

· 临床研究 ·

老年慢性萎缩性胃炎患者肠化特征与幽门螺杆菌感染及胃肠激素的相关性

娄芸芸¹, 张峰¹, 梅静², 陈伟³, 沈颖洲^{1*}
(安徽省当涂县人民医院: ¹ 消化内科, ² 内镜中心, ³ 病理科, 安徽 马鞍山 243100)

【摘要】 目的 探讨老年慢性萎缩性胃炎(CAG)患者肠上皮化生(IM)特征与幽门螺杆菌(Hp)感染及胃肠激素的相关性。**方法** 选择2019年1月至2023年6月安徽省当涂县人民医院收治的130例老年CAG伴IM患者作为IM组,同时期收治的130例老年CAG不伴IM患者纳入非IM组,分析IM特征与Hp感染及胃肠激素[胃蛋白酶原I(PGI)、胃蛋白酶原II(PGII)、胃泌素-17(G-17)]的相关性。采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验、方差分析或 χ^2 检验进行组间比较。采用Pearson相关性分析评估患者IM特征与Hp感染及胃肠激素之间的相关性。**结果** IM组Hp感染比例及血清G-17水平高于非IM组;PGI/PGII低于非IM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IM组Hp感染患者(Hp组)IM形态不完全型占比、重症炎症者占比及Sydney评分均高于非Hp感染者(非Hp组),差异有统计学意义($P<0.05$)。IM组患者PGI/PGII比较,IM形态不完全型低于完全型,轻度炎症、中度炎症、重度炎症患者依次下降;G-17水平比较,IM形态不完全型高于完全型,轻度炎症、中度炎症、重度炎症患者依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,IM患者Sydney评分与PGI/PGII呈负相关($r=-0.592;P<0.001$);与G-17呈正相关($r=0.624;P<0.001$)。**结论** Hp感染及PGI/PGII、G-17水平与IM的形态、炎症程度和Sydney评分有相关性。

【关键词】 老年人;慢性萎缩性胃炎;肠上皮化生;幽门螺杆菌感染;胃肠激素

【中图分类号】 R573 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.11.187

Correlation between intestinal metaplasia characteristics and *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal hormones in the elderly with chronic atrophic gastritis

Lou Yunyun¹, Zhang Feng¹, Mei Jing², Chen Wei³, Shen Yingzhou^{1*}
(¹Department of Gastroenterology, ²Endoscopy Center, ³Department of Pathology, Dangtu People's Hospital, Maanshan 243100, Anhui Province, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between intestinal metaplasia (IM) characteristics with *Helicobacter pylori* (Hp) infection and gastrointestinal hormones in the elderly with chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods** From January 2019 to June 2023, 130 elderly patients with CAG and IM in Dangtu People's Hospital of Anhui Province were selected as the IM group, and 130 CAG elderly patients without IM as the non-IM group during the same period. The correlation between IM characteristics, Hp infection and gastrointestinal hormones [pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII), and gastrin-17 (G-17)] was analyzed. SPSS 22.0 was used for data analysis. According to the data type, comparison between groups was performed using t test, analysis of variance or χ^2 -square test respectively. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between IM characteristics, Hp infection and gastrointestinal hormones. **Results** The proportions of Hp infection and serum G-17 level in the IM group were higher than those in the non-IM group ($P<0.05$), the PGI/PGII was lower than that in non-IM group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of incomplete IM morphology, severe inflammation and Sydney score of the patients with Hp infection (Hp group) in the IM group were higher than those in the non-Hp infection group (non-Hp group), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). PGI/PGII in IM incomplete morphology in the IM group was lower than that of the complete morphology, and the PGI/PGII in patients with mild, moderate and severe inflammation decreased in order. The G-17 level in IM incomplete morphology was higher than that of complete morphology, and the G-17 level increased in order in patients with mild, moderate and severe inflammation, with statistically significant differences ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the Sydney score of the IM patients was negatively correlated with PGI/PGII ($r=-0.592;P<0.001$) and was positively correlated with G-17 ($r=0.624;P<0.001$). **Conclusion** Hp infection, PGI/PGII and G-17 have correlation with IM morphology, inflammation degree and Sydney score.

