

幽门螺杆菌毒力致病因子研究进展

韩秀萍, 王 芑, 李家奎, 刘纯杰

■背景资料

*H pylori*作为胃肠道疾病的最主要病因已得到国际医学界的认可, 并且*H pylori*感染是一种世界范围内常见的慢性感染, 可导致不同的临床疾病, 包括慢性胃炎、十二指肠溃疡、胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤和胃腺癌。

韩秀萍, 王芑, 刘纯杰, 病原微生物与生物安全国家重点实验室 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所 北京市 100071

韩秀萍, 李家奎, 华中农业大学动物医学院 湖北省武汉市 430070

作者贡献分布: 本文由韩秀萍综述; 王芑与李家奎修改; 刘纯杰审核。

通讯作者: 刘纯杰, 副研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所。

liucj@nic.bmi.ac.cn

电话: 010-66948834

收稿日期: 2009-04-29 修回日期: 2009-06-06

接受日期: 2009-06-08 在线出版日期: 2009-08-08

Advances in research on *Helicobacter pylori* virulence factors

Xiu-Ping Han, Peng Wang, Jia-Kui Li, Chun-Jie Liu

Xiu-Ping Han, Peng Wang, Chun-Jie Liu, State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Xiu-Ping Han, Jia-Kui Li, College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Correspondence to: Dr. Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China. liucj@nic.bmi.ac.cn

Received: 2009-04-29 Revised: 2009-06-06

Accepted: 2009-06-08 Published online: 2009-08-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H pylori*) infection is a common chronic infectious disease in the world. It can lead to several divergent clinical diseases, such as chronic gastritis, duodenal ulcer, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and gastric adenocarcinoma. These divergent clinical diseases are caused through complex mechanisms involving interaction between the bacterium and host. Recent investigations of virulence pathogenic factors have provided more information to reveal the pathogenic mechanism of *H pylori* infection. Here, we will review the recent advances in research on various *H pylori* virulence factors, such as CagA, VacA, BabA, SabA, OipA and DupA.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Virulence factors; Vacuolating cytotoxin; Cytotoxin-associated protein A

Han XP, Wang P, Li JK, Liu CJ. Advances in research on *Helicobacter pylori* virulence factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(22): 2292-2297

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染是一种世界范围内常见的慢性感染, 可致多种疾病, 如: 慢性胃炎、十二指肠溃疡、胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤及胃腺癌。不同疾病是由*H pylori*和宿主之间复杂的致病机制导致。近年来, 学者们对*H pylori*毒力致病因子的研究取得了长足进展, 为揭开*H pylori*感染的致病机制奠定了基础。本文就*H pylori*毒力致病因子CagA、VacA、BabA、SabA、OipA、DupA等的最新研究进展进行了综述。

关键词: 幽门螺杆菌; 毒力致病因子; 空泡毒素; 细胞毒素相关蛋白

韩秀萍, 王芑, 李家奎, 刘纯杰. 幽门螺杆菌毒力致病因子研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(22): 2292-2297

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2292.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)是全球范围内高感染率的慢性感染性致病菌, 全世界50%以上的人口感染该菌。*H pylori*致病多样性与他能够产生的尿素酶、黏附因子、应激反应蛋白、脂多糖、空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)以及细胞毒素相关蛋白(cytotoxin associated protein A, CagA)等毒力因子关系密切。*H pylori*感染可引起人类发生慢性胃炎、胃和十二指肠溃疡、胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤和胃腺癌^[1-4]。本文就*H pylori*毒力致病因子近年来的研究进展作一综述。

1 CagA

CagA是*H pylori*的一种主要毒力致病因子, 由*H pylori*致病岛编码, 通过IV型分泌系统进入宿主细胞。西方有研究结果认为^[5], CagA阳性的*H pylori*菌株为毒力菌株, 与消化性溃疡、萎缩

