

幽门螺杆菌及其分型与消化道疾病关系的研究进展

王 蕊 郑世勤 付青海 何旭东

【摘要】 幽门螺杆菌(*Hp*)是国际公认的 I 类致癌物,研究表明 *Hp* 感染与胃炎、消化性溃疡和胃癌等多种消化道疾病有关。*Hp* 的主要毒力因子是细胞毒素相关蛋白 A (CagA) 和空泡细胞毒素 A (VacA), 依据基因表达的不同可将 *Hp* 分为 I 型和 II 型。*Hp* 分型与多种疾病进展有关, 对其进行基因型检测有助于精准诊疗。该文就 *Hp* 及其分型与消化道疾病关系的研究进展作一综述, 以期为临床诊疗提供参考。

【关键词】 幽门螺杆菌; 幽门螺杆菌分型; 消化道疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 003

幽门螺杆菌(*Hp*)是一种存在于人体胃黏膜的微需氧革兰阴性菌, 有较强的传染性和较高的感染率^[1-2]。据研究报道, 全球范围内的 *Hp* 感染率约为 50%, 中国的 *Hp* 感染率为 40%~70%, WHO 已将其列为 I 类致癌物^[3]。

Hp 的主要毒力因子是细胞毒素相关蛋白 A (CagA) 和空泡细胞毒素 A (VacA), 据此可分为 *Hp* I 型 [CagA 和 (或) VacA 阳性] 和 *Hp* II 型 (CagA 和 VacA 均阴性)^[4]。王菲等^[5]的研究表明, *Hp* 毒力的差异可能是导致 *Hp* 感染者发病和出现临床症状的重要原因。刘卫东等^[6]发现 *Hp* I 型的毒力较强, 有诱发恶变风险, *Hp* II 型则可引起炎症性改变。本文就 *Hp* 及其分型与消化道疾病关系的研究进展作一综述, 以期为疾病诊治提供参考。

1 *Hp* 的概述

Hp 经口进入机体胃内, 一部分可被胃酸杀灭, 另一部分则可利用其鞭毛穿过黏液层定植于胃窦黏膜表面, 通常不侵入胃腺和固有层内。*Hp* 能产生 CagA、VacA、血型抗原结合黏附素 (BabA)、上皮接触毒性蛋白 (IceA)、十二指肠溃疡诱导因子 (DupA) 和尿素酶 (Ure) 等多种直接或间接参与 *Hp* 致病过程的毒力因子^[7]。*Hp* 分泌的 CagA 和 VacA 等毒力因子可直接损伤机体胃黏膜; 此外,

Hp 产生的氨可导致黏膜细胞损伤, 促进炎症介质释放, 且 *Hp* 菌体细胞壁的 Lewis X 和 Lewis Y 抗原可引发自身免疫反应, 进一步加重机体的损伤^[8]。研究表明, *Hp* 是一种具有高度变异性的致病菌, 人群中 *Hp* 感染率越高, 则胃上皮恶变率也越高^[9-10]。因此, 深入研究 *Hp* 对消化道疾病的临床诊疗尤为重要。

2 *Hp* 的分型

Hp 可分泌 CagA、VacA、Ure、热休克蛋白 60 (HSP60) 及硝基还原酶 (RdxA) 等多种抗原蛋白, 其中 CagA 和 VacA 是重要的毒力因子^[11]。CagA 可协助 *Hp* 进入宿主细胞, 引起细胞形态、移动性发生改变^[12]; VacA 不仅引起细胞变性、凋亡及骨架重排, 还能导致细胞形态学改变^[9]。依据基因表达的不同, 研究者通过免疫印迹法将 *Hp* 分为 I 型和 II 型。*Hp* I 型的 CagA 和 (或) VacA 蛋白呈阳性, 较易诱发恶变, 其中 CagA 为毒力岛的重要组成部分, VacA 可使胃黏膜对尿素的通透性增高^[13]。*Hp* II 型的 CagA 和 VacA 蛋白均呈阴性, 仅 Ure 呈阳性, 通常导致轻微慢性炎症反应^[6]。近年来对 *Hp* 分型的研究发现, 导致 *Hp* 感染者预后差异的原因主要是其毒力因子基因型表达不同^[14]。李红艳等^[15]的研究发现, 活动性胃炎、消化性溃疡 (PU) 及胃癌患者中血清 *Hp* I 型检出率 (86%) 显著高于轻微慢性胃炎组 (12%), 且 84% 的 *Hp* I 型患者的抗 CagA 和 VacA 抗体均呈阳性。*Hp* I 型的致病性较 *Hp* II 型更强, 可导致更严重的消化道症

