

Hp感染、G-17及PG与结直肠癌关系的研究进展

房清超¹, 赵玲莉^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为第三大癌症, 仅位列肺癌和乳腺癌之后, 也是全球第四大肿瘤死亡原因。研究表明, 结直肠癌的发生发展与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、胃泌素-17 (gastrin-17, G-17)及胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)有一定相关性, 本文对近年来的相关研究进行讨论, 期望为结直肠癌的早期筛查及诊断提供新的思路和临床依据。

关键词

结直肠癌, 幽门螺杆菌, 胃泌素, 胃蛋白酶原

Research Progress on the Association between Hp Infection, G-17, PG and Colorectal Cancer

Qingchao Fang¹, Lingli Zhao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

Abstract

Colorectal cancer (CRC), the third largest cancer, is the most common cancer after lung cancer and breast cancer, and is also the fourth leading cause of tumor death worldwide. Studies have shown that the occurrence and development of colorectal cancer are correlated with *Helicobacter pylori*

*通讯作者。

(Hp) infection, gastrin-17 (G-17) and pepsinogen (PG). This article discusses relevant studies in recent years, hoping to provide new ideas and clinical basis for early screening and diagnosis of colorectal cancer.

Keywords

Colorectal Cancer, *Helicobacter pylori*, Gastrin, Pepsinogen

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

在全球范围内, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为第三大癌症, 仅位列肺癌和乳腺癌之后, 患病率在 2018 年位居女性第二位, 男性第三位。它也是全球第二大肿瘤死亡原因, 尽管发病率和死亡率在全球范围内存在一定的地理差异, 但在亚洲地区的发病率和死亡率最高[1]。该疾病常见于 55~85 岁的男性和女性, 常见的危险因素包括肥胖、家族史和缺乏身体活动等[2]。早发现、早诊断、早治疗能够有效降低结直肠癌的死亡率。当前, 结肠镜检查因其高度敏感性和特异性的特点, 已成为结直肠癌筛查的金标准。然而, 该检查方法相对昂贵, 且需要经验丰富的内窥镜医生和较高的患者依从性[3]。目前, 尽管风险因素的减少和治疗方法的改进对其贡献较小, 但筛查 CRC 仍然是降低该病发病率和死亡率的最重要和最具成本效益的策略[4]。

结直肠息肉(*Colorectal polyp*)属于结直肠黏膜增生形成的赘生物, 显著特点是从肠黏膜表面突出到肠腔内。这类疾病在未行病理检查确定其性质前, 统一称之为息肉。一般情况下, 息肉无明显临床症状, 所以难以被重视, 往往在内镜检查中偶然发现。随着结肠镜检查的普及, 结直肠息肉的发现率明显上升。有统计数据显示, 在 50 岁且无临床症状、平均患病风险人群中, 结肠镜检查出结直肠息肉的患病率超过 25% [5]。在病理学中, 结直肠息肉分为腺瘤性、炎性、增生性和错构瘤型息肉, 其中腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变[6]。学者们普遍认同“腺瘤 - 不典型增生 - 癌”这一疾病进展模式, 尽早治疗结直肠腺瘤疾病, 对预防 CRC 的发生发展具有重要意义。所以, 早期发现并彻底根除结直肠息肉是 CRC 二级预防的主要措施之一。由于受到经济因素、认知水平及检查本身的侵入性等因素的影响, 结肠镜检查即便作为诊断金标准, 也很难在临床上广泛推广。因此, 寻找一种新的诊疗方法, 对医生初步掌握被检者情况、评估患者是否需要进一步行侵入性检查, 以及减轻患者经济负担、提高患者依从性、建立良好医患关系均具有积极意义。有研究者[7]指出, 消化道肿瘤与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、胃泌素-17 (gastrin-17, G-17)和胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)有相关性。基于此, 利用 ^{13}C 呼气试验及血清学检验等非侵入性检查要比结肠镜检查更加便捷且易于患者接受。现就 Hp 感染、G-17 及 PG 与结直肠癌关系的研究进展进行如下讨论。

2. 幽门螺杆菌感染

2.1. Hp 感染与结直肠癌的关系

幽门螺杆菌是一种常见的革兰阴性杆菌, 依靠其独特的毒力因子, 可以在胃腔内长久定植。Hp 在人群中的感染率很高, 影响了全球至少 75%以上的人口[8], 消化系统的很多疾病都与它有关。2017 年, 世

