

幽门螺杆菌 *CagA* 基因与消化系统疾病关系的研究进展

游海梅, 胡团敏

游海梅, 南昌大学医学院 江西省南昌市 330000
胡团敏, 中国人民解放军第180医院消化内科 福建省泉州市 362000
游海梅, 在读硕士, 主要从事幽门螺杆菌与消化系统疾病关系的研究。
作者贡献分布: 胡团敏与游海梅共同完成论文的选题; 游海梅完成文献的检索和论文撰写; 胡团敏负责论文的审核和修改。
通讯作者: 胡团敏, 教授, 主任医师, 362000, 福建省泉州市清源山下, 中国人民解放军第180医院消化内科。
yihu180@yahoo.com.cn
电话: 0595-28919151
收稿日期: 2013-03-25 修回日期: 2013-04-18
接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-06-08

Advances in understanding the relationship between the *Helicobacter pylori* *CagA* gene and diseases of the digestive system

Hai-Mei You, Tuan-Min Hu

Hai-Mei You, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China
Tuan-Min Hu, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China
Correspondence to: Tuan-Min Hu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 180th Hospital of Chinese PLA, Qingyuan Mountain, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. yihu180@yahoo.com.cn
Received: 2013-03-25 Revised: 2013-04-18
Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-06-08

Abstract

The relationship between the pathogenicity and virulence genes of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has become a hot topic in research of digestive system diseases in recent years. Studies have shown that *H. pylori* is closely associated with the development of reflux esophagitis, functional dyspepsia, chronic gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, gastric cancer and liver diseases. The *H. pylori* *CagA* gene plays an important role in the development of these diseases. This paper reviews recent progress in understanding the relationship between the *CagA* gene and digestive system diseases.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; *CagA*; Digestive system diseases

You HM, Hu TM. Advances in understanding the relationship between the *Helicobacter pylori* *CagA* gene and diseases of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(16): 1505-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1505>

摘要

有关幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)毒力基因致病性的探讨, 近些年来是消化系统疾病研究的热点之一。大量研究表明 *H. pylori* 与反流性食管炎、功能性消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌及肝病的关系密切, 而值得关注的是 *H. pylori* *CagA* 基因在这些疾病发生发展中的作用更为重要。本文综述了 *CagA* 与上述疾病相关性的研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 幽门螺杆菌; *CagA*; 消化系统疾病

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*) *CagA* 与消化系统疾病密切相关, 其致病因素可能是通过刺激上皮细胞产生炎症因子、引起黏膜免疫损伤、干扰细胞内信号转导通路、上调核因子- κ B(nuclear factor κ B)、破坏蛋白P53的抑癌基因通路以及破坏细胞的增殖与凋亡等。

游海梅, 胡团敏. 幽门螺杆菌 *CagA* 基因与消化系统疾病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(16): 1505-1510 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1505.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1505>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种螺旋状、微需氧革兰阴性杆菌, 主要定植于人胃黏膜, 具有人群的易感性及较强的致病性。随着研究深入发现具有 *CagA*、*VacA* 基因的 *H. pylori* 致病力更强, 因而将 *H. pylori* 分成2型, *CagA* 及 *VacA* 基因其中一项或两项同时阳性的为 I 型,

■背景资料

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与消化系统疾病如反流性食管炎、功能性消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue)淋巴瘤以及胃癌的发生发展密切相关, 随着对 *H. pylori* 研究的深入, 发现 *H. pylori* 基因型中以 *CagA* 基因的致病力更强, 大量研究表明 *H. pylori* *CagA* 与消化系统疾病密切相关, 故本文就 *H. pylori* *CagA* 与消化系统疾病关系的研究进展作一综述。

■同行评议者

冯志杰, 主任医师, 河北医科大学第二医院消化内科

■研究前沿

*H. pylori*基因致病性与消化系统及其他系统疾病的相关性研究是目前探讨的热点,尤其是*CagA*基因的致病性更令人关注,*CagA*的致病力更强,更易诱发上述疾病。