■同行评议者

管世鹤, 副教授, 安徽医科大学第一附属医院检验科

性胃炎和胃癌的发生密切相关。CagA在不同的 *H. pylori* 菌株中显示出一定的多态性, 根据CagA 3, 端区域编码的3个重复序列R1、R2、R3出现的频率不同, 产生了不同大小的A、B、C、D 4种CagA蛋白。有研究显示, C型CagA菌株与严重的萎缩性胃炎和胃癌的发生密切相关。近年来, 对CagA基因的研究转向基因亚型即等位基因方向, 揭示了CagA基因结构多态性与临床疾病的部分相关性。CagA基因多样性来源于3, 端可变区重复序列的差异^[6], 即在蛋白水平上CagA羧基端EPIYA(谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸)基序数量的差异。EPIYA基序在3, 端的数量与酪氨酸磷酸化、细胞内蛋白酪氨酸酶(SHP-2)活性以及疾病的危险程度呈正相关, 也就是EPIYA基序在CagA蛋白C末端的数量越高, 则与细胞损害程度以及疾病的严重性越相关。

CagA蛋白在介导细胞骨架重排、细胞增殖、浸润和程序化/反程序化细胞死亡中起关键作用^[7-8]。通过对CagA基因与*H. pylori*毒力关系的研究, 导致了CagA致病岛(CagA PAI)的发现。CagA PAI是*H. pylori*基因组上一段含有约40 kb的特殊基因片段, 具有细菌致病岛的典型结构特征, Cag PAI包含近31个基因, 依次称为Cag A-T, 编码31个与毒素及毒素装配和分泌机能相关的蛋白^[9]。Cag PAI编码蛋白为IV型分泌系统(Type IV secretion system, T4SS), 主要来运输CagA。Odenbreit *et al*研究^[10], 表明CagA蛋白是第一个鉴定出的通过IV型分泌系统注入宿主细胞的蛋白质分子。过去曾认为CagA是随机注入所黏附的胃上皮细胞的, 但最近研究^[11]表明, CagA注入所黏附的胃上皮细胞必须有整合素受体的存在, 而在这过程中CagL分子扮演着一个重要的角色。CagL是一个T4SS菌毛覆盖蛋白, 他作为黏附分子在T4SS与目的细胞上的 β 1-整合素之间充当二者的桥梁。另外研究发现^[11], CagL能激活成簇黏附激酶(focal adhesion kinase, FAK)和Src激酶家族, 保证磷酸化的CagA直接注入所黏附的胃上皮细胞。有趣的是整合素受体不是在极化细胞顶膜发现的, 而是在远离内腔的基膜上发现的, 这表明*H. pylori*把CagA注入所黏附的胃上皮细胞是一个复杂的机制。CagA进入细胞基膜的模型也可以解释*H. pylori*不能导致胃上皮细胞更严重的损害的机制。有研究结果已经证实^[12], 在有限几个细菌通过整合素将CagA注入宿主细胞之前, 与Cag PAI不相关的黏附素如BabA1/A2, SabA, AlpA/B以及VacA和OipA与细

胞局部的连接变得松散, 就能保证更多的细菌将CagA注入宿主细胞。

Cag PAI所编码的另外2个毒力因子, Cag α 和CagF近期也有报道^[13]。Cag α 与他的调控蛋白HP1451六聚体晶体结构被解析, 他在运输CagA时在细菌内膜处充当门卫分子。CagF是另外一个Cag PAI编码蛋白, 他与III型分泌伙伴特征一致, CagF作为分子伴侣蛋白在其第100氨基酸的区域接近CagA的C末端信号分泌区, 并与其相互作用, 他的功能是保证易位前CagA结构的完整^[14]。有趣的是, CagA和CagF在细胞膜上相互作用, 但与T4SS的功能并没有关系。

有研究报道^[15-16]小鼠感染*H. pylori*野生菌株并不能导致胃腺癌的形成, 可能是因为*H. pylori*缺乏对宿主的适应性。长期感染*H. pylori*的蒙古沙鼠模型能诱发胃腺癌, 并且在该模型中, CagA使*H. pylori*容易定植, 形成严重的胃炎以及导致恶性肿瘤的发生。虽然如此, 但CagA在活体外促进肿瘤发生的确切角色仍然不完全清楚, 即CagA是否确实是第1个细菌衍生的癌蛋白, 是否能直接提高肿瘤的发生, 或者是否是通过急慢性胃炎之间的间接刺激导致癌的发生尚需进一步验证^[17]。

