

# 不同毒素分型的幽门螺杆菌感染与非贲门胃癌发病风险的相关性研究

汪芳 彭岚 陈洁 陈敏 卢帅军

**[摘要]** 目的 探讨不同毒素分型的幽门螺杆菌(Hp)感染与非贲门胃癌发病风险的相关性研究。方法 回顾性分析Hp感染的胃黏膜病变患者182例,根据病理胃镜诊断和病理诊断分为非贲门胃癌组( $n=54$ )以及非胃癌组( $n=128$ )。收集患者的一般资料和实验室指标,采用单因素和多因素分析非贲门胃癌发生的影响因素。结果 非贲门胃癌患者的非贲门胃癌家族史、喜好烫食、合并脂肪肝、高盐饮食、吸烟、情绪抑郁、高毒力菌株情况多于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $\chi^2$  分别=5.57、6.97、9.38、6.25、5.02、4.94、24.29,  $P$ 均 $<0.05$ ),胃蛋白酶原比值(PG I/PG II)以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)指标低于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $t$  分别=4.82、4.05,  $P$ 均 $<0.05$ ),甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)指标高于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $t$  分别=4.42、5.56、7.24,  $P$ 均 $<0.05$ )。高毒力菌株、高TC以及高LDL-C是非贲门胃癌发生的危险因素( $OR$  分别=11.81、2.53、11.02,  $P$ 均 $<0.05$ ),而高PG I/PG II是非贲门胃癌发生的保护因素( $OR=0.24, P<0.05$ )。结论 Hp高毒力菌株感染与非贲门胃癌的发生具有相关性。

**[关键词]** 不同毒素分型; 幽门螺杆菌; 非贲门胃癌

**Correlation between *Helicobacter pylori* infection with different toxin types and the risk for non-cardia gastric cancer** WANG Fang, PENG Lan, CHEN Jie, et al. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315000, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between *Helicobacter pylori* (Hp) infection with different toxin types and the risk for non-cardia gastric cancer. **Methods** A retrospective analysis of 182 patients with Hp-infected gastric mucosal lesions was performed. According to pathological gastroscopy and pathological diagnosis, they were divided into non-cardia gastric cancer group ( $n=54$ ) and non-gastric cancer group ( $n=128$ ). The general data and laboratory indexes of patients were collected, and the influencing factors of non-cardia gastric cancer were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** The family history of non-cardia gastric cancer, preference for hot food, fatty liver, high salt diet, smoking, emotional depression and high virulence strains in patients with non-cardia gastric cancer were more than those in patients with non-gastric cancer, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=5.57, 6.97, 9.38, 6.25, 5.02, 4.94, 24.29, P<0.05$ ). The levels of PG I/PG II and HDL-C were significantly lower than those in non-gastric cancer patients ( $t=4.82, 4.05, P<0.05$ ). The levels of TG, TC and LDL-C were significantly higher than those in non-gastric cancer patients ( $t=4.42, 5.56, 7.24, P<0.05$ ). High virulence strains, high TC and high LDL-C were risk factors for non-cardia gastric cancer ( $OR=11.81, 2.53, 11.02, P<0.05$ ), while high PG I / PG II was a protective factor for non-cardia gastric cancer ( $OR=0.24, P<0.05$ ). **Conclusion** Hp hypervirulent strain infection is associated with the occurrence of non-cardia gastric cancer.

**[Key words]** different toxin types; helicobacter pylori; non-cardia gastric cancer

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.004.004

基金项目:浙江省教育厅一般科研项目(Y202043814)

作者单位:315000 浙江宁波,宁波大学医学院附属医院检验科

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰氏阴性细菌,属于一种感染性的疾病<sup>[1]</sup>。Hp感染会造成多种胃黏膜病变,引起慢性非萎缩性胃炎、

慢性萎缩性胃炎、肠化生以及非贲门胃癌等病变<sup>[2]</sup>。数据显示,74.7%~89.0%的胃癌患者都感染过Hp<sup>[3]</sup>。Hp感染是非贲门胃癌发生的重要危险因素<sup>[4]</sup>。Hp抗体在临床上可分为I型和II型,I型所产生的细胞毒素容易造成患者胃上皮细胞空泡、坏死以及溃疡等情况,甚至有可能发生胃癌,而II型则不产生细胞毒素,其可长期无临床症状<sup>[5]</sup>。鉴于此,本研究主要回顾性分析不同毒素分型的Hp感染与非贲门胃癌发病风险的相关性。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析宁波大学医学院附属医院2021年7月至2022年7月Hp感染的胃黏膜病变患者182例,根据病理胃镜诊断和病理诊断分为非贲门胃癌组( $n=54$ )以及非胃癌组( $n=128$ )。纳入标准为:非贲门胃癌诊断符合胃癌诊断标准<sup>[6]</sup>;Hp感染的胃黏膜病变;临床资料完整。排除标准为:既往进行过胃黏膜病变切除;精神状态异常;有其他重大疾病。本研究经本院医学伦理委员会审批通过,患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 所有受检者均空腹抽取4 ml静脉血,3 000 r/min离心分离10 min,取上清液进行Hp抗体检测。根据Hp是否产生细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein, CagA)和空泡细胞毒素(vacuolating toxin, VacA)将其分为I型和II型菌:I型菌产生CagA和VacA蛋白,为高毒力菌株感染;II型菌不产生CagA和VacA蛋白,为低毒力菌株感染。

