



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.018

• 论著摘要 •

转化生长因子- β_1 、Smad 同源物 4 和白细胞介素-6 在胃癌患者中的表达与幽门螺杆菌感染的相关性分析

白锦秀 武文杰 秦志山 孔森源

[摘要] **目的** 分析转化生长因子(TGF)- β_1 、Smad 同源物 4(Smad4)和白细胞介素(IL)-6 在胃癌患者中的表达与幽门螺旋杆菌(Hp)感染的相关性。**方法** 纳入于本院接受诊治的 106 例胃癌患者,比较其癌组织与癌旁组织 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 阳性表达率及阳性评分;比较不同特征胃癌患者癌组织这 3 项指标的阳性评分。采用 Kendall's tau-b 法分析上述 3 项指标表达与胃癌患者临床特征的相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估上述 3 项指标对胃癌患者感染 Hp 的影响。**结果** 癌组织 TGF- β_1 、IL-6 阳性表达率及阳性评分均高于癌旁组织,而 Smad4 阳性表达率及阳性评分均低于癌旁组织($P < 0.05$)。Kendall's tau-b 相关分析结果显示,分化程度、临床分期、淋巴结转移、Hp 感染与 TGF- β_1 、IL-6 表达均呈正相关,与 Smad4 表达均呈负相关($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,TGF- β_1 、IL-6 表达上调、Smad4 表达下降均是胃癌患者感染 Hp 的影响因素($P < 0.05$)。**结论** TGF- β_1 、Smad4 和 IL-6 在胃癌患者中呈异常表达趋势,且与 Hp 感染具有密切关联,观察其变化有利于为临床诊治提供指导依据。

[关键词] 转化生长因子- β_1 ; Smad 同源物 4; 白细胞介素-6; 胃癌; 幽门螺杆菌感染

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A

作者单位:056001 河北省邯郸市中心医院内窥镜中心

通讯作者:孔森源,E-mail:17734315755@163.com

会导致蛋白尿,最终导致肾小球硬化。在本研究中,DKD 大鼠表现出促凋亡蛋白(Bax 和 Cleaved caspase-3)的表达增加,而利拉鲁肽干预显著降低了 Bax 和 Cleaved caspase-3 的表达。利拉鲁肽对细胞凋亡的影响也通过 TUNEL 染色得到证实。DKD 组凋亡肾小球和肾小管上皮细胞数量显著增加,利拉鲁肽干预后显著改善。这些结果表明,利拉鲁肽可减少 STZ 诱导的肾小球和肾小管上皮细胞凋亡。

综上所述,利拉鲁肽参与调节 DKD 进展的新途径,而利拉鲁肽抑制 PERK/eIF2/ATF4/CHOP 相对表达可能是改善内质网自噬介导的足细胞损伤和治疗 DKD 的潜在策略。

参 考 文 献

- [1] Fralick M, Jenkins AJ, Khunti K, et al. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(4):199-204.
- [2] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6):14791641211058856.
- [3] Kong FJ, Wu JH, Sun SY, et al. Liraglutide ameliorates cognitive decline by promoting autophagy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway in a streptozotocin-induced mouse model of diabetes[J]. Neuropharmacology, 2018, 15(131):316-325.
- [4] Das CK, Linder B, Bonn F, et al. BAG3 Overexpression and Cytoprotective Autophagy Mediate Apoptosis Resistance in Chemoresistant Breast

