

幽门螺旋杆菌介导的自噬与胃癌发生机制的研究进展

王彬彬, 张方信, 马强

■背景资料

自噬是一种维持细胞内环境稳定的过程, 在肿瘤的不同时期其不同的作用。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌发生的机制之一, 其分泌的多种毒力因子损伤胃黏膜, 可能参与自噬过程引起在胃癌的发生发展。

王彬彬, 张方信, 马强, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科 甘肃省兰州市 730050

王彬彬, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81374019

作者贡献分布: 本文综述由王彬彬完成; 张方信审校; 马强主持的国家自然科学基金项目。

通讯作者: 张方信, 主任医师, 硕士生导师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路333号, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院消化内科。zhangfx59@126.com

电话: 0931-8995274

收稿日期: 2014-07-11 修回日期: 2014-08-11

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Helicobacter pylori-mediated autophagy and gastric carcinogenesis

Bin-Bin Wang, Fang-Xin Zhang, Qiang Ma

Bin-Bin Wang, Fang-Xin Zhang, Qiang Ma, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81374019

Correspondence to: Fang-Xin Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Chinese PLA, 333 Binhe South Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. zhangfx59@126.com

Received: 2014-07-11 Revised: 2014-08-11

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is closely related to the development of chronic gastritis, peptic ulcer, gastrointestinal metaplasia, and gastric carcinogenesis. *H. pylori* infection is multifactorial, including host genetic susceptibility, gene regulation, environmental factors and heterogeneity of *H. pylori* virulence factors. *H. pylori* adsorbs on the stomach wall through a variety of adhesion molecules, evades the host immune response through multiple virulence factors and defends against the killing effects of antibiotics killing through the capability of membrane resistance. Currently, the cooperative mechanisms between *H. pylori* and the human host have not yet been fully elucidated. Recent studies have shown that autophagy is an intracellular degra-

dation process through the formation of double-membrane autophagosomes and plays an important role in *H. pylori* infection. Understanding of the process and molecular mechanisms of autophagy in host cells caused by *H. pylori* virulence factors will help better understand gastric carcinogenesis related to *H. pylori*-induced autophagy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Autophagy; Gastric carcinogenesis; CagA; VacA

Wang BB, Zhang FX, Ma Q. *Helicobacter pylori*-mediated autophagy and gastric carcinogenesis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(28): 4294-4300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4294.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4294>

摘要

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃肠化生和癌症的发生发展密切相关。其感染是多因素的, 包括宿主的遗传易感性、基因调控、环境因素和*H. pylori*毒力因子的异质性。*H. pylori*通过多种黏附分子吸附于胃壁上, 毒力因子逃避宿主的免疫反应, 以及膜防御能力抵抗抗生素的杀伤, 但目前*H. pylori*和人类宿主之间成功合作的机制尚未完全被阐明。自噬是一种细胞内通过形成双膜自噬体的自我降解过程, 它在*H. pylori*感染的细胞内有重要作用。深入了解*H. pylori*毒力因子和宿主细胞之间的自噬过程及其分子机制, 对于*H. pylori*诱导的自噬相关胃癌开启新途径有重要意义。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 幽门螺旋杆菌; 自噬; 胃癌; CagA; VacA

核心提示: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染可以介导宿主细胞产生自噬, 并可以通过下调自噬蛋白逃避自噬。*H. pylori*产生的空泡毒素(vacuolating toxin)能在胃癌细胞中介导自

■同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

噬过程, 同样细胞毒素相关基因A抗原(cytotoxin-associated gene A antigen)也能通过自噬诱导胃癌的发生。

王彬彬, 张方信, 马强. 幽门螺旋杆菌介导的自噬与胃癌发生机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4294-4300
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4294.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4294>

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定植在人类胃壁的革兰氏阴性病原体。他的感染可引起多种胃肠疾病, 包括胃炎、消化性溃疡、胃恶性肿瘤和胃黏膜相关淋巴瘤等^[1,2]。*H. pylori*感染被认为是胃癌的危险因素之一, 但是否与胃癌发生、发展相关, 其详细机制尚不明确, 主要包括菌株特异性的细菌成分、炎症反应的复杂作用、宿主遗传的多样性、环境影响等^[3]。最近研究发现, *H. pylori*感染可诱导自噬发生巨自噬是真核细胞以维持细胞内环境稳定和对抗外界应激环境的一个保守过程^[4]。已有报道发现*H. pylori*通过下调自噬蛋白的表达以逃避自噬机制^[5]。宿主对*H. pylori*诱导自噬的不同应答增加了*H. pylori*发病机制的复杂性。本文综述了*H. pylori*如何通过自噬过程介导胃癌发病的机制, 从而为预防和治疗胃癌奠定新的思路。

