

幽门螺杆菌代谢组学研究进展

曾浩, 邹全明

曾浩, 邹全明, 重庆市生物制药工程技术中心 中国人民解放军第三军医大学临床微生物学及免疫学教研室 重庆市 400038
国家863计划资助课题, No.2001AA215161
国家“九五”重点科技攻关项目, No.96-901-01-54
通讯作者: 邹全明, 400038, 重庆市沙坪坝区, 中国人民解放军第三军医大学临床微生物学及免疫学教研室. qmzou@mail.tmmu.com.cn
电话: 023-68752316 传真: 023-68752316
收稿日期: 2005-09-05 接受日期: 2005-09-30

摘要

幽门螺杆菌是引起人类慢性活动性胃炎和消化性溃疡的重要病原菌, 与胃癌和胃淋巴样组织淋巴瘤(MALT)的发生也高度相关. 随着幽门螺杆菌26 695和J99菌株基因组测序工作的完成, 人们对该菌的基因组学特点有了较清楚的认识. 在此基础上, 后基因组学研究特别是代谢组学研究正成为幽门螺杆菌研究的前沿领域. 本文根据近年来国内外的相关资料, 对幽门螺杆菌的主要代谢途径、代谢产物以及环境因素引起的代谢调控特征等代谢组学研究现状进行了综述, 同时对幽门螺杆菌的代谢组学研究面临的问题和发展趋势进行了展望.

曾浩, 邹全明. 幽门螺杆菌代谢组学研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2455-2458

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2455.asp>

0 引言

1997年和1999年相继由Tomb *et al*^[1]和Alm *et al*^[2]完成了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)26 695菌株和J99菌株的基因组测序工作, 人们对该菌的基因组特点有了较清楚的认识. 2000年和2001年*H pylori*蛋白质组和功能蛋白质组相关数据库相继建立, 成为基因组数据库的重要补充, 已鉴定了200余种蛋白并绘制了包含1 280个蛋白质间相互作用的蛋白质图谱^[3]. 在此基础上, 利用生物芯片、2-D电泳、质谱及生物信息学等技术开展的后基因组学研究正成为*H pylori*研究的前沿领域. *H pylori*代谢组学研究作为功能基因组学研究的重要组成部分, 也成为当前*H pylori*研究的前沿和热点. 我们就这一方面的研究进展作一综述.

1 糖代谢

幽门螺杆菌发现后不久即被归类为弯曲杆菌属. 据报道, 此种属的细菌一般不能代谢碳水化合物. 但大量的研究资料显示^[4-7]: 尽管*H pylori*是一种专性的微需氧菌, 但是它既可以进行糖的有氧氧化, 又可以进行无氧酵解. 然而, 葡萄糖是碳水化合物的唯一来源, 同时也是底物水平磷

酸化的主要来源. 幽门螺杆菌的全基因组分析为这些发现提供了依据.

糖在细胞内的重要性是由透性酶介导的. *H pylori* DNA既不编码磷酸转移酶又不编码葡萄糖激酶. 因此, *H pylori*只能代谢有限的碳水化合物和适应于特别的感染位置. 有三条代谢途径同*H pylori*的葡萄糖代谢有关: 磷酸戊糖途径、糖酵解途径和简单的Entner-Doudorff途径^[8-10]. 大肠杆菌中的Entner-Doudorff途径是可诱导的, 而在幽门螺杆菌中Entner-Doudorff途径似乎是必须的, 尽管这个途径产能较糖酵解少, 但可以代谢葡萄糖醛酸. 同该代谢途径有关酶的基因已经在*H pylori* DNA上确认.