- Cancer Cells[J]. Neoplasia, 2018, 20(3):263-279.
- [5] Cui X, Liang H, Hao C, et al. Liraglutide preconditioning attenuates myocardial ischemia/ reperfusion injury via homer1 activation[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(5):6625-6633.
- [6] Alshehri AS. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis[J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(4):984-997.
- [7] Zhou L, Chen X, Lu M, et al. Wnt/ β -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria[J]. Kidney Int, 2019, 95(4):830-845.
- [8] Chang DY, Li MR, Yu XJ, et al. Clinical and Pathological Characteristics of Patients With Nonproteinuric Diabetic Nephropathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 26(12):761386.
- [9] Sheng H, Zhang D, Zhang J, et al. Kaempferol attenuated diabetic nephropathy by reducing apoptosis and promoting autophagy through AMPK/mTOR pathways[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 30(9):986825.
- [10] Sureshbabu A, Ryter SW, Choi ME. Oxidative stress and autophagy: crucial modulators of kidney injury[J]. Redox Biol, 2015, 4:208-214.
- [11] Livingston MJ, Shu S, Fan Y, et al. Tubular cells produce FGF2 via autophagy after acute kidney injury leading to fibroblast activation and renal fibrosis[J]. Autophagy, 2023, 19(1):256-277.
- [12] Hayashi-Nishino M, Fujita N, Noda T, et al. A subdomain of the endoplasmic reticulum forms a cradle for autophagosome formation[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(12):1433-1437.
- [13] Mochida K, Nakatogawa H. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum[J]. EMBO Rep, 2022, 23(8):e5192.
- [14] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. Cell, 2008, 132(1):27-42.
- [15] Li J, Zheng S, Ma C, et al. Research progress on exosomes in podocyte injury associated with diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 20(14):1129884.

(收稿日期:2024-12-24)

(本文编辑:李丹青)

胃癌患者因具有较高的病死率而在临床上备受关注。经流行病学调查,其病死率在所有恶性肿瘤中排名第二。尽管随着医疗技术的不断发展,胃癌控制率得到明显提升,但远期生存率仍较低^[1]。有数据显示,胃癌晚期患者的 5 年生存率仅为 20%~25%^[2]。可能与发病早期无典型临床表现有关,大部分患者在确诊时已进入中晚期,错过了手术根治最佳时机,导致预后不良。据临床研究发现,幽门螺杆菌(Hp)可能会促进胃癌的发生和发展。但临床上对于其具体作用机制尚未完全明确^[3]。转化生长因子(TGF)- β_1 为参与细胞增殖、分化及免疫调节等过程的重要信号通路。有研究指出,其在胃癌患者中呈异常表达^[4]。Smad 同源物 4(Smad4)为近年来新发现的抑癌基因,在 TGF- β_1 信号通路转导过程中发挥重要作用。白细胞介素(IL)-6 为临床常见炎症因子,有研究表明其水平的上调可能会影响癌细胞的浸润及黏附能力^[5],但对于 TGF- β_1 、Smad4 及 IL-6 与 Hp 感染是否存在密切关联尚不清楚。据此,本研究选取 106 例胃癌患者作为研究对象,旨在探讨 TGF- β_1 、Smad4 和 IL-6 在胃癌患者中的表达及其与 Hp 感染的相关性。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2023 年 1 月~2023 年 12 月于本院接受诊治的 106 例胃癌患者。纳入标准:(1)均符合《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)》^[6]中关于胃癌的诊断标准,且均为首次确诊;(2)既往未接受过放疗或行胃切除术;(3)年龄>18 岁;(4)认知功能正常。排除标准:(1)预计生存时间<6 个月;(2)远处转移;(3)脑梗死或颅脑损伤;(4)精神障碍类疾病。本研究经我院伦理委员会审核通过。

2. 方法

(1)收集所有患者的一般临床资料:包括性别、年龄、家族史、分化程度、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移与 Hp 感染情况。

(2)TGF- β_1 、Smad4、IL-6 测定:采用免疫组化法测定上述 3 项指标在不同组织中的表达水平。在胃镜下取得癌组织和癌旁组织样本,经固定、脱水、包埋后制作病理切片(4 μ m),采用 SP 试剂盒染色,将 PBS 作为阴性对照,已知的阳性切片作为阳性对照。显微镜下观察每张切片,并随机选取 5 个高倍镜视野($\times 400$),根据染色强度、阳性细胞数量进行综合评估:(1)染色强度评分分为 0 分(无染色)、1 分(浅黄色)、2 分(棕黄色)与 3 分(棕褐色);(2)阳性细胞数量评分分为 0 分(无阳性细胞)、1 分(<25%)、2 分(25%~50%)与 3 分(>50%);总分为 3~6 分者定义为阳性,<3 分者定义为阴性。