否则为II型,而I型中的*CagA*基因致病力更令人关注,大量研究表明*CagA*基因与多种疾病的发生密切相关。本文就*CagA*基因与部分消化性疾病的相关性研究进展作一综述。

1 反流性食管炎

被人们认知的反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的发病机制为食管抗反流防御机制减弱和反流物对食管黏膜攻击作用的结果,然而作为消化系攻击因子的*H. pylori*是否与RE有关,目前仍然是探讨的热点。根据Pereira-Lima等^[1]研究表明*H. pylori CagA*在RE和不伴有食管炎的其他疾病中的阳性率无明显差别;轻度食管炎患者中*H. pylori*及*CagA*阳性率明显高于中重度食管炎患者;Warburton-Timms等^[2]研究表明*H. pylori CagA*阳性可降低重度食管炎发生的风险。许树长等^[3]分别把52例RE患者和25例慢性胃炎患者作为病例组和对照组,分别取食管下黏膜及胃窦下黏膜3块进行*H. pylori*及其基因型的检测,结果表明病例组与对照组食管黏膜*H. pylori*阳性率无明显差异,而胃窦黏膜*H. pylori*阳性率及*CagA*阳性率明显低于对照组。不同程度的食管炎中食管黏膜*H. pylori*阳性率无明显差别,但*CagA*阳性菌株多见于程度轻的食管炎;Somi等^[4]研究表明*H. pylori CagA*阳性对RE起保护作用。Miernyk等^[5]研究表明*CagA*可降低RE发生的风险,但亦有研究不支持*H. pylori*对RE起保护作用的观点。Fujiwara等^[6]研究表明无论有无*CagA*基因表达,*H. pylori*对酸或混合性反流引起的急性食管炎无影响。Grande等^[7]研究表明*H. pylori*感染与RE的发生无明显关系。刘继友等^[8]研究表明*H. pylori*感染可促进RE的发生,可加重食管黏膜损害,但近些年来国内外更多的研究表明*H. pylori*感染特别是*H. pylori CagA*阳性对RE的发生起保护作用,考虑为*CagA*具有高毒素活性,导致胃泌素分泌增多,进而增加食管下括约肌收缩的强度和频率,又可促进胃黏膜萎缩导致胃酸产生减少从而减少胃酸对食管黏膜的刺激作用,进而可减轻食管炎症,对RE的发生起到潜在的保护作用。

2 功能性消化不良

根据Keohane等^[9]认为*H. pylori*可能参与功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的发病,持续的*H. pylori*感染可能导致胃动力和病理生理学的改变;Hall等^[10]研究表明*H. pylori*感染可导致

胃黏膜肥大细胞(mast cells, MC)的增多,促进中性粒细胞浸润,MC还可改变脑-肠轴信号参与FD的发生;另有研究表明*H. pylori*可导致胃黏膜感觉神经肽升高,使患者对胃容受扩张的感觉阈值降低^[11]。根据牟春笋等^[12]对480例患有FD的儿童及423例无症状健康儿童进行研究发现*H. pylori CagA*阳性与儿童FD的发病显著相关,而不带*CagA*的*H. pylori*菌株感染与儿童FD无明显相关性;Arévalo-Galvis等^[13]对79例*H. pylori*阳性的FD患者进行研究发现*CagA*表达的百分率达71%,在FD中最具毒力的致病基因为多基因组合(*CagA*+/*VacAslam1/babA2/iceA1*);Vila-ichone等^[14]研究表明在*H. pylori*感染FD患者中*CagA*阳性表达率较高,且*CagA 1a*基因与餐后窘迫综合征(postprandial distress syndrome, PDF)相关,*CagA 2a*基因与上腹部疼痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)相关。*CagA*可能通过释放各种炎症因子,加重胃黏膜炎症,从而导致胃感觉和运动异常。目前对*CagA*致FD的机制有待深入研究。

