

胃癌并发 Hp 感染患者血清 miR-101, HSP-70, IL-1 β 表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性研究

王 允¹, 申重阳², 韩建军¹, 贾 利¹, 高 飞¹, 何 君¹, 闵燕梅¹

(1. 绵阳市第三人民医院 / 四川省精神卫生中心肿瘤内科, 四川绵阳 621000;

2. 成都中医药大学基础医学院, 成都 610041)

摘要: **目的** 探讨胃癌并发幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 感染患者血清 miR-101, 热休克蛋白 -70 (heat shock protein-70, HSP-70) 和白细胞介素 -1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性。**方法** 选取 2017 年 2 月~2020 年 2 月绵阳市第三人民医院胃癌患者 120 例为观察组 (依据 Hp 检测结果分为胃癌 Hp 阳性组 68 例、胃癌 Hp 阴性组 52 例)、同期慢性胃炎患者 86 例为对照组。测定比较各组血清 miR-101, HSP-70, IL-1 β 水平和 Hp 感染 U 值, 分析 Hp 感染与胃癌患者血清各指标水平关联性, 统计胃癌 Hp 阳性组不同血清各指标水平患者胃癌组织中肿瘤增殖基因 [磷脂酰肌醇-3 激酶催化亚基 δ (phosphatidylinositol-3 kinase catalytic subunit δ , PIK3CD)、C-myc 癌基因 (C-myc oncogene, C-myc)、zeste 基因增强子同源物 2 (zeste gene enhancer homolog 2, EZH2)]、侵袭基因 [泛素样含 PHD 和环指域 1 (Ubiquitin-like containing PHD and ring finger domain 1, UHRF1) 及 Vav3 癌基因 (Vav3 oncogene, Vav3)] 表达, 分析胃癌并发 Hp 感染患者血清各指标水平与胃癌组织中肿瘤增殖、侵袭基因表达关系以及对患者生存率的影响。**结果** 胃癌 Hp 阳性组血清 miR-101 水平低于胃癌 Hp 阴性组、对照组 (0.51 ± 0.13 vs 0.82 ± 0.16 , 1.38 ± 0.29); HSP-70 (2.73 ± 0.69 pg/L vs 1.80 ± 0.57 pg/L, 1.14 ± 0.38 pg/L), IL-1 β (42.07 ± 18.54 pg/L vs 23.61 ± 10.38 ng/L, 16.37 ± 7.09 ng/L) 水平和 Hp 感染 U 值 (246.59 ± 31.28 dpm/mmol vs 59.26 ± 12.68 dpm/mmol, 41.35 ± 8.39 dpm/mmol) 高于胃癌 Hp 阴性组、对照组, 差异均有统计学意义 ($F=79.650 \sim 297.784$, 均 $P < 0.05$); Hp 感染 U 值与胃癌 Hp 阳性组患者血清 miR-101 ($r = -0.629$) 水平呈负相关, 与 HSP-70 ($r = 0.574$) 和 IL-1 β ($r = 0.539$) 水平呈正相关 (均 $P < 0.05$); miR-101 高水平患者组织中 PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1 和 Vav3 基因表达量均低于低水平患者, 差异有统计学意义 ($t=8.554 \sim 17.034$, 均 $P < 0.05$); HSP-70 高水平患者组织中各基因表达量均高于 HSP-70 低水平患者, 差异均有统计学意义 ($t=6.395 \sim 13.742$, 均 $P < 0.05$); IL-1 β 高水平患者组织中各基因表达量均高于 IL-1 β 低水平患者, 差异有统计学意义 ($t=5.330 \sim 21.755$, 均 $P < 0.05$)。胃癌 Hp 阳性患者血清 miR-101 水平与组织中 PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1 和 Vav3 基因表达量呈负相关 ($r=-0.664, -0.709, -0.714, -0.702, -0.687$), HSP-70 和 IL-1 β 水平与组织中各基因表达量呈正相关 ($r=0.608 \sim 0.702$, 均 $P < 0.05$)。随访至 2021 年 2 月, 经 Kaplan-Meier 生存分析显示, HSP-70 和 IL-1 β 高水平胃癌 Hp 阳性患者生存率均低于 HSP-70 和 IL-1 β 低水平患者, miR-101 高水平患者生存率高于低水平患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.163 \sim 9.862$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 胃癌患者并发 Hp 感染可诱导血清 miR-101, HSP-70 和 IL-1 β 异常表达, 促进肿瘤增殖和侵袭, 影响患者预后。

