

# 甘肃河西地区人群幽门螺杆菌感染与宿主基因背景的相关性

赵阳, 李波, 张磊, 朱宏文, 成慧娟, 李阳冰, 杨璐西, 李玉民

## ■背景资料

甘肃省河西地区多年来胃癌的发病率与死亡率均高于全国平均水平。*H. pylori*又是重要的生物致癌源, *HLA*基因在种族中有50%的遗传率。环境因素、生活习惯以及宿主基因背景交互作用可能影响了该地区胃癌的发病率。

赵阳, 成慧娟, 李阳冰, 杨璐西, 李玉民, 兰州大学第二医院消化系肿瘤研究所 甘肃省兰州市 730030

李波, 兰州大学第一医院普外二科 甘肃省兰州市 730000

张磊, 兰州大学第二医院 甘肃省兰州市 730030

朱宏文, 兰州大学第二医院遗传学研究室 甘肃省兰州市 730030

赵阳, 助理研究员, 主要从事消化系统肿瘤的防治研究。

作者贡献分布: 赵阳与李玉民参与课题的设计与论文的写作; 李波与朱宏文参与现场的样本收集工作, 并对样本进行整理, 信息的录入等工作; 张磊对观察对象进行了*H. pylori*的检测; 成慧娟、李阳冰及杨璐西对宿主基因背景*HLA-DQ*基因多态性等实施了解析工作。

通讯作者: 李玉民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区翠英门82号, 兰州大学第二医院消化系肿瘤研究所. liym@lzu.edu.cn

电话: 0931-8942850

收稿日期: 2013-06-28 修回日期: 2013-09-04

接受日期: 2013-09-12 在线出版日期: 2013-10-28

## Association between *Helicobacter pylori* infection and host genetic background in a population in Hexi, Gansu Province

Yang Zhao, Bo Li, Lei Zhang, Hong-Wen Zhu, Hui-Juan Cheng, Yang-Bing Li, Lu-Xi Yang, Yu-Min Li

Yang Zhao, Hui-Juan Cheng, Yang-Bing Li, Lu-Xi Yang, Yu-Min Li, Institute of Gastrointestinal Tumors, the Second Clinical Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Bo Li, Department of General Surgery (Division II), the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Lei Zhang, Second Clinical Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Hong-Wen Zhu, Department of Genetics, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Yu-Min Li, Professor, Doctoral Tutor, Chief Physician, Institute of Gastrointestinal Tumors, the Second Clinical Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu province, China. liym@lzu.edu.cn

Received: 2013-06-28 Revised: 2013-09-04

Accepted: 2013-09-12 Published online: 2013-10-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and host

genetic background in a population in Gansu Province, and to reveal genes associated with *H. pylori* susceptibility.

**METHODS:** *H. pylori* infection was detected by the urea breath test. The human leukocyte antigen DQ (*HLA-DQ*) gene polymorphisms were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The single nucleotide polymorphisms (SNP) of the interleukin 8 (IL-8), interleukin 4 (IL-4), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), cluster of differentiation 14 (CD14), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type11 (*PTPN11*) genes were detected by polymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP) method. Experimental data were analyzed using SAS statistical software.

**RESULTS:** The rate of *H. pylori* infection rate was 79.6% in men and 75.5% in women. The DQA1\*0301 genotype was associated with a higher risk of *H. pylori* infection (OR = 5.75, 95% CI: 1.01-32.77). The CT genotype of the CD14C-159T allele showed a protective effect against *H. pylori* infection (OR = 0.18, 95% CI: 0.03-0.95).

**CONCLUSION:** The *HLA-DQ* and *CD14* genes may play a key role in *H. pylori* infection and the occurrence and development of gastric cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Genetic cancer; *Helicobacter pylori*; *HLA-DQ*; Infection

Zhao Y, Li B, Zhang L, Zhu HW, Cheng HJ, Li YB, Yang LX, Li YM. Association between *Helicobacter pylori* infection and host genetic background in a population in Hexi, Gansu Province. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3306-3313 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3306.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3306>

## ■同行评议者

张庆瑜, 教授, 天津医科大学总医院科研处

## 摘要

**目的:** 探讨甘肃省武威市健康人群中幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与宿主基因背景的相关性, 揭示*H. pylori*的易感基因, 以及为胃癌的防治提供新的策略。

