直肠肿瘤发生方面发挥作用。然而,有临床研究并未发现幽门螺杆菌与结直肠癌之间存在实质性联系^[13]。目前,不同研

究确定幽门螺杆菌感染的方法有所不同,因此幽门螺杆菌感染与结直肠肿瘤关系的结论可能不一致,未来还需要在统一检测幽门螺杆菌感染状态的基础上更进一步、更全面地探讨二者之间的关系。幽门螺杆菌的治疗可能会成为预防及诊治结直肠肿瘤的方案之一,因此需要对二者之间的关系及致病机制进行深入研究。

2 幽门螺杆菌促进结直肠肿瘤的机制

2.1 高胃泌素血症 胃泌素是一种胃肠道激素,主要由胃窦和十二指肠的 G 细胞分泌,其刺激胃酸和胃蛋白酶原的分泌,促进胃黏膜细胞的增殖,增强胃肠道的运动性,促进胰液和胆汁的分泌。一项研究比较了幽门螺杆菌阳性组与幽门螺杆菌阴性组血清胃泌素 17 水平,结果提示幽门螺杆菌阳性组血清胃泌素 17 水平高于阴性组^[14]。另一项研究也证实了幽门螺杆菌感染可导致胃泌素水平升高^[15]。但有些研究结果与其不同。SELGRAD 等^[16]研究显示,幽门螺杆菌感染与胃泌素水平之间无相关性。很早的一项研究表明,结直肠癌患者血浆前胃泌素水平显著升高^[17]。最近的一项研究也发现,胃泌素水平可能是导致结直肠肿瘤的重要因素^[18]。因此,幽门螺杆菌可能引起胃泌素水平升高,促进结直肠肿瘤发生。

2.2 幽门螺杆菌毒力因子 幽门螺杆菌毒力因子主要包括细胞毒素相关基因 A(CagA)、细胞空泡毒素基因 A(VacA)和细胞毒素相关基因毒力岛(cagPAI)。CagA 存在于幽门螺杆菌的高毒力菌株中,其表达产物 CagA 蛋白是幽门螺杆菌致病作用的重要毒力因子^[19]。根据 CagA 基因是否可编码蛋白,将幽门螺杆菌分为 I、II 型,其中 I 型幽门螺杆菌可编码 CagA 蛋白。CagA 蛋白能够释放促炎因子,其可能促进结直肠上皮细胞增殖,导致 CagA 阳性幽门螺杆菌感染者发生结直肠腺瘤^[20]。有研究发现,CagA 蛋白(+)组血清胃泌素水平高于 CagA 蛋白(-)组,非幽门螺杆菌感染的结直肠腺瘤组血清胃泌素水平低于 CagA 蛋白(+)幽门螺杆菌感染组,表明 CagA 蛋白可增加患者胃泌素水平,刺激结直肠腺瘤细胞异常增殖和分化,这是导致结直肠腺瘤的机制之一^[21-22]。

2.3 环氧合酶 环氧合酶是一种诱导酶,能够促进前列腺素的生物合成,也能刺激血管产生,抑制宿主免疫监视,促进细胞增殖,减少细胞的程序性凋亡和黏附。环氧合酶在创伤、炎症及癌变时被激活,其在结直肠肿瘤的发生、发展中可能的主要的作用机制是促进细胞增殖、抑制凋亡、促进血管形成^[23]。1999 年的一项研究证实,COX-2 与胃肠道癌症发生、发展有关^[24]。最近一项研究也表明,与配对的邻近正常组织相比,结直肠癌中 COX-2 表达升高^[25]。幽门螺杆菌

感染是诱导 COX-2 表达的重要因素,其在结直肠腺瘤组织中过度表达。非甾体类抗炎药可以降低结直肠肿瘤的发生风险。由此可以看出,幽门螺杆菌感染可能通过上调 COX-2 表达,引起结直肠肿瘤的发生。

2.4 肠道菌群变化 目前研究表明,肠道微生物组在结直肠癌中起着驱动作用。肠道菌群参与人体氨基酸、葡萄糖和脂质的分解、消化和吸收,提供人体需要的各种营养物质,促进肠上皮的生长发育。此外,肠道菌群还能抑制病原菌繁殖,抵抗病原体入侵,调节黏膜免疫反应^[26]。众所周知,幽门螺杆菌感染不仅影响感染部位的胃微生物群,还会导致远端大肠中细菌定植的变化。幽门螺杆菌感染可导致黏膜免疫反应的启动、胃酸和胃泌素分泌的变化、胃 pH 值的升高,削减胃酸屏障,同时影响肠道 pH 值,进而促进肠道菌群变化^[27]。幽门螺杆菌感染也可能通过 CagA 的黏膜共免疫反应改变远端肠道菌群,从而损害细胞极性并影响宿主信号通路,从而改变免疫表型并促进炎症^[28]。幽门螺杆菌具有通过改变肠道病原菌群落组成来影响宿主循环代谢物的能力。一项研究对小鼠幽门螺杆菌诱导的下消化道细菌和病毒群落的变化进行了全面的宏基因组学分析,结果显示,幽门螺杆菌感染可能触发原噬菌体诱导,引起噬菌体扩增,通过与细菌群落相互作用导致小鼠结直肠癌的发展^[29]。由此推出,幽门螺杆菌感染可能成为促进肠道微生物特征变化的关键因素,这可能有助于肠道肿瘤的发展。目前的研究总结了肠道菌群变化促进结直肠肿瘤发生的几种可能机制,包括慢性炎症、免疫反应和代谢产物。

