

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.18.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1301.032.html\(2019-06-19\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190619.1301.032.html(2019-06-19))

幽门螺杆菌 CagA/VacA 测定在功能性胃肠病中的临床意义*

熊萍香,杨德平,林智平,周锡进

(江西省中西医结合医院消化内科,南昌 330003)

[摘要] **目的** 探讨幽门螺杆菌(Hp)细胞毒素相关蛋白/空泡毒素 A 蛋白(CagA/VacA)测定在功能性胃肠病(FGIDs)中的临床意义。**方法** 选取功能性消化不良(FD)患者 98 例为 FD 组,肠易激综合征(IRS)患者 97 例为 IRS 组;健康体检者 99 例为健康体检组,消化性溃疡 95 例为消化性溃疡组。所有患者均采用¹³C 呼气试验进行 Hp 检测, Hp 阳性患者进行尿素酶(UreA、UreB)、CagA、VacA 抗性检测,同时对 Hp 阳性的 FGIDs 患者再进行标准的四联治疗,观察疗效。**结果** FD 组和 IRS 组 Hp 感染率均高于健康体检组($P < 0.05$),低于消化性溃疡组($P < 0.01$);Hp CagA/VacA 测定情况:FD 组与健康体检组、消化性溃疡组差异均有统计学意义($P < 0.05$); IRS 组与健康体检组差异无统计学意义($P > 0.05$),与消化性溃疡组差异有统计学意义($P < 0.01$);CagA/VacA 阳性的 FGIDs 患者抗 Hp 治疗后症状改善与阴性患者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Hp CagA/VacA 测定可以帮助评估 FGIDs 患者感染 Hp 后的风险,指导临床对 Hp 阳性的患者进行分层治疗。

[关键词] 幽门螺杆菌;功能性胃肠病;细胞毒素相关蛋白;空泡毒素 A 蛋白

[中图法分类号] R573;R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)18-3114-04

Clinical significance of Helicobacter pylori CagA/VacA determination in functional gastroenteropathy*

XIONG Pingxiang, YANG Deping, LIN Zhiping, ZHOU Xijin

(Department of Gastroenterology, Jiangxi Provincial Hospital of Chinese and Western Medicine, Nanchang, Jiangxi 330003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of Helicobacter pylori (HP) CagA/VacA determination in patients with functional gastrointestinal disorders (FGIDs). **Methods** 98 patients with functional dyspepsia (FD) were selected as the FD group and 97 patients with irritable bowel syndrome (IRS) as the IRS group, 99 healthy people and 95 patients with peptic ulcer as the peptic ulcer group. All patients were tested for Hp by ¹³C respiratory test and Hp-positive patients were tested for resistance detection of Urease (UreA, UreB), Cytotoxin-associated protein (CagA), and VacA protein. Meanwhile, standard quadruple therapy was performed on Hp-positive FGIDs patients to observe the curative effect. **Results** Hp infection rate in the FD and IRS group was higher than that in the healths group ($P < 0.05$) which was lower than the peptic ulcer group ($P < 0.01$). Hp CagA/VacA determination status: there were statistically significant differences in Hp CagA/VacA determination between the FD group and the healthy or peptic ulcer group ($P < 0.05$). There was statistically significant difference between the IRS group and the healthy group ($P > 0.05$) but no significant difference between the IRS group and the peptic ulcer group ($P < 0.01$). There was a statistically significant difference between the improvement of symptoms after anti-Hp treatment in FGIDs patients with positive CagA/VacA and those with negative CagA/VacA ($P < 0.05$). **Conclusion** The determination of Hp CagA/VacA can help assess the risk of Hp infection in patients with FGIDs, and guide the layered treatment of Hp-positive FGIDs patients in clinic.

