

# 人类白细胞抗原 DRB1 等位基因与幽门螺杆菌感染的关系

高长明 李忠佑 丁建华 王建东 胡旭 刘体康 徐天亮 李洪川

Fujiyoshi Toshinobu Takezaki Toshiro Tajima Kazuo

**【摘要】** 目的 研究人类白细胞抗原(HLA)DRB1 等位基因与幽门螺杆菌(Hp)感染的关系。方法 用 Bioseed Hp-IgG 定量酶联免疫试剂盒检测 46 例胃癌、75 例食道癌和 100 例人群对照的 Hp-IgG 抗体,用 Biotest 低解析水平 HLA-DRB 酶联免疫探针杂交测定试剂盒检测 HLA-DRB1 等位基因。结果 (1)Hp-IgG 阳性组 DRB1 \* 08 基因频度显著高于 Hp-IgG 阴性组(13.1% vs 4.4%;  $\chi^2 = 11.14, P < 0.001$ )。Hp-IgG 阳性组 DRB1 \* 12 基因频度显著低于 Hp-IgG 阴性组(5.4% vs 11.3%;  $\chi^2 = 4.49, P < 0.05$ )。(2)胃癌组中 DRB1 \* 02 基因频度显著高于对照组,而 DRB1 \* 07 基因频度显著低于对照组,但在胃癌、对照的 Hp-IgG 阳性组和 Hp-IgG 阴性组之间的 DRB1 \* 02、DRB1 \* 07 基因频度差异均无显著性。结论 (1)HLA-DRB1 \* 08 基因阳性可能增加对 Hp 的易感性,DRB1 \* 12 基因可能是抵御 Hp 感染的保护性基因。(2)DRB1 \* 02 基因阳性可能是胃癌的宿主遗传危险因素,DRB1 \* 07 基因可能是胃癌的保护性因素,但 DRB1 \* 02、DRB1 \* 07 基因与胃癌的联系和 Hp 感染无关。

**【关键词】** 人类白细胞抗原 DRB1 等位基因;幽门螺杆菌;胃癌

**Study on the relations between HLA-DRB 1 alleles and *Helicobacter pylori* infection** GAO Changming, LI Zhongyou, DING Jianhua, et al. Department of Epidemiology, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China

**【Abstract】 Objective** In order to study the relation between human leukocyte antigen (HLA) DRB1 alleles and *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** Hp-IgG antibody from 46 gastric cancer (GC), 75 esophageal cancer and 100 population-based controls were identified by Hp-IgG quantitative enzyme immunoassay. Biotest HLA-DRB enzyme linked probe hybridization assay kit (low resolution) was used to identify DRB1 alleles. **Results** (1) Frequency of DRB1 \* 08 was significantly higher in Hp-IgG positive group than in Hp-IgG negative group (13.1% vs 4.4%,  $\chi^2 = 11.14, P < 0.001$ ). Frequency of DRB1 \* 12 was significantly lower in Hp-IgG positive group than in Hp-IgG negatives (5.4% vs 11.3%,  $\chi^2 = 4.49, P < 0.05$ ). (2) Frequency of DRB1 \* 02 in GC was significantly higher than that of controls. Frequency of DRB1 \* 07 in GC was significantly lower than that of controls. However, neither the frequency of DRB1 \* 02 between Hp-IgG positive and Hp-IgG negative groups nor the frequency of DRB1 \* 07 between Hp-IgG positive and Hp-IgG negative groups showed significant differences in GC and controls. **Conclusions** (1) HLA-DRB1 \* 08 might serve a genetic risk factor for Hp infection while DRB1 \* 12 might play a role of protecting effect against Hp infection. (2) DRB1 \* 02 might be a genetic risk factor for GC while DRB1 \* 07 might play a role of protecting effect against GC. However, the relations between DRB1 \* 02, DRB1 \* 07 and GC were not associated with Hp infection.

