

Research Progress on the Relationship between *Helicobacter pylori* Virulence Protein Typing and Gastric Mucosal Lesions

Pengfei Zhang, Guangrong Dai*

Yan'an University Affiliated Hospital of Yan'an City, Yan'an Shaanxi
Email 1182794549@qq.com, *daiguangrong6810@sina.cn

Received: Jan. 1st, 2020; accepted: Jan. 14th, 2020; published: Jan. 21st, 2020

Abstract

Helicobacter pylori (HP) is a gram-negative bacillus isolated from gastric antrum biopsy tissues by Warren and Marahall. Recent studies have shown that HP classification is associated with chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Gastric mucosal atrophy and lesions are assessed under endoscopy. In recent years, more and more studies have shown the correlation of HP virulence protein classification detection factor.

Keywords

Helicobacter pylori, Virulence Proteins Somatotype

幽门螺杆菌毒力蛋白分型与胃粘膜病变关系研究进展

张鹏飞, 戴光荣*

延安市延安大学附属医院, 陕西 延安
Email 1182794549@qq.com, *daiguangrong6810@sina.cn

收稿日期: 2020年1月1日; 录用日期: 2020年1月14日; 发布日期: 2020年1月21日

摘要

幽门螺杆菌(HP)是Warren和Marahall从胃窦部活检组织中分离培养的革兰阴性杆菌。近几年的研究显

*通讯作者。

示HP的分型与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤这些疾病的胃黏膜病变密切相关,在内镜下评估胃粘膜萎缩及病变,越来越多的研究显示HP毒力蛋白分型与胃肠道疾病以及胃肠道外的疾病的精准治疗密切相关。

关键词

幽门螺杆菌, 毒力分型

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

幽门螺旋杆菌随着人们的认识,由Wen和Warrn发现,一直是国内外学者研究的重点[1]。随之,人们发现HP感染后若不进行系统治疗,可导致长期持续的感染[2],从而导致胃肠道疾病,我国是幽门螺旋杆菌感染的大国,感染率高,复发率高,李兆申教授提出HP的分类学说被国际国内引用40余多次,近几年的研究显示HP的分型与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤这些疾病的胃黏膜病变密切相关,在内镜下评估胃粘膜萎缩及病变,结合以往仅检测是否有HP感染[3][4],已不符合现代医疗的理念,同时近些年来,随着精准医疗的提出,越来越多的研究显示HP毒力蛋白分型与胃肠道疾病以及胃肠道外的疾病的精准治疗密切相关,所以就最新的进展作如下综述。

2. HP分型与慢性胃炎的关系

HP是慢性胃炎、消化性溃疡的重要致病因子,其与多种上消化道疾病有关,包括非萎缩性胃炎(NAG)、萎缩性胃炎(AG)、消化性溃疡(PU)、胃癌(GC)及黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等[5][6]。李慕然[7]等研究任务HP感染与慢性胃炎、慢性萎缩性胃炎关系密切,尤其与胃窦、胃体均萎缩的萎缩性胃炎关系更为密切。慢性胃炎关系率高于非萎缩性胃炎组,因此该研究认为Hp感染幽门螺旋杆菌。随着慢性胃炎与我国近年来的研究慢性萎缩性胃炎HP阳性率高达91.7%,同时HP感染的密度与慢性胃炎呈正相关,近来国内外很多研究表明HP感染,特别是HPCagA阳性的,对反流性食管炎起保护作用[8][9][10]。同时GC组Hp I型感染率显著高于CSG组、RE组、FD组($P < 0.05$),PU组、CAG组Hp I型感染率高于FD组($P < 0.05$)。结论随着胃黏膜病变的加重,HP感染率及Hp I型的感染。