2 VacA

VacA存在于所有菌株中, VacA分子由具有可变特征的2个结构域组成。第1个结构域为s结构域, 由s1和s2 2个等位基因编码; 第2个结构域为m结构域, 由m1和m2两个等位基因编码。有研究报道^[18]从胃癌患者胃黏膜上皮细胞中已经分离到了s1m2型菌株, 并证实s1m2型菌株与胃癌的发生相关, 但同时也发现从胃癌患者胃黏膜上皮细胞中分离到的s1m1型菌株与胃癌的恶化相关。最近Rhead *et al*^[19]研究鉴定出第3个多态位点即位于中间的i区域, 由i1和i2 2个等位基因组成, 并且s1m1和s2m2菌株分别占有i1和i2位点, 但是s1m2菌株的i型是可变的, 并且s1m2型的i1位点赋予细菌毒素毒力, 与VacA产生的致病性关系不大。

VacA属分泌蛋白, 分泌机制与V型分泌系统类似。VacA可作用于细胞、线粒体, 引起细胞色素P450的释放, 能与肥大细胞结合诱导炎症因子释放, 加重组织损伤, 还可在上皮细胞膜形成选择性阴离子通道, 促进HCO₃⁻外流, 降低胃酸分泌。同时VacA表现出免疫调节功能, VacA分泌进入宿主后阻滞B细胞递呈, 编码分泌毒素, 诱

■研发前沿

世界各地已经开展了大量关于*H. pylori*基因多态性的研究, 但要想明确毒力基因或其亚型与其疾病的关系, 还有一个长期的过程, 需要综合多方面的研究来评价。

■创新盘点

本文对*H pylori*毒力致病因子CagA、VacA、BabA、SabA、OipA、DupA等的最新研究进展进行了综述,为揭示*H pylori*感染的致病机制奠定了基础。

导体外细胞的程序化死亡,抑制了T细胞增殖,这点也有助于我们理解*H pylori*如何逃避天然免疫系统监控,进而能够长期定植感染机体,而不被机体免疫系统清除^[20-21]。

VacA可引起胃上皮细胞等真核细胞空泡变,最终导致细胞死亡损伤胃黏膜。VacA致细胞空泡化机制目前还不很清楚。通过间接免疫荧光技术和流式细胞分析发现,VacA可与之有高亲和性的细胞表面受体: α 和 β 酪氨酸磷酸结合,使酪氨酸磷酸化,膜通透性增加从而发生空泡变。研究还发现^[22],VacA或其N末端可转移至线粒体,诱导细胞色素C从线粒体中释放,并活化凋亡相关因子procaspase 3,使其切割底物聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, RARP),最终导致细胞凋亡。另一个对于VacA致病机制证明具有里程碑意义的进展是VacA的受体结合域(P55)的晶体结构已解析^[23],他由平行的 β -螺旋和羧基末端球状域组成,他的这种特殊结构对于进一步解释VacA表面的结构特征,鉴定VacA与宿主受体之间的相互作用是至关重要的^[23]。

3 尿素酶

*H pylori*一个重要的生物学特征就是可以分泌大量尿素酶,该酶以胞质和表面蛋白2种形式存在,占菌体总蛋白的6%-10%。该因子共分9部分,包括编码尿素酶A亚基(urease A subunit, UreA),尿素酶B亚基(urease B subunit, UreB)蛋白的2个结构基因和其他7个表现尿素酶活性所必需的蛋白因子。尿素酶的功能是可水解尿素酶为氨水和二氧化碳,通过氨水的浓度调节胃内环境的pH值,从而缓解酸性环境和炎症反应所引起的杀菌作用^[24-25]。*H pylori*感染后,大多数*H pylori*游离于胃黏膜上皮表面的黏液层,仅有约20%的细菌黏附于胃上皮细胞,而要克服胃的蠕动推进,持续定植并发挥致病作用,细菌必须首先穿过极酸(pH<2)的黏附层黏附于上皮细胞。这时尿素酶在对*H pylori*进行保护并辅助其定植方面就发挥了重要作用^[26-28],他催化摄取的或从血液中扩散出的尿素分解,产生氨和碳酸,前者围绕在细菌周围,形成“氨云”,中和胃酸,从而使*H pylori*免遭破坏,能够安全地穿过黏液层到达胃上皮细胞表面。