关键词: 胃癌; Hp 感染; miR-101; 热休克蛋白 -70; 白细胞介素 -1 β ; 肿瘤增殖; 肿瘤侵袭

中图分类号: 735.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 02-017-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.004

Serum miR-101, HSP-70 and IL-1 β in Gastric Cancer Patients with Hp Infection Correlation between Expression Level and Tumor Proliferation and Invasion

WANG Yun¹, SHEN Chong-yang², HAN Jian-jun¹, JIA Li¹, GAO Fei¹, HE Jun¹, MIN Yan-mei¹

(1. Department of Oncology, the Third People's Hospital of Mianyang/Sichuan Mental Health Center, Sichuan Mianyang 621000, China; 2. School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate correlation between expression level and tumor proliferation and invasiveness of the

基金项目: 四川省科技计划项目 2018JDR2653。

作者简介: 王允 (1977-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 消化道恶性肿瘤和妇科恶性肿瘤, E-mail: hkhst56@163.com。

serum miR-101, heat shock protein-70 (HSP-70) and interleukin-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) in patients with gastric cancer complicated by *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** From February 2017 to February 2020, 120 patients with gastric cancer in the Third People's Hospital of Mianyang City were selected as the observation group. According to the Hp test results, they were divided into 68 patients in gastric cancer Hp positive group and 52 patients in gastric cancer Hp negative group and 86 cases of the control group. Serum miR-101, HSP-70 and IL-1 β level were measured and compared and Hp infection U value, and analyzed the correlation between Hp infection and serum index levels in patients with gastric cancer, and counted the tumor proliferation gene [Phosphatidylinositol-3 kinase catalytic subunit δ (PIK3CD), C-myc oncogene (C-myc), zeste gene enhancer homolog 2 (EZH2)], invasion gene [Ubiquitin-like containing PHD and ring finger domain 1 (UHRF1) and Vav3 oncogene (Vav3)] expression. Analyzed the relationship between serum index levels and tumor proliferation, invasive gene expression in gastric cancer patients with HP infection, as well as the effect on the survival rate of patients. **Results** The serum miR-101 level of gastric cancer Hp positive group was lower than that of gastric cancer Hp negative group and control group (0.51 ± 0.13 vs 0.82 ± 0.16 , 1.38 ± 0.29). HSP-70 (2.73 ± 0.69 pg/L vs 1.80 ± 0.57 pg/L, 1.14 ± 0.38 pg/L), IL-1 β levels (42.07 ± 18.54 pg/L vs 23.61 ± 10.38 ng/L, 16.37 ± 7.09 ng/L) and Hp infection U value (246.59 ± 31.28 dpm/mmol vs 59.26 ± 12.68 dpm/mmol, 41.35 ± 8.39 dpm/mmol) were higher than gastric cancer Hp negative group and control group. The differences were statistically significant ($F=79.650 \sim 2297.784$, all $P < 0.05$). Hp infection U value was negatively correlated with serum miR-101 ($r=-0.629$) level in patients with gastric cancer Hp positive group, and was negatively correlated with HSP-70 ($r=0.574$) and IL-1 β ($r=0.539$) levels were positively correlated (all $P < 0.05$). PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1 and Vav3 gene expression in the tissues of patients with high miR-101 levels were all lower than those of patients with low levels, and the differences were statistically significant ($t=8.554 \sim 17.034$, all $P < 0.05$). The expression of each gene in the tissues of HSP-70 high-level patients was higher than that of HSP-70 low-level patients, and the difference was statistically significant ($t=6.395 \sim 13.742$, all $P < 0.05$). The expression of each gene in the tissues of patients with high IL-1 β levels was higher than that in patients with low IL-1 β levels, and the differences were statistically significant ($t=5.330 \sim 21.755$, all $P < 0.05$). The level of serum miR-101 in HP positive patients with gastric cancer was negatively correlated with the expression of PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1 and Vav3 genes in the tissue ($r=-0.664 \sim -0.709$, -0.714 , -0.702 , -0.687), and the levels of HSP-70 and IL-1 β were positively correlated with the expression of each gene in the tissue ($r=0.608 \sim 0.702$, all $P < 0.05$). Follow-up by February 2021, Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival rate of HSP-positive patients with gastric cancer with high levels of HSP-70 and IL-1 β was lower than that of patients with HSP-70, low levels of IL-1 β and patients with high levels of miR-101. The rate was higher than that of low-level patients, and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.163 \sim 9.862$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with gastric cancer combined with Hp infection can induce the abnormal expression of serum miR-101, HSP-70 and IL-1 β , promote tumor proliferation and invasion, and affect the prognosis of patients.

