

- retinoid sensitivity and colony formation in esophageal cancer cell lines. *Cancer Res* 1999;59:2477-2483
- 2 Xu XC, Ro JY, Lee JS, Shin DM, Hong WK, Lotan R. Differential expression of nuclear retinoid receptors in normal, premalignant, and malignant head and neck tissues. *Cancer Res* 1994;54:3580-3587
- 3 Lotan R. Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cells. *Biochim Biophys Acta* 1980;605:33-91
- 4 Moon RC, Mehta RG, Rao KVN. Retinoids and cancer in experimental animals. The Retinoids-Biology, Chemistry, and Medicine, ed 2. New York, Raven Press, 1994:pp537-596
- 5 Inayama Y, Kitamura H, Shibagaki T, Usuda Y, Ito T, Nakatani Y, Kanisawa M. *In vivo* growth and differentiation potential of tracheal basal cells of rabbits in vitamin A deficiency. *Int J Exp Pathol* 1996;77:89-97
- 6 Han J. Highlights of the cancer chemoprevention studies in China. *Prev Med* 1993;22:712-722

- 7 Berard J, Laboune F, Mukuna M, Masse S, Kothary R, Bradley WE. Lung tumors in mice expressing an antisense RAR- β 2 transgene. *FASEB J* 1996;10:1091-1097
- 8 Xu XC, Sneige N, Lin X, Nandagiri R, Lee JJ, Lukmanji F, Hortobagyi G, Lippman SM, Dhingra K, Lotan R. Progressive decrease in nuclear retinoic acid receptor β messenger RNA level during breast carcinogenesis. *Cancer Res* 1997;57:4992-4996
- 9 Xu XC, Sozzi G, Lee JS, Lee JJ, Pastorino U, Pilotti S, Kurie JM, Hong WK, Lotan R. Suppression of nuclear retinoic acid receptor β in non-small-cell lung cancer *in vivo*: implications in lung cancer development. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:624-629
- 10 de The H. Altered retinoic acid receptor. *FASEB J* 1996;10:955-960
- 11 Nakamura Y, Tokino T, Isomura M. Multistep carcinogenesis of esophageal carcinoma. Molecular Pathology of Gastroenterology Cancer. Edited by E Tahara. Tokyo, Spring-Verlag, 1997:pp15-21

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

中国 *Helicobacter pylori* 感染者血清抗 *Helicobacter pylori* IgG 亚型的变化

王冬, 刘枫, 王闻雅, 屠振兴, 李兆申

王冬, 中国人民解放军第二军医大学长海医院科研科 上海市 200433
刘枫, 屠振兴, 李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433
王闻雅, 中国人民解放军第二军医大学基础医学部免疫教研室 上海市 200433
欧共体国际合作课题专项研究基金资助项目 (ICA4-199-10010)
项目负责人: 李兆申, 200433, 上海市长海路 174 号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科. zhsl@81890.net
收稿日期: 2004-05-12 接受日期: 2004-06-24

摘要

目的: 探讨中国 *H pylori* 感染者血清抗 *H pylori* IgG 亚型的变化及其与 *H pylori* 相关疾病的关系。

方法: 采用 ELISA 法检测中国广西和上海地区证实为 *H pylori* 感染者血清抗 *H pylori* IgG 亚型的水平。其中上海患者 55 例, 广西患者 74 例。

结果: 中国广西和上海感染 *H pylori* 的患者血清中 IgG 亚型 IgG₁ 和 IgG₂, IgG₃ 和 IgG₄ 的水平非常低, 上海和广西感染 *H pylori* 的患者 IgG 各亚型之间无显著差异。在上海和广西十二指肠溃疡患者血清中 IgG₂ 水平显著高于非溃疡性消化不良患者 ($P < 0.05$); IgG₁、IgG₃ 和 IgG₄ 水平在消化性溃疡患者和非溃疡性消化不良患者之间无显著差异。