丙酮酸是糖酵解和Entner-Doudorff途径的终产物, 在有氧和无氧条件下丙酮酸的去向已被阐明^[11,12]. 其中一个实验组研究发现在缺氧情况丙酮酸可代谢为乳酸、乙醇和醋酸, 而在有氧情况下丙酮酸的主要代谢产物为醋酸. 另一组研究发现细胞在微需氧情况下与丙酮酸孵育可产生乳酸、醋酸、甲酸、丁二酸和丙氨酸. 丁二酸的形成说明丙酮酸掺入到三羧酸循环, 丙氨酸的出现为丙酮酸在生物合成过程中起重要作用的观点提供了有力的支持. 乳酸、乙醇和醋酸的形说明发酵代谢中丙酮酸的作用. 有关研究和对*H pylori* DNA序列的分析资料均对幽门螺杆菌的微需氧特性提供了证明.

三羧酸循环有关酶和糖酵解途径有关酶的基因已被证明存在于*H pylori* DNA上. 一个有趣的发现是氧化还原酶的受体2-oxoglutarate在三羧酸循环中充当催化剂. 而且, 一些研究显示在三羧酸循环中存在着还原反应^[13]. 有意思的是, 在这些还原反应中, 延胡索酸在无氧呼吸中发挥了电子受体的作用.

2 氨基酸代谢

*H pylori*培养基的发展以及生长所需氨基酸的确认有助于了解*H pylori*的氨基酸代谢情况^[14]. Testerman *et al*^[15]的研究表明, 所有测试的菌株都需要添加精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和缬氨酸. 其中10个菌株中的8个需要丙氨酸, 5个需要丝氨酸. 同时, *H pylori*基因组的分子数据分析显示, *H pylori*染色体编码的蛋白没有参与精氨酸或组氨酸的生物合成途径, 这就可以解释在生长培养基中对于精氨酸和组氨酸的需求^[16]. 尽管Testerman *et al*^[15]观察到丙氨酸能够促进细菌在葡萄糖存在时生长能力, 但Mendz *et al*^[17]证明*H pylori*在添加精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸和丝氨酸作为单一基质的无

葡萄糖培养基中生长良好,检测到氨基酸分解代谢的主要产物为醋酸、甲酸、丁二酸和乳酸.这些结果说明可以把碳水化合物从基本营养素为氨基酸的培养基中去除.而且研究结果表明,直到其它代谢产物显著衰竭时,添加到混合氨基酸生长培养基中的葡萄糖才会被利用^[18].同时在对于*H pylori*基因序列的分析中,确认了编码同氨基酸代谢有关的酶的基因.对于必需氨基酸来说,基因水平的分析显示其生物合成途径是不完全的.相反,非必需氨基酸的合成则是通过传统的途径合成的.

3 脂肪酸和磷脂的代谢

脂质的分解为*H pylori*提供了另外的碳源和能量,而且磷脂也是磷酸盐的重要来源.*H pylori*似乎还有编码同 β -氧化有关的酶^[19],一些研究还显示*H pylori*具有磷脂酶活性,如磷脂酶A₁、A₂或C^[20-22].关于脂肪酸和磷脂的合成,迄今为止尚无实验研究.然而,根据*H pylori* DNA序列分析,至少有14个同脂肪合成有关的酶的基因被确认^[23].来源于大肠杆菌的cfa基因在*H pylori* DNA上的发现,提示像其它细菌一样,环丙烷脂肪酸也存在于*H pylori*基因组中.关于磷脂的合成途径,相关基因也已在*H pylori*基因序列中发现^[24].而且,Ge *et al*^[25]还确认了磷脂酰丝氨酸合成酶及其相应的基因(pssA).

4 生物成分的摄取、合成以及酸碱平衡的调节

4.1 核苷酸的生物合成 单磷酸核苷以及脱氧单磷酸核苷可以通过从头合成途径合成,也可以通过补救合成途径合成.试验研究^[26]和*H pylori* DNA分子研究资料分析的结果^[1]显示:*H pylori*可以从头合成很多嘧啶核苷酸,同时也可以进行有限的补救合成.另外,嘌呤核苷酸则补救合成多于从头合成.