Keywords: gastric cancer; Hp infection; miR-101; heat shock protein-70; interleukin-1 β ; tumor proliferation; tumor invasion

胃癌为全球发病率第四的恶性肿瘤,居恶性肿瘤病死原因第二位,胃癌晚期患者5年生生存率仅20%~25%,预后差^[1-2]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)被认为是胃癌的最主要危险因素,研究报道,约69%胃癌患者伴Hp感染,且Hp感染可能会促进胃癌发病及进展,但具体机制尚未明确^[3]。研究报道, Hp感染可造成胃黏膜炎症与癌前病变,导致胃癌发生、进展^[4]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可参与组织破坏及慢性炎症,属驱动癌症炎症细胞因子^[5]。热休克蛋白-70 (heat shock protein-70, HSP-70)可参与自身免疫性损伤及机体炎症过程,影响癌细胞浸润、黏附能力,促进恶性肿瘤发生、进展^[6]。miRNA于肿瘤中可发挥类似抑癌基因与致癌基因作用。本研究拟通过分析胃癌并发Hp感染患者血清miR-101, HSP-70和IL-1 β 表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性,初步探究

Hp促进胃癌进展的机制,为胃癌诊疗提供一定参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年2月~2020年2月绵阳市第三人民医院胃癌患者120例为观察组(依据Hp检测结果分为胃癌Hp阳性组68例、胃癌Hp阴性组52例),同期慢性胃炎患者86例为对照组。纳入标准:①胃癌Hp阳性组、胃癌Hp阴性组均符合《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》^[7]中胃癌有关诊断标准,且经组织病理学检查证实,既往无免疫治疗与放疗史;②对照组均符合《中国慢性胃炎诊治共识意见》^[8]中慢性胃炎诊断标准,近两个月未采取系统治疗;③各组均未采取抗Hp治疗,知晓本研究,签订知情同意书。排除标准:①并发严重肝肾疾病;②急性心肌梗死;③并发脑梗死、颅脑损伤等严重脑血管疾病;④并发精神系统疾病;⑤并发胃底食管静脉曲张、

肠梗阻、肠穿孔；⑥并发其他部位恶性肿瘤；⑦近期曾应用激素、非甾体类抗生素治疗。其中胃癌 Hp 阳性组男性 36 例，女性 32 例，年龄 54~76 岁，平均年龄 62.72 ± 7.09 岁；体质指数 (BMI) $16 \sim 28 \text{ kg/m}^2$ ，平均 BMI $22.79 \pm 2.07 \text{ kg/m}^2$ ；TNM 分期：I ~ II 期 42 例，III ~ IV 期 26 例，并发症：糖尿病 16 例，高脂血症 19 例，高血压 24 例。胃癌 Hp 阴性组男性 30 例，女性 22 例，年龄 53~79 岁，平均年龄 63.68 ± 6.14 岁；BMI $17 \sim 28 \text{ kg/m}^2$ ，平均 BMI $23.05 \pm 2.46 \text{ kg/m}^2$ ；TNM 分期：I ~ II 期 29 例，III ~ IV 期 23 例，并发症：糖尿病 10 例，高脂血症 12 例，高血压 16 例。对照组男性 47 例，女性 39 例，年龄 51~78 岁，平均年龄 61.75 ± 7.36 岁；BMI $16 \sim 27 \text{ kg/m}^2$ ，平均 BMI $22.42 \pm 2.18 \text{ kg/m}^2$ ；并发症：糖尿病 18 例，高脂血症 21 例，高血压 27 例。各组年龄、性别、BMI，并发症等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 Megafuge2.0R 高速离心机购于德国 Heraeus 公司；MDF382 型超低温冰箱购于日本 SANYO 公司；MK3 型酶标仪购于芬兰雷柏公司；7500 型实时荧光定量 PCR 仪购于美国 ABI 公司；GVE-2100 型电子胃镜购于上海涵飞医疗器械有限公司；HUBT-20P 型 Hp 检测仪购于上海三崴医疗设备有限公司。酶联免疫吸附法试剂盒购于南京建成生物工程研究所。miR-101，肿瘤增殖、侵袭基因检测试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清指标检测方法：入院后采集患者清晨空腹静脉血 6 ml，以酶联免疫吸附法测定血清 HSP-70，IL-1 β 水平；提取总 RNA，鉴定 RNA 纯度与质量浓度，以实时荧光定量 PCR 法测定血清 miR-101 相对表达量，结果以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示，操作严格按仪器与试剂盒说明书执行。

