• 论 著 •

Hp 感染血清学抗体与胃镜下胃溃疡病理特征的关系研究*

韩广明, 赵 炜, 吕迎春

(海南省三亚市中医院脾胃病科, 海南三亚 572000)

摘要:目的 检测幽门螺杆菌(Hp)感染血清学抗体水平与胃镜下胃溃疡病理特征的关系。方法 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月在该院经胃镜活检确诊为胃溃疡的患者 228 例,其中良性胃溃疡 180 例,恶性胃溃疡 48 例,入组对象均行¹⁴C-尿素呼气试验,应用免疫印迹法测定血清细胞毒素相关蛋白 A(CagA)、尿素酶 A(UreA)、尿素酶 B(UreB)、空泡毒素 A(VacA)及鞭毛蛋白抗体水平,分析 Hp 感染相关血清学抗体水平与胃镜下胃溃疡病理特征的关系。结果 恶性胃溃疡组 Hp 阳性率及 I 型 Hp 阳性率显著高于良性胃溃疡组($P < 0.05$)。与良性胃溃疡组比较,恶性胃溃疡组血清 CagA、UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体阳性率均显著升高($P < 0.05$)。CagA 在胃溃疡面积 $> 2.0 \text{ cm}^2$ 、重度黏膜炎性反应、重度炎性反应活动性患者中的阳性率较高($P < 0.05$),UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体在胃溃疡面积 $> 2.0 \text{ cm}^2$ 患者中的阳性率高于胃溃疡面积 $\leq 2.0 \text{ cm}^2$ 患者($P < 0.05$)。结论 胃溃疡的发生及病情进展与 Hp 多种毒力因子共同作用有关,通过测定 Hp 血清学抗体有助于对 Hp 阳性胃溃疡患者分型及临床制定针对性的防治方案。

关键词: 幽门螺杆菌; 抗体; 胃溃疡; 胃镜; 病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)12-1597-04

Relationship between serum antibody detection of Hp infection and pathologic features of gastric ulcer*

HAN Guangming, ZHAO Wei, LYU Yingchun

(Department of Spleen and Stomach Disease, Traditional Chinese Medical Hospital of Sanya City, Sanya, Hainan 572000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the detection of serological antibodies of Helicobacter pylori (HP) infection and the pathological features of gastric ulcer. **Methods** 228 cases of patients with gastric ulcer diagnosed by endoscopic biopsy (180 cases of benign ulcer and 48 cases of malignant ulcer) were enrolled in this study from January 2015 to October 2016. All subjects were given ¹⁴C-urea breath test. The positive rates of cytotoxin associated gene A (CagA), urease A (UreA), urease B (UreB), vacuolating toxin A (VacA) and flagellin antibodies in serum were determined by immunoblotting. The relationship between serum antibody level of Hp infection and pathologic features of gastric ulcer patients were analyzed. **Results** HP positive rate and type I HP positive rate in malignant gastric ulcer group were significantly higher than those in benign gastric ulcer group ($P < 0.05$). The positive rates of CagA, UreA, UreB, VacA and flagellin antibodies were significantly higher in patients with malignant gastric ulcer than those in benign gastric ulcer group ($P < 0.05$). The positive rates of UreA, UreB, VacA and flagellin antibodies in patients with gastric ulcer area $> 2.0 \text{ cm}^2$, severe mucosal inflammatory reaction and severe inflammatory reaction activity were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** The occurrence of gastric ulcer and progression of the disease could be related to the interaction of HP virulence factors. HP serological antibodies detection could help to classify patients with HP-positive gastric ulcer and formulate targeted prevention and treatment plan.

