

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.005

# 不同胃黏膜病变患者 Hp 毒力因子 CagA、VacA 的表达及四联疗法治疗前后的变化\*

陈凤娟<sup>△</sup>, 杨晓军<sup>△</sup>, 赵恩, 花静, 王征球, 刘鹏飞  
江苏省无锡市锡山人民医院消化内科, 江苏无锡 214105

**摘要:**目的 比较不同胃黏膜病变患者血清幽门螺杆菌(Hp)毒力因子细胞毒素 A(CagA)、空泡细胞毒素 A(VacA)阳性率和定量水平,并观察四联疗法治疗前后的变化,为胃黏膜病变的精准诊治提供参考。方法 选取 2021 年 5 月至 2024 年 4 月在该院因上消化道症状就诊的 186 例患者作为研究对象,所有患者均通过胃镜和活检组织病理检查确诊,其中慢性浅表性胃炎(CSG)65 例(CSG 组)、慢性萎缩性胃炎(CAG)52 例(CAG 组)、胃溃疡 41 例(胃溃疡组)、胃癌 28 例(胃癌组)。使用 R-Biopharm CagA 和 VacA 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒对所有患者进行血清 Hp 毒力因子 CagA、VacA 定性和定量检测,比较不同胃黏膜病变患者血清 CagA、VacA 水平及阳性率。对所有患者进行<sup>14</sup>C 尿素呼气试验(<sup>14</sup>C-UBT),并对 Hp 阳性的患者给予四联疗法治疗,比较治疗前和治疗后患者血清 CagA、VacA 水平及阳性率。统计<sup>14</sup>C-UBT 及 CagA、VacA 检测费用。结果 不同胃黏膜病变组性别、BMI 及饮食不规律、饮食结构不合理、有吸烟史、有饮酒史、有消化道肿瘤家族史比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。胃癌组年龄明显大于 CSG 组、CAG 组和胃溃疡组( $P<0.05$ ),CAG 组年龄明显大于 CSG 组和胃溃疡组( $P<0.05$ )。胃癌组和胃溃疡组血清 CagA、VacA 水平均明显高于 CSG 组和 CAG 组( $P<0.05$ );CAG 组血清 CagA、VacA 水平明显高于 CSG 组( $P<0.05$ );胃癌组和胃溃疡组血清 CagA、VacA 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。胃癌组和胃溃疡组血清 CagA 阳性率均明显高于 CSG 组和 CAG 组( $P<0.05$ );CAG 组血清 CagA 阳性率明显高于 CSG 组( $P<0.05$ );胃癌组和胃溃疡组血清 CagA 阳性率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );胃癌组和胃溃疡组血清 VacA 阳性率均明显高于 CSG 组( $P<0.05$ ),胃癌组血清 VacA 阳性率明显高于 CAG 组( $P<0.05$ )。186 例患者治疗前<sup>14</sup>C-UBT 检测结果显示为 Hp 阳性 105 例,Hp 总阳性率为 56.45%(105/186)。经四联疗法治疗后,CSG 组、CAG 组、胃溃疡组、胃癌组血清 CagA、VacA 水平及阳性率均低于治疗前( $P<0.05$ )。<sup>14</sup>C-UBT 平均检测费用明显高于 CagA、VacA 检测费用( $P<0.001$ )。结论 Hp 毒力因子血清 CagA、VacA 水平及阳性率在胃癌、胃溃疡中明显升高,Hp 阳性患者在接受四联疗法治疗后血清 CagA、VacA 水平及阳性率均明显降低。

**关键词:**幽门螺杆菌毒力因子; 细胞毒素 A; 胃黏膜病变; 空泡细胞毒素 A; 四联疗法  
中图分类号:R573;R446 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)04-0457-08

## Expression of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA in patients with different gastric mucosal lesions and their changes before and after quadruple therapy treatment\*

CHEN Fengjuan, YANG Xiaojun<sup>△</sup>, ZHAO En, HUA Jing, WANG Zhengqiu, LIU Pengfei  
Department of Gastroenterology, Xishan People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214105, China

**Abstract: Objective** To compare the positive rates and quantitative levels of serum Helicobacter pylori (Hp) virulence factors cytotoxin A (CagA) and vacuolating cytotoxin A (VacA) among the patients with different gastric mucosal lesions, and to observe their changes before and after quadruple therapy treatment, so as to provide reference for the precise diagnosis and treatment of gastric mucosal lesions. **Methods** A total of 186 patients who visited the hospital due to upper gastrointestinal symptoms from May 2021 to April 2024 were selected as the research subjects. All patients were diagnosed through gastroscopy and biopsy histopathological examination. Among them, there were 65 cases of chronic superficial gastritis (CSG group), 52 cases of

\* 基金项目:江苏省无锡市卫生健康委科研项目(Z202316;M202542);江苏省无锡市科技局“太湖之光”科技攻关项目(Y20212010)。

作者简介:陈凤娟,女,主治医师,主要从事胃肠病学及肝脏疾病诊治方向的研究,擅长胃镜下早癌切除等。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 329302626@qq.com。

引用格式:陈凤娟,杨晓军,赵恩,等.不同胃黏膜病变患者 Hp 毒力因子 CagA、VacA 的表达及四联疗法治疗前后的变化[J].检验医学与临床,2026,23(4):457-464.

