

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

李荣发 郑锐年 袁崇德

【摘要】 目的 探讨不同抗体类型的幽门螺杆菌(*Hp*)感染者的慢性萎缩性胃炎(CAG)发病率和胃功能指标的表达水平。方法 连续性纳入 2019 年 3 月至 2020 年 6 月东莞市人民医院收治的 160 例 CAG 患者作为 CAG 组,同期纳入 172 例慢性非萎缩性胃炎(CNAG)患者作为 CNAG 组。所有患者均采用¹⁴C 呼气试验诊断 *Hp* 感染,采用蛋白质印迹法检测 *Hp* 的毒力因子及抗体类型,采用 ELISA 法检测血清胃蛋白酶原 I (PG I)、PG II、胃泌素-17(G-17)、抗 *Hp* IgG 抗体的表达水平。比较 CAG 组与 CNAG 组的 *Hp* 感染率、不同毒力因子阳性率,以及血清 PG I、PG II、G-17、抗 *Hp* IgG 抗体水平的差异。结果 本研究共纳入 332 例患者,其中 *Hp* 阳性者 214 例,*Hp* 阳性率为 64.46%。CAG 组 *Hp* 阳性率为 72.50%,高于 CNAG 组(56.97%),差异有统计学意义($P=0.003$)。CAG 组 *Hp*(I 型)阳性率为 50.62%,高于 CNAG 组(32.56%),差异有统计学意义($P=0.001$),且 CAG 组细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、细胞空泡毒素 A(VacA)均为阳性的比例显著高于 CNAG 组,差异有统计学意义($P=0.034$)。与 CNAG 组比较,CAG 组患者抗 *Hp* IgG 抗体的表达水平较高,血清 PG I、PG II、G-17 水平及 PG I 与 PG II 的比值(PGR)较低,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。Pearson 相关性检验分析结果显示,CagA 与 PGR 和 G-17 均呈负相关关系(P 均 <0.05)。结论 感染不同抗体类型 *Hp* 的 CAG 患者 CagA 检出率及血清 PG I、PG II、G-17 表达水平存在差异。检测血清 PG I、PG II、G-17 的表达水平有助于反映 *Hp* 毒力因子 CagA 水平,从而为临床治疗方案的制定及改善患者预后提供参考。

【关键词】 幽门螺杆菌;慢性萎缩性胃炎;抗体类型;毒力因子;胃功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.04.009

Correlation between *Helicobacter pylori* infection with different antibody types and chronic atrophic gastritis and gastric function LI Rongfa, ZHENG Ruinian, YUAN Chongde. Department of General Surgery, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523059, China

【Abstract】 Objective This paper aims to investigate the incidence of chronic atrophic gastritis (CAG) and the expression of gastric function index of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infected with different antibodies. **Methods** One hundred and sixty cases of CAG patients hospitalized in Dongguan People's Hospital from March 2019 to June 2020 were continuously enrolled, and 172 patients with chronic nonatrophic gastritis (CNAG) were included as the CNAG group during the same period. All patients were diagnosed with *Hp* infection by ¹⁴C breath test. Virulence factor and antibody typing of *Hp* were detected by Western blotting. The expressions of serum pepsinogen I (PG I), PG II, Gstrin-17 (G-17), and anti-*Hp* IgG antibodies were detected by ELISA. The differences of *Hp* infection rate, the positive rate of different virulence factors, and the serum PG I, PG II, G-17, and anti-*Hp* IgG antibody were compared between the CAG group and the CNAG group. **Results** A total of 332 patients were

enrolled, of which 214 are *Hp* positive patients and the *Hp* positive rate is 64.46%. The *Hp* positive rate in the CAG group is 72.50%, higher than that in the CNAG group (56.97%) with statistically significant differences ($P=0.003$). The positive rate of type *Hp* I in the CAG group is 50.62%, higher than that in the CNAG group (32.56%), with statistically significant differences ($P=0.001$), and cytotoxin-related protein A (CagA) and vacuolating cytotoxin A (VacA) are significantly more positive than those in the CNAG group ($P=0.034$). In comparison with the CNAG group, the CAG group has a higher expression of anti-*Hp* IgG antibody but lower serum concentrations of PG I, PG II, G-17, and PG I/PG II (PGR) ($P<0.05$). The results of Pearson correlation test show that CagA is negatively correlated with PGR and G-17 ($P<0.05$). **Conclusions** The CagA detection rate and serum PG I, PG II, and G-17 expressions in CAG patients with different antibody type *Hp* are different. The expression of serum PG I, PG II, and G-17 helps respond to the *Hp* toxicity factor CagA, thus providing reference for formulating the clinical treatment plan and improving the prognosis of patients.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Chronic atrophic gastritis; Anti-body type; Virulence factor; Stomach function

