

幽门螺杆菌不同感染阶段的相关毒力因子及其致病性

陈莫耶, 袁媛

陈莫耶, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室 辽宁省沈阳市 110001

陈莫耶, 硕士, 主要从事消化系肿瘤病因学方面的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈莫耶完成; 袁媛负责审校。

通讯作者: 袁媛, 教授, 博士生导师, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京街155号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所暨普通外科研究所肿瘤病因与筛查研究室, 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室. yuyan3@hotmail.com

电话: 024-83282153

收稿日期: 2012-08-20 修回日期: 2012-09-27

接受日期: 2012-10-16 在线出版日期: 2012-10-28

Helicobacter pylori virulence factors that act at different stages of infection

Mo-Ye Chen, Yuan Yuan

Mo-Ye Chen, Yuan Yuan, Department of Tumor Etiology and Screening, Institute of Cancer and General Surgery, the First Hospital of China Medical University; Key Laboratory of Cancer Control in Liaoning Province, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yuan Yuan, Professor, Department of Tumor Etiology and Screening, Institute of Cancer and General Surgery, the First Hospital of China Medical University; Key Laboratory of University in Liaoning Province, 155 Nanjing Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yuyan3@hotmail.com

Received: 2012-08-20 Revised: 2012-09-27

Accepted: 2012-10-16 Published online: 2012-10-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) plays an essential role in the development of various gastroduodenal diseases, such as chronic superficial gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, and gastric adenocarcinoma. The diverse clinical outcomes after *H. pylori* infection are partly attributable to various *H. pylori* virulence factors. These virulence factors can act at different stages of infection, including (1) establishing successful colonization; (2) evading the host's immune system and (3) invading the gastric mucosa. In this paper, we review the recent advances in research of *H. pylori* virulence factors associated with the pathogenic process of *H. pylori* infection.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Virulence factors;

Gastroduodenal diseases; Pathogenic mechanism

Chen MY, Yuan Y. *Helicobacter pylori* virulence factors that act at different stages of infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(30): 2937-2943

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可以诱发浅表性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴瘤,甚至胃癌等多种疾病。其毒力因子的差异是导致不同临床结局发生的重要因素之一。*H. pylori*致病过程主要分为3个阶段:(1)稳定定植于胃黏膜上皮细胞;(2)逃避宿主免疫系统攻击;(3)释放毒素损伤胃黏膜。本文对*H. pylori*参与的致病过程中,不同阶段的重要毒力因子,包括黏附定植相关因子、免疫逃逸相关因子、黏膜效应相关因子等与疾病的相关性及其可能致病机制予以综述。

关键词: 幽门螺杆菌; 毒力因子; 胃十二指肠疾病; 致病机制

陈莫耶, 袁媛. 幽门螺杆菌不同感染阶段的相关毒力因子及其致病性. 世界华人消化杂志 2012; 20(30): 2937-2943

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2937.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种具有高感染率及严重致病性的常见细菌,其致病过程有多种毒力因子参与,如CagA、VacA、SabA、BabA、LPS和HtrA等^[1]。由于*H. pylori*在宿主体内定植及适应的过程中会通过自然转化、遗传重组或变异等方式使其遗传背景发生改变,因此不同菌株携带的毒力因子存在人种和地域差异,这种差异是导致不同临床结局发生的重要原因,但不同毒力因子与胃十二指肠疾病的相关性及其致病机制尚不清楚^[2]。寻找能够提示疾病结局、具有预警作用的毒力因子标志物并明确其致病机制对于严重胃十二指肠疾病高风险个体识别、疾病诊断及预后判断具有重要意义。*H. pylori*从进入宿主胃内到导致不同

■背景资料

幽门螺杆菌(*H. pylori*)作为常见的环境致病因素,因其高感染率和严重致病性备受关注,可以诱发浅表性胃炎、消化性溃疡以及胃癌等消化系统疾病。早在1994年,国际癌症研究机构(IARC)就已将*H. pylori*列为I类致癌原。

■同行评议者

沈薇,教授,重庆医科大学附属第二医院消化内科; 陈卫昌,教授,苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