chronic atrophic gastritis (CAG group), 41 cases of gastric ulcer (gastric ulcer group) and 28 cases of gastric cancer (gastric cancer group). The R-Biopharm CagA and VacA enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used to qualitatively and quantitatively detect serum CagA and VacA in all patients. The levels and positive rates of serum CagA and VacA were compared among the patients with different gastric mucosal lesions. All patients underwent  $^{14}\text{C}$  urea breath test ( $^{14}\text{C}$ -UBT), and the quadruple therapy was given to the patients with Hp positive. The levels and positive rates of serum CagA and VacA in the patients were compared between before and after treatment. The costs of  $^{14}\text{C}$ -UBT and CagA and VacA detection were statistically analyzed. **Results** There were no statistically significant differences in gender, BMI, the proportions of irregular diet, unreasonable diet structure, smoking history, drinking history and family history of digestive tract tumors among different gastric mucosal lesion groups ( $P > 0.05$ ). The age of the gastric cancer group was significantly higher than that of the CSG group, CAG group and gastric ulcer group ( $P < 0.05$ ), and the age of the CAG group was significantly greater than that of the CSG group and gastric ulcer group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum CagA and VacA in the gastric cancer group and gastric ulcer group were significantly higher than those in the CSG group and CAG group ( $P < 0.05$ ); the levels of serum CagA and VacA in the CAG group were significantly higher than those in the CSG group ( $P < 0.05$ ); there were no statistically significant differences in the levels of serum CagA and VacA between the gastric cancer group and gastric ulcer group ( $P > 0.05$ ). The positive rates of serum CagA in the gastric cancer group and gastric ulcer group were significantly higher than those in the CSG group and CAG group ( $P < 0.05$ ); the positive rate of serum CagA in the CAG group was significantly higher than that in the CSG group ( $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference in the positive rate of serum CagA between the gastric cancer group and gastric ulcer group ( $P > 0.05$ ); the positive rate of serum VacA in the gastric cancer group and gastric ulcer group was significantly higher than that in the CSG group ( $P < 0.05$ ), and the positive rate of serum VacA in the gastric cancer group was significantly higher than that in the CAG group ( $P < 0.05$ ). The  $^{14}\text{C}$ -UBT test results of 186 patients before treatment showed that 105 cases were positive for Hp, and the total positive rate of Hp was 56.45% (105/186). After quadruple therapy, the levels and positive rates of serum CagA and VacA in the CSG group, CAG group, gastric ulcer group and gastric cancer group were all significantly lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). The average detection cost of  $^{14}\text{C}$ -UBT was significantly higher than that of CagA and VacA detection ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** The levels and positive rates of Hp virulence factors serum CagA and VacA in gastric cancer and gastric ulcer are significantly elevated. After receiving the quadruple therapy in Hp-positive patients, the levels and positive rates of serum CagA and VacA are significantly reduced.

**Key words:** Helicobacter pylori virulence factor; cytotoxin A; gastric mucosal lesions; vacuolating cytotoxin A; quadruple therapy

幽门螺杆菌(Hp)作为一种可在人体胃内长期定植的革兰阴性杆菌,其感染在全球范围内具有极高的流行率,据统计全球超 40% 人群存在 Hp 感染,且在发展中国家的感染率尤为突出<sup>[1-2]</sup>。Hp 感染不仅会引发局部胃黏膜的炎症反应,更被证实是多种胃部疾病发生、发展的关键危险因素,从慢性浅表性胃炎(CSG)、慢性萎缩性胃炎(CAG)到消化性溃疡,乃至胃癌的发生,均与 Hp 感染存在密切的病理生理关联<sup>[3-4]</sup>。近年来,随着分子生物学技术的不断发展, Hp 毒力因子研究成为揭示其致病机制的核心方向,其中细胞毒素 A(CagA)和空泡细胞毒素 A(VacA)作为 Hp 最具代表性的毒力因子,在 Hp 定植、侵袭宿主细胞、诱导炎症反应及促进细胞恶变等过程中发挥着关键作用<sup>[5-7]</sup>。其中 CagA 作为 Hp 的标志性毒力因子,

可通过 Hp 的 IV 型分泌系统注入宿主胃黏膜上皮细胞内,通过磷酸化修饰调控宿主细胞的信号通路,导致细胞骨架重构、细胞增殖异常及凋亡抑制,最终促进胃黏膜的癌前病变甚至癌变<sup>[8-9]</sup>。而 VacA 则能够形成膜孔道结构,破坏宿主细胞的溶酶体和线粒体功能,诱导细胞空泡化,同时抑制免疫细胞的活性,为 Hp 的持续感染创造有利条件<sup>[10-11]</sup>。研究表明,携带 CagA 和(或) VacA 的 Hp 高毒株感染,与胃黏膜病变的严重程度呈正相关<sup>[12]</sup>。因此,准确检测 Hp 毒力因子 CagA 和 VacA 水平及阳性状态,对于评估胃黏膜病变的进展风险、制订个体化治疗方案具有重要意义。但目前临床上最常使用的尿素呼气试验(UBT)仅能判断是否存在 Hp 感染,并不能区分菌株携带哪种毒力因子。本研究采用的德国 R-Biopharm CagA、

VacA 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,可定性、定量检测 Hp 毒力因子 CagA 和 VacA,操作简便、快速。