3 慢性胃炎

*H. pylori*是慢性胃炎(chronic gastritis, CG)的主要致病菌已被人们认可,其与胃黏膜上皮细胞的特异性受体结合,其本身所具有的胞周血细胞凝集素可促进其黏附,*H. pylori*可分泌一种中性粒细胞和单核细胞趋化因子^[15],又可导致胃黏膜CD4⁺T淋巴细胞浸润,导致TH1、TH2型免疫应答,刺激上皮细胞产生白介素(interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-4、IL-12、IL-6、IL-8、干扰素- γ 、IL-10等炎症因子,当炎症因子失衡可导致胃黏膜炎症^[16],Kido等^[17]研究表明*CagA*阳性大鼠胃黏膜CD4⁺T淋巴细胞浸润较*CagA*阴性大鼠胃黏膜多,而且胃黏膜炎症较重。Takamura等^[18]对日本和巴西*H. pylori*感染的患者胃黏膜炎症进行研究,发现感染东亚*CagA*基因型的*H. pylori*促进胃黏膜炎症的进展。朱宝等^[19]对52例慢性胃炎者和50例健康者进行胃黏膜组织*CagA*表达及培养液中IL-6、IL-8、CRP水平进行研究,表明慢性胃炎组*H. pylori CagA*阳性表达显著高于对照组,同时IL-8亦高于对照组,IL-6、CRP无明显差异。张亚南等^[20]研究表明*H. pylori CagA*是诱导IL-8 mRNA表达的重要因子。根据Zalewska-Ziob等^[21]研究表明*CagA/VacA*可致TNF- α 升高;*H. pylori CagA*还可促进胃黏膜产生诱导型一氧

化氮合酶(induced nitric oxide synthetase, iNOS), 进而产生NO参与胃黏膜组织的病理损伤^[22]。

李庭赞等^[23]研究表明慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)以*H. pylori* CagA阳性感染为主; 孟祥军等^[24]研究表明CagA的表达同CAG的严重程度密切相关, 高阳性率患者的胃黏膜炎症活动度较重; 另有研究表明, CagA能增强胃黏膜的炎性反应并促进胃黏膜萎缩及肠化^[25]。Schnelle等^[26]研究表明CagA阳性*H. pylori*感染者胃窦黏膜发生肠化生的概率增高。Chuang等^[27]研究表明*H. pylori* CagA磷酸化可能导致肠上皮化生及胃癌发生的风险。陆一峰等^[28]研究表明根治*H. pylori*后可使胃黏膜萎缩和肠上皮化生程度减轻。*H. pylori* CagA可直接损伤胃黏膜上皮细胞, 引起胃黏膜炎症加重, 胃黏膜腺体不断遭受到变性、损伤、破坏并逐渐丢失, 病变的范围、程度逐渐加重导致黏膜腺体萎缩。Hutton等^[29]研究表明CagA可上调核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B), NF- κ B可促进IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症因子的分泌, 长期处于慢性炎症中的胃黏膜可发生萎缩及肠上皮化生。此外NF- κ B可抑制壁细胞分泌胃酸, 使胃液pH值及胃泌素分泌增多, 促进CAG的发生发展^[30]。

4 消化性溃疡

目前临床上主要将消化性溃疡(peptic ulcer, PU)分为“*H. pylori*相关性溃疡”和“非*H. pylori*相关性溃疡”。被人们公认的是*H. pylori*可使胃泌素和生长抑素的分泌紊乱, 亦会直接破坏上皮细胞释放炎症介质, 引发胃黏膜局部炎症反应, 使胃酸分泌过多, 破坏正常的胃黏膜屏障, 诱发溃疡。张静等^[31]研究表明胃溃疡患者*H. pylori* CagA阳性率明显高于胃炎患者。Salehi等^[32]研究表明在十二指肠溃疡患者中CagA阳性率比慢性胃炎患者高。Tuncel等^[33]研究亦表明PU患者CagA阳性率明显高于慢性胃炎患者。CagA致PU的机制为: (1)漏屋顶学说: 把有炎症的黏膜比喻成漏雨的屋顶, 而CagA可使胃黏膜炎症加重; (2)介质冲洗学说: CagA可致炎症因子释放增多, 如IL-8、TNF- α 及IL-8 mRNA的表达增高, 促进中性粒细胞的聚集及浸润^[19-21]; Jafarzadeh等^[34]研究表明CagA抗体阳性的十二指肠球部溃疡中IL-17明显增高; (3)胃泌素-胃酸学说: 根据汪苏等^[35]研究表明CagA蛋白可上调胃泌素基因的表达, 胃泌素分泌增加, 从而促进胃酸的分泌; (4)免