H. pylori 毒力因子是导致消化系统疾病发生的重要原因之一,但是目前对于毒力因子及其亚型的发现尚不完全,其与临床结局的相关性及致病机制尚不清楚,以上问题的解决对于胃十二指肠疾病的预防、诊断及预后的预测大有裨益。

临床结局发生主要经历3个重要阶段^[3]: (1)稳定植于胃黏膜上皮细胞; (2)逃避宿主免疫系统攻击; (3)释放毒素损伤胃黏膜。明确参与*H. pylori*致病过程不同阶段的主要毒力因子及其致病机制可以指导疾病防控工作的开展,如*H. pylori*感染的预防、新疫苗的研制以及在确定感染后制定有针对性的治疗策略,即在*H. pylori*感染的不同阶段特异性阻断其主要致病因子的功能以达到控制疾病发生发展的目的。据此,本文就*H. pylori*参与致病过程的重要毒力因子,包括黏附定植相关因子、免疫逃逸相关因子、黏膜效应相关因子等与疾病的相关性及其可能致病机制的研究进展作一综述。

1 黏附定植相关因子

黏附定植是*H. pylori*感染致病的前提条件。此过程至少包括2个步骤: (1)*H. pylori*在pH缓冲机制的保护下穿过黏液层快速移动到pH相对中性的胃黏膜表面; (2)通过外膜蛋白(outer membrane protein, OMP)牢固黏附于胃黏膜上皮细胞。参与pH缓冲的毒力因子主要包括尿素酶系统,目前已知的OMP主要有BabA、SabA和OipA等。

1.1 尿素酶系统 *H. pylori*一个重要特征是可以分泌大量尿素酶,该系统是*H. pylori*抵抗胃内酸环境变化的重要工具。尿素酶系统至少涉及7个基因: *ureA*和*ureB*编码尿素酶的两个亚单位; *ureE*、*ureF*、*ureG*及*ureH*编码酶活性相关的辅助蛋白; *ureI*编码尿素通道蛋白,可以将尿素运输到细胞质内^[4]。*H. pylori*通过质子门控通道摄取尿素,水解后将氨和二氧化碳释放到胞液和周质,在*H. pylori*表面形成中性微环境,使其免受胃酸的侵蚀^[5]。氨对*H. pylori*的保护作用可以使细菌在pH为2.5的高酸环境下仍保持50%-60%的代谢活性,而尿素酶缺失的*H. pylori*适应能力显著下降^[6]。另外,氨可以直接导致胃上皮细胞的损伤和炎症反应,干扰正常的氢离子代谢,使之反向扩散入胃上皮细胞^[7]。近年来研究发现,尿素酶可以结合胃上皮细胞表面II型MHC分子并且诱导细胞凋亡,这种靶向黏附特性和定植的发现揭示了*H. pylori*致病的新机制,开发抗II型MHC抗体可能有效阻断*H. pylori*的靶向黏附和定植,减少细胞损伤^[8]。

1.2 外膜蛋白家族

1.2.1 血型抗原结合黏附素: 血型抗原结合黏附素(blood-group antigen binding adhesion, BabA)是目前研究较为深入的OMP家族中的一员,由

*babA2*基因编码,可以与胃黏膜上皮细胞表面的Lewis^b抗原以及ABO抗原结合,是*H. pylori*最具特征性的黏附因子,在定植过程中起重要作用^[9]。在西方人群中,*babA2*与严重的胃黏膜炎症、十二指肠溃疡及胃癌的发生密切相关,且*babA2*与其他毒力基因连锁存在时,如在*cagA*+/*vacAs1*+/*babA2*+的*H. pylori*菌株感染的患者中严重胃疾病发生的风险明显升高^[10]。BabA能否成为预测临床结局的毒力因子标志物还存在争议:在台湾和巴西的人群中并没有发现BabA与疾病的相关性^[11,12],而在伊朗和土耳其人群中发现BabA的存在可以增加胃癌的发病风险,可能成为严重胃损伤发生的预警标志物^[13,14]。

1.2.2 唾液酸结合黏附素: 唾液酸结合黏附素(sialic acid-binding adhesion, SabA)与胃黏膜上皮细胞表面的鞘糖脂唾液酸化Lewis^x抗原结合,曾有研究认为SabA具有增加胃癌发生风险和降低十二指肠溃疡发病风险的双重作用, SabA阳性菌株可使胃体胃窦中性粒细胞浸润减弱并诱发胃窦部严重肠上皮化生以及萎缩性胃炎^[15]。SabA可刺激细菌利用损伤细胞所释放的营养物质,当胃内微环境发生改变或炎症反应过强, *sabA*将发生时相变化,基因表达处于关闭状态,使*H. pylori*远离发生强炎症反应的上皮细胞,以确保长期定植和感染同时*H. pylori*黏附定植能力、细菌密度以及诱导炎症反应能力均明显下降^[16]。

