

• 临床研究 •

幽门螺杆菌感染合并胃癌发生风险与HopQ基因多态性的关系及预测模型构建

武劼, 王丽静, 于可

【摘要】目的 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染合并胃癌发生风险与HopQ基因多态性的关系及预测模型构建。**方法** 收集2022年6月至2024年6月丽水市中医院收治的Hp感染患者215例,根据是否合并胃癌,分为未合并胃癌组(对照组, $n=102$)及合并胃癌组(观察组, $n=113$)。收集患者的相关临床资料,检测HopQ基因rs1038522位点和rs1649535位点的多态性,分析HopQ基因多态性与Hp感染合并胃癌的关系,构建预测模型。**结果** 两组患者年龄、吸烟史、TNM分期、浸润深度及分化程度差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),HopQ基因rs1649535位点基因型频率CC、AC及AA基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1038522位点CC、TC、TT基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$),HopQ基因rs1649535位点C、A等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1038522位点T、C等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$)。HopQ(rs1649535)CC型基因、HopQ(rs1038522)TT型基因、年龄、TNM分期III~IV期、浸润深度T3+T4及分化程度中低分化均为患者感染Hp合并发生胃癌的危险因素(均 $P < 0.05$)。建立回归模型进行预测,当 $P=0.85$ 时,约登指数数值为76.52,模型预测效果较好。**结论** HopQ基因多态性与Hp感染合并胃癌发生风险存在关联性,构建预测模型对Hp感染合并胃癌发生具有一定的预测价值。

【关键词】 幽门螺杆菌;胃肿瘤;癌;基因多态性;模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.006

【中图分类号】 R57 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)03-0242-04

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染是发生胃癌的重要因素之一,1%~3%的感染者最终会发展成胃癌^[1-2]。相同临床分期的胃癌患者在接受相同治疗后,其预后亦存在差异,提示遗传因素对胃癌人群的预后至关重要^[3]。HopQ是Hp的一种外膜蛋白,属于毒力因子的范畴,参与细菌的致病过程^[4]。相关研究表明^[5],HopQ的某些基因型可能与Hp感染后的消化性溃疡、胃癌等严重疾病的发生密切相关。有报道表明,基因多态性与Hp感染存在交互作用^[6-8]。本研究拟探讨Hp感染合并胃癌发生风险与HopQ基因多态性的关系,并构建预测模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年6月至2024年6月丽水市中医院收治的Hp感染患者215例,根据是否合并胃癌,分为未合并胃癌组(对照组, $n=102$)及合并胃癌组(观察组, $n=113$)。纳入标准:(1)明确Hp感

染,胃癌患者符合《胃癌规范化诊疗指南》中胃癌的诊断标准;(2)经胃镜、CT及病理活检确诊;(3)入组前1个月内未接受Hp清除治疗。排除标准:(1)严重心、肝、肾等严重器质性功能障碍者;(2)接受手术治疗或放化疗者;(3)合并其他胃部疾病者;(4)合并免疫系统、造血系统及精神疾病者。本研究获得丽水市中医院伦理委员会批准,免除/豁免知情同意。

1.2 方法 (1)收集患者的相关临床资料,如年龄、性别及体质指数(BMI)等。(2)Hp感染检测。采集患者新鲜胃组织样本制成病理切片,Giemsa染色,1000倍油镜下观察Hp感染情况,有呈红色、“S形”小短杆状菌标记为阳性;没有上述情况则标记为阴性。(3)基因多态性检测。引物由Primer 3软件设计,选择HopQ基因2个单核苷酸多态性位点(rs1038522 C/A、rs1649535 C/T)。PCR扩增目的片段,rs1038522的上游引物为5'-CAGTAGGG-ACTTCGCGAGTG-3',下游引物为5'-TTGAA-GTGTTTCATCCGATGT-3',产物长度为458 bp。rs1649535的上游引物为5'-TTATCAGCTGTTTCGA-AGTAG-3',下游引物为5'-GGCTACCATTGGAA-

基金项目: 丽水市科技计划项目(2023SJZC081)

作者单位: 323000 浙江省丽水,丽水市中医院

通信作者: 武劼,Email:Lsszyywz@163.com

GAAGCC-3',产物长度为367 bp。聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)反应体系为25 μl,反应程序为:95 °C预变性3 min,94 °C变性30 s,56 °C退火1 min,67 °C延伸30 s,共循环35次,最后72 °C延伸10 min。使用3%琼脂糖凝胶电泳对扩增产物进行检测。将PCR扩增产物经柱纯化,取1 μg内切酶消化37 °C 4 h,并将纯化的DNA片段进行测序,最后进行基因分型。