[Key words] helicobacter pylori; gastroenterology; CagA; VacA

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是胃炎、消化性溃疡以及胃癌等上消化道疾病的一个重要致病

因素。研究表明,细胞毒素相关蛋白(CagA)和空泡毒素 A 蛋白(VacA)是 Hp 的产毒因子,且为上消化

* 基金项目:江西省科技计划指导性项目(2015ZBBG70001)。 作者简介:熊萍香(1972-),副主任医师,本科,主要从事胃肠疾病与消化内镜方面研究。

道疾病致病的关键^[1]。功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组没有器质性病理改变而以功能异常为主的疾病,有多种临床表现,但病因并不清楚,临床疗效也非常有限。本文通过前瞻性对比研究,总结本院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月 FGIDs 患者的临床资料,就 Hp 不同毒力菌株对其的影响进行分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月在江西省中西医结合医院消化科住院或门诊就诊患者共 389 例,其中 FGIDs 患者 195 例为试验对象,包括 FD 患者 98 例,IBS 患者 97 例,均符合罗马 III 诊断标准^[2];健康体检组 99 例,消化性溃疡组 95 例。FD 组 98 例中,男 54 例,女 44 例,年龄 18~86 岁,平均(53.8±5.5)岁;IBS 组 97 例中,男 47 例,女 50 例,年龄 19~87 岁,平均(52.3±4.3)岁;健康体检组 99 例中,男 53 例,女 46 例,年龄 16~88 岁,平均(50.6±5.7)岁;消化性溃疡组 95 例中,男 44 例,女 51 例,年龄 14~87 岁,平均(53.6±4.5)岁。4 组患者年龄及性别差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者近 4 周内均未服用过抑酸药、铋剂及抗生素,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 Hp 检测 受试者空腹或禁食 2 h 以上,在贴有标签纸的 2 个集气袋上,填好所需资料。首先打开第一个集气袋向里吹气,吹饱后立即拧紧盖子,为 0 min 呼气。然后服用含有¹³C 尿素颗粒(北京勃然制药有限公司)的温水 80~100 mL,静坐 30 min 后第 2 次呼气。向第 2 个集气袋吹饱后立即拧紧盖子,为 30 min 呼气。将受检者一式两份的集气袋同时插入¹³C 红外光谱仪(北京华巨安邦科技有限公司,型号 HG-IRIS300)进行自动¹³CO₂检测。结果以超基准值(DOB 值)≥4 时判断为阳性,<4 为阴性。

1.2.2 Hp 毒力因子的检测 对 Hp 阳性患者于空腹时抽取静脉血 3 mL 置于普通生化管中,进行血清分离,血清标本采用深圳欣康基因数码科技有限公司生产的蛋白芯片技术,经蛋白芯片反应后,通过芯片阅读仪对标本中的抗体尿素酶(UreA、UreB)、细胞毒素相关蛋白(CagA)、空泡毒素 A 蛋白(VacA)做定性检测。CagA 和(或)VacA 阳性为 I 型菌株;CagA 和 VacA 均为阴性则为 II 型菌株。

1.2.3 Hp 阳性的 FGIDs 患者抗 Hp 治疗 对 Hp 阳性的 FGIDs 患者给予标准四联抗 Hp 药物治疗:每次口服泮托拉唑肠溶胶囊 40 mg+枸橼酸铋钾胶囊 2 粒餐前 0.5 h,阿莫西林胶囊 1.0 g+呋喃唑酮片 0.1 g 餐后 0.5 h,每天 2 次,共 14 d。泮托拉唑钠肠溶胶囊(杭州中美华东制药有限公司,40 mg×7 粒,国药准字 H20010032);枸橼酸铋钾胶囊(丽珠集团丽

珠制药厂,0.3 g(含铋剂 0.11 g)×40 粒,国药准字 9H0120089);阿莫西林胶囊[中诺药业(石家庄)有限公司生产,0.25×50 粒,批号 3241706179];呋喃唑酮片(山西云鹏制药有限公司,0.1×100 片,国药准字 H14023937)。观察 CagA/VacA 阴性患者和阳性患者治疗后症状改善情况并进行比较,判定标准:腹痛、腹胀、反酸、嗝气、腹泻等症状基本消失判定为显效;腹痛、腹胀、反酸、嗝气、腹泻等症状部分缓解或消失判定为有效;腹痛、腹胀、反酸、嗝气、腹泻等症状基本无改善甚至加重判定为无效。总有效率(%)=(显效+有效)/病例数×100%。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,研究指标均为计数资料,用例数和百分比[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,差异有统计学意义时,进一步做两两比较;Hp 阳性 FGIDs 患者抗 Hp 治疗疗效的比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组 Hp 感染情况 4 组 Hp 感染率差异有统计学意义($\chi^2=30.785, P=0.000$),进一步做两两比较可知。FD 组与 IBS 组差异无统计学意义($\chi^2=0.042, P=0.838$);FD 组 Hp 感染率显著高于健康体检组($\chi^2=6.248, P=0.012$),低于消化性溃疡组($\chi^2=10.322, P=0.001$)。IBS 组 Hp 感染率显著高于健康体检组($\chi^2=5.250, P=0.022$),低于消化性溃疡组($\chi^2=11.564, P=0.001$)。健康体检组 Hp 感染率显著低于消化性溃疡组($\chi^2=30.890, P=0.000$)。见表 1。