4.2 氮源 分析*H pylori*的基因序列显示,它可能能够利用几种底物作为其氮源,包括尿素、氨和三种氨基酸(精氨酸、丝氨酸和谷氨酸).氨可以通过尿素酶对尿素的分解产生^[27],它使得氮源以铵离子的形式存在.*H pylori*似乎也可以编码脂肪酰胺酶^[28],该酶催化酰胺分解,通过产氨为细菌代谢提供氮源.

4.3 铁的摄取 正如其他细菌一样,*H pylori*也需要一个铁离子摄入系统为细菌的代谢过程提供铁,铁对于生物体系统来说是一个非常重要的元素.当分析*H pylori*的基因序列时,发现铁摄取机制是如此复杂以及铁摄取系统是如此繁冗.同时,基因序列分析结果提示*H pylori*存在着一个同大肠杆菌含铁血黄素介导的枸橼酸铁(fec)摄取相似的铁摄入系统.

已经证实*H pylori* DNA上具有编码摄取含铁血黄素的、胞质结合蛋白依赖的转运系统成分的基因,由于*H pylori*存在类似于大肠杆菌内的fec系统,所以细菌具有吸收铁离子的能力.在大肠杆菌中,该系统在无氧条件下对于离子的供应发挥着非常重要的作用^[29].Frazier *et al*确定

了一无血红素的胞质铁蛋白,可能同残余铁的储存有关^[30].

关于铁摄取的调节,在脑膜炎球菌中存在的frpB基因也被发现存在于*H pylori*基因组中,编码蛋白同大肠杆菌中的几种TonB蛋白依赖的外膜受体是相同的^[31].TonB蛋白是细菌摄取含铁血黄素的必要成分.而且,*H pylori*似乎也编码重要的铁摄取调节因子Fur蛋白.在同铁离子摄取有关的2个fecA基因、3个frpB基因和fur基因的上游可以见到和Fur结合结构域一致的结构^[1].

4.4 酸碱平衡的调节 由于特殊的生长环境,*H pylori*必须进行一些适应性的改变才能定居在酸性的环境中.在体外,*H pylori*一般不可以存在于pH3以下的环境条件,如果加入类似于胃腔环境的尿素浓度,*H pylori*将得到保护^[32].因此,*H pylori*产生的尿素酶使得它可以生存于酸性环境中.然而,Meyer-Rosberg *et al*^[33]的研究结果显示,尿素酶可以降低*H pylori*在碱性条件下的存活率.

维持*H pylori*在酸性胃腔内定植、生存的其它机制也是存在的.和其它细菌一样,*H pylori*可以维持质子的转运,通过调节胞浆膜两侧的电势差以抵消pH梯度的变化^[34],从而产生一个膜内的正电势.原因可能是提高了阳离子的浓度而非泵出了阴离子,*H pylori*缺乏编码阴离子转运至胞外相关蛋白的基因也说明了这一点.三种质子转运的ATP酶已经在*H pylori*中被证实:ATP酶-439、ATP酶-948和ATP酶-115^[35].

已经证实在*H pylori*存在H⁺耦联的离子转运系统,该系统同来自于Enterococcus hirae的NapA蛋白以及来自E.coli的NhaA蛋白相关,上述蛋白是Na⁺/H⁺转运蛋白的抑制物,并且控制细胞的离子内流和外流.

宿主环境内的pH变化可以被认为是一种生化信号,从而引起相应的基因表达或抑制.在这方面,可以从McGowan *et al*的报告中得到证实,他们的研究发现*H pylori*胞外pH值的改变可以导致其蛋白内容的变化^[36].

5 呼吸链

在*H pylori*中,有证据显示有氧呼吸和无氧呼吸均存在.质子转运通过NDH-I脱氢酶和各种细胞色素.NDH-I复合物可以通过NADH催化醌的分解^[37].一些研究报告认为原始的cbb3型细胞色素氧化酶是*H pylori*有氧呼吸的终末氧化酶^[38].除了NDH-I复合体,四种其他的电子传递脱氢酶也已被证实^[1]:一个还原酶复合体(HydABC)、一个D-乳酸脱氢酶和两个sn-甘油-3-磷酸脱氢酶(需氧或厌氧形式).