收稿日期: 2023-10-31; 接受日期: 2023-11-28
基金项目: 安徽省马鞍山市科技计划项目(YL-2020-2);安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021B018)
通信作者: 沈颖洲, E-mail: sseagull@tom.com

【Key words】 aged; chronic atrophic gastritis; intestinal metaplasia; *Helicobacter pylori* infection; gastrointestinal hormones

This work was supported by the Science and Technology Project of Maanshan City of Anhui Province (YL-2020-2) and Scientific Research Project of Health Commission of Anhui Province (AHWJ2021B018).

Corresponding author: Shen Yingzhou, E-mail: sseagull@tom.com

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种胃黏膜慢性炎症疾病,其特征是胃黏膜细胞萎缩和功能减退,常伴有胃酸分泌减少、黏液分泌增加和肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 的形成。随着人口老龄化的加剧,老年人群中 CAG 的发病率逐渐上升,成为临床上常见的胃病之一^[1]。IM 是 CAG 进展至胃癌的重要步骤之一,是指胃黏膜上皮细胞发生可逆性的转变,具有肠道上皮细胞特征,肠上皮细胞的出现破坏了正常的胃黏膜结构和功能,增加了胃黏膜对胆盐和胃酸的暴露,从而增加了胃癌的风险。幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 是一种被证实与胃疾病相关的细菌,其定植在胃黏膜表面,并被认为是 CAG 和胃癌的主要致病因素之一^[2]。胃肠激素如胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PGI)、胃蛋白酶原 II (pepsinogen II, PGII)、胃泌素-17 (gastrin-17, G-17) 等对胃酸分泌、胃黏膜细胞增殖和胃肠道运动具有调节作用。虽然 Hp 感染、胃肠激素与 CAG 和 IM 的关系已有研究报道,但相关机制仍不完全清楚^[3]。本研究旨在分析 Hp 感染、胃肠激素与老年 CAG 患者 IM 特征的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择安徽省当涂县人民医院 2019 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 130 例老年 CAG 伴 IM 患者为 IM 组,同时期收治的 130 例老年 CAG 不伴 IM 患者为非 IM 组。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 60 岁;(2) 胃镜检查及病理检查确诊为 CAG;(3) IM 组符合 IM 诊断标准;非 IM 组病理检查显示无 IM;(4) 临床资料完整。排除标准:(1) 近 3 个月内使用过抗生素、抗酸药、非甾体抗炎药等可能影响 Hp 检测结果的药物;(2) 存在严重的心、肝、肾等器官功能障碍。患者自愿参加研究并签署知情同意书。本研究获得医院医学伦理委员会批准 (20190111)。

1.2 方法

1.2.1 Hp 感染评估 通过尿素呼气试验对 Hp 感染情况进行判断。

1.2.2 生化指标检测 采集患者静脉血,2 h 内离心 (3 000 转/min, 10 min),分离上清液,置于 -80°C 冰箱中保存待检。采用酶联免疫吸附法测定 PGI、