1.2.3 前炎性外膜蛋白: 前炎性外膜蛋白(outer inflammatory protein A, OipA)在胃黏膜上皮细胞表面的结合受体尚不清楚。目前, OipA与疾病相关性存在争议,可能与*H. pylori*感染的地域性及人种有关。在欧洲东南部人群中,感染OipA阳性菌株提示消化性溃疡的发生^[17];而在意大利,没有发现OipA与疾病的相关性^[18]。*oipA*基因存在功能性(on)和非功能性(off)两种状态,只有处于功能性状态才能表达OipA蛋白,这种相变受*oipA*基因5'末端CT双核苷酸数目这一滑链修复机制的调节,使*H. pylori*可以快速适应胃内微环境的改变^[19],且*oipA*基因的功能状态与CagA、VacAs1、BabA2的存在密切相关^[20]。Yamaoka^[21]认为OipA可以导致严重中性粒细胞浸润,诱导白介素8(interleukin-8, IL-8)释放,使胃十二指肠溃疡以及胃癌的发病风险升高。

2 免疫逃逸相关因子

免疫逃逸是*H. pylori*长期感染宿主的关键策略。*H. pylori*感染可以引发宿主固有免疫和适应性

免疫应答, 导致大量中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞浸润, 但是强炎症反应却无法彻底清除 *H. pylori*, 这与其免疫逃逸策略有关, 相关因子主要包括肽聚糖的结构修饰、脂多糖抗原表位变化等。

2.1 肽聚糖 肽聚糖(peptidoglycan, PG)是 *H. pylori* 细胞壁中的一道主要保护屏障, 其进入宿主细胞的方式包括IV型分泌系统的协助以及外膜囊泡的传递^[22]。PG与宿主细胞受体Nod1相互作用启动NF- κ B依赖性炎症应答机制, 促进IL-8等细胞因子的释放^[23]。进入细胞的PG还可以激活P13K-AKT信号通路, 导致细胞凋亡减少迁移增加^[24]。通过与Nod1相互作用触发细胞内信号级联反应诱导I型干扰素产生, 从而激活下游转录因子ISGF3引起Th1应答^[25]。这些信号转导途径的激活都与增加胃癌的发病风险密切相关。PG的结构修饰是病原微生物逃避宿主固有免疫的机制之一, 但 *H. pylori* 是否通过PG结构修饰来逃避或改变宿主免疫应答并不十分清楚。近年来发现Pgda(HP310)在氧化应激的条件下显著高表达, 具有PG-N-脱乙酰酶活性, 可以催化PG结构修饰。pgda突变的 *H. pylori* 菌株与野生株相比, 能够诱导更强的炎症反应, 对溶菌酶的耐受性明显下降, 因此认为PG脱乙酰基后能够增强对溶菌酶的抗性, 减弱炎症反应, 有效逃避宿主免疫监视^[26]。PG结构修饰可以使Nod受体对PG敏感性减弱从而改变宿主的免疫应答; 也有研究认为PG结构修饰可以通过防止溶菌酶降解以及释放Nod配体来改变Nod信号转导通路, 同时细菌片段以及易被宿主受体识别的细胞壁成分的释放减少, 这都是PG通过脱乙酰化来逃避宿主免疫防御的有力证据^[27]。

2.2 脂多糖 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌内毒素, 在细菌裂解后被释放出来, *H. pylori* 的LPS与其他细菌相比具有较低的内毒素活性和较弱的刺激巨噬细胞产生细胞因子的能力, 且能负向调节宿主巨噬细胞TRL4介导的信号转导途径^[28]。纯化的LPS与TLR4相互作用的实验中发现, *H. pylori* LPS不能被TLR4敏感的识别, 可能导致细胞表面的TLR4受体表达下降, 细胞因子产生减少, 从而逃避宿主免疫监视^[29]。研究证实, LPS可以减弱宿主吞噬细胞活性, 降低宿主对细菌的清除能力, 这种能力可以被LPS结合蛋白(rLBP)抑制^[30]。Ramarao等^[31]的研究数据表明, *H. pylori* 抑制吞噬细胞活性对其在宿主的持续感染及免疫逃逸过程中至关重要。 *H. pylori*

LPS另一个重要特征是能够表达O-抗原Lewis, Le^{x/y}不稳定存在并且可以产生可逆性的相位变化, 其与人细胞表面的Lewis血型抗原相似, 这种分子模仿机制使细菌可以逃避宿主免疫识别, 获得更强的适应能力, 同时这种结构相似性也可能诱导宿主产生自身抗体, 间接造成损伤^[32]。

3 黏膜效应相关因子

黏膜效应是 *H. pylori* 致病的决定因素。 *H. pylori* 成功定植于宿主胃黏膜上皮细胞后, 产生大量毒力因子, 如CagA、VacA以及DupA、Tip α 等, 这些毒力因子在宿主细胞增殖、凋亡、转化等生物学效应的改变过程中起重要作用, 导致不同临床结局的发生。