目前关于 Hp 毒力因子与胃黏膜病变相关性的研究虽已有较多报道,但不同研究中 CagA、VacA 的阳性率及水平存在一定差异,可能与研究人群的地域分布、种族差异及检测方法的不同有关<sup>[13-14]</sup>。此外,在 Hp 根除治疗的疗效评估中,传统方法多依赖于 UBT 或胃镜活检,而以 CagA、VacA 水平变化作为疗效评估指标的研究尚不够系统,其临床应用价值仍需进一步验证。同时,随着抗菌药物的广泛使用,Hp 耐药率逐年升高,四联疗法的根除效果受到一定影响,而不同毒力分型的 Hp 对治疗方案的敏感性是否存在差异也成为临床关注的重点问题。基于上述研究背景,本研究拟通过对不同胃黏膜病变患者血清 CagA、VacA 的定性及定量检测,分析其在 CSG、CAG、胃溃疡及胃癌患者中的表达差异,探讨 CagA、VacA 与胃黏膜病变严重程度的关系;同时,观察四联疗法治疗前后 CagA、VacA 水平及阳性率的变化,评估其作为 Hp 根除治疗疗效评估指标的可行性;此外,对比 CagA、VacA ELISA 检测与<sup>14</sup>C-UBT 检测费用,为临床选择经济、高效的 Hp 检测及疗效评估方法提供参考,助力胃黏膜病变的精准诊治及预后判断。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 5 月至 2024 年 4 月在本院因上消化道症状就诊的 186 例患者作为研究对象。所有患者均通过胃镜和活检组织病理检查确诊,其中 CSG 65 例(CSG 组)、CAG 52 例(CAG 组)、胃溃疡 41 例(胃溃疡组)、胃癌 28 例(胃癌组)。纳入标准:(1)胃部疾病经胃镜和活检组织病理检查后得到明确诊断;(2)近 1 个月内未服用过激素、抗菌药物、非甾体类抗炎药物、免疫抑制剂、胃黏膜保护剂等药物;(3)既往未接受过 Hp 根除治疗;(4)年龄 $\geq 18$  岁。排除标准:(1)存在神经内分泌肿瘤、食管胃底静脉曲张等非 Hp 感染所致的胃黏膜病变;(2)既往接受过胃黏膜病变切除或有胃部切除手术史;(3)合并其他部位原发恶性肿瘤;(4)存在重要脏器严重器质性病变;(5)伴有严重血液系统或免疫系统疾病;(6)长期饮酒;(7)妊娠期女性;(8)对本研究使用的药物成分过敏。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(xs2021ky025)。所有研究对象或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 仪器、试剂及药物** <sup>14</sup>C 尿素胶囊及 Hp 检测仪均购自深圳市中核海得威生物科技有限公司;德国 R-Biopharm 公司的 CagA 和 VacA ELISA 试剂盒。奥美拉唑肠溶胶囊(生产企业:万邦德制药集团;批准文号:国药准字 H20084453;规格:20 mg);阿莫西林胶囊(生产企业:广州白云山制药总厂;批准文号:国药

准字 H44021518;规格:0.25 g);克拉霉素缓释片(生产企业:江苏恒瑞医药股份有限公司;批准文号:国药准字 H20031041;规格:0.5 g);枸橼酸铋钾胶囊[生产企业:浙江华润三九众益制药有限公司;批准文号:国药准字 H10920076;规格:0.3 g(含铋 110 mg)]。

## 1.3 方法

**1.3.1 资料收集** 通过患者就诊时的电子病历记录及面对面问卷调查收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、不良饮食习惯(饮食不规律、饮食结构不合理)、吸烟史、饮酒史、消化道肿瘤家族史等。

**1.3.2 <sup>14</sup>C-UBT** 所有患者入组后空腹或禁食 2 h 以上服用<sup>14</sup>C 尿素胶囊,静坐 20~30 min,向集气瓶内吹气,持续 3 min,将收集到的呼气标本送至实验室检测,若测定结果 $\geq 100$  dpn/mmol 为阳性,否则为阴性。

**1.3.3 CagA、VacA 检测** 采集所有患者入组后清晨空腹外周静脉血 4 mL,进行离心处理(离心速率 3 000 r/min,离心半径 8 cm,离心时间 10 min),将分离的血清保存于一 80 °C 冰箱中待测。德国 R-Biopharm CagA 和 VacA ELISA 试剂盒定性检测及定量检测步骤:(1)将标准品(已知浓度的 CagA 或 VacA 抗体标准品)和待测标本(患者血清标本)各 50  $\mu$ L 加入对应的微孔(预包被有针对 CagA 或 VacA 的特异性抗原)中。(2)孵育,即在室温下(20~25 °C)孵育 60 min。(3)洗涤,即倒出孔中的液体,将微孔板架倒置在吸水纸上拍打(每轮拍打 3 次)以保证完全除去孔中的液体。使用多道移液器向每个孔中加入 350  $\mu$ L 洗涤缓冲液,静置 1 min,甩去洗涤液。上述操作重复进行 5 遍。(4)加入酶结合物,即向每个孔中加入 100  $\mu$ L 酶结合物(与抗人 IgG 抗体结合的酶标记物),轻轻敲打或振动混合板孔中的液体,充分混合后,在室温(20~25 °C)下暗处孵育 15 min。(5)洗涤,即重复步骤(3)的洗涤过程。(6)显色,即向每个孔中加入 50  $\mu$ L 底物 A 和 50  $\mu$ L 底物 B,37 °C 避光孵育 15 min。(7)终止反应,即向每个孔中加入 50  $\mu$ L 终止液,充分混合。(8)读数,即在加入终止液后 15 min 内,于 450 nm 波长处测定各孔的吸光度(A 值)。(9)结果计算。①定性检测,设定阳性和阴性对照,根据标本的 A 值与对照的比较,判断标本为阳性或阴性。②以所测标准品的 A 值为横坐标,标准品的浓度值为纵坐标,绘制标准曲线,并得到直线回归方程。将样品的 A 值代入方程,计算出样品水平。CagA、VacA 水平越高,提示 Hp 感染严重程度越高,致病性越强,并需警惕胃黏膜病变进展的风险。