1 *H. pylori*及其毒力因子

1.1 *H. pylori* *H. pylori*是螺旋线形、微需氧、革兰阴性、有鞭毛的细菌, 是最重要的人类病原体之一。尽管*H. pylori*感染呈现全球性发生, 但是在地域、遗传因素和社会经济因素影响下在发展中国家*H. pylori*感染的患病率比发达国家高很多。在童年时期, 其感染大多数是通过粪-口或口-口途径获得的。*H. pylori*的基因组在1997年被完全测序, 这促进了对*H. pylori*感染的生物学、病理学、免疫学进一步研究^[6]。*H. pylori*的基因组也只有大肠杆菌的基因组大小的三分之一, 这可能反映这种细菌的高度专业化^[7]。*H. pylori*与宿主细胞牢固结合的分子机制不仅令人惊奇, 而且他的代谢产物能够改变极端环境使其能够成功地生存, 与人类形成宿主共生的密切关系很值得研究。胃癌的发生与*H. pylori*介导的慢性胃炎密切相关, 包括多种细胞因子、自由基、微小RNA、基因突变及表观基因等^[8]。因此, *H. pylori*被认为是胃癌发生的主要危险因素之一, 1994年国际癌症研究机构已将*H. pylori*列为

I 类致癌物质^[9]。

1.2 *H. pylori*毒力因子 *H. pylori*产生多种毒力因子, 主要有细胞毒素相关基因A抗原(cytotoxin-associated gene A antigen, CagA)和空泡毒素(vacuolating toxin, VacA)^[10]。这些毒力因子具有高度异质性, 而这些差异在临床感染*H. pylori*的预后中具有重要作用。根据CagA和VacA两种细胞毒性蛋白表达和其致病毒力的不同, 临床上将*H. pylori*大致分为I型和II型, I型菌株(即产生CagA和VacA)与II型菌株(即缺少这两种细胞毒素)相比, 其感染的临床表现比较严重^[11]。

CagA是由CagA基因编码的蛋白质, 其基因位于*H. pylori*染色体上一个称作细胞毒素相关基因致病岛(cytotoxin-associated gene pathogenicity island, *cagPAI*)基因片段的一端^[12]。*cagPAI*还编码一个名为细菌IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS)的跨膜大分子结构, 以促进CagA和其他毒性因子转位到宿主胃上皮细胞中^[13,14]。一旦在宿主细胞内, CagA被Src和Abl激酶家族成员的酪氨酸磷酸化成谷氨酸-脯氨酸-异亮氨酸-酪氨酸-丙氨酸(glutamate-proline-isoleucine-tyrosine-alanine, EPIYA)序列^[15,16]。磷酸化后许多信号分子被激活, 导致主细胞的形态和细胞功能的改变, 包括细胞骨架聚合肌动蛋白、细胞间连接的破坏、炎症反应的调节以及诱导细胞凋亡^[17]。CagA的磷酸化形式也已显示诱导胃上皮细胞增殖和癌变的发生, 因此, CagA被认为是潜在的癌蛋白^[18]。

VacA是*H. pylori*产生的第2个与疾病风险增加相关的毒力因子, 他在慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌的发病机制中扮演重要作用。VacA是宿主细胞中具有高度免疫原性的毒素, 导致上皮细胞发生多种变化^[19]。VacA由T4SS分泌, 并通过内吞作用进入宿主细胞。一旦在细胞内活化, VacA在细胞内不断积累, 并诱导细胞凋亡^[20]。VacA能够破坏胃上皮细胞的紧密连接, 并在固有层将T细胞募集到感染部位, 其结果是T细胞增殖和效应功能均被抑制, 从而使细菌长久定植^[21]。VacA可以诱导树突状细胞(dendritic cell, DC)调节T细胞的活化^[22]。VacA通过活化核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和上调白介素8(interleukin-8, IL-8)的上调促进炎症反应, 抑制T细胞的活化而影响宿主的炎症反应^[23]。