表 1 4 组 Hp 感染情况比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Hp 阳性	Hp 阴性
FD 组	98	60(61.2)	38(38.8)
IBS 组	97	58(59.8)	39(40.2)
健康体检组	99	43(43.4)	56(56.6)
消化性溃疡组	95	78(82.1)	17(17.9)

2.2 4 组 Hp 阳性患者 CagA/VacA 测定情况 4 组 Hp 阳性患者 CagA/VacA 测定差异有统计学意义($\chi^2=17.569, P=0.001$),进一步做两两比较可知,FD 组与 IBS 组差异无统计学意义($\chi^2=0.275, P=0.600$)。FD 组 Hp CagA/VacA 测定阳性率高于健康体检组,低于消化性溃疡组,FD 组与健康体检组、消化性溃疡组比较差异均有统计学意义($\chi^2=4.655, P=0.031; \chi^2=4.435, P=0.035$)。IBS 组 Hp CagA/VacA 测定与健康体检组差异无统计学意义($\chi^2=2.777, P=0.096$)。IBS 组阳性率低于消化性溃疡组,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.976, P=0.008$);健康体检组 Hp CagA/VacA 阳性率测定显著低于消化性溃疡组,两组比较差异有统计学意义

($\chi^2 = 17.517, P = 0.000$)。见表 2。

表 2 4 组 Hp 阳性患者 CagA/VacA 测定情况比较[n(%)]

组别	n	CagA/VacA (+)	CagA/VacA(-)
FD 组	60	38(63.3)	22(36.7)
IBS 组	58	34(62.1)	24(37.9)
健康体检组	43	18(41.9)	25(58.1)
消化性溃疡组	78	62(79.5)	16(20.5)

表 3 Hp 阳性的 FGIDs 患者抗 Hp 治疗后症状改善情况[n(%)]

组别	CagA/VacA	n	显效	有效	无效	Z	P
FD 组	阳性(+)	38	11(28.9)	15(39.5)	12(31.6)	-2.287	0.022
	阴性(-)	22	3(13.6)	5(22.7)	14(63.6)		
IBS 组	阳性(+)	34	11(32.4)	14(41.2)	9(26.4)	-2.100	0.036
	阴性(-)	24	3(12.5)	9(37.5)	12(50.0)		

3 讨论

Hp 是一种定植于胃黏膜的革兰阴性菌,被发现以来一直备受关注,与上消化道的多种器质性病变密切相关,国际癌症组织确认其为上消化道疾病最主要的致病因子^[3]。Hp 菌体含有 CagA、VacA、Ure、HSP60 及 RdxA 等多种抗原蛋白,在不同阶段可以刺激机体产生相应抗体而形成 Hp 系列抗体谱,并且不同的抗体可能与其致病特点或与感染的预后等密切相关^[4-5]。有研究发现,Ⅰ型菌株含有 CagA 基因,表达 CagA 蛋白和 VacA 蛋白,CagA 蛋白进入胃黏膜上皮细胞后,刺激白细胞介素 8(IL-8)产生,引起中性粒细胞浸润,损伤胃黏膜,同时影响多条信号通路,促进胃上皮细胞有丝分裂,细胞增殖加快,细胞骨架结构重排而致癌变;而 VacA 蛋白能使胃黏膜细胞发生空泡样变性,导致细胞间的紧密连接松弛,削弱胃黏膜的屏障功能,使胃黏膜受到毒素的攻击;VacA 蛋白还能抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,影响胃黏膜的修复,破坏上皮细胞的正常骨架,导致胃黏膜严重的炎症、萎缩、溃疡甚至癌变^[6-9]。VacA 与 CagA 既相关又相互独立,相互协调又相互制约。宁寒冰等^[10]研究结果显示,在感染了 Hp 的慢性浅表性胃炎组织中发现 CagA 的阳性率达 34.8%,胃癌组织中 CagA 的阳性率达 93.8%。马瑛泽等^[11]的研究发现,Hp 阳性的消化性溃疡、胃炎患者中 CagA 表达阳性率均显著高于健康人群。而 Hp 的Ⅱ型菌株不含细胞毒素 CagA 基因,不产生 CagA 和 VacA 蛋白,毒力很弱,虽然它覆盖在胃黏膜上,刺激人体产生相应的免疫应答,但不能侵入胃上皮细胞,对胃黏膜不会造成实质性损害,可长期不产生任何临床症状。