Key words: Helicobacter pylori; antibody; gastric ulcer; endoscopy; pathologic features

胃溃疡是消化内科常见的多发性疾病,患者病情迁延难愈、易复发,容易引起上消化道穿孔及出血等并发症,严重患者生活质量且胃溃疡发生会增加胃黏膜恶性病变,积极预防胃溃疡的发生对预防恶性胃黏膜病变具有积极意义^[1]。目前普遍认为胃溃疡的发生与幽门螺杆菌(Hp)感染有密切的关系,临床上根据 Hp 是否表达细胞毒素相关蛋白 A(CagA)及空泡毒素 A(VacA)等毒力因子将 Hp 分为 I 型(CagA 阳性、VacA 阳性),中间型(CagA 阴性、VacA 阳性)及 II 型(CagA 阴性、VacA 阴性),其中 I 型为产毒菌株,具有致病能力强,容易引起炎症;中间型及 II 型菌株不产生毒素,致病能力较弱,患者感染后无明显临床症状^[2-3]。近年发现^[4], I 型 Hp 除了会产生 CagA、VacA 外,还产生尿素酶 A(UreA)、尿素酶 B(UreB)及鞭

毛蛋白等毒力致病因子,这些毒力致病因子可共同作用影响胃黏膜,并导致胃黏膜病变,引起胃部疾病。本研究应用免疫印迹法测定胃溃疡患者血清中 Hp 相关毒力因子抗体水平及分析其与胃溃疡胃镜下病理特征的关系,以便更好地为 Hp 阳性胃溃疡患者进行分型及为临床胃溃疡的防治提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月在本院经胃镜活检确诊的 228 例胃溃疡患者作为研究对象,临床诊断参照 2016 年发布的《消化性溃疡诊断与治疗规范》^[5],均经胃镜及病理活检确诊,同时排除先天性消化道发育不全者、严重腹部外伤、全身性感染症状者,患者及家属均在知情同意书下接受检查。根据胃镜及病理活检情况将胃溃疡患者分为良性胃

* 基金项目:海南省三亚市医疗卫生科技创新项目(YW1253)。

作者简介:韩广明,男,主治医师,主要从事胃脘道的内镜诊疗研究。

溃疡组 180 例,其中男 98 例,女 82 例,年龄 22~70 岁,平均(38.5±3.5)岁;恶性胃溃疡组 48 例,其中男 26 例,女 22 例,年龄 21~75 岁,平均(37.9±2.9)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 电子胃镜诊查 采用日本 Olympus 公司 CV260SL 型胃镜对患者进行诊查。检查前,所有患者均禁食至少 6 h,禁水至少 2 h,术前 10 min 口含利多卡因胶浆 5~10 mL,给予咽部局部麻醉。经口咽部插镜检查,进镜至十二指肠降部,边进镜边观察,直至幽门、十二指肠降部。对于异常病变则记录其部位、范围、色泽及形态等特征,对于病变严重者则取胃窦部黏膜组织行活检。退镜后禁饮水 2 h,术后当天进食半流质性食物。记录患者胃镜下病理特征,包括溃疡部位、溃疡大小、溃疡形态、复合溃疡。胃镜检查过程中,在胃窦大小弯侧钳取 1 cm×1 cm 大小的黏膜组织,采用组织病理活检观察黏膜炎症反应及炎症反应活动性。

1.2.2 Hp 感染检测 患者于胃镜检查后次日采用尿素呼气试验测定 Hp 感染情况,检查前空腹 4 h;用药前,将底气袋盖帽取下,让患者口含气嘴吹气,吹满气袋后盖紧帽盖。然后让患者口服尿素(¹⁴C)胶囊 1 粒,静坐 15 min 后,口含集气卡吹

气,可以换气,严禁倒吸,当集气卡指示窗口内指示剂由橙色变成黄色时停止吹气,若超过 3 min 变色不全,亦停止吹气,此时集气卡吸收饱和,并不影响测试结果。将集气卡样品置于¹⁴C 检测仪进行检测,检测结果超过阳性判断值(≥ 50)时,判为 Hp 阳性。