**方法:** 观察对象采用尿素呼气实验(urea breath test, UBT)方法测定*H. pylori*的感染率; 运用限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)分析了人类白细胞抗原DQ(human leukocyte antigen DQ, *HLA-DQ*)基因多态性, 以及通过对立引物聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction with confronting two-pair primers, PCR-CTPP)的方法对白介素8(interleukin 8, IL-8)、IL-4、IL-1 $\beta$ 、白细胞分化群14(cluster of differentiation, CD14)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )以及蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11(protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11, *PTPN11*)基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)进行了解析, 实验数据通过SAS统计软件进行了分析。

**结果:** 武威市健康人群中的*H. pylori*感染率分别为男79.6%; 女75.5%。DQA1\*0301基因型在甘肃省武威市健康人群中具有较高的表达(OR = 5.75, 95%CI: 1.01-32.77)。CD14C-159T等位基因的CT基因型对于*H. pylori*的感染具有保护作用(OR = 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。

**结论:** *HLA-DQ*、*CD14*基因在*H. pylori*的感染以及胃癌的发生、发展过程中扮演着关键的作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胃癌; 幽门螺旋杆菌; 人类白细胞抗原DQ; 感染

**核心提示:** 人类白细胞抗原DQ(human leukocyte antigen DQ, *HLA-DQ*)某些基因位点直接作为免疫应答基因, 通过基因产物影响免疫细胞提呈或与其他细胞间相互作用, 使机体对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)易感; *HLA-DQ*基因和*CD14*基因在*H. pylori*感染引起的胃癌发展中扮演重要角色。

赵阳, 李波, 张磊, 朱宏文, 成慧娟, 李阳冰, 杨璐西, 李玉民. 甘肃河西地区人群幽门螺杆菌感染与宿主基因背景的相关性. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3306-3313 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3306.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i30.3306>

## 0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是微需氧的革兰氏阴性杆菌, 定植于宿主的胃部以及十二指肠的各区域, 引起胃黏膜的慢性炎症, 进而发展为胃、十二指肠溃疡甚至是胃癌<sup>[1]</sup>, 该菌被WHO认定为 I 类致癌源。世界上超过50%的人口感染*H. pylori*, 但是80%表现为无症状<sup>[2]</sup>。*H. pylori*主要在经济欠发达的地区感染率较高, 中国的*H. pylori*感染率明显高于发达国家<sup>[3]</sup>。有研究表明, *H. pylori*的感染与地域、民族、宿主基因背景存在关联<sup>[4]</sup>, 并且该菌在胃癌的发生、发展中扮演关键作用。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)位于6号染色体上, 与人类的免疫系统功能密切相关, 在机体对病原体的免疫应答中扮演关键作用<sup>[5]</sup>。IL-8是*H. pylori*相关性胃炎发生、发展中的一个重要的调节因子<sup>[6]</sup>。白介素4(interleukin-4, IL-4)促进B细胞HLA II类抗原的表达<sup>[7]</sup>。IL-1 $\beta$ 蛋白是一种重要的炎症递质, 参与*H. pylori*感染后的胃部炎症反应<sup>[8,9]</sup>。研究发现CD14是递呈*H. pylori*的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)途径中重要的受体, 与机体对LPS的免疫应答的减弱及促炎细胞因子的分泌水平降低有关<sup>[10]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )参与炎症反应以及组织修复, 在许多疾病的发生、发展中占有很重要的地位<sup>[11]</sup>。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11(protein-tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11, *PTPN11*)基因位于12号染色体上, 研究发现表达产物Src同源结构域2的蛋白酪氨酸磷酸酶2(Scr homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2)参与细胞毒素相关蛋白A(cytotoxin associated protein A, CagA)引起胃上皮细胞变形最终引起胃癌<sup>[12]</sup>。

本研究旨在探讨甘肃省河西地区的健康人群中*H. pylori*的感染与宿主基因背景的相关性, 揭示*H. pylori*的易感基因, 以及为胃癌的防治提供新的策略。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机抽取2011年从甘肃省河西地区的武威市凉州区黄羊镇的健康人群中随机抽取了

## ■研发前沿

*H. pylori*广泛存在于自然环境中, 经过粪-口、口-口途径传播, 在同一地域生活的人并不是都会被*H. pylori*所感染。因此, *H. pylori*的感染与宿主的基因背景存在一定的关联。我们期望能揭示*H. pylori*的易感基因, 为预防*H. pylori*感染的基因疫苗的研发提供基础数据。