PGII 水平并计算 PGI/PGII 比值,采用放射免疫法测定 G-17 水平。

1.2.3 IM 诊断和评估 IM 的诊断和评估见文献[4]。

(1) IM 诊断。分别于胃窦小弯、胃窦大弯及胃体小弯取组织样本进行病理检查,出现可分泌黏液的肠型杯状细胞、吸收细胞、泡状细胞或肠型腺体等肠上皮结构时,即可诊断为 IM。(2) IM 形态。分为完全型和不完全型,完全型 IM 主要表现为表面上皮细胞大量黏液以及杯状细胞的出现,病理组织学上可通过特殊染色如阿尔西安红检测细胞黏液的存在;不完全型 IM 细胞类似于小肠黏膜,杯状细胞含量较少,但柱状细胞丰富,通过组织学染色进行观察。(3) 炎症程度。轻度炎症:表现为轻微的黏膜充血和淋巴细胞浸润;中度炎症:在组织学上表现为更显著的黏膜充血,淋巴细胞和中性粒细胞浸润较多,可能伴有上皮细胞的轻度异常;重度炎症:黏膜糜烂,淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的大量浸润,上皮细胞结构严重紊乱。(4) Sydney 评分。根据胃黏膜的炎症程度、IM、萎缩、Hp 感染以及其他病变来进行评分,每个参数的评分范围为 0~3,0 表示无病变,3 表示严重病变。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK- q 检验;两组间比较采用 t 检验。计数资料以例数 (百分率) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。采用 Pearson 相关性分析评估患者 IM 特征与 Hp 感染及胃肠激素的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IM 组与非 IM 组临床资料比较

IM 组 Hp 感染比例及血清 G-17 水平高于非 IM 组;PGI/PGII 低于非 IM 组,差异均有统计学意义 ($P<0.05$;表 1)。

2.2 Hp 组与非 Hp 组患者 IM 特征比较

IM 组 Hp 感染患者 (Hp 组) IM 形态不完全型占比、重度炎症者占比及 Sydney 评分均高于非 Hp 感染者 (非 Hp 组),差异有统计学意义 ($P<0.05$;表 2)。

表 1 IM 组与非 IM 组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between IM group and non-IM group (n=130)

Item	IM group	Non-IM group	t/χ^2	P value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	73.62±11.29	72.06±10.32	1.163	0.246
Gender[n(%)]			0.756	0.385
Male	72(55.38)	65(50.00)		
Female	58(44.62)	65(50.00)		
Hp infection[n(%)]	93(71.54)	56(43.08)	21.521	<0.001
PGI /PGII	4.08±1.27	5.83±1.72	9.332	<0.001
G-17(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	14.88±4.25	11.24±3.70	7.365	<0.001

IM: intestinal metaplasia; Hp: *Helicobacter pylori*; PGI : pepsinogen I ; PGII : pepsinogen II ; G-17: gastrin-17.

表 2 Hp 组与非 Hp 组患者 IM 特征比较

Table 2 Comparison of IM characteristics between Hp group and non-Hp group

Item	Hp group (n=93)	Non-Hp group (n=37)	Z/χ^2	P value
IM morphology[n(%)]			8.736	0.003
Complete type	27(29.03)	21(56.76)		
Incomplete type	66(70.97)	16(43.24)		
Degree of inflammation [n(%)]			2.787	0.005
Mild	25(26.88)	18(48.65)		
Moderate	44(47.31)	16(43.24)		
Severe	24(25.81)	3(8.11)		
Sydney score(points, $\bar{x}\pm s$)	2.68±0.29	2.24±0.25	8.104	<0.001

IM: intestinal metaplasia; Hp: *Helicobacter pylori*.

2.3 IM 组不同 IM 特征患者胃肠激素水平比较

IM 患者 PGI /PGII 比较,IM 形态不完全型低于完全型,轻度炎症、中度炎症、重度炎症患者依次下降;G-17 水平比较,IM 形态不完全型高于完全型,轻度炎症、中度炎症、重度炎症患者依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 3)。

表 3 IM 组不同 IM 特征患者胃肠激素水平比较

Table 3 Comparison of gastrointestinal hormone levels in patients with different IM characteristics in IM group ($\bar{x}\pm s$)

IM features	n	PGI /PGII	G-17(pg/ml)
IM morphology			
Complete type	48	4.36±1.25	13.89±3.72
Incomplete type	82	3.92±1.07*	15.46±4.18*
Degree of inflammation			
Mild	43	4.51±1.04	13.25±3.64
Moderate	60	4.08±1.12 [#]	14.98±3.89 [#]
Severe	27	3.41±0.96 ^{#Δ}	17.26±4.12 ^{#Δ}

IM: intestinal metaplasia; PGI : pepsinogen I ; PGII : pepsinogen II ; G-17: gastrin-17. Compared with complete type, * $P<0.05$; compared with mild, [#] $P<0.05$; compared with moderate, ^Δ $P<0.05$.

