

肝螺旋杆菌感染与原发性肝癌相关性的研究进展

蒋旗, 黄衍强, 黄赞松

蒋旗, 广西医科大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530021

黄衍强, 右江民族医学院微生物学和免疫学教研室 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科 广西壮族自治区百色市 533000

蒋旗, 在读硕士, 主要从事肝癌基础与临床的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 科教自0542119

广西教育厅重点课题基金资助项目, No. 201202ZD078

广西卫生厅课题基金资助项目, No. Z2010082

作者贡献分布: 本文综述由蒋旗完成; 黄衍强与黄赞松审校。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城东路98号, 右江民族医学院消化疾病研究所附属医院消化内科. huangzansong@hotmail.com

电话: 0776-2846532, 2825103

收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-03-18

接受日期: 2014-04-04 在线出版日期: 2014-05-18

Relationship between *Helicobacter hepaticus* infection and hepatocellular carcinoma

Qi Jiang, Yan-Qiang Huang, Zan-Song Huang

Qi Jiang, Graduate College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Yan-Qiang Huang, Department of Microbiology and Immunology, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, No. 0542119; the Focal Topic Foundation of Guangxi Education Department, No. 201202ZD078; the Health Department Foundation of Guangxi, No. Z2010082

Correspondence to: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huangzansong@hotmail.com

Received: 2014-02-24 Revised: 2014-03-18

Accepted: 2014-04-04 Published online: 2014-05-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) has a high incidence worldwide, with a low diagnostic rate in the early period and therefore a high death rate. Causes for some cases of liver cancer are not completely clear. The finding that the rate of liver cancer in male A/Jr mice is significantly higher

makes researchers realize that *Helicobacter hepaticus* may cause HCC in human beings. To get a new perspective for exploring causes of liver cancer, this paper introduces the biological nature of and detecting methods for *Helicobacter hepaticus*, as well as the relationship between *Helicobacter hepaticus* infection and HCC. *Helicobacter hepaticus* infection may play an important role in some HCC cases.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter hepaticus*; Hepatocellular carcinoma; Relationship

Jiang Q, Huang YQ, Huang ZS. Relationship between *Helicobacter hepaticus* infection and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(14): 1959-1965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1959.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i14.1959>

摘要

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)全球发病率高, 早期诊断率低, 死亡率高, 部分肝癌患者的病因仍不十分明确, 随着A/Jr小鼠感染肝螺旋杆菌(*Helicobacter hepaticus*, Hh)后致雄性小鼠肝癌发生率明显升高现象的发现, 人们开始思考是否存在肝螺旋杆菌感染人群致人类肝癌的发生率升高, 为肝癌的病因提供一个新的视野, 本文简述了Hh生物特性、检测方法、与肝癌的相关性及致病机制, 研究表明肝螺旋杆菌可能在部分原发性肝癌中充当着十分重要的角色。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝螺旋杆菌; 原发性肝癌; 相关性

核心提示: 肝螺旋杆菌(*Helicobacter hepaticus*, Hh)无论在动物实验或人类研究都可能参与原发性肝癌的发病过程, 其可能机制是: (1)Hh自身及其代谢产物的影响; (2)Hh感染继发炎过程中释放多种细胞因子、一氧化氮和自由基等多因素协同作用。

■背景资料

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)部分病因尚不十分明确, 肝螺旋杆菌(*Helicobacter hepaticus*, Hh)感染动物模型导致动物HCC的发病率增高, 同时HCC患者的肝脏、胆汁、胆囊组织发现Hh DNA, 提示Hh可能参与HCC的发病, 因此, 对Hh感染与HCC的相关性研究成为热点。