**【Key words】** Gene frequency of HLA-DRB1; *Helicobacter pylori*; Gastric cancer

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是慢性胃炎的主要病因之一,也是消化性溃疡的主要致病因

子<sup>[1-3]</sup>。Hp 感染可诱发胃黏膜癌变,1994 年,国际肿瘤研究机构(IARC)已将 Hp 列为 I 类致癌原。但是,国内外关于 Hp 感染与胃癌关系的流行病学研究结果并不一致,我们以前也曾报告, Hp 感染在胃癌(不含贲门癌)家族中存在明显的家庭聚集现象,但胃癌病例组与贲门癌、食道癌组 Hp 感染率之间无统计学意义<sup>[4]</sup>。有报告指出, Hp 感染受遗传因素和环境因素影响<sup>[5,6]</sup>。Hp 感染可引起机体广泛的免疫反应,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,

作者单位 210009 南京,江苏省肿瘤防治研究所流行病学研究室(高长明、李忠佑、丁建华、王建东);淮安市卫生防疫站(胡旭、徐天亮);邳州市卫生局(刘体康);日本鹿儿岛大学医学部(李洪川、Fujiyoshi Toshinobu);日本爱知县癌中心研究所疫学、预防部(Takezaki Toshiro, Tajima Kazuo)

HLA)复合体编码的 HLA 与机体的免疫应答和免疫调节等有关。HLA 复合体由 HLA-Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类组成,其中Ⅱ类基因复合体包括 DP、DQ 和 DR 三个亚区<sup>[7]</sup>。Azuma 等<sup>[8,9]</sup>发现 HLA-DQA1 \* 0102 基因与抵御 Hp 感染有关,该基因缺乏可能是 Hp 感染相关的萎缩性胃炎以及肠型胃癌的宿主遗传危险因素。关于 HLA-DR 基因多态性与 Hp 感染的关系,国内外尚未见报道,我们研究了江苏黄淮平原地区汉族人群 HLA-DRB1 基因多态性与 Hp 感染的关系,其结果报告如下。

## 材料与方法

### 一、研究对象和标本收集

1997 年 2~8 月,在江苏省淮安市和邳州市人民医院,随机收集经组织病理学确诊的胃癌 48 例、食道癌 75 例,同时在两市收集无癌症病史和胃癌、食道癌家族史的一般人群对照 100 例(两市各 50 例)。所有研究对象均为汉族,并且无血缘关系。在 221 个研究对象中, Hp-IgG 抗体阳性者 84 例,平均年龄 51.7 岁, Hp-IgG 抗体阴性者 137 例,平均年龄 50.1 岁,经 *t* 检验,两组年龄差异无显著性( $t = 0.6926$ ,  $P > 0.1$ )。研究对象中,男性 146 人,女性 75 人,男性 Hp-IgG 抗体阳性率为 36.0%,女性为 41.3%,男、女性 Hp-IgG 抗体阳性率差异无显著性( $\chi^2 = 0.5325$ ,  $P > 0.3$ )。每个对象抽静脉血,置乙二胺四乙酸钠抗凝管,分离血浆和白细胞层。用 QIAamp DNA 提取试剂盒提取白细胞 DNA,血浆和 DNA 置 -30℃ 低温冰箱保存备用。

### 二、检测方法

Hp-IgG 抗体检测采用美国 Bioseed 公司生产的 Hp-IgG 定量酶联免疫试剂盒, HLA-DRB1 等位基因检测采用 Biotest 公司生产的低解析水平 HLA-DRB 酶联免疫探针杂交测定试剂盒。上述所有操作均按照试剂盒所附说明书进行。

### 三、统计分析方法

Hp-IgG 阳性率、HLA-DRB1 等位基因频度用百分数表示,组间的 HLA-DRB1 等位基因频度比较采用  $\chi^2$  检验。

## 结 果

### 一、Hp-IgG 阳性和阴性组的 HLA-DRB1 等位基因频度比较

一般人群对照、食道癌和胃癌的 Hp-IgG 阳性组和阴性组的 HLA-DRB1 等位基因频度见表 1。一般人群对照、食道癌和胃癌患者中 Hp-IgG 阳性组的 DRB1 \* 08 基因频度均明显高于 Hp-IgG 阴性组,上述三组人群合计的 Hp-IgG 阳性组的 DRB1 \* 08 基因频度为 13.1%,显著高于 Hp-IgG 阴性组的 4.4% ( $\chi^2 = 11.14$ ,  $P < 0.001$ )。而一般人群对照、食道癌和胃癌患者中 Hp-IgG 阳性组的 DRB1 \* 12 基因频度均明显低于 Hp-IgG 阴性组,上述三组人群合计的 Hp-IgG 阳性组的 DRB1 \* 12 基因频度为 5.4%,显著低于 Hp-IgG 阴性组的 11.3% ( $\chi^2 = 4.49$ ,  $P < 0.05$ )。此外,在一般人群对照、食道癌和胃癌患者中, Hp-IgG 阳性组的 DRB1 \* 10 基因频度也都低于 Hp-IgG 阴性组,但这种差异未显示出统计学意义。