疫损伤学说: CagA可致胃黏膜CD4⁺ T细胞浸润, 导致免疫损伤^[17]。

5 胃淋巴组织样淋巴瘤

胃淋巴组织样淋巴瘤(mucosa associated lymphoid tissue, MAIL), 淋巴瘤为结外边缘B细胞淋巴瘤的常见类型, 他属于低度恶性, 但可转化为高度恶性的弥漫性大B细胞淋巴瘤。其发生与*H. pylori*感染密切相关, 尤其是CagA阳性的*H. pylori*感染; Delchier等^[36]在对53例胃MALT淋巴瘤患者研究时发现*H. pylori*感染率为85%, 血清CagA抗体阳性率为56.5%, 高度恶性MALT淋巴瘤患者中*H. pylori*感染率为100%, CagA抗体阳性率为75%。CagA可通过多种途径参与MALT淋巴瘤的发生发展: (1)CagA可直接进入胃黏膜上皮细胞, 干扰细胞信号转导通路^[37]; (2)能诱导Bad磷酸化从而增强淋巴细胞逃避凋亡的能力, 促进淋巴瘤的生成^[38]; (3)可通过释放炎症因子, 直接作用于上皮细胞; 研究表明IL-10(-819C/T)和TNF- α (-308G/A)位点是*H. pylori*相关性胃MALT淋巴瘤的危险因素^[39]; (4)上调COX-2的表达和下调Bax/Bcl-2^[40], 从而阻止细胞凋亡; (5)上调NF- κ B促进炎症因子IL-6的释放, 诱导MiR-21的表达上调, 从而抑制PTEN的表达, 激活Akt信号通路等发挥其癌基因的功能^[41,42]。

6 胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系常见的恶性肿瘤, 有研究表明胃癌的发生与*H. pylori*感染有关, 世界卫生组织已将*H. pylori*感染列入I类致癌因子。徐兴福等^[43]对10篇有关中国居民CagA阳性*H. pylori*感染与胃癌关系的文献进行Meta分析得出CagA阳性*H. pylori*感染与胃癌之间有高度联系。*H. pylori* CagA致胃癌的可能机制为: (1)CagA可激活Cox-2以及抑制热休克蛋白70(HSP70)^[44], 促进胃黏膜上皮细胞的凋亡; (2)CagA可上调NF- κ B: NF- κ B是一种多向转录调节因子, 可参与多种肿瘤的发生, 有文献报道CagA可上调NF- κ B, 促进胃癌前病变慢性萎缩性胃炎及肠上皮化生的发生发展^[29]; (3)上调miR-21^[45,46]: 研究表明92%的胃癌组织中miR-21表达增加, miR-21可下调抑癌基因, 使细胞周期缩短, 促进细胞凋亡; (4)限制极性调节激酶PAR1/MARK并抑制其活性, CagA亦获得对致癌性酪氨酸磷酸酶SHP2的影响, 并解除对其活性

■创新盘点

*H. pylori*在慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃MALT淋巴瘤等消化系统疾病发生发展中的作用已经得到公认, 但关于*H. pylori* CagA基因与消化系统疾病的关系目前尚未见系统的综述, 本文的创新点在于系统的综述了*H. pylori* CagA基因与消化系统疾病关系的研究进展。

■应用要点

随着人们对 *H. pylori* 在消化系统疾病发病中的作用的认知, 有关抗 *H. pylori* 治疗已成为部分消化系统疾病的必要治疗手段, 明确 *H. pylori* *CagA* 基因与消化系统疾病的关系, 有待于有效地寻求 *H. pylori* 基因治疗方法。

