

# 幽门螺杆菌与胃癌相关研究

张建中

## 一、我国在幽门螺杆菌与胃癌研究领域的机遇与挑战

关于幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)与胃癌的关系,1994年国际癌症研究中心(IARC)也已将其列为人类胃癌的第一类致癌物,当时的主要依据为人群流行病学资料<sup>[1,2]</sup>。近年来,各国学者开展了大量分子流行病学、分子生物学和动物实验研究,对Hp与人类胃癌间发生的关系有了更进一步的认识。在流行病学研究中,提出了特定菌型与人类胃癌发生相关的学说,注意到细胞毒素相关蛋白A(CagA)以及cag毒力岛(cag-PAI)的差异在各地的意义不同。在相关的动物实验研究和实验室研究中,已取得部分较为直接的Hp与胃癌相关的证据,如发现某些类型的Hp菌株在与机体的相互作用中,能将其CagA通过IV型分泌系统注射到上皮细胞内部,进入细胞的CagA成分(包括进入细胞后被磷酸化的CagA和未被磷酸化的CagA)均可参与细胞信号传导的多个环节,引起细胞骨架重排和细胞增殖特征的改变<sup>[3]</sup>。但要深入探讨并最终明确Hp与人类胃癌发生的关系及相关机制,必须结合大量胃癌高、中、低发病率地区人群资料,有效利用宏观流行病学方法与分子流行病学、分子生物学方法的结合来进行。我国属胃癌高发国,其胃癌人群的分布特征和人群的稳定特征已成为国际公认的良好研究现场。

在我国Hp感染情况方面,农村人群的感染率问题、胃癌高发区的高感染率问题、胃癌高发区低年龄组人群的高感染率问题尤为突出,这些现象均提示在今后的Hp与胃癌相关研究中应给予关注。另外,我国人群中Hp感染率并无明显下降趋势,虽然十余年来在Hp临床治疗中取得了很大成绩,但个体治疗显然不是有效降低我国人群Hp感染率的主要方式,我们对此问题应进行深刻反思。首先我国在应对Hp感染方面的认识及相关策略存在系统性

偏差。Hp是WHO公布的一种新发现传染病病原菌,目前我国约有7亿人已感染Hp,成为严重的公共卫生问题,同时未感染人群也普遍易感。所以,在这种高感染率状态下,不仅要注重临床症状较重者(如严重的消化性溃疡患者等),而且还应关注与Hp相关的慢性长期病变(包括许多最终发展为胃癌的病例),不能错误地根据自己的主观感觉将Hp分为致病菌、条件致病菌和非致病菌几类,这将严重影响对Hp的总体防治策略的制订。有些研究人员将这种典型的传染性疾病仅仅看做一种感染性疾病,而忽略了其传染病特征,对我国每年约1200万Hp新发病例问题没有采取有效措施阻断Hp传播途径,普及相关的防范知识,仅通过对临床试验病例治疗很难达到降低Hp感染率及相关胃癌发生率的目的。国内外资料显示,Hp感染在人群胃癌发生中的归因约占70%~90%,若不从根本上转变对Hp的认识,作为我国第一大恶性肿瘤的胃癌(约占全部恶性肿瘤死因的四分之一)<sup>[4]</sup>的防治将很难取得突破。

我国发表相关论文数千篇,但课题设计和数据处理等方面问题很多,质量较好的论文很少,许多研究选用方法不够合理,相关性研究较多,严格的病例对照、队列研究和实验研究较少,而多数的基础和临床研究又缺乏人群资料的支持,研究中存在较大的偏倚。同时,12年间我国相关论文水平不高,与国际相关论文的水平差距正在拉大,应引起高度重视,特别是应加强面向Hp与胃癌前沿问题的分子流行病学研究工作,注意利用我国巨大的人群资源优势,根据不同的课题需求选择不同的Hp检测方法(如血清抗体测定、<sup>13</sup>C呼气试验、细菌培养或病理组织学检查等),发挥流行病学和卫生经济学在课题设计阶段的指导作用。

## 二、蛋白质组比较分析高通量分析方法将成为Hp与胃癌研究的有效手段

以双向电泳(2-DE)和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)分析相结合为基础的蛋白质组分析工作,使传统基因功能分析的面貌发生了根本的变化,人们不再是优先通过单一基因