另有报道^[29],尿素酶对单核细胞和巨噬细胞显示出趋化细胞因子的能力,并能引起炎症细胞反应,从而对胃上皮细胞造成间接损伤。含有

尿素酶的*H pylori*的水溶性提取物能通过非脂多糖途径激活单核细胞,在体外刺激单核细胞释放炎症因子。长期的慢性炎症,能刺激胃黏膜腺颈部多潜能干细胞向肠型上皮分化,形成肠上皮化生及不典型增生,引起胃上皮细胞的程序化细胞死亡^[30]。

4 血型抗原结合黏附素基因

血型抗原结合黏附素基因(blood-group antigen-binding adhesion gene, BabA)编码78 kDa的蛋白质,在胃上皮细胞表面与Lewis b(Leb)血型抗原结合,是*H pylori*最具有特征性的黏附受体,在*H pylori*对胃黏膜上皮定植的过程中发挥作用。BabA基因最初来自菌株CCUG17875,包括沉默的BabA1和表达的BabA2,两者高度同源,区别在于BabA2的信号肽区存在10 bp的插入序列,形成转录的起始密码,并且BabA2阳性菌株与胃癌的发生相关,感染者胃黏膜萎缩,肠化生严重^[31]。以前有研究^[32]认为在*H pylori*菌株中,BabA2的存在经常与其他毒力基因或亚型相连锁,如VacAs1和CagA。在CagA+/VacAs1/BabA2+*H pylori*菌株感染者中,胃十二指肠溃疡和远端胃癌的发生率明显升高。然而也有人认为^[33],*H pylori*表达低水平的BabA比表达高水平的BabA和*H pylori*缺失BabA因子,能导致与Leb血型抗原较高的结合活性,更严重的黏膜损伤和提高十二指肠溃疡和胃癌的发生率,而*H pylori*三重阳性状态(CagA+/VacAs1/BabA2+)的存在并不能精确反映黏膜损伤的严重性或临床结果的相关性。

5 十二指肠球溃疡启动因子

报道十二指肠球溃疡启动因子(DupA)与十二指肠球溃疡的发生有关,是首先公认的作为特定疾病的标记分子。DupA基因与VirB4基因同源并且位于*H pylori*的可塑性区域。DupA基因是从亚洲(日本和韩国)和西方(哥伦比亚)地区使用的菌株中获得的,最早的报道认为DupA基因能增加胃黏膜中性白细胞浸润,与胃黏膜萎缩和胃癌的发生无关。后来有研究报道^[34]DupA对于萎缩性胃炎及胃癌的发生是一种保护性作用,但这一作用在中国并没有证实。Arachchi *et al*^[35]证实从十二指肠球溃疡患者中分离出的*H pylori*与DupA基因比例相近,接着巴西报道在十二指肠球溃疡和胃癌患者中各分离到87%的DupA基因,后经PCR方法证实DupA基因的1311位

点缺失腺嘌呤, 或在1426位点插入腺嘌呤会导致不同的临床疾病, 即野生DupA基因的存在与十二指肠球溃疡、胃癌和胃炎的多态现象并不相关。迄今为止, 有关报道不仅在巴西证实DupA基因与疾病相关, 在其他国家不同的地区也得到证实^[36]。

6 编码前炎性外膜蛋白A

编码前炎性外膜蛋白A(outer inflammatory protein A, OipA)是32个外膜蛋白家族中的一分子, 与*H pylori*感染后的临床症状、细菌的定植密度、严重中性粒细胞浸润及较高浓度黏膜IL-8水平密切相关。