## ■相关报道

HLA-DQ通过基因产物影响免疫细胞提呈或与其他细胞间相互作用,使机体对*H. pylori*易感;有研究揭示儿童*H. pylori*感染HLA-DQA1的相关性进行分析,发现DQA1\*03基因位点对*H. pylori*具有遗传抵抗作用,DQA1\*0501则具有易感作用;*H. pylori*感染的免疫遗传机制可能与多基因相关。

98例,其中男与女分别为49例。年龄39-69岁,平均年龄为52.8岁±9岁。所有抽取的观察对象参加了我们的课题研究,知情同意书得到了兰州大学第二医院伦理委员会的批准。

## 1.2 方法

1.2.1 *H. pylori*检测: *H. pylori*的感染是通过尿素呼气实验(urea breath test, UBT)来检测的,UBT检测试剂盒是由日本的大家制药有限公司提供,检测结果≥2.5%被视为阳性。在本研究中我们把阳性的用(+)来标注,把阴性用(-)来标注<sup>[13]</sup>。

1.2.2 基因多态性分析:模板DNA是由核酸蛋白提取系统(Kingflex711美国热电公司)从100 μL的外周血白细胞中提取,我们采用聚合酶链式反应连接的限制性片段长度多态性分析(polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)对人类白细胞抗原DQ(human leukocyte antigen DQ, HLA-DQ)基因多态性,以及采用对立引物聚合酶链反应(polymerase chain reaction with confronting two-pair primers, PCR-CTPP)方法对IL-8、IL-4、IL-1β、白细胞分化群14(cluster of differentiation, CD14)、TNF-α以及PTPN11的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)进行宿主基因背景的分析<sup>[14-21]</sup>。

**统计学处理** 我们采用*t*检验对*H. pylori*的感染与年龄的差异进行了检定,运用 $\chi^2$ 检验对*H. pylori*感染与性别的差异性进行了检定。用Hardy-Weinberg平衡(HWE)检验各基因型频率分布是否符合遗传平衡状态,OR及其95%CI以非条件Logistic回归模型计算,所有检验均为双侧概率检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义,并且对统计数据通过多重比较方法(Bonferroni方法)进行了验证,所有的数据是通过SAS8.2统计软件来完成。

## 2 结果

2.1 *H. pylori*感染与性别、年龄的分布差异 我们研究发现在甘肃省武威市健康人群中*H. pylori*的感染率较高,男为79.6%、女为75.5%,在本研究中我们未发现*H. pylori*感染与性别、年龄有显著性差异(表1)。

2.2 *H. pylori*感染与HLA-DQA1、DQB1的基因多态性分析 在*H. pylori*感染与HLA-DQA1、DQB1基因多态性关联性的分析中发现,DQA1\*0301在甘肃省武威市健康人群中具有较高的表达。携带有这个基因的群体比携带

表1 甘肃省武威地区健康人群中*H. pylori*感染与性别、年龄的分布差异  $n(\%)$

分组	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
性别		
男	39 (79.6)	10(20.4)
女	37 (75.5)	12(24.5)
年龄(岁)		
≤40	8 (72.7)	3(27.3)
41-50	28(70.0)	12(30.0)
51-60	14(82.4)	3(17.7)
>60	26(86.7)	4(13.3)

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

有DQA1\*0601的群体容易感染*H. pylori*(OR = 5.75, 95%CI: 1.01-32.77),同时我们还发现该人群中DQA1\*0501也有一个较高的表达,但是未发现与*H. pylori*感染有统计学意义的关联(表2)。

2.3 *H. pylori*感染与HLA-DQA1、DQB1单元型分析 我们在本研究的HLA-DQA1、DQB1单元型关联性分析时发现,与DQA1\*0501相结合的单元型会有较高的频度,但是未发现与*H. pylori*的易感有关联(表3)。

2.4 *H. pylori*感染与IL-8、IL-4、CD14、IL-1β、TNF-α、PTPN11的单核苷酸多态性分析 在本研究中我们还发现IL-8 T-251A等位基因的TA型与*H. pylori*感染有较高的风险,但是未发现具有统计学的意义。我们还发现CD14 C-159T等位基因的CT型对于*H. pylori*的感染具有保护作用(OR = 0.18, 95%CI: 0.03-0.95)。 *H. pylori*感染与IL-4、IL-1β、TNF-α、PTPN11的单核苷酸多态性之间未发现交互作用(表4)。