3.1 细胞毒素相关蛋白 细胞毒素相关蛋白(cytotoxin-associated gene A, CagA)由 *H. pylori* 致病岛CagPAI上的cagA基因编码, 通过IV型分泌系统进入宿主细胞, 是一种免疫原性蛋白, 分子量为120-140 kDa, 根据CagA表达情况通常将 *H. pylori* 分为CagA阳性及CagA阴性菌株, 感染CagA阳性菌株的人群胃癌发病风险明显升高^[33]。然而CagA与疾病相关性存在明显的地域差异, 在西方国家感染携带CagA阳性菌株的人群更容易罹患消化性溃疡和胃癌^[34]; 而在东亚地区, 大部分 *H. pylori* 菌株都为CagA阳性, 不能建立其与疾病结局的联系^[35]。因此, *H. pylori* 的致病性不能简单的由CagA的有无来解释。cagA基因具有明显多态性, 来源于3'端可变区重复序列, 在蛋白水平上表现为羧基端EPIYA(谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸)基序重复序列的差异。依据EPIYA基序差异, *H. pylori* 被划分为西方型和东亚型菌株; 西方型菌株包含EPIYA-A、EPIYA-B、EPIYA-C基序, 东亚型菌株中包含EPIYA-A、EPIYA-B、EPIYA-D基序^[36]。感染东亚型菌株的人群发生胃黏膜萎缩和胃癌的风险增加^[37]。

CagA可以通过磷酸化和非磷酸化依赖性效应诱导疾病的发生。EPIYA基序被Ab1和Src激酶磷酸化, 磷酸化CagA激活SHP-2, 从而持续激活细胞内ERK1/2, Crk以及C端Src激酶, 导致细胞骨架重建和细胞伸长。东亚型与西方型菌株相比, 表现出更强的SHP-2结合活性, 这可能解释了东亚型菌株致病性更强的原因^[38]。非磷酸化CagA靶向作用于细胞黏附蛋白E-cadherin, 肝细胞生长因子受体c-Met, 以及PAR1b/MAPK, 从而诱导炎症反应发生以及破坏细胞连接, 使细胞

■创新盘点

本文根据 *H. pylori* 致病过程的不同阶段将重要毒力因子划分为3种类型, 包括黏附定植相关因子、免疫逃逸相关因子、黏膜效应相关因子, 针对参与不同致病阶段的特征性毒力因子与疾病的相关性及其可能的致病机制予以综述。

■应用要点

将*H. pylori*毒力因子与不同的致病阶段联系起来,在感染的不同时期特异性阻断主要的致病因子的功能以达到控制疾病发生发展的目的,为临床*H. pylori*感染防控工作的开展提供新的思路。

失去极性^[39-41]。非磷酸化CagA还可以通过调节支架蛋白ZO-1和紧密连接蛋白JAM的募集,将细菌的附件结合在宿主细胞膜上,导致紧密连接和黏附连接的装配和功能被破坏^[42]。

3.2 空泡毒素 空泡毒素(vacuolating cytotoxin, VacA)存在于所有*H. pylori*菌株中。*vacA*基因编码的前毒素在分泌中裂解为成熟的88 kDa的毒素单体,作为可溶性蛋白通过V型分泌系统释放到细胞外区域。*vacA*基因多态性导致了VacA蛋白的不同毒性水平,*vacA*基因信号区S及中间区m分别存在两个等位基因s1、s2、m1、m2,细胞毒性最强的是s1m1⁺菌株,s2m2没有细胞毒活性,而s2m1的基因型非常罕见^[43]。在西方国家,感染*vacA* s1m1⁺菌株的个体罹患消化性溃疡和胃癌的风险明显升高,但是在东亚地区,几乎所有的*H. pylori*菌株都为s1m1型,与临床结局没有相关性^[44]。*vacA*基因的中间区i区也存在两个等位基因i1和i2^[45]。s1/m1菌株都被划分为i1型,s2/m2都被划分为i2型,s1/m2既可以划为i1也可以划为i2型,i1型致病性更强,在该研究中指出,伊朗人群中i区比s区m区甚至CagA更能有效地决定胃癌发生的风险^[45]。然而,在东亚和东南亚等胃癌高发区却没有发现*vacA* i区亚型与疾病发病风险的相关性^[46]。*vacA*基因上还存在一个与疾病相关的区域—缺失区d区,存在于i区和m区之间,分为d1(无缺失)和d2(存在69-81 bp缺失)。西方人群中d1是胃黏膜萎缩发生的高风险因素;然而,几乎所有的东亚菌株都被划分为s1/i1/d1^[47]。目前i区和d区功能及其与疾病相关性尚不清楚,有待进一步探讨。VacA可以参与氯离子通道形成、减弱上皮细胞紧密连接、诱导线粒体细胞色素C释放致上皮细胞及白细胞凋亡、与细胞膜表面受体结合诱发炎症反应等造成黏膜细胞严重损伤。

