

幽门螺旋杆菌抗体分型与胃部疾病的关系

彭梦巧¹, 金雷^{*2}

(1. 江汉大学 医学部, 湖北 武汉 430056; 2. 湖北省第三人民医院 消化内科, 湖北 武汉 430033)

摘要:目的 统计分析不同抗体类型幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染在胃黏膜各阶段病变状态(非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、上皮内瘤变、胃癌)的分布关系及其临床意义。方法 纳入2019—2021年在江汉大学附属湖北省第三人民医院就诊2 081例住院患者,行C¹³呼气试验、血清学抗体检查、胃镜及病理学检查,根据胃镜及病理学检查结果将其分为非萎缩性胃炎(917例)、萎缩性胃炎(636例)、胃溃疡(406例)、上皮内瘤变(89例)、胃癌(33例)五组,统计分析不同毒素分型的Hp感染与患者年龄、不同胃镜诊断和病理诊断分型的关系。结果 各组Hp感染率从高到低依次为胃癌组、上皮内瘤变组、萎缩性胃炎组、胃溃疡组、非萎缩性胃炎组,各组Hp感染率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);2 081例患者中共检出I型Hp 653例,II型Hp 324例,各组Hp I型阳性率高于II型阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);各组Hp I型阳性率、II型阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);各组细胞毒素相关蛋白A(CagA)、细胞空泡毒素(VacA)、尿素酶(Ure)比较差异有统计学意义($P < 0.05$),并且随着年龄增长(≥ 50 岁),Ure抗体呈明显上升趋势;I型Hp阳性653例患者中,以CagA + VacA抗体(60.0%)为主,高于CagA抗体(36.2%)及VacA抗体(3.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$);II型Hp阳性324例患者中,各组UreB抗体阳性率(64.8%)高于本组UreA + UreB抗体阳性率(30.5%)以及UreA抗体阳性率(4.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胃部疾病与Hp感染密切相关,尤其是I型Hp高毒力菌株为胃部疾病的主要致病菌株,但II型Hp菌株感染不可忽视。

关键词:幽门螺旋杆菌;幽门螺旋杆菌抗体;胃部疾病

中图分类号:R573.02 文献标志码:A 文章编号:1673-0143(2023)04-0073-06

DOI:10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2023.04.009

Relationship of Antibody Typing of *Helicobacter pylori* and Gastric Disease

PENG Mengqiao¹, JIN Lei^{*2}

(1. School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China; 2. Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei, China)

Abstract: *Objective* To statistically analyze the distribution and clinical significance of different antibody types of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in various stages of gastric mucosa lesions (non-atrophic gastritis, atrophic gastritis, gastric ulcer, intraepithelial

收稿日期:2022-08-08

作者简介:彭梦巧(1994—),女,硕士生,研究方向:消化内科学。

*通信作者:金雷(1980—),男,副主任医师,硕士生导师,研究方向:消化道肿瘤基础与临床、消化系统危重症诊治及消化内镜诊疗技术。E-mail:15634619@qq.com

neoplasia, and gastric cancer). **Methods** 2 081 inpatients admitted to the Third People's Hospital of Hubei Province Affiliated to Jiangnan University from 2019 to 2021 were enrolled. The C^{13} breath test, serological antibody test, gastroscopy, and pathological examination were performed simultaneously. According to the results of gastroscopy and pathological examination, the patients were divided into five groups: non-atrophic gastritis (917 cases), atrophic gastritis (636 cases), gastric ulcer (406 cases), intraepithelial neoplasia (89 cases), and gastric cancer (33 cases). The relationship between Hp infection with different toxin types and patients' age, gastroscopy, and pathological diagnosis was statistically analyzed. **Results** The infection rate of Hp in each group from high to low was gastric cancer group, intraepithelial neoplasia group, atrophic gastritis group, gastric ulcer group, and non-atrophic gastritis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). A total of 653 cases of type I Hp and 324 cases of type II Hp were detected in 2 081 patients. The positive rate of type I Hp was higher than that of type II Hp in each group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in the positive rate of type I Hp and type II Hp among all groups ($P < 0.05$). There were significant differences in cytotoxin-associated protein A (CagA), vacuolar toxin (VacA), and urease (Ure) among all groups ($P < 0.05$), and Ure antibody increased with age (≥ 50). Among 653 patients with type I Hp positive, the CagA + VacA antibody (60.0%) was the main antibody, which was higher than CagA antibody (36.2%) and VacA antibody (3.6%), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among 324 patients with type II Hp positive, the positive rate of UreB antibody (64.8%) in each group was higher than that of UreA + UreB antibody (30.5%) and UreA antibody (4.6%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Hp infection is closely related to gastric mucosal lesions. Type I Hp strain is the main pathogenic strain of gastric diseases, but type II Hp strain infection should not be ignored.