**1.3.4 四联疗法治疗** 对<sup>14</sup>C-UBT 检测结果显示为 Hp 阳性的患者采用四联疗法治疗。具体如下:口服奥美拉唑肠溶胶囊 20 mg/次,2 次/d;阿莫西林胶囊

500 mg/次, 2次/d; 克拉霉素缓释片 500 mg/次, 2次/d; 枸橼酸铋钾胶囊 600 mg/次, 2次/d。连续治疗 2周, 之后继续服用奥美拉唑肠溶胶囊 4周。

**1.4 观察指标** (1)比较不同胃黏膜病变组一般资料。(2)比较不同胃黏膜病变组血清 CagA、VacA 水平及阳性率。(3)比较 Hp 阳性患者四联疗法治疗前和治疗结束停药 4 周后血清 CagA、VacA 水平及阳性率。(4)统计<sup>14</sup>C-UBT 以及 CagA、VacA 检测费用。

**1.5 统计学处理** 使用 SPSS 28.0 统计软件包处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析, 多组间

两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以例数、百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 不同胃黏膜病变组一般资料比较** 单因素方差分析结果显示, 不同胃黏膜病变组性别、BMI 及饮食不规律、饮食结构不合理、有吸烟史、有饮酒史、有消化道肿瘤家族史比例比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。胃癌组年龄明显大于 CSG 组、CAG 组和胃溃疡组 ( $P < 0.05$ ), CAG 组年龄明显大于 CSG 组和胃溃疡组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同胃黏膜病变组一般资料比较 [ $n$ (%) 或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
CSG 组	65	29(44.62)	36(55.38)	48.53±9.24	23.26±2.55
CAG 组	52	28(53.85)	24(46.15)	52.71±8.62 <sup>①②</sup>	23.83±2.48
胃溃疡组	41	20(48.78)	21(51.22)	49.08±8.27	23.29±2.61
胃癌组	28	17(60.71)	11(39.29)	56.84±7.96 <sup>①②③</sup>	24.01±2.32
$\chi^2/F$		2.350		7.321	0.958
<i>P</i>		0.503		<0.001	0.411

  

组别	<i>n</i>	不良饮食习惯		有吸烟史	有饮酒史	有消化道肿瘤家族史
		饮食不规律	饮食结构不合理			
CSG 组	65	28(43.08)	22(33.85)	25(38.46)	21(32.31)	3(4.62)
CAG 组	52	21(40.38)	20(38.46)	21(40.38)	17(32.69)	4(7.69)
胃溃疡组	41	20(48.78)	18(43.90)	17(41.46)	11(26.83)	1(2.44)
胃癌组	28	17(60.71)	15(53.57)	12(42.86)	9(32.14)	4(14.29)
$\chi^2/F$		3.445	3.469	0.191	0.468	4.437
<i>P</i>		0.328	0.325	0.979	0.926	0.218

注: 与 CSG 组比较, <sup>①</sup> $P < 0.05$ ; 与胃溃疡组比较, <sup>②</sup> $P < 0.05$ ; 与 CAG 组比较, <sup>③</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 不同胃黏膜病变组血清 CagA、VacA 水平及阳性率比较** 单因素方差分析结果显示, CSG 组、CAG 组、胃溃疡组和胃癌组的血清 CagA、VacA 水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中胃癌组和胃溃疡组血清 CagA、VacA 水平均明显高于 CSG 组和 CAG 组 ( $P < 0.05$ ); CAG 组血清 CagA、VacA 水平明显高于 CSG 组 ( $P < 0.05$ ); 胃癌组和胃溃疡组血清 CagA、VacA 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 $\chi^2$  检验结果显示, CSG 组、CAG 组、胃溃疡组和胃癌组血清 CagA、VacA 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。胃癌组和胃溃疡组血清 CagA 阳性率均明显高于 CSG 组和 CAG 组 ( $P < 0.05$ ); CAG 组血清 CagA 阳性率明显高于 CSG 组 ( $P < 0.05$ ); 胃癌组和胃溃疡组血清 CagA 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。胃癌组和胃溃疡组血

清 VacA 阳性率均明显高于 CSG 组 ( $P < 0.05$ ), 胃癌组血清 VacA 阳性率明显高于 CAG 组 ( $P < 0.05$ ), 其余各组血清 VacA 阳性率两两比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 Hp 阳性患者四联疗法治疗前后血清 CagA、VacA 水平及阳性率比较** 186 例患者治疗前经<sup>14</sup>C-UBT 检测结果显示为 Hp 阳性 105 例, 其中 CSG 组、CAG 组、胃溃疡组、胃癌组分别为 20、28、32、25 例, Hp 总阳性率为 56.45%(105/186)。105 例 Hp 阳性患者中 CagA 阳性 99 例(94.29%), VacA 阳性 90 例(85.71%)。四联疗法治疗后, CSG 组、CAG 组、胃溃疡组、胃癌组血清 CagA、VacA 水平及阳性率均低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 <sup>14</sup>C-UBT 与 CagA、VacA 检测费用比较** <sup>14</sup>C-UBT 平均检测费用为 (94.72±12.34) 元, 明显高于