2.3 对 Hp 阳性的 FGIDs 患者进行抗 Hp 治疗后症状改善情况 对 Hp 阳性的 FGIDs 患者经过标准四联抗 Hp 治疗后,FD 组 CagA/VacA 阳性感染者症状改善总有效率达到 68.4%,而 FD 组 CagA/VacA 阴性感染者抗 Hp 治疗后症状改善总有效率为 36.3%;IBS 组 CagA/VacA 阳性感染者症状改善总有效率达到 73.6%,而 IBS 组 CagA/VacA 阴性感染者抗 Hp 治疗后症状改善总有效率为 50.0%,每组两者之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

FGIDs 是一组慢性的、反复发作的、无器质性病理改变的胃肠道症候群,在罗马Ⅲ标准里成人分 6 大类 28 种疾病,临床上以 FD、IBS、功能性便秘和非糜烂性反流病最为常见,其中 FD 和 IBS 相关研究较多^[2]。流行病学调查显示,各类 FGIDs 总发病率在 43.0%~46.0%,FD 发病率在 18.9%~40.0%,IBS 发病率在 8.3%~11.4%^[12]。然而,这类比较常见的功能性疾病的发病机制及发病因素并不十分明确,且临床治疗效果也不是很理想。

目前对于 FD 与 Hp 的关系国内外众多学者观点不一,大多数学者认为 Hp 是 FD 的发病因素之一;但是,他们也意识到抗 Hp 治疗对于改善功能性消化不良症状及预后存在着明显的局限性^[13-14]。而 IBS 与 Hp 相关性的报道相对更少,其结果也不一致^[15-16]。我国是 Hp 高感染率国家,FGIDs 发病率也高,但 FGIDs 与 Hp 关系不确定,以及该类患者根除 Hp 可增加细菌耐药及胃肠道菌群失调等负面作用,有可能会加重患者的症状。故临床上需要进一步明确两者之间的关系,了解 FGIDs 患者感染 Hp 后的风险及其抗 Hp 治疗的成本效益比,为该类患者 Hp 感染后是否进行根除治疗提供循证医学依据。

基于上述因素开展本课题研究,研究结果显示 FGIDs 的发病与 Hp 感染有一定的相关性,且该类患者 CagA/VacA 阳性菌株的感染率亦明显高于健康体检人群。同时对 Hp 阳性的 FGIDs 的患者进行标准抗 Hp 治疗,结果显示,CagA/VacA 阳性者症状改善非常显著,而 CagA/VacA 阴性者症状改善不是很明显,可能这类患者 Hp 感染并不是产生症状的主要原因。2015 年京都共识提出将抗 Hp 有效的消化不良

患者归类为 Hp 相关的消化不良,而症状改善不明显的患者才真正归类为 FD,这类患者产生症状的主要原因可能为其他相关因素,比如精神/心理、肠道敏感性等^[17]。还有研究认为, Hp 感染可引起胃肠道激素水平变化,直接或间接影响肠道动力水平,导致 IBS 相关症状的产生^[18]。故作者认为 CagA 及 VacA 蛋白测定可进一步帮助临床鉴别 Hp 阳性的消化不良者的类型,并建议对 CagA 和(或) VacA 蛋白阳性的 FGIDs 患者进行必要、正规的抗 Hp 治疗,而对于 CagA 及 VacA 蛋白阴性的 Hp 菌株,因危害小,感染者可不必进行抗 Hp 治疗,随诊观察,以减少不必要的细菌耐药及菌群失调的风险。

综上所述, FGIDs 这类功能性疾病,与 Hp 感染有一定的相关性,尤其是 CagA/VacA 阳性菌株感染者进展成器质性病变的机会增大,故 Hp CagA/VacA 测定可以帮助临床评估 FGIDs 患者感染 Hp 后的风险,指导临床对 Hp 阳性的患者进行分层治疗,降低临床费用,提高成本效益比。