慢性萎缩性胃炎(CAG)是指胃黏膜上皮细胞反复损伤,致腺体结构丧失,同时常伴有肠化生^[1],确诊需结合胃镜和病理诊断^[2]。在中国,CAG的患病率较高,且随年龄增长而升高^[3-4]。CAG被视为胃癌的癌前病变,正常胃黏膜—炎性反应—萎缩—肠上皮化生—异型增生—胃癌的演变规律已被人们所熟知,且随病程进展,癌变率显著升高^[5]。胃功能三项即血清胃蛋白酶原 I (PG I)、PG II 和胃泌素-17(G-17)被称为“血清学活组织检查”^[6],其可以预测胃黏膜的萎缩程度^[7-8]。幽门螺杆菌(*Hp*)感染与 CAG 的发生关系密切^[9]。*Hp* 感染者的胃黏膜更容易向萎缩、肠上皮化生和异型增生等胃癌前病变进展。细胞空泡毒素 A (VacA) 和细胞毒素相关蛋白 A (CagA) 是目前研究较广泛的 *Hp* 毒力因子^[10],根据是否分泌 VacA 或 CagA 可将 *Hp* 分为 I 型和 II 型,其中 I 型 *Hp* 分泌 VacA 或 CagA, II 型则不分泌^[11]。上述研究表明 *Hp* 和胃功能三项与 CAG 的发生、发展关系密切,但不同 *Hp* 抗体血清学分型联合胃功能三项与胃黏膜病变的关系尚未明确。本研究回顾性分析了 160 例 CAG 患者感染 *Hp* 抗体的类型、毒力因子、PG I、PG II、G-17、抗 *Hp* IgG 抗体水平,探究不同抗体型 *Hp* 感染对 CAG 及血清学胃功能三项的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

连续性纳入自 2019 年 3 月至 2020 年 6 月东莞市人民医院收治的经胃镜结合病理明确诊断为 CAG 的 160 例患者作为 CAG 组,其中男性 98 例,女性 62 例,年龄 31~72 岁,平均年龄为(45.52±10.71)岁。选取同期该院收治的 172 例慢性非萎缩

性胃炎(CNAG)患者作为 CNAG 组,其中男性 111 例,女性 61 例,年龄 30~71 岁,平均年龄为(42.56±10.68)岁。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)未合并严重脏器功能损伤;(3)临床资料完整;(4)2 周内未使用非甾体类药物、抗生素、质子泵抑制剂类药物。排除标准:(1)胃癌或合并其他肿瘤;(2)未配合检查、治疗者;(3)拒绝参与此研究。

1.2 血清学指标检测

采用¹⁴C 呼气试验诊断 *Hp* 感染,采用蛋白质印迹法检测 *Hp* 的毒力因子 CagA、VacA、UreA 和 UreB,并进行 *Hp* 抗体分型。CagA 和(或)VacA 阳性为 I 型 *Hp* 菌株;CagA 和 VacA 均为阴性,且 UreA 和(或)UreB 阳性为 II 型 *Hp* 菌株。采用 ELISA 法检测血清 PG I、PG II、G-17 水平,计算血清 PG I 与 PG II 的比值(PGR),试剂均购自于武汉云克隆科技股份有限公司,操作步骤参照说明书。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。线性相关性分析采用 Pearson 相关性检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

CAG 组和 CNAG 组在性别、吸烟率、饮酒率及病程方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。与 CNAG 组比较,CAG 组的平均年龄较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