Key words: Helicobacter pylori; antibodies to Helicobacter pylori; disease of the stomach

澳大利亚学者首次从胃黏膜组织中成功分离出幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori, Hp)改变了胃内无菌区的观念^[1]。Hp是一种螺旋状、微需氧革兰阴性菌,感染后可定植于人和动物胃黏膜,长期炎症反应会导致胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等多种胃肠疾病^[2]。然而,Hp感染的病人并不都有明显的临床表现,其临床表现除了与宿主遗传因素及环境因素相关外,还与Hp菌株基因型毒力因子类型有关,根据Hp感染产生毒力因子可分为I型和II型,其中I型Hp感染抗体主要表达细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin-associated Protein A, CagA)、空泡毒素A(vacuolating cytoxin A, VacA)毒力因子,II型Hp抗体则主要表达尿素酶B(urease B, UreB)毒力因子^[3]。Hp的致病性是多样的,主要是通过定植因子(鞭毛及螺旋状结构)和毒力因子(CagA、VacA、Ure、黏附素、脂多糖等)损伤胃黏膜,从而导致疾病的发生^[4]。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

纳入2019—2021年在江汉大学附属湖北省第三人民医院就诊2 081例住院患者,并同时行 C^{13} 呼气试验、血清学抗体检查、胃镜及病理学检查;根据胃镜及病理学检查结果将其分为非萎缩

性胃炎(917例)、萎缩性胃炎(636例)、胃溃疡(406例)、上皮内瘤变(89例)、胃癌(33例)共5组,本研究已取得江汉大学附属湖北省第三人民医院伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

纳入标准:①经胃镜检查及病理确诊,同期行血清Hp抗体检测;②未行Hp根除治疗;③年龄在18~75周岁之间,性别不限;④临床资料完整;⑤2周内未使用质子泵抑制剂、非甾体类药物、抗生素类药物。

排除标准:①有胃部切除手术史,合并淋巴瘤、间质瘤等其他胃癌以外的肿瘤性病变;②准备妊娠的妇女及哺乳期妇女。

1.2 方法

C^{13} 呼气试验:晨起空腹进行实验,按规定服药,采用HCBT-01型呼吸实验测试仪(深圳海得威生物科技有限公司)进行检测;Hp抗体检测:采集空腹静脉血2 mL,用3 000 r/min离心10 min,分离出上层血清,使用Hp-IgG试剂盒(深圳市伯劳特生物制品有限公司)进行免疫印迹法检测,按试剂盒说明书操作,标准带出现CagA和或VacA区带为Hp I型,仅Ure区带为Hp II型。

1.3 统计学方法

采用SPSS23统计软件进行数据分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组Hp感染率及抗体分型比较

结果见表1。共纳入2 081例患者,男性1 034例,女性1 047例,平均年龄55.3岁。2 081例患者中, C^{13} 呼气试验检查Hp阳性有998例患者,1 083例Hp阴性患者;血清学抗体检查有977例Hp阳性患者(I型653例,II型324例),1 104例Hp阴性患者; C^{13} 呼气试验检查与血清学抗体检查相比差异无统计学意义($P > 0.05$);其中Hp阳性感染率从高到低为胃癌组(84.7%)、上皮内瘤变组(59.5%)、萎缩性胃炎(58.3%)、胃溃疡(47.7%)、非萎缩性胃炎组(35.9%),各组Hp感染率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 081例患者中共检出I型Hp 653例,II型Hp 324例,各组Hp I型阳性率高于Hp II型阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组Hp I型阳性率、II型阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 胃部相关疾病与Hp感染率及抗体分型关系

