

幽门螺杆菌致病机制分子生物学研究进展

王汉星¹, 王 薇² (1. 山东省曹县中医院检验科 ; 2. 山东省曹县县立医院检验科 274400)

【关键词】 幽门螺杆菌; 胃癌; 致病机制

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.06.075 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2012)06-0759-02

1994 年幽门螺杆菌已经被世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)列为 I 类致癌原。据报道,在发达国家 40% 成人感染幽门螺杆菌(Hp),发展中国家成人 Hp 感染率高达 90%^[1-2]。我国属发展中国家, Hp 感染率高, 全国性流行病学调查结果显示了我国各省 Hp 感染率为 40%~90%, 平均为 59%^[3]。

自从 1982 年澳大利亚人 Wanshou 和 Warren 从胃黏膜切片中发现 Hp 并培养成功以来,许多学者对其不断进行深入研究,已经将其确定为慢性活动性胃炎和消化性溃疡的重要致病菌,认为是癌前病变(萎缩性胃炎、肠上皮化生)的重要病因和促成因素,也与胃腺癌及胃黏膜相关淋巴瘤(MALT)的发生、发展有密切关系^[4]。根据全基因组测序结果, Hp 基因组具有一些显著的结构特征^[5]: (1) 特有基因及毒力相关基因等通常在基因组上呈簇连续排列,如 Cag-PM; (2) 有些基因虽然在染色体上非连续分布,但编码的蛋白质具有相似的结构域特征,并组成重要的功能群,如 OmP 家族。 (3) 双核苷酸在启动子区域的重复出现,显示 Hp 以一种特殊的机制调控基因的表达。Laila 等^[6]研究认为, Hp 相关性疾病的发病机制很大程度上依赖于 I 型分泌系统(T4SS),而这个系统由 Cag 致病岛(CagPAI)所表达。 Hp 通过与胃上皮细胞系黏附并依赖 I 型分泌系统改变下游信号途径,参与致癌效应。一方面, Hp 直接结合 c-met 受体并激活金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),加重细胞损伤; 另一方面, Hp 可刺激胃上皮细胞分泌巨噬细胞游走抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF),后者与 CD74 (II 类 MHC 相关恒定链)结合,启动下游信号途径并下调 p53 磷酸化和上调 Bcl-2 表达,从而促进胃上皮细胞增殖并抑制凋亡^[7]。Bartchewsky 等^[8]报道在胃炎中 Hp 上调 bax 蛋白的表达强于 bcl-2 蛋白,在胃癌中则促进 bcl-2 的表达强于 bax,即 Hp 能诱导 bcl-2 和 bax 表达失衡。陈建生等^[9]报道乳腺癌中 bad 蛋白表达的阳性率低于正常乳腺组织并且与淋巴结转移无关,该研究还显示 bad 在高/中分化胃癌中的表达高于低分化者并且与浸润深度有关,说明肿瘤中促凋亡蛋白 bad 的表达不利于癌细胞的增殖扩散,这可能在胃癌的基因治疗方面有重要意义。汪志兵等^[10]采用实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)检测胃癌组织中 Livin、Livin13 的 mRNA 表达,结果显示凋亡抑制蛋白 Livin 在胃癌组织中表达阳性率高于正常组织和癌旁组织,差异有统计学意义。研究发现,向 Hela 细胞中单独加入 VacA p33 或 p55 重组蛋白细胞不产生空泡变性,而加入 p33 或 p55 重组蛋白混合物后可以产生明显的空泡活性,证明 p55 N 端的部分氨基酸残基是 p33 功能所必需; VacA 可使多种体外培养的真核细胞系发生空泡样变,而空泡样变又是细胞凋亡早期的一项显著特征,可以设想通过阻断空泡样变来抑制 VacA 所引起的细

胞凋亡^[11]。

孙莹等^[12]认为胃癌组织中 Survivin 和 Bcl2 表达均上调,与胃癌的发生发展相关一致。苏晋捷等^[13]也通过研究 Survivin 在胃癌中的表达情况,指出 Survivin 蛋白可以作为胃癌预后判断的标志物之一。刘爱群等^[14]研究进一步明确了 Hp 在胃癌变过程中的启动子作用。杨卓等^[15]发现 VacA N 端片段可诱导 GES-1 细胞凋亡及空泡样变, VacA 蛋白可激活 Caspase-9 和 Caspase-3,且可能主要通过线粒体途径诱导 GES-1 细胞凋亡。国内外学者在幽门螺杆菌和胃部疾病关系的各项研究,为探索其致病机制打下坚实的基础,同时也存在着分歧,仍需大量临床试验进一步证实,为胃部疾病的诊治提供理论依据。

