

• 临床检验研究论著 •

胃肠道相关疾病患者幽门螺杆菌 CagA 抗体阳性率分析

周 薇, 杜 静, 陆 红

(北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036)

摘要:目的 探讨胃肠道相关疾病患者幽门螺杆菌(HP)感染、CagA 抗体检测阳性与所患疾病类型间的关系。方法 纳入研究的对象包括本院消化内科住院的 320 例胃肠道相关疾病患者和同期于本院进行体检的健康体检者 200 例,共 520 例。采用蛋白质印迹(WB)法和¹³C-尿素呼气试验对 520 例上述人群进行 HP 感染的检测,采用 WB 检测 CagA 抗体,并对检测结果进行比较分析。结果 320 例患者和 200 例健康体检者¹³C-尿素呼气试验阳性率分别为 60.9%(195/320)和 55%(110/200),WB 检测 HP 抗体的阳性率分别为 68.4%(219/320)和 61.0%(122/320)。2 种方法检测 HP 感染的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);患者和健康体检者 HP 感染的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、食管炎、胃癌患者及健康体检者 CagA 抗体的阳性率分别为 43.1%、66.7%、51.3%、70.0%、21.5%;不同胃相关疾病患者 CagA 抗体阳性率的差异无统计学意义($P>0.05$);不同胃肠道相关疾病患者 CagA 抗体阳性率均高于健康体检者($P<0.05$)。结论 CagA 是 HP 分泌的重要毒力因子之一,感染的 HP 大多数为 CagA 阳性菌株,抗体阳性较阴性者更易放生严重的组织炎症和损伤,同胃肠道相关疾病的发生密切相关。

关键词:螺杆菌,幽门; 印迹法,蛋白质; 胃病; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)04-0404-03

Distribution and relationship of *Helicobacter pylori* CagA antibody in gastric correlation disease

Zhou Wei, Du Jing, Lu Hong

(Department of Clinical Laboratory, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

Abstract: Objective Discuss the relationship between the infection status with positive CagA antibody of Patients with HP infection and gastric correlation disease. **Methods** Western Blot (WB) was applied to test 320 samples from clinical patients, ¹³C-urea breath test was applied to test HP, western blot was applied to test HP and CagA antibody. **Results** 320 cases patients and 200 cases are asymptomatic healthy checkup, in ¹³C-urea breath test, 195 of 320 patients were positive, 110 of 200 asymptomatic healthy checkup were positive respectively, positive rate were 60.9% and 55% respectively; in HP antibody detection using western blot, 219 cases (68.4%) were positive and 122 cases (61.0%) were positive, respectively. There was no significant difference in the HP positive rate between two methods ($P>0.05$); no significant difference in the HP positive rate between patients and control ($P>0.05$). CagA antibody positive rate were 43.1%, 66.7%, 51.3%, 70.0%, 21.5% in chronic gastritis (CG), gastric and duodenal ulcer (PU), esophagitis (RE), gastric cancer (GC) patients and control (AC), respectively. No significant difference in the CagA antibody positive rate among various groups of gastrointestinal diseases ($P>0.05$). **Conclusion** CagA is one of the most important virulence factor secreted by HP. Most infected HP are CagA positive strains, and antibody positive strains are closely correlated to gastric diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*; blotting, western; stomach diseases; antibodies

目前世界范围内成人幽门螺杆菌(HP)感染率高达50%~80%^[1]。HP感染后若不进行系统根除治疗,往往可导致终生感染。细胞毒素相关蛋白A(CagA)是HP的重要毒力因子之一,也是HP感染导致宿主产生炎症反应的重要效应蛋白^[2]。它可以刺激机体产生相应的抗体。因此,细胞毒素阳性HP感染者血清中能检测出相应的CagA抗体。本研究通过检测患者血清中的CagA抗体,探讨了CagA抗体的存在与胃肠道相关疾病的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012~2013年5月于本院消化内科住院的患者320例,男190例、女130例,年龄(45.75±13.32)岁;其中慢性胃炎患者144例,胃及十二指肠溃疡87例,食管炎39例,胃癌10例。同时还选取同期于本院进行体检的健康

体检者200例,年龄、性别比例与选取的住院患者比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 主要试剂 ¹³C-尿素呼气试验检测试剂由北京华亘安邦科技有限公司生产;HP抗体分型检测试剂盒由深圳伯劳特生物制品有限公司生产。

1.3 方法 所有患者均经内镜和病理学检查确诊。患者和健康体检者均分别进行¹³C-尿素呼气试验和CagA抗体的蛋白质印迹(WB)检测。¹³C-尿素呼气试验:检测值的中位数为8.0(范围0.0~95.3),以0.4为阳性阈值进行结果判断。WB检测CagA抗体:将HP混合抗原进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,抗原按分子量大小分离后转移至硝酸纤维素膜上,以膜条为载体,通过抗原抗体反应捕捉被检样品中特异性的IgG抗体,再通过显色在膜条上相应位置,参比标

准带图谱,判断结果,见附图 1(见《国际检验医学杂志网站主页“论文附件”》)。

1.4 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率表示,方法间及组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

520 例标本中,¹³C-尿素呼气试验阳性者 305 例,阳性率:58.7%;WB 检测 HP 抗体阳性 341 例,阳性率:65.6%。2 种方法检测 HP 的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 WB 和¹³C-尿素呼气试验 HP 检测结果比较(n)

WB 检测	¹³ C-尿素呼气 试验阳性	¹³ C-尿素呼气 试验阴性	合计
阳性	290	51	341
阴性	15	164	179
合计	305	215	520