■同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

蒋旗, 黄衍强, 黄赞松. 肝螺旋杆菌感染与原发性肝癌相关性的研

■ 研发前沿

肝螺旋杆菌的检测方法, 如何提高肝螺旋杆菌检测的特异性, 还有肝螺旋杆菌致肝癌的可能作用机制, 目前最主要的难点是肝螺旋杆菌的体外培养技术。

究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(14): 1959-1965 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1959.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i14.1959>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球范围内是一种常见导致死亡的恶性肿瘤, 在一些地区占癌症相关的死因的首位^[1], 我国为HCC的高发区, 死亡率在消化系统肿瘤中排名第2位, 城市中仅次于肺癌, 农村仅次于胃癌^[2-4], 遗传和环境因素与HCC的发生密切相关, 在美国, 乙型肝炎、丙型肝炎、酒精导致的肝硬化为HCC发生主要病因; 我国病毒性肝炎和肝硬化、黄曲霉素及饮用水污染为主要病因, 但是仍有多达30%危险因素是不清楚的^[5]. 自从1983年Marshall和Warren从慢性胃炎患者胃黏膜中培养出一种弯曲的细菌, 于1989年这种弯曲菌被证实命名为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)^[6]. 越来越多的螺杆菌株被鉴定, 目前至少有30种以上从哺乳动物及鸟类胃肠道或肝脏分离出来, 被分为胃螺杆菌和肠肝螺杆菌^[7], 它们能致人或动物肝、胆、肠疾病. 肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*, *Hh*)定植于小鼠下消化系统, 包括盲肠、结肠及肝胆系统, 可引起所系小鼠: A/Jcr、C3H/HeNcr、SJL/Ncr发生活动性肝炎, 并可引起敏感小鼠肝癌的发生^[8-10]. 1994年国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)将*H. pylori*列为I类致癌因子^[11], *Hh*与*H. pylori*具有许多相同的特性, 对宿主持续性感染, 导致慢性炎症, 同时慢性炎症均可导致癌症的发生^[12]. 近年来的研究发现*Hh*感染可能与肝癌的发生有一定的相关性^[13], 使人们联想是否也存在*Hh*-肝炎-肝癌模式, 许多研究证实HCC患者能检测到螺杆菌DNA^[14-16], 尤其是*Hh* DNA在原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化患者的肝脏、胆汁、胆囊组织中发现^[17]. 因此对*Hh*与HCC的相关关系的研究是十分必要, 将对肝癌的病因研究提供新的视野.

1 *Hh*生物特性

*Hh*为革兰阴性菌, 在暗视-相差显微镜下, 细菌弯曲呈螺旋状, 具有动力, 长1.5-5.0 μm , 宽约0.2-0.3 μm , 电镜下表现为表面光滑, 胞浆周围无纤维, 典型表现为菌体两端各含一条带鞘的鞭毛, *Hh*为微需氧菌, 对营养培养条件要求高, 一般在哥伦比亚培养基或布氏肉汤培养基上能良

好生长, 生长较缓慢, 需要3-7 d, 可见1-2 mm针尖样透明菌落, 无明显溶血, 为防杂菌生长, 培养基中常需加入万古霉素、多黏菌素B、两性霉素等, 与*H. pylori*一样能产生尿素酶、过氧化氢酶、氧化酶, 但不同*H. pylori*是能将氮化物还原成硝酸盐及和水解吡啶酸盐, 对甲硝唑敏感, 对头孢及萘啶酸耐药. Suerbaum等^[18]对*Hh* ATCC51449进行全基因组测序发现, *Hh*是一个含有1799146(G+C所占比例为35.9%)环状染色体, 比*H. pylori* 26695和J99稍大^[19](1.64和1.67 Mbp), 预测能编码1875个蛋白, 缺乏一些*H. pylori*熟知的毒力因子, 如黏附素、VacA、和cag致病岛, 但具有与空肠弯曲菌相似的黏附蛋白1(periplasmic solute-binding protein 1, PEB1)及细胞致死膨胀毒素, 同时具有一个71 kb肝螺杆菌基因岛1(*Hh* genomic island 1, *HHGI1*)能编码IV分泌系统的基本组件和其他毒力蛋白.

2 *Hh*的检测手段

作为金标准的细菌培养, 目前虽然通过各种努力和方法却未能从人肝脏组织中培养出*Hh*, 人们推测*Hh*在肝脏中生长使之丧失了人工培养基成活的能力或许是*Hh*一过性菌血症未能在肝脏组织中存留, 给*Hh*在肝脏疾病的诊断中带来了困难. 目前对*Hh*主要的诊断方法为特异性16S rRNA PCR技术, rRNA是所有细菌进化最保守的遗传物质, 被称之为细菌的“分子化石”, 对细菌rRNA序列进行比较是鉴别细菌种系最有价值的方法^[20], 但Fox等^[21]报道从感染*Hh*的小鼠培养阳性仅有11.5%, 而使用PCR测定却有66.6%. 同时许多研究表明肝脏组织中*H. pylori* 16S rRNA阳性, 但*H. pylori*血清学检测阴性^[22], 所以16S rRNA PCR的可信度大大减低了. 目前免疫血清学抗体检测广泛的运用于病毒性肝炎的诊断中, 但抗-*Hh*抗体存在低的特异性, 一些实验证实螺杆菌属可能存在一些相同的抗原^[23], 这样就可能出现血清学交叉反应, 使可信度下降, Ananieva等^[24]使用*H. pylori*抗体去除其他可能引起抗*Hh*抗体产生交叉反应的抗原, 提高特异性; Shimoyama等^[25]使用Western blot方法证实*Hh*可引起人类胆道及胰腺疾病; Murakami等^[26]使用特异性单克隆II-*Hh*-51抗体检测肝脏组织中*Hh*感染情况; 我国高正琴等^[27]以毒力基因*flaB*、*ureA*、*cdtB*和*cdtC*作为靶基因, 建立*Hh*的多重PCR检测方法, 为*Hh*流行病学调查提供了有利的科学工具.