1.2.2 收集患者的一般资料及实验室指标,包括年龄、性别、非贲门胃癌家族史、体重指数(body mass index, BMI)、是否喜好烫食、是否合并糖尿病、是否合并脂肪肝、是否高盐饮食、是否饮酒、是否吸烟、是否有抑郁情绪、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I/PG II、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行统计分析,符合正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示;两组比较方差采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。采用logistic回归分析非贲门胃癌发生的危险因素,采用向后逐步剔除法进行多因素分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 非贲门胃癌发病的相关因素的单因素分析见表1

表1 非贲门胃癌发病的相关因素的单因素分析

影响因素		非贲门胃癌组( $n=54$ )	非胃癌组( $n=128$ )
年龄/例(%)	>60岁	33(61.11)	80(62.50)
	$\leq 60$ 岁	21(38.89)	48(37.50)
性别/例(%)	男	39(72.22)	102(79.69)
	女	15(27.78)	26(20.31)
非贲门胃癌家族史/例(%)	有	22(40.74)	30(23.44)
	无	32(59.26)	98(76.56)
BMI/例(%)	>24 kg/m <sup>2</sup>	30(55.56)	69(53.91)
	$\leq 24$ kg/m <sup>2</sup>	24(44.44)	59(46.09)
喜好烫食/例(%)		29(53.70)	42(32.81)
合并糖尿病/例(%)		5(9.26)	19(14.84)
合并脂肪肝/例(%)		28(51.85)	36(28.13)
高盐饮食/例(%)		20(37.04)	25(19.53)
饮酒/例(%)		16(29.63)	42(32.81)
吸烟/例(%)		21(38.89)	29(22.66)
情绪抑郁/例(%)		41(75.93)	75(58.59)
毒素分型/例(%)	高毒力菌株	50(92.59)	70(54.69)
	低毒力菌株	4(7.41)	58(45.31)
PG I/PG II		1.79 $\pm$ 0.43	2.24 $\pm$ 0.62
TG/mmol/L		2.16 $\pm$ 0.68	1.83 $\pm$ 0.39
TC/mmol/L		5.62 $\pm$ 1.15	4.85 $\pm$ 0.77
LDL-C/mmol/L		4.23 $\pm$ 0.52	3.61 $\pm$ 0.54
HDL-C/mmol/L		1.89 $\pm$ 0.41	2.15 $\pm$ 0.39

由表1可见,非贲门胃癌患者的非贲门胃癌家族史、喜好烫食、合并脂肪肝、高盐饮食、吸烟、情绪抑郁、高毒力菌株情况多于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=5.57、6.97、9.38、6.25、5.02、4.94、24.29,  $P$ 均 $<0.05$ ), PG I/PG II以及HDL-C指标低于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.82、4.05,  $P$ 均 $<0.05$ ), TG、TC以及LDL-C指标高于非胃癌患者,差异均有统计学意义( $t$ 分别=4.42、5.56、7.24,  $P$ 均 $<0.05$ )。而两组年龄、性别以及BMI比较,差异均无统计学意义( $\chi^2$ 分别=0.03、0.53、0.04,  $P$ 均 $>0.05$ )。