## 3 讨论

世界中有50%的人口感染*H. pylori*,发展中国家的感染率要高于发达国家,有报道显示宿主多是在幼年时期就已经被感染<sup>[22]</sup>。甘肃省地处中国西北内陆地区,属于经济欠发达省份。近年来,我们研究发现甘肃省河西地区胃癌的发病率与死亡率均高于全国平均水平,并且在消化性溃疡以及胃癌的患者中发现*H. pylori*的感染率也非常高<sup>[23]</sup>。这次我们针对武威市健康人群的*H. pylori*感染进行了调查,发现在健康人中*H. pylori*也有一个较高的感染率,并且发现在*H. pylori*感染的人群中HLA-DQA1\*0301有较高的表达,说明DQA1\*0301在*H. pylori*感染的过程中扮演了重要的角色。另外,在本研究中我们发现

表 2 甘肃省武威地区健康人群中*H. pylori*感染与HLA-DQA1、DQB1基因多态性的分析

基因型	<i>H. pylori</i> (+) <i>n</i> (%)	<i>H. pylori</i> (-) <i>n</i> (%)	OR <sup>4</sup>	95%CI <sup>4</sup>
DQA1				
0601	5(6.6)	4(18.2)	1.00(Ref)	
0101 <sup>1</sup>	6(7.9)	0(0.0)	NC	NC
0103	10(13.2)	3(13.6)	4.27	0.55–33.02
0201	14(18.4)	4(18.2)	4.68	0.63–34.73
0301	28(36.8)	6(27.3)	5.75	1.01–32.77
0401	5(6.6)	3(13.6)	2.68	0.32–22.66
0501	8(10.5)	2(9.1)	5.35	0.58–49.80
DQB1202				
0501	19(25.0)	3(13.6)	1.00(Ref)	
0502	3(3.9)	3(13.6)	0.15	0.02–1.21
0503	44(57.9)	11(50.0)	0.52	0.13–2.17
0504	0(0.0)	0(0.0)	NC	NC
0601	7(9.2)	3(13.6)	0.20	0.03–1.51
0602 <sup>2</sup>	3(4.0)	1(4.6)	0.22	0.01–3.48
0604 <sup>3</sup>	0(0.0)	1(4.6)	NC	NC
DQB1204				
0301	25(32.9)	9(40.9)	1.00(Ref)	
0201	14(18.4)	6(27.3)	0.77	0.21–2.79
0302	26(34.2)	5(22.7)	1.91	0.54–6.79
0303	1(1.3)	0(0.0)	NC	NC
0304	0(0.0)	0(0.0)	NC	NC
0401	7(9.2)	0(0.0)	NC	NC
0402	3(4.0)	2(9.1)	0.40	0.05–3.16

<sup>1</sup>DQA1\*0101、\*0102具有相同的限制性模式图; <sup>2</sup>DQB1\*0602、\*0603具有相同的限制性模式图;  
<sup>3</sup>DQB1\*0604、\*0605–6、\*0609具有相同的限制性模式图; <sup>4</sup>OR值与95%CI为性别、年龄经过  
Logistic回归分析的调整率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; NC: 未能计算出.

表 3 甘肃省武威地区健康人群中*H. pylori*感染与HLA-DQA1、DQB1单元型分析

武威地区 单元型	<i>H. pylori</i> (+) <i>n</i> (%)	<i>H. pylori</i> (-) <i>n</i> (%)	OR <sup>1</sup>	95%CI <sup>1</sup>
DQA1*0601–DQB1*0501			1.00(Ref)	
DQA1–0501–DQB1*0501	15(19.7)	2(9.1)	3.03	0.39–23.27
DQA1*0501–DQB1*0502	3(4.0)	3(13.6)	0.40	0.04–3.54
DQA1*0501–DQB1*0503	41(54.0)	10(45.5)	1.42	0.30–6.79
DQA1*0501–DQB1*0601	6(7.9)	3(13.6)	0.48	0.06–3.80
DQA1*0501–DQB1*0602	3(4.0)	1(4.6)	0.56	0.03–9.46
DQA1*0501–DQB1*0301	24(31.6)	8(36.4)	1.25	0.29–5.37
DQA1*0501–DQB1*0201	8(10.5)	5(22.7)	0.56	0.11–2.97
DQA1*0501–DQB1*0302	25(32.9)	5(22.7)	2.04	0.44–9.43

<sup>1</sup>OR值与95%CI为性别、年龄经过Logistic回归分析的调整率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

*IL-8 T-251A* 基因型的TA型有一个较高的表达, 我们还发现CD14 C-159T等位基因的CT型对*H. pylori*的感染具有保护性作用.