的管制, *CagA* 通过解除对细胞内信号传导途径的管制而参与胃癌的发生^[47]; (5) 破坏细胞凋亡刺激蛋白P53的抑癌基因通路^[48]。

7 肝病

有研究表明^[49]在肝脏、胆管和胆汁中发现 *H. pylori*, 其可能通过微生物的方式在肝胆管疾病的发病机制中起作用; 李东复等^[50]研究结果提示 *CagA* 和 *VacA* 阳性的 *H. pylori* 感染的肝硬化患者胃黏膜组织和外周血中IL-1、IL-8、TNF- α 、内毒素、NO及内皮素(endothelin, ET)的水平明显高于 *CagA* 和 *VacA* 阴性的 *H. pylori* 感染的肝硬化患者; 上述因素又可刺激ET的产生, ET可与存在于Disse间隙的贮脂细胞上的内皮素受体结合, 使贮脂细胞细胞收缩, 肝窦阻力增加, 门静脉高压, 导致门脉血流减少。此研究表明 *CagA* 和 *VacA* 阳性在肝硬化高动力循环及门脉高压性胃黏膜病变中起重要作用; 郑盛等^[51]研究表明肝癌患者中 *H. pylori* *CagA*-IgG 抗体明显高于健康体检者。根据田莉等^[52]研究表明 *H. pylori* *CagA* 阳性率在病原学分类中, 乙型肝炎患者、甲型肝炎患者、非甲非乙型肝炎患者之间无明显差异, 而与无肝炎病毒感染者比较则有显著差异。在肝脏疾病发展的不同时期 *H. pylori* 血清 *CagA* 抗体阳性率分布不同, 肝硬化最高, 其次分别为慢性肝炎、重型肝炎、急性肝炎, 前3组均与急性肝炎存在差异。Esmat等^[53]研究表明 *CagA* 与丙型肝炎相关的慢性肝炎及伴或不伴肝癌的肝硬化的进展有关, 且在晚期肝硬化患者中 *CagA* 阳性率明显高于早期肝硬化患者; 根据Boonyanugomol等^[54]报道 *CagA* 与肝胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CCA)和胆石症相关, 但在CCA中出现的概率明显高于胆石症($P < 0.05$), 差异有显著意义, *CagA* 与肝胆疾病密切相关, 特别是CCA, 考虑为 *CagA* 通过破坏细胞的增殖、凋亡以及促进炎症反应在CCA的发生中起重要作用。

8 结论

H. pylori *CagA* 通过多种途径在消化系统疾病的发生发展中起着重要作用, 虽然其致病机制尚未完全明确, 但随着研究的进展正在不断深入了解, 从而为消化性疾病的防治提供理论依据及新的途径。

9 参考文献

- 1 Pereira-Lima JC, Marques DL, Pereira-Lima LF, Hornos AP, Rota C. The role of *cagA* He-

licobacter pylori strains in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 643-647 [PMID: 15201576 DOI: 10.1097/01.meg.0000108340.41221.9e]