参考文献

- [1] Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection[J]. N Engl J Med, 2002, 347(15): 1175-1186.
- [2] Del Giudice G, Covacci A, Telford JL, et al. The design of vaccines against Helicobacter pylori and their development[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 523-563.
- [3] 胡伏莲. 2005 年幽门螺杆菌感染的流行病学[J]. 中国医刊, 2007, 42(2): 17-18.
- [4] Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, et al. babA2- and cagA-positive Helicobacter pylori strains are associated with duodenal ulcer and gastric carcinoma in Brazil[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(8): 3964-3966.
- [5] 梁钧, 袁志明, 梁布锋. 幽门螺杆菌基因组研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(1): 39-41.
- [6] Laila A1-Ghoul, Silja Wessler, Tanja Hundertmark, et al. Analysis of the Type IV Secretion System-dependent Cell Motility of Helicobacter pylori-infected Epithelial Cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(3): 860-866.
- [7] Beswick EJ, Pinchuk IV, Suarez G, et al. Helicobacter pylori CagA-dependent macrophage migration inhibitory factor produced by gastric epithelial cells binds to CD74 and stimulates procarcinogenic events[J]. J Immunol, 2006, 176(11): 6794-6801.
- [8] Bartchewsky W Jr, Martini MR, Squassoni AC, et al. Effects of Helicobacter pylori infection on the expressions of Bax and Bcl-2 in patients with chronic gastritis and gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(1): 111-120.
- [9] 陈建生, 孙治君, 于冰. 凋亡相关基因 bcl-2、bad 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(6): 702.

- [10] 汪志兵,张振玉,罗新华,等. Livin 基因在胃癌中的表达研究[J]. 现代肿瘤医学,2008,16(4):595-597.
- [11] Ivie SE,Mcclain MS,Algood HM,et al. Analysis of a beta-helical region in the p55 domain of Helicobacter pylori vacuolating toxin[J]. BMC Microbiol,2010,23(10):60-70.
- [12] 孙莹,吴荒,王波,等. Stat3、Survivin 和 Bcl-2 在胃癌中的表达[J]. 中国实验诊断学,2010,14(1):73-75.
- [13] 苏晋捷,曾祥福,刘晓平,等. 凋亡抑制蛋白 Survivin 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 实用医学杂志,2010,26(8):1345-1347.
- [14] 刘爱群,葛莲英,罗元,等. 胃癌变过程中幽门螺杆菌感染与凋亡基因 Survivin 和 Bcl-2 表达[J]. 实用医学杂志,2011,27(6):942-944.
- [15] 杨卓,张艳,黎村艳,等. 幽门螺杆菌 VacA N 端片段通过线粒体途径诱导 GES-1 细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志,2011,27(3):251-253.

(收稿日期:2011-10-25)

梅毒检测的报告方式

杨凤梧(淄博矿业集团中心医院检验科,山东淄博 255120)

【关键词】 医疗纠纷; 梅毒; 检验
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.06.076 文献标志码:B 文章编号:1672-9455(2012)06-0760-02