*H. pylori*广泛存在于环境中, 有研究报道在

地表水中可以分离出*H. pylori*<sup>[24]</sup>, 并且现在认为*H. pylori*是通过粪-口途径传播<sup>[25]</sup>. 研究表明某些消化系统疾病与*H. pylori*的菌株有关, 细胞毒素相关蛋白A(CagA)是目前已知的*H. pylori*最重要

**■创新盘点**  
一直以来*H. pylori*的研究都是针对入院的患者, 而世界上50%的人口都是*H. pylori*的携带者. 我们针对胃癌高发地区的健康人群研究*H. pylori*的感染与宿主基因背景的相关性这在该地区还属于首次. 我们的研究对该地区胃癌的防治具有一定的指导意义.



## ■应用要点

目前临床上都是采用三联抗生素来根除*H. pylori*的感染,但是,除菌治疗后已有不良反应的报道。另外,我们也要面对耐药菌株的产生。因此,我们希望从宿主基因背景入手找寻对*H. pylori*感染抵抗的基因,为基因疫苗的研发提供基础数据。

表 4 甘肃省武威地区健康人群中*H. pylori*感染与IL-8、IL-4、IL-1 $\beta$ 、CD14、TNF- $\alpha$ 、PTPN11单核苷酸多态性分析

基因型	<i>H. pylori</i> (+) n(%)	<i>H. pylori</i> (-) n(%)	OR <sup>1</sup>	95%CI <sup>1</sup>
IL-8 T-251A				
TT	33(43.4)	13(59.1)	1.00(Ref)	
TA	34(44.7)	6(27.3)	1.86	0.60-5.85
AA	9(11.8)	3(13.6)	0.97	0.22-4.37
TA+AA	43(56.5)	9(40.9)	1.56	0.56-4.33
IL-4 T-33C				
TT	53(69.7)	12(54.6)	1.00(Ref)	
TC	18(23.7)	9(40.9)	0.47	0.17-1.32
CC	5(6.7)	1(4.6)	1.12	0.11-11.1
TC+CC	23(30.4)	10(45.5)	0.53	0.20-1.43
IL-1 $\beta$ T-31C				
TT	19(25.0)	5(22.7)	1.00(Ref)	
TC	39(51.3)	14(63.6)	0.68	0.21-2.23
TT	18(23.7)	3(13.6)	1.57	0.31-7.87
TC+TT	57(75.0)	17(77.3)	0.53	0.26-2.61
CD14 C-159T				
CC	17(22.4)	2(9.1)	1.00(Ref)	
CT	28(36.8)	15(68.2)	0.18	0.03-0.95
TT	31(40.8)	5(22.7)	0.85	0.14-5.18
CT+TT	59(77.6)	20(90.9)	0.33	0.07-1.66
TNF- $\alpha$ T-1031C				
TT	43(56.6)	12(54.6)	1.00(Ref)	
TC	33(43.3)	10(45.5)	0.88	0.33-2.38
CC	NC	NC	NC	NC
PTPN11 G/A at intron 3				
GG	50(65.8)	11(50.0)	1.00(Ref)	
GA	22(29.0)	9(40.9)	0.58	0.20-1.65
AA	4(5.3)	2(9.1)	0.43	0.07-2.89
GA+AA	26(34.3)	11(50.0)	0.55	0.21-1.47

<sup>1</sup>OR值与95%CI为性别、年龄经过Logistic回归分析的调整率。*H. pylori*: 幽门螺杆菌; NC: 未能计算出。IL: 白介素; CD14: 白细胞分化群14; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; PTPN11: 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型11。

毒力因子之一<sup>[26]</sup>。我们的研究发现即使在同一地区的健康人群中并不是所有人都感染*H. pylori*,说明*H. pylori*的感染与宿主基因背景存在一定的关系。HLA系统是决定疾病易感性个体差异的主要遗传体系,由于HLA系统在免疫调控上的特殊性以及在区别疾病易感基因方面的重要性,标志着HLA系统在*H. pylori*感染中具有重要作用机制。HLA基因的多态性决定了个体间对抗原免疫应答的差异性,而T细胞对抗原的识别又受到HLA分子的调控,在整个免疫应答的过程中,抗原的识别、处理与递呈是免疫反应的关键过程。这一反应过程是通过抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)、B细胞以及树突状细胞来完成的。胃黏膜上皮细胞一般不表达