320 例患者和 200 例健康体检者¹³C-尿素呼气试验阳性率分别为 60.9%(195/320)和 55%(110/200),WB 检测 HP 抗体的阳性率分别为 68.4%(219/320)和 61.0%(122/320)。2 种方法检测 HP 感染的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);患者和健康体检者 HP 感染的阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡、食管炎、胃癌患者及健康体检者 CagA 抗体的阳性率分别为 43.1%、66.7%、51.3%、70.0%、21.5%;不同胃肠道相关疾病患者间进行比较,CagA 抗体阳性率的差异无统计学意义($P > 0.05$);各种胃肠道相关疾病患者 CagA 抗体阳性率均高于健康体检者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 患者及健康无症状者血清中 HP、CagA 抗体阳性率的分布情况[n(%)]

人群的类型	n	HP 阳性率	CagA 阳性率
健康体检者	200	122(61.0)	43(21.5)
慢性胃炎患者	144	100(69.4)	62(43.1)
胃及十二指肠球部溃疡患者	87	62(71.2)	58(66.7)
食管炎患者	39	20(51.2)	20(51.3)
胃癌患者	50	35(70.0)	35(70.0)

3 讨 论

中国 HP 的感染率高达 40%~90%,HP 感染的防治工作始终是医学研究领域中的热点、难点^[2-3]。目前诊断是否存在 HP 感染的检测方法有两大类,即侵入性和非侵入性。非侵入性方法包括¹³C-尿素呼气试验、粪便 HP 抗原检测、血清 HP 抗体检测等^[4]。本研究采用 2 种常见的检测方式对 HP 感染进行检测,结果显示 2 种方法检测 HP 阳性率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。WB 阳性而¹³C-尿素呼气试验阴性的 51 例标本来自健康体检者的有 15 例,慢性胃炎患者 23 例,胃及十二指肠球部溃疡患者 8 例,食管炎患者 3 例,胃癌患者 2 例。导致两种方法检测结果不一致的原因可能有:(1)¹³C-尿素呼气试验所采用的尿素酶依赖性试验敏感性较低,需要足够的 HP 才能呈阳性反应,因此当其检测值处于临界值附近时,结果并

不可靠;(2)不同疾病状态对检测结果会有影响,如消化性溃疡活动性出血,严重的萎缩性胃炎,强胃酸分泌($pH < 4.5$),胃恶性肿瘤等均会导致尿素酶依赖性试验呈假阴性结果^[5]。

HP 感染后往往会不同的临床结局,可能是 HP、宿主遗传因素以及环境因素共同作用的结果。越来越多的研究表明:HP 菌株的基因型不同是导致感染后不同临床结局的重要因素。CagA 阳性菌株感染导致严重临床后果(如胃癌)的危险性明显大于 CagA 阴性菌株。CagA 是 HP 的 Cag 致病岛上 CagA 基因的编码产物,是 HP 感染导致宿主产生炎症反应的重要效应蛋白,具有较强的免疫原性。CagA 阳性的 HP 感染者血清及胃黏膜内均可产生高滴度抗 cagA 抗体,且其抗体产生不能清除胃内 HP 并对 HP 的再次感染无保护作用^[6]。本研究中的胃肠道疾病大多数与 CagA 阳性 HP 感染有关。越来越多的研究表明 CagA 阳性对 RE 的发生起保护作用,可能为 CagA 的高毒素活性,导致胃泌素分泌增加,进一步刺激食管下括约肌收缩,促进胃黏膜萎缩导致胃酸减少,对食管炎的发生起潜在保护作用^[7]。CagA 蛋白可通过刺激上皮细胞产生促炎性细胞因子引起黏膜免疫损伤,干扰细胞内信号传导通路,上调核因子- κ B,破坏蛋白 P53 的抑癌基因通路以及破坏细胞的增殖与凋亡等一系列作用导致胃癌的形成^[8-9]。

随着研究的深入,对 CagA 的特征及致病机理已有一定认识,尤其是 CagA 与胃肠道相关疾病特别是胃癌有密切关系^[9]。因此,对感染了 HP 的患者进行 CagA 抗体的检测,不仅有利于提高联合治疗的针对性和有效性,合理使用医疗资源,而且对胃癌的预防有着积极的作用。当然 HP 感染是全球共同面临的问题,至今为止 HP 致病机制仍未完全清楚,还有待于进一步的医学研究。

参考文献

- [1] 林勤. 幽门螺杆菌的生物学特点与胃癌的发病机制研究进展[J]. 中国卫生产业, 2013(14): 188-189.
- [2] 张军会, 田秀芳. 幽门螺杆菌临床诊治进展[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(6): 70-73.
- [3] 胡伏莲, 周殿元, 贾博琦. 幽门螺杆菌感染的基础与临床[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2002: 233-234.
- [4] 储波, 蒋丽蓉, 周莎, 等. 幽门螺杆菌菌株类型与儿童上消化道疾病的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2007, 9(3): 201-204.
- [5] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 幽门螺杆菌科研协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 832-837.
- [6] Somi MH, Fattahi E, Fouladi RF, et al. An inverse relation between CagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of erosive GERD[J]. Saudi Med J, 2008, 29(3): 393-396.
- [7] Hatakeyama M. H. pylori oncoprotein CagA and gastric cancer[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(10): 1699-1704.
- [8] 游海梅, 胡团敏. 幽门螺杆菌 CagA 基因与消化系统疾病关系的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(16): 1505-1510.
- [9] Organisation WG. World gastroenterology organisation global guideline: Helicobacter pylori in developing countries[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 12(5): 319-326.