

幽门螺杆菌免疫根除的研究与治疗

朱振红, 唐旭东, 王凤云, 郭朋

■背景资料

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)作为微生物抗原, 其免疫原性和消化性溃疡、胃癌等的发生关系密切, 临床免疫根除治疗尤为重要。

朱振红, 中国中医科学院研究生院 北京市 100700
唐旭东, 王凤云, 郭朋, 中国中医科学院西苑医院 北京市 100091
朱振红, 主要从事中医内科学消化系统疾病方面的研究。
中医药行业科研专项基金资助项目, No. 201007006
作者贡献分布: 此课题由唐旭东与朱振红设计; 郭朋与王凤云参与评价; 论文写作由朱振红完成。
通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号院, 中国中医科学院西苑医院。txdly@sina.com
收稿日期: 2013-04-23 修回日期: 2013-08-05
接受日期: 2013-08-15 在线出版日期: 2013-09-18

Immune factors affecting eradication of *Helicobacter pylori*: Implications for immunotherapy

Zhen-Hong Zhu, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Peng Guo

Zhen-Hong Zhu, Graduate School, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Peng-Guo, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
Supported by: the Special Fund of TCM Scientific Research, No. 201007006
Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese, 1 Xiyuan Playground, Haidian District, Beijing 100091, China. txdly@sina.com
Received: 2013-04-23 Revised: 2013-08-05
Accepted: 2013-08-15 Published online: 2013-09-18

Abstract

In this paper, we discuss immune factors affecting eradication of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and analyze their implications for immunotherapy. By reviewing related literature and comparing with conventional pure acid suppression, we analyze factors related to the eradication of *H. pylori* from an immunological point of view and put forward new hypotheses concerning the development of oral *H. pylori* vaccines.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Immune analysis

Zhu ZH, Tang XD, Wang FY, Guo P. Immune factors affecting eradication of *Helicobacter pylori*: Implications

for immunotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(26): 2674-2678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2674>

摘要

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)免疫根除因素与临床治疗意义。与单纯抑酸杀菌作阳性对照, 并搜集相关文献给予总结归纳。从免疫学角度出发, 分析根除*H. pylori*相关因素, 为未来口服*H. pylori*疫苗提出新的假设。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 免疫分析

核心提示: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染产生的毒力因子和细胞黏附分子参与多种信号通路及免疫信号传导, 直接或间接引起免疫-炎症反应, 可导致胃炎及消化性溃疡病的发生, 目前, 有多种根除*H. pylori*的方法, 但由于*H. pylori*的耐药性的存在, 给治疗带来一定的阻力。免疫根治法是根据药物能直接的作用于*H. pylori*的致命靶位, 从而清除*H. pylori*而不会使病菌耐药性增加。免疫根治法处于不断发展的阶段, 本文重在探讨*H. pylori*免疫根除的新方法、新思路。

朱振红, 唐旭东, 王凤云, 郭朋. 幽门螺杆菌免疫根除的研究与治疗. 世界华人消化杂志 2013; 21(26): 2674-2678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2674>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染检出率逐年上升, 临床报道*H. pylori*相关疾病也从单一性到多元化转变。根除*H. pylori*已成为多数专家共识, 本文着重探讨*H. pylori*免疫根除因素与临床治疗意义, 为未来*H. pylori*疫苗根除提供新思路。

1 *H. pylori*相关免疫原性

*H. pylori*与乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等嗜

■同行评议者
蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院肿瘤生物诊疗中心

脏器性病毒, 皆因分布部位不同或形状、大小各异而命名。作为非自体抗原抗体复合物, 其免疫活性及其激发效应越来越引起人们的关注及研究。

1.1 *H. pylori*全细胞抗原 新近Raghavan等^[1]用甲醛灭活同种的和异种的*H. pylori*加上CT作为佐剂共同口服免疫被HpSSI株感染的C57BL/6小鼠, 得出具有治疗性免疫的结果。Losonsky等^[2]用失活*H. pylori*整个细胞疫苗和重组大肠杆菌热不稳定肠毒素[LT/(R192G)]口服免疫*H. pylori*血清阴性个体来研究B细胞特殊应答能否在胃黏膜*H. pylori*阴性对象中引出。看来*H. pylori*全菌抗原性研究价值不容忽视, 也为根除*H. pylori*研制疫苗奠定基础。