- 2 Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, Uff JS, Shepherd NA, Barr H, McNulty CA. The significance of *cagA*(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001; 49: 341-346 [PMID: 11511554 DOI: 10.1136/gut.49.3.341]
- 3 许树长, 张志强, 陈锡美, 叶元康, 王炳芳, 张东伟. 反流性食管炎患者的幽门螺杆菌感染. 同济大学学报 2005; 26: 45-48
- 4 Somi MH, Fattahi E, Fouladi RF, Karimi M, Bonyadi R, Baballou Z. An inverse relation between *CagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of erosive GERD. *Saudi Med J* 2008; 29: 393-396 [PMID: 18327366]
- 5 Miernyk K, Morris J, Bruden D, McMahon B, Hurlburt D, Sacco F, Parkinson A, Hennessy T, Bruce M. Characterization of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* genotypes among Alaskans and their correlation with clinical disease. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3114-3121 [PMID: 21752979 DOI: 10.1128/JCM.00469-11]
- 6 Fujiwara Y, Higuchi K, Tominaga K, Matsuo T, Watanabe T, Uchida T, Saeki Y, Arakawa T, Tarnawski A. Effect of *Helicobacter pylori* culture supernatant on acute reflux esophagitis in a rat model. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1611-1615 [PMID: 11813584]
- 7 Grande M, Cadeddu F, Villa M, Attinà GM, Muzi MG, Nigro C, Rulli F, Farinon AM. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 74 [PMID: 18601740]
- 8 刘继友. 64例反流性食管炎患者幽门螺杆菌检测结果分析. 内科 2012; 7: 366-367
- 9 Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2672-2676 [PMID: 16718751]
- 10 Hall W, Buckley M, Crotty P, O'Morain CA. Gastric mucosal mast cells are increased in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 363-369 [PMID: 15017654 DOI: 10.1053/S1542-3565(03)00184-8]
- 11 Mönnikes H, van der Voort IR, Wollenberg B, Heymann-Mönnikes I, Tebbe JJ, Alt W, Arnold R, Klapp BF, Wiedenmann B, McGregor GP. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Digestion* 2005; 71: 111-123 [PMID: 15785037 DOI: 10.1159/000084625]
- 12 牟春笋, 刘艳萍, 王进. 儿童功能性消化不良危险因素分析. 临床消化病杂志 2009; 21: 212-214
- 13 Arévalo-Galvis A, Trespalacios-Rangell AA, Otero W, Mercado-Reyes MM, Poutou-Piñales RA. Prevalence of *cagA*, *vacA*, *babA2* and *iceA* genes in *H. pylori* strains isolated from Colombian patients with functional dyspepsia. *Pol J Microbiol* 2012; 61: 33-40 [PMID: 22708344]
- 14 Vilaichone RK, Mahachai V, Tumwasorn S, Kachintorn U. *CagA* genotype and metronidazole resistant strain of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 46-48 [PMID: 21443709 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06652.x]
- 15 樊慧丽, 玉梅. 幽门螺杆菌感染及其相关疾病发病机