1.3 统计方法 数据采用SPSS 23.0软件分析,计量资料以均数±标准差表示,采用t检验;计数资料比较采用χ²检验。等位基因频率采用哈迪-温伯格平衡定律(Hardy-Weinberg)进行比较。建立多因素Logistic回归模型进行预测,Bootstrap自抽样验证,受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估区分度,校准曲线Hosmer-Lemeshow检验评估准确度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 两组患者年龄、吸烟史、TNM分期、浸润深度及分化程度差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 HopQ基因多态性分析 观察组和对照组HopQ基因rs1649535位点均符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=0.14, 0.08$, 均 $P > 0.05$);rs1038522位点均符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2=0.27, 0.16$, 均 $P > 0.05$),均具有群体代表性。对HopQ基因rs1649535位点和rs1038522位点SNP的PCR产物进行抽样测序,验证结果符合毒力因子HopQ基因序列。

2.3 两组HopQ基因型频率比较 两组HopQ基因

rs1649535位点基因型频率CC、AC及AA基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1038522位点CC、TC、TT基因型频率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组HopQ等位基因频率比较 两组HopQ基因rs1649535位点C、A等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$),rs1038522位点T、C等位基因频率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.5 Hp感染合并胃癌的多因素分析 以患者Hp感染合并胃癌为因变量,纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,HopQ(rs1649535)CC型基因、HopQ(rs1038522)TT型基因、年龄、TNM分期III~IV期、浸润深度T3+T4及分化程度中低分化均为患者感染Hp合并发生胃癌的危险因素(均 $P < 0.05$),见表4。

2.6 构建模型 多因素Logistic回归模型进行预测,利用回归方程计算患者预后不良的可能性,结果显示,当 $P=0.85$ 时,约登指数数值为76.52,达到最大,模型预测效果较好。

2.7 模型验证 以患者Hp感染是否合并胃癌为状态变量进行验证预测模型的准确度。构建ROC曲线及校准曲线,计算相关指标。AUC验证前后分别为0.894和0.817,敏感度分别为92.31%和90.04%,特异度分别为88.72%和86.24%,准确率93.76%和92.11%,平均绝对误差分别为0.008和0.072;校正曲线显示斜率接近1,见表5、图1。

3 讨论

本研究结果表明,HopQ基因多态性与Hp感染

表1 两组临床资料比较

指标	对照组(n=102)	观察组(n=113)	χ ² (t)值	P值
年龄(岁)	58.2±8.2	60.3±6.5	(2.04)	< 0.05
体质量指数(kg/m ²)	23.16±3.08	22.90±3.10	(0.63)	> 0.05
性别(男/女,例)	53/49	63/50	0.31	> 0.05
高血压史(有/无,例)	28/74	34/79	0.18	> 0.05
家族史(有/无,例)	38/64	44/69	0.06	> 0.05
吸烟史(有/无,例)	28/74	46/67	4.17	< 0.05
饮酒史(有/无,例)	29/73	33/80	0.01	> 0.05
TNM分期(I+II/III+IV,例)	53/49	43/70	4.19	< 0.05
浸润深度(T1+T2/T3+T4,例)	59/43	47/66	5.66	< 0.05
肿瘤部位(胃体/胃底贲门/胃窦,例)	43/30/29	48/32/33	0.03	> 0.05
分化程度(高/中低,例)	64/38	47/66	9.60	< 0.05

合并胃癌患者有一定相关性。HopQ 基因 rs1649535 位点的 CC、AC 型基因可能影响了 HopQ 蛋白的功能或表达水平,进而影响了宿主细胞对 Hp 感染的响应和胃癌的发展进程。CC 型基因与更高的胃癌风险相关联,因为它可能赋予了 Hp 更强的毒力或逃避宿主免疫的能力。随着年龄的增长,CC 型基因对胃癌风险的影响更为显著^[9-10]; CC 型基因患者中有更多吸烟者,吸烟与 CC 型基因之间存在某种协同作用,共同增加了胃癌的风险。CC 型基因患者在 TNM 分期中更倾向于 III~IV 期,且浸润深度更深(T3+T4),这表明 CC 型基因与胃癌的进展和侵袭性有关^[11]。CC 型基因通过影响细胞增殖、凋亡、迁移等过程,促进了胃癌细胞的生长和扩散^[12]。CC 型基因患者胃癌的分化程度更差,这意味着 CC 型基因与胃癌的恶性程度有关,低分化肿瘤通常具有更高的增殖能力和更强的侵袭性,预后也更差。