2 自噬及其抗菌防御作用

自噬是发生在真核细胞中一种进化上保守的代

■ 研发前沿

近年来, 人们在肿瘤、炎症、应激等损伤的调控途径中均发现自噬现象, 其调控的分子机制过程极其复杂, 值得进一步深入研究。

■相关报道

Greenfield等最新研究也表明, *H. pylori*通过其分泌的空泡素等毒力因子阻止溶酶体的成熟破坏自噬产生致癌环境。

谢过程, 由此产生的分子可以被重复使用, 以帮助细胞适应细胞应激, 如营养缺乏, 或生长因子耗尽, 并维持细胞稳态^[24]。根据待降解物质传递给溶酶体过程的不同, 将自噬分为三种类型: 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬(以下称为自噬)的过程很复杂, 其特征是待降解物质被双膜结构包裹形成自噬体, 随后自噬体与溶酶体融合, 包裹物质进入溶酶体腔, 被溶酶体水解酶降解成小分子物质, 并通过膜通透释放到胞质中, 被细胞重新利用^[25]。

2.1 自噬的分子调控 自噬作用的分子机制是非常复杂的, 目前尚不能完全阐明。根据研究结果, 自噬的过程可以分解几个不同的阶段, 包括自噬泡的起始(前体的自噬)、延伸、成熟和物质的降解等。每个阶段涉及多个自噬相关基因(*autophagy-related genes*, *ATGs*)^[26]。

自噬体膜的来源及自噬体膜相关动力学的因素是复杂的, 尤其是他们初步形成的过程。首先, 在杯状突起的欧米伽小体上形成隔离膜, 即自噬囊泡, 因此, 自噬体在细胞质中脱颖而出^[27,28]。自噬囊泡的引发需要抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(*mammalian target of rapamycin*, *mTOR*)。这个过程的启动是从细胞质到内质网触发Unc51样激酶(*unc51-like kinase*, *ULK*)复合物的移位^[29,30]。接着, 磷脂酰肌醇-3-激酶(*phosphatidylinositol 3-kinases*, *PI3K*)复合物被招募到内质网。同时, 磷脂酰肌醇-3-磷酸(*phosphatidylinositol 3-phosphate*, *PI3P*)的生成带来了额外效应, 包括双含FYVE蛋白1(*double FYVE-containing protein 1*, *DFCP1*)和WD重复结构域磷酸肌醇交互(*WD-repeat domain phosphoinositide-interacting*, *WIPI*)家族蛋白也在自噬囊泡成核位点生成^[31,32]。自噬体膜的来源仍然是有争议的, 最近的研究表明还有其他膜的可能来源, 如高尔基体^[33]、线粒体^[34]和质膜^[35]。

自噬囊泡延伸需要两个泛素样共轭体系, 第一个是ATG5-ATG12-ATG16L1复合体, 第二个是微管相关蛋白轻链3(*microtubule-associated protein light chain 3*, *LC3*)-磷脂(*phosphatidylethanolamine*, *PE*)复合体^[26]。LC3-PE均在自噬体内外膜上表达。LC3有LC3-I和LC3-II两种形式, 而LC3-II被认为是唯一已知的自噬囊泡和自噬体的蛋白标志物, 他参与哺乳动物细胞的整个自噬过程^[36]。LC3-II可以通过透射电镜或者蛋白免疫印迹等方法检测, 已被广泛地用作自噬活性的特异性标志物^[37]。

自噬体形成和成熟之后, 则出现物质的降解。这个过程涉及自噬体与溶酶体外膜融合, 形成自噬溶酶体, 随后出现酸化, 释放溶酶体酶降解包含的物质。自噬溶酶体膜侧的细胞质LC3-II被去脂并回收, 而自噬囊泡腔测的LC3-II被降解, 降解产物如脂类、碳水化合物和氨基酸被释放到细胞质中再利用^[26]。

2.2 自噬在感染和免疫中的作用 近些年, 一些研究发现, 自噬激活和细菌感染之间存在联系。自噬由诱导病原菌产生的毒力因子如病原体相关分子、毒素及其他效应蛋白触发。(1)自噬作用限制了结核分枝杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。在人类细胞中结核分枝杆菌脂蛋白通过维生素D和功能的维生素D受体信号激活自噬防御系统抑制结核杆菌生长; 同时免疫相关GTP激酶家族M蛋白, 包括阳离子抗菌蛋白抗菌肽和自噬受体P62蛋白参与自噬途径, 加强对分枝杆菌的抗菌活性, 细菌被自噬体降解^[38]。而金黄色葡萄球菌通过Toll样受体2(*Toll-like receptor 2*, *TLR2*)介导JNK信号转导通路激活自噬, 促进病原体降解, 并且为金黄色葡萄球菌刺激巨噬细胞提供先天性免疫和自噬诱导的纽带^[39];(2)一些细菌能逃过自噬降解, 如李斯特菌和沙门氏菌。李斯特菌通过内化K蛋白(*internalin K*, *InlK*)招募主要穹窿蛋白(*major vault protein*, *MVP*)抑制自噬过程^[40]。沙门氏菌诱导黏附斑激酶(*focal adhesion kinase*, *FAK*)活化, 并通过Akt-mTOR信号通路抑制自噬, 促进他在巨噬细胞中的生存^[41];(3)一些细菌可以利用自噬小泡作为其细胞内的定位, 如无形体吞噬细胞通过改变细胞核通路在无溶酶体标志的膜内复制生存^[42]。而*H. pylori*感染可以介导宿主细胞产生自噬, 并可以通过下调自噬蛋白逃避自噬^[5]。