OipA信号区的开关状态与*H pylori*的地区分布有关。有研究表明, 分离自东亚(中国和日本)和印度的54株其OipA信号区全部处于开放状态; 而分离自西方国家的55株中, 有35株OipA信号区处于开放状态(63.64%)。并且发现, OipA的状态与CagA、VacA、IceA和BabA的基因型密切相关。在所有CagA阳性、VacAs1阳性的菌株中, OipA均为阳性。而80%的CagA阴性, 70%的VacAs2阴性菌株OipA均为阴性。由此提示CagA阳性可能影响OipA的转录状态。Yamaoka *et al*^[37]发现OipA的状态是唯一能够将十二指肠溃疡从胃炎中区分出来的指标, OipA与*H pylori*的密度、中性粒细胞浸润的严重程度及胃黏膜高水平的IL-8密切相关, 由此提示了OipA在十二指肠溃疡中可能起作用。但Dossunbekova *et al*^[38]最新报道hopH(OipA)突变株在活体外黏附胃上皮细胞的能力降低, 并不能改变胃上皮细胞的IL-8水平的分泌, 并进一步证实了OipA信号区的开放状态与VacAs1、VacAm1、BabA2和CagA基因型的存在相关, 且OipA阳性菌株的表达状态与十二指肠溃疡和胃癌的存在, 以及与*H pylori*的高密度状态, 与中性粒细胞浸润的严重程度密切相关。

7 SabA编码唾液酸结合黏附素

SabA编码唾液酸结合黏附素(sialic acid-binding adhesion, SabA)能够特异地结合胃黏膜上皮细胞表面LeX抗原, 并且在*H pylori*定植过程中发挥作用。SabA蛋白的活性认为与该基因5'端CT重复序列片段中由于移码突变(TGA碱基)导致的表达差异有关, 由此可分为SabAon(分泌活性片段)和SabAoff(分泌无活性片段)。研究^[39]表明SabA基因阳性菌株与胃癌、肠化生和胃黏膜萎

缩相关, 而阴性菌株与十二指肠球溃疡和胃黏膜中性粒细胞的浸润相关。并且认为SabA表达频率的控制, 即开放或关闭状态与胃黏膜本身条件改变的反应有关。

8 IceA

IceA为*H pylori*与胃上皮接触后诱导表达的因子(induced by contact with epithelium, IceA)。包括IceA1及IceA2 2个等位基因, 携带有IceA1的*H pylori*菌株与消化性溃疡有显著相关性, 而IceA2菌株在非溃疡性消化不良患者中更为常见。在*H pylori*与人类胃上皮细胞接触后导致IceA1的表达的上调。而且具有IceA2的*H pylori*菌株与慢性胃炎的发生密切相关。Yamaoka *et al*进一步发现, IceA等位基因的分布有极大的地区差异, 在研究*H pylori*毒力基因与疾病的关系时, 应予以重视。

9 其他黏附因子

AlpA/B是2个相关的同源基因, 其编码蛋白的各自受体。Lu *et al*^[40]证实AlpAB可能与细胞黏附有关, 因为AlpA-AlpB在C57BL/6小鼠胃内缺失后, 在胃内检测发现在胃内的定植量很少, 而且AlpA-AlpB的缺失与黏膜低水平促炎因子: 杀伤细胞(kill cell, KC)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)密切相关^[41]。

HopZ基因编码的蛋白为很强的黏附素。虽然尚不能确认单个HopZ基因与MALT淋巴瘤有关, 但患者若感染包含IceA1等位基因并处于SabA功能状态, 而*H pylori*菌株缺失HopZ, 则MALT淋巴瘤的发展进程将加快10倍。