- 制的研究进展. 中国全科医学 2011; 14: 577-579
- 16 石云, 刘晓斐. 幽门螺杆菌与TH细胞应答的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志 2010; 26: 407-409
 - 17 Kido M, Watanabe N, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Azuma T, Chiba T. Dual roles of CagA protein in Helicobacter pylori-induced chronic gastritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 412: 266-272 [PMID: 21820415]
 - 18 Takamura A, Ito M, Imagawa S, Takata S, Tanaka S, Teixeira CR, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Helicobacter pylori cagA polymorphism and gastric inflammation: an international comparison between Japanese and Brazilian patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1051-1056 [PMID: 21736532 DOI: 10.3109/00365521.2011.598549]
 - 19 朱宝, 袁航, 奚惠芳, 王俊超. 幽门螺杆菌感染性胃炎患者胃黏膜组织CagA表达与其培养液中IL-6、IL-8及CRP水平的变化. 中华医院感染性杂志 2011; 21: 236-238
 - 20 张亚南, 黄柳桓, 康熙雄. 幽门螺杆菌毒力蛋白CagA诱导AGS细胞IL-8mRNA表达的研究. 中国实验诊断学 2012; 16: 571-574
 - 21 Zalewska-Ziob M, Adamek B, Strzelczyk JK, Gawron K, Jarzab B, Gubała E, Kula D, Krakowczyk Ł, Sieroń A, Wiczowski A. TNF-alpha expression in gastric mucosa of individuals infected with different virulent Helicobacter pylori strains. *Med Sci Monit* 2009; 15: BR166-BR171 [PMID: 19478694]
 - 22 原素梅, 郝素珍, 姚红, 崔雪萍, 刘俊. 幽门螺杆菌(Hp)相关性胃炎Hp密度及CagA基因对胃黏膜诱导型NOS表达的影响. 山西医科大学学报 2005; 36: 25-27
 - 23 李庭赞, 陈志潭, 孙丹莉, 孙士其. HP和CagA Hp与中国人慢性萎缩性胃炎、胃腺癌、消化性溃疡的关系. 临床内科学杂志 2001; 18: 28-30
 - 24 孟祥军, 吴建新, 李定国, 陆汉明. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜病理改变与细胞毒素相关蛋白及空泡毒素的关系. 临床内科杂志 2003; 20: 414-415
 - 25 Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, Hobbs SS, Krishna U, Delgado A, Mera R, Bravo LE, Schneider BG. CagA C-terminal variations in Helicobacter pylori strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 369-378 [PMID: 19456839 DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02811.x]
 - 26 Schneller J, Gupta R, Mustafa J, Villanueva R, Straus EW, Raffaniello RD. Helicobacter pylori infection is associated with a high incidence of intestinal metaplasia in the gastric mucosa of patients at inner-city hospitals in New York. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1801-1809 [PMID: 16944298 DOI: 10.1007/s10620-006-9167-4]
 - 27 Chuang CH, Yang HB, Sheu SM, Hung KH, Wu JJ, Cheng HC, Chang WL, Sheu BS. Helicobacter pylori with stronger intensity of CagA phosphorylation lead to an increased risk of gastric intestinal metaplasia and cancer. *BMC Microbiol* 2011; 11: 121 [PMID: 21619658 DOI: 10.1186/1471-2180-11-121]
 - 28 陆一峰, 宓晓鸣, 许学新. 根治幽门螺杆菌对胃黏膜萎缩及肠上皮化生的影响. 苏州大学学报 2010; 30: 851-852
 - 29 Hutton ML, Kaparakis-Liaskos M, Turner L, Cardona A, Kwok T, Ferrero RL. Helicobacter pylori exploits cholesterol-rich microdomains for induction of NF-kappaB-dependent responses and peptidoglycan delivery in epithelial cells. *Infect Immun* 2010; 78: 4523-4531 [PMID: 20713621 DOI: 10.1128/IAI.00439-10]
 - 30 Saha A, Hammond CE, Trojanowska M, Smolka AJ. Helicobacter pylori-induced H,K-ATPase alpha-subunit gene repression is mediated by NF-kappaB p50 homodimer promoter binding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G795-G807 [PMID: 18202112 DOI: 10.1152/aipgi.00431.2007]
 - 31 张静, 余菲菲, 陈月秀, 陈豪. 幽门螺杆菌CagA、opiA、iceA1基因的检测及其意义. 中国卫生检验杂志 2004; 14: 133-134
 - 32 Salehi Z, Jelodar MH, Rassa M, Ahaki M, Mollasalehi H, Mashayekhi F. Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 608-613 [PMID: 18612816 DOI: 10.1007/s10620-008]
 - 33 Tuncel IE, Hussein NR, Bolek BK, Arian S, Salih BA. Helicobacter pylori virulence factors and their role in peptic ulcer diseases in Turkey. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 235-238 [PMID: 20690562]
 - 34 Jafarzadeh A, Mirzaee V, Ahmad-Beygi H, Nemati M, Rezayati MT. Association of the CagA status of Helicobacter pylori and serum levels of interleukin (IL)-17 and IL-23 in duodenal ulcer patients. *J Dig Dis* 2009; 10: 107-112 [PMID: 19426392 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2009.00371.x]
 - 35 汪苏, 周建奖, 单可人, 赵燕, 谢渊. 幽门螺杆菌毒素相关蛋白CagA上调胃泌素基因表达. 中华微生物学及免疫学杂志 2009; 29: 976-980
 - 36 Delchier JC, Lamarque D, Levy M, Tkoub EM, Copie-Bergman C, Deforges L, Chaumette MT, Haioun C. Helicobacter pylori and gastric lymphoma: high seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2324-2328 [PMID: 11513169 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001]
 - 37 Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, Wu MS, Lin CW, Hsu PI, Cheng AL, Hsu PN. Translocation of Helicobacter pylori CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70: 5740-5748 [PMID: 20587516]
 - 38 Zhu Y, Wang C, Huang J, Ge Z, Dong Q, Zhong X, Su Y, Zheng S. The Helicobacter pylori virulence factor CagA promotes Erk1/2-mediated Bad phosphorylation in lymphocytes: a mechanism of CagA-inhibited lymphocyte apoptosis. *Cell Microbiol* 2007; 9: 952-961 [PMID: 17140404 DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00843.x]
 - 39 Hellmig S, Bartscht T, Fischbach W, Fölsch UR, Schreiber S. Interleukin-10 (-819 C/T) and TNF-A (-308 G/A) as risk factors for H. pylori-associated gastric MALT-lymphoma. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2007-2008 [PMID: 18338261 DOI: 10.1007/s10620-008-0231-0]
 - 40 Chen LT, Lin JT, Tai JJ, Chen GH, Yeh HZ, Yang SS, Wang HP, Kuo SH, Sheu BS, Jan CM, Wang WM, Wang TE, Wu CW, Chen CL, Su JJ, Whang-Peng J, Cheng AL. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1345-1353 [PMID: 16174856 DOI: 10.1093/jnci/dji277]
 - 41 Löffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, Stocsits C, Hackermüller J, Kretschmar AK, Burger R, Gramatzki M, Blumert C, Bauer K, Cvijic H, Ullmann AK, Stadler PF, Horn F. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood* 2007; 110: 1330-1333 [PMID: 17496199 DOI: 10.1182/