1.2 蛋白或酶亚型基因 从异物抗原特异靶位点出发, 有学者报告在胃窦上皮细胞内有一种糖脂受体可以与*H. pylori*结合。*H. pylori*可引起机体特异体液及细胞免疫, 机体产生的抗体识别*H. pylori*相关抗原, 其中包括尿素酶亚单位62 kDa和30 kDa, 56 kDa热休克蛋白和54 kDa鞭毛蛋白。分泌细胞毒素的菌株同时分泌128 kDa的蛋白质, 编码这种128 kDa蛋白质的基因被称为*cagA*, 此基因可能调控毒素表达^[3]。黏附素是*H. pylori*的重要毒力因素, 也是其定植于胃黏膜的物质基础^[4-7]。从黏附素出发寻找抗原, 从而在感染的初期就能通过阻断黏附防止感染而最终将*H. pylori*清除提供思路^[8]。de Jonge等^[9]学者通过豚鼠模型证实alpA、alpB缺陷对*H. pylori*的黏附定植十分不利。alpA的免疫原性在动物模型中已经有实验室证据。此外, 针对*H. pylori*脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对胃黏膜致癌性改变的免疫原性因素亦不可忽视^[10]。需要指出的是, 有人发现*H. pylori*感染者存在抗胃上皮的抗体, 一些抗*H. pylori* LPS的特异性单抗与人Lewis血型抗原交叉反应。关于*H. pylori*基因组全部DNA测序工作, 为人们从分子生物学方面认识并防治*H. pylori*, 提供新的方向。

1.3 *H. pylori*免疫耐药 关于*H. pylori*耐药的临床观察报告较多, 兹不赘述, 但针对特异靶位点变异而致*H. pylori*耐药的相关机制分析甚少。故对*H. pylori*免疫耐药的相关解释尚存在假设阶段。

2 自身免疫系统组成

*H. pylori*感染往往激活自身免疫系统应答, 诱发炎症反应。胃黏膜缺乏淋巴组织, 也缺乏像M细胞那样能呈递抗原和微生物的专职细胞, 提示

胃黏膜系统有其诱发原始免疫的特异性。

2.1 胃上皮细胞递呈 正常情况下胃黏膜不表达MHC II类分子, 病理情形下胃上皮细胞可作为CD4⁺T细胞的抗原呈递细胞。胃黏膜上皮细胞间质中存在层粘蛋白、纤维连接蛋白、胶原纤维和硫酸乙酰肝素等, 均可与*H. pylori*发生非特异性结合, 从而促进*H. pylori*在胃黏膜的定植。胃上皮细胞表达*H. pylori*相关抗原抗体受体, 研究显示, 由于长期炎症刺激, 暴露的细胞外基质成分, 如层黏素、IV型胶原和玻璃体结合蛋白可与*H. pylori*相关受体结合, 黏附在胃黏膜上的*H. pylori*由于多种黏附因子的存在形成“骨架结构”。正由于此, 保证了*H. pylori*的长期定植。

2.2 Th细胞辅助免疫 在*H. pylori*感染过程中, 通过对实验性*H. pylori*感染的动物及*H. pylori*慢性感染的人体研究, 发现*H. pylori*引起以Th1为主的浸润反应。由此推之, Th细胞相关T细胞受体可与之组成免疫复合物。Th系受相关因子刺激, 分泌生长因子, 辅助细胞免疫。

2.3 细胞因子参与 有研究发现纯化的*H. pylori*尿素酶还可诱导胃上皮细胞及中性粒细胞表达分泌促炎细胞因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等, 但对IL-8的分泌无诱导作用。已证实*H. pylori*感染与胃黏膜的IL-1、IL-6、IL-8及TNF- α 升高相关, 这些细胞因子可引起中性粒细胞的聚集和激活, 中性粒细胞在上皮间迁移并释放介质, 引起炎症反应。Th1反应可刺激IL-2、干扰素- γ 和其他炎症性细胞因子产生, 促进巨噬细胞和多形核细胞激活, 最终导致组织损伤。