3 *H. pylori*介导的自噬与胃癌

自噬在*H. pylori*感染中的作用是非常复杂, 并且在感染的不同阶段可能有不同的功能。最初, 自噬可能作为宿主防御以消除入侵的细菌。Terebiznik等^[43]首次报道了胃腺癌上皮细胞(*gastric adenocarcinoma epithelial cells*, *AGS*)感染*H. pylori*而引发细胞自噬, 通过透射电镜观察细菌的超微结构来寻求证据, 采用蛋白免疫印迹验证胞浆中LC3-I向LC3-II转化, 并用免疫荧光显微镜可视化观察自噬相关标志蛋白LC3, 其结果显示, 与*H. pylori*感染敲除ATG5(*ATG5^{-/-}*)小鼠胚胎成纤维细胞的对照组相比, LC3在*H. pylori*

感染未敲除ATG5(ATG5^{+/+})小鼠胚胎成纤维细胞细胞中明显地增加, 而且与对照组相比, 在敲除ATG12的AGS细胞胞浆中GFP-LC3点状聚集和LC3- I 向LC3- II 转化的水平都下降^[43]. 同时他们还发现, VacA能够介导*H. pylori*自噬, VacA基因缺失突变体和其相对应细菌培养的上清液均不能诱导自噬体形成, 与未经VacA处理的对照组相比, 用纯化的VacA毒素孵育AGS细胞能够使GFP-LC3的点状聚集和LC3- I 到LC3- II 的转化均大大增加, 表明VacA的单独足以诱导自噬^[43]. 总之, 这些结果表明VacA诱导的自噬一个复杂的过程, VacA的降解限制了毒素对细胞损伤的程度, 从而保护宿主细胞免受*H. pylori*感染导致的损伤.

Yahiro等^[44]研究发现, 低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP1)通过VacA介导胃癌上皮细胞AZ-521自噬和凋亡的产生, 并且自噬过程与AGS中观察的结果相一致. 该研究通过siRNA敲除LRP1结果显示: VacA介导LC- II 的产生被抑制, 同时凋亡相关蛋白Caspase 3和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)被降解; 而LRP1相关VacA则诱导细胞自噬和凋亡的发生^[44]. 该研究通过电镜观察发现, VacA能促进受体型蛋白酪氨酸磷酸酶(receptor protein-tyrosine phosphatase, RPTP)- α 和RPTP- β 相关的空泡形成, 这些空泡的形成有赖于VacA通道的激活^[44]. 为了解VacA通道与VacA介导自噬之间的关系, 该研究通过氯离子通道抑制剂5-硝基-2-(3-苯丙氨基)苯甲酸[5-nitro-2-(3-phenylpropylamino)benzoic acid, NPPB]和4,4-二异硫氰基芪-2,2-二磺酸(4,4-diisothiocyanostilbene-2,2-disulphonic acid, DIDS)干预VacA的产生, 结果发现这些通道阻滞剂抑制LC3- II 的生成, 这表明通道的激活可能在LRP1依赖的自噬中至关重要^[44]. 同时还发现VacA诱导的自噬并没有被Caspase抑制剂阻断, 表明VacA与LRP1结合所介导的自噬先于细胞凋亡^[44]. 以上研究结果说明, VacA可以通过LRP1途径介导胃癌细胞发生自噬和凋亡, 但是其详细分子机制尚不明确, 需要进一步深入研究.