	CAG 组 (n = 160)	CNAG 组 (n = 172)	统计值	P 值
性别/例(%)			$\chi^2 = 0.383$	0.535
男	98(61.25)	111(64.53)		
女	62(38.75)	61(35.47)		
年龄/岁	45.52 ± 10.71	42.56 ± 10.68	$t = 2.519$	0.012
吸烟/例(%)	45(28.12)	50(29.07)	$\chi^2 = 0.306$	0.849
饮酒/例(%)	76(47.50)	74(43.02)	$\chi^2 = 0.671$	0.412
病程/月	23.45 ± 12.33	25.21 ± 13.56	$t = 1.234$	0.217

2.2 两组患者 Hp 阳性率、抗体类型及血清学指标的表达水平比较

本研究共纳入 332 例患者,其中 Hp 阳性者 214 例, Hp 阳性率为 64.46%。CAG 组 Hp 阳性率为 72.50%,高于 CNAG 组(56.97%),差异有统计学意义(P = 0.003)。CAG 组 Hp(I 型)阳性率为 50.63%,高于 CNAG 组(32.56%),差异有统计

学意义(P = 0.001),且 CAG 组 CagA、VacA 均为阳性的比例显著高于 CNAG 组,差异有统计学意义(P = 0.034)。与 CNAG 组比较,CAG 组患者抗 Hp IgG 抗体的表达水平较高,血清 PG I、PG II、G-17 水平及 PGR 较低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者 Hp 阳性率、抗体分型及血清学指标的表达水平比较

	CAG 组 (n = 160)	CNAG 组 (n = 172)	统计值	P 值
Hp 阳性/例(%)	116(72.50)	98(56.97)	$\chi^2 = 8.718$	0.003
I 型 Hp 阳性/例(%)	81(50.63)	56(32.56)	$\chi^2 = 11.163$	0.001
CagA + VacA 阳性	31(19.38)	19(11.05)	$\chi^2 = 4.49$	0.034
CagA 或 VacA 阳性	50(31.25)	37(21.51)	$\chi^2 = 4.06$	0.040
抗 Hp IgG 抗体/μg · L ⁻¹	232.34 ± 24.62	175.45 ± 31.87	$t = 18.105$	0.000
PG I /μg · L ⁻¹	79.13 ± 15.26	133.67 ± 26.78	$t = 22.574$	0.000
PG II /μg · L ⁻¹	10.32 ± 3.38	12.45 ± 3.47	$t = 5.634$	0.000
PGR	8.32 ± 0.92	10.25 ± 1.35	$t = 15.111$	0.000
G-17/pmol · L ⁻¹	28.46 ± 3.79	33.52 ± 3.68	$t = 2.290$	0.000

2.3 不同抗体类型 Hp 感染者血清 PGR 和 G-17 表达水平比较

本研究中 Hp 阳性者共 214 例,其中 I 型 Hp 感染者 137 例, II 型 Hp 感染者 77 例。与 II 型 Hp

感染者比较, I 型 Hp 感染者的血清 PGR、G-17 水平均较低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 不同抗体类型 Hp 感染者血清 PGR 和 G-17 表达水平比较

	I 型 Hp 感染者	II 型 Hp 感染者	t 值	P 值
PGR	8.96 ± 3.13	12.36 ± 2.72	10.584	0.000
G-17/pmol · L ⁻¹	22.58 ± 7.63	37.92 ± 9.15	16.524	0.000

2.4 CAG 患者毒力因子 CagA 与 PGR 和 G-17 的关系

Pearson 相关性检验结果显示,CAG 患者 CagA 与 PRG 呈负相关(r = -0.532, P = 0.019),与 G-17 水平也呈负相关(r = -0.589, P = 0.008)。

3 讨论

CAG 是一种常见的消化系统疾病,病理表现为胃黏膜固有腺体减少,疾病进展后,可出现肠上皮化和异型增生。PG I、PG II 和 G-17 的表达水平可以预测胃黏膜的萎缩程度^[8]。Hp 感染是萎缩性

胃炎发生的重要危险因素^[9],并且可能在 CAG 的发展中起重要作用^[12]。*Hp* 根据其分泌的细胞毒素不同可分为 I 型 *Hp* 和 II 型 *Hp*,不同抗体类型 *Hp* 感染诱发的症状有所不同,因此临床准确鉴别感染的 *Hp* 抗体类型是治疗的关键。本研究分析了不同抗体类型 *Hp* 感染对 CAG 患者血清学胃功能三项的影响,从而探究 *Hp* 的毒力因子对胃黏膜的影响,为制定新的临床治疗方案及评估患者预后情况提供新的思路。