3.3 十二指肠溃疡启动基因 Lu等^[48]于2005年发现了一个具有疾病特异性的毒力因子,具有增加十二指肠溃疡的发生风险并且降低萎缩性胃炎及胃癌发病风险的双重功能,命名为十二指肠溃疡启动基因,即DupA。但是,目前对于*dupA*基因与胃疾病相关性的研究结论存在争议,来自于中国^[49]、印度^[50]的研究支持Lu的结论,认为DupA是十二指肠溃疡发生的生物标志物;而在比利时、南非、北美地区^[51]以及日本^[52]都没有发现DupA的疾病特异性。DupA与VirB4 ATPase高度同源,DupA与其周围多个*vir*基因共同组成*dupA*基因簇,即第3种T4SS系统,命名为

tfs3a,感染含有tfs3a的*H. pylori*明显增加了十二指肠溃疡的发病风险^[53]。Hussein发现*dupA*基因具有多态性,在该基因3'端可能存在一个腺嘌呤的插入使终止密码子改变,从而使开放阅读框延伸至1 884 bp,形成了*dupA1*等位基因,而非延伸形式称为*dupA2*,*dupA1*是该基因活化形式,可以诱导细胞因子的产生,可能作为十二指肠溃疡的标志基因,部分的解释了*dupA*基因与疾病相关性存在人群差异的原因^[54]。*dupA*基因可以通过活化NF- κ B及AP-1激活IL-8基因启动子的转录,诱导IL-8产生,引发胃窦为主的炎症反应^[55];而最近研究指出携带有完整*dupA*基因的*H. pylori*菌株还可以诱导单核细胞大量释放IL-12、IL-23等细胞因子^[54],导致十二指肠溃疡发生。

3.4 肿瘤坏死因子诱导蛋白 Suganuma等^[56]在*H. pylori*中发现了一个新的基因(*H. pylori*0596),命名为肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白(tumor necrosis factor α -inducing protein, Tip α)基因,Tip α 分子量为19 kDa,以同型二聚体的形式分泌,是一个与肿瘤启动激活有关的毒力因子^[57]。Tip α 与*H. pylori*其他毒力因子没有相似性,其分泌方式并不依赖于IV型分泌系统,可能通过特异结合蛋白与宿主作用^[58]。Tip α 可以诱导TNF- α 、IL-1等炎症因子及多种趋化因子高表达,诱发炎症,该基因缺失突变体诱导TNF- α 表达及细胞转化能力明显下降^[59]。同时该蛋白可以在Ras蛋白的协同作用下发挥强大的肿瘤启动激活作用,其机制与核因子 κ B相关^[59]。近年来研究进一步发现Tip α 与细胞表面的核仁素靶向结合,通过穿梭机制将Tip α 蛋白从细胞膜转移入细胞核激活NF- κ B信号转导通路,从而调控TNF- α 的表达及诱导细胞转化^[60]。根据Tip α 的存在,*H. pylori*形成了新的分类方法: CagPAI+Tip α +, CagPAI+Tip α -, CagPAI-Tip α +, CagPAI-Tip α -^[61]。Tip α 以及核仁素可能成为胃癌预防和治疗的潜在分子靶标。

4 其他

Pathak等^[62]发现*H. pylori*0175是*H. pylori*分泌的蛋白,具有PPIase活性,属于Pin1家族,通过与TLR-4以及ASK-1相互作用,诱导胃上皮细胞凋亡^[61],促使巨噬细胞释放IL-6,引发胃炎^[62],还可以诱导VGFR产生,增加罹患消化性溃疡及胃癌的发病风险^[63]。Gong等^[64]在浅表性胃炎-胃癌来源*H. pylori*菌株的差异基因筛选中发现*slyD*是胃癌来源菌株高拷贝基因,其编码蛋白属于PPIase FK506

家族, 可能与胃癌的发生密切相关。Hoy等^[65]发现HtrA可以裂解细胞黏附蛋白E-cadherin, 从而扰乱上皮的屏障功能, 为其他因子侵入细胞提供有利条件, 可能与CagA具有协同作用, 这可能为*H. pylori*长期定植和致病的机制提供了一个新思路, 有可能成为干预治疗的靶点。