Tab. 1 Relationship between gastric diseases and Hp infection rate and antibody typing /n(%)

组别	例数	I型Hp	II型Hp	阴性
非萎缩性胃炎	917	212(23.1)	118(12.8)	587(64.0)
萎缩性胃炎	636	248(38.9)	248(19.4)	264(41.5)
胃溃疡	406	142(34.9)	52(12.8)	212(52.2)
上皮内瘤变	89	35(39.3)	18(20.2)	36(40.4)
胃癌	33	16(48.4)	12(36.3)	5(15.1)

2.2 各组CagA、VacA、Ure比较

各组CagA、VacA、Ure比较差异有统计学意义($P < 0.05$),萎缩性胃炎组CagA表达高于非萎缩性胃炎组及溃疡组,差异有统计学意义($P < 0.05$);萎缩性胃炎组VacA表达高于非萎缩性胃炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$);萎缩性胃炎组Ure表达高于非萎缩性胃炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。并且随着年龄增长(≥ 50 岁),CagA、VacA、Ure抗体均呈上升趋势,但Ure抗体上升趋势尤其显著,见表3。

表2 各组 CagA、VacA、Ure 比较

Tab. 2 Comparison of CagA, VacA, and Ure in each group

/n(%)

组别	例数	CagA	VacA	Ure
非萎缩性胃炎	917	204(22.2)	143(15.5)	186(20.2)
萎缩性胃炎	636	241(37.8)	146(22.9)	195(30.6)
胃溃疡	406	136(33.4)	87(21.4)	99(24.3)
上皮内瘤变	89	33(37.0)	27(30.3)	22(24.7)
胃癌	33	15(45.4)	13(39.3)	11(33.3)

表3 年龄与 Hp 抗体分布

Tab. 3 Age and Hp antibody distribution

/n(%)

年龄	CagA + VacA	CagA	VacA	UreA + UreB	UreA	UreB
< 50岁	105	39	7	128	1	88
≥ 50岁	287	167	13	615	18	292

2.3 各组 Hp 高毒力菌株感染比例及低毒力菌株感染比例

653例I型Hp患者中,以CagA + VacA抗体(60.0%)为主,高于CagA抗体(36.2%)及VacA抗体(3.6%);各组CagA + VacA抗体阳性率均高于本组CagA、VacA抗体阳性率,CagA抗体阳性率均高于本组VacA抗体阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组I型Hp表达CagA + VacA、CagA、VacA抗体分布比较均无统计学意义($P > 0.05$),见表4;324例II型Hp患者中,各组UreB抗体阳性率(64.8%)高于本组UreA + UreB抗体阳性率(30.5%)以及UreA抗体阳性率(4.6%),差异有统计学意义($P < 0.05$);各组II型Hp表达UreA + UreB、UreA、UreB抗体分布比较均无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表4 各组 I 型 Hp 抗体分型

Tab. 4 Antibody typing of type I Hp in each group

/n(%)

组别	例数	CagA + VacA	CagA	VacA
非萎缩性胃炎	212	135(63.6)	69(32.5)	8(3.7)
萎缩性胃炎	248	139(56.0)	102(41.1)	7(2.8)
胃溃疡	142	81(57.0)	55(38.7)	6(4.2)
上皮内瘤变	35	25(71.4)	8(22.8)	2(5.7)
胃癌	16	12(75.0)	3(18.7)	1(6.2)

表5 各组 II 型 Hp 抗体分型

Tab. 5 Antibody typing of type II Hp in each group

/n(%)

组别	例数	UreA + UreB	UreA	UreB
非萎缩性胃炎	118	31(26.2)	3(2.5)	84(71.1)
萎缩性胃炎	124	42(33.8)	8(6.4)	74(59.6)
胃溃疡	52	18(34.6)	2(3.8)	32(61.5)
上皮内瘤变	18	4(22.2)	1(5.5)	13(72.2)
胃癌	12	4(33.3)	1(8.3)	7(58.3)