1.2.3 Hp 血清抗体检测 抽取胃溃疡患者静脉血 5 mL,离心分离血清标本,采用免疫印迹法检测 CagA、UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体;各指标检测试剂盒均购自艾博生物医药(杭州)有限公司。具体操作步骤及结果判断标准严格参照试剂盒说明书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 Hp 感染及分型比较 恶性胃溃疡组 Hp 阳性率及 I 型 Hp 阳性率显著高于良性胃溃疡组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者血清抗体阳性率比较 与良性胃溃疡组比较,恶性胃溃疡组血清 CagA、UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体阳性率均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者 Hp 感染及分型结果比较[n(%)]

组别	n	Hp 阳性				Hp 阴性
		I 型	中间型	II 型	合计	
良性胃溃疡组	180	80(44.44)	10(5.56)	12(6.67)	102(56.67)	78(43.33)
恶性胃溃疡组	48	42(87.50)	2(4.17)	2(4.17)	46(95.83)	2(4.17)
χ^2	—	28.238	0.147	0.411	25.523	25.523
P	—	0.000	0.702	0.521	0.000	0.000

注:—表示无数据。

表 2 两组患者血清抗体阳性率比较[n(%)]

组别	n	CagA 抗体阳性	UreA 抗体阳性	UreB 抗体阳性	VacA 抗体阳性	鞭毛蛋白抗体阳性
良性胃溃疡组	180	50(27.78)	40(22.22)	34(18.89)	43(23.89)	30(16.67)
恶性胃溃疡组	48	48(100.00)	42(87.50)	44(91.67)	45(93.75)	42(87.50)
合计	228	98(42.98)	82(35.96)	78(34.21)	88(38.60)	72(31.58)
χ^2	—	80.653	70.115	89.179	78.038	87.997
P	—	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:—表示无数据。

2.3 血清学抗体与胃溃疡胃镜下病理特征的关系 CagA 在胃溃疡面积 $>2.0\text{ cm}^2$ 重度黏膜炎性反应、重度炎性反应活动性患者中阳性率较高,差异有统计学意义($P<0.05$),UreA、

UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体在胃溃疡面积 $>2.0\text{ cm}^2$ 患者中阳性率高于胃溃疡面积 $\leq 2.0\text{ cm}^2$,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 Hp 感染血清学抗体与胃溃疡胃镜下病理特征的关系

病理特征	n	CagA 抗体(n=98)		UreA 抗体(n=82)	
		阳性(n)	χ^2	阳性(n)	χ^2
溃疡面积(cm^2)					
<1.0	120	28	—	20	—
1.0~2.0	60	32	—	30	44.183*
>2.0	48	38	47.171*	32	—

续表 3 Hp 感染血清学抗体与胃溃疡内镜下病理特征的关系

病理特征	n	CagA 抗体(n=98)		UreA 抗体(n=82)	
		阳性(n)	χ^2	阳性(n)	χ^2
溃疡部位					
单部位	148	68	1.511	62	0.416
多部位	80	30	—	30	—
溃疡形状					
圆形或椭圆形	48	20	—	18	—
不规则	50	20	—	18	—
平坦	45	20	2.230	16	0.072
隆起	40	21	—	14	—
溃疡周围表现	45	17	—	16	—
黏膜炎症反应					
轻度	85	23	—	32	—
中度	75	35	16.172*	30	1.903
重度	68	40	—	20	—
炎症反应活动性					
轻度	80	22	—	35	—
中度	70	34	17.985*	25	4.417
重度	78	42	—	22	—