基金项目: 湖北省卫生健康委指导性项目 (WJ2021F048)

作者单位: 442000 湖北十堰, 湖北医药学院附属国药东风总医院消化内科

通信作者: 何旭东, Email: 1654768008@qq.com

状^[16]。刘青等^[17]的研究表明, *Hp* I 型与血清葡萄糖 (GLU)、高密度脂蛋白 (HDL)、三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC) 水平相关, *Hp* II 型与血清 TG 及 HDL 水平相关, 推测 *Hp* 感染可能会引起血糖、血脂代谢异常。

3 *Hp* 与消化道疾病

3.1 胃炎

胃炎长期进展可能会导致胃癌发生^[18]。*Hp* 感染是慢性胃炎的主要病因, *Hp* 阳性高度提示疾病活动性^[19]。Yanai 等^[20]的研究发现, *Hp* 感染者的胃黏膜存在活动性炎症反应, 随着毒力因子和促炎因子持续作用于胃黏膜, 胃上皮内瘤变及肠上皮化生的发生率均显著升高。不同分型 *Hp* 的致病机制存在差异, 其中 *Hp* I 型为主要的致病菌^[21]。研究发现, 在慢性胃炎患者中, *Hp* I 型感染率显著高于 *Hp* II 型感染率, 并且 *CagA* 与胃黏膜炎症反应和萎缩性胃炎相关, 在胃癌的发生中起着重要作用^[2,22]。另有研究表明, *CagA* 和 *VacA* 同时表达可损伤胃黏膜细胞, 并可降低血清胃蛋白酶原 I (PG I)、PG II 水平, 进而导致糜烂性胃炎的发生^[23-24]。郑晓娟^[25]的研究发现, 慢性胃炎合并 *Hp* II 型感染患者的血清 PG II 水平显著高于慢性胃炎合并 *Hp* I 型感染患者, 并且前者的 PG I 水平和 PG I/PG II 比值均显著低于后者, 这提示可根据不同的 PG 水平区分慢性胃炎患者合并感染的 *Hp* 分型。

3.2 PU

PU 是常见的消化道疾病, 与 *Hp* 感染相关^[26]。*Hp* 通过定植、附着和释放毒力因子损伤胃肠黏膜, 促进生长抑素等物质分泌, 使胃肠黏膜发生炎症反应, 并可进一步使组织发生坏死, 进而导致 PU 发生^[27]。在 PU 患者中, *Hp* I 型感染率显著高于 *Hp* II 型感染率^[2]。延喜胜等^[28]的研究发现, *CagA* 和 *VacA* 均呈阳性的 PU 患者更易出现早期肾脏损伤。张晓庆^[29]的研究表明, *Hp* I 型组中十二指肠溃疡患者的血清 IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平均显著高于胃溃疡患者, 提示 PU 患者血清炎症因子水平与 *Hp* 分型及溃疡发生部位密切相关。不同分型 *Hp* 感染合并 PU 患者的血清 IL-10、IL-17 和 TNF- α 水平均存在差异, *Hp* I 型对胃黏膜损伤更显著^[30]。涂宏飞等^[31]的研究发现 *Hp* I 型合并 PU 患者的血清 IL-32、IL-33 水平均显著升高。综上所述, *Hp* 感染合并 PU 患者的毒力因子表达差异及血清炎症因子水平可为 PU 诊治提供参考。