1.3.2 Hp 感染测定方法：①胃镜检查：于胃镜下取胃黏膜组织，应用甲醛溶液（浓度 10%）固定，石蜡包埋，做连续切片，采取 Giemsa 法染色，1 000 倍显微镜下进行观察，若切片组织染色为紫红色则判定为 Hp 阳性。②碳 14 尿素呼气试验：于空腹下进行试验，口服碳 14 尿素胶囊，15 min 后，嘱患者向呼气卡呼气约 3 min，而后将呼气卡插入至 Hp 检测仪，进行自动检测，记录 Hp 感染 U 值，若测定 Hp 感染 U 值 $\geq 100 \text{ dpm/mmol}$ 则判定为阳性。结合胃镜检查与碳 14 尿素呼气试验结果，若两项结果均为阳性则判断为 Hp 感染^[9]。

1.3.3 胃癌组织中肿瘤增殖、侵袭基因测定方法：

手术切除胃癌患者病灶后，取适量胃癌组织，以液氮冻存 30 min 后置于 -80°C 冰箱中储存；以 RNA 提取试剂盒将组织中总 RNA 分离，而后以 cDNA 第一链合成试剂盒反转录总 RNA 为 cDNA；采取 cDNA 样本稀释（比例为 1:5），以实时荧光定量 PCR 法测定胃癌组织中肿瘤增殖基因 [磷脂酰肌醇-3 激酶催化亚基 δ (phosphatidylinositol-3 kinase catalytic subunit δ , PIK3CD)，C-myc 癌基因 (C-myc oncogene, C-myc)，zeste 基因增强子同源物 2 (zeste gene enhancer homolog 2, EZH2)]，侵袭基因 [泛素样含 PHD 和环指域 1 (ubiquitin-like containing PHD and ring finger domain 1, UHRF1)，Vav3 癌基因 (Vav3 oncogene, Vav3)] 的 mRNA 表达量。

1.3.4 随访至 2021 年 2 月探讨血清 miR-101，HSP-70，IL-1 β 对胃癌并发 Hp 感染患者生存率的影响。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析，计数资料以率 (%) 描述，行 χ^2 检验；计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述，多组间比较采取单因素方差分析，进一步两两组间比较行 SNK- q 检验，两组间比较行独立样本 t 检验；Hp 感染与胃癌患者血清各指标的关系采用 Pearson 相关分析；胃癌并发 Hp 感染患者血清各指标与胃癌组织中肿瘤增殖、侵袭基因关系应用 Spearman 相关性分析；绘制 Kaplan-Meier 生存曲线，观察患者生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 miR-101，HSP-70，IL-1 β 水平，Hp 感染 U 值比较 见表 1。胃癌 Hp 阳性组血清 miR-101 水平低于胃癌 Hp 阴性组、对照组 ($t = 11.707, 22.969$ ，均 $P < 0.001$)，且胃癌 Hp 阴性组低于对照组 ($t = 12.786, P < 0.001$)，HSP-70，IL-1 β 水平及 Hp 感染 U 值高于胃癌 Hp 阴性组、对照组 ($t = 7.877, 18.176; 6.445, 11.817; 40.674, 58.298$ ，均 $P < 0.001$)，且胃癌 Hp 阴性组高于对照组 ($t = 8.158, 4.863, 9.984$ ，均 $P < 0.001$)，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 Hp 感染与胃癌患者血清各指标水平关联性分析 Pearson 相关性分析显示，Hp 感染 U 值与胃癌 Hp 阳性组患者血清 miR-101 水平呈显著负相关 ($r = -0.629, P < 0.05$)，与 HSP-70，IL-1 β 水平呈显著正相关 ($r = 0.574, 0.539$ ，均 $P < 0.05$)；Hp 感染 U 值与胃癌 Hp 阴性组患者血清 miR-101，HSP-70，IL-1 β 水平无明显相关性 ($r = -0.237, 0.198, 0.174$ ，均 $P > 0.05$)。