续表 3 Hp 感染血清学抗体与胃溃疡内镜下病理特征的关系

病理特征	n	UreB 抗体(n=78)		VacA 抗体(n=88)		鞭毛蛋白抗体(n=72)	
		阳性(n)	χ^2	阳性(n)	χ^2	阳性率	χ^2
溃疡面积(cm ²)							
<1.0	120	18	—	20	—	18	—
1.0~2.0	60	30	43.390*	32	56.689*	20	49.583*
>2.0	48	30	—	36	—	34	—
溃疡部位							
单部位	148	50	0.034	56	0.102	42	1.999
多部位	80	28	—	32	—	30	—
溃疡形状							
圆形或椭圆形	48	16	—	18	—	15	—
不规则	50	16	—	16	—	16	—
平坦	45	16	0.208	18	3.474	18	3.322
隆起	40	14	—	20	—	13	—
溃疡周围表现	45	16	—	20	—	10	—
黏膜炎症反应							
轻度	85	33	—	37	—	28	—
中度	75	25	1.525	28	1.577	24	0.277
重度	68	20	—	23	—	20	—
炎症反应活动性							
轻度	80	30	—	36	—	30	—
中度	70	24	0.795	28	3.459	22	2.572
重度	78	24	—	24	—	20	—

注:与同一病理特征其他程度组阳性率比较,* P<0.05;—表示无数据。

3 讨 论

Hp 感染是引起胃溃疡的重要危险因素,其中胃黏膜恶性溃疡病变是胃癌发生前期的重要表现^[6]。根治 Hp 感染对阻滞及延缓胃溃疡恶化以及降低胃癌发病率具有重要的意义,然而研究表明,在 Hp 感染人群中,不同人群临床表现、耐药性及预后效果存在明显差异,而导致这种差异的原因与 Hp 不同毒力菌株感染有关^[7-9]。目前引起人类胃黏膜病变的 Hp 主要为 I 型 Hp,而中间型或 II 型 Hp 感染则胃黏膜病变影响较小,明确 Hp 感染类型将有助于临床合理用药,避免过度应用抗菌药物而导致 Hp 耐药性增强^[10]。目前研究较多的 Hp 毒力因子有 CagA、VacA,近期新发现 UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体也与 Hp 致病有密切的关系^[11]。因此通过测定 Hp 特异性抗体,筛选出于胃黏膜病变相关毒力因子对 Hp 分型及筛选出高危 Hp 感染患者有重要的意义。

本研究应用免疫印迹法对 Hp 感染胃溃疡患者血清中 6 种特异性抗体进行检测,结果显示与良性胃溃疡组比较,恶性胃溃疡组血清 CagA、UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体阳性率均显著升高,提示恶性胃溃疡病变的发生与 Hp 相关毒力因子相互影响有密切的关系。CagA 属于亲水免疫显性抗原,CagA 蛋白可刺激胃黏膜多种炎性因子分泌,并参与胃黏膜恶性病变过程,机体感染 CagA 阳性菌株后可测得 CagA 抗体^[12]。VacA 是 Hp 感染重要的致病因子,它可通过破坏核内体成熟而导致细胞空泡并影响宿主炎症反应。Yang 等^[13]指出,恶性胃黏膜病变的发生可能与 Hp 感染后大量产生 VacA 抗体有关。UreA、UreB 对 Hp 感染及定值具有重要的作用,大量高活性尿素酶是 Hp 在胃酸中存活的重要因素。鞭毛蛋白抗体是近年新发现的 Hp 感染毒力因子,血清中鞭毛蛋白抗体阳性提示患者持续出现 Hp 感染,患者需要接受抗 Hp 感染治疗^[14]。