在有氧呼吸中,氧是电子传递的最终受体.Hazell *et al*^[39]已经证实*H pylori*存在延胡索酸还原酶,提示*H pylori*可以同其他厌氧菌或兼性厌氧菌一样通过无氧呼吸得到ATP.所以,在无氧呼吸中,延胡索酸可以作为电子受体.Marcell *et al*提出,由于大多数呼吸醌是6-甲基醌,这就意味着在*H pylori*中无氧呼吸较有氧呼吸更常见^[40].

6 活性氧代谢

一般来讲主要有三个机制促使*H pylori*抵抗活性氧代谢

造成的损伤, 这些机制由超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(Kat)和烷基过氧化氢还原酶(Ahp)催化^[41]. 胃黏膜炎症导致有毒的氧代谢产物增加, 超氧负离子是一种高活性的氧, 可受超氧化物歧化酶的催化而歧化为 H_2O_2 ; 过氧化氢由过氧化氢酶催化转变为 O_2 和 H_2O ; 烷基过氧化氢还原酶催化烷基过氧化氢还原为相应的乙醇. 在多数细菌中, 烷基过氧化氢还原酶是双组分系统, 由蛋白AhpF和AhpC组成. AhpC在过氧化物还原酶活性中起主要作用, 附属的黄素酶即AhpF具有NADH或NADPH氧化酶活性. *H. pylori*基因tsaA与aH pyloriC为直系同源物, 但在*H. pylori*基因组中没有确认ahpF的同源物. 然而有证据表明细菌中存在NADH氧化酶活性^[42]. 过氧化氢酶可在细胞胞质、周质区和细胞表面表达. 这种酶是传统意义上的过氧化氢酶, 缺乏过氧化物酶活性. 这些过氧化氢酶通常可在哺乳动物细胞中发现, 包含亚铁血红素修复基团并具有NADPH结合活性. 但在*H. pylori*中, 过氧化氢酶katA基因产物的检测显示其基序通常与NADH关联而不是NADPH结合蛋白^[43]. 目前的研究表明, 参与抵抗氧化损伤酶的相关基因组和实验数据是一致的, 但序列分析确认一些基因的功能及其在防御机制中潜在的作用仍需进一步的阐明.

*H. pylori*是一种可在人胃黏膜定植, 并与慢性活动性胃炎、萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病发生相关的革兰氏阴性螺杆菌, 也是WHO确认的惟一与癌症发生密切相关的细菌. 由于其在医学和生物学上的重要地位, 受到科技界和医学界的广泛关注. *H. pylori*是发现最晚的胃肠道致病菌, 但却是目前研究最透彻的致病菌之一. 近几年在基因组和后基因组研究方面进展迅速, 其中*H. pylori*代谢组学也日益成为该领域的研究热点. 相信随着研究的深入, 代谢组学研究必将在揭示*H. pylori*基因功能的功能基因组学研究中发挥更大的作用: 它能帮助人们更好地了解生物体中各种复杂的相互作用、生物系统对环境 and 基因变化的响应, 为人们提供一个了解基因表型的独特途径. 同时, 在疫苗开发、药物筛选、临床诊断和治疗等领域, 也将从代谢指纹图谱研究中大大受益.