2.3 胃癌 Hp 阳性组不同血清指标水平患者组织中肿瘤增殖、侵袭基因表达比较 见表 2。以胃癌 Hp 阳性患者血清 miR-101，HSP-70，IL-1 β 水

平均水平为界限,分为 miR-101, HSP-70, IL-1 β 高水平、低水平患者。miR-101 高水平患者组织中 PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1, Vav3 基因表达

量均低于低水平患者, HSP-70, IL-1 β 高水平患者组织中上述各基因表达量均高于低水平患者, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

表1 各组血清 miR-101, HSP-70, IL-1 β 水平, Hp 感染 U 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	胃癌 Hp 阳性组 ($n = 68$)	胃癌 Hp 阴性组 ($n = 52$)	对照组 ($n = 86$)	F	P
miR-101	0.51 ± 0.13	0.82 ± 0.16	1.38 ± 0.29	317.051	< 0.001
HSP-70 (pg/L)	2.73 ± 0.69	1.80 ± 0.57	1.14 ± 0.38	160.533	< 0.001
IL-1 β (ng/L)	42.07 ± 18.54	23.61 ± 10.38	16.37 ± 7.09	79.650	< 0.001
Hp 感染 U 值 (dpm/mmol)	246.59 ± 31.28	59.26 ± 12.68	41.35 ± 8.39	2 297.784	< 0.001

2.4 胃癌并发 Hp 感染患者血清各指标水平与组织中肿瘤增殖、侵袭基因表达关系 Spearman 相关分析可知, 胃癌 Hp 阳性患者血清 miR-101 水平与组织中 PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1, Vav3 基因表达量呈显著负相关 ($r = -0.664, -0.709,$

$-0.714, -0.702, -0.687$, 均 $P < 0.05$), HSP-70, IL-1 β 水平与组织中 PIK3CD, C-myc, EZH2, UHRF1, Vav3 基因表达量呈显著正相关 ($r_{\text{HSP-70}} = 0.629, 0.693, 0.702, 0.685, 0.659$; $r_{\text{IL-1}\beta} = 0.608, 0.672, 0.687, 0.664, 0.636$, 均 $P < 0.05$)。

表2 胃癌 Hp 阳性组不同血清指标水平患者组织中肿瘤增殖、侵袭基因表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-101		t	P	HSP-70		t	P	IL-1 β		t	P
	高水平	低水平			高水平	低水平			高水平	低水平		
n	31	37			36	32			38	30		
增殖基因												
PIK3CD	2.27 ± 0.58	3.62 ± 0.70	8.554	< 0.001	3.46 ± 0.68	2.48 ± 0.57	6.395	< 0.001	3.39 ± 0.73	2.51 ± 0.61	5.330	< 0.001
C-myc	1.58 ± 0.32	3.29 ± 0.54	15.489	< 0.001	3.17 ± 0.59	1.77 ± 0.36	11.631	< 0.001	2.98 ± 0.51	1.91 ± 0.40	21.755	< 0.001
EZH2	1.28 ± 0.39	3.47 ± 0.62	17.034	< 0.001	3.31 ± 0.65	1.53 ± 0.36	13.725	< 0.001	3.09 ± 0.58	1.68 ± 0.43	11.114	< 0.001
侵袭基因												
UHRF1	1.44 ± 0.43	3.15 ± 0.49	15.146	< 0.001	2.97 ± 0.52	1.70 ± 0.39	11.278	< 0.001	2.84 ± 0.47	1.77 ± 0.41	9.853	< 0.001
Vav3	1.19 ± 0.36	2.84 ± 0.45	16.467	< 0.001	2.69 ± 0.42	1.42 ± 0.33	13.742	< 0.001	2.52 ± 0.48	1.55 ± 0.31	9.594	< 0.001

2.5 血清各指标与胃癌并发 Hp 感染患者生存期的相关性 见图 1~3。随访至 2021 年 2 月, 68 例胃癌并发 Hp 感染患者中共有 3 例失访。经 Kaplan-Meier 生存分析显示, HSP-70, IL-1 β 高水平患者生存率均低于 HSP-70, IL-1 β 低水平患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.862, 8.163, P = 0.002, 0.004$), miR-101 高水平患者生存率高于低水平患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.669, P = 0.003$)。

3 讨论

Hp 为一种存活在胃内的微生物, Hp 感染可导致细胞壁缺陷, 提升黏附能力, 逃脱免疫监视, 引起胃黏膜慢性损伤, 造成炎症反应与免疫反应, 在胃癌发生、进展中起着重要作用^[10-11]。进一步探讨 Hp 促进胃癌进展的具体机制对胃癌及时、合理诊疗, 改善患者预后具有积极意义。