2.4 体液免疫 有研究显示, 嗜酸乳杆菌可在胃黏膜诱发体液免疫和细胞免疫应答, 产生分泌性抗体slgA, 黏膜免疫中所产生的slgA可有效阻止*H. pylori*黏附^[11-13]。由于嗜酸乳杆菌等疫苗不能有效诱发黏膜免疫, 不能产生大量特异的slgA, 而slgA能够抗病毒、中和毒素及其他生物活性抗原, 这种自身免疫抑制效应使得抗*H. pylori*治疗难度增加, 故*H. pylori*不能彻底被根除^[14]。

3 单纯抑酸杀菌疗法与联合*H. pylori*免疫疗法阳性对照观察

3.1 数据统计 施纯礼采取三联疗法根除*H. pylori*, 对其药物经济学分析显示, 因药物剂量不同, 造成短期内抗*H. pylori*效果 $P<0.05$, 长期应用, *H. pylori*耐药不可忽视^[15]。杨洋对*H. pylori*感染患者服用抗*H. pylori*免疫球蛋白进行临床观

■研发前沿

*H. pylori*根除治疗多从三联、四联、序贯等入手, 就*H. pylori*疫苗机制研究少, 文献报道也较少, 目前*H. pylori*根除治疗仅靠定性诊断并药物治疗, 本文通过分析*H. pylori*相关免疫机制与发病因素, 提供*H. pylori*免疫治疗思路。

■相关报道

陈洪等编译发现 *H. pylori* 黏膜免疫可以治疗并预防 *H. pylori*, 对以后免疫根除治疗 *H. pylori* 指导临床有一定意义。

察, 结果显示, 试验组明显优于中药组 ($P < 0.01$), 与三联对照组无明显差异 ($P > 0.05$)^[16]。有研究针对抗 *H. pylori* 菌的重组蛋白抗原进行统计, 在所有构建的尿素酶B (urease B, UreB)、空泡毒素 (vacuolating cytotoxin A, VacA)、细胞毒素相关蛋白 I、黏附素、中性粒细胞激活蛋白、鞭毛蛋白 (FlaA) 和 FlaB 进行对照分析, 结果表明, UreB 作为候选抗原较佳, *H. pylori* 抗体阳性率可达 100%^[17]。由此推之, 联合 *H. pylori* 免疫疗法是序贯疗法、单独三四联质子泵抑制剂疗法后创新疗法, 其有效性尚待临床验证。

3.2 免疫疗法 有实验将 *ureB* 与 *omp11* 2 个基因进行融合, 并插入原核表达载体 pMAL-c2X 中, 构建 UreB-Omp11 融合蛋白的表达系统 TB1 (pMAL-c2X-ureB-omp11) 并获得了融合蛋白的高效表达, 其抗原性及免疫活性得到了最大程度保留, 对传统的重组体的构建方法是一个创新^[18]。何计国引入化学芳香环以 O,O-二甲基硫代磷酸氯和 4-羟基苯甲酸甲酯为原料合成半抗原 *H. pylori*^[19]。相关 *H. pylori* 免疫疗法有多种尝试, 就预防疫苗和治疗性疫苗就在诱导黏膜免疫时间上有很大差异, 针对重组疫苗如减毒沙门菌携带 *H. pylori* 抗原, 难以表达多种抗原, 也与全菌体疫苗差距大。理想性疫苗运用微胶囊运送保护性 *H. pylori* 抗原混合物加上强有效的黏膜佐剂, 或代表 O 群流行株表面表达主要保护性抗原的灭活全菌体混合物, 这一设想还有待实践证明其可行性^[20]。

4 根除 *H. pylori* 的临床的作用与意义

众所周知, *H. pylori* 为胃炎、消化性溃疡病以及胃癌的重要致病因素, *H. pylori* 直接诱导以及间接引起的免疫-炎症反应均参与胃炎及消化性溃疡病的发生。鉴于 *H. pylori* 存在的普遍性及不同人群感染率的差异性, 由此推测, 对 *H. pylori* 的细胞免疫应答可能是其中一个重要的致病因素, 同时也可能促进该菌的慢性感染。 *H. pylori* 免疫原性是由于菌株致病源的持续存在。其致细胞毒性称为 *H. pylori* 毒力因子。空泡/细胞毒素 (及其细胞毒素相关蛋白 CagA 蛋白)、定居因子 (尿素酶、鞭毛、粘附素)、趋化因子、热休克蛋白、脂多糖及生物胺等皆是刺激机体发生免疫应答的联合潜在因素。其异物免疫原性是其长期定植的前提和关键。