5 结论

近年来, *H. pylori*毒力因子的研究取得了长足进步, 对已知毒力因子CagA、VacA等进行了更加细致的分型, 同时侧重于如Tipα、PPIase家族相关蛋白、HtrA等新的毒力因子的发现, 这些都为进一步揭示*H. pylori*不同毒力因子与胃疾病的相关性、阐明其致病机制提供了新的思路。本文根据*H. pylori*致病的3个阶段将重要的毒力因子按照其主要生物学功能分为黏附定植相关因子、免疫逃逸相关因子以及黏膜效应相关因子, 但其中某些毒力因子也可能参与了*H. pylori*致病的多个阶段, 如VacA主要参与胃黏膜损伤的同时可以通过诱导巨噬细胞凋亡以及抑制T细胞增殖来逃避宿主免疫系统攻击^[66], SabA主要参与细菌黏附定植的过程, 但是其“on”和“off”的时相变化也可以使细菌远离强烈炎症反应的胃黏膜, 部分的参与免疫逃逸的过程^[16]。由此可见, *H. pylori*致病是一个多阶段, 机制复杂的过程, 目前已经明确的毒力因子及其生物学功能还不能完全解读*H. pylori*导致严重胃十二指肠疾病发生的机制, 单一毒力因子与疾病的相关性仍然存在较大争议, 还没有明确的毒力因子可以作为疾病的生物标志。多种毒力因子联合检测, 发掘其是否具有内在联系及协同作用可为临床发病风险的预测及判断预后提供良好的实验诊断基础, 成为未来研究的趋势。

6 参考文献

- Backert S, Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2011; 16 Suppl 1: 19-25
- Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol* 2012; 12: 203-213
- Sheu BS, Yang HB, Yeh YC, Wu JJ. *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric epithelium: a bug's first step is a novel target for us. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 26-32
- Zanotti G, Cendron L. Functional and structural aspects of *Helicobacter pylori* acidic stress response factors. *IUBMB Life* 2010; 62: 715-723
- Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000;

- 287: 482-485
- Follmer C. Ureases as a target for the treatment of gastric and urinary infections. *J Clin Pathol* 2010; 63: 424-430
- Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR, Lewison JF, Resau JH. *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 1990; 58: 1992-1994
- 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
- Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, Berg DE, Covacci A, Engstrand L, Borén T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279: 373-377
- 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
- Gatti LL, Módena JL, Payão SL, Smith Mde A, Fukuhara Y, Módena JL, de Oliveira RB, Brocchi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* cagA, iceA and babA2 alleles in Brazilian patients with upper gastrointestinal diseases. *Acta Trop* 2006; 100: 232-240
- Chomvarin C, Namwat W, Chaicumpar K, Mairiang P, Sangchan A, Sripa B, Tor-Udom S, Vilaichone RK. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA and babA2 genotypes in Thai dyspeptic patients. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 30-36
- Talebi Bezin Abadi A, Taghvaei T, Mohabbati Mobarez A, Vaira G, Vaira D. High correlation of babA (2)-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer. *Intern Emerg Med* 2011 May 22. [Epub ahead of print]
- Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Kocazeybek B. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2006; 11: 574-580
- 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
- Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberg L, Roche N, Angstrom J, Larsson T, Teneberg S, Karlsson KA, Altraja S, Wadström T, Kersulyte D, Berg DE, Dubois A, Petersson C, Magnusson KE, Norberg T, Lindh F, Lundskog BB, Arnqvist A, Hammarström L, Borén T. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002; 297: 573-578
- Markovska R, Boyanova L, Yordanov D, Gergova G, Mitov I. *Helicobacter pylori* oipA genetic diversity and its associations with both disease and cagA, vacA s, m, and i alleles among Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71: 335-340
- Chiarini A, Calà C, Bonura C, Gullo A, Giuliana G, Peralta S, D'Arpa F, Giammanco A. Prevalence of virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori* and correlation with severity of gastric pathology in patients from western Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 437-446