7 参考文献

- Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547
- Alm RA, Ling LS, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-180
- Bumann D, Meyer TF, Jungblut PR. Proteome analysis of the common human pathogen *Helicobacter pylori*. *Proteomics* 2001; 1: 473-479
- Chalk PA, Roberts AD, Blows WM. Metabolism of pyruvate and glucose by intact cells of *Helicobacter pylori* studied by ^{13}C NMR spectroscopy. *Microbiology* 1994; 140: 2085-2092
- Mendz GL, Burns BP, Hazell SL. Characterisation of glucose transport in *Helicobacter pylori*. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1244: 269-276
- Wanken AE, Conway T, Eaton KA. The Entner-Doudoroff pathway has little effect on *Helicobacter pylori* colonization of mice. *Infect Immun* 2003; 71: 2920-2923
- Mendz GL, Hazell SL, Burns BP. Glucose utilization and lactate production by *Helicobacter pylori*. *J Gen Microbiol* 1993; 139: 3023-3028
- Hoffman PS, Goodwin A, Johnsen J, Magee K, Veldhuyzen van Zanten SJ. Metabolic activities of metronidazole-sensitive and -resistant strains of *Helicobacter pylori*: repression of pyruvate oxidoreductase and expression of isocitrate lyase activity correlate with resistance. *J Bacteriol* 1996; 178: 4822-4829
- Mendz GL, Burns BP. Characterization of arginine transport in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2003; 8: 245-251
- Kim H, Wu CA, Kim DY, Han YH, Ha SC, Kim CS, Suh SW, Kim KK. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of UDP-glucose pyrophosphorylase (UGPase) from *Helicobacter pylori*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2004; 60: 1447-1449
- Wang G, Maier RJ. An NADPH quinone reductase of *Helicobacter pylori* plays an important role in oxidative stress resistance and host colonization. *Infect Immun* 2004; 72: 1391-1396
- Mendz GL, Hazell SL, van Gorkom L. Pyruvate metabolism in *Helicobacter pylori*. *Arch Microbiol* 1994; 162: 187-192
- Mendz GL, Hazell SL. Fumarate catabolism in *Helicobacter pylori*. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 31: 325-332
- Reynolds DJ, Penn CW. Characteristics of *Helicobacter pylori* growth in a defined medium and determination of its amino acid requirements. *Microbiology* 1994; 140: 2649-2656
- Testerman TL, McGee DJ, Mobley HL. *Helicobacter pylori* growth and urease detection in the chemically defined medium Ham's F-12 nutrient mixture. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3842-3850
- Cerda O, Rivas A, Toledo H. *Helicobacter pylori* strain AT-CC700392 encodes a methyl-accepting chemotaxis receptor protein (MCP) for arginine and sodium bicarbonate. *FEMS Microbiol Lett* 2003; 224: 175-181
- Mendz GL, Hazell SL. Aminoacid utilization by *Helicobacter pylori*. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 1085-1093
- Mendz GL, Hazell SL. Glucose metabolism by *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 1994; 8: 2179-2180
- Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6370-6378
- Orihara T, Wakabayashi H, Nakaya A, Fukuta K, Makimoto S, Naganuma K, Entani A, Watanabe A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric mucosal phospholipid content and its fatty acid composition. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 269-275
- Triantafyllidis JK, Barbatzas C, Cheracakis P, Ladas S, Tsikalakis D, Dadioti P. *Helicobacter pylori* infection and gastric juice total phospholipid concentration in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2642-2643
- Wakabayashi H, Orihara T, Nakaya A, Miyamoto A, Watanabe A. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric mucosal phospholipid contents and their fatty acid composition. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 566-571
- Chen MC, Hu CT, Wang LY, Lin HH. The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Ali-*