临床研究已显示, 在 *H. pylori* (-) 群体中, 胃黏膜 Th1 应答加强, 提示感染清除, 因此, *H. pylori* 感染与 Th2 应答有关, 而非感染者则具有较

强的 Th1 反应。最近对淋巴细胞增生及细胞因子的研究表明, *H. pylori* (+) 患者其细胞免疫低下, 其 Th1 反应受到抑制。另外, 阳性患者 MHC II 类抗原 (人类白细胞抗原 HLA-DR) 在局部也相应的表达增加, 与之相反, 白细胞结合素或白细胞功能相关性抗原-1 调控性表达受抑制。因此, *H. pylori* 免疫应答效应是其不易彻底根除及易复发的重要因素。总之, 进一步深入了解局部抗原免疫应答机制有助于揭示胃、十二指肠疾病的致病机制, 探索 *H. pylori* 免疫防治新途径。

临床中, *H. pylori* 感染可致儿童特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 的发病机制目前尚不清楚, 有报道称, *H. pylori* 与血小板的某些抗原性成分有交叉致机体产生血小板抗体, 或是诱导血小板某些表面抗原识别, 激活自身免疫技能。Russo 等^[21]报道在 24 例 ITP 中 8 例有 *H. pylori* 感染, 经抗 *H. pylori* 治疗后, 6 例血小板计数明显增加; 而无 *H. pylori* 感染者与 *H. pylori* 未清除者的血小板计数及血小板抗体均无改变, 说明 *H. pylori* 感染可能是 ITP 发病的直接因素。近年来的国内外研究表明 *H. pylori* 感染与特发性血小板减少性紫癜的发病存在一定的相关性^[22-25]。MN 是成人原发性肾病综合征的常见病理类型, 其发生发展被认为与慢性感染/肿瘤有关^[26-29]。能产生此种肾损害的肿瘤主要常见的是胃癌和肺癌。Wakashin 等^[30]对 3 例胃癌合并肾病综合征患者进行肾活检, 在肾小球皮下发现了 CEA 和抗 CEA 免疫复合物的沉积。魏氏发现合并症肺癌、卵巢癌等实体肿瘤 7 例, 与文献报道一致^[31-35]。另外, *H. pylori* 感染还可降低胃液中维生素 C 的浓度, 而维生素 C 的还原形式-抗坏血酸是促进高价铁吸收的强有力因子, 从而影响铁的吸收, 这也提示, *H. pylori* 感染可能是缺铁性贫血的一个致病因素^[36]。由此可知, *H. pylori* 根除存在其必要性。因此, 从免疫学角度出发, 深入研究根除 *H. pylori* 相关致命性靶位, 为研制黏膜免疫性疫苗及彻底根除 *H. pylori* 提供新思路。

有研究报道, *H. pylori* 介导炎症反应, 刺激免疫细胞引起黏膜一系列免疫炎症反应。IL-17 是一种新型促炎症细胞因子, IL-6 和转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 不仅参与炎症反应, 同时也是 Th17 细胞重要的分化调节因子^[37]。马健等^[38]研究发现 IL-17、IL-6、TGF- $\beta 1$ 表达于 CG 组织中的淋巴细胞膜和/或细胞浆中, 少量中性粒细胞也可见三者的表达。值得注意的是, *H. pylori* 的疫苗接种所引起的有效保护性免

疫反应与*H. pylori*感染所引起的自然免疫反应是不同的。*H. pylori*疫苗的保护性免疫除包括特异的抗体(IgG、IgA)反应外, 还存在非抗体依赖的细胞免疫等其他机制采用B细胞缺陷的*LMT*基因敲除小鼠进行实验, 发现无论是预防性或治疗性地用*H. pylori*抗原加LT佐剂免疫后都可获得抗螺杆菌的免疫保护效应^[39]。有资料显示, Cag致病岛(Cag-pathogenicity island, Cag-PAI)为*H. pylori*基因组中一段长约37-40 kb的核酸序列, 共编码27-31个蛋白^[40-43]。根据在cagA转运和IL-8诱导表达中的作用可将这些基因大致分为4类, 其中与cagA转运密切相关的包括cagT、cagY、cagV、cagM、cagL、cagX、cagH、cagC、cagV、cagδ、cagα、cagW、cagU、cagE、cagβ、cagZ以及cagl基因, 这些基因的缺失能够阻止cagA的转运^[44,45]。总之, cagE和cagβ具有良好的免疫反应性, 是潜在的药物靶点和诊断分析靶点^[46]。