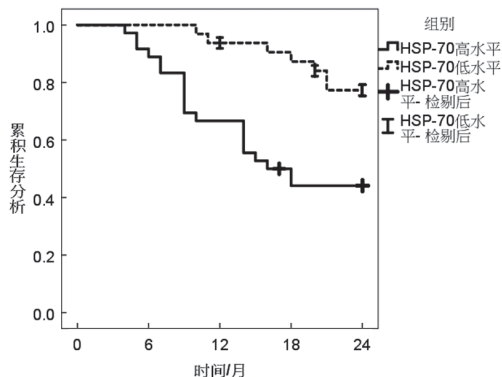


图1 不同 miR-101 水平胃癌患者生存曲线

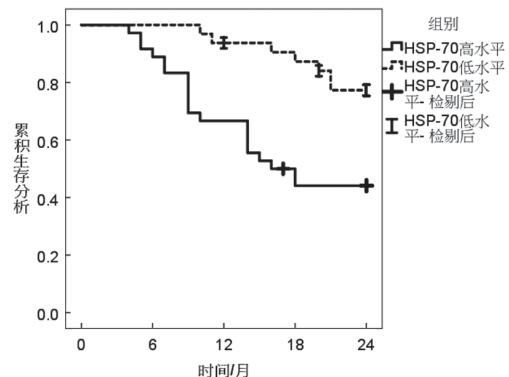


图2 不同 HSP-70 水平胃癌患者生存曲线

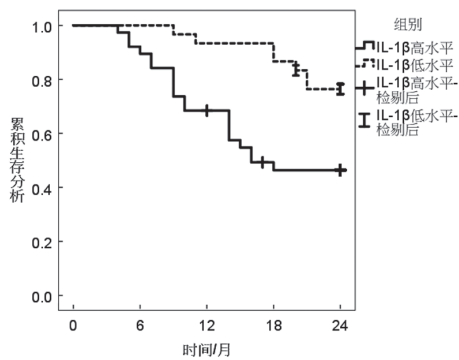


图3 不同IL-1 β 水平胃癌患者生存曲线

IL-1 β 为白细胞介素-1主要存在形式与传导途径, KIM等^[12]研究报道, IL-1 β 可与Hp感染一同参与胃癌致病过程, Hp根除后胃癌患者血清IL-1 β 水平可持续降低。本研究显示, 胃癌Hp阳性组血清IL-1 β 水平较高, 且其水平与Hp感染U值呈正相关。表明血清IL-1 β 和Hp感染于胃癌病程进展中具有协同作用机制, Hp感染可能会促进血清IL-1 β 异常表达, 促进胃癌发生、进展。分析原因可能为, Hp经由感染活性氧簇途径促使NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症复合体激活, 并促使Yes相关蛋白-1核易位, 调节有关信号通路, 促进IL-1 β 表达^[13-14]。同时, IL-1 β 高表达可刺激其他细胞因子与炎症因子分泌及释放, 加快B淋巴细胞增殖与分化, 促进免疫球蛋白分泌, 并可促使血小板生长因子、集落刺激因子形成与T淋巴细胞激活, 增强因细胞免疫引起的组织损伤, 造成胃黏膜组织受损, 促进胃癌发生、进展^[15-16]。基于此, 本研究生存分析显示, IL-1 β 高水平胃癌Hp阳性患者生存率较低。提示, IL-1 β 水平还与胃癌Hp阳性患者预后具有一定关系, 通过测定其表达可为疾病诊治提供更多参考, 利于增加患者临床获益。

HSP-70为热休克蛋白家族中一员, 付保芹等^[17]研究报道, 胃癌患者血清HSP-70表达可显著增高, 且表达与Hp感染有关。本研究发现, 胃癌Hp阳性组血清HSP-70水平较高, 且其水平与Hp感染U值有关。提示血清HSP-70可能与Hp感染协同促进胃癌发生、进展。其原因可能为, Hp感染可影响细胞毒素相关蛋白基因A表达, 促使机体应激系统激活, 进而影响血清HSP-70表达^[18]。同时, 相关研究报道, 血清HSP-70表达增高可激活下游炎症反应, 影响肿瘤微环境, 引起肿瘤细胞生物学改变, 增加癌细胞转移风险; 且能参与B淋巴细胞瘤-2基因等癌基因调控工作; 并可诱导Bcl-2相关的X基因构象变化, 阻止应激活蛋白激酶诱导的Bcl-2相关X基因磷酸化, 阻滞细胞凋亡; 同时, HSP-70表达升高可影响癌细胞中多聚蛋白沉积速