### 二、对照组与胃癌组 HLA-DRB1 等位基因频度比较

对照组和胃癌组的 HLA-DRB1 等位基因频度见表 2。胃癌组 DRB1 \* 02 基因频度为 27.2%,显著高于对照组的 11.5% ( $\chi^2 = 11.27$ ,  $P < 0.001$ )。而胃癌组 DRB1 \* 07 基因频度为 7.6%,显著低于对照组的 18.0% ( $\chi^2 = 5.42$ ,  $P < 0.02$ )。但在对照以及胃癌的 Hp-IgG 阳性组、阴性组之间的 DRB1 \* 02 和 \* 07 等位基因频度差异均无显著性(表 1)。

## 讨 论

HLA 复合体是迄今为止已知的具有最复杂多态性的人类基因系统,目前已经发现有 70 多种疾病、特别是自身免疫性疾病与这一基因系统的多态性有关<sup>[7]</sup>。本研究在国内外首先发现胃癌组 HLA-DRB1 \* 02 基因频度显著高于对照组, HLA-DRB1 \* 07 基因频度显著低于对照组,这一结果表明 HLA-DRB1 \* 02 基因阳性可能增加胃癌的易感性,而 HLA-DRB1 \* 07 基因则可能是降低胃癌易感性的保护性基因。此外,在一般人群对照以及胃癌的 Hp-IgG 阳性组、Hp-IgG 阴性组之间的 HLA-DRB1 \* 02、DRB1 \* 07 基因频度差异均无显著性,表明 HLA-DRB1 \* 02、DRB1 \* 07 基因和胃癌易感性的联系与 Hp 感染无关。有报道指出,胃癌及其家族成员中壁细胞抗体水平较高,存在细胞介导的免疫缺陷<sup>[10]</sup>。HLA-DRB1 \* 02、DRB1 \* 07 基因和胃癌的联系是否与此有关,值得进一步研究。

表1 对照组、胃癌及食道癌患者中 Hp-IgG 阳性组和阴性组 HLA-DRB1 等位基因频度分布

检测对象	例数	等位基因频度 (%)											
		* 01	* 02	* 03	* 04	* 07	* 08	* 09	* 10	* 11	* 12	* 13	* 14
对照组	100												
Hp-IgG( + )	39	0.0	10.3	2.6	10.3	19.2	14.1	19.2	1.3	7.7	6.4	6.4	2.6
Hp-IgG( - )	61	3.3	12.3	3.3	11.5	17.2	6.6	16.4	2.5	8.2	10.7	3.3	4.9
食道癌	75												
Hp-IgG( + )	27	0.0	16.7	3.7	13.0	16.7	11.1	16.7	0.0	3.7	7.4	3.7	7.4
Hp-IgG( - )	48	4.2	16.7	0.0	13.5	13.5	3.1	10.4	4.2	9.4	13.5	11.5	0.0
胃癌	46												
Hp-IgG( + )	18	2.8	27.8	5.6	13.9	5.6	13.9	5.6	0.0	5.6	0.0	13.9	5.6
Hp-IgG( - )	28	0.0	26.8	1.8	16.1	8.9	1.8	14.3	1.8	5.4	8.9	7.1	7.1
合计	221												
Hp-IgG( + )	84	0.6	16.1	3.6	11.9	15.5	13.1	15.5	0.6	6.0	5.4	7.1	4.8
Hp-IgG( - )	137	2.9	16.8	1.8	13.1	14.2	4.4	13.9	2.9	8.0	11.3	6.9	3.7