结论: 抗 *H pylori* IgG₂ 水平可能是 *H pylori* 感染致十二指肠溃疡的预测因子。

王冬, 刘枫, 王闻雅, 屠振兴, 李兆申. 中国 *Helicobacter pylori* 感染者血清抗 *Helicobacter pylori* IgG 亚型的变化. 世界华人消化杂志 2004;12(8):1982-1983
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1982.asp>

0 引言

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H pylori*) 是上消化道疾病的重要致病因素之一。目前很多研究致力于 *H pylori* 的致病因子及发病机制, 但宿主因素在 *H pylori* 感染者的临床转归中可能也具有重要作用。我们检测中国 *H pylori* 感染者血清中 IgG 亚型的变化及其与消化性溃疡 (PUD) 的相关性, 探讨抗 *H pylori* IgG 亚型改变在 *H pylori* 感染者临床转归中可能作用。

1 材料和方法

1.1 材料 血清标本 55 份来自第二军医大学长海医院患者, 男 32 例, 女 23 例, 平均年龄 50.1 ± 12.2 岁。均因消化不良症状而就诊, 其中十二指肠溃疡 17 例, 其余为非溃疡性消化不良患者 (NUD)。血清标本 74 份来自广西大学第一医院患者, 男 41 例, 女 33 例, 平均年龄 46.8 ± 11.1 岁, 也均因消化不良症状而就诊, 其中十二指肠溃疡 29 例, 其余为 NUD 患者。以上患者均经组织学检查、快速尿素酶试验或 ¹³C-尿素酶呼气试验证实为 *H pylori* 感染。主要试剂采用 CagA⁺ 的 *H pylori* 菌株经超声粉碎制备, 菌株由英国利兹 St James 医院提供。所用 IgG₁₋₄ 的二抗均购自 Novocastra laboratories。

1.2 方法 首先用包被缓冲液稀释 *H pylori* 抗原制备 ELISA 反应板, 然后用稀释缓冲液将标准血清倍比稀释由 1:200 至 1:12 800 加入至标准品孔内, 每份标准品设双孔, 每孔加入 1:7 500 稀释的生物素标记的二抗, 每次测定设阳性对照, 阴性对照和空白对照, 最后加入 1 g/L 硝基苯磷酸酯显色, 在酶联仪上读取 405 nm

的吸光度(A_{405}). 标准曲线的绘制采用该实验室的传统方法. 两个样本及多个样本率比较采用 χ^2 检验和Fisher精确检验, 组间 A_{405} 值的比较采用 t 检验, 数据计算采用 SPSS for windows 10.0 软件.

2 结果

中国广西和上海感染 *H pylori* 的患者血清中对 *H pylori* 全细菌抗原起反应的 IgG 亚型主要是 IgG₁ 和 IgG₂, AU 值分别为 10.5 ± 4.0 和 9 ± 3.4 , IgG₃ 和 IgG₄ 的水平非常低(AU 值分别为 2 ± 0.9 和 0), 上海和广西感染 *H pylori* 的患者 IgG 各亚型之间无显著差异. 在上海和广西十二指肠溃疡患者血清中 IgG₂ 水平显著高于非溃疡性消化不良患者($P < 0.05$); IgG₁, IgG₃, IgG₄ 水平在消化性溃疡患者和非溃疡性消化不良患之间均无显著性差异(表 1).

表 1 PUD 和 NUD 患者抗 *H pylori* IgG 亚型 AU 值的比较 (mean \pm SD)

分组	<i>n</i>	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Shanghai					
NUD	38	13.3 ± 5.4	6.4 ± 2.8	0	0
PUD	17	15.4 ± 5.7	11.1 ± 3.2^a	5.2 ± 2.1	0
Guangxi					
NUD	45	6.8 ± 5.5	6.7 ± 3.3	3.2 ± 2.1	0
PUD	29	11.7 ± 5.4	10.9 ± 3.5^a	0	0

^a $P < 0.05$ vs NUD patients.