值得指出的是, 近年来中医体质学说研究的发展为中医药开展*H. pylori*感染的防治提供了新思路。研究已表明, 气虚质、湿热质和阳虚质多见于*H. pylori*阳性患者; 平和质多见于*H. pylori*阴性患者。中医体质学认为体质的差异性在很大程度上决定着疾病的发生。正如张仲景提出的“四季脾旺不受邪”。既往研究认为*H. pylori*感染病机以正虚邪实, 虚实夹杂为主, 正虚是脾胃虚弱, 邪实为湿热蕴结。脾胃虚弱, 运化不利, 水湿内停, 酿成湿热。从上可以看出中医对*H. pylori*感染的认识与本研究结果是相符的。中医药防治*H. pylori*感染可以从中医体质学角度出发, 通过调理偏颇体质达到扶正祛邪的目的, 进一步发挥中医药的优^[47-52]。

5 参考文献

- Raghavan S, Hjulström M, Holmgren J, Svennerholm AM. Protection against experimental Helicobacter pylori infection after immunization with inactivated H. pylori whole-cell vaccines. *Infect Immun* 2002; 70: 6383-6388 [PMID: 12379718 DOI: 10.1128/IAI.70.11.6383-6388.2002]
- Losonsky GA, Kotloff KL, Walker RI. B cell responses in gastric antrum and duodenum following oral inactivated Helicobacter pylori whole cell (HWC) vaccine and LT(R192G) in H pylori seronegative individuals. *Vaccine* 2003; 21: 562-565 [PMID: 12531656 DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00259-1]
- 范学工, 夏华向. 幽门螺杆菌感染—基础与临床. 湖南: 科学技术出版社, 1997: 1-11
- 吴利先, 杨致邦, 林姗姗, 刘淼. 幽门螺杆菌临床株粘附素HpaA基因的克隆表达及在诊断中的价值. *中国人兽共患病杂志* 2004; 20: 275-278
- Odenbreit S, Faller G, Haas R. Role of the alpAB proteins and lipopolysaccharide in adhesion of Helicobacter pylori to human gastric tissue. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 247-256 [PMID: 12398215 DOI: 10.1078/1438-4221-00204]
- Azevedo M, Eriksson S, Mendes N, Serpa J, Figueiredo C, Resende LP, Ruvoën-Clouet N, Haas R, Borén T, Le Pendu J, David L. Infection by Helicobacter pylori expressing the BabA adhesin is influenced by the secretor phenotype. *J Pathol* 2008; 215: 308-316 [PMID: 18498114 DOI: 10.1002/path.2363]
- Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Imamura S, Ohno T, Sawai N, Ishimaru A, Imanishi J, Graham DY. Helicobacter pylori infection in mice: Role of outer membrane proteins in colonization and inflammation. *Gastroenterology* 2002; 123: 1992-2004 [PMID: 12454856 DOI: 10.1053/gast.2002.37074]
- 韩飞, 杨致邦. 幽门螺杆菌hp1188基因的原核表达. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 822-825
- 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 [PMID: 15096545 DOI: 10.1099/jmm.0.45551-0]
- Lembo A, Caradonna L, Magrone T, Mastronardi ML, Caccavo D, Jirillo E, Amati L. Helicobacter pylori infection, immune response and vaccination. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1: 199-208 [PMID: 12477286 DOI: 10.2174/1568008013341190]
- Gu Q, Song D, Zhu M. Oral vaccination of mice against Helicobacter pylori with recombinant Lactococcus lactis expressing urease subunit B. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56: 197-203 [PMID: 19453750 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2009.00566.x]
- Scheppler L, Vogel M, Zuercher AW, Zuercher M, Germond JE, Miescher SM, Stadler BM. Recombinant Lactobacillus johnsonii as a mucosal vaccine delivery vehicle. *Vaccine* 2002; 20: 2913-2920 [PMID: 12126902 DOI: 10.1016/S0264-410X(02)00229-3]
- Grangette C, Müller-Alouf H, Goudercourt D, Geoffroy MC, Turneer M, Mercenier A. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant Lactobacillus plantarum. *Infect Immun* 2001; 69: 1547-1553 [PMID: 11179325 DOI: 10.1128/IAI.69.3.1547-1553.2001]
- 朱丽芳, 龙北国, 罗军, 姜容, 范宏英. 高效表达幽门螺杆菌黏附素Hp0410的嗜酸乳杆菌重组菌株的构建. *南方医科大学学报* 2010; 30: 334-337
- 施纯礼. 3种方案根除幽门螺杆菌的药物经济学分析. *临床合理用药* 2010; 3: 21-22
- 杨洋. 抗Hp免疫球蛋白治疗Hp感染患者临床观察. *白求恩医学院学报* 2004; 2: 153-154
- 邵浙新, 严杰. 临床菌株中幽门螺杆菌主要蛋白抗原的表达及感染者血清抗体水平的调查. *中华流行病学杂志* 2004; 25: 820
- 赵玉霞, 杨国俊, 章涵, 段广才, 郝园林. 幽门螺杆菌UreB-Omp11融合蛋白的表达、纯化与免疫学活性检测. *郑州大学学报* 2009; 44: 125-129
- 姜盼盼, 陈晨, 李招慧, 何计国. 有机磷农药共性结构人工抗原的合成与鉴定. *卫生研究* 2009; 38: 649-652
- 陈洪, 刘晶星. 抗幽门螺杆菌黏膜疫苗的前景. *2004; 27: 14-17*
- Russo G, Miraglia V, Branciforte F, Matarese SM, Zecca M, Bisogno G, Parodi E, Amendola G, Giordano P, Jankovic M, Corti A, Nardi M, Farruggia P, Battisti L, Baronci C, Palazzi G, Tucci F, Ceppi S, Nobili B, Ramenghi U, De Mattia D, Notarangelo