3 *Hh*感染与HCC相关性研究

3.1 动物研究 动物实验研究对理解人类疾病提供一个坚实的基础, 螺杆菌属能感染几乎所有的脊椎动物, 包括人类. 不同的螺杆菌寄生在不同的部位, 包括胆总管、胆囊、肝内胆管和肝脏^[28]. 1992年, 美国国家癌症研究所的Frederick癌症研究和发展中心, 在小鼠体内发现一种新型的慢性活动性肝炎, 同时肝癌的发生率明显升高, 这种疾病不能用目前已知的致病源所解释, 一般认为小鼠肝脏肿瘤多为化学致癌物质所诱发, 所以起初人们主要集中在化学物质的研究, 经过排除所有可能致癌物质后通过病理组织学检测发现100%♂小鼠患有活动性肝炎^[8,29], 同时这种肝炎可以通过接种患病小鼠的肝脏组织匀浆而被传染, 最后通过特殊的银染方法发现一种大小、形态如同螺杆菌的病原体存在动物的肠道和肝脏组织, 并通过生化检测、DNA测序、及电镜观察, 证实与*H. pylori*相关的新的螺杆菌属, 1994年他被命名为*Hh*^[8,29], 从而打开了研究*Hh*的序幕. *Hh*也能引起其他鼠类慢性活动性肝炎和肝肿瘤, 如C3H/HeNCr、SJL/NCr、Balb/c AnNCr和SCID/NCr. 根据Koch法则, 成功的复制出*Hh*感染A/Jr小鼠导致慢性活动性肝炎同时显著地增加肝肿瘤的发生的动物模型, 实验表明肝脏最早的组织形态学损伤是在2-6 mo, 表现为肝局灶性坏死和亚急性非化脓性炎症, 到6-10 mo, 慢性损伤加重, 包括卵圆细胞增殖、淋巴细胞浸润、胆道炎、肝脏增大^[21], 尽管没有观察到肝癌的发生^[21]. 但是, 另一个实验中, 有一只雌性瑞士韦斯特小鼠演变为肝癌^[30]; Rogers等^[31]研究感染*Hh*啮齿动物癌前病变的病理机制时发现, 除了雄性易感外, 感染*Hh*时的年龄也是疾病发生的一个关键因素; Alexis García等^[32]使用13只A/J和C57BL/6杂交小鼠F1实验发现, 其中三只雄性小鼠感染*Hh* 18 mo患上了肝癌. 我国高正琴等^[33]在2008-01, 对CBL57/6小鼠进行细菌学培养、血清学试验、多重PCR检测、病理组织学检查等方法进行鉴别, 并对细菌的分子生物学特征进行分析, 成功分离出一种能产生多种毒素的细菌, 经鉴别为*Hh*(HHm0801), 这是中国首次从小鼠中分离出的*Hh*, 为进一步研究该菌及展开流行病学调查提供了坚实的基础; 丁聪等^[34]调查了上海及周边地区实验大小鼠螺杆菌携带情况, 结果表明平均35.8%小鼠*Hh* 16S rRNA PCR阳性.