或低表达HLA-II类分子,无抗原递呈能力,但在炎症过程中受到某些细胞因子的刺激后也可表达HLA-II类分子并能处理和递呈抗原。在*H. pylori*感染的胃黏膜上皮组织,HLA-II类分子表达明显增高,同时局部的CD4<sup>+</sup>T细胞浸润也明显增多<sup>[27-29]</sup>。这些现象说明,*H. pylori*感染的胃黏膜上皮细胞可以通过HLA-II类分子发挥经典APC的作用,从而参与免疫应答的启动与调节。在日本的研究中显示,DQA1\*0301的高表达是*H. pylori*感染的萎缩性胃炎的高危因素<sup>[30]</sup>,在本研究我们的观察对象中*H. pylori*感染的健康人群DQA1\*0301也有较高的表达。

IL-8作为中性粒细胞的趋化及活化因子,在*H. pylori*致病中起重要的中介作用。除了*H. pylori*

直接刺激胃上皮细胞IL-8的产生, 炎症局部产生的TNF- $\alpha$ 、转录因子活化的IL-1也能上调IL-8的表达<sup>[6]</sup>, 而*H. pylori*除了诱导胃上皮细胞表达IL-8, 同时亦刺激胃上皮细胞TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等的表达<sup>[31,32]</sup>. 在*H. pylori*感染中, IL-8趋化的中性粒细胞浸润和*H. pylori*空泡毒素引起的上皮损伤可促进黏膜内吞细菌产物, 并诱导黏膜吞噬细胞分泌细胞因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8等, 一旦中性粒细胞被吸引到感染局部, 中性粒细胞自身便成为致炎性细胞因子的主要来源之一, 中性粒细胞弹性蛋白酶也涉及诱导上皮细胞IL-8基因的表达, 提示中性粒细胞的酶与其释放的细胞因子一样可以诱导一个自身延续性的炎症过程<sup>[6]</sup>, 而且*H. pylori*诱导的IL-8、IL-1 $\beta$ 等细胞因子的表达贯穿于*H. pylori*的整个感染期<sup>[32]</sup>. 研究发现PTPN11基因编码的Src同源结构域2的蛋白酪氨酸磷酸酶2(srchomology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2, SHP-2)在*H. pylori*感染引起胃上皮细胞变形最终引起胃癌的过程中起到了非常重要的作用, 而且PTPN11的遗传背景显示了一定的种族差异性<sup>[33,12]</sup>. IL-4是由CD4<sup>+</sup> T细胞亚群、B细胞和肥大细胞分泌的多效性细胞因子, 参与炎症反应、黏膜修复、细胞增殖与凋亡等生理病理过程, 其表达水平的变化亦可能影响*H. pylori*感染的致病过程, 导致宿主产生不同的临床结果. *H. pylori*感染引起的非溃疡性胃炎能导致局部产生Th0细胞, 同时分泌大量的细胞因子IL-4, 但是对于消化性溃疡的患者, *H. pylori*感染则可引起Th1细胞的极化<sup>[35]</sup>. 有研究认为CD14基因的C/T的突变可能导致CD14启动子的活化增强, 促进CD14基因的转录, 使单核细胞高表达CD14, 且CD14可以调节LPS诱导的IL-1及TNF- $\alpha$ 的分泌, 从而使炎症应答增强<sup>[10,12]</sup>. 在我们的研究中未感染*H. pylori*的人群中CD14基因的CT基因型有较高的表达, 说明CD14基因在*H. pylori*感染的免疫应答中具有关键作用.

胃癌的发生、发展是一个复杂的过程, *H. pylori*感染只是引起胃癌的风险因素之一. 除此之外, 还有环境因素、社会因素、宿主基因背景以及生活习惯. 甘肃省武威市地处河西走廊地区, 历史上是丝绸之路的古镇少数民族较多, 本研究只是针对该地区的汉民族健康人群做了调查, 未涉及其他少数民族. 甘肃省河西走廊地区海拔在1000-1500 m之间, 常年干旱少雨, 经济欠发达等因素或许与*H. pylori*的高感染率有关. 目前, 临床上多采用四联疗法根除*H. pylori*

来预防胃癌的发生, 但是, 除菌治疗后耐药菌株的变异以及反复感染也已有报道, 有报道显示, 除菌后返流性食管炎引起的食管癌有增高的趋势<sup>[36]</sup>. 因此, 除菌治疗并不是预防胃癌发生的最佳手段.