■应用要点

鉴于*H. pylori*免疫根除治疗与药物治疗对照相关性, 临床上可以考虑联合*H. pylori*免疫疗法, 减少大量长时间应用抗生素引起的耐药, 提高患者的生活质量。同时, 也为未来临床提供新思路。

■同行评价

本文立意新颖,关于H. pylori免疫根除疗法,有一定临床指导意义。

- 22 Stasi R, Provan D. Helicobacter pylori and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 206-211 [PMID: 19074084 DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.26]
- 23 Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, Zanetti F, Pizzolo G. Efficacy of Helicobacter pylori eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2002; 87: 1177-1179 [PMID: 12414347]
- 24 Asaumi N, Masuda K, Yoshida C, Kiguchi T, Niiya M, Niiya K, Tanimoto M. [Helicobacter pylori eradication based upon a drug sensitivity test effectively increased platelet count in a patient with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44: 480-482 [PMID: 12931570]
- 25 刘蕾, 王凌云, 胡晓彦. 抗幽门螺杆菌结合经典疗法治疗ITP血小板计数变化观察. *内蒙古中医药* 2013; 7: 69-70
- 26 Numata A, Akimoto T, Toshima M, Iwazu Y, Otani N, Miki T, Sugase T, Saito O, Hamano Y, Takemoto F, Ueda Y, Muto S, Kusano E. Membranous nephropathy in an HIV-positive patient complicated with hepatitis B virus infection. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 769-773 [PMID: 21713374 DOI: 10.1007/s10157-011-0477-2]
- 27 Sugimoto T, Furukawa T, Maeda T, Somura M, Uzu T, Kashiwagi A. Marked reduction of proteinuria after eradication of gastric Helicobacter pylori infection in a patient with membranous nephropathy: coincidental or associated? *Intern Med* 2007; 46: 1483-1484 [PMID: 17827856 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0200]
- 28 王瑞石, 刘志红, 陈燕. 肾小球膜性病变的病因分析及流行病学特点. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2006; 15: 416-421
- 29 邵枫, 魏日胞, 白雪源, 王远大, 陈香美. 幽门螺杆菌感染与膜性肾病的相关性研究. *中国中西医结合肾病杂志* 2013; 14: 413-415
- 30 Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, Shigematsu H, Okuda K. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78: 749-756 [PMID: 6986318]
- 31 Nunez S, Konstantinov KN, Servilla KS, Hartshorne MF, Williams WL, Gibel LJ, Tzamaloukas AH. Association between scleroderma, renal cell carcinoma and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2009; 71: 63-68 [PMID: 19203552]
- 32 Uramatsu T, Furusu A, Nishino T, Obata Y, Kanamoto Y, Komuro S, Ito M, Taguchi T, Kohno S. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. *Intern Med* 2010; 49: 585-588 [PMID: 20228596 DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2762]