3. HP分型消化性溃疡的关系

电子胃十二指肠镜明确诊断的上消化道疾病(慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌)患者120例(2月内均未使用过抗生素、铋剂及质子泵抑制剂),采用免疫印迹法检测患者血清中HP抗体。提示:慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌HP感染率无显著性差异,HP I型抗体阳性百分率随着慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌的排列次序呈逐渐增高趋势。故可以发现上消化道疾病的发生与感染HP的毒力菌株有关,采用免疫印迹法血清HP分型测定对消化性溃疡程度的判断、预后及诊疗有重要的指导意义[11]。中国海军军医大学附属长海医院消化科李兆申教授等筛选出HP的重要致病因子VacA和CagA,同时证明了CagA是导致消化性溃疡发生的关键因子李兆申研究小组提出HP分类学说,认为HP菌株分为有毒菌株(VacA、CagA阳性)和无毒株(VacA、CagA阴性)[12]。HP的细胞毒素相关

基因 A (CagA)和空泡变性细胞毒素 A (VacA)血清抗体检测, 亦可用于 HP 筛查, 对 HP 毒力阳性的菌株更推荐根除。同时证明了 CagA 是导致消化性溃疡发生的关键因子, 研究小组发现 HP 中国菌株的 CagA、VacA 和致岛病毒阳性率高、毒力强, 阐明了 HP 的“中国特色”。针对每一个体, HP 感染后的转归取决于 HP 毒力因子和宿主的遗传背景(并非所有的 HP 都致病) [13]。在 HP 的毒力因子中, CagA 和 VacA 是目前被认为最重要的。CagA 等特异性抗原的抗体水平相对稳定, 不受感染和治疗的影响更易于检测[14]。

4. HP 毒力分型与胃癌的关系

胃癌关系 1994 年 WHO/IARC 将幽门螺旋杆菌定位 I 类生物致癌因子, 并明确为胃癌的危险因素, 这与流行病学研究显示相同, HP 是全球感染率最高的细菌之一[15] [16]。同时人们研究发现 HP 非常顽固, 自然清除率极低, 一旦感染 HP 后若不进行治疗, 几乎终身处于持续感染状态, Correa 和魏华等共同认为 HP 感染时炎症会引起慢性浅表性炎症, 进一步发展为多灶性萎缩性胃炎, 进而进展为肠上皮化生, 乃至胃癌。CagA 阳性菌株与胃癌的发生有密切的关系[17]最新研究发现 HP 重复感染率、再感染率很高, 而我国 HP 的感染率高达 30%~60%, HP 生物学性状毒力的不均一性, 感染相关疾病诊断依赖单纯的感染确诊是不够的, 需要深入评价感染菌株的毒力及致病风险, 同时需与其他疾病是否存在关联相鉴别。那些感染了表达 CagA 一个致病岛标志物的 HP 患者, 更容易胃癌。HP 的重要致病因子 VacA 和 CagA, 是胃癌发生的重要危险因素, HP 具有尿素酶、CagA 和 VacA 等多种致病因子, 目前研究最广泛的主要是 CagA 和 VacA。CagA 是 coc 致病岛(PAI)上基因编码的产物, 其可通过 IV 型分泌系统注入胃上皮细胞内, 破坏顶端连接, 干扰上皮细胞分化, 使上皮细胞失去极性及细胞黏附性, 并且可以导致胃黏膜细胞产生白介素 8、激活核因子(NF)和重塑细胞骨架等改变, 导致广泛的组织炎症, 引起上皮细胞改变、增殖及萎缩, 进一步发展至胃癌[18]慢性胃炎组 5 种抗体感染阳性率与胃肠道肿瘤组。经过比较可知, 与健康体检组相比, 慢性胃炎组、消化性溃疡组、消化道肿瘤组在 CagA 抗体、Hsp60 抗体和 RdxA 抗体检测的阳性率上差异显著($P < 0.05$), VacA 抗体、Ure 抗体检测的阳性率上差异不显著($P > 0.05$); 消化道肿瘤组的 Hsp60 抗体阳性率明显高于其他 4 组($P < 0.05$)。故可以发现不同消化系统疾病幽门螺旋杆菌抗体普存在一定的差异, 幽门螺旋杆菌感染后不同抗体的产生与其引发的疾病种类有关。