### 2.2 非贲门胃癌发病的相关因素的多因素分析见表2

表2 非贲门胃癌发病的相关因素的多因素分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
非贲门胃癌家族史	0.23	0.55	0.17	>0.05	1.26	0.43 ~ 3.71
喜好烫食	-0.56	1.10	0.25	>0.05	0.57	0.07 ~ 4.99
合并脂肪肝	0.18	0.37	0.25	>0.05	1.20	0.58 ~ 2.49
高盐饮食	1.16	1.16	1.01	>0.05	3.20	0.33 ~ 30.94
吸烟	0.16	0.53	0.09	>0.05	1.18	0.41 ~ 3.34
情绪抑郁	0.69	0.38	3.32	>0.05	1.99	0.95 ~ 4.18
高毒力菌株	2.47	0.61	16.15	<0.05	11.81	3.54 ~ 39.38
PG I /PG II	-1.44	0.33	18.65	<0.05	0.24	0.12 ~ 0.46
TG	1.33	0.39	11.59	>0.05	3.80	0.76 ~ 8.19
TC	0.93	0.21	19.72	<0.05	2.53	1.68 ~ 3.81
LDL-C	2.40	0.47	25.94	<0.05	11.02	4.38 ~ 27.76
HDL-C	-2.02	1.16	3.06	>0.05	0.13	0.01 ~ 1.28

由表2可见,高毒力菌株、高TC以及高LDL-C是非贲门胃癌发生的危险因素( $P$ 均<0.05),而高PG I /PG II是非贲门胃癌发生的保护因素( $P$ <0.05)。

### 3 讨论

胃黏膜上皮细胞生长失去控制,就会形成胃癌,胃癌是常见的恶性肿瘤。有研究表明,约90%的胃癌病理起源于胃部上皮组织<sup>[7,8]</sup>。早期的胃癌可能是合并萎缩性胃炎、Hp感染或者是功能性消化不良的症状,而晚期的胃癌会出现呕血、黑便以及吞咽困难等症状。数据表明,全球范围内胃癌的发病率居恶性肿瘤第5位,死亡率位居第3位<sup>[9]</sup>。按照解剖学可把胃癌分成贲门胃癌和非贲门胃癌,其中Hp感染与非贲门胃癌的发生息息相关<sup>[8]</sup>。Hp是非贲门胃癌的主要原因,全球约一半的胃癌病例发生在中国<sup>[10]</sup>。且Hp感染是非贲门胃癌的既定致病因素<sup>[11]</sup>。

Hp感染可能是Hp毒力因子、Hp感染部位、患者的遗传因素和环境因素等多因素综合的结果<sup>[12]</sup>。而胃癌是复杂的多基因疾病,环境因素和个体的遗传共同作用导致了胃癌的发生<sup>[13]</sup>。本研究多因素logistic回归分析结果表明高TC以及高LDL-C是非贲门胃癌发生的危险因素( $P$ <0.05),而高PG I /PG II是非贲门胃癌发生的保护因素( $P$ <0.05)。徐会敏等<sup>[14]</sup>研究表明,高TC以及高LDL-C可能是肿瘤发生以及发展的重要条件之一。既往有文献表明,低PG I /PG II具有较高发生胃癌的风险<sup>[15]</sup>。

本研究多因素logistic回归分析结果表明高毒力菌株是非贲门胃癌发生的危险因素( $P$ <0.05)。

Hp感染后会在人体内产生多种毒力因子,包括了CagA和VacA,而且CagA和VacA与胃黏膜病变患者有关<sup>[15,16]</sup>。CagA和VacA基因的可变序列可能是Hp菌株多样性和易变异的主要原因<sup>[17]</sup>。所有Hp菌株都含有VacA基因,但只有约65%表达相应毒素;大约有60%Hp菌株含有CagA基因,且一般都表达相应蛋白。VacA在诱导胃部的炎症损伤中其直接作用,而CagA起次要作用,相反,CagA则与萎缩性胃炎及胃癌相关<sup>[18]</sup>。VacA基因存在于全部的Hp菌株中,VacA蛋白是其表达产物,可以对细胞产生多种毒素作用。Hp有许多毒力因子,其中CagA、VacA、iceA、oipA、尿素酶、babA2、hrgA、dupA、picA、picB皆为重要的毒力因子,决定了Hp的许多致病特点,是Hp感染后表现不同临床结局的重要因素之一。CagA、VacA两者的致病性不大一样,CagA阳性菌株主要通过胃黏膜释放炎症因子和白介素8进行刺激,从而诱导炎症反应并且致癌。而VacA则通过上皮细胞空泡化和诱导细胞凋亡导致胃黏膜损害<sup>[19,20]</sup>。已有研究证明容易导致胃癌的发生的菌株为CagA、VacA阳性菌株,两者均为胃癌发生的高风险菌株<sup>[21,22]</sup>。本研究根据Hp抗体分型测定结果,将CagA、VacA均阳性的Hp感染列为高毒力菌株感染;将CagA、VacA均阴性的Hp感染列为低毒力菌株感染。CagA阳性和VacA表达强的Hp菌株为高毒菌株,反之则为Hp低毒菌株。本研究结果表明,高毒力菌株感染与非贲门胃癌的发生具有相关性。Hp低毒菌株,毒力较低,感染后大多只引起慢性浅表性胃炎,但即使Hp低毒菌株也有可能发生胃癌