(3)Hp 感染检测:于患者入院时采用¹⁴C 尿素呼气试验测定,以红外质谱检测仪的基线值>2.5 表示为阳性。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用

Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kendall's tau-b 法分析 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 表达与胃癌患者临床特征的相关性;采用多因素 logistic 回归分析评估 TGF- β_1 、IL-6、Smad4 对胃癌患者感染 Hp 的影响。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 所有患者一般临床资料:106 例胃癌患者中,男 55 例、女 51 例,年龄 36~76 岁,平均年龄(56.70 $\pm$ 11.83)岁;胃癌家族史 23 例;分化程度:低分化 37 例、中/高分化 69 例;肿瘤直径 1~7 cm,平均直径(2.83 $\pm$ 1.65)cm;临床分期:I~II 期 72 例,III~IV 期 34 例;淋巴结转移 28 例;Hp 感染 30 例。

2. 不同组织 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 阳性表达率比较:癌组织 TGF- β_1 、IL-6 阳性表达率及阳性评分均高于癌旁组织,而 Smad4 阳性表达率及阳性评分均低于癌旁组织($P<0.05$)。见表 1。

3. 不同特征胃癌患者癌组织 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 阳性评分比较:与各自对应的中/高分化、临床分期 I~II 期、无淋巴结转移、Hp 感染阴性患者比较,低分化、临床分期 III~IV 期、有淋巴结转移、Hp 感染阳性的胃癌患者癌组织 TGF- β_1 、IL-6 阳性评分均更高,Smad4 阳性评分均更低($P<0.05$)。见表 2。

4. TGF- β_1 、Smad4、IL-6 表达水平与胃癌患者临床特征的相关性分析:Kendall's tau-b 相关分析结果显示,分化程度、临床分期、淋巴结转移、Hp 感染与 TGF- β_1 、IL-6 表达均呈正相关,与 Smad4 表达均呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 表达与胃癌患者临床特征的 Kendall's tau-b 相关性分析结果

指标	TGF- β_1		Smad4		IL-6	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
分化程度	0.449	<0.001	-0.341	<0.001	0.415	<0.001
临床分期	0.511	<0.001	-0.425	<0.001	0.470	<0.001
淋巴结转移	0.431	<0.001	-0.510	<0.001	0.462	<0.001
Hp 感染	0.548	<0.001	-0.228	0.009	0.563	<0.001

5. TGF- β_1 、IL-6、Smad4 与胃癌患者感染 Hp 的相关性分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,TGF- β_1 、IL-6 表达上调、Smad4 表达下降均是胃癌患者感染 Hp 的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 TGF- β_1 、IL-6、Smad4 对胃癌患者感染 Hp 的多因素 logistic 回归分析结果

指标	B 值	$S.E.$	Wald	P 值	OR 值	95% CI
TGF- β_1	1.098	0.250	19.210	<0.001	2.997	1.835~4.896
Smad4	-0.477	0.189	6.389	0.011	0.621	0.429~0.898
IL-6	1.271	0.269	22.329	<0.001	3.566	2.104~6.041

表 1 不同组织 TGF- β_1 、Smad4、IL-6 阳性表达及阳性评分比较结果[例,(%)]