卫生组织(World Health Organization, WHO)将其认定为 I 类致癌物。Hp 的传播以经口途径为主, 并且受到当地经济发展水平、医疗卫生条件和风俗习惯等影响, 例如国内很多地方没有使用公筷的习惯, 这就导致 Hp 感染有明显的群聚现象, 所以部分学者又将其列为传染性疾病[9]。

1982 年, 澳大利亚学者 Marshall 和 Warren 首次成功分离出 Hp, 并认定 Hp 与慢性胃炎相关, 自此之后, 科学家们对幽门螺旋杆菌的研究提起极大兴趣。大量临床研究证明, 消化系统的诸多疾病如慢性萎缩性胃炎、消化性溃疡甚至胃癌都与 Hp 的感染离不开关系。与此同时, 从事临床工作的学者们转换研究方向, 着手探索 Hp 感染与结直肠息肉和 CRC 等肠道疾病的关系。Hong 和 Lee 等[10]学者主持的横断面研究结果表明, Hp 感染与结直肠腺瘤风险的适度增加有关。而索依鲁等[11]学者的研究虽然不足以证明 Hp 阳性与结直肠肿瘤之间存在明确的相关性, 但结果证实了结肠息肉与 Hp 有关。孙颖等[12]学者对 240 例患者进行对照研究发现, 在结肠息肉和结肠癌患者中, Hp 的检出率较高, 并且在幽门螺杆菌感染者中, 在降结肠、乙状结肠和直肠等部位出现多发息肉的患病风险增高, 由此研究者认为, 感染幽门螺杆菌极有可能是结肠息肉和结肠癌的病因之一。其他相关研究也指出, Hp 不仅与上消化道肿瘤密不可分, 还与结肠息肉、结肠癌等下消化道疾病密切相关[9] [13] [14]。李康[15]通过研究发现, 在结肠息肉患者中, 合并 Hp 感染的息肉类型依次为: 腺瘤性息肉患者、炎性息肉患者、多发息肉患者、单发息肉患者。其中, 腺瘤性息肉为癌症发生的前期表现, 证明 Hp 感染能够引起结肠息肉, 且伴随病情进展, 感染情况将逐步加剧, 从而加重病情, 导致结肠癌发生概率增加。在最近的研究中, 张建军[16]通过对 412 例患者的研究表明, 不同病理类型结肠息肉及不同病理类型结肠癌与 Hp 感染均存在显著的相关性。

2.2. Hp 的致病机制

2.2.1. 胃泌素

最近几年, 众多学者通过研究指出, Hp 感染与肠胃激素存在显著相关性, 最引人关注的是 Hp 对胃泌素的影响。Hp 感染能够导致血液中胃泌素水平的明显升高, G-17 水平的升高尤为突出。研究[17] [18] [19] [20]认为, 该机制可能是: Hp 产生的尿素酶(Urease)通过水解尿素产生氨, 中和了胃酸; 长期的 Hp 感染使胃壁细胞造成损伤, 胃酸分泌减少, 削弱了对胃窦 G 细胞的负性调控, 进而导致大量胃泌素由胃窦 G 细胞分泌而来。

2.2.2. 环氧化酶-2

资料显示, 在 Hp 阳性的研究对象中, 环氧化酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)的表达显著升高, 或许 COX-2 经炎症刺激诱导而过度表达可以解释这一现象。学者们认为, 多种前致癌物可以被 COX-2 激活, 从而激活原癌基因或导致抑癌基因发生突变, 从而导致肿瘤的产生。同样地, COX-2 能遏制抑癌基因的表达, 阻断肿瘤细胞凋亡的进程。除此之外, 学者们还认为, COX-2 在肿瘤血供、肿瘤细胞的浸润和转移等方面也发挥了作用[21] [22]。

2.2.3. 炎症反应

有学者[23]通过计数结直肠黏膜中髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)阳性细胞发现, CRC 患者的计数明显要高。Grahn 和 Maggio-Price 等学者的研究也表明, Hp 局部定植引起的慢性炎症反应与结肠息肉、结肠癌的发生发展相关[24] [25]。

2.2.4. 肠道菌群失调

长期的 Hp 感染致使胃酸分泌减少, PH 值上升, 进而肠道菌群失调, 结直肠黏膜遭到某些菌属的侵入, 引起炎症反应, 从而导致结直肠炎甚至结直肠肿瘤的发生[26]。另一方面, 菌群失调后, 肠道次级胆汁酸的产生增加, 后者可损伤 DNA 并使 DNA 甲基化, 使 CRC 的患病风险增加[27]。王兴民等[28]学者