10 结论

*H pylori*菌株毒力致病因子显著的基因多态性有助于适应宿主的定植环境并且有利于菌株持续感染。对于过去人们争论的*H pylori*的遗传多样性是多株细菌感染同一宿主, 还是单一细菌感染宿主后发生分化的问题, 最近研究^[42]认为, 菌株和宿主之间的多样性是由于多株菌株感染而不是单一菌株导致宿主体内的遗传多样化。近年来, 对同一位点上基因多态性所导致的蛋白表达水平及活性的差异, 逐渐成为*H pylori*感染宿主临床结局的一种新解释, 随着疾病相关基因及基因表达水平的检出差异, 结合基因突变的方法, 相关基因编码蛋白的功能被进一步阐明, 一系列新的致病基因(BabA、SabA、OipA、DupA等)逐渐被发掘出来, 这有利于阐

■应用要点

近年来, 人们对*H pylori*毒力致病因子的研究取得了长足的进展, 对毒力致病基因(babA、sabA、OipA、dupA等)的研究, 有利于阐明*H pylori*的致病机制, 为*H pylori*感染预后的判断及临床治疗提供新的有意义的指标。

同行评价

本文内容新颖,可读性强,能较好地反映幽门螺杆菌的临床和基础研究水平及进展。

明*H pylori*的致病机制,为*H pylori*感染预后的判断及临床治疗提供新的有意义的指标。近年来,世界各地开展了大量关于*H pylori*基因多态性的研究,但要想明确毒力基因或其亚型与其疾病的关系,还有一个长期的过程,需要综合多方面的研究来评价。

参考文献

- Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise. *Helicobacter* 2000; 5 Suppl 1: S3-S9; discussion S27-S31
- Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JL, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991; 338: 332-335
- Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123: 414-424
- Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Volland P, Borén T, Karttunen R, Engstrand L, Rad R, Prinz C, Gerhard M. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 44: 151-156
- Lemke LB, Ge Z, Whary MT, Feng Y, Rogers AB, Muthupalani S, Fox JG. Concurrent *Helicobacter bilis* infection in C57BL/6 mice attenuates proinflammatory H. pylori-induced gastric pathology. *Infect Immun* 2009; 77: 2147-2158
- Reyes-Leon A, Atherton JC, Argent RH, Puente JL, Torres J. Heterogeneity in the activity of Mexican *Helicobacter pylori* strains in gastric epithelial cells and its association with diversity in the cagA gene. *Infect Immun* 2007; 75: 3445-3454
- Tatemichi M, Hamada GS, Nishimoto IN, Kowalski LP, Iriya K, Rodrigues JJ, Tsugane S. Ethnic difference in serology of *Helicobacter pylori* CagA between Japanese and non-Japanese Brazilians for non-cardia gastric cancer. *Cancer Sci* 2003; 94: 64-69
- Deguchi R, Mine T, Miwa T, Takagi A. [cag PAI and gastric carcinogenesis-association with p53 gene mutation] *Nippon Rinsho* 2003; 61: 41-45
- Löffel RJ, Werdmüller BF, Kusters JG, Kuipers EJ. IgG antibody titer against *Helicobacter pylori* correlates with presence of cytotoxin associated gene A-positive H. pylori strains. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 28: 139-141
- Odenbreit S, Püls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000; 287: 1497-1500
- Kwok T, Zabler D, Urman S, Rohde M, Hartig R, Wessler S, Misselwitz R, Berger J, Sewald N, König W, Backert S. *Helicobacter* exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature* 2007; 449: 862-866
- Tabassam FH, Graham DY, Yamaoka Y. OipA plays a role in *Helicobacter pylori*-induced focal adhesion kinase activation and cytoskeletal re-organization. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1008-1020
- Hare S, Fischer W, Williams R, Terradot L, Bayliss R, Haas R, Waksman G. Identification, structure and mode of action of a new regulator of the *Helicobacter pylori* HP0525 ATPase. *EMBO J* 2007; 26: 4926-4934
- Pattis I, Weiss E, Laugks R, Haas R, Fischer W. The *Helicobacter pylori* CagF protein is a type IV secretion chaperone-like molecule that binds close to the C-terminal secretion signal of the CagA effector protein. *Microbiology* 2007; 153: 2896-2909
- Rieder G, Merchant JL, Haas R. *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 2005; 128: 1229-1242
- Shibata W, Hirata Y, Maeda S, Ogura K, Ohmae T, Yanai A, Mitsuno Y, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. CagA protein secreted by the intact type IV secretion system leads to gastric epithelial inflammation in the Mongolian gerbil model. *J Pathol* 2006; 210: 306-314
- Hatakeyama M. SagA of CagA in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2008; 11: 30-37
- Figueiredo C, Van Doorn LJ, Nogueira C, Soares JM, Pinho C, Figueira P, Quint WG, Carneiro F. *Helicobacter pylori* genotypes are associated with clinical outcome in Portuguese patients and show a high prevalence of infections with multiple strains. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 128-135
- Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 926-936
- Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134: 306-323
- Backert S, Meyer TF. Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 207-217
- Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333
- Gangwer KA, Mushrush DJ, Stauff DL, Spiller B, McClain MS, Cover TL, Lacy DB. Crystal structure of the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin p55 domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 16293-16298
- Peek RM Jr, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 2006; 208: 233-248
- Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA, Turner JR, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology* 2009; 136: 236-246
- Telford JL, Covacci A, Rappuoli R, Chiara P. Immunobiology of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 498-503
- Mobley HL, Hu LT, Foxal PA. *Helicobacter pylori* urease: properties and role in pathogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 187: 39-46
- Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp*