中国一项针对 CAG 危险因素的回溯性分析结果显示,年龄>55 岁是 CAG 发生的危险因素,且是 CAG 进展为胃癌的危险因素^[13]。本研究结果发现,CAG 患者的平均年龄高于 CNAG 患者,这可能与随年龄增长患者存在的基础疾病增多,且机体免疫功能下降有关^[14]。

Hp 感染是 CAG 发生的重要病因。患者感染 *Hp* 后,常见的临床表现为胃窦部炎症反应,并逐渐扩展至胃体部及胃底部,炎症反应程度可能取决于 *Hp* 菌株的细胞毒性,菌株的细胞毒性越强,则炎症反应程度越严重,慢性胃炎也越可能发展为重度萎缩性胃炎并伴肠上皮化生^[15]。*Hp* 感染所致胃黏膜细胞损伤主要是通过 CagA 和 VacA 实现的^[10]。目前认为 *Hp* 的细胞毒性与 CagA 存在显著相关性^[11],CagA 阳性与胃炎活动性、胃窦及胃体部黏膜活组织检查标本表面上皮细胞萎缩或损伤具有显著相关性^[16]。一项荟萃分析显示,CagA 阳性患者的胃癌发生风险相较于 CagA 阴性患者明显增高^[17]。本研究结果显示,CAG 患者的 *Hp* 感染率及 I 型 *Hp* 感染率均高于 CNAG 患者,同样提示 CagA 阳性患者的胃黏膜萎缩或损伤程度更为严重。其机制可能与感染 *Hp* 后长期存在的慢性活动性炎症反应相关,感染 *Hp* 后胃黏膜和上皮细胞可能发生基因突变、表观遗传学改变、细胞因子或组织生长因子的异常表达。

PG 为胃蛋白酶的前体,能反映主细胞数量。PG 可分为 PG I 和 PG II,其中 PG I 大量存在于胃体,而 PG II 除胃体外,还可见于胃窦、十二指肠近端和十二指肠腺。当胃底腺萎缩时,主细胞数量减少,PG I 水平下降;当萎缩性胃炎伴有肠上皮化生,以及胃窦腺向胃体延伸,出现胃底腺假幽门腺化生时,PG II 水平升高。因此,PG I、PG II 水平和 PGR 的变化可反映胃黏膜不同部位的病变情况及其严重程度,对于胃部病变及其部位的诊断具有一定意

义^[18-19]。胃泌素主要由胃窦 G 细胞分泌,对于调节消化道功能及维持其结构完整具有重要作用。胃泌素可促进胃酸分泌,并可促进细胞增殖、分化^[20]。当胃黏膜发生萎缩且以胃窦黏膜为主时,G 细胞数量减少,血清 G-17 水平下降。本研究结果显示,CAG 患者血清 PG I、PG II、G-17、PGR 均低于 CNAG 患者,且 I 型 *Hp* 感染者的 PGR 和 G-17 均低于 II 型 *Hp* 感染者,这提示胃黏膜萎缩可影响 PG 和 G-17 的水平。Pearson 相关性检验分析结果显示,CagA 与 PGR 和 G-17 均呈负相关关系,这提示毒力因子 CagA 水平越强,胃黏膜萎缩越严重,这与 Kikuchi 等^[21]的研究结果相似,该研究认为 *Hp* 感染时间越长、感染灶越大,血清 PGR 越低,胃黏膜萎缩越严重。

综上所述,本研究显示感染不同抗体类型 *Hp* 的 CAG 患者 CagA 检出率及血清 PG I、PG II、G-17 表达水平存在差异。检测血清 PG I、PG II、G-17 的表达水平有助于反映 *Hp* 毒力因子 CagA 水平,从而为临床治疗方案的制定及改善患者预后提供参考。