同行评价

本文思路清晰、结构完整、内容丰富, 总体上有较好的可读性、科学性及创新性。

- 19 Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7533-7538
- 20 Dossunbekova 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
- 21 Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 629-641
- 22 Kaparakis M, Turnbull L, Carneiro L, Firth S, Coleman HA, Parkinson HC, Le Bourhis L, Karrar A, Viala J, Mak J, Hutton ML, Davies JK, Crack PJ, Hertzog PJ, Philpott DJ, Girardin SE, Whitchurch CB, Ferrero RL. Bacterial membrane vesicles deliver peptidoglycan to NOD1 in epithelial cells. *Cell Microbiol* 2010; 12: 372-385
- 23 Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, Athman R, Mémet S, Huerre MR, Coyle AJ, DiStefano PS, Sansonetti PJ, Labigne A, Bertin J, Philpott DJ, Ferrero RL. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Nat Immunol* 2004; 5: 1166-1174
- 24 Nagy TA, Frey MR, Yan F, Israel DA, Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori* regulates cellular migration and apoptosis by activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *J Infect Dis* 2009; 199: 641-651
- 25 Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, Gorelick PL, Tsuji Y, Matsumoto Y, Chiba T, Fuss IJ, Kitani A, Strober W. NOD1 contributes to mouse host defense against *Helicobacter pylori* via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling pathway. *J Clin Invest* 2010; 120: 1645-1662
- 26 Wang G, Maier SE, Lo LF, Maier G, Dosi S, Maier RJ. Peptidoglycan deacetylation in *Helicobacter pylori* contributes to bacterial survival by mitigating host immune responses. *Infect Immun* 2010; 78: 4660-4666
- 27 Davis KM, Weiser JN. Modifications to the peptidoglycan backbone help bacteria to establish infection. *Infect Immun* 2011; 79: 562-570
- 28 Butchar JP, Parsa KV, Marsh CB, Tridandapani S. Negative regulators of toll-like receptor 4-mediated macrophage inflammatory response. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4143-4153
- 29 Ferrero RL. Innate immune recognition of the extracellular mucosal pathogen, *Helicobacter pylori*. *Mol Immunol* 2005; 42: 879-885
- 30 Grebowska A, Moran AP, Matusiak A, Bak-Romaniszyn L, Czkwianianc E, Rechciński T, Walencka M, Płaneta-Malecka I, Rudnicka W, Chmiela M. Antiphagocytic activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide (LPS)--possible modulation of the innate immune response to these bacteria. *Pol J Microbiol* 2008; 57: 185-192
- 31 Ramarao N, Meyer TF. *Helicobacter pylori* resists phagocytosis by macrophages: quantitative assessment by confocal microscopy and fluorescence-activated cell sorting. *Infect Immun* 2001; 69: 2604-2611
- 32 Sun HY, Lin SW, Ko TP, Pan JF, Liu CL, Lin CN, Wang AH, Lin CH. Structure and mechanism of *Helicobacter pylori* fucosyltransferase. A basis for lipopolysaccharide variation and inhibitor design. *J Biol Chem* 2007; 282: 9973-9982
- 33 Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med* 2008; 47: 1077-1083
- 34 Peleteiro B, Lunet N, Barros R, La Vecchia C, Barros H. Factors contributing to the underestimation of *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer risk in a high-prevalence population. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1257-1264
- 35 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
- 36 Nguyen LT, Uchida T, Murakami K, Fujioka T, Moriyama M. *Helicobacter pylori* virulence and the diversity of gastric cancer in Asia. *J Med Microbiol* 2008; 57: 1445-1453
- 37 Abe T, Kodama M, Murakami K, Matsunari O, Mizukami K, Inoue K, Uchida M, Okimoto T, Fujioka T, Uchida T, Moriyama M, Yamaoka Y. Impact of *Helicobacter pylori* CagA diversity on gastric mucosal damage: an immunohistochemical study of East-Asian-type CagA. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 688-693
- 38 Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, Hatakeyama M. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* CagA protein. *Science* 2002; 295: 683-686
- 39 Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchmeier W, Naumann M. *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003; 161: 249-255
- 40 Murata-Kamiya N, Kurashima Y, Teishikata Y, Yamahashi Y, Saito Y, Higashi H, Aburatani H, Akiyama T, Peek RM, Azuma T, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene* 2007; 26: 4617-4626
- 41 Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, Lu H, Ohnishi N, Azuma T, Suzuki A, Ohno S, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA targets PAR1/MARK kinase to disrupt epithelial cell polarity. *Nature* 2007; 447: 330-333
- 42 Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A, Tompkins LS, Nelson WJ, Falkow S. Disruption of the epithelial apical-junctional complex by *Helicobacter pylori* CagA. *Science* 2003; 300: 1430-1434
- 43 Atherton JC, Cao P, Peek RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777
- 44 Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* typing as a tool for tracking human migration. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 829-834
- 45 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
- 46 Ogiwara H, Graham DY, Yamaoka Y. vacA i-region subtyping. *Gastroenterology* 2008; 134: 1267; author reply 1268