不仅仅是VacA能在胃癌细胞中介导自噬过程, 同样CagA也能通过自噬诱导胃癌的发生. Tsugawa等^[45]研究表明, VacA介导的自噬对细胞内CagA的调节中起重要作用. AGS细胞的感染*H. pylori*后, 细胞内CagA的水平随时间依赖

性降低, 而且CagA水平不受蛋白酶抑制剂影响, 但使用自噬抑制剂治疗后CagA水平显著增加, 采用电子显微镜或免疫标志自噬体内的CagA蛋白, 同样可得出CagA通过自噬发生降解的结论. Ishimoto等^[46]研究还发现CagA的积累发生在CD44阳性的胃癌干细胞样细胞中, 其自噬的抑制主要是由于活性氧和谷胱甘肽合成的升高所致. 这些结果表明, CagA在胃癌干细胞样细胞中的积累可能是*H. pylori*与胃癌之间的分子联系.

P62的持续表达与肿瘤的发生密切相关^[47]. Raju等^[48]研究发现, 长时间暴露于VacA毒素中, 则导致细胞自噬功能的紊乱, 进而会引起细胞内P62的蓄积; 与感染II型*H. pylori*的患者相比, 感染I型*H. pylori*的患者胃上皮表现出P62水平的高表达. P62的表达是胃黏膜炎症的独立危险因素之一, 而P62的蓄积可能是一种细菌因子, 但是相关数据尚未报道. 另外, 癌变过程中P62在核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)促进活性氧解毒基因转录过程中起重要作用. P62作为肿瘤抑制基因, 其升高可导致NRF2基因活化, 促使细胞的持续存活及进肿瘤的发生^[49]. 一项研究^[50]发现*H. pylori*参与NRF2/KEAP1信号通路, 同时CagA和热休克蛋白B能够参与AGS细胞的抗氧化作用, 并且能升高抗氧化酶的表达. 然而, P62和NRF2/KEAP1抗氧化通路在*H. pylori*介导的胃癌发生过程中的详细机制仍在研究当中.

除了*H. pylori*的毒力因子诱导的自噬作用外, *H. pylori*还采用其他策略来逃避或破坏自噬过程. Tang等^[5]研究证明, 小分子RNA MIR30B在各种人胃上皮细胞系(包括AGS)和*H. pylori*感染胃黏膜组织中高表达. 此现象似乎在*H. pylori*感染中是唯一的, 因为感染其他病原体, 如大肠杆菌菌株DH5 α 和0157:57, 或用自噬调节剂治疗, 如雷帕霉素和3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)不会对MIR30B表达有任何影响; MIR30B表达上调会导致*H. pylori*感染的宿主细胞的自噬下调时, 进而使得LC3- I 到LC3- II 的转换减少, 其结果可以提高*H. pylori*在宿主细胞中的生存和复制, 而且MIR30B的mRNA编码ATG12和BECN1两个重要的自噬蛋白, 已被确定他们是MIR30B的直接目标. 使用MIR30B的模拟剂和抑制剂结果显示, MIR30B可能下调ATG12和BECN1的表达; 但是在*H. pylori*感染阳性的人类样本中, MIR30B的表达水平与ATG12和BECN1的表达则成反比^[5].

■创新盘点

本文与其他相关文章不同之处在于*H. pylori*感染引起胃癌的机制不仅包括炎症介导细胞凋亡途径, 而且包括其分泌多种毒力因子介导的自噬过程.

■应用要点

通过研制各种自噬抑制剂或者其诱导剂,为胃癌的靶向治疗提供新策略。

Tang等^[5]报道了BECN1在*H. pylori*介导自噬过程中的作用。但这个结果似乎与Yahiro等^[44]报道的BECN1在VacA诱导自噬过程中没起到作用的结论相矛盾。这两项研究结果之间的差异可能是由于Yahiro等^[44]所使用的纯化VacA来自于*H. pylori*菌株60190,而Tang等^[5]使用*H. pylori*菌株26695作为自噬的“触发器”。而且这两项研究中使用不同的细胞系,分别为AZ-521和AGS。因此,*H. pylori*诱导的自噬可能与细菌菌株有关。另外,Tang等^[5]研究还发现,MIR30B的过度表达增加了*H. pylori*感染细胞中VacA依赖性液泡的形成。然而,对于在*H. pylori*感染破坏自噬和增加的空泡化之间的联系与分子基础仍不清楚,需要更深入一步的研究。