CagA、VacA 检测的费用[(65.03±8.22)元],差异有统计学意义( $t=27.309, P<0.001$ )。

表 2 不同胃黏膜病变组血清 CagA、VacA 水平及阳性率比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	CagA		VacA	
		血清水平(ng/mL)	阳性	血清水平(ng/mL)	阳性
CSG 组	65	8.23±1.44 <sup>①②③</sup>	16(24.62) <sup>①②③</sup>	7.83±1.57 <sup>①②③</sup>	14(21.54) <sup>②③</sup>
CAG 组	52	12.67±1.76 <sup>②③</sup>	26(50.00) <sup>②③</sup>	11.20±1.92 <sup>②③</sup>	23(44.23) <sup>③</sup>
胃溃疡组	41	19.83±1.88	32(78.05)	17.84±2.04	29(70.73)
胃癌组	28	20.24±2.05	25(89.29)	18.03±1.97	24(85.71)
$F/\chi^2$		526.542	46.361	347.164	42.940
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CAG 组比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ ;与胃溃疡组比较,<sup>②</sup> $P<0.05$ ;与胃癌组比较,<sup>③</sup> $P<0.05$ 。

表 3 Hp 阳性患者四联疗法治疗前后血清 CagA、VacA 水平及阳性率比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	时间	n	CagA		VacA	
			血清水平(ng/mL)	阳性	血清水平(ng/mL)	阳性
CSG 组	治疗前	20	18.63±1.67	16(80.00)	17.59±1.56	14(70.00)
	治疗后	20	4.56±1.18	2(10.00)	4.31±1.24	2(10.00)
	$t/\chi^2$		30.772	19.798	29.803	15.000
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CAG 组	治疗前	28	21.89±1.82	26(92.86)	20.36±1.48	23(82.14)
	治疗后	28	5.22±1.26	3(10.71)	5.47±1.38	4(14.29)
	$t/\chi^2$		39.849	37.834	38.937	25.819
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
胃溃疡组	治疗前	32	24.56±1.94	32(100.00)	22.84±1.67	29(90.63)
	治疗后	32	5.86±1.49	5(15.63)	6.51±1.54	4(12.50)
	$t/\chi^2$		43.245	46.703	40.665	39.101
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
胃癌组	治疗前	25	26.58±2.07	25(100.00)	25.74±1.53	24(96.00)
	治疗后	25	6.82±1.32	4(16.00)	8.26±1.49	5(20.00)
	$t/\chi^2$		40.244	36.207	40.924	29.639
	P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨 论

**3.1 Hp 毒力因子 CagA、VacA 在不同胃黏膜病变患者血清中的表达** Hp 感染是全球范围内严重威胁人类消化系统健康的公共卫生问题,其与胃黏膜病变的关联性已得到大量流行病学调查及临床研究证实<sup>[15-16]</sup>。专家共识也明确指出,几乎所有的 Hp 感染患者均存在胃黏膜炎症,随着 Hp 感染的持续,胃黏膜炎症持续加重,可明显增加胃黏膜萎缩和肠上皮化生风险<sup>[17]</sup>。本研究结果显示:胃癌组和胃溃疡组血清 CagA、VacA 水平和 CagA 阳性率均明显高于 CSG 组和 CAG 组;CAG 组血清 CagA、VacA 水平和 CagA 阳性率明显高于 CSG 组;胃溃疡组和胃癌组血清 VacA 阳性率均明显高于 CSG 组,胃癌组血清 VacA 阳性率明显高于 CAG 组。其中,CSG 患者的 CagA、

VacA 阳性率最低,分别为 24.62%和 21.54%,而胃癌患者的 CagA、VacA 阳性率最高,分别达到 89.29%和 85.71%,胃溃疡患者的阳性率也较高。本研究结果提示 CagA 和 VacA 的表达与胃黏膜病变的进展密切相关。既往相关研究也证实,CagA 和 VacA 基因与胃黏膜肠上皮化生相关,CagA/VacA 基因组增加了十二指肠溃疡发展的风险<sup>[18]</sup>。NAING 等<sup>[19]</sup>研究发现,Hp 感染的胃癌和消化性溃疡患者的 CagA 阳性率高于胃炎患者,本研究结果与此类似;该研究进一步分析显示,与胃炎患者相比,CagA 阳性患者发生胃癌的风险更高( $OR=2.53$ )。郭新文等<sup>[20]</sup>研究则显示,胃癌组 CagA AA、VacA s1ml 基因型频率高于胃溃疡组与正常对照组,而胃溃疡组又高于正常对照组。由此可见,检测血清中 CagA、VacA 水平及

