

## 新疆维吾尔族人群 幽门螺旋杆菌毒力 CagA 和 VacA 表达与胃癌的相关性

阿依努尔·阿合曼<sup>1</sup>, 美丽克扎提·安扎尔<sup>1</sup>, 李扎·居马<sup>2</sup>

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院消化内科, 新疆 乌鲁木齐 830001;

2. 乌鲁木齐市新市区三公社区服务中心, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**【摘要】** 目的 探讨新疆维吾尔族人群幽门螺旋杆菌(*H. pylori*, Hp)毒力 CagA 和 VacA 表达与胃癌的相关性。方法 采用病例-对照研究方法选取 2014 年 1 月至 2016 年 11 月新疆维吾尔自治区人民医院病理学确诊的新疆维吾尔族人群胃癌患者 98 例为病例组, 同期确诊为非肿瘤性胃病的维吾尔族患者 298 例为对照组。采用免疫印迹法检测两组患者血清 Hp 抗体水平及其毒力 CagA 和 VacA 表达情况。同时比较两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、肿瘤家史等。将有统计学意义的因素及 Hp CagA 和 VacA 表达进一步带入 Logistic 回归方程, 筛选维吾尔族人群胃癌的高危因素, 并探讨 Hp 毒力 CagA 和 VacA 表达与胃癌相关性。结果 病例组患者 Hp 血清学阳性率为 76.5%, 对照组阳性率为 72.1%, 两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 对照组患者中十二指肠溃疡组、胃溃疡组和浅表性胃炎组的 Hp 血清学阳性率分别为 82.7%、85.1% 和 58.3%, 浅表性胃炎组明显低于胃溃疡组和十二指肠溃疡组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 病例组患者的 CagA+、VacA+ 及 CagA+ 与 VacA+ 全阳性率分别为 81.3%、84.0% 和 81.3%, 明显高于对照组的 62.8%、61.9% 和 61.9%, 且差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 单因素分析显示, 病例组与对照组在吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、常食用腌制食物和 CagA+ VacA+ 全阳性表达方面比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); Logistic 回归分析显示, 肿瘤家族史(OR=3.21, 95%CI: 1.69~5.22,  $P<0.05$ ) 和 CagA+ VacA+ 全阳性表达(OR=2.12, 95%CI: 1.23~4.21,  $P<0.05$ ) 为胃癌的独立危险因素。结论 新疆维吾尔族胃癌患者 Hp 感染率较高, CagA+ VacA+ 全阳性表达可能是胃癌的独立危险因素。

**【关键词】** 新疆; 维吾尔族; 幽门螺旋杆菌; 毒力; 胃癌; 危险因素

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)19-3106-04

**Correlation of the expression of *Helicobacter pylori* CagA and VacA with gastric cancer risk in Xinjiang Uygur population.** Ayinuer·aheman<sup>1</sup>, Meilikezati·Anzaer<sup>1</sup>, Lizha·juma<sup>2</sup>. 1. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, Xinjiang, CHINA; 2. New Urban District Three Community Service Center of Urumqi, Urumqi 830000, Xinjiang, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation of the expression of *Helicobacter pylori* CagA and VacA with gastric cancer risk in Xinjiang Uygur population. **Methods** This is a case-control study which recruited 98 cases of gastric cancer (the disease group) and 298 cases of non-cancer gastric diseases (the control group) from Jan. 2014 to Nov. 2016 in People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. The serum CagA and VacA antibody in *H. pylori* (Hp) were tested by Western blotting. The clinical characteristics such as age, gender, BMI, smoking history, alcohol history carcinoma history of the two groups were recorded and compared. Logistic regression was used to select the independent risk factors for gastric cancer. And further evaluate the association of the expression of CagA and VacA with gastric cancer risk. **Results** The serum Hp positive rate were 76.5% in disease group versus 72.1% in the control group ( $P>0.05$ ). However, the serum Hp positive rate of the duodenal ulcer group, gastric ulcer group and superficial gastritis group in the disease group were 82.7%, 85.1%, 58.3%, respectively, and the superficial gastritis group was significant lower than that of the duodenal ulcer and gastric ulcer group ( $P<0.05$ ). The positive rate of CagA+, VacA+ and both CagA+ and VacA+ were 81.3%, 84.0%, 81.3%, respectively in the disease group versus 62.8%, 61.9%, 61.9% in the control group ( $P<0.05$ ). Single factor analysis indicated that there were significant differences between the two groups in smoking history, alcohol history, often eating pickled food, tumor history and the positive expression of CagA+ and VacA+ ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed tumor history (OR=3.21, 95% CI: 1.69~5.22,  $P<0.05$ ) and the both positive expression of CagA+ and VacA+ (OR=2.12, 95% CI: 1.23~4.21,  $P<0.05$ ) were independent risk factors for gastric cancer in Xinjiang Uygur population. **Conclusion** Hp infection rate is higher in patients with gastric cancer in Xinjiang Uygur population, and the positive expression of CagA+ and VacA+ may be an independent risk factor of gastric cancer.