组别	例数	阳性表达			阳性评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]		
		TGF- β_1	Smad4	IL-6	TGF- β_1	Smad4	IL-6
癌组织	106	74(69.81)	33(31.13)	71(66.98)	4.00(2.00,6.00)	2.00(1.00,3.00)	4.00(2.00,5.00)
癌旁组织	106	39(36.79)	78(73.58)	42(39.62)	2.00(1.00,3.00)	4.00(2.00,5.00)	2.00(1.25,3.00)
χ^2 值		23.214	38.293	15.937	-5.556	-6.638	-4.669
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同特征胃癌患者癌组织 TGF-β₁、Smad4、IL-6 阳性评分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	例数	TGF-β ₁ 阳性评分	Smad4 阳性评分	IL-6 阳性评分
性别				
男性	55	4.0(1.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	4.0(1.0,5.0)
女性	51	4.0(2.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	4.0(2.0,5.0)
年龄				
<60 岁	42	4.0(2.0,6.0)	2.0(1.0,2.3)	4.0(2.0,5.3)
≥60 岁	64	4.0(2.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	3.5(1.0,5.0)
家族史				
有	23	4.0(2.0,5.0)	2.0(1.0,3.0)	3.0(1.0,5.0)
无	83	4.0(2.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	4.0(2.0,6.0)
分化程度				
低分化	37	6.0(5.0,6.0)	1.0(0.5,2.0)	5.0(4.5,6.0)
中/高分化	69	3.0(1.0,4.0) ^a	2.0(2.0,3.0) ^a	3.0(1.0,4.0) ^a
肿瘤直径				
>2 cm	39	4.0(3.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	4.0(2.0,6.0)
≤2 cm	67	4.0(1.0,6.0)	2.0(1.0,3.0)	4.0(1.0,5.0)
临床分期				
Ⅲ~Ⅳ期	34	6.0(5.0,6.0)	1.0(0,1.0)	5.0(5.0,6.0)
Ⅰ~Ⅱ期	72	3.0(1.0,4.0) ^b	2.0(2.0,3.0) ^b	3.0(1.0,4.0) ^b
淋巴结转移				
有	28	6.0(5.0,6.0)	1.0(0,1.0)	5.5(5.0,6.0)
无	72	3.0(1.0,5.0) ^c	2.0(2.0,3.0) ^c	3.0(1.0,4.0) ^c
Hp 感染				
阳性	30	6.0(6.0,6.0)	1.0(1.0,2.0)	6.0(6.0,6.0)
阴性	76	3.0(1.0,4.8) ^d	2.0(1.0,3.0) ^d	3.0(1.0,4.0) ^d

注:与低分化比较,^a $P<0.05$;与临床分期Ⅲ~Ⅳ期比较,^b $P<0.05$;与有淋巴结转移比较,^c $P<0.05$;与 Hp 感染阳性比较,^d $P<0.05$

讨 论

近年来,随着临床对胃癌发病机制的进一步探究,发现 TGF-β₁ 在胃癌患者中呈异常升高趋势,且其表达水平受癌细胞增殖、分化等生物学行为影响^[7]。针对 TGF-β₁ 分析,发现其是由免疫细胞分泌的一种多肽生长因子,在正常情况下,其以非生物活性存在,但当机体受到癌细胞侵袭时,这种非生物活性状态会发生改变^[8]。在胃癌患者中,癌细胞的侵袭可触发机体免疫反应,除激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞攻击、杀害癌细胞外,还会释放大量的 TGF-β₁,并通过抑制机体免疫反应,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击^[9]。同时 TGF-β₁ 的大量释放可能会通过诱导结缔组织生长因子、血管内皮生长因子分泌,促使新生血管生成,为癌细胞的生长、扩散提供有利条件^[10-11]。Smad4 是一种参与 TGF-β 超家族信号转导的蛋白。在正常生理状态下, TGF-β 与其受体结合后,会通过激活 Smad4,实现细胞内信号传递,对维持细胞正常生长发育具有重要作用。但在胃癌患者中,Smad4 的表达及其功能可能会受到损害,而这又会导致细胞内信号传递异常,通过使细胞异常增殖,促进肿瘤发生发展。IL-6 是由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞所产生的炎性因子,其在肿瘤细胞增殖、浸润及转移过程中,由肿瘤抗原通过刺激免疫细胞而大量产生和分泌;而 IL-6 水平的上调又会通过刺激癌细胞的增殖和分化,促进肿瘤的生长及扩散。本研究结果显示,癌组织 TGF-β₁、IL-6 阳性表达率、阳性评分均高于癌旁组织,而 Smad4 阳性表达率、阳性评分均低于癌旁组织;相关性分析结果也显示,胃癌患者的分化程度、临床分