3 讨论

宿主因素在 *H pylori* 易感性以及感染后的致病作用越来越引起人们的重视. 任何一种感染性疾病都是宿主与致病微生物之间相互作用的结果. 宿主对病原微生物的免疫反应在一定程度上决定了感染性疾病的预后. 人类对抗原产生的抗体具有多样性, 每种抗体都有不同的功能, 包括激活补体、与巨噬细胞和效应细胞结合等. 在大多数感染中, IgG 的各种亚型是人体免疫反应产生的主要成分. 我们发现中国广西和上海感染 *H pylori* 的患者血清中对 *H pylori* 全细胞抗原起反应的 IgG 亚型主要是 IgG₁ 和 IgG₂, 这也表明机体主要针对 *H pylori* 全细菌抗原中的蛋白抗原和某些碳水化合物类的抗原产生抗体. 我们未检测到 IgG₄, 这可能是采用的检测方法尚不够敏感, 也可能与 IgG₄ 本身的滴度较低有关.

不同的 IgG 亚型水平可以反映疾病的预后. Sakai *et al*^[1]报道针对病原菌 *porphyromonas gingivalis* 的 IgG₂ 水平可以预测牙周炎患者牙槽骨损害的情况. 本研究发现感染 *H pylori* 的十二指肠溃疡患者血清抗 *H pylori* IgG₂ 水平显著高于 NUD($P < 0.01$), 结果与 Mitchell *et al*^[2]的结果一致. 但是 Andersen *et al*^[3]则报道抗 *H pylori* IgG 各亚型与临床疾病间无明显相关性. 导致结果不一致的原因可能是检测 IgG 所用的抗原不同: 我们和 Mitchell *et al* 采用的抗原是超声处理的 CagA⁺ 的 *H pylori* 菌株全细胞抗原, 而 Andersen *et al* 使用的抗原为热稳定抗原(heat-stable antigen). IgG₂ 是由糖抗原诱导产生的, 因此在十二指肠溃疡中观察到的高水平 IgG₂ 可能是针对 *H pylori* 多糖抗原产生的. *H pylori* 的多糖抗原主要是细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS). 有研究显示不同 *H pylori* 菌株 LPS 分子存在着相当大的变异, 某些特异性的脂多糖结构可能与 *H pylori* 的致病性相关. Yokota *et al*^[4]研究发现 *H pylori* LPS 的多糖链中存在高免疫原性的抗原决定簇. 缺乏这种 LPS 抗原决定簇的 *H pylori* 菌株也缺乏免疫原性, 而高免疫原性 LPS 诱导产生的抗体主要是 IgG₂. 高免疫原性 LPS 糖的 O- 抗原多糖区与人的 Lewis 血型抗原有类似结构, 这种结构有利于 *H pylori* 的生存、促进 *H pylori* 的黏附, 针对 LPS 的 IgG₂ 可能参与其诱发的自身免疫反应以及炎症反应.

尽管 pDU 患者的抗 *H pylori* IgG₂ 平均水平高于 NUD 患者, 但我们发现部分 NUD 患者血清 *H pylori* IgG₂ 水平也较高, 可达到 DU 患者 IgG₂ 的水平. 有报道显示约 10% 的 NUD 患者可能发展为 PUD, IgG₂ 水平较高的 NUD 患者是否可能更容易发生溃疡, 还需要长期的随访研究才能确定.

4 参考文献

- 1 Sakai Y, Shimauchi H, Ito HO, Kitamura M, Okada H. *Porphyromonas gingivalis*-specific IgG subclass antibody levels as immunological risk indicators of periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* 2001;28:853-859
- 2 Mitchell HM, Mascord SL, Hazell GD, Daskalopoulos G. Association between the IgG subclass response, inflammation and disease status in *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:149-155
- 3 Andersen LP, Gaarslev K. IgG subclass antibodies against *Helicobacter pylori* heat-stable antigens in normal persons and in dyspeptic patients. *APMIS* 1992;100:747-751
- 4 Yokota S, Amano K, Hayashi S, Kubota T, Fujii N, Yokochi T. Human antibody response to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide—presence of an immunodominant epitope in the polysaccharide chain of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1998;66:3006-3011