3.3 胃肠道息肉

胃肠道息肉起病隐匿, 多数在体检时被发现^[32]。*Hp* 感染与胃息肉密切相关, 对直径 < 0.5 cm 且合并 *Hp* 感染的胃息肉患者, *Hp* 根除治疗对胃息肉有显著疗效^[33]。在胃息肉患者中, *Hp* I 型感染率显著高于 *Hp* II 型感染率^[2]。庞训雷等^[34]的研究发现, 增生性胃息肉合并 *Hp* I 型感染患者的血清 PG I、PG II 水平均显著高于合并 *Hp* II 型感染患者, 提示 *Hp* I 型感染患者的胃黏膜分泌功能及胃部炎症反应更强, 这可能是 *VacA*、*CagA* 等毒力因子刺激胃黏膜细胞所致。Sun 等^[35]的研究发现, *Hp* 感染是结直肠息肉和结直肠癌的独立危险因素; 结直肠息肉进展至结直肠癌的过程漫长, 需长期监测 *Hp* 感染情况, 而 ¹⁴C 呼气试验受检查者依从性等影响, 可能干扰试验结论, 因此其推荐将 *Hp* 抗体作为 *Hp* 感染的判定依据。此外, 有研究发现 *Hp* 感染引起结直肠息肉和结直肠癌发生可能与高胃泌素血症、环氧合酶 (COX)-2 水平升高、炎症反应刺激及肠道菌群紊乱等因素有关^[36-37]。张鹏等^[38]的研究表明, 腺瘤性息肉患者的 *Hp* I 型检出率较高, 炎症性息肉患者的 *Hp* II 型检出率较高, 这提示 *CagA* 可能是促进结直肠黏膜病变的重要因素。

3.4 胃癌

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤, 其进展迅速, 因此早期诊断尤为重要。不同分型 *Hp* 的毒力不同, 基因阳性表达 (如 *CagA*、*VacA*、*Ure* 等基因) 的 *Hp* 的毒性和致病性均显著增强, 与胃癌的发生和进展密切相关^[39-40]。翁镔等^[41]的研究发现 *Hp* 分型是胃癌严重程度的独立影响因素, *Hp* I 型感染患者发生胃癌的风险更高。Pu 等^[42]的研究表明, *Hp* 可能通过编码 *CagA* 基因、刺激胃黏膜、促进炎症因子分泌等机制导致肿瘤发生和进展。郭新文等^[43]在阿克苏地区的胃溃疡和胃癌患者中检测到 *CagAAA* 基因型和 *VacAs1m1* 基因型的频率升高, 表明这 2 个基因型为该地区胃癌发生的危险因素。因此, 对 *Hp* 感染者进行 *Hp* 分型及基因型检测有利于评估其罹患胃癌的风险。

3.5 其他消化道疾病

功能性消化不良 (FD) 是临床常见的功能性胃肠病, 可能与胃排空延迟、*Hp* 感染等有关。杨静怡等^[44]的研究表明, *Hp* 感染可加重 FD 患者的症状, 其中合并 *Hp* I 型感染患者的 FD 症状更为严重。焦艳^[45]的研究分析了不同 *Hp* 根除治疗方案对

FD 的影响, 结果表明序贯疗法对 FD 患者的根除效果更佳。MALT 淋巴瘤与 *Hp* 感染相关, Fischbach 等^[46] 对 108 例 MALT 患者进行了 *Hp* 根除治疗并随访 42.2 个月 (2~144 个月), 结果表明 32% 的患者疾病完全缓解, 62% 的患者病灶相对稳定且无明显进展。Zullo 等^[47] 对 1 408 例 MALT 患者进行 *Hp* 根除治疗, 结果显示疾病缓解率达 77.5%。目前, *Hp* 根除治疗已成为 MALT 患者的一线治疗方案, 其不仅可改善 *Hp* 阳性的 MALT 患者的症状, 还能使部分 *Hp* 阴性的 MALT 患者获益^[48]。在原发性胆汁反流性胃炎 (PBRG) 患者中, *Hp* 阳性组与 *Hp* 阴性组在发病年龄和某些临床病理特征方面存在差异, 何梦龙等^[49] 的研究发现, 30~49 岁的患者中, *Hp* 阳性组的 PBRG 患病率及胃息肉并发率均显著高于 *Hp* 阴性组, 而不同 *Hp* 分型对 PBRG 及其并发症的发生是否有影响仍需进一步探索。