**【Key words】** Xinjiang; Uygur population; *Helicobacter pylori* (Hp); Virulence; Gastric cancer; Risk factors

基金项目:新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市科学技术计划项目(编号:Y141310022)

通讯作者:阿依努尔·阿合曼。E-mail: ayneahm@163.com

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤,在许多发展中国家,胃癌是导致死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。我国恶性肿瘤死亡率居全死因的第二位,其中胃癌占份额较大,在农村胃癌死亡率居肿瘤死亡率的第一位<sup>[2]</sup>,我国新疆属胃癌高发地区,多数患者出现症状就诊时肿瘤往往已中晚期,手术和化疗效果欠佳,如何预防胃癌的发生是控制胃癌死亡率的关键,尤其对其癌前疾病更需采取经济有效的干预措施,阻止其向肿瘤发展。已有研究显示胃癌的发生是幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)、宿主因素和环境因素共同作用的结果<sup>[3]</sup>。人群中Hp感染率为50%左右,而只有少数Hp感染者发展为消化性溃疡甚至胃癌。造成这种情况的差异有两个原因,一是Hp毒力的大小,二是人体的防御能力,而Hp毒力基因VacA和CagA起着重要作用。同时有研究认为特定菌型感染与胃癌存在相关性,且不同菌型感染在地区分布上存在一定的特点<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨新疆维吾尔族人Hp毒力CagA和VacA表达与胃癌相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病例-对照研究方法选取2014年1月至2016年11月在我院经病理学确诊的新疆维吾尔族人群胃癌患者98例为病例组,同期确诊的维吾尔族非肿瘤性胃病患者298例为对照组。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 周岁;(2)病理学或胃镜检查明确诊断为胃癌或胃部其他疾病(十二指肠溃疡、胃溃疡或胃炎);(3)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)胃癌或胃部疾病诊断不明确者;(2)合并免疫系统疾病者;(3)HIV抗体阳性者;(4)怀孕期妇女。

### 1.2 方法

1.2.1 检查方法 患者清晨空腹抽取外周静脉血6 mL,低速离心(500 r/min) 5 min分离血清并放置于-4℃冰箱中保存待检。采用免疫印迹试剂盒进行Hp抗体检测。由同一实验室人员采用统一批次试剂盒对本标本进行检测,检测步骤按试剂盒具体操作说明进行。结果判定128 ku及116 ku为CagA阳性;95 ku、91 ku和87ku为VacA阳性。

1.2.2 患者基线资料收集 根据事先制定的纳入与排除标准由两名研究者独立对患者进行评估,评价患者是否应该纳入,对于存在分歧的病例,两名研究者讨论后协商解决。记录的患者临床资料包括诊断(胃癌或者为非胃癌);年龄、既往病史(糖尿病、高血压、肿瘤家族史)生活史(吸烟、饮酒等)。两名研究者对上述提取的临床资料进行交叉核对后录入数据库。

1.2.3 研究质控 (1)选择性偏倚控制:为减少或避免患者入选过程中产生的纳入偏倚,我们对两名课题组成员进行纳入与排除标准及记录信息的培训,用事先准备好的20分标准病例对两名课题组成员进行

训练。(2)测量偏倚控制:应用统一的量表进行数据录入,对不同病例间不同的诊断或评分标准进行换算;(3)混杂偏倚控制:首先应用单因素 $\chi^2$ 检验筛选出可能与胃癌发生有关的因素,再将可疑因素带入Logistic回归方程,筛选胃癌独立危险因素,对混杂因素加以去除。

1.3 统计学方法 应用STATA10.0统计软件进行统计分析。患者年龄等连续分布资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两样本均数 $t$ 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。胃癌相关的危险因素采用多元Logistic回归分析,以比值比OR为危险因素评价指标,OR值 $>1$ 为高危因素,OR值 $<1$ 为保护因素,筛选出相互独立的胃癌相关危险因素并计算权重, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hp阳性率比较 病例组患者Hp血清学阳性率为76.5% (75/98),对照组阳性率为72.1% (215/298),两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对照组中十二指肠溃疡组、胃溃疡组和浅表性胃炎组的Hp血清学阳性率分别为82.7% (76/97), 85.1% (69/81)和58.3% (70/120),浅表性胃炎组明显低于胃溃疡组和十二指肠溃疡组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 Hp毒力CagA和VacA比较 病例组患者CagA+、VacA+及CagA+与VacA+全阳性率分别为81.3%、84.0%和81.3%,明显高于对照组的62.8%、61.9%和61.9%,且差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而对照组中的十二指肠溃疡组、胃溃疡组和浅表性胃炎组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 各组患者CagA+、VacA+阳性表达率比较[例(%)]