- ment Pharmacol Ther 2005; 22: 274-275
- 24 Ernst FD, Kuipers EJ, Heijens A, Sarwari R, Stoof J, Penn CW, Kusters JG, van Vliet AH. The nickel-responsive regulator NikR controls activation and repression of gene transcription in *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2005; 73: 7252-7258
- 25 Ge Z, Taylor DE. The *Helicobacter pylori* gene encoding phosphatidylserine synthase: sequence, expression, and insertional mutagenesis. *J Bacteriol* 1997; 179: 4970-4976
- 26 Owen RJ, Xerry J, Gotada T, Naylor G, Tompkins D. Analysis of geospecific markers for *Helicobacter pylori* variants in patients from Japan and Nigeria by triple-locus nucleotide sequence typing. *Microbiology* 2004; 150: 151-161
- 27 Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H, Mizote T, Okita K, Nakazawa T. Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. *Infect Immun* 1998; 66: 4832-4837
- 28 Mendz GL, Jimenez BM, Hazell SL, Gero AM, O'Sullivan WJ. Salvage synthesis of purine nucleotides by *Helicobacter pylori*. *J Appl Bacteriol* 1994; 77: 674-681
- 29 Kammler M, Schon C, Hantke K. Characterization of the ferrous iron uptake system of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1993; 175: 6212-6219
- 30 Waidner B, Greiner S, Odenbreit S, Kavermann H, Velayudhan J, Stahler F, Guhl J, Bisse E, van Vliet AH, Andrews SC, Kusters JG, Kelly DJ, Haas R, Kist M, Bereswill S. Essential role of ferritin Pfr in *Helicobacter pylori* iron metabolism and gastric colonization. *Infect Immun* 2002; 70: 3923-3929
- 31 Beucher M, Sparling PF. Cloning, sequencing, and characterization of the gene encoding FrpB, a major iron-regulated, outer membrane protein of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol* 1995; 177: 2041-2049
- 32 Clyne M, Labigne A, Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun* 1995; 63: 1669-1673
- 33 Meyer-Rosberg K, Scott DR, Rex D, Melchers K, Sachs G. The effect of environmental pH on the proton motive force of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 111: 886-900
- 34 Sachs G, Meyer-Rosberg K, Scott DR, Melchers K. Acid, protons and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 301-316
- 35 Melchers K, Herrmann L, Mauch F, Bayle D, Heuermann D, Weitzenegger T, Schuhmacher A, Sachs G, Haas R, Bode G, Bensch K, Schafer KP. Properties and function of the P type ion pumps cloned from *Helicobacter pylori*. *Acta Physiol Scand Suppl* 1998; 643: 123-135
- 36 Pflock M, Kennard S, Delany I, Scarlato V, Beier D. Acid-induced activation of the urease promoters is mediated directly by the ArsRS two-component system of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2005; 73: 6437-6445
- 37 Smith MA, Edwards DI. Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 347-353
- 38 Nagata K, Tsukita S, Tamura T, Sone N. A cb-type cytochrome-c oxidase terminates the respiratory chain in *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 1996; 142: 1757-1763
- 39 Hazell SL, Mendz GL. How *Helicobacter pylori* works: an overview of the metabolism of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2: 1-12
- 40 Tatusov RL, Mushegian AR, Bork P, Brown NP, Hayes WS, Borodovsky M, Rudd KE, Koonin EV. Metabolism and evolution of *Haemophilus influenzae* deduced from a whole-genome comparison with *Escherichia coli*. *Curr Biol* 1996; 6: 279-291
- 41 Odenbreit S, Wieland B, Haas R. Cloning and genetic characterization of *Helicobacter pylori* catalase and construction of a catalase-deficient mutant strain. *J Bacteriol* 1996; 178: 6960-6967
- 42 Smith MA, Edwards DI. Oxygen scavenging, NADH oxidase and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 347-353
- 43 Manos J, Kolesnikow T, Hazell SL. An investigation of the molecular basis of the spontaneous occurrence of a catalase-negative phenotype in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 28-38

电编 张敏 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

技法与经验

本刊讯《世界华人消化杂志》2006年设置“技法与经验”专栏，及时报道微创、内镜下治疗消化病新的技术和方法及成熟的经验。我们热烈欢迎各位作者踊跃投稿，免费刊登彩色照片。写作格式如下：

结肠镜下黏膜剥离切除术

0 引言

1 技术方法 1.1 原理；1.2 适应证；1.3 器材准备；1.4 步骤；1.5 实例

2 结果

3 讨论 3.1 并发症；3.2 优点和缺点；3.3 经验与技巧

4 参考文献