HopQ 基因 rs1038522 位点的 TT 型、TC 型基因会通过影响 HopQ 蛋白的结构或功能,进而影响 Hp 的毒力以及宿主细胞对感染的响应。TT 型基因赋予 Hp 更强的致病能力,或与宿主细胞的相互作用更为复杂,从而增加了胃癌的风险。结果表明,TT 型

基因与胃癌的早发或家族聚集性有关。家族史是胃癌的一个重要风险因素,而 TT 型基因可能进一步加剧了这种风险。同样结果表明,吸烟与 TT 型基因之间存在某种协同作用,共同促进了胃癌的发生,TT 型基因可能增加了吸烟对胃黏膜的损害。TT 型基因患者在 TNM 分期中更倾向于晚期,且浸润深度更深,这表明 TT 型基因与胃癌的进展和侵袭性密切相关,可能通过影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力来发挥作用。结果表明,TT 型基因患者的肿瘤部位更常见于胃底或胃体,且分化程度更低,这进一步揭示了 TT 型基因与胃癌生物学特性的关系,肿瘤部位和分化程度是胃癌预后的重要因素,TT 型基因可能通过影响这些因素来影响患者的预后。

多因素 Logistic 分析结果显示,HopQ(rs1649535) CC 型基因、HopQ(rs1038522) TT 型基因、年龄、TNM 分期 III~IV 期、浸润深度 T3+T4 及分化程度中低分化均为患者感染 Hp 合并发生胃癌的危险因素(均 $P < 0.05$)。分析其原因为:HopQ 基因 rs1649535 位点和 rs1038522 位点的 CC 型和 TT 型可能影响了基因的表达或功能,进而影响了宿主细胞对 Hp 感染的免疫反应或细胞修复机制,从而增加了胃癌发生的风险。年龄是多种癌症包括胃癌的一个重要风

表 2 两组 HopQ 基因型频率比较

指标	对照组(n=102)		观察组(n=113)		χ^2 值	P 值
	频数	频率(%)	频数	频率(%)		
rs1649535	CC	36	35.29	57	50.44	7.13 < 0.05
	AC	35	34.31	37	32.74	
	AA	31	30.39	19	16.81	
rs1038522	CC	28	27.45	20	17.70	10.23 < 0.05
	TC	49	48.04	42	37.17	
	TT	25	24.51	51	45.13	

表 3 两组 HopQ 等位基因频率比较

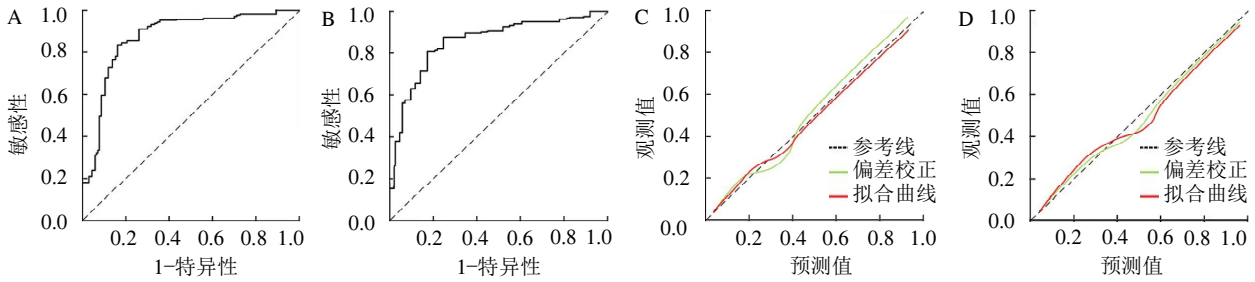
指标	对照组(n=102)		观察组(n=113)		χ^2 值	P 值
	频数	频率(%)	频数	频率(%)		
rs1649535	C	107	52.45	151	66.81	9.21 < 0.05
	A	97	47.55	75	33.19	
rs1038522	C	105	51.47	82	36.28	10.06 < 0.05
	T	99	48.53	144	63.72	