3.2 人类研究 螺杆菌与人类肝脏疾病存在多发

方面的联系已经进行评估, 尤其是*H. pylori*, 临床研究关注幽门螺杆菌在肝性脑病的作用, 是导致肝性脑病的发生或是加重肝性脑病, 对螺杆菌属在肝胆疾病的作用同样感兴趣, *Hh*感染A/Jr小鼠雄性鼠易发生肝癌与人类HCC男性高发相吻合, 是否同样存在螺杆菌感染致肝癌或促进肝癌发生同样值得关注. Al-Soud等^[35]通过回顾性分析肝肠螺杆菌菌株DNA在HCC及胆管癌组织及癌旁组织的表达, 其中HCC12例, 胆管癌13例, 患者来源于低乙型肝炎、丙型肝炎患病率和低肝癌发病率地区, 同时选取24例肝脏良性病变作为对照, 通过使用螺杆菌基因特异性PCR, 及使用PCR方法分析其他肠杆菌、拟杆菌属、乳酸杆菌属、肠球菌属, 如果特异性螺杆菌PCR阳性患者再通过变性梯度凝胶电泳及DNA测序, 结果表明, HCC有7例(58%)、胆管癌有8例(63%)螺杆菌基因特异性PCR阳性, 而对照组3例阳性(12.5%), 两组相比 $P<0.01$, 同时其他肠道细菌仅有1例在HCC组、1例在对照组(4%), 通过使用变性梯度凝胶电泳及DNA测序发现PCR产物, 与螺杆菌相似率达90%, 实验表明螺杆菌属与肝脏致癌作用有关, 而非其他常见的肠道细菌; Pandey等^[36]用MATE分析评价螺杆菌属是否可能增加肝胆癌症的风险, 从PubMed、斯高帕斯、及谷歌数据库收集了15篇关于螺杆菌属和肝胆癌症的综述, 5篇是单一群体组研究, 10篇是病例对照研究, 病例对照组累积病例达205例, 其中115例(56%)螺杆菌是阳性, 而单组病例达263例, 其中仅有53例(20%)螺杆菌是阳性, 结果表明病例对照组螺杆菌阳性明显高于单一群体组研究, 累计优势比8.72(95%CI: 4.78-15.91, $Z = 7.07$, $P<0.00001$). 这有足够的依据表明螺杆菌属在肝胆致癌过程中充当了一个积极的角色; 我国黄燕等^[37]对38例肝癌组织、15例肝硬化、12例慢性肝炎、15例肝良性肿瘤采用聚合酶链反应(PCR)扩增螺杆菌16S rRNA检测螺杆菌, 扩增产物经Southern杂交证实, 结果: 52.6%(20/38)的肝癌组织中发现螺杆菌存在, 而非肝癌组无一例阳性($P<0.01$). 提示螺杆菌与肝癌可能存在一定的联系; 林英豪等^[38]对47例原发性肝细胞癌及24例结肠直肠癌肝转移患者胆汁使用PCR及DNA测序进行螺杆菌属及*Hh*特异性16S rRNA检测, 同时使用酶联免疫吸附法检测胆汁中*Hh*抗体, 结果发现12例(占25.5%)原发性肝细胞癌患者胆汁中检测*Hh*特异性16S rRNA, 15例(占31.9%)患者胆汁中检测出*Hh*抗体, 而对照组

■ 相关报道

我国学者覃月秋在*H. pylori*与原发性肝癌相关性研究的文献中提到*H. pylori*感染肝脏组织的病因学意义, 指出:*H. pylori*感染在肝炎向肝硬化、肝癌发展起到桥梁或协同作用, 这个机制可能同样适合*Hh*与HCC.

■创新盘点

目前HCC病因的研究主要集中在病毒感染, 细菌感染病因研究不多, 特别是Hh与HCC的研究比较少。

只有1例(占4.2%)检测出Hh特异性16S rRNA, 其中3(占12.5%)例患者胆汁中检测出Hh抗体, 提示Hh可能参与HCC的发病机制。同时吉林大学的学者对50例HCC患者进行Hh血清抗体学检测, 结果发现50%的患者血清学抗体阳性, 而肝脏良性肿瘤组为仅7.7%, 正常肝组织为6.3%($P<0.001$)具有统计学意义; 同时对25例Hh血清抗体阳性患者行Hh 16S rRNA检测, 发现9例阳性(占36%); 这9例患者中有4例表达Hh *cdtB* 基因, 而肝良性肿瘤及正常肝组织中未发现表达^[39]。

4 Hh进入肝脏的途径

Hh通过口-口传播, 使Hh通过胃、十二指肠、胆总管、肝总管、肝内胆管到达肝脏成为可能, Hh通过这条途径必须与胆汁接触, 胆汁由胆盐、胆固醇、胆色素及无机盐等组成, 其中胆汁酸具有两种不同的形式: 结合型胆汁酸和非结合型胆汁酸, 使得它具有不同抗菌效价, 其中非结合型胆汁酸抗菌能力更强, Okoli等^[40]通过体外实验证实Hh上调分子伴侣GrpE和GroEL对抗胆汁酸对细胞蛋白和细胞膜的损害及在胆汁作用下可以通过上调*flaAB*、*galU*和*pilA*基因利于细菌的定植, 同时通过改变能量代谢等适应胆汁环境而存活, 证实Hh能在胆汁中生存提供了依据, 由此推测Hh可能通过胆管逆流进入肝脏; 我国学者陈东风等^[41]在人胆囊炎患者的胆囊中检测出螺杆菌属, 为这一途径提供有利的证据, 同时一些实验表明螺杆菌属能产生菌血症^[42,43], 通过肝静脉进入肝脏。