同行评价

本文较系统、全面的阐述了H. pylori CagA基因型与多种消化系统疾病的关系, 具有一定的临床价值。

- Blood-2007-03-081133]
- 42 Marquez RT, Wendlandt E, Galle CS, Keck K, McCaffrey AP. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G535-G541 [PMID: 20167875 DOI: 10.1152/ajpgi.00338.2009]
 - 43 徐兴福, 毕建萍. 中国居民CagA Hp感染与胃癌关系的Meta分析. *中国热带医学* 2006; 6: 2122-2123
 - 44 Targosz A, Brzozowski T, Pierzchalski P, Szczyrk U, Ptak-Belowska A, Konturek SJ, Pawlik W. Helicobacter pylori promotes apoptosis, activates cyclooxygenase (COX)-2 and inhibits heat shock protein HSP70 in gastric cancer epithelial cells. *Inflamm Res* 2012; 61: 955-966 [PMID: 22610150 DOI: 10.1007/s00011-012-0487-x]
 - 45 Winter F, Edaye S, Hüttenhofer A, Brunel C. Anopheles gambiae miRNAs as actors of defence reaction against Plasmodium invasion. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 6953-6962 [PMID: 17933784 DOI: 10.1093/nar/gkm686]
 - 46 李立平, 吴炜景, 吴伟洪, 赵亚刚. MiR-21、幽门螺杆菌CagA与胃癌相关性研究进展. *华南国防医学杂志* 2012; 26: 389-391
 - 47 Hatakeyama M. [H. pylori oncoprotein CagA and gastric cancer]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 1699-1704 [PMID: 23198548]
 - 48 Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, Rappuoli R, Covacci A, Ploegh HL. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9238-9243 [PMID: 21562218 DOI: 10.1073/pnas.1106200108]
 - 49 Isaeva GSh, Abuzarova ER, Valeeva IuV, Pozdeev OK, Murav'eva EV. [Helicobacter pylori in patients with disorders of hepatobiliary system]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2009; (2): 96-101 [PMID: 19459487]
 - 50 李东复, 卢琳琳, 杨贵贞. 幽门螺杆菌感染在肝硬化、肝癌高动力循环及胃黏膜病变中的作用. *中国免疫学杂志* 2005; 21: 877-879
 - 51 郑盛, 肖琼怡, 殷芳, 严晓会, 刘海. 幽门螺杆菌与原发性肝癌的相关性研究. *中国临床实用医学* 2010; 4: 83-84
 - 52 田莉. 探讨幽门螺杆菌血清CagA抗体与肝病患者的关系. *健康必读杂志* 2010; 8: 132
 - 53 Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S, Ela MA, Zalata K. Role of Helicobacter pylori in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J Viral Hepat* 2012; 19: 473-479 [PMID: 22676359 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01567.x]
 - 54 Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripan B, Chau-In S, Pugkhem A, Namwat W, Wongboot W, Kham-poosa B. Molecular analysis of Helicobacter pylori virulent-associated genes in hepatobiliary patients. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 754-763 [PMID: 23043664]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。