2.4.1 慢性炎症 肠道菌群失衡会导致肠道局部炎症变化,而大多数癌症是由感染、慢性刺激和炎症反应引起的^[30]。持续的幽门螺杆菌感染引起胃酸分泌减弱、肠道 pH 值增加,进而破坏肠道菌群的稳定,导致肠道菌群不平衡及部分致病菌侵入肠道黏膜,引起炎症反应。炎症反应通过产生促炎症细胞因子刺激肿瘤生长和发育,如核因子 κ -B 和信号转导和转录激活因子 3^[31]。这些因子会进一步刺激细胞因子和趋化因子的产生,并导致白细胞募集,诱导细胞增殖、血管生成、淋巴管生成和肿瘤细胞的侵袭。因此,肠道微环境中的炎症变化可能是驱动肠道腺瘤向肠癌转化的重要因素^[32-33],而这种炎症改变可以是幽门螺杆菌感染引起肠道菌群失衡导致的。

2.4.2 免疫反应 肠道免疫反应是保护人体肠道健康的重要机制之一。大量研究表明,肠道菌群在免疫微环境中发挥着重要作用,与肠道免疫系统相互作用,参与免疫细胞的发育和分化,调节免疫功能的信号通路^[34]。肠道菌群失衡可导致免疫微环境紊乱,如

CD204+TAM、Foxp3⁺T 调节细胞、恒定自然杀伤细胞增多,促进腺瘤的发生^[35]。

2.4.3 代谢产物 细菌群丰度的差异会改变其功能,进而会改变肠道微生物群的代谢功能^[36]。短链脂肪酸和支链脂肪酸、醇类、氨、胺、硫化化合物、酚类和吡啶类、甘油和胆碱衍生物都具有局部和全身效应,是肠道菌群产生的膳食碳水化合物、脂质和蛋白质的降解产物^[37]。肠道菌群的失衡,可以增强肠道内容物的水解,诱导更多的氨、硫化氢、苯酚产生。结直肠癌患者氨、胺、酚类和硫化氢等水平会增加,其可能引起细胞 DNA 损伤和慢性炎症,导致癌症的发展^[38]。

目前,多数研究证实,幽门螺杆菌感染会导致肠道菌群失衡。大多数研究主要致力于肠道菌群失调与结直肠肿瘤关系的研究,较少探究幽门螺杆菌诱导的菌群失调与结直肠肿瘤之间的关系。因此,未来需要大量开展深入的研究,探讨幽门螺杆菌诱导的菌群失调是否与结直肠肿瘤有关及其致病机制。

2.5 直接感染 有研究表明,幽门螺杆菌对结直肠上皮有致癌作用。幽门螺杆菌感染可能通过胃肠运动或反流直接感染肠道黏膜,在结肠中引起炎症、氧化应激、细胞死亡、信号通路激活和其他类似的致病作用^[39]。PAPASTERGIOU 等^[40]使用组织学方法检测到肠道组织和腺瘤中的幽门螺杆菌。目前,幽门螺杆菌直接感染结直肠引起结直肠肿瘤的相关研究甚少,需要通过大量研究进一步明确。

3 结语与展望

近年来,我国结直肠肿瘤发生率越来越高,幽门螺杆菌感染会促进结直肠肿瘤的发生、发展。目前大量研究表明,幽门螺杆菌通过多种机制,包括胃泌素高表达、HP 毒力因子、产生过量 COX-2、肠道菌群变化和直接感染等,促进结直肠肿瘤的发生。然而,目前的研究仍存在一些局限和不足。因此,未来需要大量更深入、具体的研究来明确幽门螺杆菌感染促使结直肠肿瘤形成的致病机制,为结直肠肿瘤的预防及诊治提供指导。