5 Hh致肝癌的可能机制

Hh致肝癌的确切机制尚未明了, 现有研究资料认为Hh在肿瘤中的作用机制包括: (1)Hh自身及其代谢产物的影响; (2)Hh感染继发炎症过程中释放多种细胞因子、一氧化氮和自由基等多因素协同作用^[44]。同时许多研究表明慢性感染或其他一些肝脏损害在肿瘤的发生机制和途径是多样性^[45], 目前认为, 癌基因与抑癌基因在肝癌的发生中起到重要的作用^[46]。Hh可能通过以下参与肝癌的发生: (1)Hh感染AJr及C57BL6两种不同的鼠系, 表现出不同的病理特点, 与C57BL6小鼠相比在AJr小鼠的肠道菌群较少, 同时表现较轻的肠道反应, 而且主要定植在AJr小鼠的肝脏中, 导致慢性活动性肝炎或肝癌, 表明Hh导致肝癌可能与宿主易感因素^[47]及调控转录的*IKBKJ*

基因、促炎基因*Ccl5*、*Cd44*上调、主要组织相容性复合体基因增加F1小鼠对Hh的易感性有关^[34]; (2)Hh表达热休克蛋白70, 从而导致自身免疫性肝炎的发生^[48], 从而诱导肝癌中表皮生长因子, 转化生长因子, 细胞周期蛋白cyclinD1原癌基因高表达, 而细胞周期蛋白cyclinD1研究表明参与肿瘤的发生、发展, 被认为是一种原癌基因, 在进展期肝癌中cyclinD1扩增及高表达, 表明可能参与肝癌的发生^[49]; (3)Hh还可以诱导Th1型免疫反应, 提高血清IgG2a水平, 并在体外刺激动物脾单核细胞增多, 这也可能与肝癌的发生有关^[50]; (4)Fox等^[51]研究Hh引起AJr小鼠慢性增殖性肝炎的同时, 采用5-溴脱氧核苷渗入法进行研究, 结果发现实验小鼠肝细胞的增殖指数明显高于对照组, 尤其是雄性小鼠, Nyska等^[52]采用增殖细胞核抗原免疫组化染色法及TUNEL法对感染HhB6C3F1肝动力学改变研究, 感染Hh并导致肝炎的小鼠细胞增殖率及凋亡率高于对照组, Hh可能通过破坏肝细胞增殖及凋亡的平衡而导致肝癌的发生; (5)Hh能分泌细胞致死膨胀毒素cdt, 包括3个亚型cdtA、cdtB、cdtC^[53], 同时cdtB被证实具有脱氧核糖核酸酶I活性, cdt影响细胞周期^[54], 从而可能促发肿瘤的形成, 还有虽然Hh不同*H. pylori*缺乏*cag*致病岛, 但具有一个71 kb基因区(HHG11)能编码IV分泌系统的基本组件和其他毒力蛋白^[18], 可能直接致细胞损害而促进肝脏肿瘤的形成。

6 结论

Hh感染也许对肝癌的发生、发展有重要的作用。Hh可能通过不同的作用机制导致或促进HCC的发生, 然而迄今的研究资料表明仅为初步探讨, 对肝癌组织Hh存在的研究主要依赖于螺杆菌16S rRNA和DNA测序, 很多研究表明, 螺杆菌属16S rDNA序列不够长, 对螺杆菌种系内亚群的鉴别不够灵敏^[55], 所以仍不能明确肝癌组织中是*H. pylori*充当着致病因子还是Hh、或是其他肝肠螺杆菌, 同时Hh是导致肝癌的病因, 还是促进乙型肝炎或丙型肝炎的病程或是协同致病仍然不是十分清楚, 对于慢性肝病患者的, 我们应该更加全面的寻找病因, 不要局限于病毒性肝炎、酒精性肝炎等常见病因的考虑, 应综合是否存在有螺杆菌属感染, 尤其是Hh感染及Hh与肝病的基础研究进一步深入, 以阐明致病机制。目前Hh感染与肝癌之间的确切关系如何? 其确切作用机制如何? Hh感染与嗜肝病毒在肝癌的发生

过程中的相互关系如何? 如何从肝组织中分离培养出 Hh 并建立相应的动物模型? 如何解决这些问题我们还有大量的实验研究工作要做。随着这些实验研究的不断深入开展, Hh 感染与肝癌的关系就将进一步阐明, 这将为抗感染和疫苗注射防治肝癌可能提供实验理论依据。