认为, 微生物组可以通过作为 DNA 损伤和染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)的诱导剂, 调节细胞生长和死亡, 产生表观遗传变化, 调节宿主免疫反应, 在肿瘤发生的所有阶段启动和(或)促进 CRC。

2.2.5. 免疫反应

有学者[26] [29]认为, hp 的空泡毒素蛋白及细菌毒素相关蛋白可引起全身免疫反应, 进而诱导结肠息肉和结肠癌的发生发展。

3. 胃泌素-17 (G-17)

胃泌素是胃窦和十二指肠 G 细胞分泌的胃肠激素, 由剑桥大学生理学家 Edkins 首次发现并命名[30], 它能够刺激胃酸分泌, 促进胃肠道黏膜生长[31]。G-17 是酰胺化胃泌素, 在人体中占胃泌素总量的 9 成以上, 在促进胃黏膜细胞的增殖、分化和胃酸分泌等方面发挥重要功能[32]。

Georgopoulos 等[33]通过研究得出结论, 高胃泌素血症是结肠腺瘤的危险因素, 尤其是远端结肠。Copps 等[34]认为, 胃泌素及其加工中间体(胃泌素-17-甘氨酸, gastrin-17-Gly)可以促进结肠癌细胞的生长和结肠上皮组织的增生, 提高了结肠癌发病的几率。在江春平等[35]学者的研究中, 从 CRC 患者的血清中检出高水平的胃泌素, 并且 CRC 细胞可形成胃泌素分泌颗粒, 通过释放胃泌素作用于自身受体, 从而形成自反馈调节。

另一方面, 胃泌素可与表皮生长因子受体协同诱导 COX-2 持续过表达。COX-2 是合成前列腺素的关键酶之一, 在促进细胞生长、抑制细胞凋亡等方面发挥作用, 可诱导肿瘤血供的形成[36] [37]。杨波等[38]研究者认为, G-17 可能作为潜在的 COX-2 表达激活物, 诱导 COX-2 表达上调, 致使形成胃肠新生物。王斌峰等[31]学者的研究表明, 胃泌素在抑制人结肠癌细胞株的凋亡中发挥作用, 且在肿瘤组织中的表达量与肿瘤分化程度呈正相关。张雪梅等[39]众多学者研究发现, 胃泌素有可与胆囊收缩素 II 型受体(Cholecystokinin type II receptor, CCK2R)起作用, 阻断多种抑癌基因的活化过程, 从而在 CRC 的发生发展中发挥重要作用。常江[3]也在最新的研究中表示, 酰胺化的 G-17 以 CCK2R 依赖的方式促进结直肠癌细胞增殖。

4. 胃蛋白酶原(PG)

胃蛋白酶原由泌酸腺的主细胞合成, 由于生化特性和免疫原性不尽相同, 胃蛋白酶原可分为 PGI 和 PGII 两个亚群。PGI 的分泌来自胃底腺主细胞以及黏液颈细胞; 而 PGII 除了由上述细胞分泌外, 还可通过贲门腺、幽门腺和十二指肠腺产生。约有 1% 的 PG 在分泌后, 由胃黏膜毛细血管进入全身血液循环, 其余则直接进入了消化道。因其能够反映胃黏膜的腺体和细胞数量, 所以可作为胃黏膜状态的监测手段。

Kumar 和 Kumari 等[40]学者研究发现, 血清 PGII 的水平在合并有肠上皮化生的患者中相对较高, 意味着 PGII 可能在促进肠上皮化生方面发挥一定作用, 从而促进 CRC 的发生发展。也有相关报道提示, 血清 PGII 水平的高低和结直肠癌性息肉的发生密切相关[41]。有学者认为, 临床上可对结直肠癌患者定期监测血清 G-17、PGII 水平, 对于有异常的患者及早干预, 在一定程度上可能对结直肠癌进展成为结直肠癌起到防控作用[42]。

5. 展望

当前我国经济社会飞速发展, 人们的生活方式和饮食结构发生相应改变, CRC 的发病率也呈现出上升趋势。临床上对 CRC 的早期筛查手段仍然有限, 寻找简便有效的方法来提高早期结直肠疾病的检出率依旧是一项重要的任务。本文就近年来的研究进展进行讨论, 期望为进一步的临床研究提供帮助, 为 CRC 的早期筛查及诊断提供新的思路和临床依据。