参考文献

- [1] ZAGARI R M, FRAZZONI L, MARASCO G, et al. Treatment of helicobacter pylori infection: A clinical practice update [J]. *Minerva Med*, 2021, 112 (2): 281-287.
- [2] 薛惠敏,贾小影. 幽门螺杆菌感染与心血管疾病相关性研究进展 [J]. *吉林医学*, 2023, 44 (9): 2556-2559.
- [3] 中华医学会病理学分会消化病学组. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49 (1): 3-11.
- [4] MEUCCI G, TATARELLA M, VECCHI M, et al. High

- prevalence of helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas [J]. J Clin Gastroenterol, 1997, 25(4): 605-607.
- [5] RYOO S K, KIM T J, KIM E R, et al. Helicobacter pylori Infection and the Development of Advanced Colorectal Neoplasia [J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54(8): 696-700.
- [6] CHEN L, CAO R R, HAN J, et al. Association of helicobacter pylori infection with colorectal polyps/adenomas: A single-center cross-sectional study [J]. Cancer Epidemiol, 2024, 92: 102626.
- [7] BOUSTANY A, ONWUZO S, ALMOMANI A, et al. Epidemiology and risk of colorectal cancer in patients with a history of Helicobacter pylori infection: A population-based study [J]. Ann Gastroenterol, 2023, 36(2): 203-207.
- [8] KIM T J, KIM E R, CHANG D K, et al. Helicobacter pylori infection is an Independent risk factor of early and advanced colorectal neoplasm [J]. Helicobacter, 2017, 22(3): 2258.
- [9] LU D P, WANG M Y, KE X Q, et al. Association between H. pylori infection and colorectal polyps: A meta-analysis of observational studies [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 706036.
- [10] 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.
- [11] CHOI D S, SEO S I, SHIN W G, 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.
- [12] RALSER A, DIETL A, JAROSCH S, et al. Helicobacter pylori promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature [J]. Gut, 2023, 72(7): 1258-1270.
- [13] LUO F, ZHOU P P, RAN X, et al. No evident causal association between Helicobacter pylori infection and colorectal cancer: A bidirectional mendelian randomization study [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18544.
- [14] LIU W J, SUN Y X, YUAN Y L. Analysis of serum gastrin-17 and Helicobacter pylori antibody in healthy Chinese population [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(12): e23518.
- [15] YUAN L, ZHAO J B, ZHOU Y L, et al. Type I and type II Helicobacter pylori infection status and their impact on gastrin and pepsinogen level in a gastric cancer prevalent area [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(25): 3673-3685.
- [16] 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.
- [17] SIDDHESHWAR R K, GRAY J C, KELLY S B. 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.
- [18] ASFUROGLU KALKAN E, KALKAN C, GUMUSSOY M, et al. Prevalence and predictors of colonoscopic findings in patients with autoimmune gastritis [J]. J Investig Med, 2022, 70(1): 73-78.
- [19] 李欣, 霍丽娟. 幽门螺杆菌感染与结直肠腺瘤相关性的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(6): 414-417.
- [20] HAYAKAWA Y K, CHANG W J, JIN G C, et al. Gastrin and upper GI cancers [J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 31: 31-37.
- [21] 刘治智, 黄美君, 杨颖强, 等. 结直肠腺瘤细胞毒素相关基因 A 阳性幽门螺杆菌感染危险因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 658-662.
- [22] 王群, 安桂凤. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉的相关性研究进展 [J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2024, 40(4): 25-32.
- [23] 彭卓崙, 蔡林坤, 蓝斯莹, 等. COX-2 和 Cathepsin-D 在结直肠癌组织中的表达及临床意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(2): 152-155.
- [24] ZIMMERMANN K C, SARBIA M, WEBER A A, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma [J]. Cancer Res, 1999, 59(1): 198-204.
- [25] USLUKAYA O, YEGIN Z, TASKESEN F, et al. Elevated expression levels of COX-2, IL-8 and VEGF in colon adenocarcinoma [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(6): 146-150.
- [26] CHEN C C, LIOU J M, LEE Y C, et al. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-22.
- [27] IINO C, SHIMOYAMA T. Impact of helicobacter pylori infection on gut microbiota [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(37): 6224-6230.
- [28] HE C X, KONG F T, CHAI X K, et al. Effect of Probiotic-Assisted eradication of cagA+/vacA s1m1 helicobacter pylori on intestinal flora [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 8607671.
- [29] LUO S Q, RU J L, MIRZAEI M K, et al. Gut virome profiling identifies an association between temperate phages and colorectal cancer promoted by Helicobacter pylori infection [J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2257291.
- [30] LUCAS C, BARNICH N, NGUYEN H T T. Microbiota, inflammation and colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1310.
- [31] SADREKARIMI H, GARDANOVA Z R, BAKHSHESH M, et al. Emerging role of human microbiome in cancer development and response to therapy: Special focus on intestinal microflora [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 301.
- [32] KHANDIA R, MUNJAL A. Interplay (下转第 511 页)