注 :三组人群合计的 Hp-IgG 阳性组与阴性组 DRB1 \* 08 基因频度比较  $\chi^2 = 11.14 , P < 0.001 ;$

三组人群合计的 Hp-IgG 阳性组与阴性组 DRB1 \* 12 基因频度比较  $\chi^2 = 4.49 , P < 0.05$

表2 对照组、食道癌及胃癌患者中 HLA-DRB1 等位基因频度分布

检测对象	例数	等位基因频度 (%)											
		* 01	* 02	* 03	* 04	* 07	* 08	* 09	* 10	* 11	* 12	* 13	* 14
对照组	100	2.0	11.5	3.0	11.0	18.0	9.5	17.5	2.0	8.0	9.0	4.5	4.0
食道癌	75	2.7	16.7	1.3	13.3	14.7	6.0	12.7	2.7	7.3	11.3	8.7	2.7
胃癌	46	1.1	27.2	3.3	15.2	7.6	6.5	10.9	1.1	5.4	5.4	9.8	6.5

注 :对照组与胃癌组比较 :DRB1 \* 02  $\chi^2 = 11.27 , P < 0.001 ;$  DRB1 \* 07  $\chi^2 = 5.42 , P < 0.02$

李海林、吴斌等<sup>[5,6]</sup>分别综述了 Hp 感染的研究进展,指出 Hp 感染在人种、地域、经济、卫生、文化、疾病等方面差异有显著性,HLA-DQA 基因和宿主抵御 Hp 感染的反应有关,少食牛奶、水果、蔬菜,维生素 C、 $\beta$ -胡萝卜素摄入量低以及吸烟、饮酒均增加 Hp 感染的危险性。这些研究结果说明遗传因素和环境因素影响 Hp 感染,并且可以解释为什么不同地区的流行病学研究结果存在不一致。HLA 的主要功能是参与自我识别、介导免疫应答、调节免疫反应。Hp 感染可引起胃黏膜急、慢性炎症伴中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和血细胞浸润,进而引起机体广泛的免疫反应。本研究在国内外首先发现了 HLA-DRB1 基因多态性与 Hp 感染的关系。在本研究结果中, Hp-IgG 阳性组的 HLA-DRB1 \* 08 基因频度显著高于 Hp-IgG 阴性组。而 Hp-IgG 阳性组的 HLA-DRB1 \* 12 基因频度显著低于 Hp-IgG 阴性组。这一结果表明 HLA 作为免疫遗传因素与 Hp 感染有关, DRB1 \* 08 基因阳性可能增加 Hp 的易感性,而 DRB1 \* 12 则可能是抵御 Hp 感染的保护性基因。这一结果也从遗传学角度对我们以前报道的 Hp 感染有明显家族聚集性的结果提供了解释。HLA-DRB1 \* 10 基因的频度分布与 HLA-DRB1 \* 12 基因相似,但在 Hp-IgG 阳性组和阴性组之间的差异无统计学意义,这可能是 HLA-DRB1 \* 10 基因在人群中的分布频度较低以及我们的研究样本量尚嫌不足所

致。

### 参 考 文 献

- Asaka M, Kato M, Kudo M, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis and gastric carcinoma in a Japanese population. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1995, 7(suppl):7-10.
- Kuipers EJ, Pals G, Pena AS, et al. *Helicobacter pylori*, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8:153-156.
- Sipponen P. Gastric cancer: A long-term consequence of *Helicobacter pylori* infection? Scand J Gastroenterology, 1994, 29(suppl 201):24-27.
- 李忠佑,高长明,丁建华,等.上消化道癌及亲属中幽门螺杆菌感染的流行病学调查.中华流行病学杂志,1999,20:88-90.
- 李海林,李若伦.幽门螺杆菌感染的若干研究进展.国外医学流行病学传染病学分册,1999,26:169-173.
- 吴斌,陈素清.儿童幽门螺杆菌感染的易感因素和治疗.国外医学流行病学传染病学分册,1999,26:223-227.
- 李霞,朱运良,庚镇城.HLA 与自身免疫性疾病关联性的研究进展.国外医学免疫学分册,1999,22:75-78.
- Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, et al. Contribution of HLA-DQA gene to hosts response against *Helicobacter pylori*. Lancet, 1994, 343:542-543.
- Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. Cancer, 1998, 82:1013-1018.
- Greagan ET, Fraumeni JF. Familial gastric cancer and immunologic abnormalities. Cancer, 1973, 32:1325-1331.

(收稿日期 2000-06-23)