4 结论

在过去多年的研究中,*H. pylori*的发病机制不断更新,尤其是他在介导宿主的自噬过程中尤为重要。虽然主机和细菌等多个因素参与自噬过程,但是*H. pylori*介导自噬的详细分子机制是不明确的。由于细菌多方面的发病机制及其毒力因子(如CagA和VacA)的多效性,导致*H. pylori*和宿主细胞自噬机制之间的相互作用复杂性。细胞自噬打乱的后果是宿主损伤,为肿瘤的发生创造有利环境。然而,尽管对*H. pylori*介导的自噬以及对胃癌发生的影响有了更详细的了解,仍然有许多悬而未决的问题,如*H. pylori*引起的自噬相关研究处于起步阶段,仍有许多问题需待解答,如*H. pylori*是如何靶向介导宿主细胞自噬的? VacA介导自噬的详细机制是什么?在*H. pylori*感染过程中,P62的升高是通过NRF2/KEAP1通路促进癌变的吗?上述这些问题亟需解决,从而更好地了解*H. pylori*在胃癌发生、发展中的作用,并制定胃癌新的预防和治疗策略。

5 参考文献

- 1 Wang MY, Chen C, Gao XZ, Li J, Yue J, Ling F, Wang XC, Shao SH. Distribution of *Helicobacter pylori* virulence markers in patients with gastroduodenal diseases in a region at high risk of gastric cancer. *Microb Pathog* 2013; 59-60: 13-18 [PMID: 23583809 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.04.001]
- 2 Pereira WN, Ferraz MA, Zabaglia LM, de Labio RW, Orcini WA, Bianchi Ximenez JP, Neto AC, Payão SL, Rasmussen LT. Association among *H. pylori* virulence markers dupA, cagA and vacA in Brazilian patients. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 1 [PMID: 24456629 DOI: 10.1186/1678-9199-20-1]
- 3 Wroblewski LE, Peek RM. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol*

- Clin North Am* 2013; 42: 285-298 [PMID: 23639641 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.006]
- 4 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93 [PMID: 19653858 DOI: 10.1146/annurev-genet]
- 5 Tang B, Li N, Gu J, Zhuang Y, Li Q, Wang HG, Fang Y, Yu B, Zhang JY, Xie QH, Chen L, Jiang XJ, Xiao B, Zou QM, Mao XH. Compromised autophagy by MIR30B benefits the intracellular survival of *Helicobacter pylori*. *Autophagy* 2012; 8: 1045-1057 [PMID: 22647547 DOI: 10.4161/auto.20159]
- 6 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]
- 7 Blattner FR, Plunkett G, Bloch CA, Perna NT, Burland V, Riley M, Collado-Vides J, Glasner JD, Rode CK, Mayhew GF, Gregor J, Davis NW, Kirkpatrick HA, Goeden MA, Rose DJ, Mau B, Shao Y. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 1997; 277: 1453-1462 [PMID: 9278503]
- 8 Kalali B, Mejias-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. H. *pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 426309 [PMID: 24587595 DOI: 10.1155/2014/426309]
- 9 Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 449-490 [PMID: 16847081]
- 10 Cadamuro AC, Rossi AF, Maniezzo NM, Silva AE. *Helicobacter pylori* infection: host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1424-1437 [PMID: 24587619 DOI: 10.3748/wjg.v20.i6.1424]
- 11 Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995; 63: 94-98 [PMID: 7806390]
- 12 Bridge DR, Merrell DS. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* CagA and VacA toxins and disease. *Gut Microbes* 2013; 4: 101-117 [PMID: 23380646 DOI: 10.4161/gmic.23797]
- 13 Terradot L, Waksman G. Architecture of the *Helicobacter pylori* Cag-type IV secretion system. *FEBS J* 2011; 278: 1213-1222 [PMID: 21352491 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08037.x]
- 14 Backert S, Ziska E, Brinkmann V, Zimny-Arndt U, Fauconnier A, Jungblut PR, Naumann M, Meyer TF. Translocation of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol* 2000; 2: 155-164 [PMID: 11207572]
- 15 Selbach M, Moese S, Hauck CR, Meyer TF, Backert S. Src is the kinase of the *Helicobacter pylori* CagA