- 33 Ito C, Akimoto T, Nakazawa E, Komori S, Sugase T, Chinda J, Takahashi H, Ioka T, Muto S, Kusano E. A case of cervical cancer-related membranous nephropathy treated with radiation therapy. *Intern Med* 2011; 50: 47-51 [PMID: 21212573 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4341]
- 34 Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 39-58 [PMID: 18790651 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003]
- 35 时昭红, 刘浩. 幽门螺杆菌感染与胃癌. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3327-3331
- 36 Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49: 330-334 [PMID: 11511552 DOI: 10.1136/gut.49.3.330]
- 37 Morishima N, Mizoguchi II, Hermann B, Thomas B. Two dimensional speckle traples. *Heart* 2011; 96: 716-722
- 38 马健, 王涛, 马春红, 孟饮颖, 周长宏. 慢性胃炎病人IL-17、IL-6和TGF-β1的表达及意义. *齐鲁医学杂志* 2013; 28: 139-144
- 39 Blanchard TG, Czinn SJ, Redline RW, Sigmund N, Harriman G, Nedrud JG. Antibody-independent protective mucosal immunity to gastric helicobacter infection in mice. *Cell Immunol* 1999; 191: 74-80 [PMID: 9918689 DOI: 10.1006/cimm.1998.1421]
- 40 Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879 DOI: 10.1056/NEJMra020542]
- 41 Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-773 [PMID: 11285290 DOI: 10.1172/JCI12672]
- 42 Fischer W. Assembly and molecular mode of action of the Helicobacter pylori Cag type IV secretion apparatus. *FEBS J* 2011; 278: 1203-1212 [PMID: 21352490 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08036.x]
- 43 Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333 [PMID: 10334982 DOI: 10.1126/science.284.5418.1328]
- 44 Fischer W, Püls J, Buhrdorf R, Gebert B, Odenbreit S, Haas R. Systematic mutagenesis of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol* 2001; 42: 1337-1348 [PMID: 11886563 DOI: 10.1046/j.1365-2958.2001.02714.x]
- 45 Selbach M, Moese S, Meyer TF, Backert S. Functional analysis of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island reveals both VirD4-CagA-dependent and VirD4-CagA-independent mechanisms. *Infect Immun* 2002; 70: 665-671 [PMID: 11796597 DOI: 10.1128/IAI.70.2.665-671.2002]
- 46 官雅楠, 肖迪, 张建中. 幽门螺杆菌CagA转运相关蛋白CagE、Cagδ及Cagβ的克隆表达及免疫反应性分析. *中国病原生物学杂志* 2013; 8: 393-396
- 47 高文, 胡伏莲. 幽门螺旋杆菌感染与胃肠道外疾病. *中国医刊* 2007; 42: 22-27
- 48 王琦. 论中医体质研究的3个关键问题(下). *中医杂志* 2006; 47: 329
- 49 中华中医药学会. ZYYXH/T157-2009中医体质分类与判断. 北京: 中国中医药出版社, 2009
- 50 徐军平, 李维旭, 傅纛, 资晓飞. 幽门螺杆菌感染与中医体质的相关性研究. *内蒙古中医药* 2013; 5: 130-131
- 51 王琦. 中医体质学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 36-41
- 52 陆为民, 潘琳, 吴静. 体质学说对中医药治疗幽门螺旋杆菌感染的启示. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3432-3435

编辑 黄新珍 电编 闫晋利