7 参考文献

- Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211, v [PMID: 15831268 DOI: 10.1016/j.cld.2004.12.009]
- Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW. Liver cancer incidence and mortality in China, 2009. *Chin J Cancer* 2013; 32: 162-169 [PMID: 23489585 DOI: 10.5732/cjc.013.10027]
- 叶胜龙. 2013年肝癌领域新进展. 中华肝脏病杂志 2014; 22: 2-4
- 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状. 时珍国医国药 2012; 23: 2851-2853
- Davila JA, Petersena NJ, Nelson HA, El-Serag HB. Geographic variation within the United States in the incidence of hepatocellular carcinoma. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 487-493 [PMID: 12812824 DOI: 10.1016/S0895-4356(02)00605-4]
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315 [PMID: 6145023 DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6]
- Yokota K, Kita M, Okada H, Matsushita O, Oguma K. [New Helicobacters other than *H. pylori*]. *Nihon Rinsho* 2013; 71: 1374-1379 [PMID: 23967666]
- Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ, Gorelick PL, Nagashima K, Gonda MA, Gilden RV. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel Helicobacter species. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1222-1227 [PMID: 8040890 DOI: 10.1093/jnci/86.16.1222]
- Ward JM, Anver MR, Haines DC, Benveniste RE. Chronic active hepatitis in mice caused by Helicobacter hepaticus. *Am J Pathol* 1994; 145: 959-968 [PMID: 7943185]
- Stout MD, Kissling GE, Suárez FA, Malarkey DE, Herbert RA, Bucher JR. Influence of Helicobacter hepaticus infection on the chronic toxicity and carcinogenicity of triethanolamine in B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol* 2008; 36: 783-794 [PMID: 18812577 DOI: 10.1177/0192623308322312]
- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186 [PMID: 12374879 DOI: 10.1056/NEJMra020542]
- 覃月秋, 黄赞松. 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌研究进展. 右江民族医学院学报 2011; 33: 514-515
- Rocha M, Avenaud P, Ménard A, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P, de Magalhães Queiroz DM, Mégraud F. Association of Helicobacter species with hepatitis C cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma. *Gut* 2005; 54: 396-401 [PMID: 15710989 DOI: 10.1136/gut.2004.042168]
- Murakami K. Infection of Helicobacter species and liver disease. *J Gastroenterol* 2012; 47: 724-725 [PMID: 22492219 DOI: 10.1007/s00535-012-0584-1]
- Krüttgen A, Horz HP, Weber-Heynemann J, Vucur M, Trautwein C, Haase G, Luedde T, Roderburg C. Study on the association of Helicobacter species with viral hepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes* 2012; 3: 228-233 [PMID: 22572832 DOI: 10.4161/gmic.19922]
- Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadström T. Identification of Helicobacter pylori and other Helicobacter species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-1076 [PMID: 10698999]
- Suerbaum S, Josenhans C, Sterzenbach T, Drescher B, Brandt P, Bell M, Droge M, Fartmann B, Fischer HP, Ge Z, Horster A, Holland R, Klein K, König J, Macko L, Mendz GL, Nyakatura G, Schauer DB, Shen Z, Weber J, Frosch M, Fox JG. The complete genome sequence of the carcinogenic bacterium Helicobacter hepaticus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7901-7906 [PMID: 12810954 DOI: 10.1073/pnas.1332093100]
- 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, Wathley 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 [PMID: 9252185 DOI: 10.1038/41483]
- Gray MW, Sankoff D, Cedergren RJ. On the evolutionary descent of organisms and organelles: a global phylogeny based on a highly conserved structural core in small subunit ribosomal RNA. *Nucleic Acids Res* 1984; 12: 5837-5852 [PMID: 6462918 DOI: 10.1093/nar/12.14.5837]
- Fox JG, Li X, Yan L, Cahill RJ, Hurley R, Lewis R, Murphy JC. Chronic proliferative hepatitis in A/JCr mice associated with persistent Helicobacter hepaticus infection: a model of helicobacter-induced carcinogenesis. *Infect Immun* 1996; 64: 1548-1558 [PMID: 8613359]
- Castéra L, Pedeboscq A, Rocha M, Le Bail B, Asencio C, de Lédighen V, Bernard PH, Laurent C, Lafon ME, Capdepon M, Couzigou P, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Mégraud F, Ménard A. Relationship between the severity of hepatitis C virus-related liver disease and the presence of Helicobacter species in the liver: a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7278-7284 [PMID: 17143941]
- Nilsson I, Lindgren S, Eriksson S, Wadström T. Serum antibodies to Helicobacter hepaticus and Helicobacter pylori in patients with chronic liver disease. *Gut* 2000; 46: 410-414 [PMID: 10673306 DOI: 10.1136/gut.46.3.410]
- Ananieva O, Nilsson I, Vorobjova T, Uibo R, Wadström T. Immune responses to bile-tolerant helicobacter species in patients with chronic liver