- protein in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002; 277: 6775-6778 [PMID: 11788577]
- 16 Tammer I, Brandt S, Hartig R, König W, Backert S. Activation of Abl by *Helicobacter pylori*: a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering. *Gastroenterology* 2007; 132: 1309-1319 [PMID: 17408661]
 - 17 Backert S, Tegtmeyer N, Selbach M. The versatility of *Helicobacter pylori* CagA effector protein functions: The master key hypothesis. *Helicobacter* 2010; 15: 163-176 [PMID: 20557357 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00759.x]
 - 18 Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 713-739 [PMID: 20930071 DOI: 10.1128/CMR.00011-10]
 - 19 Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol* 2012; 2: 92 [PMID: 22919683 DOI: 10.3389/fcimb.2012.00092]
 - 20 Rassow J, Meinecke M. *Helicobacter pylori* VacA: a new perspective on an invasive chloride channel. *Microbes Infect* 2012; 14: 1026-1033 [PMID: 22796385 DOI: 10.1016/j.micinf.2012.07.002]
 - 21 Müller A, Oertli M, Arnold IC. *H. pylori* exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. *Cell Commun Signal* 2011; 9: 25 [PMID: 22044597 DOI: 10.1186/1478-811X-9-25]
 - 22 Oertli M, Noben M, Engler DB, Semper RP, Reuter S, Maxeiner J, Gerhard M, Taube C, Müller A. *Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 3047-3052 [PMID: 23382221 DOI: 10.1073/pnas.1211248110]
 - 23 Takeshima E, Tomimori K, Takamatsu R, Ishikawa C, Kinjo F, Hirayama T, Fujita J, Mori N. *Helicobacter pylori* VacA activates NF- κ B in T cells via the classical but not alternative pathway. *Helicobacter* 2009; 14: 271-279 [PMID: 19674131 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00683.x]
 - 24 Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20: 460-473 [PMID: 23725295 DOI: 10.1089/ars.2013.5371]
 - 25 Shimizu S, Yoshida T, Tsujioka M, Arakawa S. Autophagic cell death and cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3145-3153 [PMID: 24566140 DOI: 10.3390/ijms15023145]
 - 26 Greenfield LK, Jones NL. Modulation of autophagy by *Helicobacter pylori* and its role in gastric carcinogenesis. *Trends Microbiol* 2013; 21: 602-612 [PMID: 24156875 DOI: 10.1016/j.tim.2013.09.004]
 - 27 Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and functions of autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 713-720 [PMID: 23817233 DOI: 10.1038/ncb2788]
 - 28 Karanasios E, Stapleton E, Manifava M, Kaizuka T, Mizushima N, Walker SA, Ktistakis NT. Dynamic association of the ULK1 complex with omegasomes during autophagy induction. *J Cell Sci* 2013; 126: 5224-5238 [PMID: 24013547 DOI: 10.1242/jcs.132415]
 - 29 Abounit K, Scarabelli TM, McCauley RB. Autophagy in mammalian cells. *World J Biol Chem* 2012; 3: 1-6 [PMID: 22312452 DOI: 10.4331/wjbc.v3.i1.1]
 - 30 Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res* 2014; 24: 24-41 [PMID: 24366339 DOI: 10.1038/cr.2013.168]
 - 31 Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 722-737 [PMID: 24064518 DOI: 10.1038/nri3532]
 - 32 Vural A, Kehrl JH. Autophagy in macrophages: impacting inflammation and bacterial infection. *Scientifica (Cairo)* 2014; 2014: 825463 [PMID: 24818040 DOI: 10.1155/2014/825463]
 - 33 Yen WL, Shintani T, Nair U, Cao Y, Richardson BC, Li Z, Hughson FM, Baba M, Klionsky DJ. The conserved oligomeric Golgi complex is involved in double-membrane vesicle formation during autophagy. *J Cell Biol* 2010; 188: 101-114 [PMID: 20065092 DOI: 10.1083/jcb.200904075]
 - 34 Hailey DW, Rambold AS, Satpute-Krishnan P, Mitra K, Sougrat R, Kim PK, Lippincott-Schwartz J. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell* 2010; 141: 656-667 [PMID: 20478256 DOI: 10.1016/j.cell.2010.04.009]
 - 35 Ravikumar B, Moreau K, Jahreiss L, Puri C, Rubinstein DC. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 747-757 [PMID: 20639872 DOI: 10.1038/ncb2078]
 - 36 Mijaljica D, Nazarko TY, Brumell JH, Huang WP, Komatsu M, Prescott M, Simonsen A, Yamamoto A, Zhang H, Klionsky DJ, Devenish RJ. Receptor protein complexes are in control of autophagy. *Autophagy* 2012; 8: 1701-1705 [PMID: 22874568 DOI: 10.4161/auto.21332]
 - 37 Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 2010; 140: 313-326 [PMID: 20144757 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.028]
 - 38 Jo EK. Autophagy as an innate defense against mycobacteria. *Pathog Dis* 2013; 67: 108-118 [PMID: 23620156 DOI: 10.1111/2049-632X.12023]
 - 39 Fang L, Wu HM, Ding PS, Liu RY. TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated RAW264.7 cells. *Cell Signal* 2014; 26: 806-814 [PMID: 24412754 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.12.016]
 - 40 Dortet L, Mostowy S, Samba-Louaka A, Gouin E, Nahori MA, Wiemer EA, Dussurget O, Cossart P. Recruitment of the major vault protein by *Listeria monocytogenes* strategy to avoid autophagy. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1002168 [PMID: 21829365 DOI: 10.1371/journal.ppat.1002168]
 - 41 Owen KA, Meyer CB, Bouton AH, Casanova JE. Activation of focal adhesion kinase by *Salmonella* suppresses autophagy via an Akt/mTOR signaling pathway and promotes bacterial survival in macrophages. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004159 [PMID: 24901456 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004159]
 - 42 Niu H, Yamaguchi M, Rikihisa Y. Subversion of cellular autophagy by *Anaplasma phagocytophilum*. *Cell Microbiol* 2008; 10: 593-605 [PMID: 17979984]
 - 43 Terebiznik MR, Raju D, Vázquez CL, Torbricks K, Kulkarni R, Blanke SR, Yoshimori T, Colombo MI, Jones NL. Effect of *Helicobacter pylori*'s vacuolating cytotoxin on the autophagy pathway in gastric epithelial cells. *Autophagy* 2009; 5: 370-379 [PMID: 19164948]
 - 44 Yahiro K, Satoh M, Nakano M, Hisatsune J, Isomoto H, Sap J, Suzuki H, Nomura F, Noda M, Moss J, Hirayama T. Low-density lipoprotein receptor-