参考文献

- [1] 蒋冈仁,黄英,宋佳鸿,等. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白 A,细胞毒素相关蛋白 E,细胞空泡毒素 A 基因型与上消化道疾病的关系[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(13):36-39.
- [2] 杨云生,彭丽华. 功能性胃肠病罗马诊断标准与研究现状[J]. 解放军医学院学报,2013,34(6):541-543.
- [3] 刘贤,何帮顺,林康,等. 幽门螺杆菌基因分型与胃病关系研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(7):1390-1393.
- [4] 杨沱,吴以龙. 幽门螺杆菌抗体谱检测对上消化道疾病的诊断价值和临床意义[J]. 中国社区医师:医学专业,2012,14(16):274-275.

- [5] 许文龙,李齐云,余亚辉,等. 上消化道疾病患者幽门螺杆菌抗体谱检测结果分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(4):447-449.
- [6] 吴婧,刘改芳,赵丽伟,等. 幽门螺杆菌毒素分型与胃十二指肠肠疾病的关系[J]. 临床荟萃,2012,27(19):1709-1711.
- [7] 梁怀盼. 幽门螺杆菌 vacA 基因及其细胞空泡毒素的研究进展[J]. 山西医药杂志,2015,36(20):2386-2388.
- [8] 杨斐,杨铭. 幽门螺杆菌细胞空泡毒素和细胞毒素相关蛋白研究进展[J]. 现代医药卫生,2013,31(23):3578-3580.
- [9] 毕月,罗微,谷海瀛. 幽门螺杆菌致病因子作用机制研究概述[J]. 基础医学与临床,2018,38(5):713-716.
- [10] 宁寒冰,李素红,黄宏春,等. 胃癌组织中 CagA~+ 幽门螺杆菌感染和环氧合酶-2 检测[J]. 郑州大学学报:医学版,2005(2):325-327.
- [11] 马瑛泽,关晓辉. CagA 阳性幽门螺杆菌感染与消化性溃疡、胃炎相关性 512 例临床分析[J]. 北华大学学报:自然科学版,2016(4):514-516.
- [12] 林峰. 功能性胃肠病的研究新进展[J]. 中国医药指南,2013(9):76-77.
- [13] 孙建,李雯. 幽门螺杆菌感染与功能性消化不良关系的相关研究[J]. 重庆医学,2009,38(2):178-179.
- [14] 谭伟(综述),刘纯伦(审校). 幽门螺杆菌与功能性消化不良的关系[J]. 重庆医学,2014,43(28):3817-3819.
- [15] 吕飒美. 肠易激综合征及其亚型与幽门螺杆菌感染的关系分析[J]. 医学综述,2015,21(9):1695-1696.
- [16] 熊小青,赵英培,胡建国. 幽门螺杆菌与肠易激综合征的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报,2012(5):506-508.
- [17] SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015,64(9):1353-1367.
- [18] 崔凝. 幽门螺杆菌感染对胃肠道激素与结肠动力的影响及相关机制研究[D]. 武汉:武汉大学,2017.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-04-16)

(上接第 3113 页)

- [13] TURAN S, EMUL M, DURAN A, et al. Effectiveness of olanzapine in neurosyphilis related organic psychosis: a case report[J]. J Psychopharmacol, 2007, 21(5):556-558.
- [14] TAYCAN O, UGUR M, OZMEN M. Quetiapine vs. risperidone in treating psychosis in neurosyphilis: a case report[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2006, 28(4):359-361.
- [15] PECENAK J, JANIK P, VASECKOVA B, et al. Electroconvulsive therapy treatment in a patient with neurosyphilis and psychotic disorder: case report and literature review[J]. J ECT, 2015, 31(4):268-270.

- [16] CLIFTON D, ROSS M, O'CALLAGHAN C. Psychiatric sequelae of corticosteroid use in hematology in Australia: a qualitative study[J]. Nurs Health Sci, 2018, 20(1):125-131.
- [17] CZOK M, CWIEK A, KURCZAB B, et al. Association between affective disorders and the usage of low and medium doses of corticosteroids[J]. Psychiatr Danub, 2017, 29(Suppl 3):495-498.

(收稿日期:2019-03-11 修回日期:2019-06-27)