阳性状态,对于评估胃黏膜病变的严重程度及进展风险具有重要的临床意义,可为临床医生制订个体化的监测和治疗方案提供参考。

**3.2 Hp 毒力因子 CagA、VacA 诱发胃黏膜病变的作用机制** 目前针对 Hp 感染的诊断,临床上常采取<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C呼气试验,通过呼气试验能有效检测出 Hp 感染,但经呼气试验检出的 Hp 感染患者的临床结局存在较大差异,其原因主要与 Hp 毒株类型不同有关<sup>[21]</sup>。Hp 的致病性强弱与 Hp 毒株类型密切相关,其中 CagA 及 VacA 是目前公认的最重要的 2 种毒力因子,并据此将 Hp 分成了 2 种类型,即 I 型高毒株 Hp 与 II 型无毒株 Hp<sup>[22]</sup>。其中, I 型 Hp 是指 CagA 和(或)VacA 阳性的 Hp,而二者均为阴性即为 II 型无毒株 Hp。Hp 作为革兰阴性菌,其表面有 IV 型分泌系统, Hp 通过该分泌系统可将各种毒力蛋白传递至宿主, CagA 通过该途径侵入宿主细胞,继而启动促炎信号通路,诱导胃黏膜炎症<sup>[23]</sup>。CagA 进入宿主细胞后可使细胞骨架排列发生改变,从而导致细胞间的连接被破坏,引起宿主细胞的恶性变。VacA 是由 Hp 分泌的蛋白毒素,可改变细胞质渗透性,影响内质网和线粒体功能,诱导宿主细胞空泡样变性<sup>[24]</sup>。VacA 导致胃上皮细胞发生空泡样变性后,有利于后续各种毒力因子更有效地侵袭宿主细胞。研究表明, VacA 可诱导严重的炎症反应,损伤宿主细胞线粒体功能,促进线粒体自噬,该过程可伴有大量活性氧生成,从而对胃黏膜细胞造成损伤,造成脱氧核糖核酸受损和碱基突变,诱导细胞发生癌变<sup>[25]</sup>。此外,有报道显示, VacA 可对溶酶体转运过程产生干扰,进而诱导 Hp 定植以及胃癌的发生<sup>[26-27]</sup>。CagA 和 VacA 不仅会单独致病,二者在共感染的状况下, VacA 可对宿主细胞自噬产生影响,从而造成宿主细胞内 CagA 累积,进而促进胃黏膜上皮细胞癌变<sup>[28]</sup>。延喜胜等<sup>[29]</sup>研究还表明, CagA 和 VacA 共感染的消化性溃疡患者早期肾损伤的发生风险更高。基于此, I 型 Hp 存在很强的致病性,感染后可损害胃黏膜组织,导致胃壁细胞分泌功能减弱,从而使胃酸分泌减少,使胃内环境发生改变,有利于亚硝酸盐等各种致癌物质的形成,促进正常胃黏膜组织细胞发生恶性演变。因此,对于 Hp 感染应尤为关注 I 型 Hp。目前临床上对于 Hp 是否需进行根除治疗也主要依据 Hp 分型进行选择。由于 I 型 Hp 致病性强,更容易导致严重的胃黏膜损害,从而引发萎缩性胃炎、胃溃疡、胃癌等,因此需及时进行 Hp 根除治疗<sup>[30]</sup>。而由于 II 型 Hp 不易产生毒素,因此不宜常规进行 Hp 根除治疗,以避免不必要的药物使用,不仅能减少药物不良反应对机体产生的损伤,也能减轻患者的经济负担。

**3.3 Hp 毒力因子 CagA、VacA 在 Hp 阳性胃黏膜病变四联疗法疗效评估中的应用** 由于<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C呼气试

验并不能明确 Hp 毒株类型,而 Hp 抗体检测则有助于了解感染的 Hp 是否具有毒性作用<sup>[31]</sup>。本研究使用 Hp 毒力因子 CagA 及 VacA ELISA 试剂盒检测判断 Hp 感染是否为 I 型 Hp,若其检测结果为阳性,表明 CagA 和(或)VacA 呈阳性,即为 I 型 Hp。对于该试剂检测结果呈阳性的患者,应积极给予 Hp 根除治疗,以避免病情进展。本研究 186 例胃部疾病患者中,经<sup>14</sup>C-UBT 检测结果显示, Hp 阳性率为 56.45%, 105 例 Hp 阳性患者中血清 CagA、VacA 阳性率分别为 94.29%、85.71%,表明 Hp 阳性患者中绝大多数患者均存在毒力因子 CagA、VacA。CSG 组血清 CagA、VacA 水平及阳性率最低, CAG 组居中,而胃溃疡组和胃癌组血清 CagA、VacA 水平及其阳性率高,它们的阳性率均超出了 70%。本研究结果显示,胃癌组与胃溃疡组患者 Hp 毒力因子 CagA、VacA 感染程度更严重。本研究中, 105 例 Hp 阳性患者均接受了四联疗法(即奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾)治疗,治疗后 CSG 组、CAG 组、胃溃疡组、胃癌组血清 CagA、VacA 水平及阳性率均较治疗前明显降低。目前关于 Hp 不同毒力基因亚型与 Hp 根除效果的关系仍有争议。有研究表明, CagA 阳性株相对于 CagA 阴性株 Hp 根除率更高,而 VacA s1 型株相对于 VacA s2 型株更易根除成功<sup>[32]</sup>。一项荟萃分析显示,感染 CagA 阳性的 Hp 菌株可导致对甲硝唑的耐药性增加,而携带 VacA s1ml 基因型则可降低 Hp 菌株对甲硝唑的耐药性<sup>[33]</sup>。耿甜等<sup>[34]</sup>研究发现,毒力基因 VacA、CagA 状态与 Hp 三联疗法根除率无关。近年来随着 Hp 耐药率的升高, Hp 三联或四联疗法的根除率逐渐下降,相关指南和共识则推荐在 Hp 根治前进行药敏试验,以指导个性化治疗方案的制订,从而提高 Hp 根除率,同时减少耐药菌株的出现<sup>[35]</sup>。由于本研究 105 例 Hp 阳性患者中 CagA、VacA 阳性的患者分别达到了 99 例和 90 例, CagA 和(或)VacA 阴性的 II 型无毒株 Hp 感染患者很少,因此并未对 I 型 Hp 与 II 型 Hp 的四联疗法根除效果进行对比。但本研究中, Hp 阳性患者接受四联疗法治疗后,血清 CagA、VacA 水平及阳性率均较治疗前明显降低, CagA、VacA 的根除对于减轻胃黏膜病变、抑制胃黏膜上皮细胞癌变均具有重要价值。本研究结果提示,血清 CagA 及 VacA 抗体检测不仅可反映不同胃黏膜病变患者的 Hp 毒力因子感染状态,还可用于评估 Hp 根除治疗的疗效。