4 小结与展望

Hp 感染及其分型可影响多种消化道疾病的发展、治疗和预后。因此, 临床实践中应对 *Hp* 感染者进行 *Hp* 分型, 这对于指导临床用药、降低治疗费用和 *Hp* 耐药率等至关重要。目前由于检测方法不同等因素导致 *Hp* 分型结果存在差异, 如何提高检测效率、减少误差、快速确定分型等问题仍需深入探索。寻求统一、高效的 *Hp* 检测方法以及建立 *Hp* 分型标准, 将为 *Hp* 新药研发及针对多种消化道疾病靶点的精确诊疗提供新策略。

参考文献

- 郭泽玮, 邵丽春. 幽门螺旋杆菌感染与结肠息肉相关性分析 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 913-914.
- 郭金芝, 汤胜君, 王德录, 等. 幽门螺旋杆菌分型与上消化道疾病及幽门螺旋杆菌根除效果的研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 128-131.
- 孔娜, 王建刚, 殷芳, 等. 幽门螺旋杆菌感染与大肠息肉及大肠癌的关系研究 [J]. 医学信息, 2021, 34(11): 35-39.
- Filomena A, Guenther A, Planatscher H, et al. Performance of a multiplex serological *Helicobacter pylori* assay on a novel microfluidic assay platform [J]. Proteomes, 2017, 5(4): 24.
- 王菲, 康沛萍, 吴晓娟, 等. 贵阳地区幽门螺旋杆菌毒力基因型与上消化道疾病的相关性 [J]. 江苏医药, 2012, 38(2): 151-153.
- 刘卫东, 美丽克扎提, 惠文佳, 等. 不同类型幽门螺旋杆菌感染与萎缩性胃炎进展的关系 [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(4): 222-225.
- 耿春雨, 马智军, 胡继科, 等. 幽门螺旋杆菌毒力因子及其致病机制研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 57(7): 108-110.
- 周晓明, 景姗, 季雁浩. 清化和络剂对隆起糜烂性胃炎的疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1195-1197.
- Zhuang Y, Shi Y, Liu XF, et al. *Helicobacter pylori*-infected macrophages induce Th17 cell differentiation [J]. Immunobiology, 2011, 216(1-2): 200-207.
- 魏华, 张蕾蕾, 李艳, 等. PG I、PG II、G-17 和 *Hp* IgG 抗体筛查慢性萎缩性胃炎和胃癌的价值 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1360-1363.
- 朱立宁, 徐岷, 张尤历, 等. 不同基因型幽门螺杆菌对人胃黏膜上皮细胞引起免疫损伤的作用 [J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(1): 63-65.
- Jeyamani L, Jayarajan J, Leelakrishnan V, et al. *CagA* and *VacA* genes of *Helicobacter pylori* and their clinical relevance [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2018, 61(1): 66-69.
- Park JY, Forman D, Waskito LA, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and *CagA*-positive infections and global variations in gastric cancer [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(4): 163.
- Sheikh AF, Yadyad MJ, Goodarzi H, et al. *CagA* and *vacA* allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders [J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 122: 144-150.
- 李红艳, 王皓, 王果. *Hp* 的两种分型与胃十二指肠疾病的关系 [J]. 海南医学, 2005, 16(11): 8-9.
- 董欣红, 胡伏莲, 高文, 等. 免疫印迹法检测幽门螺杆菌分型的多中心研究 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 265-269.
- 刘青, 黄婷婷, 曹朝鹏, 等. 体检人群幽门螺杆菌感染者血清葡萄糖、脂类及同型半胱氨酸水平与 *Hp* 抗体分型的相关分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4): 49-52, 57.
- 沈伟忠. 幽门螺杆菌感染与胃镜下胃炎类型及病理分型的关系 [J]. 医学综述, 2016, 22(6): 1226-1227, 1230.
- Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, et al. The stomach in health and disease [J]. Gut, 2015, 64(10): 1650-1668.
- Yanai H, Takada K, Shimizu N, et al. Epstein-Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium [J]. J Pathol, 1997, 183(3): 293-298.
- 何媛, 赵晶, 林泳. 血清幽门螺杆菌抗体分型与胃部疾病的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(36): 4424-4428.
- Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer [J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 64-78.
- 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.
- 蔡加铤, 苏海水, 洪清楚, 等. 幽门螺杆菌毒力基因 *cagA*、*vacA*、*iceA* 表达与慢性萎缩性胃炎的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1): 27-30.
- 郑晓娟. 不同类型幽门螺杆菌感染者血清胃蛋白酶原水平的比较 [J]. 临床研究, 2021, 29(6): 142-143.
- 汪海涛, 张杰, 蒋晓忠, 等. 含铋四联疗法联合双歧杆菌四联活菌片治疗幽门螺杆菌感染阳性消化性溃疡疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 329-330, 333.
- Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane -Yeboa A, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease [J]. Am J Med, 2019, 132(4): 447-456.