3 讨论

Hp感染会造成胃黏膜损伤,甚至胃癌的发生,而Hp能在胃部极酸环境中存活,取决于Hp本身的特异性, Hp的鞭毛及尿素酶都为Hp定植胃黏膜上皮细胞提供了先决条件。最近研究^[5-6]发现铁摄取因子Fur调节铁稳态,从而更加适应胃酸环境。Hp分泌的VacA是参与消化性溃疡和胃癌发生的关键毒力因子, VacA是一种具有高度免疫原性的毒素,通过内噬作用侵入到宿主细胞中,并且可以诱导一系列细胞内变化,包括细胞空泡化、膜通道形成,溶酶体功能的破坏、细胞凋亡和免疫调节^[7]。VacA基因可以分为三个区域:信号区s、中间区m和i区域,其中s1m1液泡活性最高,意味着这个区域的VacA抗体在Hp菌株中的毒力比其他区域要强,这个结论对于深入研究Hp菌株的致病机制和治疗方法具有重要意义^[8]。Hp分泌的CagA主要位于细胞相关毒素基因致病岛的一端,利用CagIV型分泌系统将CagA及毒力因子送入胃上皮中,这些毒力因子可持续存在于胃黏膜组织中,造成胃黏膜炎症反应^[9]。研究^[10]表明, VacA s1m1、CagA抗体表达会显著增加胃癌癌前病变的发生,并且CagA抗体与胃高级别B细胞淋巴瘤发生相关。也有相关调查发现积极治疗Hp感染会降低60岁以上人群胃癌的发生^[11]。

本研究2081例患者中, Hp感染阳性率约为48%,主要为I型Hp感染,在各组胃部疾病中Hp表达CagA抗体阳性率大于VacA抗体阳性率,这与最近研究^[12]调查相一致,并且随着患者年龄增加, CagA、VacA、Ure抗体逐渐增加, Ure抗体增加尤为明显。在2081例患者中, I型Hp感染主要以CagA + VacA抗体表达为主,但在各组胃部疾病中CagA + VacA、CagA、VacA比较没有明显差异,表明CagA、VacA抗体均为Hp感染重要毒力因子,两者共同损伤胃黏膜并导致胃黏膜萎缩、肠化、不典型增生的发生,故将I型Hp感染称为高毒力菌株感染。本研究中CagA、VacA和Ure抗体在萎缩性胃炎、胃癌中表达较高,而在非萎缩性胃炎中表达较低,相关研究^[12-13]表明CagA、VacA抗体表达可能与胃黏膜病变程度相关,尤其是CagA抗体可能与胃癌的发生密切相关,随着胃黏膜萎缩或肠化程度越重, CagA抗体表达增加,上述表明I型Hp可能加速了胃黏膜萎缩程度。本研究中Ure抗体在萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌中表达较高,并且当患者年龄大于50岁时, Ure抗体表达在各组胃黏膜病变中均呈上升趋势, Ure抗体的致病性可能在慢性炎症的初期起着关键的作用,但Ure抗体在胃部疾病中的表达意义尚待进一步研究^[14]。

Hp在全球具有很高的感染率,约有50%的人群感染Hp,这与本研究中的Hp感染率相近,但不同地区Hp感染率存在差异。随着医疗卫生水平的不断提升, Hp感染率较前下降,但是仍然比较严重^[15-16]。在正常的胃黏膜上,没有细菌可以存活,但是, Hp不但能够定植,还能够引发大量的炎性细胞参与人体免疫系统的调控,从而造成持续的炎症反应,最终造成胃黏膜损伤、腺体萎缩,甚至发展为胃癌。萎缩是胃黏膜炎症到胃癌变化的关键过程,主要认为Hp是加速胃黏膜萎缩的主要因素。研究^[17]表明随着萎缩程度及上皮内瘤变分级程度越重, Hp感染率随之增加,若根除Hp后胃黏膜萎缩可在一定程度上逆转或减缓胃黏膜萎缩的进程。以上表明,尽早根除Hp感染对胃肠道疾病的治疗有很大的益处。