**3.4 ELISA 检测 CagA 和 VacA 的经济效益及推广价值** 此外,本研究采用 ELISA 检测 CagA 和 VacA 的过程中无需精密分子学或免疫学仪器,因此具有良好的经济效益。本研究显示, CagA、VacA 的平均检测费用为(65.03±8.22)元,<sup>14</sup>C-UBT 为(94.72±12.34)元, CagA、VacA 的平均检测费用较<sup>14</sup>C-UBT

降低,可见 CagA、VacA 具有更好的经济效益。此外,由于 ELISA 检测 CagA、VacA 能明确 Hp 感染是否为 I 型 Hp 感染,而对于 II 型 Hp 感染不适合常规进行 Hp 根除治疗,因此有利于避免不必要的药物使用,从而更利于减少患者的经济负担。故 ELISA 检测 CagA 和 VacA 在卫生经济学方面具有更好的推广价值。但值得注意的是,ELISA 检测 CagA、VacA 虽能明确是否存在 I 型 Hp 感染,但无法明确 II 型 Hp 感染情况,而<sup>14</sup>C-UBT 能了解目前患者体内是否感染 Hp,即无论是目前感染 I 型 Hp 还是 II 型 Hp,<sup>14</sup>C-UBT 均能检测出。且 ELISA 检测 CagA、VacA 即便是检测出了 I 型 Hp,也无法确定是否是既往感染的患者,即无法确定目前感染是否已经消除。本研究中<sup>14</sup>C-UBT 检测结果为阴性的 81 例患者,CagA、VacA 检测结果也为阴性,是因为本研究纳入的所有患者既往均未接受过 Hp 根除治疗。因此,将<sup>14</sup>C-UBT 与 ELISA 检测 CagA、VacA 联合应用更具有价值。

综上所述,Hp 毒力因子血清 CagA、VacA 水平及阳性率在胃癌、胃溃疡中明显升高,Hp 阳性患者接受四联疗法治疗后血清 CagA、VacA 水平及阳性率均明显降低,可作为 Hp 根除治疗效果的辅助观察指标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 陈凤娟:起草文章,对文章的知识性内容作批评性审阅;赵恩:统计分析,技术或材料支持;花静:管理研究经费;刘鹏飞:数据统计;王征球:酝酿和设计实验,实施研究,分析/解释数据;杨晓军:研究思路指导,实验方案优化,基金申请,论文修改与定稿,负责研究成果的学术答疑。

## 参考文献

[1] ANDRADE P V D M, MONTEIRO Y M, CHEHTER E Z. Third-line and rescue therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 390-409.

[2] LI Y H, CHOI H, LEUNG K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 553-564.

[3] 韩文鹏, 刘静, 王浩文. 幽门螺杆菌感染患者胃黏膜病变表现与胃蛋白酶原和胃泌素-17 水平的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(4): 488-492.

[4] 周举坤, 张晓彤, 孙振灿, 等. 根除幽门螺杆菌对胃黏膜癌前状态和癌前病变影响及机制的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2024, 33(5):

594-598.

[5] 苏娜贇, 王廷义, 左钱飞, 等. 幽门螺杆菌毒力因子 CagA 通过靶向 SHARPIN 促进炎症反应的机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(12): 1021-1027.

[6] 王航宇, 刘琳琳, 向森, 等. 幽门螺杆菌致病机制的多角度分析: 毒力因子及外泌体[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2024, 33(2): 170-175.

[7] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 胃癌早诊早治中国专家共识(2023 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(1): 23-36.

[8] BRASIL-COSTA I, SOUZA C D O, MONTEIRO L C R, et al. *H. pylori* infection and virulence factors cagA and vacA (s and m regions) in gastric adenocarcinoma from Pará State, Brazil[J]. *Pathogens*, 2022, 11(4): 414.

[9] 钱利强, 潘皆慰, 俞燮龔, 等. 血清 *H. pylori* 抗体抗 Hp 细胞毒素相关基因 A 及<sup>13</sup>C-尿素呼气实验结果与湖州地区孕妇妊娠剧吐的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(12): 2266-2269.