度, 提升癌细胞膜内侧第二信使激活程度, 进而促进肿瘤浸润深度、临床分期进展; 此外, 还可减弱胃黏膜上皮细胞基因错配修复能力, 促进癌细胞上皮-间质转化, 进而加速胃癌病情进展^[19]。缪孟郡等^[20]研究报道, 有淋巴结转移、III~IV期胃癌患者血清HSP-70水平高于无淋巴结转移、I~II期患者, 与肿瘤淋巴结转移、临床分期有关。本研究绘制生存曲线发现, HSP-70高水平胃癌Hp阳性患者生存率较低。也说明HSP-70水平与胃癌Hp阳性患者预后有关, 可为预后评价提供一定参考信息。

miRNA可靶向调控有关基因表达参与肿瘤细胞分化、增殖与侵袭过程, 在恶性肿瘤病程进展中起到致癌或抑癌作用^[21]。miR-101为一种具有抑癌作用的miRNA, 黄光墉等^[22]研究报道, 胃癌患者miR-101表达可显著降低。本研究中, 胃癌Hp阳性组血清miR-101水平明显降低, 且相关性分析可知, 其表达与Hp感染U值呈负相关, 绘制生存曲线提示, miR-101高水平患者生存率高于低水平患者。说明血清miR-101可能与Hp感染协同促进了胃癌病程进展, 影响患者预后, 测定该指标水平可为临床制定合理治疗方案提供一定依据。考虑原因为, Hp感染可促进细胞空泡毒素、尿素酶等物质分泌, 增强对胃黏膜组织的刺激, 加剧炎症反应与免疫系统激活程度, 进而致使血清miR-101水平降低。同时, 临床研究发现, miR-101可抑制肿瘤细胞上皮-间质转化, 降低细胞间黏附蛋白表达, 抑制肿瘤细胞扩散与转移, miR-101表达降低可导致机体对肿瘤细胞增殖与转移抑制作用减弱, 促进胃癌发病、进展^[23]。

此外, PIK3CD, C-myc, EZH2为调控细胞增殖过程促增殖基因, 高表达与癌细胞恶性增殖有关。UHRF1, Vav3为调控细胞侵袭重要基因, 高表达可促进癌细胞侵袭过程。本研究显示, 胃癌伴Hp感染患者血清miR-101水平与组织中上述肿瘤增殖、侵袭基因表达量呈负相关, HSP-70, IL-1 β 水平与组织中上述肿瘤增殖、侵袭基因表达量呈正相关。也提示Hp感染可诱导血清miR-101, HSP-70, IL-1 β 异常表达, 促进肿瘤增殖、侵袭。在临床中应注意检测Hp性质与miR-101, HSP-70, IL-1 β 表达情况, 为胃癌诊治提供更多参考, 改善患者预后。

综上, 胃癌患者并发Hp感染可促进血清miR-101, HSP-70, IL-1 β 异常表达, 促使肿瘤增殖、侵袭, 影响患者预后。但本研究为单中心研究, 仍有待将来多中心研究进一步探究。

参考文献:

- [1] 杨民连. 胃癌患者预后影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12):2154-2156.