2.4 IM 患者 Sydney 评分与胃肠激素水平的相关性

Pearson 相关性分析显示,IM 患者 Sydney 评分与 PGI /PGII 呈负相关($r=-0.592$; $P<0.001$);与 G-17 呈正相关($r=0.624$; $P<0.001$)。

3 讨论

CAG 是老年人群常见的胃部疾病,其主要特征是胃黏膜的慢性炎症和萎缩,通常伴有 IM 的发生,其发生与多种因素有关,其中 Hp 感染、胃肠激素水平变化可能是其中关键因素^[5,6]。

Hp 感染是目前公认的胃癌致病的关键因素之一,本研究进一步证实了其在 CAG 伴 IM 中的作用,且 Hp 感染与 IM 的形态、炎症程度和 Sydney 评分之间存在相关性。本研究结果显示,CAG 伴与不伴 IM 者 Hp 感染情况差异有统计学意义,一方面, Hp 感染对胃黏膜具有直接破坏作用, Hp 通过产生尿素酶和其他细胞毒性物质导致胃黏膜的炎症,这种感染通常以慢性胃炎的形式存在,并可导致胃黏膜的持续性炎症,进一步导致萎缩和 IM;另一方面, Hp 感染可改变胃黏膜微环境,导致胃黏膜上皮细胞的功能异常,增加 IM 的可能性^[7]。此外,本研究结果显示, Hp 感染的患者中 IM 形态不完全型的比例显著高于非 Hp 感染的患者。IM 形态的不完全型,也称为“异型 IM”,是指在形态上类似于小肠或结肠的肠道上皮,并且胃黏膜中的病变区域存在混合性胃肠腺体,该类型的 IM 被认为比完全型 IM 更有可能发展为肠道类型胃癌^[8,9]。 Hp 可刺激免疫反应,导致胃黏膜炎症,长期胃黏膜炎症状态可诱导胃黏膜细胞凋亡,基底细胞则通过增殖和分化来代偿胃黏膜细胞的凋亡,从而使胃黏膜形态和功能发生改变,其中一种可能的结果就是 IM 发生^[10]。此外, Hp 感染导致的胃黏膜炎症较为严重,解释了为什么 Hp 感染患者的 Sydney 评分也较高。Sydney 评分系统是评估慢性胃炎程度的标准,包括对胃炎的活动程度、胃黏膜的萎缩程度、肠上皮化生的程度及 Hp 感染情况的评估^[11]。 Hp 感染患者中炎症的严重程度及 Hp 的数量都可能影响 Sydney 评分,因此 Sydney 评分的提高也反映了 Hp 感染可能对 CAG 的发展和进展以及 IM 的形态有显著影响。

PGI 主要产生于胃的主细胞和黏膜细胞,PGII 在胃及整个上消化道中均有产生,PGI /PGII 比值常被用作评估胃黏膜的功能和结构完整性的指标,随着胃黏膜的萎缩,PGI 水平会降低,而 PGII 可能保持相对稳定或略有增加^[12]。因此,PGI /PGII 的