组别	例数	CagA+	VacA+	CagA+ VacA+
病例组	75	61 (81.3) <sup>a</sup>	63 (84.0) <sup>a</sup>	61 (81.3) <sup>a</sup>
对照组	215	135 (62.8)	133 (61.9)	133 (61.9)
十二指肠溃疡组	76	48 (63.2)	47 (61.8)	47 (61.8)
胃溃疡组	69	42 (60.9)	42 (60.9)	42 (60.9)
浅表性胃炎组	70	45 (64.3)	44 (62.9)	44 (62.9)

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.3 胃癌可能相关因素 单因素分析显示,病例组与对照组在吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、常食用腌制食物和CagA+ VacA+全阳性表达方面比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.4 Logistic回归分析 将吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史、常食用腌制食物和CagA+ VacA+全阳性表达数带入Logistic回归方程,结果显示肿瘤家族史(OR=3.21, 95% CI: 1.69-5.22,  $P<0.05$ )和CagA+ VacA+全阳性表达(OR=2.12, 95% CI: 1.23-4.21,  $P<0.05$ )为胃癌的独立危险因素,见图1。

表 2 两组患者的一般情况比较[例(%)]

特征	例数	病例组(n=98)	对照组(n=298)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)				0.14	0.70
≤55	173	41 (41.8)	132 (44.3)		
>55	223	57 (58.2)	166 (55.7)		
性别				0.62	0.43
男	219	57 (58.2)	162 (54.4)		
女	177	41 (41.8)	136 (45.6)		
吸烟				7.17	0.01
是	196	60 (61.2)	136 (45.6)		
否	200	38 (38.8)	162 (54.4)		
饮酒				6.57	0.01
是	202	61 (62.2)	141 (47.3)		
否	194	37 (37.8)	157 (52.7)		
BMI				0.18	0.67
<27	309	78 (79.6)	231 (77.5)		
≥27	87	20(20.4)	67 (22.5)		
肿瘤家族史				14.71	0.00
是	58	26 (26.5)	32 (10.7)		
否	338	72 (73.5)	266 (89.3)		
三餐按时				1.04	0.31
否	78	22 (22.4)	56 (18.8)		
是	318	76 (77.6)	242 (81.2)		
常食用腌制食物				7.34	0.01
是	156	50 (51.0)	106 (35.6)		
否	240	48 (49.0)	192 (64.4)		
高血压				0.17	0.68
是	95	25 (25.5)	70 (23.5)		
否	301	73 (74.5)	228 (76.5)		
糖尿病				0.50	0.47
是	41	12 (12.2)	29 (9.7)		
否	355	86 (87.8)	269 (90.3)		
CagA+ VacA+				9.52	0.00
是	194	61 (81.3)	133 (61.9)		
否	96	14 (18.7)	82 (38.1)		

注: +CagA+ VacA+, 病例组为 75 例, 对照组为 215 例。

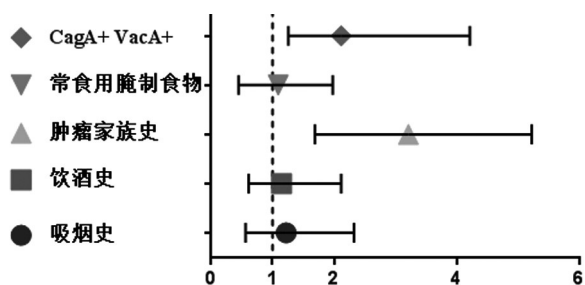


图 1 胃癌独立危险因素森林图

### 3 讨论

新疆为一多民族聚集地区,各少数民族均有其不同的遗传特点,生活方式及饮食特性。在少数民族中维吾尔族占较大比例,共有 834.56 万人。新疆地区维吾尔族及汉族的胃癌与国内外研究比较,有其自身的特点<sup>[5-6]</sup>:(1)维吾尔族胃癌的平均发病年龄及高发年龄组较汉族提前。(2)维吾尔族胃癌的发生部位以胃窦最多,胃底贲门次之,而汉族则为胃窦最多,胃体次。