5. HP 毒力分型与胃肠外疾病的关系

原发性高血压(EH)是一种以体循环动脉压升高为主要表现, 且呈持续进展的心血管综合征。Amrani 等研究表明对于原发性高血压患者来说, 患者幽门螺杆菌感染与临床发病存在一定的相关性[16]。国内也有研究发现 EH 可能与 HP 感染有关[19]。Vahdat 等通过进行相关病原抗体检测发现, HP 感染与 EH 发病呈正相关[20]。Rasmi 等选取冠状动脉微循环病变患者和健康对照组各选取 60 例, 用 ELISA 方法检测 HP 细胞毒素相关基因 A (CagA)。结果显示患者 HpCagA(+)率显著高于健康对照者, 因此认为 HpCagA(+)在 HP 慢性感染的过程中对冠状动脉微循环病变的发病或在冠状动脉微循环病变发病时起触发作用[21]。杨光等研究表明, 原发性高血压患者的 HP 感染率水平较高, 患者的 C-反应蛋白水平高于健康人群, 给予抗 HP 感染治疗后患者的 C-反应蛋白水平显著低于治疗前[22]。同时 HP 感染与 DM 的关系是当前研究热点, 有研究显示 T1DM 患者 HP 感染率升高[23] [24], 也有研究表明 HP 感染与 T1DM 无关[25] [26]。来自 2016 年的 Meta 分析表明 HP 感染与 1 型糖尿病的发生存在相关性[27]。研究显示 HP 感染可显著增加 T2DM 的发病率, 随着对 T2DM 的深入研究发现炎症和 T2DM 有非常密切的关系, 而且 HP 感染引起的慢性炎症反应可能通过引起胰岛素抵抗(IR)和胰岛 B 细胞凋亡而导致 T2DM, 并且 HP 感染与 IR 之间可能存在正相关性[28] [29]。近年来研究显示 HUA 与 HP 感染的发生率不断上升, 并且 HP 感染与 MS 可能存在一定的相关性[30]。2017 年研究同时对 HUA 合并 HP 感染与 MS 的患病情况进行分析, 结果显

示, HUA、HP 感染均可导致 MS 患病风险增加, 两者同时存在加重胰岛素抵抗以及血管内皮损伤, HUA、HP 感染可能是 MS 的危险因素[31]。最新研究表明 HP 感染是与动脉粥样硬化密切相关的感染因素之一, HP 感染通过影响脂质代谢降低高密度脂蛋白(HDL-C)水平, 并升高总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平, 促进动脉粥样硬化[32]。Papamichael 等研究发现, HP 感染可以导致患者血中 TC、LDL、TG 增高, 血清 HP 抗体阳性患者的血脂水平明显高于 HP 抗体阴性患者[33]。Ando 等研究显示, 285 例进行 ¹³C-尿素呼气试验患者, 将 Hp 阳性患者作为观察组(106 例), 将 Hp 阴性患者作为对照组(179 例), 分别对两组患者进行甘油三酯检测, 对两组患者高甘油三酯血症发生情况及观察组中不同病程患者的高甘油三酯血症发生情况进行比较。结果检查发现, 两组中共有高甘油三酯血症患者 51 例, 发生率为 17.89% (51/285)。观察组中有高甘油三酯血症患者 27 例, 发生率为 25.47%; 对照组中有高甘油三酯血症患者 24 例, 发生率为 13.41%; 观察组患者高甘油三酯血症发生率明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组中病程 < 3 年患者为 34 例, 高甘油三酯血症患者 7 例(20.59%); 中病程 ≥ 3 年患者为 72 例, 高甘油三酯血症患者 20 例(27.78%); 观察组中不同病程患者高甘油三酯血症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 Hp 感染与高甘油三酯血症具有一定关系, 根除 HP 后患者血清中的 HDL-C 水平显著升高, TG 和 LDL-C 水平则明显降低[34] [35]。