近年来,随着医疗纠纷的不断增多,实验室安全问题越来越突出。很多实验室出具的梅毒检验单都是梅毒阳性或阴性,没有注明方法。用于梅毒血清学检验的方法较多,根据抗原不同分为两类。(1)非特异性类脂质抗原试验:试验使用的抗原是从牛心肌中提取的心磷脂、胆固醇和纯化的磷脂酰胆碱(卵磷脂)组成,即类脂质抗原,用于对梅毒的筛查,主要有性病研究实验室试验(VDRL)、不加热血清反应素试验(USR)、甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)、快速血浆反应素环状卡片试验(RPR),可用作临床筛选,并可作定量,用于疗效观察^[1]。(2)梅毒螺旋体抗原试验:包括荧光密螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)、梅毒螺旋体血细胞凝集试验(TPHA)、密螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)、梅毒螺旋体制动试验(TPI)、梅毒螺旋体酶联免疫吸附试验(TP-ELISA)等。这类试验特异性高,主要用于确认试验。本实验室利用 TURST、TP-ELISA、TPPA 联合用于梅毒检测,现将作者的体会总结出来,与同行分享。经过两年多的时间,本科室检测了 7 400 例标本,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)、TRUST、TPPA 3 种方法的比较,作者认为 ELISA 最灵敏,可以用 ELISA 过筛,ELISA 阳性者同时做 TRUST、TPPA 两种试验,3 种试验结果同时报,ELISA 过筛阴性者,报 TP-ELISA 阴性。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 2009 年 2 月 1 日至 2011 年 6 月 30 日,本科室对 7 400 例手术前及输血患者做梅毒检测。
- 1.2 试剂与仪器 梅毒甲苯胺红不加热血清试验诊断试剂盒由上海荣盛生物药业有限公司提供,梅毒螺旋体抗体诊断试剂盒(酶联免疫法)由厦门新创公司和潍坊三维公司提供,TPPA 试剂盒由富士瑞必欧株式会社生产。TP-ELISA 使用仪器:赛默飞世尔(上海)仪器有限公司生产的 MK3 全自动酶标分析仪和 MK2-洗板机。TRUST 使用仪器:江苏省姜堰市天力医疗器械公司生产的 TL-2000A 型梅毒自动旋转仪。
- 1.3 方法 按照 TRUST、TP-ELISA 和 TPHA 相应的检测方法,并严格按照试剂盒的说明书操作步骤,在试剂效期内使用。

2 结 果

7 400 例标本,共检测出 3 例 TRUST 阳性和 63 例 TPPA

阳性者,96 例 ELISA 阳性。3 例 TRUST 阳性标本,2 例滴度为 1:8,1 例为 1:16,ELISA 与 TPPA 均为阳性;63 例 TPPA 阳性标本中 ELISA 均为阳性,TRUST 都是阴性,38 例滴度 1:80,21 例滴度 1:160,4 例滴度 1:320;所以日常工作中,作者用 TP-ELISA 做筛查,阳性者再同时做 TRUST 和 TPPA,TRUST 和 TPPA 报告滴度,报告单上,3 个实验结果同时报,供临床医生参考。

3 讨 论

虽然很多文献报道 TPPA 是确认实验,但由于抗原、抗体反应的血清学试验方法的检测灵敏度具有一定的局限性,所以本试验检测结果只能提示血清或血浆中有无梅毒螺旋体抗体存在,而不能作为临床诊断的惟一标准^[2]。服用了含有免疫球蛋白血液制剂的患者血液样本中,可能因服用的制剂而呈阳性反应,做出准确判定还要结合其他试验。对于 ELISA 阳性而 TURST 和 TPPA 均阴性者,应通知患者定期复查。只要 ELISA 阳性,就同时做 TRUST 和 TPPA,将 3 种结果同时报告,并及时与临床联系。现在临床输血和手术患者都要求检查梅毒,如果报告不严谨,会引起医疗纠纷。有时医生过于依赖检查结果,而不全面分析,一看到阳性结果,就认为患者是梅毒患者,给患者造成很大压力。

近年来,梅毒发病率逐渐增多,由于其具有传染性且危害性大,对梅毒的早期诊断和及时治疗就非常关键,临床对实验室的报告越来越重视。梅毒属于一种性传播疾病,病原体为苍白亚种,又称为梅毒螺旋体,它主要通过性接触直接传染,接吻、手术、哺乳、输血接触污染物,也可被传染,患梅毒的孕妇可通过胎盘感染胎儿,早期可致胎儿流产、早产,晚期感染的成活胎儿可患先天梅毒。

人体感染梅毒螺旋体后,可产生多种抗体,主要有 IgM、IgG 类两种特异性抗梅毒螺旋体抗体,IgM 抗体持续时间短,IgG 抗体可终生存在,但抗体浓度一般较低,不能预防再感染。非特异性抗体是由螺旋体破坏的组织细胞所释放的类脂样物质以及螺旋体自身的类脂和脂蛋白刺激机体产生的 IgM、IgG 类抗体,这种抗体也可在非梅毒螺旋体感染的多种急慢性疾病患者的血液中检出^[3]。梅毒病程分为三期,一期梅毒(初期梅