(3)维吾尔族胃癌的性别比例,男性显著高于女性。男性恶性肿瘤以胃癌占第一位,占恶性肿瘤总数的 19.24%。也是新疆地区肿瘤防治的重点。(4)新疆地区,哈萨克族人群胃癌死亡率最高<sup>[2]</sup>。

目前研究认为胃癌的发生是幽门螺杆菌(Hp)、宿主因素和环境因素共同作用的结果<sup>[7]</sup>。人群中 Hp 感染率为 50%左右,而只有少数 Hp 感染者发展为消化性溃疡甚至胃癌。感染 Hp 后是否发展为胃溃疡甚至胃癌不仅与宿主自身免疫有关,同时也与 Hp 毒力水平有关。Hp 为革兰染色阴性菌,S 形或弧形弯曲 Hp 杆菌具有粘附功能且能够分泌毒性物质,容易引发宿主胃黏膜病变包括胃黏膜萎缩、不典型增生、肠上皮化生,最后发生癌变。

相关的流行病学数据显示, Hp 感染率在地域和种族中间存在较大差异,且与该地区或国家的经济水平有关<sup>[8]</sup>。一般发达国家或发达地区 Hp 感染率较低,而欠发达国家或地区 Hp 感染率则相对较高。新疆是我国最边远的少数民族省区,经济水平相对东部沿海地区明显落后,且生活饮食方式也存在较大差异。新疆少数民族人群胃癌等消化系统疾病发病率较高。但关于新疆少数民族群 Hp 毒力 CagA 和 VacA 表达与胃癌相关性研究报道较少。Hp 毒力基因 VacA 和 CagA 起着重要作用<sup>[9-10]</sup>,按是否表达 CagA 和 VacA 将 Hp 分为两型: I 型为产毒素菌株(CagA 和 VacA 均表达,或有任一表达),致病力强,易引起其胃部疾病; II 型为不产生细胞毒素的(CagA 和 VacA 均不表达),其毒性较弱,感染后一般无临床症状。

本研究采用免疫印迹法,检测胃胃癌患者与对照人群的血清中的各种 Hp<sup>[11]</sup>抗体,包括 CagA 和 VacA 抗体与对照组的差异,探讨 Hp 毒素与胃癌的关系,为胃癌的防治提供理论依据。研究结果显示病例组患者 Hp 血清学阳性率显著高于对照组,且病例组 CagA+、VacA+、CagA+VacA+ 全阳性率显著高于对照组,提示 HP 感染及其 CagA+、VacA+ 抗体阳性在胃癌的发生发展中起到重要作用。Logistic 回归分析显示肿瘤家族史(OR=3.21, 95% CI: 1.69~5.22, P<0.05)和 CagA+VacA+ 全阳性表达(OR=2.12, 95% CI: 1.23~4.21, P<0.05)为胃癌的独立危险因素。本研究认为新疆维吾尔族胃癌患者 Hp 感染率较高,CagA+ VacA+ 阳性表达可能为胃癌的独立危险因素。因此,新疆维吾尔族 Hp 感染患者尤其是 CagA+、VacA+ 抗体阳性者为胃癌的高危人群,对此类人群应进行 Hp 根除治疗,降低其向胃癌发展的风险,做到早防早治。

### 参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.  
 [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.  
 [3] 陈清波, 王洪波, 徐明焱, 等. 慢性胃病伴肠上皮化生、胃癌与幽门螺旋杆菌感染的关系[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2): 169-171, 174.



# 心力衰竭患儿外周血 BNP、hs-CRP、cTnI 的变化及其与病情及预后的相关性

汤德欣<sup>1</sup>, 罗秋平<sup>2</sup>, 罗旭<sup>3</sup>, 李理<sup>1</sup>, 吴飞芳<sup>1</sup>

(深圳市龙华新区人民医院心电图室<sup>1</sup>、检验科<sup>2</sup>、ICU<sup>3</sup>, 广东 深圳 518109)