6. 展望

综上所述, 结合目前的研究成果, 最新研究发现 I 型 HP 比 II 型 HP 更易导致慢性胃炎以及胃溃疡胃黏膜病变的进展, 不是所有的幽门螺旋杆菌都具有相同的致病性, 越来越多的研究显示, 幽门螺旋杆菌对人体具有一定的保护作用, 没必要实施全民根除, 相信随着我国幽门螺旋杆菌分型的研究, 结合我国国情, 我国是幽门螺旋杆菌感染大国, 以实施个性化精准治疗, 依赖于免疫印迹法对 HP 的分型, 有助于评估 HP 根除的必要性。即使目前的研究数据还不足以彻底地证实 HP 的毒力分型对根除 HP 的必要性, 但结合最新的研究, 我们会发现幽门螺旋杆菌更精确的分型, 可为我国乃至全世界人民创造更好的指南。

基金项目

延安市科技创新团队(2016CXTD-05)。

参考文献

- [1] Buti, M. and Esteban, R. (2017) Drugs in Development for Hepatitis B. *Drugs*, **77**, 1263-1280. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0769-2>
- [2] 苏振华, 王亮, 魏思余. 血清胃功能、HP 监测联合窄带成像放大内镜对胃溃疡诊断的临床价值[J]. 中国现代医生, 2018, 5(13): 37-39, 43.
- [3] 孙启旭. 上消化道症状与 Hp 感染及胃黏膜癌前病变的关系分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, 15(72): 15-16.
- [4] 余熠, 张寅, 王筱金, 等. 幽门螺杆菌感染与儿童慢性胃炎胃黏膜病理变化关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(9): 671-674.
- [5] Zekry, O.A. and Abd Elwahid, H.A. (2013) The Association between *Helicobacter pylori* Infection, Type 1 Diabetes Mellitus, and Autoimmune Thyroiditis. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, **88**, 143-147. <https://doi.org/10.1097/01.EPX.0000437621.23560.de>
- [6] El-Eshmary, M.M., El-Hawary, A.K., Abdel Gawad, S.S. and El-Baiomy, A.A. (2011) *Helicobacter pylori* Infection Might Be Responsible for the Interconnection between Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroiditis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **3**, 28. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-3-28>
- [7] 李慕然, 刘艳迪, 唐涛, 等. 幽门螺杆菌和慢性胃炎胃黏膜病理变化的关系研究[J]. 天津医药, 2015, 43(1): 54.
- [8] 陈彬, 詹学. 幽门螺旋杆菌体外培养技术的研究进展[J]. 中国医药科学, 2018, 8(8): 21-23, 33.
- [9] 王伟峰, 吕建楠. 幽门螺旋杆菌感染与不同人群胃肠外疾病的关系[J]. 医学综述, 2018, 24(6): 1126-1131.