参考文献

- [1] Onyiah, E.F., Hsu, W.F., Chang, L.C., *et al.* (2019) The Rise of Colorectal Cancer in Asia: Epidemiology, Screening, and Management. *Current Gastroenterology Reports*, **21**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0703-8>
- [2] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., *et al.* (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
- [3] 常江. 结直肠癌中 CCK2R 功能及其靶向重组毒素构建与可应用性研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CDFD&dbname=CDFDLAST2023&filename=1022834343.nh&v>
- [4] Edwards, B.K., Ward, E., Kohler, B.A., *et al.* (2010) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer*, **116**, 544-573. <https://doi.org/10.1002/cncr.24760>
- [5] 叶倩云, 刘凤斌. 大肠息肉发病相关风险因素及方法学研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1100-1103.
- [6] Pan, J., Cen, L., Xu, L., *et al.* (2020) Prevalence and Risk Factors for Colorectal Polyps in a Chinese Population: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6974. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63827-6>
- [7] 邓兆亨, 林文浩, 彭杰雄, 等. 胃蛋白酶原、胃泌素 17 和细胞毒素相关蛋白 A 检测在上消化道肿瘤中的价值[J]. 中国热带医学, 2018, 18(2): 162-165+175.
- [8] Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., *et al.* (2015) Global Burden of Gastric Cancer Attributable to *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*, **136**, 487-490. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>
- [9] 胡林, 王建新. 幽门螺杆菌感染与结肠息肉相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(24): 3776-3778.
- [10] Hong, S.N., Lee, S.M., Kim, J.H., *et al.* (2012) *Helicobacter pylori* Infection Increases the Risk of Colorectal Adenomas: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **57**, 2184-2194. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2245-x>
- [11] Soyulu, A., Ozkara, S., Alis, H., *et al.* (2008) Immunohistochemical Testing for *Helicobacter pylori* Existence in Neoplasms of the Colon. *BMC Gastroenterology*, **8**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-35>
- [12] 孙颖, 李诺, 温艳惠, 等. 幽门螺杆菌感染与结肠息肉相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 573-575.
- [13] Gravina, A.G., Zagari, R.M., de Musis, C., *et al.* (2018) *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases: A Review. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 3204-3221. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3204>
- [14] 李东, 赵卫东. 不同病理类型结肠息肉与幽门螺杆菌之间的关系[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(2): 150-153.
- [15] 李康. 幽门螺杆菌与结肠息肉的相关性分析[J]. 系统医学, 2022, 7(19): 132-135+139. <https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.19.132>
- [16] 张建军. 不同病理类型结肠息肉、不同病理类型结肠癌与幽门螺杆菌之间的相关性[J]. 当代临床医刊, 2023, 36(1): 115-116.
- [17] 刘浏, 贾柳萍, 黄鹤, 等. 幽门螺杆菌感染和胃泌素与结直肠腺瘤性息肉的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(2): 146-149.
- [18] 孙颖, 李诺, 温艳惠, 等. 幽门螺杆菌感染与结肠息肉相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 573-575.
- [19] 阮玉凤, 万霜, 孙璟, 等. 幽门螺杆菌感染与结直肠息肉发生的关系[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34(5): 344-347.
- [20] Konturek, P.C., Konturek, S.J. and Brzozowski, T. (2009) *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Cancerogenesis. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **60**, 3-21.
- [21] Inan Genç, A., Gok, S., Banerjee, S., *et al.* (2017) Valdecocix Recovers the Lipid Composition, Order and Dynamics in Colon Cancer Cell Lines Independent of COX-2 Expression: An ATR-FTIR Spectroscopy Study. *Applied Spectroscopy*, **71**, 105-117. <https://doi.org/10.1177/0003702816654164>
- [22] Mariani, F., Sena, P. and Roncucci, L. (2014) Inflammatory Pathways in the Early Steps of Colorectal Cancer Development. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 9716-9731. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9716>
- [23] Roncucci, L., Mora, E., Mariani, F., *et al.* (2008) Myeloperoxidase-Positive Cell Infiltration in Colorectal Carcinogenesis as Indicator of Colorectal Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **17**, 2291-2297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0224>
- [24] Grahn, N., Hmani-Aifa, M., Fransén, K., *et al.* (2005) Molecular Identification of *Helicobacter* DNA Present in Human