本研究就甘肃省武威市健康人中*H. pylori*的感染以及参与免疫反应的基因多态性进行了分析, 虽然样本数过少, 可能会导致结果的误差. 但是在河西地区针对健康人*H. pylori*感染的研究也是首次. 另外, 我们的研究为以后的研究提供了基础数据, 并且为*H. pylori*的预防提供新的思考方向.

#### 4 参考文献

- Backert S, Schwarz T, Miehke S, Kirsch C, Sommer C, Kwok T, Gerhard M, Goebel UB, Lehn N, Koenig W, Meyer TF. Functional analysis of the cag pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from patients with gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. *Infect Immun* 2004; 72: 1043-1056 [PMID: 14742552]
- Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-297 [PMID: 11218379]
- Brown LM, Thomas TL, Ma JL, Chang YS, You WC, Liu WD, Zhang L, Pee D, Gail MH. *Helicobacter pylori* infection in rural China: demographic, lifestyle and environmental factors. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 638-645 [PMID: 12055167]
- Kang JY, Wee A, Math MV, Guan R, Tay HH, Yap I, Sutherland IH. *Helicobacter pylori* and gastritis in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia: ethnic differences in Singapore. *Gut* 1990; 31: 850-853 [PMID: 2387503]
- Topalian SL, Rivoltini L, Mancini M, Markus NR, Robbins PF, Kawakami Y, Rosenberg SA. Human CD4<sup>+</sup> T cells specifically recognize a shared melanoma-associated antigen encoded by the tyrosinase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 9461-9465 [PMID: 7937789]
- Crabtree JE, Wyatt JL, Trejdosiewicz LK, Peichl P, Nichols PH, Ramsay N, Primrose JN, Lindley JJ. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 61-66 [PMID: 8132812]
- Ellis MK, Zhao ZZ, Chen HG, Montgomery GW, Li YS, McManus DP. Analysis of the 5q31.33 locus shows an association between single nucleotide polymorphism variants in the IL-5 gene and symptomatic infection with the human blood fluke, *Schistosoma japonicum*. *J Immunol* 2007; 179: 8366-8371 [PMID: 18056382]
- Arend WP, Guthridge CJ. Biological role of interleukin 1 receptor antagonist isoforms. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 Suppl 1: i60-i64 [PMID: 11053091]
- El-Omar EM. The importance of interleukin 1 $\beta$  in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48: 743-747 [PMID: 11358884]
- Hubacek JA, Rothe G, Pit'ha J, Skodová Z, Staněk V, Poledne R, Schmitz G. C(-260)-->G; T polymor-

#### ■名词解释

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 系统: 目前所知人体最复杂的多态系统. 自1958年发现第一个HLA抗原, 到20世纪70年代, HLA便成为免疫遗传学、免疫生物学和生物化学等学科的一个重要新兴研究领域. 现在, 已基本弄清其系统的组成、结构和功能, 阐明了其理化性质和生物学作用.