参 考 文 献

- 1 Ki MR, Hwang M, Kim AY, et al. Role of vacuolating cytotoxin VacA and cytotoxin-associated antigen CagA of *Helicobacter pylori* in the progression of gastric cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 396(1-2): 23-32.
- 2 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- 3 Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(6): 657-667.
- 4 Du Y, Bai Y, Xie P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 21.
- 5 Tepes B, Seruga M, Vujasinovic M, et al. Premalignant gastric lesions in patients included in National colorectal cancer screening[J]. Radiol Oncol, 2017, 52(1): 7-13.
- 6 Zhao X, Wu M, Zhang D, et al. The relationship of interpersonal sensitivity and depression among patients with chronic atrophic gastritis: The mediating role of coping styles [J]. J Clin Nurs, 2018, 27(5-6): e984-e991.
- 7 徐林,付明生,蔡勋全,等. 胃黏膜病理与幽门螺杆菌和胃蛋白酶原的相关性分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(8): 918-920.
- 8 黄妙灵,刘序友. 慢性萎缩性胃炎病理改变与幽门螺旋杆菌感染及血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2838-2842.
- 9 张苗苗,赵志鹏,李晓晨,等. 幽门螺杆菌抗体分型检测及分型与胃部疾病的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(8): 1305-1309.

- 10 刘榕, 高孝忠. 幽门螺杆菌主要毒力因子及其与胃癌关系的研究进展[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2019, 6(3): 133-137.
- 11 林骏, 徐良, 刘尧, 等. 血清幽门螺杆菌抗体分型检测在健康体检中的临床意义[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(11): 1810-1811.
- 12 Luo W, Li Y, Luo Z, et al. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with *Helicobacter pylori* infection and CD4⁺ Th cytokines infiltration[J]. Histol Histopathol, 2020, 35(7): 665-672.
- 13 张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 等. 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(31): 1812-1817.
- 14 于娟. 慢性萎缩性胃炎患者的危险因素与临床治疗效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(12): 141-142.
- 15 Sinnett CG, Letley DP, Narayanan GL, et al. *Helicobacter pylori* vacA transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(11): 968-973.
- 16 Chen XZ, Schöttker B, Castro FA, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: A ten-year follow-up of the ESTHER cohort study[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17182-17193.
- 17 Kishk RM, Soliman NM, Anani MM, et al. Genotyping of *Helicobacter pylori* virulence genes cagA and vacA: Regional and national study[J]. Int J Microbiol, 2021, 2021: 5540560.
- 18 Re V, Zorzi M, Caggiari L, et al. Polymorphisms in pepsinogen C and miRNA genes associate with high serum pepsinogen II in gastric cancer patients[J]. Microorganisms, 2021, 9(1): 126.
- 19 林丽珍, 霍维芝, 梁丽艳, 等. 胃功能四项在胃部疾病早期筛查中的应用[J]. 中国实用医药, 2020, 15(7): 30-32.
- 20 黄任祥, 刘宇辉, 余中贵. 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌检测在老年人胃癌前病变及早期胃癌筛查中的价值[J]. 实用老年医学, 2021, 35(2): 180-183, 188.
- 21 Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogens[J]. Jpn J Cancer Res, 2000, 91(5): 471-476.

(收稿日期:2021-4-7)

(本文编辑:周骏)

(上接第 260 页)

- 15 Teijeira A, Labiano S, Garasa S, et al. Mitochondrial morphological and functional reprogramming following CD137 (4-1BB) costimulation[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(7): 798-811.
- 16 Lee JS, Cho HR, Kwon B, et al. CD137L signaling is an inflammation checkpoint in renal inflammation [J]. Transplantation, 2018, 102: S707.
- 17 刘芳, 叶迅, 陈红专. CD137 介导的共刺激途径在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(2): 193-196, 200.
- 18 吴行. CD137/CD137L 在胰腺癌中表达及其临床意义[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2017.
- 19 Lee JS, Cho HR, Kwon B, et al. CD137-CD137L interactions regulate B-cell autoimmunity during alloimmune responses[J]. Transplantation, 2018, 102: S717.
- 20 Mosaheb MM, Dobrikova EY, Brown MC, et al. Genetically stable poliovirus vectors activate dendritic cells and prime antitumor CD8 T cell immunity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 524.
- 21 Mlecnik B, Van den Eynde M, Bindea G, et al. Comprehensive intrametastatic immune quantification and major impact of immunoscore on survival[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(4): 438.

(收稿日期:2020-10-21)

(本文编辑:林磊)