- Colorectal Adenocarcinomas by 16S rDNA PCR Amplification and Pyrosequencing Analysis. *Journal of Medical Microbiology*, **54**, 1031-1035. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46122-0>
- [25] Maggio-Price, L., Treuting, P., Zeng, W., *et al.* (2006) Helicobacter Infection Is Required for Inflammation and Colon Cancer in SMAD3-Deficient Mice. *Cancer Research*, **66**, 828-838. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2448>
- [26] 魏以召, 常玉英. 幽门螺杆菌与结肠息肉及结肠癌的相关性研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(17): 2654-2657.
- [27] 赖华生, 林志昭, 孟琰, 等. 结直肠癌早期筛查技术研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5): 752-756.
- [28] Wang, X., Yang, Y. and Huycke, M.M. (2017) Microbiome-Driven Carcinogenesis in Colorectal Cancer: Models and Mechanisms. *Free Radical Biology & Medicine*, **105**, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.504>
- [29] 黄永琴, 黄永坤. 幽门螺杆菌感染致胃肠疾病的免疫学相关机制[J]. 医学综述, 2011, 17(1): 50-53.
- [30] Ferrand, A. and Wang, T.C. (2006) Gastrin and Cancer: A Review. *Cancer Letters*, **238**, 15-29. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.06.025>
- [31] 王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 等. 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对 P38 信号转导通路的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(17): 1062-1069.
- [32] 朱春平, 赵建业, 钱维, 等. 不同 Hp 感染状态下血清胃泌素-17 对胃窦萎缩的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2017, 22(5): 282-286. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTlQOAiTRKibYIV5Vjs7iAEhECQAQ9aTiC5BjCgn0Rp4W22Gb7BWCvDTUcOCHjBaom_1LUqCVcKVJmUv2pVEM&uniplatform=NZKPT
- [33] Georgopoulos, S.D., Polymeros, D., Triantafyllou, K., *et al.* (2006) Hypergastrinemia Is Associated with Increased Risk of Distal Colon Adenomas. *Digestion*, **74**, 42-46. <https://doi.org/10.1159/000096593>
- [34] Copps, J., Murphy, R.F. and Lovas, S. (2009) The Production and Role of Gastrin-17 and Gastrin-17-Gly in Gastrointestinal Cancers. *Protein and Peptide Letters*, **16**, 1504-1518. <https://doi.org/10.2174/092986609789839269>
- [35] 江春平, 朱建伟, 陈玉泉, 等. 大肠癌患者血清及癌细胞胃泌素表达与其临床生物学行为的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2004(4): 264-267.
- [36] Slice, L.W., Hodikian, R. and Zhukova, E. (2003) Gastrin and EGF Synergistically Induce Cyclooxygenase-2 Expression in Swiss 3T3 Fibroblasts That Express the CCK2 Receptor. *Journal of Cellular Physiology*, **196**, 454-463. <https://doi.org/10.1002/jcp.10304>
- [37] Guo, Y.S., Cheng, J.Z., Jin, G.F., *et al.* (2002) Gastrin Stimulates Cyclooxygenase-2 Expression in Intestinal Epithelial Cells through Multiple Signaling Pathways. Evidence for Involvement of ERK5 Kinase and Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 48755-48763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209016200>
- [38] 杨波, 李心洁, 王彦人, 等. 幽门螺杆菌感染和血清胃泌素-17 与直肠息肉相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(5): 373-376.
- [39] 张雪梅, 阮君山, 刘丽娜, 等. 幽门螺杆菌、高胃泌素血症对结直肠癌形成的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(3): 316-320.
- [40] Kumar, S., Kumari, N., Mittal, R.D., *et al.* (2016) Pepsinogen-II 100 bp ins/del Gene Polymorphism and Its Elevated Circulating Levels Are associated with Gastric Cancer, Particularly with *Helicobacter pylori* Infection and Intestinal Metaplasia. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, **19**, 808-816. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0550-8>
- [41] 曹阳, 费素娟. Hp 细胞毒素相关蛋白 A 感染、胃泌素 17 及胃蛋白酶原 II 与结直肠腺瘤性息肉的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(10): 771-775.
- [42] 张怡, 高梦佳. 结直肠腺瘤合并 Hp 感染患者的临床特征、肠道菌群分布及血清 G-17、PGII 表达水平的变化[J]. 海南医学, 2022, 33(24): 3174-3177.