Hp 属于复合性抗原,含有 CagA、UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白等抗体蛋白,可在不同阶段刺激机体免疫系统,产生不同针对性的抗原决定簇抗体,并在血清中形成 Hp 抗体谱^[15]。目前临床上根据 CagA、VacA 抗体阳性对 Hp 进行分型,当这两种抗体同时为阳性时则为 I 型 Hp 感染, I 型 Hp 感染性强,患者炎症反应明显。本研究中恶性胃溃疡组 Hp 阳性率及 I 型 Hp 阳性率显著高于良性胃溃疡组,提示 I 型 Hp 感染是恶性胃溃疡病变发生的关键因素,因此临床上应对 CagA、VacA 抗体阳性的 Hp 感染患者提高重视,同时应对患者加强,而对于其他毒力因子抗体阳性的 Hp 患者是否有必要进行根除 Hp 治疗还需要进一步研究。本研究中结果显示,CagA 在胃溃疡面积 > 2.0 cm²、重度黏膜炎性反应、重度炎症反应活动性患者中阳性率较高,UreA、UreB、VacA 及鞭毛蛋白抗体在胃溃疡面积 > 2.0 cm² 患者中阳性率高于胃溃疡面积 ≤ 2.0 cm²,提示胃溃疡的发生、病情进展及炎症程度与 Hp 多种毒力因子共同作用有关, Hp 毒力因子可加重胃溃疡炎症反应及引起溃疡性病变加重,从而导致胃溃疡恶性病变。

综上所述,胃溃疡的发生及病情进展与 Hp 多种毒力因子共同作用有关。通过测定 Hp 血清学抗体有助于对 Hp 阳性胃溃疡患者进行分型,有助于临床制定针对性的防治方案。

参考文献

[1] 洪军波,汪安江,朱宏涛,等. 272 例残胃溃疡临床特征分

析[J]. 中华消化杂志, 2014, 4(9): 593-596.

[2] 赵新鲜,张尧,鞠莹. 根除幽门螺杆菌后胃溃疡复发非再感染影响因素探讨[J]. 胃肠病学, 2014, 2(11): 661-664.

[3] 张兵,郭运芬,刘孟涓. 幽门螺杆菌尿素酶抗体检测的临床应用评价[J]. 西部医学, 2014, 26(2): 237-238.

[4] 朱立宁,徐岷,张允历,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.

[5] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016 年,西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.

[6] 王喆,王志荣. 幽门螺杆菌细胞毒素相关基因 A 蛋白调控胃癌细胞上皮-间质转化的研究进展[J]. 中华解剖与临床杂志, 2015, 4(2): 170-173.

[7] Preve N, Rossi FW, Rivellesse F, et al. Helicobacter Pylori HP(2-20) induces eosinophil activation and accumulation in superficial gastric mucosa and stimulates VEGF-alpha and TGF-beta release by interacting with formyl-peptide receptors[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013, 26(3): 647-662.

[8] Barrozo RM, Hansen LM, Lam AM, et al. CagY is an immune-sensitive regulator of the helicobacter pylori type IV secretion system[J]. Gastroenterology, 2016, 26(7): 45-48.

[9] Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Rafieian-Kopaei M, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori virulence factors in Iranian patients with gastrointestinal diseases[J]. Microb Pathog, 2016, 22(2): 154-162.

[10] 许增华,许东华,李香莲,等. 儿童幽门螺杆菌菌株类型与胃、十二指肠疾病的关系[J]. 中国临床实用医学, 2014, 5(1): 15-17.

[11] 周薇,杜静,陆红. 胃肠道相关疾病患者幽门螺杆菌 CagA 抗体阳性率分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 404-405.

[12] Aziz F, Gao W, Yan Q, et al. Fucosyltransferase-4 and oligosaccharide lewis Y antigen as potentially correlative biomarkers of helicobacter pylori CagA associated gastric cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 18(7): 56-58.

[13] Yang SW, Kwon HS, Sohn IS, et al. Association of VacA- and Cag a-specific helicobacter pylori strain infection with spontaneous preterm birth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 7(4): 56-58.

[14] Tian WJ, Jia YH, Yuan KX, et al. Serum antibody against helicobacter pylori FlaA and risk of gastric cancer[J]. Helicobacter, 2014, 19(1): 9-16.

[15] Delitala AP, Pes GM, Errigo A, et al. Helicobacter pylori CagA antibodies and thyroid function in latent autoimmune diabetes in adults[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(19): 4041-4047.

(收稿日期:2017-01-13 修回日期:2017-03-16)