**【摘要】** 目的 探讨心力衰竭患儿外周血 B 型脑钠肽(BNP)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白(cTnI)的变化及其与病情及预后的相关性。**方法** 选择深圳市龙华新区人民医院儿科 2014 年 1 月至 2016 年 9 月收治的 103 例住院心力衰竭患儿,采用改良 Ross 评分分为轻度组 24 例,中度组 41 例,重度组 38 例,于入院时即刻、治疗 5 d 后抽取外周血分别检测 BNP、hs-CRP、cTnI 水平,以改良 Ross 评分作为参考,采用 Pearson 相关分析其与病情严重程度的相关性。103 例患儿中存活 92 例,死亡 11 例,采用 Pearson 相关分析 BNP、hs-CRP、cTnI 水平与预后的相关性。**结果** 轻度组、中度组、重度组患儿入院即刻 BNP、hs-CRP、cTnI 水平比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 5 d 时重度组患儿的 BNP、hs-CRP、cTnI 水平均高于轻度组和中度组,中度组患儿 BNP 水平高于轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而轻度组和中度组患儿治疗 5 d 时的 hs-CRP、cTnI 水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );轻度组患儿的存活率为 100.00%,中度组存活率为 90.24%,重度组存活率为 81.58%,组间存活率比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 5 d 时中、重度组死亡患儿 BNP、hs-CRP、cTnI 水平明显高于存活患儿,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。轻、中、重度组死亡患儿 BNP、hs-CRP、cTnI 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。心力衰竭患儿 BNP、hs-CRP、cTnI 水平与病情严重程度呈正相关( $r=0.747, 0.562, 0.381$ ),与预后呈负相关( $r=-0.817, 0.741, 0.776$ )。**结论** 外周血 BNP、hs-CRP、cTnI 水平与心力衰竭患儿病情严重程度呈正相关,与预后呈负性相关,可作为诊断及治疗的辅助指标。

**【关键词】** 小儿;心力衰竭;B 型脑钠肽;高敏 C 反应蛋白;肌钙蛋白;病情;预后;相关性

**【中图分类号】** R725.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)19-3109-03

**Changes of BNP, hs-CRP and cTnI in peripheral blood of children with heart failure and their correlation with disease and prognosis.** TANG De-xin<sup>1</sup>, LUO Qiu-ping<sup>2</sup>, LUO Xu<sup>3</sup>, LI Li<sup>1</sup>, WU Fei-fang<sup>1</sup>. ECG Room<sup>1</sup>, Department of Clinical Laboratory<sup>2</sup>, ICU<sup>3</sup>, the People's Hospital of Longhua New District of Shenzhen, Shenzhen 518109, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of B-type brain natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), troponin (cTnI) in peripheral blood of children with heart failure and their correlation with disease and prognosis. **Methods** A total of 103 cases of hospitalized children with heart failure, who admitted to Department of Pediatrics in our hospital from January 2014 to September 2016, were selected and divided into the mild group ( $n=24$ ), moderate group ( $n=41$ ) and severe group ( $n=38$ ) according to modified Ross score. The peripheral blood BNP, hs-CRP, cTnI levels were detected immediately on admission and after 5 d of the treatment. Using the improved Ross score as a reference, Pearson correlation analysis was used to analyze its correlation with disease severity. Of the 103 children, 92 were alive, 11 were dead, and the correlation of the BNP, hs-CRP, cTnI to prognosis were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** There was significant difference between the mild, moderate, and severe group in the levels of BNP, hs-CRP and cTnI on admission ( $P<0.05$ ). At the fifth day of treatment, the levels of BNP, hs-CRP and cTnI in the severe group were significantly higher than those in mild group and moderate group; the level of BNP in the moderate group was significant higher than that in the mild group ( $P<0.05$ ); there was no significant difference between

通讯作者:汤德欣。E-mail:421759026@qq.com

\*\*\*\*\*

[4] Kato M, Ono S, Shimizu Y, et al. *H. pylori*-negative gastric cancer [J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(7): 1215-1220.

[5] 艾尼·阿不都热依木, 雪来提·艾孜木, 胡达拜尔迪·艾则孜, 等. 105 例维吾尔族胃癌临床分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2008, 22(02): 148-149, 165.

[6] 陈明星, 雷晴峰, 张芬芳. 伊犁地区 5 种民族 12 年间的胃癌病例分析[J]. *中国内镜杂志*, 2004, 10(10):51-53.

[7] Qadri Q, Rasool R, Gulzar GM, et al. *H. pylori* infection, inflammation and gastric cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2014, 45(2): 126-32.

[8] Abdallah J, Hassan T, Kyprianou A. When it comes to gastric cancer, there is more to it than *H. pylori*! [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (7): 1080-1081.

[9] Sohn SH, Lee YC. The genome-wide expression profile of gastric epithelial cells infected by naturally occurring cagA isogenic strains of *Helicobacter pylori* [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 32(3): 382-389.

[10] Wang X, Wattiez R, Pagliaccia C, et al. Membrane topology of VacA cytotoxin from *H. pylori* [J]. *FEBS Lett*, 2000, 481(2):96-100.

[11] 张亚琼, 章月桃. 幽门螺杆菌的毒力因子分型及与胃肿瘤的相关性分析[J]. *黑龙江医学*, 2013, 37(06): 501-506.

(收稿日期:2016-12-20)