综上所述, Hp感染与胃黏膜病变密切相关,尤其是I型Hp菌株感染。本研究也提示,临床上大部分为I型Hp感染,因此建议对于I型Hp感染应给予积极根除治疗,对延缓疾病的进展起到一定的临床作用。关于早期胃癌的治疗, Hp根除是非常重要的一个环节。然而对已经明确胃癌的患者来说, Hp根除后是否能够改善胃癌患者的生存率,还需进一步研究。关于Hp菌株的研究可以帮助我们更好地理解和治疗这些胃部疾病,通过对其基因组结构、毒力因子、菌株多样性以及对机体免疫功能的影响等方面的研究,可以深入了解Hp的生物学特性,为研发新的抗Hp药物和治疗手段的发展提供一些理论基础。

参考文献(References)

- [1] 周雪亮,周渊,朱强,等. 幽门螺旋杆菌的研究进展[J]. 中国继续医学教育,2018,10(33):101-104.
- [2] 李荣发,郑锐年,袁崇德. 不同抗体型幽门螺杆菌感染与慢性萎缩性胃炎及胃功能状态的相关性研究[J]. 国际消化病杂志,2021,41(4):267-271.
- [3] FISCHBACH W, MALFERTHEINER P. Helicobacter pylori infection [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115 (25):429-436.
- [4] GUTIERREZ-ESCOBAR A J, TRUJILLO E, ACEVEDO O, et al. Phylogenomics of colombian Helicobacter pylori isolates [J]. Gut Pathog, 2017,9:52. doi:10.1186/s13099-017-0201-1.
- [5] WASKITO L A, SALAMA N R, YAMAOKA Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2018,23 (Suppl 1):e12516.
- [6] EL HAFI F, WANG T, NDIFOR V M, et al. Association between Helicobacter pylori antibodies determined by multiplex serology and gastric cancer risk: a meta-analysis [J]. Helicobacter, 2022,27(3):e12881.
- [7] FITZGERALD R, SINHA C, YADEGAR A, et al. Helicobacter pylori virulence factor genotyping [J]. Methods Mol Biol, 2021,2283:93-106.
- [8] RHEAD J L, LETLEY D P, MOHAMMADI M, et al. A new Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer [J]. Gastroenterology, 2007, 133(3): 926-936.
- [9] RICCI V. Relationship between VacA toxin and host cell autophagy in Helicobacter pylori infection of the human stomach: a few answers, many questions [J]. Toxins (Basel), 2016,8(7):203.
- [10] CHANG W L, YEY Y C, SHEU B S. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases [J]. J Biomed Sci, 2018,25(1):68. doi:10.1186/s12929-018-0466-9.
- [11] LEUNG W K, WONG I, CHEUNG K S, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on incidence of gastric cancer in older individuals [J]. Gastroenterology, 2018,155(1):67-75.
- [12] ALMEIDA N, DONATO M M, ROMAOZINHO J M, et al. Correlation of Helicobacter pylori genotypes with gastric histopathology in the central region of a South-European country [J]. Dig Dis Sci, 2015,60(1): 74-85.
- [13] PARK J Y, FORMAN D, WASKITO L A, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-positive infections and global variations in gastric cancer [J]. Toxins (Basel), 2018,10(4):163. doi:10.3390/toxins10040163.
- [14] 奚经巧,林枝,陈建欧,等. 幽门螺旋杆菌阳性慢性萎缩性胃炎患者血清CagA抗体浓度评估黏膜病变程度的价值[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(17):2128-2131.
- [15] SJOMINA O, PAVLOVA J, NIV Y, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection [J]. Helicobacter, 2018,23 (Suppl 1):e12514.
- [16] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018,47(7):868-876.
- [17] KONG Y J, YI H G, DAI J C, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2014,20(19):5903-5911.

(责任编辑:范建凤)