表 4 Hp 感染合并胃癌发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
HopQ(rs1649535)CC 型基因型	0.410	0.203	4.08	1.507(1.302 ~ 1.725)	< 0.05
HopQ(rs1038522)TT 型基因型	1.781	0.743	5.74	5.935(5.143 ~ 6.951)	< 0.05
年龄	0.329	0.130	6.42	1.390(1.129 ~ 1.665)	< 0.05
吸烟史	1.038	0.849	1.49	2.825(2.634 ~ 3.264)	> 0.05
TNM 分期 III~IV 期	1.075	0.394	7.44	2.931(2.736 ~ 3.148)	< 0.05
浸润深度 T3+T4	1.827	0.730	6.26	6.214(5.987 ~ 6.439)	< 0.05
分化程度中低分化	1.399	0.706	3.92	4.053(3.426 ~ 4.629)	< 0.05

表 5 内部验证前后模型区分度指标比较

检测项目	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	阳性似然比	阴性似然比	诊断比值比	阳性预测值	阴性预测值
验证前	0.894(0.832 ~ 0.973)	92.31	88.72	93.76	16.724	0.163	133.240	0.602	0.986
Bootstrap 验证后	0.817(0.735 ~ 0.916)	90.04	86.24	92.11	14.371	0.149	121.873	0.541	0.934



注:A 为内部验证前 ROC 曲线,B 为内部验证后 ROC 曲线,C 为内部验证前校准曲线,D 为内部验证后校准曲线

图1 预测感染 Hp 合并胃癌发生的模型验证

险因素,随着年龄的增长,机体的免疫功能逐渐下降,对 Hp 感染的清除能力减弱,同时细胞修复和更新机制也可能减缓,导致累积的 DNA 损伤难以修复,增加了胃癌的发生风险^[1]。TNM 分期中的 III~IV 期表示肿瘤已经扩散到周围组织或远处器官,这是癌症进展到晚期的标志,晚期患者往往伴有更广泛的肿瘤浸润和淋巴结转移,预后较差。浸润深度 T3+T4 意味着肿瘤已经穿透胃壁全层并可能侵犯到周围器官或组织,这种深度的浸润通常与更高的局部复发率和远处转移率相关,从而增加了胃癌的死亡风险。中低分化癌细胞恶性程度较高,这类肿瘤通常生长较快,更容易发生侵袭和转移^[13]。将上述因素纳入预测模型,绘制 ROC 曲线,结果显示 AUC 为 0.894,提示构建预测模型对感染 Hp 合并发生胃癌具有良好的预测价值,为临床决策提供有力支持。

综上所述,HopQ 基因 rs1649535、rs1038522 位点与 Hp 感染合并胃癌发生风险具有相关性,这为进一步研究胃癌发生机制提供新的理论依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 武劼:实验操作、论文撰写;于可:数据整理、统计学分析;王丽静:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] KUMAR S, METZ D C, ELLENBERG S, et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: A large cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 527-536.

[2] 梁仁杰,卫利民,徐斌,等.胃癌患者组织中 p53、axin 蛋白表达与 hp 感染和病理特征的关系分析[J].*中国实验诊断学*,2020,24(11): 1811-1815.

[3] JING G F, LV J, YANG M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: A meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1378-1386.

[4] ANSARI S, YAMAOKA Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(11): 677.

[5] TAXAUER K, HAMWAY Y, RALSER A, et al. Engagement of CEACAM1 by *Helicobacter pylori* HopQ is important for the activation of non-canonical NF- κ B in gastric epithelial cells[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(8): 1748.

[6] ZEY AULLAH M, ALSHAHRANI A M, AHMAD I. Association of *Helicobacter pylori* infection and host cytokine gene polymorphism with gastric cancer[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 8810620.

[7] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012.

[8] 樊丽媛,李梦鸽,何义富,等.幽门螺杆菌感染相关胃癌化疗患者症状群特征[J].*中华医院感染学杂志*,2024,34(2):200-204.

[9] 申飞飞,李小环,祁代华,等.幽门螺杆菌感染基因型与胃肠疾病的关系[J].*中华医院感染学杂志*,2022,32(3):417-421.

[10] 任帅,李倩,朱梦怡,等.遗传变异与幽门螺杆菌感染在胃癌发生中的交互作用[J].*中华疾病控制杂志*,2021,25(9):1034-1041.

[11] 徐佳升,王彪,谢川.幽门螺杆菌菌株特异性与胃癌关系研究进展[J].*中国全科医学*,2018,21(18):2258-2262,2268.

[12] FERRO A, MORAIS S, PELUCCHI C, et al. Smoking and *Helicobacter pylori* infection: An individual participant pooled analysis (stomach cancer pooling- StoP project)[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(5): 390-396.

[13] HU K W, WANG S L, WANG Z K, et al. Clinicopathological risk factors for gastric cancer: A retrospective cohort study in China[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e030639.

收稿日期:2024-10-10

(本文编辑:钟美春)