# 同行评价

本文研究内容非常  
有意义, 作者的  
数据可信, 但还要  
充实。

- phism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 3218-3220 [PMID: 10385492]
- 11 Atsuta Y, Ito LS, Oba-Shinjo SM, Uno M, Shinjo SK, Marie SK, Goto Y, Hamajima N. Associations of TNF-A-1031TT and -857TT genotypes with Helicobacter pylori seropositivity and gastric atrophy among Japanese Brazilians. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 140-145 [PMID: 16622749]
- 12 Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 688-694 [PMID: 15343275]
- 13 Hamlet AK, Erlandsson KI, Olbe L, Svennerholm AM, Backman VE, Pettersson AB. A simple, rapid, and highly reliable capsule-based 14C urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1058-1063 [PMID: 8578164]
- 14 Nomura N, Ota M, Tsuji K, Inoko H. HLA-DQB1 genotyping by a modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1991; 38: 53-59 [PMID: 1683028]
- 15 Teutsch SM, Bennetts BH, Castle M, Hibbins M, Heard RN, Stewart GJ. HLA-DQA1 and -DQB1 genotyping by PCR-RFLP, heteroduplex and homoduplex analysis. *Eur J Immunogenet* 1996; 23: 107-120 [PMID: 8732474]
- 16 Fujihara J, Shiwa K, Yasuda T, Yuasa I, Nishimukai H, Iida R, Takeshita H. Variation of interleukin 8 -251 A & T polymorphism in worldwide populations and intra-ethnic differences in Japanese populations. *Clin Chim Acta* 2007; 377: 79-82 [PMID: 17020755]
- 17 Togawa S, Joh T, Itoh M, Katsuda N, Ito H, Matsuo K, Tajima K, Hamajima N. Interleukin-2 gene polymorphisms associated with increased risk of gastric atrophy from Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2005; 10: 172-178 [PMID: 15904474]
- 18 Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2007; 46: 381-386 [PMID: 17126449]
- 19 Hamajima N, Rahimov B, Malikov Y, Abdiev S, Ahn KS, Bahramov S, Kawai S, Nishio K, Naito M, Goto Y. Associations between a PTPN11 polymorphism and gastric atrophy--opposite in Uzbekistan to that in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 217-220 [PMID: 18712962]
- 20 Ishida Y, Goto Y, Kondo T, Kurata M, Nishio K, Kawai S, Osafune T, Naito M, Hamajima N. Eradication rate of Helicobacter pylori according to genotypes of CYP2C19, IL-1B, and TNF-A. *Int J Med Sci* 2006; 3: 135-140 [PMID: 17003844]
- 21 Hamajima N, Saito T, Matsuo K, Kozaki K, Takahashi T, Tajima K. Polymerase chain reaction with confronting two-pair primers for polymorphism genotyping. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 865-868 [PMID: 11011111]
- 22 Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506 [PMID: 1675369]
- 23 Ke-Xiang Z, Yu-Min L, Xun L, Wen-Ce Z, Yong S, Tao L. Study on the association of COX-2 genetic polymorphisms with risk of gastric cancer in high incidence Hexi area of Gansu province in China. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 649-655 [PMID: 20364406 DOI: 10.1007/s11033-010-0151-x]
- 24 McKeown I, Orr P, Macdonald S, Kabani A, Brown R, Coghlan G, Dawood M, Embil J, Sargent M, Smart G, Bernstein CN. Helicobacter pylori in the Canadian arctic: seroprevalence and detection in community water samples. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1823-1829 [PMID: 10406242]
- 25 Hofman P, Waidner B, Hofman V, Bereswill S, Brest P, Kist M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2004; 9 Suppl 1: 15-22 [PMID: 15347301]
- 26 Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutierrez O, Saitou N, Kodama T, Osato MS, Kim JG, Ramirez FC, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori in North and South America before Columbus. *FEBS Lett* 2002; 517: 180-184 [PMID: 12062433]
- 27 Ishii N, Chiba M, Iizuka M, Watanabe H, Ishioka T, Masamune O. Expression of MHC class II antigens (HLA-DR, -DP, and -DQ) on human gastric epithelium. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27: 23-28 [PMID: 1555745]
- 28 Brandtzaeg P, Halstensen TS, Huitfeldt HS, Krajci P, Kvale D, Scott H, Thrane PS. Epithelial expression of HLA, secretory component (poly-Ig receptor), and adhesion molecules in the human alimentary tract. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 664: 157-179 [PMID: 1456647]
- 29 El Kaissouni J, Bene MC, Faure GC. Activation of epithelial cells in gastritis. *Digestion* 1998; 59: 53-59 [PMID: 9468099]
- 30 Azuma T, Ito Y, Miyaji H, Dojyo M, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, Kohli Y. Immunogenetic analysis of the human leukocyte antigen DQA1 locus in patients with duodenal ulcer or chronic atrophic gastritis harbouring Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 Suppl 1: S71-S73 [PMID: 8574742]
- 31 Takagi A, Kamiya S, Koga Y, Ohta U, Kobayashi H, Shirai T, Harasawa S, Miwa T. Analysis of interleukin-8 secretion induced by Helicobacter pylori from the gastric epithelial cell line MKN45: a mechanism independent of the intensity of cytotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 368-372 [PMID: 9195382]
- 32 Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. Helicobacter pylori induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumour necrosis factor-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 473-480 [PMID: 9257236]
- 33 Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of Helicobacter pylori CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000; 287: 1497-1500 [PMID: 10688800]
- 34 Israel DA, Peek RM. pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-1290 [PMID: 11552897]
- 35 Netea MG, Kullberg BJ, van der Meer JW. Lipopolysaccharide-induced production of tumour necrosis factor and interleukin-1 is differentially regulated at the receptor level: the role of CD14-dependent and

- CD14-independent pathways. *Immunology* 1998; 94: 340-344 [PMID: 9767415]
- 36 Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of

*Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter* 2011; 16: 255-265 [PMID: 21762264 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

**本刊讯** 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)