- YANG Minlian. Analysis of prognostic factors in patients with gastric cancer[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2018, 18(12): 2154-2156.
- [2] FITZGERALD T L, EFIRD J T, BELLAMY N, et al. Perioperative chemotherapy versus postoperative chemoradiotherapy in patients with resectable gastric/gastroesophageal junction adenocarcinomas: A survival analysis of 5 058 patients[J]. Cancer, 2017, 123(15): 2909-2917.
- [3] 张海云, 蔡晓波, 郭宝明, 等. 胃癌患者 Hp 感染与 CyclinD1, NF-kb, Beclin1 表达及临床病理特征的关系分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 773-776.
- ZHANG Haiyun, CAI Xiaobo, GUO Baoming, et al. Analysis of the relationship between Hp infection and expressions of CyclinD1, NF-kb, Beclin1 and clinicopathological features in patients with gastric cancer[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2020, 24(5): 773-776.
- [4] 刘涛, 李睿, 龚琳, 等. 胃幽门螺杆菌感染后 Semaphorin 5A 致胃癌可能机制的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(3): 189-193.
- LIU Tao, LI Rui, GONG Lin, et al. Study on the mechanism of gastric cancer induced by Semaphorin 5A after *Helicobacter pylori* infection[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2019, 11(3): 189-193.
- [5] SULTANA Z, BANKURA B, PATTANAYAK A K, et al. Association of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha genetic polymorphisms with gastric cancer in India[J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2018, 59(7): 653-667.
- [6] SAINI J, SHARMA P K. Clinical, prognostic and therapeutic significance of heat shock proteins in cancer[J]. Current Drug Targets, 2018, 19(13): 1478-1490.
- [7] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448.
- Chinese Society of Digestive Endoscopy, Chinese Medical Association, the Society of Tumor Endoscopy Chinese Anti Cancer Association. Committee of Chinese consensus on screening and endoscopic diagnosis and treatment of early gastric cancer in China(Changsha, 2014)[J]. Chinese Journal of Digestion, 2014, 34(7): 433-448.
- [8] 中华医学会消化病学分会, 房静远, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16.
- Chinese Society of Gastroenterology, FANG Jingyuan, LIU Wenzhong, et al. Chinese consensus on chronic gastritis (2012, Shanghai)[J]. Chinese Journal of Digestion, 2013, 33(1): 5-16.
- [9] 郭辉, 程广坤, 张晓雪, 等. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清 IL-1 β , IL-8, IL-32 的关系[J]. 海南医学, 2020, 31(18): 2326-2329.
- GUO Hui, CHENG Guangkun, ZHANG Xiaoxue, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum IL-1 β , IL-8, IL-32 in patients with gastric cancer [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(18): 2326-2329.
- [10] CHOI I J, KIM C G, LEE J Y, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 382(5): 427-436.
- [11] SUZUKI H, MORI H. Gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication[J]. Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2018, 45(8): 1123-1127.
- [12] KIM H J, KIM N, PARK J H, et al. *Helicobacter pylori* eradication induced constant decrease in interleukin-1B expression over more than 5 years in patients with gastric cancer and dysplasia[J]. Gut and Liver, 2020, 14(6): 735-745.
- [13] 杜三军, 张娅娟, 孙晓冉, 等. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌患者血清 IL-32, IL-1 β , TNF- α 的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4740-4743.
- DU Sanjun, ZHANG Yajuan, SUN Xiaoran, et al. Study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and serum IL-32, IL-1 β and TNF- α in patients with gastric cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19(24): 4740-4743.
- [14] WU Yujiao, SHEN Li, LIANG Xiuming, et al. *Helicobacter pylori*-induced YAP1 nuclear translocation promotes gastric carcinogenesis by enhancing IL-1 β expression[J]. Cancer Medicine, 2019, 8(8): 3965-3980.
- [15] 魏茜, 余树林, 黄宜峰. 胃癌组织中 P53, IL-1 β , NF- κ B 的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(3): 228-231.
- WEI Qian, YU Shulin, HUANG Yifeng. Analysis of expression of P53, IL-1 β and NF- κ B in gastric cancer and its correlation with *Helicobacter pylori* infection[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2019, 27(3): 228-231.
- [16] 张德志, 刘猛, 季节. 血清 IL-8 和 IL-1 β 在胃癌患者中的水平变化及临床意义[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(1): 69-71.
- ZHANG Dezhi, LIU Meng, JI Jie. Serum IL-8 and IL-1 β in patients with gastric cancer of level changes and clinical significance [J]. Chinese Journal of Public Health Engineering, 2020, 19(1): 69-71.
- [17] 付保芹, 郭成香, 王珊珊, 等. 胃癌患者血清 miR-204, HSP-70 及 IL-2 与 Hp 感染及病情关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1012-1015.
- FU Baoqin, GUO Chengxiang, WANG Shanshan, et al. The correlation between serum miR-204, HSP-70 and IL-2 expression and the illness progression in patients with gastric cancer [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(7): 1012-1015.
- [18] 王琼, 肖葛琼, 吕秋琼, 等. 胃癌患者幽门螺杆菌感染与 NF- κ B 和 CCL20 及 HSP70 表达的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3064-3067, 3071.
- WANG Qiong, XIAO Geqiong, LU Qiuqiong, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and NF- κ B, CCL20 and HSP70 expression in patients with gastric cancer[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(20): 3064-3067, 3071.