■应用要点

综述 Hh 与HCC的相关性研究进展, 对了解 Hh 的生物学性质、检测方法及可能的致病机制有全面的认识, 对HCC患者临床病因寻找提供新的线索。

■同行评价

Hh感染和原发性肝癌的相关性研究并不多见,此文选题较为新颖,内容完整,可以补充广大临床研究工作人员的知识。

- diseases, a randomized population group, and healthy blood donors. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1160-1164 [PMID: 12414744]
- 25 Shimoyama T, Takahashi R, Abe D, Mizuki I, Endo T, Fukuda S. Serological analysis of *Helicobacter hepaticus* infection in patients with biliary and pancreatic diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 Suppl 1: S86-S89 [PMID: 20586873 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06224.x]
 - 26 Murakami K, Takahashi R, Ono M, Watanabe K, Okimoto T, Kodama M, Abe D, Kimura M, Fujioka T. Serodiagnosis of *Helicobacter hepaticus* infection in patients with liver and gastrointestinal diseases: western blot analysis and ELISA using a highly specific monoclonal antibody for *H. hepaticus* antigen. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1120-1126 [PMID: 21656014 DOI: 10.1007/s00535-011-0414-x]
 - 27 高正琴, 张强, 贺争鸣, 刑进, 岳秉飞, 冯育芳. Hh多重PCR的检测方法的建立和应用. *中国人兽共患病学报* 2008; 18: 891-894
 - 28 Solnick JV, Schauer DB. Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 59-97 [PMID: 11148003 DOI: 10.1128/CMR.14.1.59-97.2001]
 - 29 Fox JG, Dewhirst FE, Tully JG, Paster BJ, Yan L, Taylor NS, Collins MJ, Gorelick PL, Ward JM. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1238-1245 [PMID: 8051250]
 - 30 Fox JG, Yan L, Shames B, Campbell J, Murphy JC, Li X. Persistent hepatitis and enterocolitis in germfree mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1996; 64: 3673-3681 [PMID: 8751916]
 - 31 Rogers AB, Boutin SR, Whary MT, Sundina N, Ge Z, Cormier K, Fox JG. Progression of chronic hepatitis and preneoplasia in *Helicobacter hepaticus*-infected A/JCr mice. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 668-677 [PMID: 15513910 DOI: 10.1080/01926230490524247]
 - 32 García A, Ihrig MM, Fry RC, Feng Y, Xu S, Boutin SR, Rogers AB, Muthupalani S, Samson LD, Fox JG. Genetic susceptibility to chronic hepatitis is inherited codominantly in *Helicobacter hepaticus*-infected AB6F1 and B6AF1 hybrid male mice, and progression to hepatocellular carcinoma is linked to hepatic expression of lipogenic genes and immune function-associated networks. *Infect Immun* 2008; 76: 1866-1876 [PMID: 18285497 DOI: 10.1128/IAI.01044-07]
 - 33 高正琴, 岳秉飞, 贺争鸣. 首次从中国小鼠中分离到Hh及鉴定. *中国人兽共患病学报* 2009; 25: 210-213
 - 34 丁聪, 冯洁, 谢建云, 高诚, 胡建华. 两种方法对上海及周边地区实验小鼠螺杆菌携带情况的调查. *中国比较医学杂志* 2011; 12: 66-69
 - 35 Abu Al-Soud W, Stenram U, Ljungh A, Tranberg KG, Nilsson HO, Wadström T. DNA of *Helicobacter* spp. and common gut bacteria in primary liver carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 126-131 [PMID: 18083084 DOI: 10.1016/j.dld.2007.09.011]
 - 36 Pandey M, Shukla M. *Helicobacter* species are associated with possible increase in risk of hepatobiliary tract cancers. *Surg Oncol* 2009; 18: 51-56 [PMID: 18715780]
 - 37 黄燕, 范学工, 陈永平, 汤立军. 肝癌组织中16SrRNA基因检测. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 878-881
 - 38 林英豪, 王亚东, 熊婧, 付金金. Hh感染与人类原发性肝细胞癌相关性研究. *现代消化及介入诊疗* 2013; 18: 63-66
 - 39 Yang J, Ji S, Zhang Y, Wang J. *Helicobacter hepaticus* infection in primary hepatocellular carcinoma tissue. *Singapore Med J* 2013; 54: 451-457 [PMID: 24005452 DOI: 10.11622/smedj.2013153]
 - 40 Okoli AS, Raftery MJ, Mendz GL. Effects of human and porcine bile on the proteome of *Helicobacter hepaticus*. *Proteome Sci* 2012; 10: 27 [PMID: 22533459 DOI: 10.1186/1477-5956-10-27]