■名词解释

细菌的IV型分泌系统(type IV secretion system, T4SS): 与细菌结合机制有关的一类分泌系统, 并且与细菌的生存和致病性密切相关。T4SS是一种跨膜的多亚基复合物, 通常包括一个由菌毛或其他表面纤维或蛋白质组成的分泌通道, 主要转运一些蛋白质和核糖蛋白复合物。

■同行评价

本研究紧扣当前
*H. pylori*与胃癌
研究热点,论点较
新,文笔通畅,参
考文献较新,值得
广大临床及病理
医师阅读。

- related protein-1 (LRP1) mediates autophagy and apoptosis caused by *Helicobacter pylori* VacA. *J Biol Chem* 2012; 287: 31104-31115 [PMID: 22822085 DOI: 10.1074/jbc.M112.387498]
- 45 Tsugawa H, Suzuki H, Saya H, Hatakeyama M, Hirayama T, Hirata K, Nagano O, Matsuzaki J, Hibi T. Reactive oxygen species-induced autophagic degradation of *Helicobacter pylori* CagA is specifically suppressed in cancer stem-like cells. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 764-777 [PMID: 23245321 DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.014]
- 46 Ishimoto T, Nagano O, Yae T, Tamada M, Motohara T, Oshima H, Oshima M, Ikeda T, Asaba R, Yagi H, Masuko T, Shimizu T, Ishikawa T, Kai K, Takahashi E, Imamura Y, Baba Y, Ohmura M, Suematsu M, Baba H, Saya H. CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc(-) and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* 2011; 19: 387-400 [PMID: 21397861 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.038]
- 47 Nezis IP, Stenmark H. p62 at the interface of autophagy, oxidative stress signaling, and cancer. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 786-793 [PMID: 22074114 DOI: 10.1089/ars.2011.4394]
- 48 Raju D, Hussey S, Ang M, Terebiznik MR, Sibony M, Galindo-Mata E, Gupta V, Blanke SR, Delgado A, Romero-Gallo J, Ramjeet MS, Mascarenhas H, Peek RM, Correa P, Streutker C, Hold G, Kunstmann E, Yoshimori T, Silverberg MS, Girardin SE, Philpott DJ, El Omar E, Jones NL. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote *Helicobacter pylori* infection in humans. *Gastroenterology* 2012; 142: 1160-1171 [PMID: 22333951 DOI: 10.1053/j.gastro.2012]
- 49 White E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 401-410 [PMID: 22534666 DOI: 10.1038/nrc3262]
- 50 Buommino E, Donnarumma G, Manente L, De Filippis A, Silvestri F, Iaquinto S, Tufano MA, De Luca A. The *Helicobacter pylori* protein HspB interferes with Nrf2/Keap1 pathway altering the antioxidant response of Ags cells. *Helicobacter* 2012; 17: 417-425 [PMID: 23066931 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2012.00973.x]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。