的,只不过风险比高毒菌株低一些而已。VacA和CagA是两种既独立又有相关性的蛋白,通常表达VacA的Hp菌株也表达CagA(I型Hp菌株),而只有VacA基因,没有CagA基因的Hp菌株则既不会表达CagA也不会产生VacA(II型Hp菌株)。由于Hp含有许多毒力因子,而本研究仅探讨了VacA和CagA这两种毒力因子,因此本研究具有一定的局限性。

综上所述,Hp高毒力菌株感染与非贲门胃癌的发生具有相关性,高毒力菌株、高TC、高LDL-C是非贲门胃癌发生的危险因素,而高PG I/PG II是非贲门胃癌发生的保护因素。

#### 参考文献

- Waskito LA, Yamaoka Y. The story of helicobacter pylori: Depicting human migrations from the phylogeography[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1149: 1-16.
- 张轶斐, 于淼, 杨乔瑞, 等. 从伏邪理论探讨幽门螺旋杆菌感染与慢性萎缩性胃炎的关系[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(4): 562-629.
- 马立聪, 田旭阳, 王兴宇, 等. YAP基因多态性与幽门螺旋杆菌感染及非贲门胃癌发病风险的关联性分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(9): 1500-1504.
- 王军. 幽门螺旋杆菌感染合并代谢综合征与颈动脉内膜厚度的相关性研究[J]. *中国卫生统计*, 2018, 35(5): 754-757.
- 方莉萍, 冯胜春, 朱亦璇, 等. 金华地区幽门螺旋杆菌感染情况及抗体分型分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(23): 2870-2872.
- 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[S]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189.
- 陈江, 方孙阳. 围手术期应用肠内免疫营养制剂对老年胃癌患者术后营养状况和预后营养指数的研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(9): 830-832.
- 郑玮玮, 陈金通, 刘益娟, 等. TNF- $\beta$ 基因+252位点多态性及幽门螺旋杆菌感染与非贲门型胃癌易感性的研究[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(16): 1566-1571.
- 高芳, 秦金东, 马立聪, 等. MUC6基因多态性与非贲门胃癌的发病风险关联[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(21): 5176-5179.
- Yang L, Kartsonaki C, Yao P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: A case-cohort study[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e888-e896.
- Nguyen TH, Mallepally N, Hammad T, et al. Prevalence of helicobacter pylori positive non-cardia gastric adenocarcinoma is low and decreasing in a US population[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(8): 2403-2411.
- 刘梦真, 刘群. 根除幽门螺旋杆菌影响因素的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(12): 1339-1344.
- 佟铁刚, 张日来, 冯瑞兴. 胃癌合并幽门螺旋杆菌感染CYP2C19基因型与其预后的关系分析[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(19): 203-205, 212.
- 徐会敏, 娄阁. 卵巢肿瘤与血脂水平相关性分析及他汀类药物在卵巢癌中应用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(4): 659-662.
- 康晶, 马振东, 程慧, 等. 血清胃蛋白酶原检测在萎缩性胃炎和胃癌诊断中的临床意义[J]. *大连医科大学学报*, 2020, 42(2): 128-132.
- Jeyamani L, Jayarajan J, Leelakrishnan V, et al. CagA and VacA genes of Helicobacter pylori and their clinical relevance[J]. *Indian J Pathol M*, 2018, 61(1): 66-69.
- 赵翠, 赵福广, 黄利亚. 幽门螺旋杆菌候选疫苗抗原的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(6): 957-961.
- 何媛, 赵晶, 林泳. 血清幽门螺旋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.
- 江堤, 廖素环, 邓惠钊, 等. 幽门螺旋杆菌抗体分型在诊治上消化道疾病中的意义[J]. *湘南学院学报(医学版)*, 2018, 20(3): 29-32.
- 刘庆华, 李真, 张晓伟, 等. 胃镜下病理改变与血清幽门螺旋杆菌抗体分型的关系分析[J]. *内科理论与实践*, 2022, 17(4): 313-316.
- 涂宏飞, 张斌, 李莉, 等. 血清IL-32、IL-33、IL-35在不同亚型Hp感染者及胃癌患者中的水平及意义[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(4): 357-362.
- 袁林, 丁松泽, 张延瑞, 等. 不同类型幽门螺旋杆菌在慢性胃病中感染情况及对胃泌素-17和胃蛋白酶原的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(4): 382-385.

(收稿日期 2022-09-14)

(本文编辑 葛芳君)