比率下降常被视为胃黏膜萎缩的生物学标志,当此比值低于某一临界值时,可能提示黏膜损伤加剧,IM 风险增加^[13]。G-17 是胃 G 细胞产生的一种肽类激素,主要作用是刺激胃酸的分泌,胃黏膜的萎缩可致胃酸分泌减少,从而刺激 G 细胞产生更多的 G-17,故 G-17 水平异常升高与 IM 风险增加有关^[14]。本研究结果显示,IM 患者 PGI/PGII 比较,IM 形态不完全型低于完全型,提示不完全型 IM 患者的胃黏膜主细胞和窦细胞功能受损更严重,与既往相关研究^[15]吻合,此类患者被认为胃癌风险更高。此外,随着炎症程度从轻到重,PGI/PGII 比值也逐渐下降,且 Sydney 评分与 PGI/PGII 呈负相关,表明胃黏膜功能随炎症程度的加重而逐渐减弱。不完全型 IM 患者血清 G-17 水平高于完全型,可能原因是为了刺激已受损的胃黏膜修复和再生,G 细胞过度增殖或活跃。本研究结果还显示,随着炎症程度的加重,G-17 水平也逐渐上升,且 Sydney 评分与 G-17 水平呈正相关,进一步支持了上述观点,即在慢性炎症环境下,胃黏膜可能会通过增加 G-17 的分泌来刺激其修复。

综上所述,老年 CAG 伴 IM 患者 Hp 感染率及血清 G-17 水平更高,而 PGI/PGII 比值更低,且 IM 形态及炎症程度与 Hp 感染、PGI/PGII 比值及血清 G-17 水平均有密切关系,Hp 感染及胃肠激素可能与 IM 的发生和发展有关。

【参考文献】

- [1] Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, *et al.* AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161 (4): 1325 – 1332. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
- [2] Yang H, Zhou X, Hu B. The ‘reversibility’ of chronic atrophic gastritis after the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Postgrad Med*, 2022, 134 (5): 474 – 479. DOI: 10.1080/00325481.2022.2063604.
- [3] Hsieh H, Yang HB, Sheu BS, *et al.* Atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-infected children [J]. *Helicobacter*, 2022, 27 (3): 12885. DOI: 10.1111/hel.12885.
- [4] Crafa P, Russo M, Miraglia C, *et al.* From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis [J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(8): 93–99. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7946.
- [5] Cai Q, Shi P, Yuan Y, *et al.* Inflammation-associated senescence promotes *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11 (3): 857–880. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.10.015.
- [6] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis [J]. *Med Pharm Rep*, 2021, 94 (1): 7–14. DOI: 10.15386/mpr-1887.
- [7] Di Mario F, Crafa P, Barchi A, *et al.* Pepsinogen II in gastritis and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2022, 27 (2): 12872. DOI: 10.1111/hel.12872.
- [8] Zullo A, Germanù B, Galliani E, *et al.* Real-time EndoFaster improves *Helicobacter pylori* detection in chronic active gastritis [J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75 (8): 572–574. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207498.
- [9] Mommersteeg MC, Simovic I, Yu B, *et al.* Autophagy mediates ER stress and inflammation in *Helicobacter pylori*-related gastric cancer [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14 (1): 2015238. DOI: 10.1080/19490976.2021.2015238.
- [10] Zhou X, Zhu Y, Liu J, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* infection on the development of chronic gastritis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2023, 34(7): 700–713. DOI: 10.5152/tjg.2023.22316.
- [11] Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, *et al.* Autoimmune gastritis: long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients [J]. *Gut*, 2023, 72 (1): 30–38. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827.
- [12] Iino C, Shimoyama T. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiota [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (37): 6224–6230. DOI: 10.3748/wjg.v27.i37.6224.
- [13] Kato M, Hayashi Y, Nishida T, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36 (8): 2083–2090. DOI: 10.1111/jgh.15396.
- [14] Fujimori S. Progress in elucidating the relationship between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (47): 8040–8046. DOI: 10.3748/wjg.v27.i47.8040.
- [15] Park JM, Han YM, Oh JY, *et al.* Fermented kimchi rejuvenated precancerous atrophic gastritis via mitigating *Helicobacter pylori*-associated endoplasmic reticulum and oxidative stress [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2021, 69 (2): 158–170. DOI: 10.3164/jcbn.20-180.

(编辑:郑真真)