- 28 延喜胜, 雷磊, 王剑. 幽门螺杆菌毒力基因分型与消化性溃疡患者早期肾损伤相关性研究 [J]. 检验医学, 2022, 37(1): 16-22.
- 29 张晓庆. 不同分型 *Hp* 感染对消化性溃疡患者血清炎症因子水平的影响 [J]. 医学理论与实践, 2021, 34(18): 3253-3255.
- 30 李清清, 廖江涛, 陈钢, 等. 不同分型 *Hp* 感染消化性溃疡患者血清 IL-10、IL-17、TNF- α 水平及临床意义 [J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3175-3177.
- 31 涂宏飞, 李莉, 费素娟. 不同 *Hp* 分型消化性溃疡患者血清 IL-32、IL-33 水平变化及意义 [J]. 新医学, 2020, 51(3): 195-198.
- 32 贾剑南, 唐艳萍, 康丽丽, 等. 胃息肉的特点及其与 *Hp* 感染的相关性研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(9): 651-655, 667.
- 33 柏鸽, 周喜汉, 于莹莹, 等. 胃息肉发病相关因素研究进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(24): 100-103.
- 34 庞训雷, 李莉, 王艳红, 等. 不同 *Hp* 分型增生性胃息肉患者血清 PG I、PG II、G17 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(24): 67-69.
- 35 Sun M, Sun M, Zhang L, et al. Colorectal polyp risk is linked to an elevated level of homocysteine[J]. Biosci Rep, 2018, 38(2): BSR20171699.
- 36 陈志涛, 王萍, 孙圣斌, 等. 结直肠腺瘤危险因素及幽门螺杆菌感染与腺瘤特征和血清胃泌素水平的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(2): 154-158.
- 37 Jin G, Sakitani K, Wang H, et al. The G-protein coupled receptor 56, expressed in colonic stem and cancer cells, binds progastrin to promote proliferation and carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 40606-40619.
- 38 张鹏, 王鹏, 洪然, 等. 结直肠息肉患者 *Hp* 感染临床特点及其与 G-17、sIL-2R 和 COX-2 的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1): 81-85.
- 39 孙兆娟, 牟晓映, 薛玉玮. 幽门螺杆菌特异性 IgM 和 IgG 抗体、CA724、CEA 联合检测对胃癌早期的临床诊断价值分析 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(21): 111-113, 119.
- 40 Fang C, Cao Y, Liu X, et al. Serum CA125 is a predictive marker for breast cancer outcomes and correlates with molecular subtypes[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63963-63970.
- 41 翁簇, 陈招虹. *Hp* 抗体分型联合 CA125、CA724 水平检测在胃癌中的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(16): 1991-1993, 1998.
- 42 Pu L, Li GS, Zou YR, et al. Clinical predictors of outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-related renal vasculitis: experiences from a single-center[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(8): 899-905.
- 43 郭新文, 马文颖, 王隼, 等. 阿克苏地区幽门螺杆菌 *CagA*、*VacA* 基因分型与胃溃疡及胃癌的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(24): 3022-3027.
- 44 杨静怡, 魏刚, 廖应英, 等. 不同亚型幽门螺旋杆菌感染与功能性消化不良症状的关系研究 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(12): 845-846.
- 45 焦艳. 功能性消化不良与胃幽门螺旋杆菌感染相关性研究 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(9): 25-28.
- 46 Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series[J]. Gut, 2007, 56(12): 1685-1687.
- 47 Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 105-110.
- 48 柳娟, 杜凌. 胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤研究及治疗进展 [J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(2): 114-116.
- 49 何梦龙, 霍金苑. 原发性胆汁反流性胃炎合并幽门螺杆菌阳性与无幽门螺杆菌感染的临床特征比较 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(5): 52-55.

(收稿日期 : 2023-02-27)

(本文编辑 : 林磊)