 - 41 陈东风, 胡铭, 易萍, 刘为纹, 房殿春, 曹红. 人胆囊炎标本中幽门螺杆菌的检出及意义. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1814-1817
 - 42 Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B, Koksall V, Kut MS, Yapici F, Gercekoglu H, Demirtas MM. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 116-123 [PMID: 16183317 DOI: 10.1016/j.ijid.2004.10.008]
 - 43 Kilic A, Onguru O, Tugcu H, Kilic S, Guney C, Bilge Y. Detection of cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* DNA in arterial walls with grade III atherosclerosis by PCR. *Pol J Microbiol* 2006; 55: 333-337 [PMID: 17416070]
 - 44 覃月秋, 黄赞松. 幽门螺杆菌感染与原发性肝癌相关性研究. *中国医药科学* 2011; 1: 47-49
 - 45 Nissen NN, Menon V, Bresee C, Tran TT, Annamalai A, Poordad F, Fair JH, Klein AS, Boland B, Colquhoun SD. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 626-632 [PMID: 21843263 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00342.x]
 - 46 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. *医学综述* 2012; 18: 4169-4172
 - 47 Whary MT, Cline J, King A, Ge Z, Shen Z, Sheppard B, Fox JG. Long-term colonization levels of *Helicobacter hepaticus* in the cecum of hepatitis-prone A/JCr mice are significantly lower than those in hepatitis-resistant C57BL/6 mice. *Comp Med* 2001; 51: 413-417 [PMID: 11924800]
 - 48 Ward JM, Benveniste RE, Fox CH, Battles JK, Gonda MA, Tully JG. Autoimmunity in chronic active *Helicobacter* hepatitis of mice. Serum antibodies and expression of heat shock protein 70 in liver. *Am J Pathol* 1996; 148: 509-517 [PMID: 8579113]
 - 49 李启炯, 宋军民, 陆敏, 刘芳芳, 邢宝才. CyclinD1在肝细胞癌中的表达及与肝细胞癌患者预后的关系. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012; 6: 355-360
 - 50 Biswas A, Liu YJ, Hao L, Mizoguchi A, Salzman NH, Bevins CL, Kobayashi KS. Induction and rescue of Nod2-dependent Th1-driven granulomatous inflammation of the ileum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14739-14744 [PMID: 20679225 DOI: 10.1073/pnas.1003363107]
 - 51 Cahill RJ, Foltz CJ, Fox JG, Dangler CA, Powrie F, Schauer DB. Inflammatory bowel disease: an immunity-mediated condition triggered by bacterial infection with *Helicobacter hepaticus*. *Infect Immun* 1997; 65: 3126-3131 [PMID: 9234764]
 - 52 Nyska A, Maronpot RR, Eldridge SR, Haseman JK, Hailey JR. Alteration in cell kinetics in control B6C3F1 mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Toxicol Pathol* 1997; 25: 591-596 [PMID: 9437804 DOI: 10.1177/019262339702500609]
 - 53 Young VB, Chien CC, Knox KA, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG. Cytolethal distending toxin in avian

- and human isolates of *Helicobacter pullorum*. *J Infect Dis* 2000; 182: 620-623 [PMID: 10915100 DOI: 10.1086/315705]
- 54 Liyanage NP, Manthey KC, Dassanayake RP, Kuszynski CA, Oakley GG, Duhamel GE. *Helicobacter hepaticus* cytolethal distending toxin causes cell death in intestinal epithelial cells via mitochondrial apoptotic pathway. *Helicobacter* 2010; 15: 98-107 [PMID: 20402812 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00749.x]
- 55 O'Rourke JL, Solnick JV, Neilan BA, Seidel K, Hayter R, Hansen LM, Lee A. Description of 'Candidatus *Helicobacter heilmannii*' based on DNA sequence analysis of 16S rRNA and urease genes. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 2203-2211 [PMID: 15545459 DOI: 10.1099/ijs.0.63117-0]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