- [10] 范洪起. 10 天序贯疗法根除幽门螺旋杆菌感染临床疗效分析[J]. 中国医药科学, 2016, 6(9): 187-190.
- [11] 李露, 马红利. 术中化学性皮肤灼伤原因分析及护理对策[J]. 现代医药卫生, 2017(33): 3799.
- [12] 徐洋慧, 杨俊. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与血脂异常关系的分析[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(2): 163-164.
- [13] Amrani, A., Baba Hamed, M.B. and Mesli Talebbendiab, F. (2015) Association Study between Some Renin-Angiotensin System Gene Variants and Essential Hypertension in a Sample of Algerian Population: Case Control Study. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, **73**, 557-563. <https://doi.org/10.1684/abc.2015.1069>
- [14] Malfertheiner, P., et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* Infection—The Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, **61**, 646-664.
- [15] 槐永军, 张桂驰, 柳惠玲. 幽门螺杆菌感染与原发高血压及高血压心脏病的关系[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(11): 1113-1114.
- [16] 张蕾, 王枚, 李霞. 原发性高血压与幽门螺旋杆菌感染的相关性研究[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(2): 146-148.
- [17] Rasmi, Y., Raeisi, S. and Seyyed Mohammadzad, M.H. (2012) Association of Inflammation and Cytotoxin-Associated Gene a Positive Strains of *Helicobacter pylori* in Cardiac Syndrome X. *Helicobacter*, **17**, 116-120. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00923.x>
- [18] 杨敏. 提高急性腹痛预检分诊准确性的研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(68): 37-40.
- [19] Sfarti, C., Trifan, A., Hutanasu, C., Cojocariu, C., Singeap, A.M. and Stanciu, C. (2010) Prevalence of Gastroparesis in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Relationship to Dyspeptic Symptoms. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **19**, 279-284.
- [20] Hamed, S.A., Amine, N.F., Galal, G.M., Helal, S.R., Tag El-Din, L.M., Shawky, O.A., Ahmed, E.A. and Abdel Rahman, M.S. (2008) Vascular Risks and Complications in Diabetes Mellitus: The Role of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **17**, 86-94. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.10.006>
- [21] 李晓燕, 李晓华, 王养维. 幽门螺杆菌感染与 2 型糖尿病发病机制的相关性探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 1-4.
- [22] Chen, L.-W., Chien, C.-Y., Yang, K.-J., Kuo, S.-F., Chen, C.-H. and Chien, R.-N. (2015) *Helicobacter pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS ONE*, **10**, e128671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128671>
- [23] 林秀雯, 柯小瑚. 代谢综合征及其组分与尿酸的相关性分析[J]. 哈尔滨医药, 2016, 36(2): 138-139.
- [24] 于珍珍, 陈慧, 杨晓云, 等. 高尿酸血症、幽门螺杆菌感染与代谢综合征的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(5): 76-80.
- [25] 文冬. 成年体检人群饮酒与幽门螺杆菌感染的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2018.
- [26] 刘志军, 杨秀蓉, 张丹, 等. 体检人群幽门螺杆菌感染与血脂异常的相关性分析[J]. 华南国防医学杂志, 2017, 31(1): 29-31.
- [27] 张淑珍, 张建君, 梅大平, 等. 幽门螺杆菌感染与老年缺血性心脏病的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(6): 27-29.
- [28] 李晔, 丁丽敏. 不同性别颈动脉粥样硬化患者幽门螺杆菌感染与血脂的关系[J]. 中国疗养医学, 2013, 22(12): 1064-1065.
- [29] 李良霄, 刘彦洁, 王朝阳, 等. 慢性胃炎患者幽门螺杆菌感染的临床治疗及血脂与炎性因子变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13): 3267-3269.
- [30] 赵清海, 阮长武, 石益海, 等. 幽门螺旋杆菌感染与 TG、TC、HDL 相关性研究[J]. 山东医药, 2011, 51(36): 66-67.
- [31] Hunter, C.A. and Jones, S.A. (2015) IL-6 as a Keystone Cytokine in Health and Disease. *Nature Immunology*, **5**, 448-457. <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
- [32] Mauer, J., Denson, J.L. and Bruening, J.C. (2015) Versatile Functions for IL-6 in Metabolism and Cancer. *Trends in Immunology*, **2**, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008>
- [33] Adamu, M.A., Weck, M.N., Gao, L., et al. (2010) Incidence of Chronic Atrophic Gastritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Follow-Up Studies. *European Journal of Epidemiology*, **7**, 439-448. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9482-0>
- [34] 尹秀秀, 邢玉娥, 陈红艳. 幽门螺杆菌感染与高甘油三酯血症的关系[J]. 中国实用医药, 2018, 13(2): 12-14.
- [35] 谭涛. 幽门螺旋杆菌与高甘油三酯血症的关系研究[J]. 浙江临床医学, 2011, 13(11): 1254-1255.