- 47 Ogiwara H, Sugimoto M, Ohno T, Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY, Yamaoka Y. Role of deletion located between the intermediate and middle regions of the *Helicobacter pylori* vacA gene in cases of gastroduodenal diseases. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3493-3500
- 48 Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848
- 49 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; 25: 49
- 50 Alam J, Maiti S, Ghosh P, De R, Chowdhury A, Das S, Macaden R, Devvarbhavi H, Ramamurthy T, Mukhopadhyay AK. Significant association of the dupA gene of *Helicobacter pylori* with duodenal ulcer development in a South-east Indian population. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1295-1302
- 51 Argent RH, Burette A, Miendje Deyi VY, Atherton JC. The presence of dupA in *Helicobacter pylori* is not significantly associated with duodenal ulceration in Belgium, South Africa, China, or North America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1204-1206
- 52 Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, Kuroda A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Fujioka T, Moriyama M. *Helicobacter pylori* dupA gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1264-1269
- 53 Kersulyte D, Lee W, Subramaniam D, Anant S, Herrera P, Cabrera L, Balqui J, Barabas O, Kalia A, Gilman RH, Berg DE. *Helicobacter Pylori*'s plasticity zones are novel transposable elements. *PLoS One* 2009; 4: e6859
- 54 Hussein NR, Argent RH, Marx CK, Patel SR, Robinson K, Atherton JC. *Helicobacter pylori* dupA is polymorphic, and its active form induces pro-inflammatory cytokine secretion by mononuclear cells. *J Infect Dis* 2010; 202: 261-269
- 55 Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastroduodenal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 371503
- 56 Suganuma M, Kurusu M, Suzuki K, Nishizono A, Murakami K, Fujioka T, Fujiki H. New tumor necrosis factor- α -inducing protein released from *Helicobacter pylori* for gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 305-313
- 57 Tsuge H, Tsurumura T, Utsunomiya H, Kise D, Kuzuhara T, Watanabe T, Fujiki H, Suganuma M. Structural basis for the *Helicobacter pylori*-carcinogenic TNF- α -inducing protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388: 193-198
- 58 Kuzuhara T, Suganuma M, Kurusu M, Fujiki H. *Helicobacter pylori*-secreting protein Tipalpha is a potent inducer of chemokine gene expressions in stomach cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 287-296
- 59 Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H. Carcinogenic role of tumor necrosis factor- α inducing protein of *Helicobacter pylori* in human stomach. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 1-8
- 60 Watanabe T, Tsuge H, Imagawa T, Kise D, Hirano K, Beppu M, Takahashi A, Yamaguchi K, Fujiki H, Suganuma M. Nucleolin as cell surface receptor for tumor necrosis factor- α inducing protein: a carcinogenic factor of *Helicobacter pylori*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 911-921
- 61 Basak C, Pathak SK, Bhattacharyya A, Pathak S, Basu J, Kundu M. The secreted peptidyl prolyl cis,trans-isomerase HP0175 of *Helicobacter pylori* induces apoptosis of gastric epithelial cells in a TLR4- and apoptosis signal-regulating kinase 1-dependent manner. *J Immunol* 2005; 174: 5672-5680
- 62 Pathak SK, Basu S, Bhattacharyya A, Pathak S, Banerjee A, Basu J, Kundu M. TLR4-dependent NF- κ B activation and mitogen- and stress-activated protein kinase 1-triggered phosphorylation events are central to *Helicobacter pylori* peptidyl prolyl cis-, trans-isomerase (HP0175)-mediated induction of IL-6 release from macrophages. *J Immunol* 2006; 177: 7950-7958
- 63 Basu S, Pathak SK, Chatterjee G, Pathak S, Basu J, Kundu M. *Helicobacter pylori* protein HP0175 transactivates epidermal growth factor receptor through TLR4 in gastric epithelial cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 32369-32376
- 64 Gong YH, Chen M, Xu Y, Dong N, Sang Z, Liu J, Yuan Y. Subtractive hybridization analysis of gastric diseases-associated *Helicobacter pylori* identifies peptidyl-prolyl isomerase as a potential marker for gastric cancer. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 320: 103-109
- 65 Hoy B, Löwer M, Weydig C, Carra G, Tegtmeyer N, Geppert T, Schröder P, Sewald N, Backert S, Schneider G, Wessler S. *Helicobacter pylori* HtrA is a new secreted virulence factor that cleaves E-cadherin to disrupt intercellular adhesion. *EMBO Rep* 2010; 11: 798-804
- 66 Rassow J, Meinecke M. *Helicobacter pylori* VacA: a new perspective on an invasive chloride channel. *Microbes Infect* 2012; 14: 1026-1033

编辑 田滢 电编 闫晋利