的缺失分析来研究和发现基因与疾病的关系,而是首先从存在表达差异的基因产物(特别是差异蛋白)入手,迅速找到多种相关性因素的线索。由于2-DE能同时展示和区分数千种具有不同分子量和等电点的蛋白质,非常适合对病原菌菌体差异的比较,而MALDI-TOF-MS又为差异点的快速序列分析和基因定位(结合对质谱库的有效利用)提供了支持,带动了蛋白质组细菌、细菌与机体相互作用领域的研究工作的进一步深入,也被引入了Hp相关研究<sup>[5]</sup>。

由于在非胃癌患者(因将来的转归无法确定)分离的Hp不一定都与胃癌的发生无关,同时胃癌患者分离的Hp也仅能表示可能与胃癌的发生关系更为密切,结合流行病学与分子生物学方法开展的研究将是一条必经之路,结合我国菌株优势,率先开展细菌全蛋白分析,为我国开展相关工作,有利于与国际研究接轨,建立我国Hp的相关科研平台。研究发现的差异蛋白位点结果、质谱分析资料也将为我国开展相关原始创新性科研工作提供很好的线索。

三、临床与现场的有效结合,在我国Hp与胃癌研究中尤为重要

Hp与胃癌研究现场人群所需大小,根据研究的目的不同而不同,若要在5~10年或更短的时间内获得明显干预效果评价,常常需要一个或几个上万人的大人群,对国内外已有现场人群研究的分析和评估表明,现场工作人群样本量大小的合理性、总体方案和符合流行病学基本原则的具体实施措施的制订尤其重要;由于在人群现场研究中,多需要有良好的胃镜检查、病理组织学检查条件的配合,需要大量的经费和相关临床工作者及技术人员的投入,需要对及时发现的病例及时治疗,更需要临床工作者和科研人员的合作。我国目前在Hp与胃癌研究方面,与临床的密切结合不足,特别是胃癌患者手术标本的系统获得较困难,今后应大力开展Hp与胃黏膜上皮细胞相互作用的研究,开展所得结果与临床及现场研究结果的一致性分析。同时,只有与临床和现场有效结合的有重要价值的相关菌株的基因组分析工作、相关后基因组相关研究,在探索Hp与胃癌关系中才能发挥应有的作用。

四、我国在Hp与胃癌研究中必须引入卫生经

济学评价研究

有关胃癌的筛检和精查方法必须经过卫生经济学评价,目前我国有多个现场在进行有关Hp与胃癌的短期或长期研究,对胃癌的筛检和精查采用了许多不同的方法,有的分为初筛和精查,有些直接用胃镜加病例进行胃癌及相关疾病的进一步发展调查,但多数并未进行卫生经济学评价,资源的有效利用和方法的推广因此受到限制。

有关Hp检测方法的采用应以在不同人群的卫生经济学评价结果作为依据,<sup>13</sup>C呼气试验及血清抗体测定因各自的总体符合率优势和价格优势受到关注,<sup>13</sup>C呼气试验在医疗费用承受力人群的评价与推广、血清抗体测定技术的卫生经济学评价与推广应规范化,以保证Hp与胃癌研究相关指标检测的客观性。值得注意的是,在Hp与胃癌研究中,许多研究人员会采用<sup>14</sup>C呼气试验作为Hp的诊断方法,鉴于我国医疗、科研部门的防护能力普遍较差,伴随集中过量的<sup>14</sup>C呼气试验诊断所带来对医护人员的伤害问题,应切实进行评价和防范。

总之,我国在Hp与胃癌研究领域已经做了许多工作,但更应该看到还有大量工作要做,更需要团队精神和协作精神,相信我国在Hp与胃癌研究领域将会有更多的突破与贡献。

## 参 考 文 献

- 1 Forman D, Sitas F, Newell DG, et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer*, 1990; 46:608-611.
- 2 Chen J, Campbell TC, Li J, et al. Diet, lifestyle and cancer mortality in China: a study of the characteristic of 65 Chinese counties. Oxford University Press, Oxford, UK; Cornell University Press, Ithaca, USA; People's Medical Publishing House, Beijing, China, 1990.
- 3 Segal ED, Cha J, Lo J, et al. Altered states: Involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *PNAS*, 1999; 96:14559-14564.
- 4 李连弟, 张思维, 鲁凤珠, 等. 中国恶性肿瘤死亡谱及分类构成特征研究. *中国肿瘤杂志*, 1997; 9:323-328.
- 5 Helena E, Thomas A, Anna S, et al. Clustering of clinical strains of *Helicobacter pylori* analyzed by two-dimensional gel electrophoresis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2000; 7:301-306.

(收稿日期 2003-04-15)

(本文编辑 段江娟)