[10] SON Y S, KWON Y H, LEE M S, et al. *Helicobacter pylori* VacA: induced mitochondrial damage in the gastric pit cells of the antrum and therapeutic rescue[J]. *Biomaterials*, 2025, 314: 122842.

[11] SHARNDAMA H C, MBA I E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms[J]. *Braz J Microbiol*, 2022, 53(1): 33-50.

[12] 王亚婷, 金丹, 杨小婷, 等. 幽门螺杆菌 CagA、VacA 与消化性溃疡患者出血严重程度的关系[J]. *国际消化病杂志*, 2025, 45(1): 61-65.

[13] CORRAL J E, NORWOOD D A, ALVAREZ C S, et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* and CagA/VacA virulence factors in Northern Central America[J]. *Gastroenterology Res*, 2025, 18(3): 119-128.

[14] OTHMAN K I, BALAKY S T J. Investigating the potential association of *Helicobacter pylori* cagA, vacA s1/s2, iceA1, iceA2, babA2, sabA, and oipA genotypes with gastric disease severity[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2025, 71(1): 88-95.

[15] 高聪聪, 李晓明, 张兰, 等. 幽门螺杆菌感染对内镜检出早期胃癌及癌前病变的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(5): 27-32.

[16] SHIBAGAKI K, KUSHIMA R, MISHIRO T, et al. Gastric dysplastic lesions in *Helicobacter*

- pylori-naive stomach: foveolar-type adenoma and intestinal-type dysplasia [J]. *Pathol Int*, 2024, 74(8): 423-437.
- [17] 中国中医药研究促进会消化整合医学分会. 成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020,北京)[J]. *中医杂志*, 2020, 61(22): 2016-2024.
- [18] BUSTOS-FRAGA S, SALINAS-PINTA M, VICUÑA-ALMEIDA Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* genotypes: *cagA*, *vacA* (m1), *vacA* (s1), *babA2*, *dupA*, *iceA1*, *oipA* and their association with gastrointestinal diseases. A cross-sectional study in quito-ecuador [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 197.
- [19] NAING C, AUNG H H, AYE S N, et al. *CagA* toxin and risk of *Helicobacter pylori*-infected gastric phenotype: a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2024, 19(8): e0307172.
- [20] 郭新文, 马文颖, 王隽, 等. 阿克苏地区幽门螺杆菌 *CagA*、*VacA* 基因分型与胃溃疡及胃癌的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(24): 3022-3027.
- [21] CHAKRABORTY J, CHATTERJEE R. Comparative genomics analysis of statistically significant genomic islands of *Helicobacter pylori* strains for better understanding the disease prognosis [J]. *BioSci Rep*, 2022, 42(3): BSR20212084.
- [22] 孔文洁, 刘卫东, 惠文佳, 等. 幽门螺杆菌分型与胃肠疾病类型、感染部位、病理分型及胃功能血清学指标相关性的研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2022, 42(5): 300-305.
- [23] FARSIMADAN M, HERAVI F S, EMAMVIRDI-IZADEH A, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* genotypes in obese patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, and gastric cancer: an observational study [J]. *Dig Dis*, 2022, 40(3): 355-361.
- [24] BHATTACHARJEE A, SAHOO O S, SARKAR A, et al. Infiltration to infection: key virulence players of *Helicobacter pylori* pathogenicity [J]. *Infection*, 2024, 52(2): 345-384.
- [25] CHEOK Y Y, LEE C Y Q, CHEONG H C, et al. An overview of *Helicobacter pylori* survival tactics in the hostile human stomach environment [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(12): 2502.
- [26] IDOWU S, BERTRAND P P, WALDUCK A K. Homeostasis and cancer initiation: organoids as models to study the initiation of gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2790.
- [27] CHEN M Z, HUANG X P, GAO M Z, et al. *Helicobacter pylori* promotes inflammatory factor secretion and lung injury through *VacA* exotoxin-mediated activation of *NF-κB* signaling [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12760-12771.
- [28] ABDULLAH M, GREENFIELD L K, BRONTE-TINKEW D, et al. *VacA* promotes *CagA* accumulation in gastric epithelial cells during *Helicobacter pylori* infection [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 38.
- [29] 延喜胜, 雷磊, 王剑. 幽门螺杆菌毒力基因分型与消化性溃疡患者早期肾损伤相关性研究 [J]. *检验医学*, 2022, 37(1): 16-22.
- [30] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 等. 中国居民家庭幽门螺杆菌感染的防控和管理专家共识 [J]. *胃肠病学*, 2022, 27(12): 734-746.
- [31] 周望展, 何卫, 张颖. 体检人群幽门螺旋杆菌抗体定量检测及免疫分型的研究分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(15): 1839-1841.
- [32] WANG D, LI Q P, GONG Y H, et al. The association between *vacA* or *cagA* status and eradication outcome of *Helicobacter pylori* infection: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177455.
- [33] KARBALAEI M, ABADI A T B, KEIKHA M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA* s1m1 status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 573.
- [34] 耿甜, 余仲苏, 周西西, 等. 儿童幽门螺杆菌三联疗法根除疗效及影响因素分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2024, 42(1): 63-69.
- [35] 姚怡, 李金平. 《2024IHPWG 共识: 成人幽门螺杆菌感染的诊断与治疗指南》与《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》对比解读 [J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(12): 1391-1394.