- Med* 1992; 175: 517-525
- 29 Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. Helicobacter pylori urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-1924
- 30 Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by Helicobacter pylori in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991; 59: 2470-2475
- 31 Yamaoka Y. Roles of Helicobacter pylori BabA in gastroduodenal pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4265-4272
- 32 林孜, 张曙, 吴云林. 幽门螺杆菌基因特征与宿主临床结果相关性研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 527-531
- 33 Fujimoto S, Olaniyi Ojo O, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 49-58
- 34 Gomes LI, Rocha GA, Rocha AM, Soares TF, Oliveira CA, Bittencourt PF, Queiroz DM. Lack of association between Helicobacter pylori infection with dupA-positive strains and gastroduodenal diseases in Brazilian patients. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 223-230
- 35 Arachchi HS, Kalra V, Lal B, Bhatia V, Baba CS, Chakravarthy S, Rohatgi S, Sarma PM, Mishra V, Das B, Ahuja V. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer in North Indian population. *Helicobacter* 2007; 12: 591-597
- 36 Zhang Z, Zheng Q, Chen X, Xiao S, Liu W, Lu H. The Helicobacter pylori duodenal ulcer promoting gene, dupA in China. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 49
- 37 Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between Helicobacter pylori iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2274-2279
- 38 Dossumbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Van Vliet AH, Reindl W, Backert S, Saur D, Schmid RM, Rad R. Helicobacter pylori HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis* 2006; 194: 1346-1355
- 39 Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, Odenbreit S, Haas R, Gutierrez O, El-Zimaity HM, Reddy R, Arnqvist A, Graham DY. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut* 2006; 55: 775-781
- 40 Lu H, Wu JY, Beswick EJ, Ohno T, Odenbreit S, Haas R, Reyes VE, Kita M, Graham DY, Yamaoka Y. Functional and intracellular signaling differences associated with the Helicobacter pylori AlpAB adhesin from Western and East Asian strains. *J Biol Chem* 2007; 282: 6242-6254
- 41 de Jonge R, Durrani Z, Rijpkema SG, Kuipers EJ, van Vliet AH, Kusters JG. Role of the Helicobacter pylori outer-membrane proteins AlpA and AlpB in colonization of the guinea pig stomach. *J Med Microbiol* 2004; 53: 375-379
- 42 Torres J, Backert S. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2008; 13 Suppl 1: 13-17

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度。任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean \pm SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义。又如8.4 \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的, 应该舍。末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成, 不得多次完成。例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24。年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 \leq 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推。小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65。完整的阿拉伯数字不移行! (常务副总编辑: 张海宁 2009-08-08)