期、淋巴结转移、Hp 感染与 TGF-β₁、IL-6 表达均呈正相关,与 Smad4 表达均呈负相关,说明 TGF-β₁、IL-6、Smad4 参与了胃癌发生发展过程。

侯静芳等^[11]的研究指出, Hp 感染是胃癌发生重要危险因素;经临床调查,约有 60.00% 的胃癌患者合并 Hp 感染;针对 Hp 分析,发现其具有致癌作用,可能是 Hp 定植胃黏膜上,可通过产生过氧化物歧化酶、蛋白溶解酶等代谢产物,破坏胃黏膜结构,引发炎症反应;同时在 Hp 感染的作用下,也能通过损害胃壁细胞,导致其出现空泡变性,引起癌前病变,进一步加速胃癌的发生和发展。本文基于上述对 TGF-β₁、IL-6、Smad4 的分析,发现其表达可能会受 Hp 感染影响。究其原因分析,可能是 Hp 感染引发的炎症反应可刺激胃黏膜细胞大量产生 TGF-β₁、IL-6,并影响 Smad4 表达和活性;而在 Hp 感染作用下引起 TGF-β₁、IL-6 表达上调和 Smad4 下降又会加剧对胃黏膜的损害并引起胃黏膜细胞异常增生、分化,促进胃癌发展。本研究多因素 logistic 回归分析结果表明, TGF-β₁、IL-6 表达上调、Smad4 表达下降与胃癌患者感染 Hp 关系密切,进一步验证了上述论点。

综上所述, TGF-β₁、Smad4 和 IL-6 在胃癌患者中呈异常表达趋势,且与 Hp 感染具有密切关联,观察其变化有利于为临床诊治提供指导依据。

参 考 文 献

[1] 杜海燕,王鲲鹏,路阳. TGF-β₁、claudin-1 在胃息肉与胃癌中的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(3):433-437.

[2] Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. Nat Med,2023,29(8):2133-2141.

[3] 郑轶,刘颜敏,陈志涛,裴昕屿,龚旭阳,张姮. 幽门螺杆菌感染的胃癌和癌前病变组织中肿瘤坏死因子-α 的表达及临床意义[J]. 临床内科杂志,2020,37(10):718-720.

[4] 刘楠楠,姜晶,齐冬雪,等. TGF-β₁ 与 Smad4 在乳腺导管癌组织中的表达及意义[J]. 北华大学学报(自然科学版),2023,24(2):185-188.

[5] O'Mahony D, Power SP, Power DG. Human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic gastric cancer in complete sustained remission with trastuzumab[J]. Lancet,2023,401(10378):772.

[6] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.

[7] 彭进,王伟宁,罗文,等. 胃癌患者幽门螺旋杆菌感染程度与 PD-1、PD-L1 表达水平的相关性[J]. 中国临床研究,2022,35(11):1565-1569.

[8] 王楠,房玉海,高雪茹,等. 胃癌患者幽门螺杆菌感染与 EGF、EGFR、HER2 表达相关性分析[J]. 重庆医学,2022,51(16):2781-2784,2788.

[9] Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2023,24(11):1181-1195.

[10] Xu BB, Zheng ED, Sun HY, et al. Comprehensive analysis of circular RNA-associated competing endogenous RNA networks and immune infiltration in gastric cancer[J]. Transpl Immunol,2023,77:101793.

[11] 侯静芳,杨华,王进海. 胃癌合并 Hp-L 感染患者 MIF、MMP-9、VEGF 和炎症因子的表达水平及临床意义[J]. 海南医学,2021,32(11):1380-1383.